(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0104782
(43) 공개일자 2023년07월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) *C07D 513/04* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/437 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7015285
(22) 출원일자(국제) 2021년10월04일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년05월04일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/071692
(87) 국제공개번호 WO 2022/076973
국제공개일자 2022년04월14일
(30) 우선권주장
63/087,780 2020년10월05일 미국(US)

(71) 출원인
인라이븐 테라퓨틱스, 인크.
미국 80301-3319 콜로라도 볼더 룩아웃 로드 6200 플로어 1
(72) 발명자
리시카토스, 조셉 피.
미국 80301-3319 콜로라도 볼더 룩아웃 로드 6200 플로어 1 인라이븐 테라퓨틱스, 인크. 내
킨츠, 사무엘
미국 80301-3319 콜로라도 볼더 룩아웃 로드 6200 플로어 1 인라이븐 테라퓨틱스, 인크. 내
렌, 리
미국 80301-3319 콜로라도 볼더 룩아웃 로드 6200 플로어 1 인라이븐 테라퓨틱스, 인크. 내
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 **BCR-ABL 티로신 키나제 억제용 7-아자인돌 화합물**

(57) 요 약

본 개시내용은 Bcr-Abl 티로신 키나제 억제용 화합물 및 조성물, 상기 화합물 및 조성물의 제조 방법, 및 만성 골수성 백혈병 (CML)과 같은 다양한 암의 치료에서의 이의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/444 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/02 (2018.01)
C07D 487/04 (2022.08)
C07D 513/04 (2013.01)
A61K 2300/00 (2023.05)

명 세 서

청구범위

청구항 1

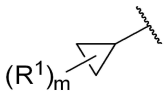
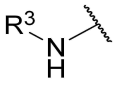
하기 화학식 (I)의 화합물:



(I)

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물로서, 여기서:

X는 N 또는 CR^8이고;

R^0은 기  또는  이고;

m은 0 내지 3의 정수이고;

각각의 R^1은 독립적으로 -D, -F, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알킬렌-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, -O-C_1-C_3 알킬렌-NR^4R^5, -O-C_1-C_3 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-OH, C_0-C_3 알킬렌-CN, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-OH, C_1-C_2 알킬렌-(4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_2 알킬렌-(4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_7 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5 또는 C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_7 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$이고, 여기서 R^1의 알킬, 알킬렌, 사이클로알킬렌, 및 헤테로사이클로알킬렌 모이어티는 1 내지 3개의 불소 원자 및/또는 1 내지 6개의 중수소 원자로 임의로 치환되고, 각각의 헤테로사이클릭 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_2-C_3 헤테로알킬로 임의로 치환되거나;

또는

두 개의 R^1은 이들이 부착된 탄소 원자 또는 탄소 원자들과 함께 취하여 3- 내지 7-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 질소 원자를 함유하고 여기서 질소 원자는 C_1-C_3 알킬로 임의로 치환되고;

R^2는 C_6-C_{14} 아릴 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 여기서 C_6-C_{14} 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴은 1 내지 5개의 R^6 기로 임의로 치환되고;

R^3은 -H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알킬렌-NR^4R^5, C_1-C_6 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_6 알킬렌-OH, C_1-C_3 알킬

렌-CN, C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬), C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-O-(C_1-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-O-(C_1-C_3 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-OH, C_1-C_3 알킬렌-(4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬), C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_7 헤테로사이클로알킬), C_1-C_3 알킬렌-(4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-(4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, (4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_7 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_7 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, 또는 (C_3-C_7 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5이고, 여기서 R^3의 알킬, 알킬렌, 사이클로알킬, 사이클로알킬렌, 헤테로사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬렌 모이어티는 1 내지 3개의 불소 원자, 1 내지 3개의 CN 기 및/또는 1 내지 6개의 중수소 원자로 임의로 치환되고 여기서 각각의 헤테로사이클릭 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, C_2-C_3 헤테로알킬, 4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, 또는 C_3-C_7 헤테로사이클로알킬로 임의로 치환되고;

각각의 R^4는 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬렌-CN, 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이고, 여기서 상기 C_1-C_3 알킬은 1 내지 6개의 중수소 원자로 임의로 치환되고;

각각의 R^5는 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬렌-CN, 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이고, 여기서 상기 C_1-C_3 알킬은 1 내지 6개의 중수소 원자로 임의로 치환되고;

$R^{4'}$와 $R^{5'}$의 각 쌍은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 독립적으로 3- 내지 7-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 각각의 추가 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_2-C_3 헤테로알킬로 임의로 치환되고;

각각의 R^6은 독립적으로 할로겐, $-OR^7$, $-NR^4R^5$, $-NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, -CN, $S(O)_nC_1$-C_3 알킬, 또는 $S(O)_nC_3$-C_6 사이클로알킬이고,

여기서 n은 0 내지 2의 정수이고;

각각의 R^7은 독립적으로 -H, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 또는 C_1-C_3-알킬렌-C_3-C_6 사이클로알킬이고, 여기서 상기 C_1-C_3 알킬은 1 내지 6개의 중수소 원자로 임의로 치환되고;

R^8은 -H, -F, 또는 C_1-C_3 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물.

청구항 2

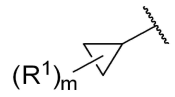
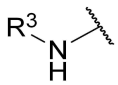
하기 화학식 (I)의 화합물:



(I)

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물로서, 여기서:

X는 N 또는 CR^8이고;

R^0은 기  또는  이고;

m은 0 내지 3의 정수이고;

각각의 R^1은 독립적으로 -D, -F, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알킬렌-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-OH, C_0-C_3 알킬렌-CN, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-OH, C_1-C_2 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5 또는 C_1-C_2 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$이고, 여기서 R^1의 알킬, 알킬렌, 사이클로알킬렌, 및 헤테로사이클로알킬렌 모이어티는 1 내지 3개의 불소 원자 및/또는 1 내지 6개의 중수소 원자로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 헤테로사이클릭 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_2-C_3 헤테로알킬로 임의로 치환되고;

R^2는 C_6-C_{14} 아릴 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 여기서 C_6-C_{14} 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴은 1 내지 5개의 R^6 기로 임의로 치환되고;

R^3은 -H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알킬렌-NR^4R^5, C_1-C_6 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_6 알킬렌-OH, C_1-C_3 알킬렌-CN, C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬), C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-O-(C_1-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-O-(C_1-C_3 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-OH, C_1-C_3 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬), C_1-C_3 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, 또는 C_1-C_3 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$이고, 여기서 R^3의 알킬, 알킬렌, 사이클로알킬, 사이클로알킬렌, 헤테로사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬렌 모이어티는 1 내지 3개의 불소 원자 및/또는 1 내지 6개의 중수소 원자로 임의로 치환되고 여기서 각각의 헤테로사이클릭 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, C_2-C_3 헤테로알킬, 또는 C_4-C_6 헤테로사이클로알킬로 임의

로 치환되고;

각각의 R^4는 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬렌-CN, 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이고;

각각의 R^5는 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬렌-CN, 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이고;

$R^{4'}$와 $R^{5'}$의 각 쌍은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 독립적으로 4- 내지 6-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 각각의 추가 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_2-C_3 헤테로알킬로 임의로 치환되고;

각각의 R^6은 독립적으로 할로겐, $-OR^7$, $-NR^4R^5$, $-NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, -CN, $S(O)_nC_1$-C_3 알킬, 또는 $S(O)_nC_3$-C_6 사이클로알킬이고,

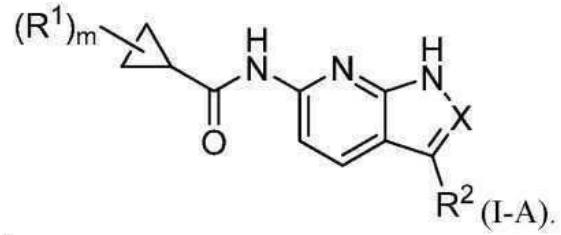
여기서 n은 0 내지 2의 정수이고;

각각의 R^7은 독립적으로 -H, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이고, 여기서 상기 C_1-C_3 알킬은 1 내지 6개의 중수소 원자로 임의로 치환되고;

R^8은 -H, -F, 또는 C_1-C_3 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물.

청구항 3

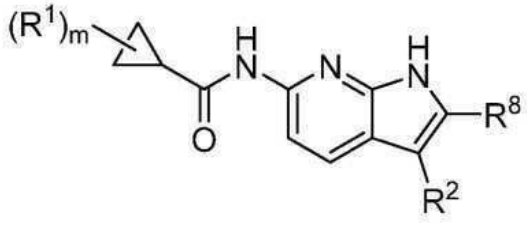
제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 하기 화학식 (I-A)의 화합물인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물:



(I-A).

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 하기 화학식 (I-A-i) 또는 화학식 (I-A-ii)의 화합물이고:



(I-A-i), 또는



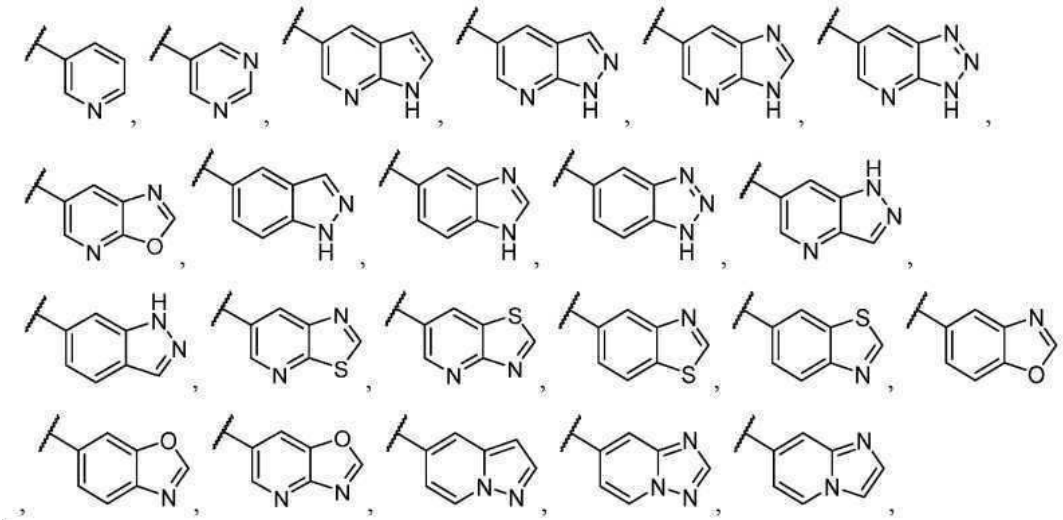
(I-A-ii),

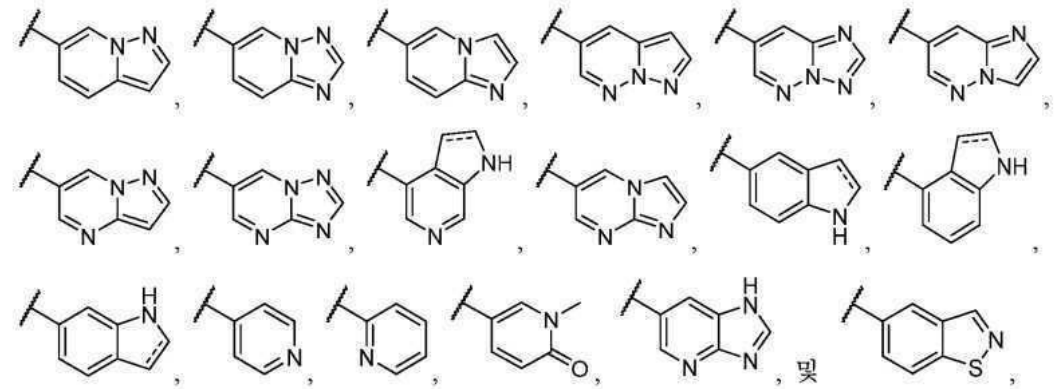
여기서:

m은 0 내지 2의 정수이고;

각각의 R^1은 독립적으로 -F, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알킬렌-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-OH, C_0-C_3 알킬렌-CN, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-OH, C_1-C_2 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5 또는 C_1-C_2 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$이고, 여기서 R^1의 알킬, 알킬렌, 사이클로알킬렌, 및 헤테로사이클로알킬렌 모이어티는 1 내지 3개의 불소 원자 및/또는 1 내지 6개의 중수소 원자로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 헤테로사이클릭 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_2-C_3 헤테로알킬로 임의로 치환되고;

R^2는 C_6-C_{14} 아릴 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 5- 내지 10-원 헤테로아릴은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고:





여기서 ═══는 단일 또는 이중 결합을 나타내고, 여기서 C_6-C_{14} 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴은 1 내지 5개의 R^6 기로 임의로 치환되고;

각각의 R^4는 독립적으로 -H, C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_2-C_3 헤테로알킬이고;

각각의 R^5는 독립적으로 -H, C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_2-C_3 헤테로알킬이고;

$R^{4'}$와 $R^{5'}$의 각 쌍은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 독립적으로 4- 내지 6-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 N 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 각각의 추가 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_2-C_3 헤테로알킬로 임의로 치환되고;

각각의 R^6은 독립적으로 할로겐, $-OR^7$, $-NR^4R^5$, C_1-C_3 알킬, $-CF_2H$, $-CF_3$, C_3-C_6 사이클로알킬, 또는 -CN이고;

각각의 R^7은 독립적으로 -H, C_1-C_3 알킬, $-CD_3$, $-CF_2H$, $-CF_3$, 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이고;

R^8은 -H, -F, 또는 $-CH_3$인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물.

청구항 5

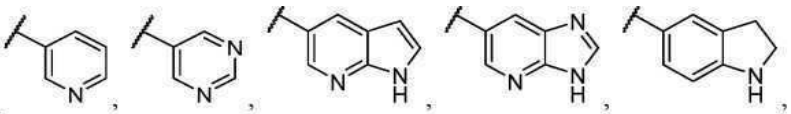
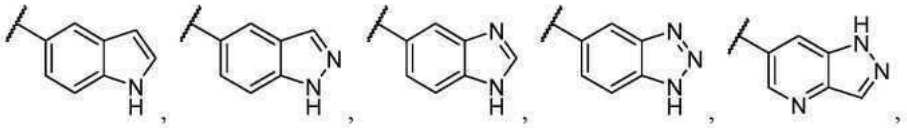
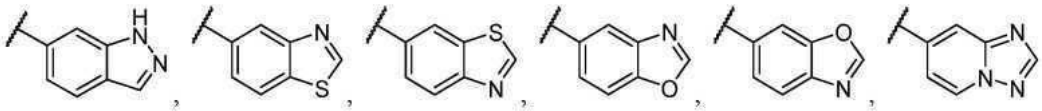
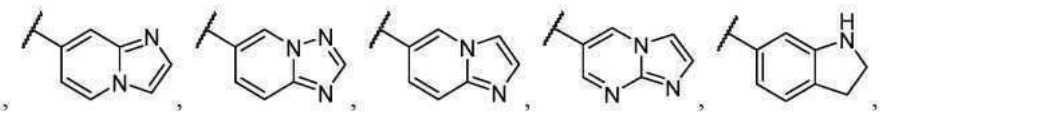
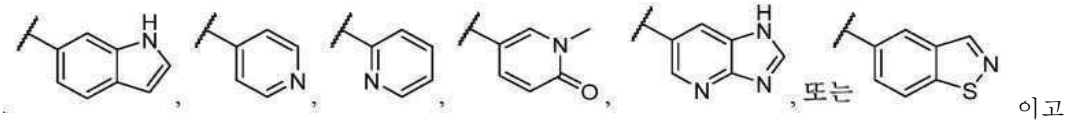
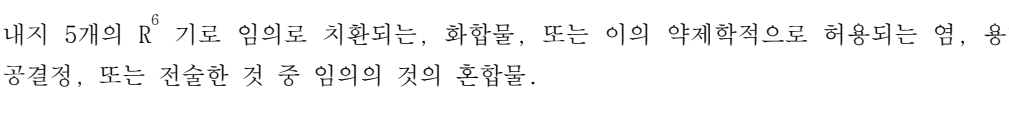
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 R^1은 독립적으로 -F, C_1-C_3 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-OH, 또는 C_0-C_3 알킬렌-CN이고,

여기서 R^1 중 $R^{4'}$와 $R^{5'}$의 각 쌍은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 독립적으로 4- 내지 6-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 N 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 각각의 추가 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬로 임의로 치환되는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2는 페닐,  ,  ,  ,  ,  ,  , 또는 이고, 이들 각각은 1 내지 5개의 R^6 기로 임의로 치환되는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 R^6은 독립적으로 할로겐, $-OR^7$, $-NR^4R^5$, C_1-C_3 알킬, $-CF_3$, 또는 -CN이고,

여기서 R^6 중 각각의 R^4 및 R^6 중 각각의 R^5는 독립적으로 -H 또는 C_1-C_3 알킬이고;

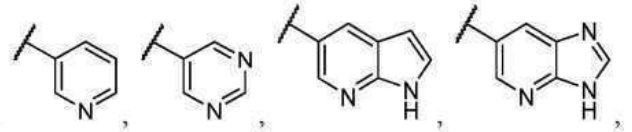
각각의 R^7은 독립적으로 -H, C_1-C_2 알킬, $-CD_3$, C_1-C_2 할로알킬, 또는 C_3 사이클로알킬인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물.

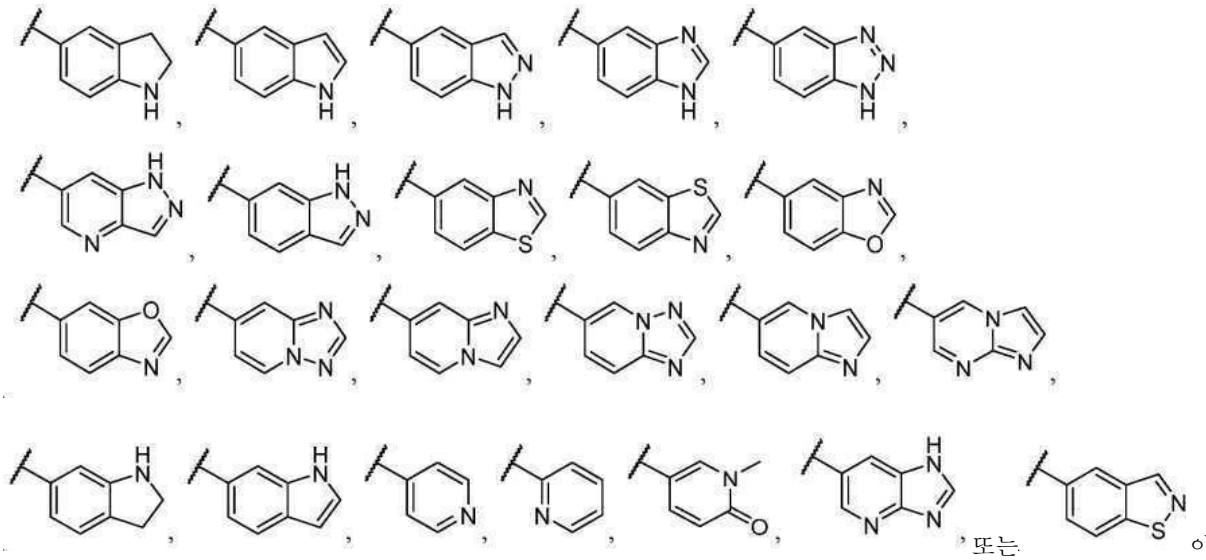
청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 R^1은 독립적으로 -F, C_1-C_3 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-OH, 또는 C_0-C_3 알킬렌-CN이고,

여기서 R^1 중 $R^{4'}$와 $R^{5'}$의 각 쌍은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 독립적으로 4- 내지 6-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 N 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 각각의 추가 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬로 임의로 치환되고;

R^2는 페닐,  ,



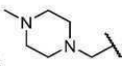
이들 각각은 1 내지 5개의 R^6 기로 임의로 치환되고;

각각의 R^6은 독립적으로 할로겐, $-OR^7$, $-NR^4R^5$, C_1-C_3 알킬, $-CF_3$, 또는 -CN이고, 여기서 R^6 중 각각의 R^4 및 R^6 중 각각의 R^5는 독립적으로 -H 또는 C_1-C_3 알킬이고;

각각의 R^7은 독립적으로 -H, C_1-C_2 알킬, $-CD_3$, C_1-C_2 할로알킬, 또는 C_3 사이클로알킬인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 R^1은 독립적으로 F,  , $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, -CN, 또는 $-CH_2CN$인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물.

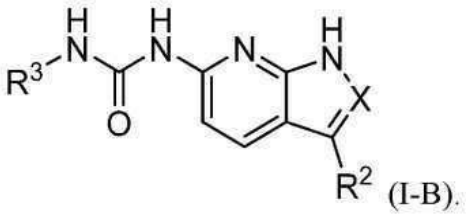
청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 R^6은 독립적으로 -F, -Cl, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_2CF_3$, $-OCD_3$, 사이클로프로필옥시, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CF_3$, 또는 -CN인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물.

청구항 11

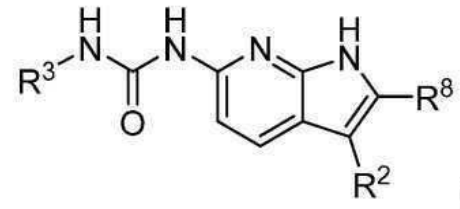
제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 하기 화학식 (I-B)의 화합물인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물:



(I-B).

청구항 12

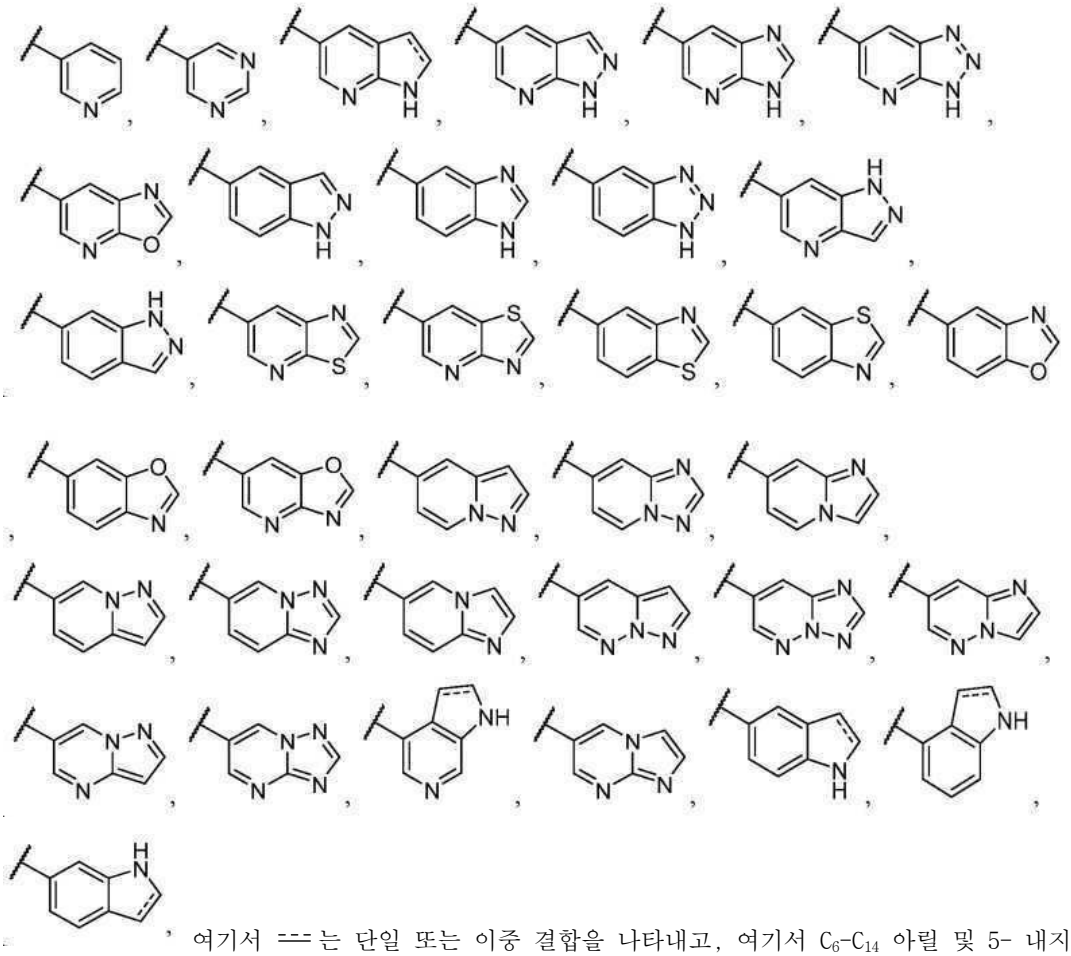
제1항 내지 제2항 및 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 하기 화학식 (I-B-i) 또는 화학식 (I-B-ii)의 화합물이고


(I-B-i), 또는


(I-B-ii),

여기서:

R^2는 C_6-C_{14} 아릴 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 5- 내지 10-원 헤테로아릴은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고:


, 및

, 여기서 ---는 단일 또는 이중 결합을 나타내고, 여기서 C_6-C_{14} 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴은 1 내지 5개의 R^6 기로 임의로 치환되고;

R^3은 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_3 알킬렌-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-OH, C_1-C_3 알킬렌-

CN, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬), C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_2 알킬렌-O-(C_1-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-OH, C_1-C_2 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬), C_1-C_2 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, 또는 C_1-C_2 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$이고, 여기서 R^3 중 알킬, 알킬렌, 사이클로알킬, 사이클로알킬렌, 헤테로사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬렌 모이어티는 1 내지 3개의 불소 원자 및/또는 1 내지 6개의 중수소 원자로 임의로 치환되고 여기서 각각의 헤테로사이클릭 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, C_2-C_3 헤테로알킬, 또는 C_4-C_6 헤테로사이클로알킬로 임의로 치환되고;

각각의 R^4는 독립적으로 -H, C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_2-C_3 헤테로알킬이고;

각각의 R^5는 독립적으로 -H, C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_2-C_3 헤테로알킬이고;

$R^{4'}$와 $R^{5'}$의 각 쌍은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 독립적으로 4- 내지 6-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 N 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 각각의 추가 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_2-C_3 헤테로알킬로 임의로 치환되고;

각각의 R^6은 독립적으로 할로겐, $-OR^7$, C_1-C_3 알킬, $-CF_2H$, $-CF_3$, C_3-C_6 사이클로알킬, 또는 -CN이고;

각각의 R^7은 독립적으로 -H, C_1-C_3 알킬, $-CD_3$, $-CF_2H$, $-CF_3$, 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이고;

R^8은 -H, -F, 또는 $-CH_3$인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물.

청구항 13

제1항, 제2항, 제11항 및 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

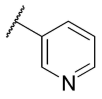
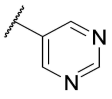
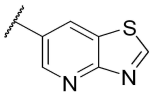
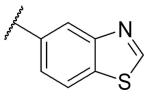
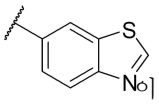
R^3은 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_3 알킬렌-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-CN, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬), C_1-C_2 알킬렌-O-(C_1-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, 또는 C_1-C_2 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬)이고, 여기서 각각의 헤테로사이클릭 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬 또는 C_4-C_6 헤테로사이클로알킬로 임의로 치환되고,

여기서 R^3 중 R^4 및 R^5는 독립적으로 -H 또는 C_1-C_3 알킬이고,

R^3 중 $R^{4'}$ 및 $R^{5'}$는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 4- 내지 6-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 N 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 각각의 추가 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬로 임의로 치환되는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물.

청구항 14

제1항 내지 제2항 및 제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2는 페닐,  ,  ,  ,  , 또는  이고, 이들 각각은 1 내지 5개의 R^6 기로 임의로 치환되는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물.

청구항 15

제1항 내지 제2항 및 제11항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 R^6은 독립적으로 할로겐 또는 $-OR^7$이고;

각각의 R^7은 독립적으로 C_1-C_2 알킬 또는 C_3 사이클로알킬인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물.

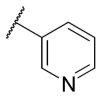
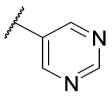
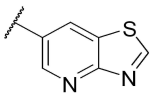
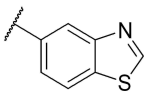
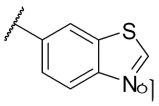
청구항 16

제1항 내지 제2항 및 제11항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3은 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_3 알킬렌-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-CN, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬), C_1-C_2 알킬렌-O-(C_1-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, 또는 C_1-C_2 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬)이고, 여기서 각각의 헤테로사이클릭 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬 또는 C_4-C_6 헤테로사이클로알킬로 임의로 치환되고,

여기서 R^3 중 R^4 및 R^5는 독립적으로 -H 또는 C_1-C_3 알킬이고,

R^3 중 $R^{4'}$ 및 $R^{5'}$는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 4- 내지 6-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 N 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 각각의 추가 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬로 임의로 치환되고;

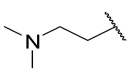
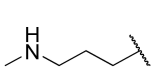
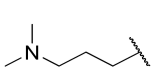
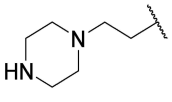
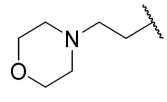
R^2는 페닐,  ,  ,  ,  , 또는  이고, 이들 각각은 1 내지 5개의 R^6 기로 임의로 치환되고;

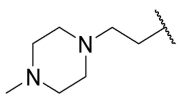
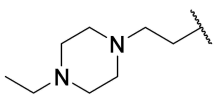
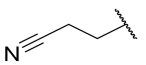
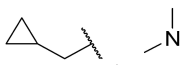
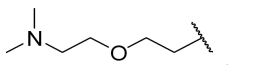
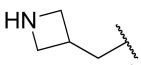
각각의 R^6은 독립적으로 할로겐 또는 $-OR^7$이고;

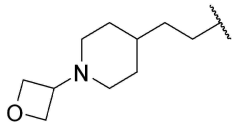
각각의 R^7은 독립적으로 C_1-C_2 알킬 또는 C_3 사이클로알킬인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물.

청구항 17

제1항 내지 제2항 및 제11항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3은  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  , 또는



인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물.

청구항 18

제1항 내지 제2항 및 제11항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 R^6이 독립적으로 -F, $-OCH_3$, 또는 사이클로프로필옥시인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물.

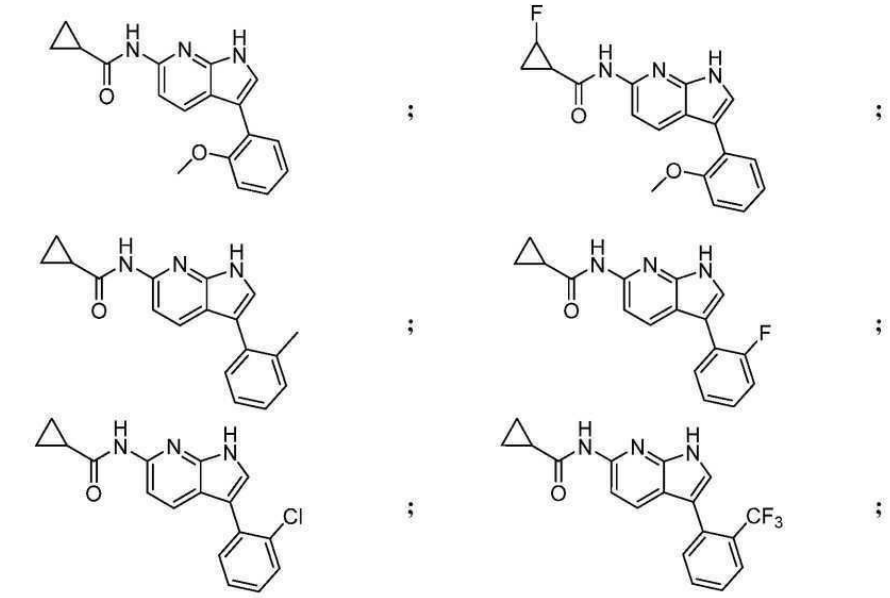
청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

R^8이 H인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물.

청구항 20

다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:



;

;

;

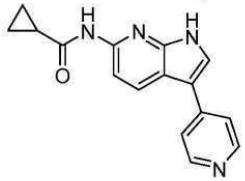
;

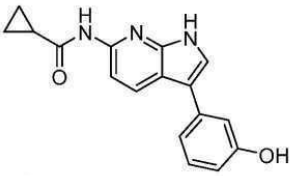
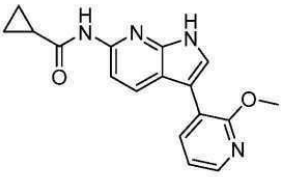
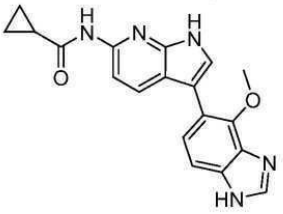
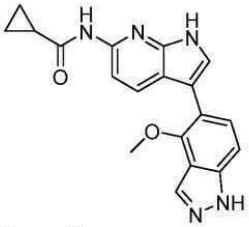
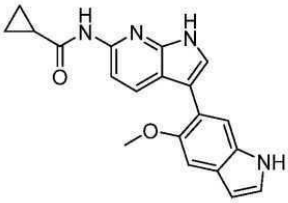
;

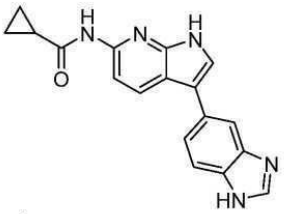
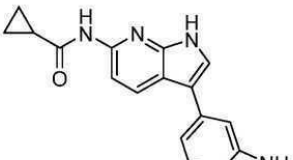
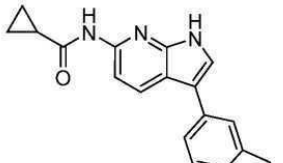
;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

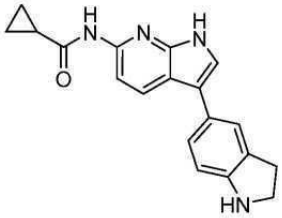
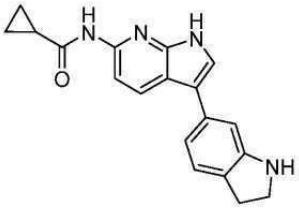
;

;

;

;

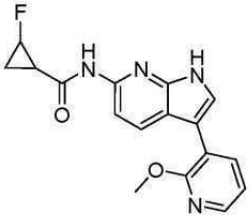
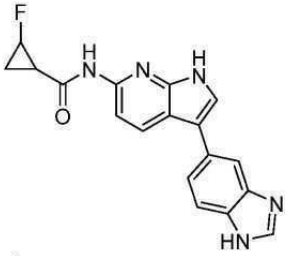
;

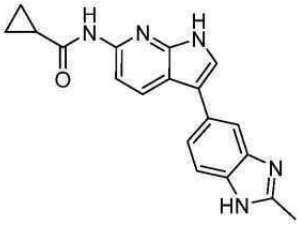
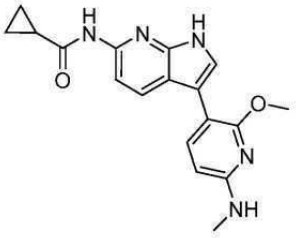
;

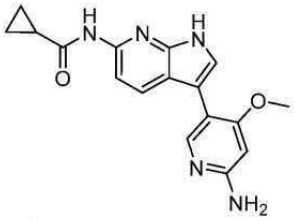
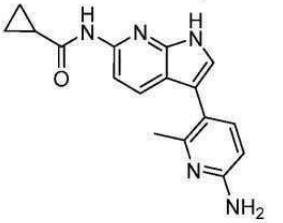

;

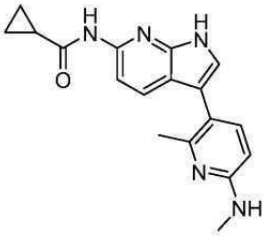
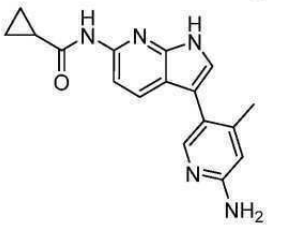
;

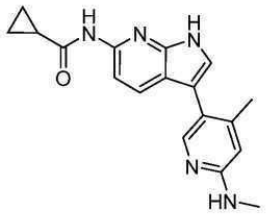

;

;


;

;

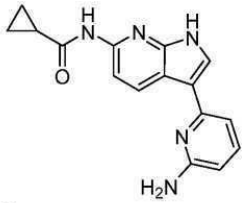
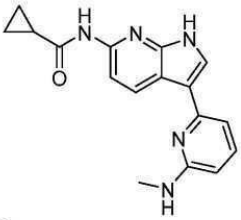
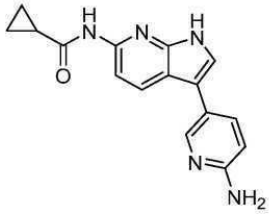
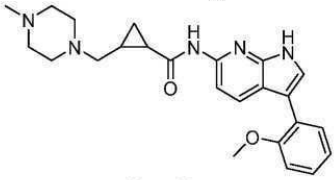
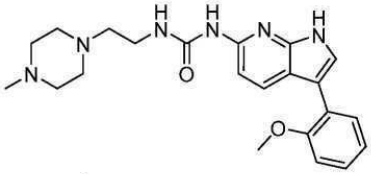
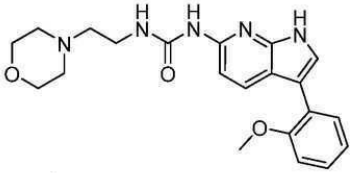
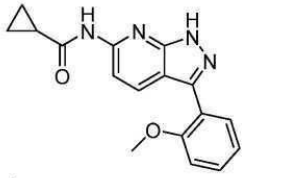

;

;


;

;


;

;

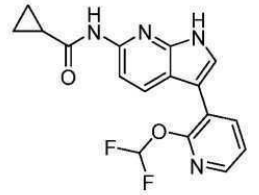

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

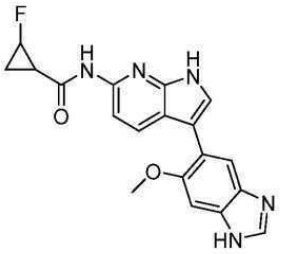
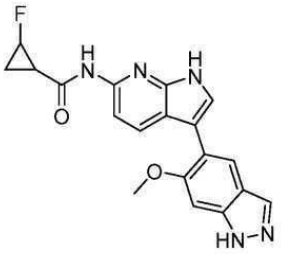
;

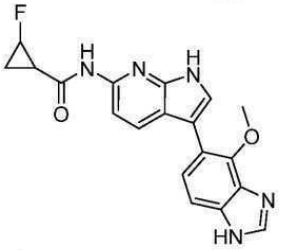
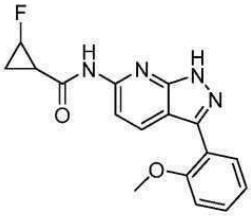
;

;

;

;

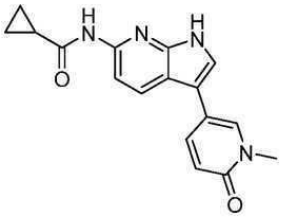
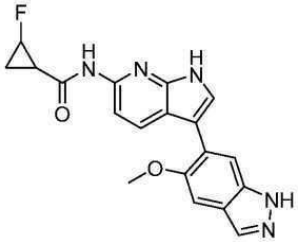
;

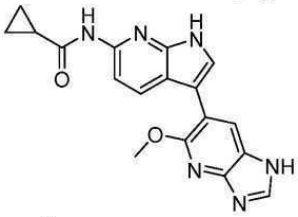

;

;

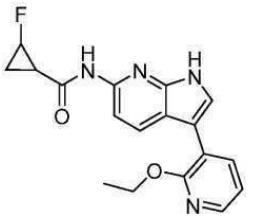

;

;


;

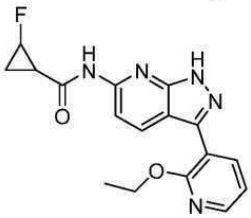
;


;

;


;

;

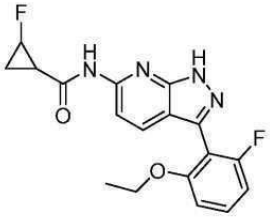
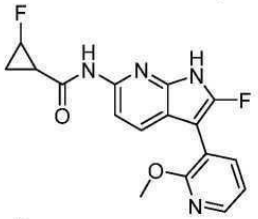

;

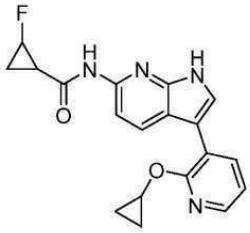
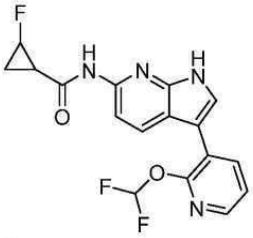
;

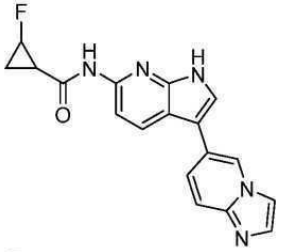
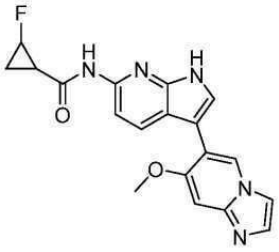
;

;

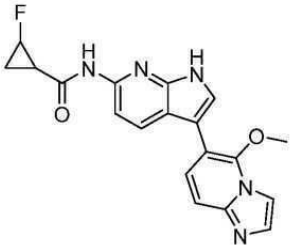
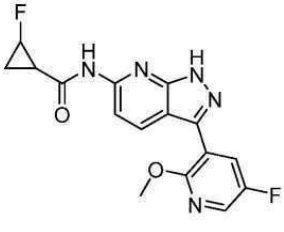

;

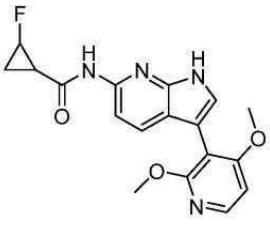
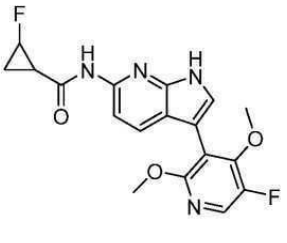
;

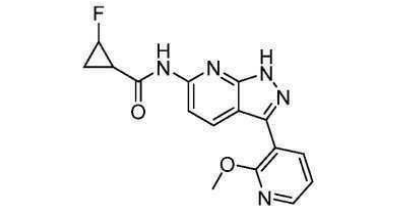

;

;

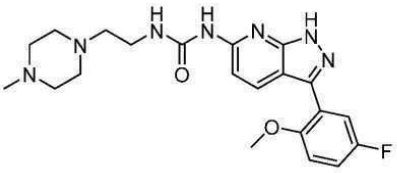
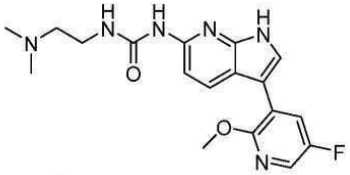
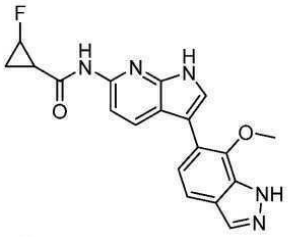
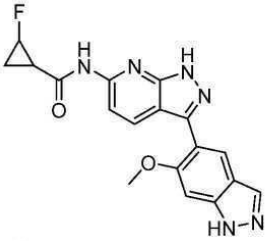
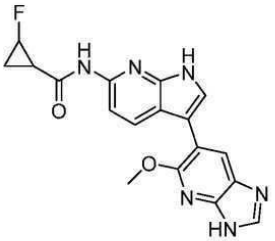
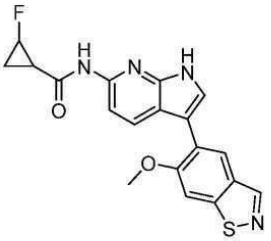
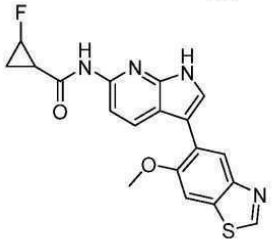
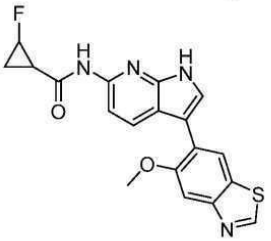
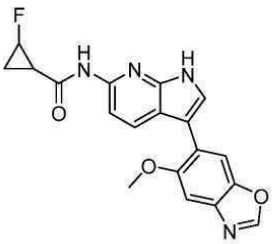
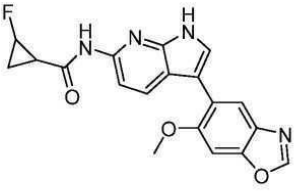

;

;

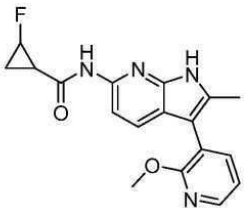
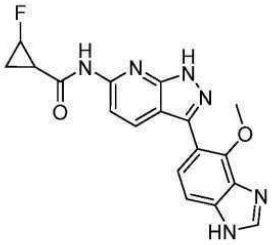

;

;

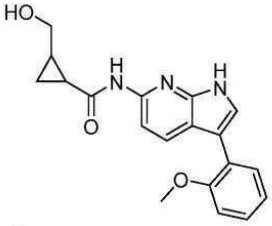

;

;


;

;

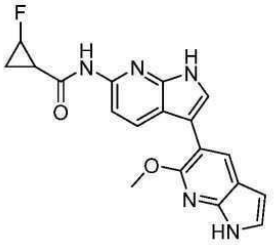
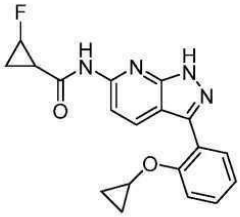

;

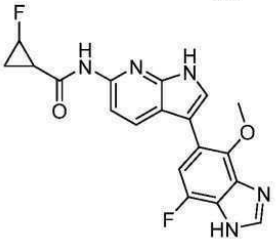
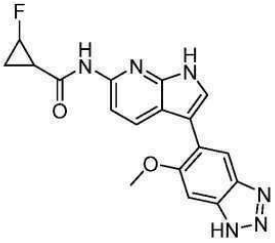
;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

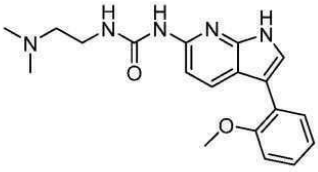
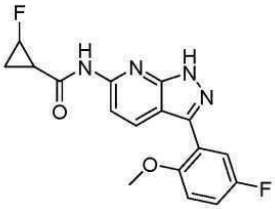

;

;

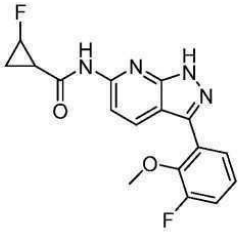

;

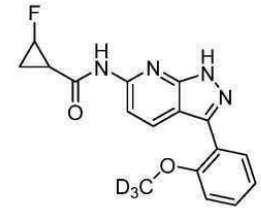
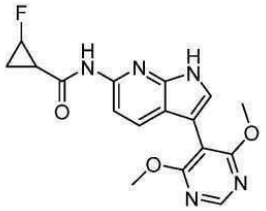
;

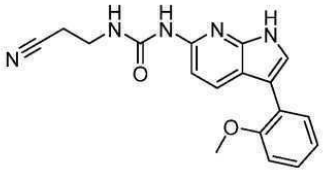
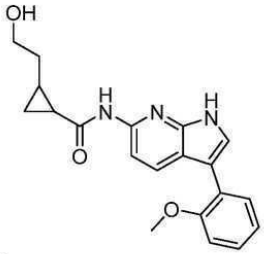
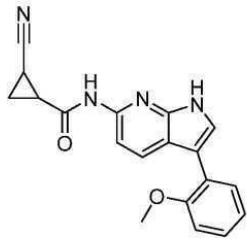
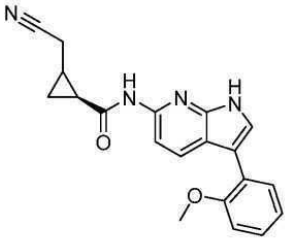
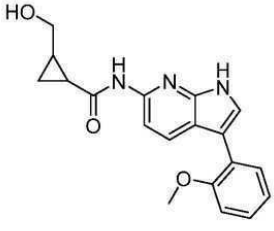
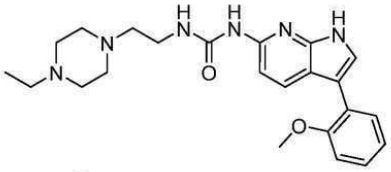
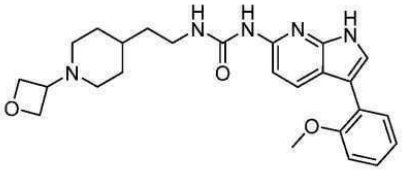
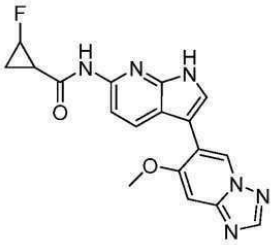
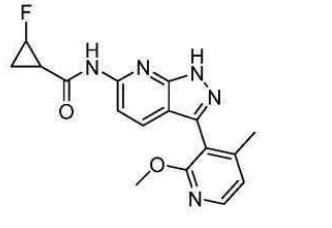

;

;


;

;


;

;

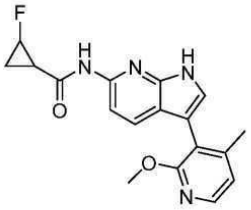
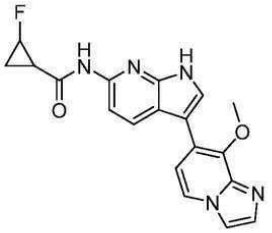
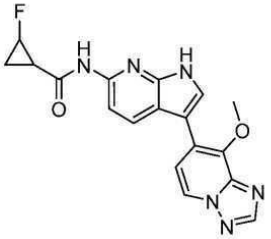
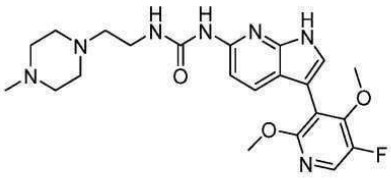
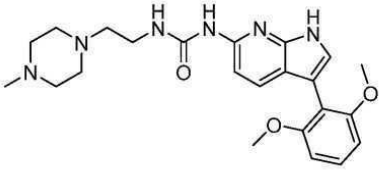

;

;

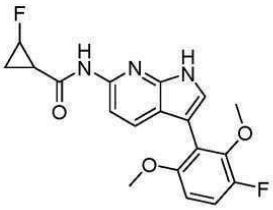
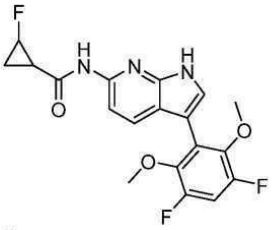
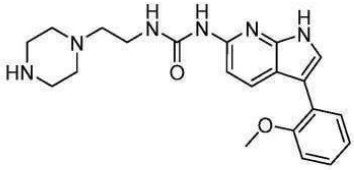
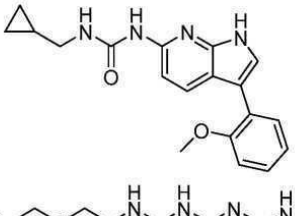
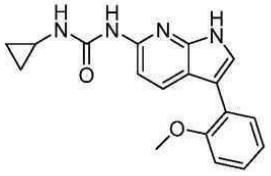
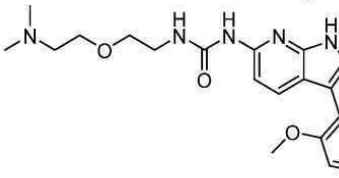

;

;

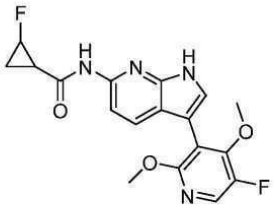
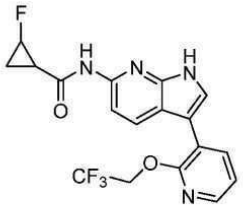
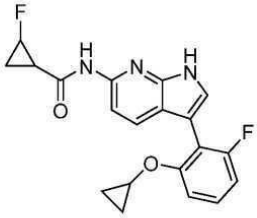
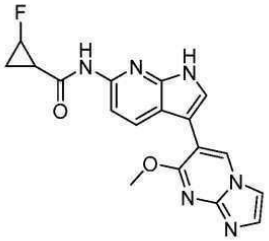
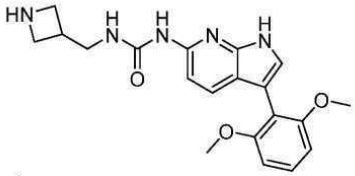
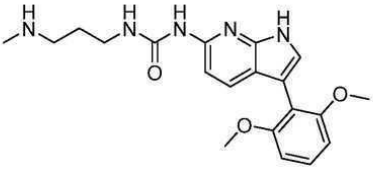
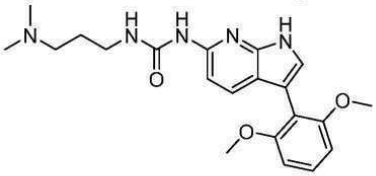
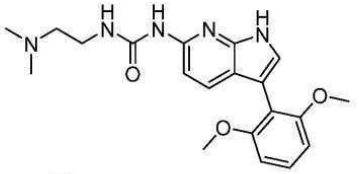
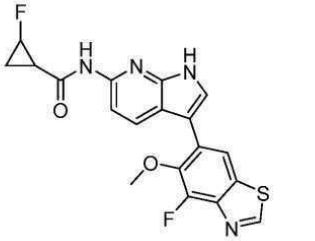
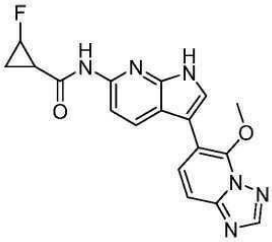
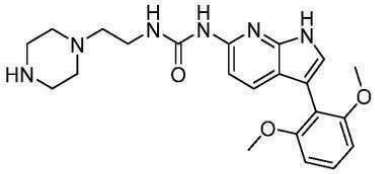
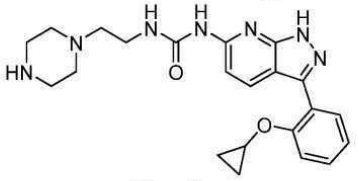
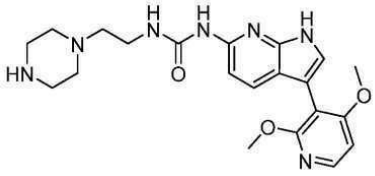
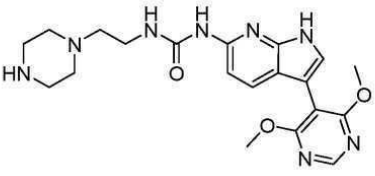
;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

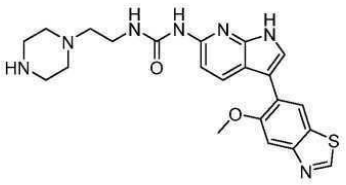
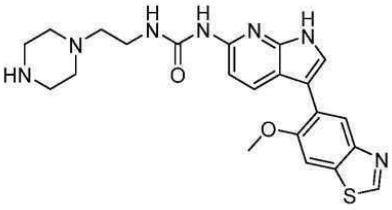
;

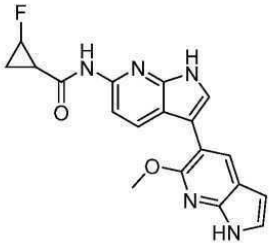
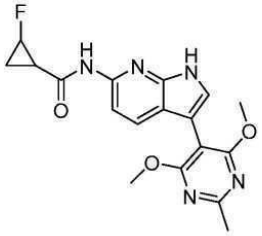
;

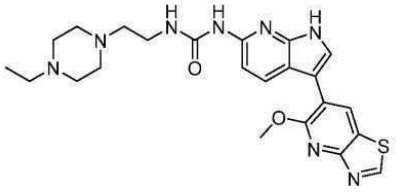
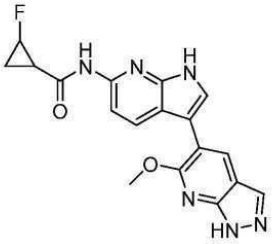

;

;

;

;

;

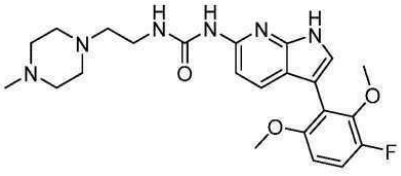
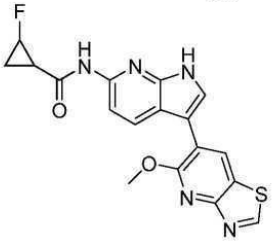
;

;

;

;

;

;

;

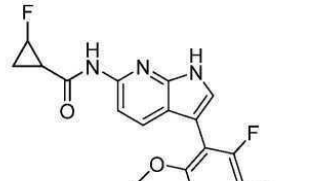
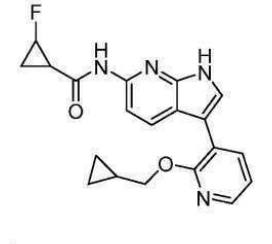

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

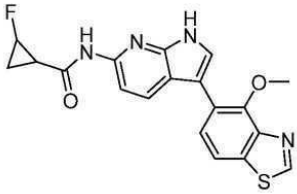
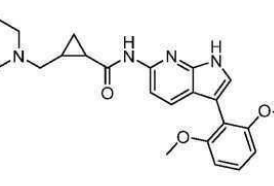

;

;


;

;


;

;

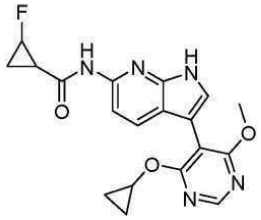
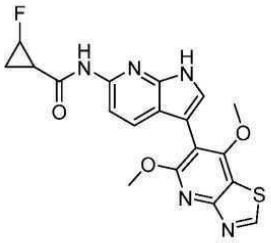

;

;

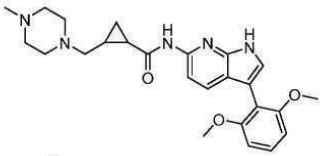
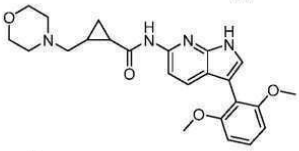

;

;

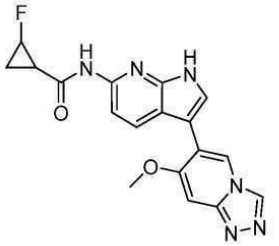
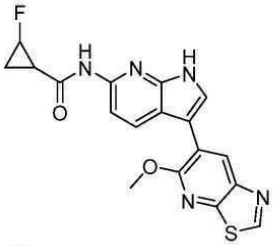

;

;

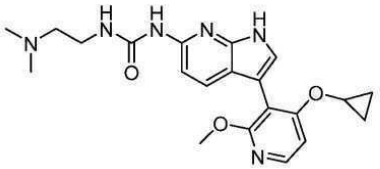
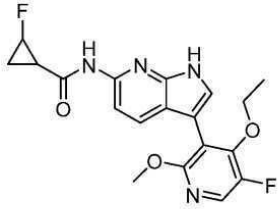
;

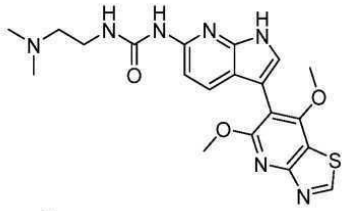
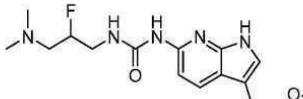
;

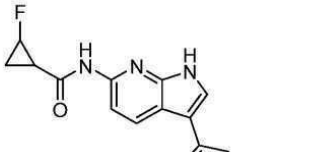

;

;


;

;

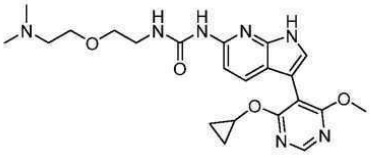

;

;


;

;


;

;


;

;

;

;

;

;

;

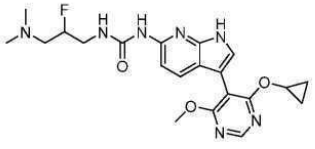
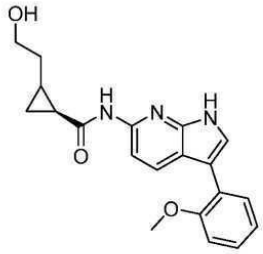
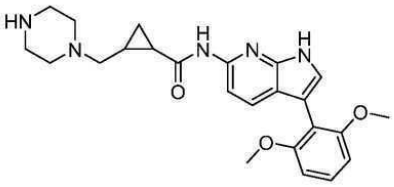
;

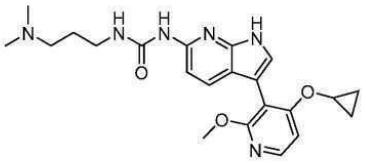
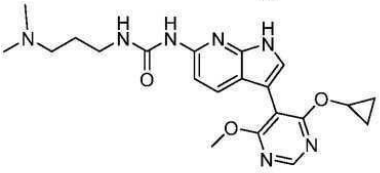
;

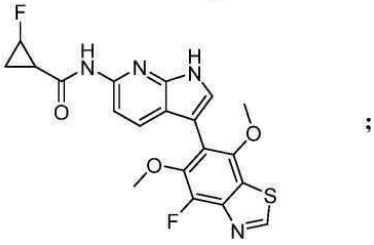
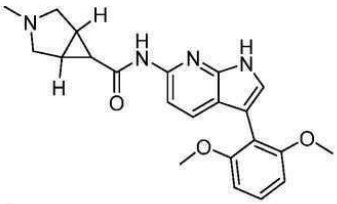
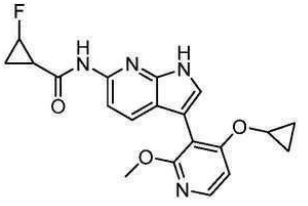
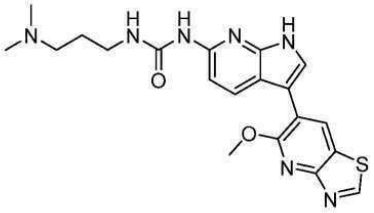
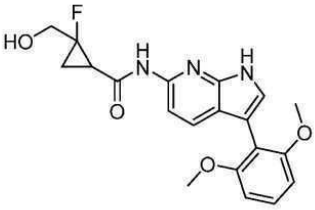
;

;

;

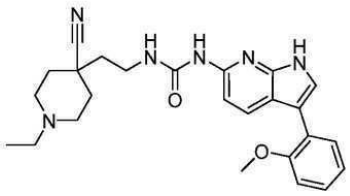
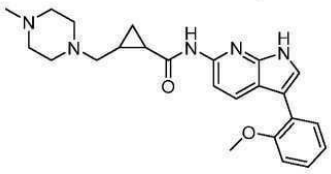
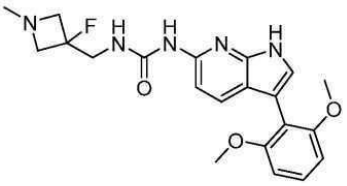
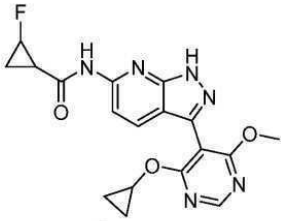
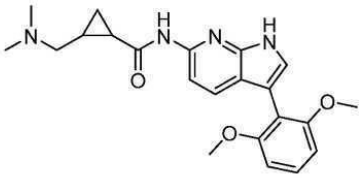
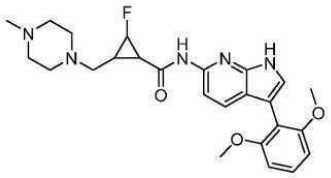
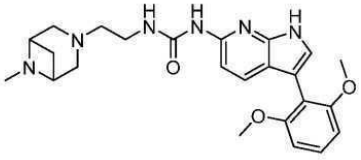
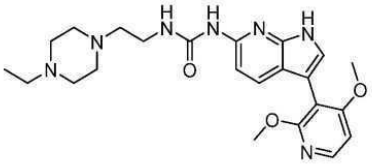
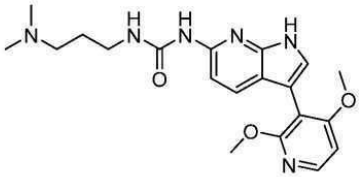

;

;

;

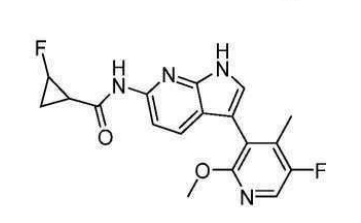
;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

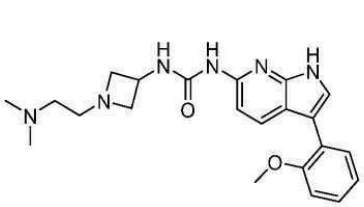
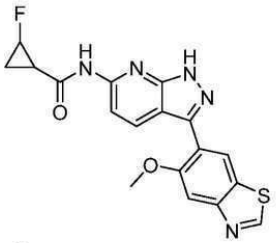
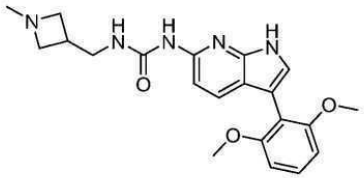
;

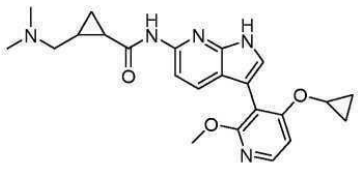
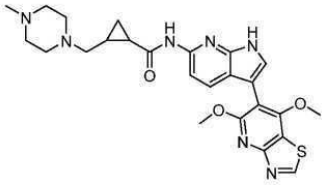
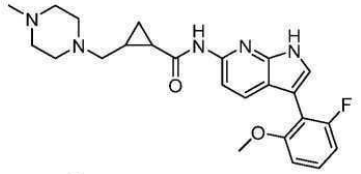
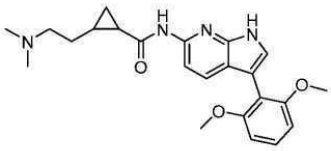
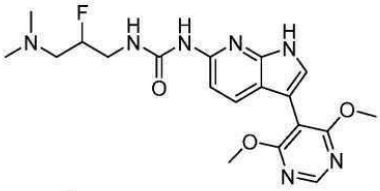
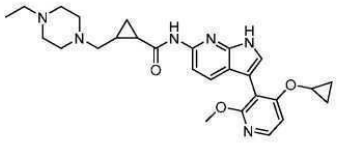
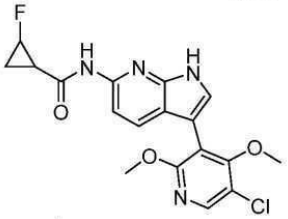
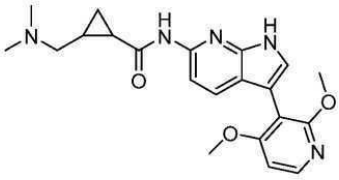
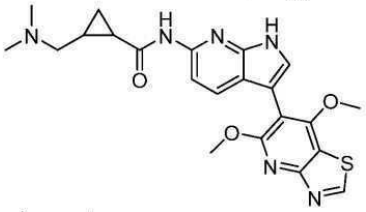
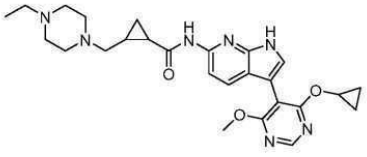
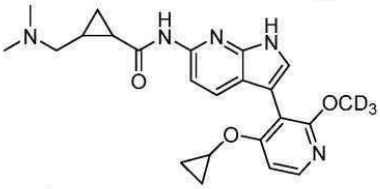
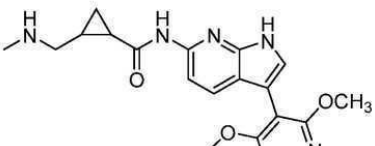
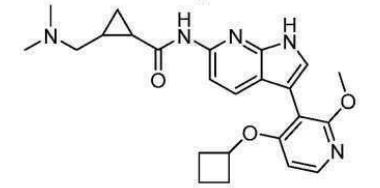

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

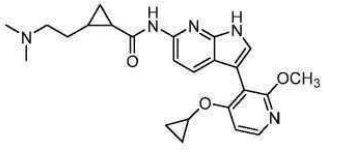
;

;


;

;

;

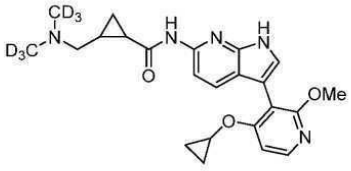
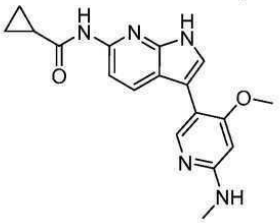
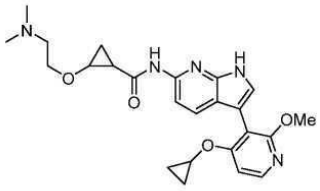
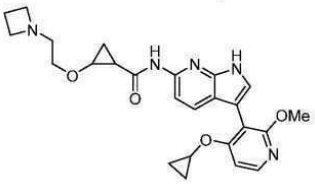
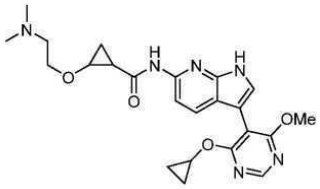

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

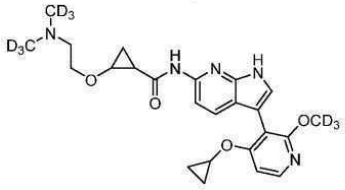
;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

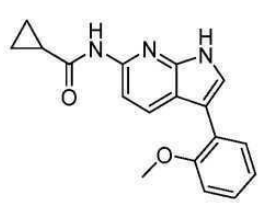
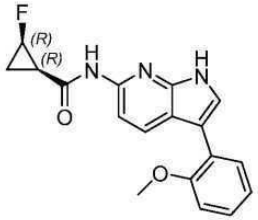
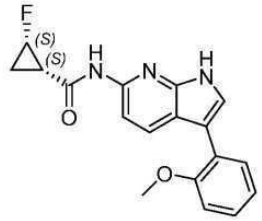
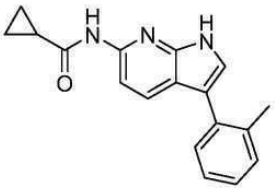
및


,

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물.

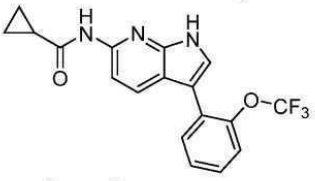
청구항 21

다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:

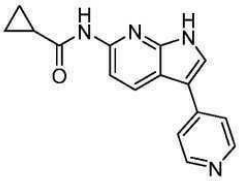

;

;

;

;

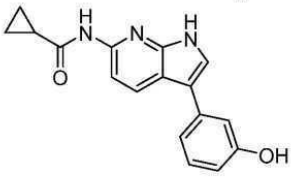

;

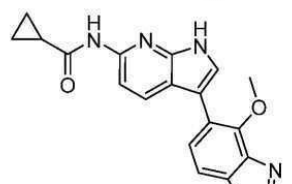
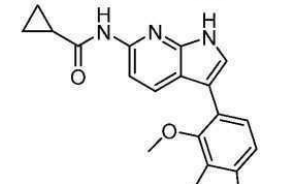
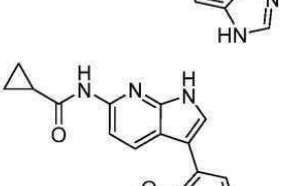
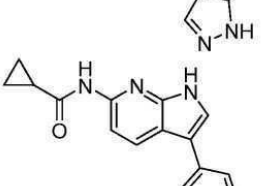
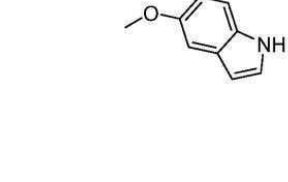
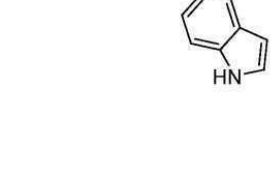
;

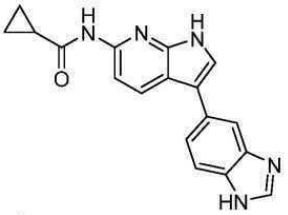
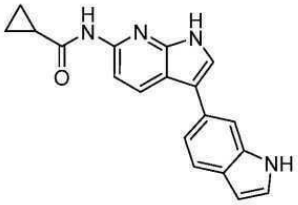
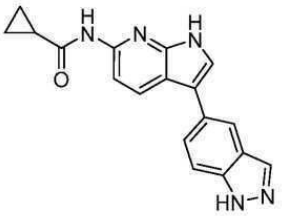
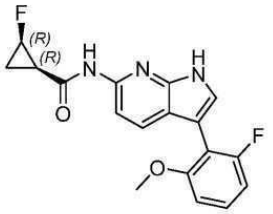
;

;

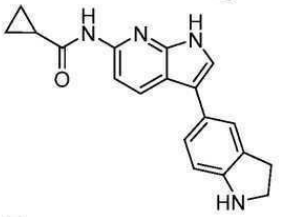
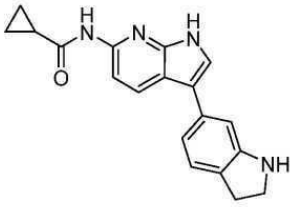
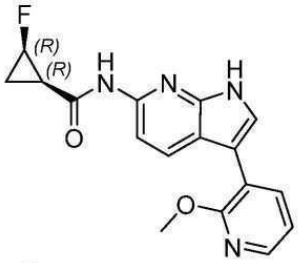
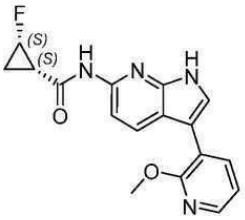
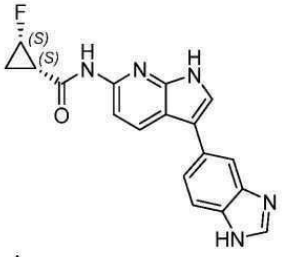
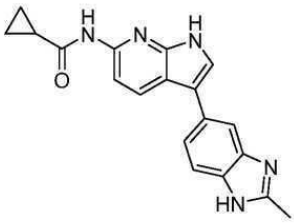
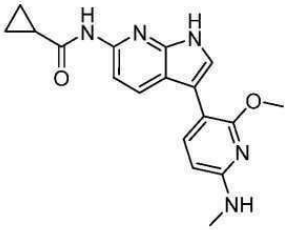
;

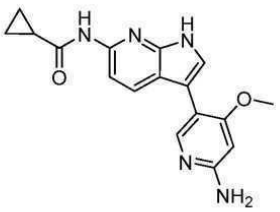
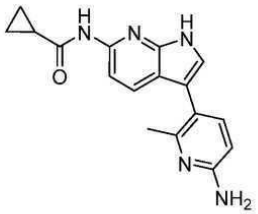
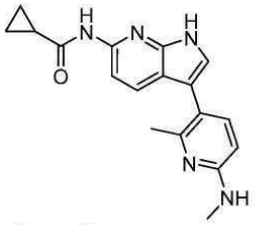
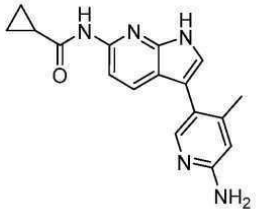
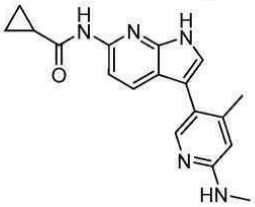
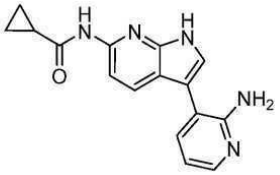
;

;

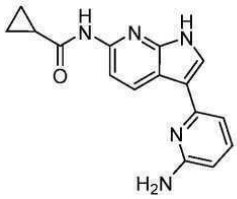
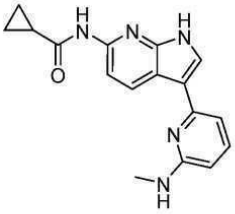
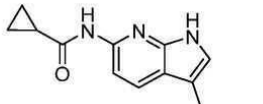
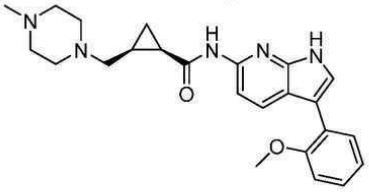
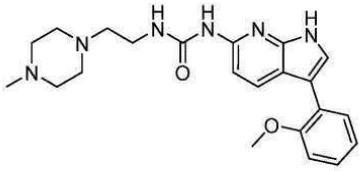
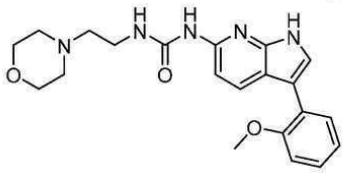
;

;

;

;

;

;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

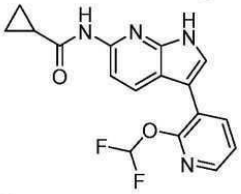
;

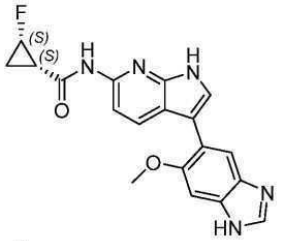
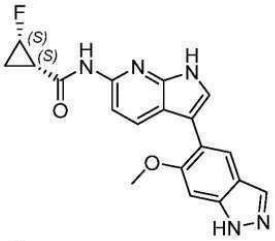
;

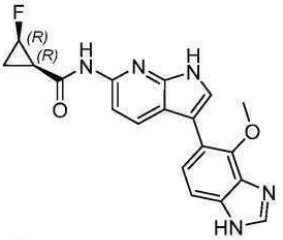
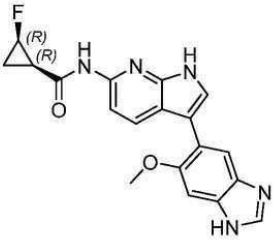
;

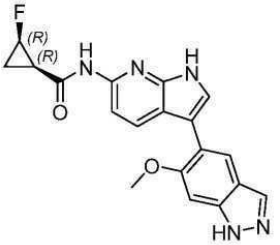
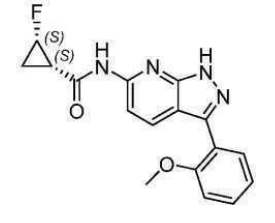

;

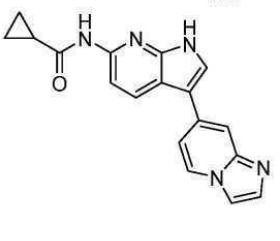
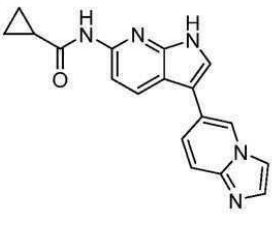
;


;

;


;

;

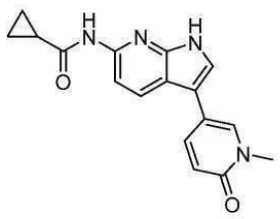
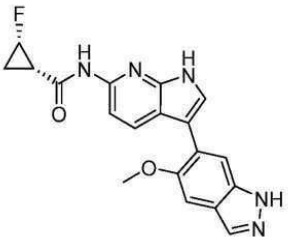
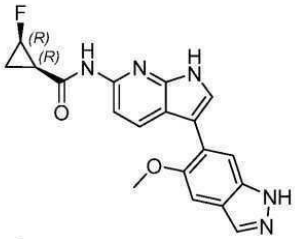
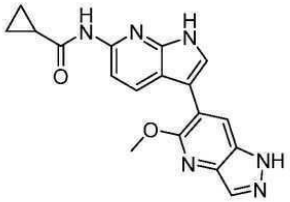
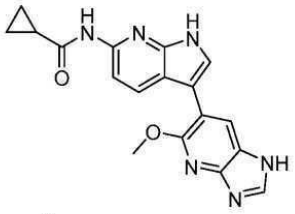
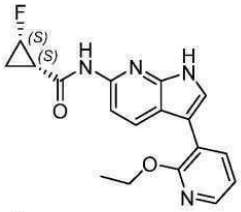
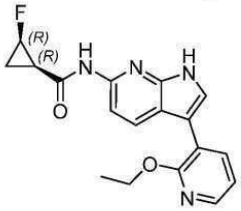
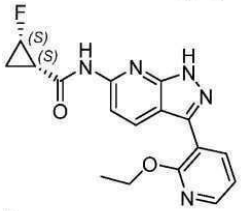

;

;

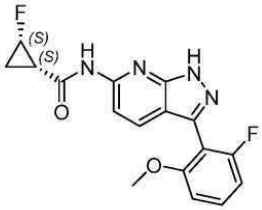
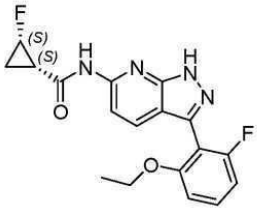
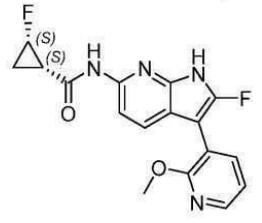

;

;


;

;

;

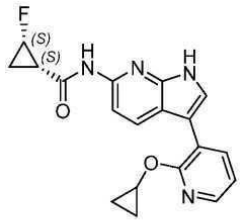
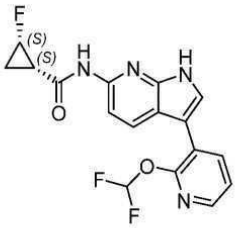
;

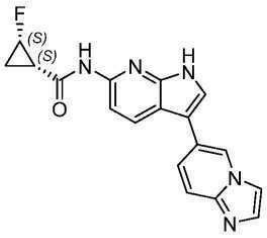
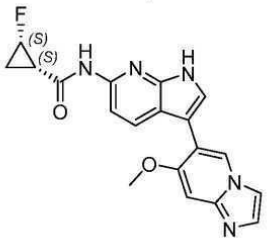

;

;

;

;

;

;

;

;

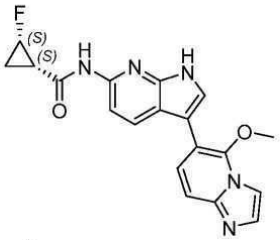
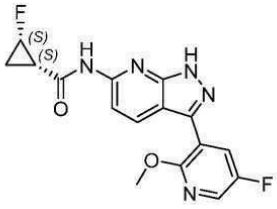
;

;

;

;

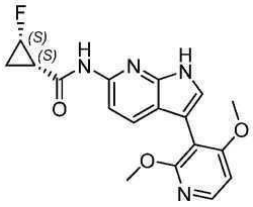
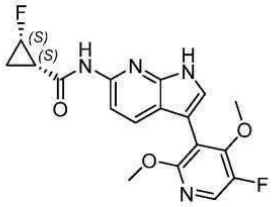
;

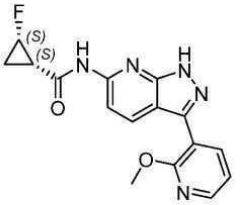
;


;

;

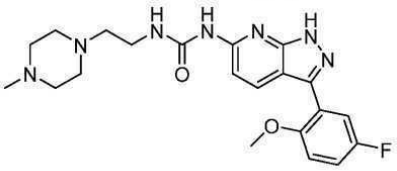
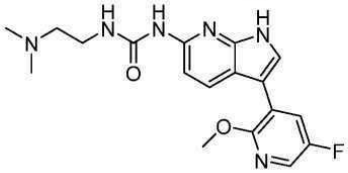

;

;

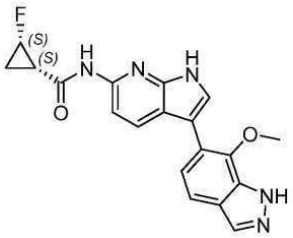
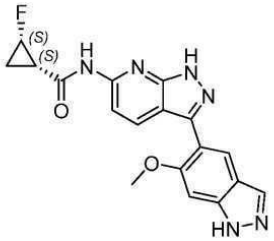

;

;

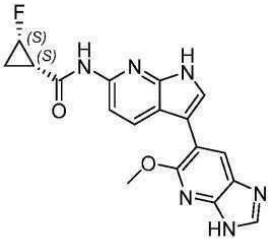
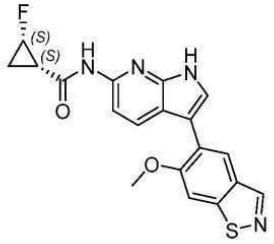

;

;

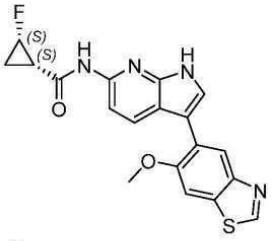
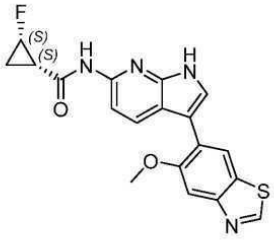

;

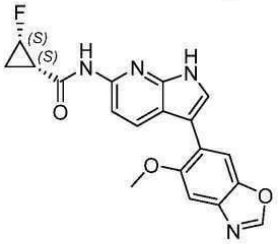
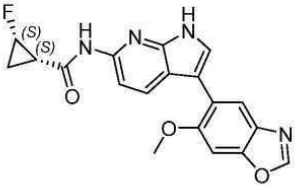
;

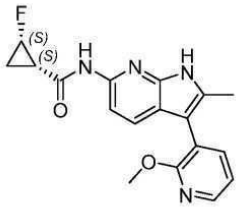
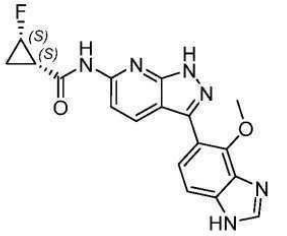

;

;

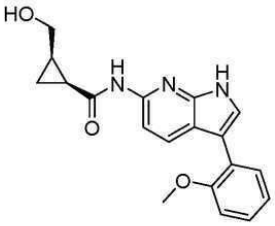
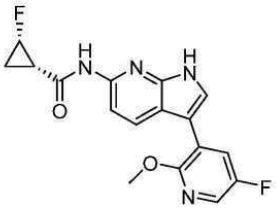
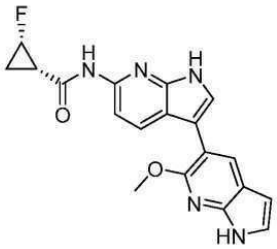
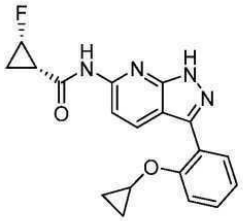
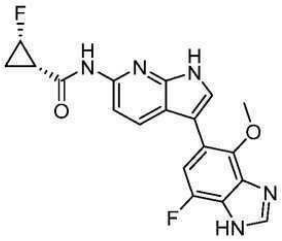
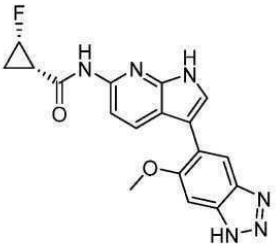
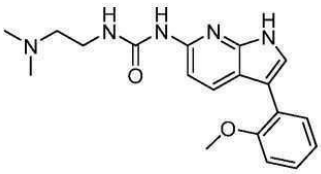

;

;

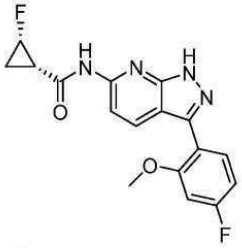
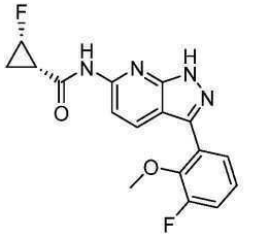
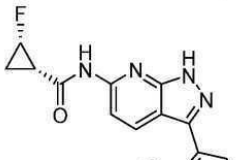
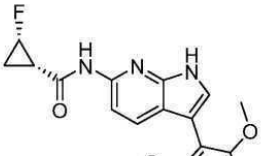

;

;


;

;

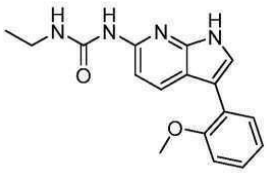
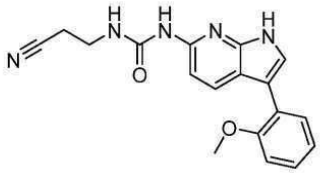
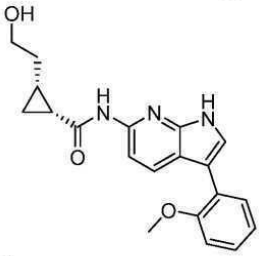
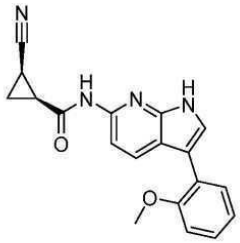
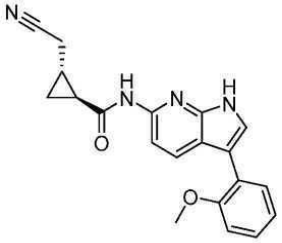
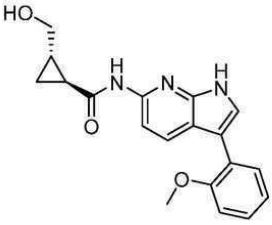
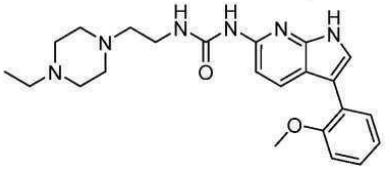
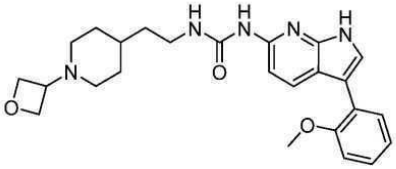
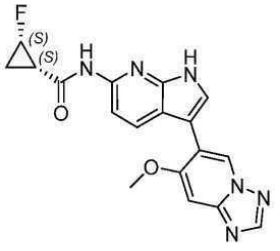
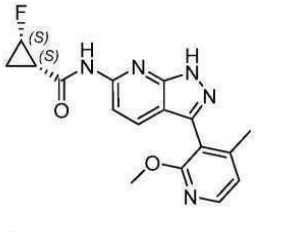
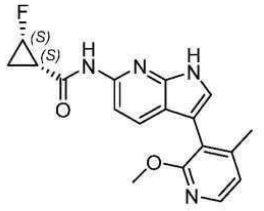
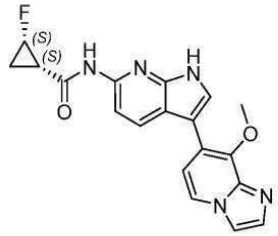

;

;

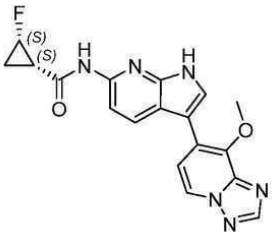
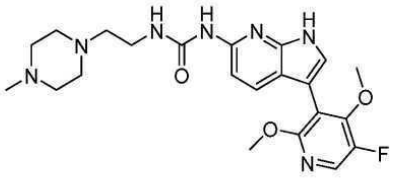
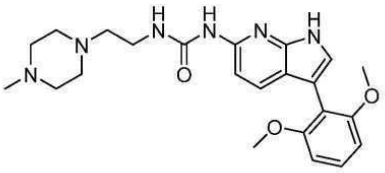
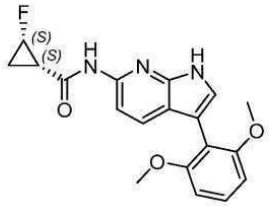
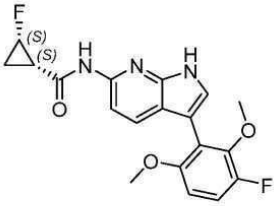
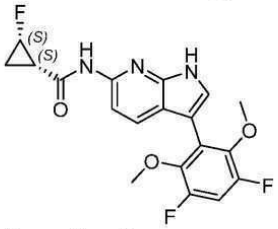
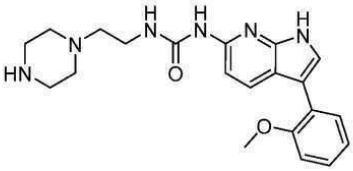
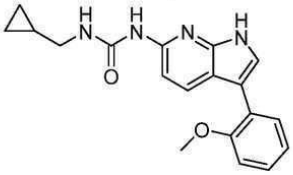
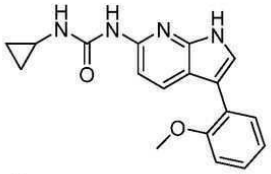
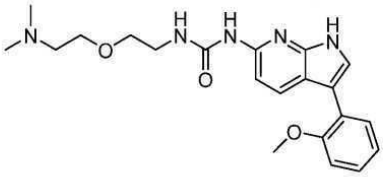
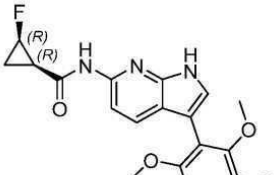

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

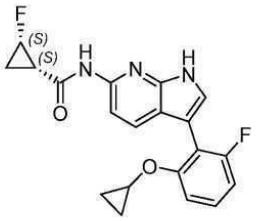
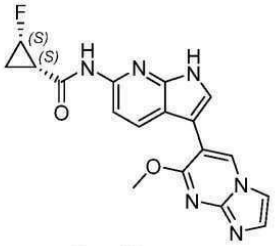
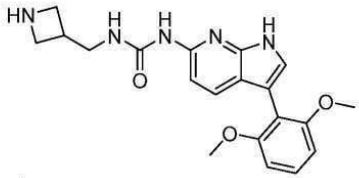
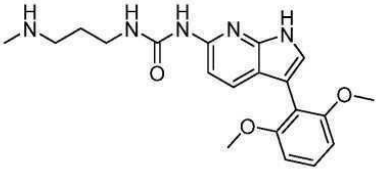
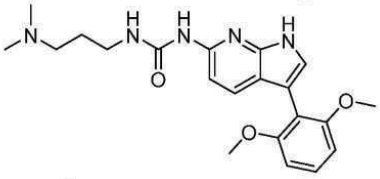
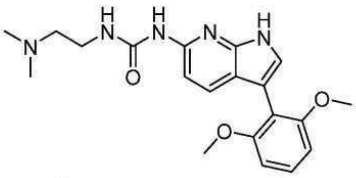
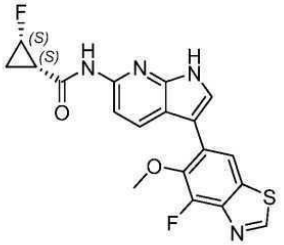
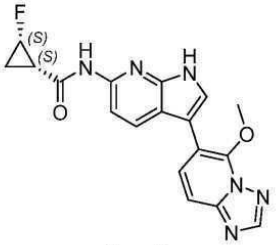
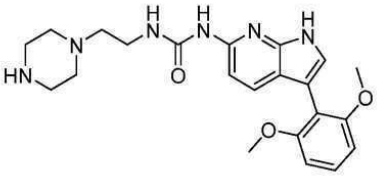
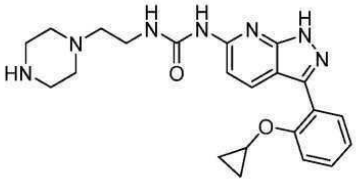
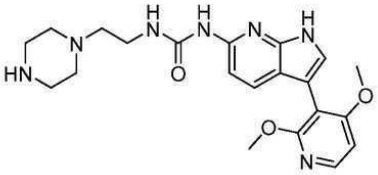
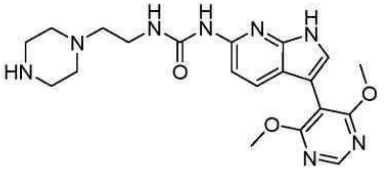
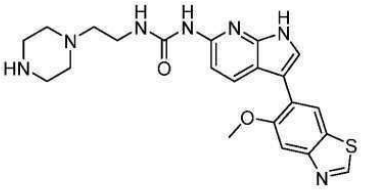
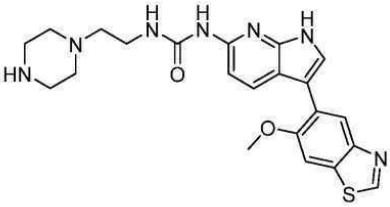

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

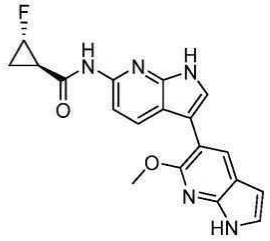
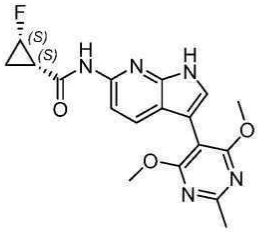
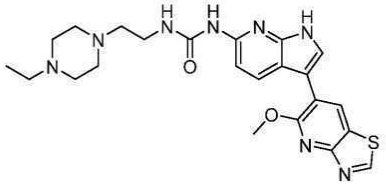
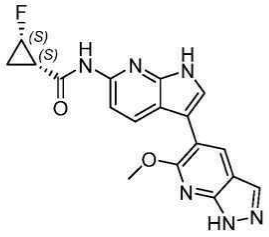
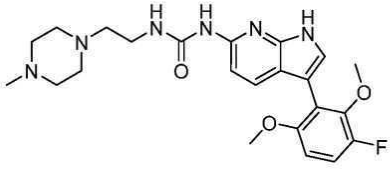
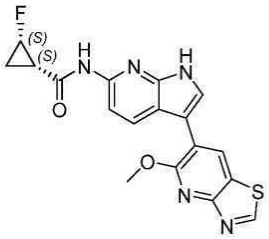
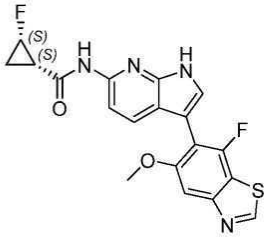
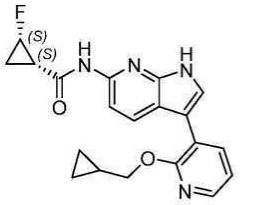
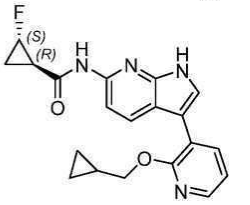
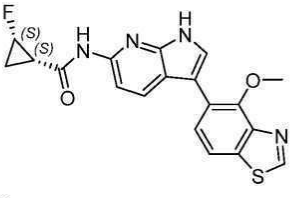
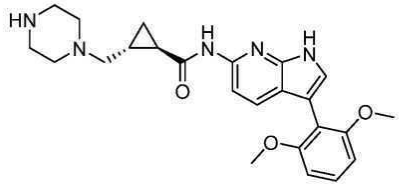
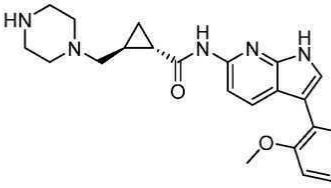

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

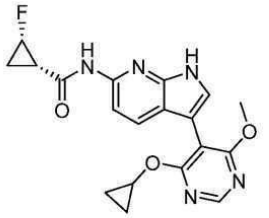
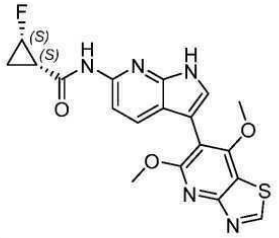
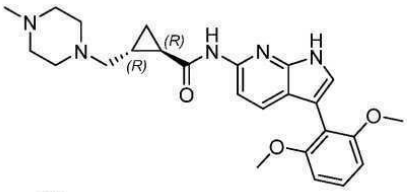
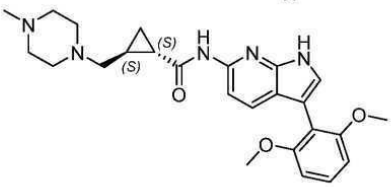
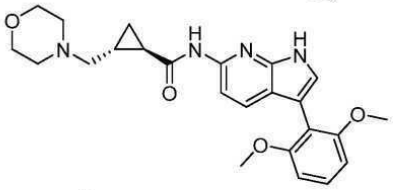
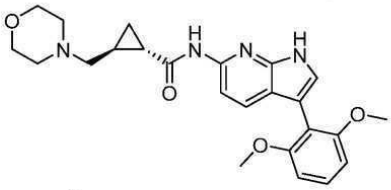
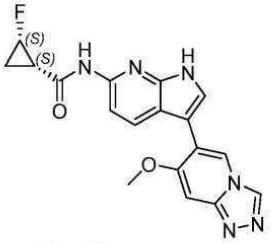
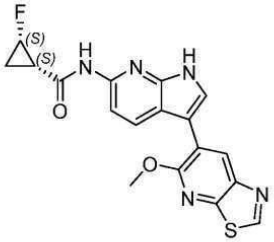
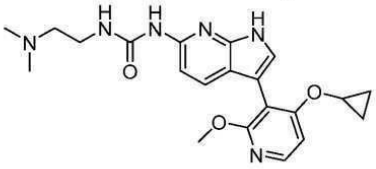
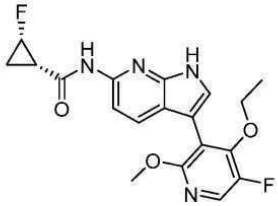
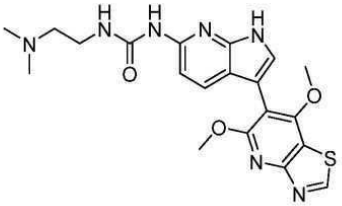
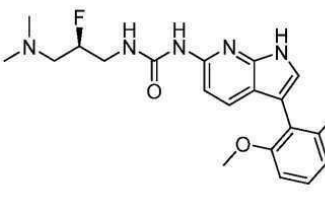
;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

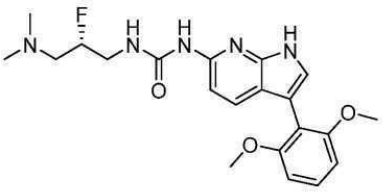
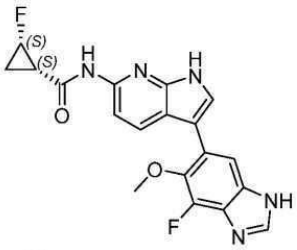
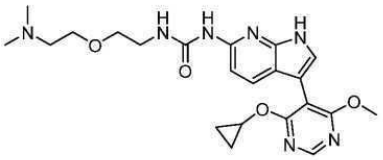
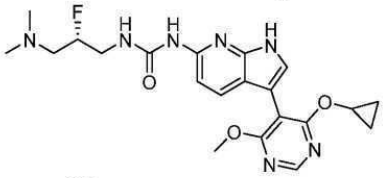
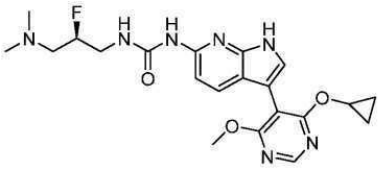
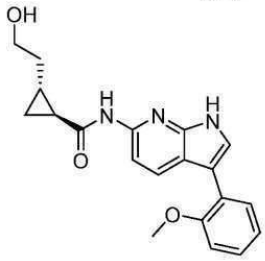
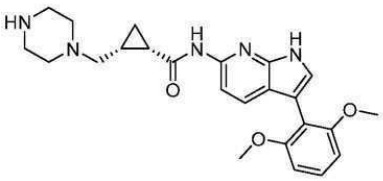
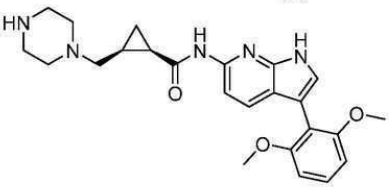
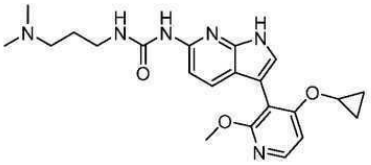
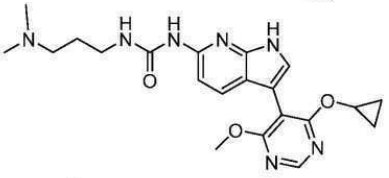
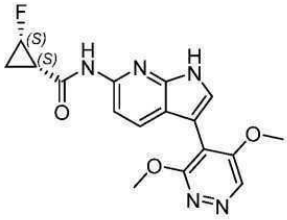
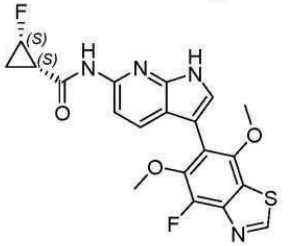

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

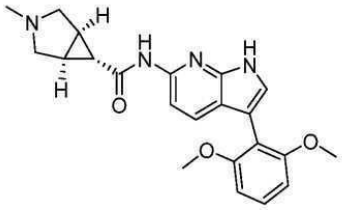
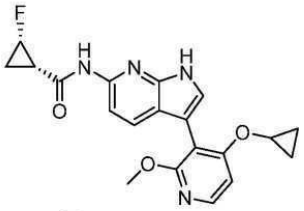
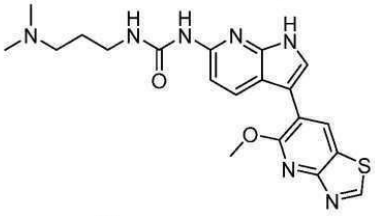
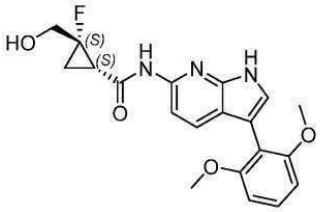
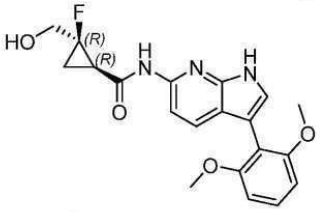
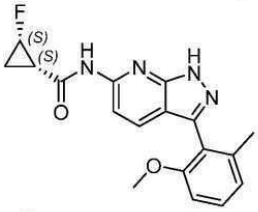
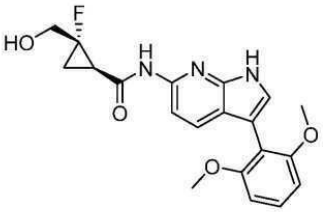
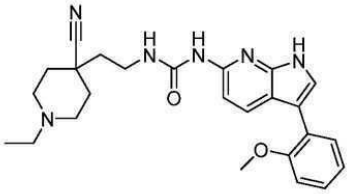
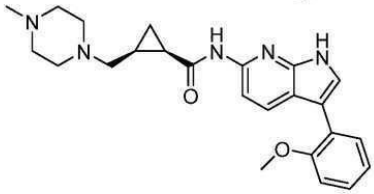
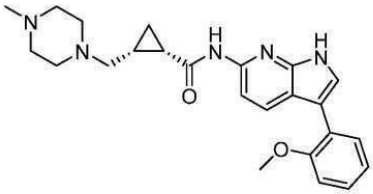
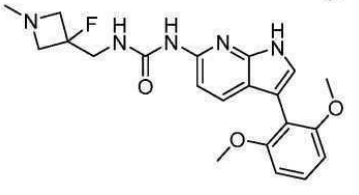

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

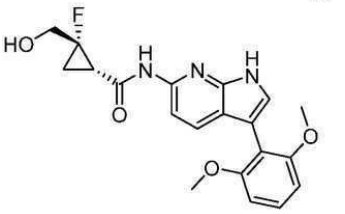
;

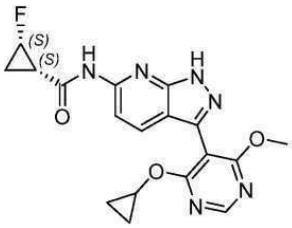
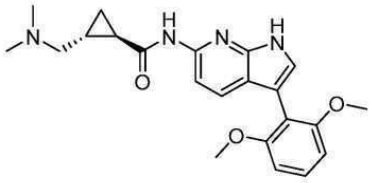
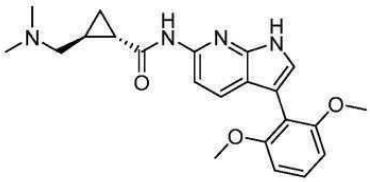
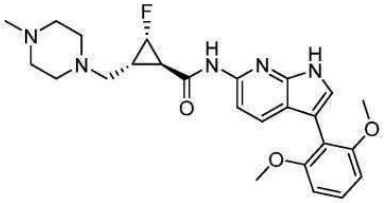
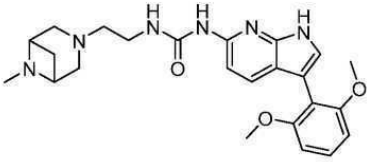
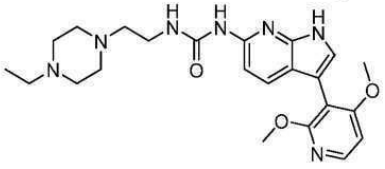
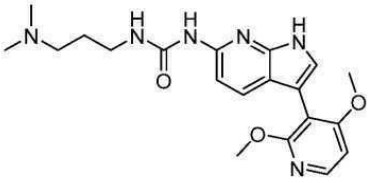
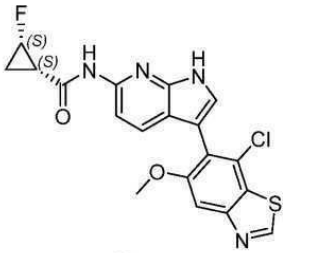
;

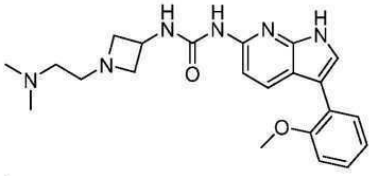
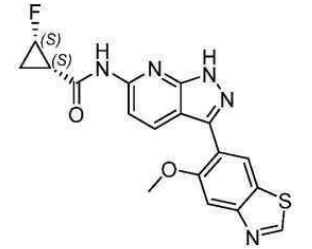

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

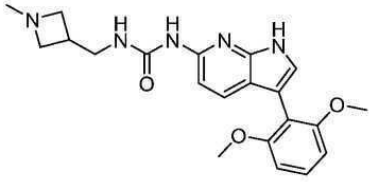

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

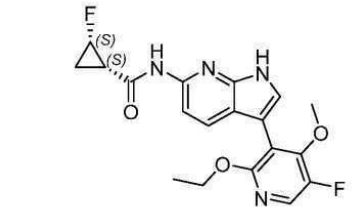
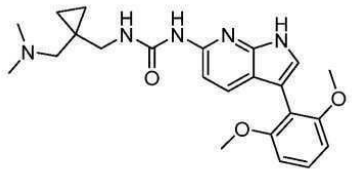
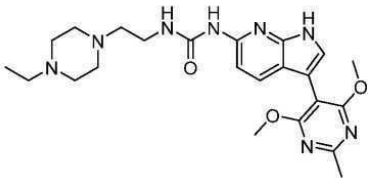
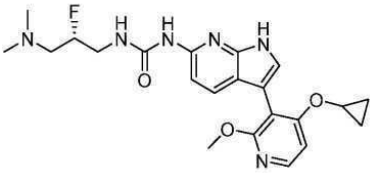
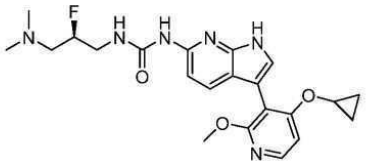
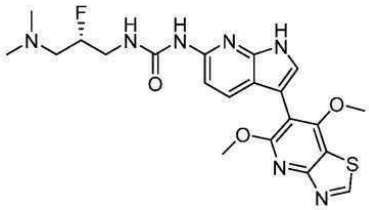
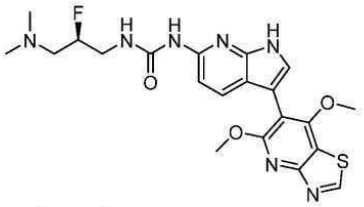
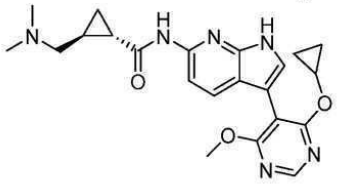
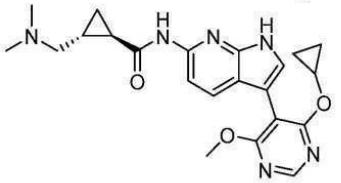
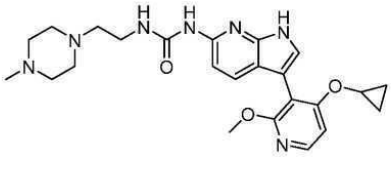
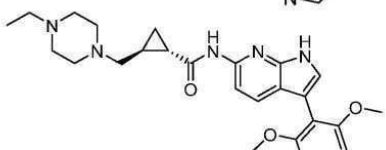
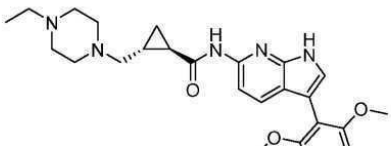
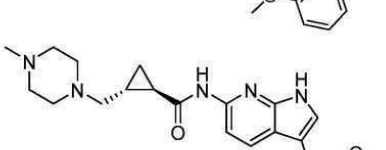
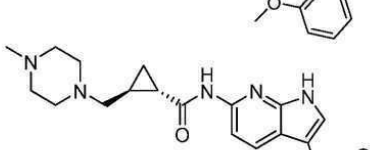
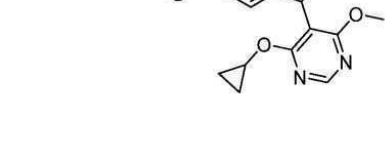
;

;

;

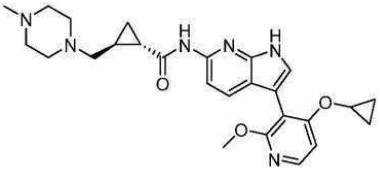

;

;

;

;

;

;

;

;

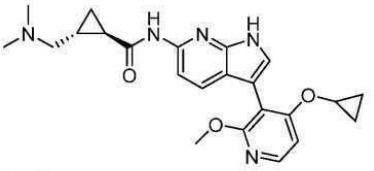
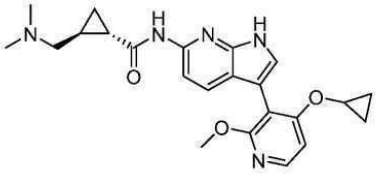
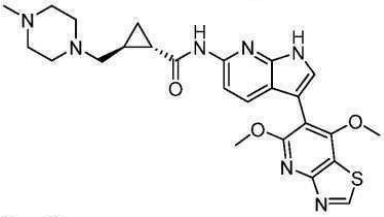
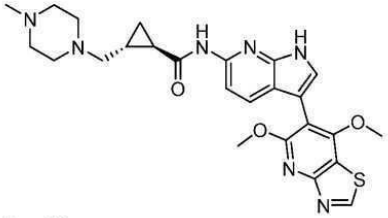
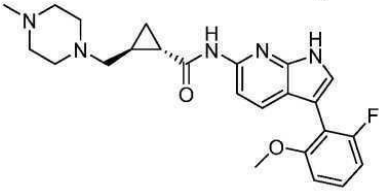
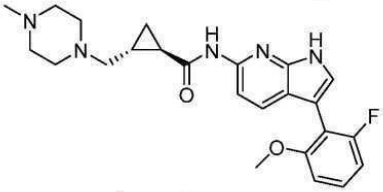
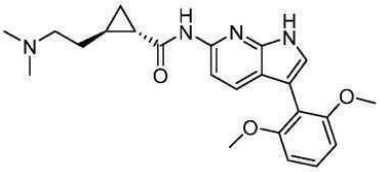
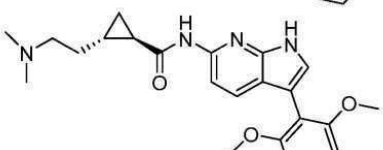
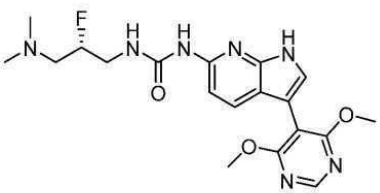
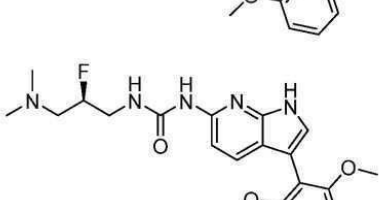
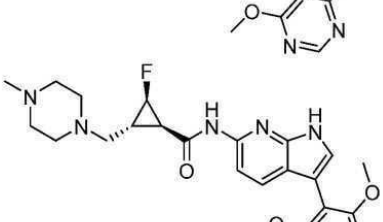
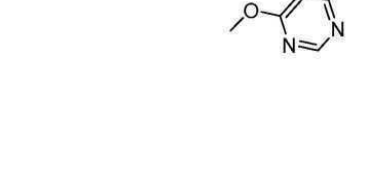
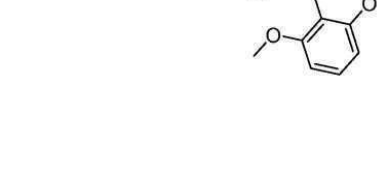
;

;

;

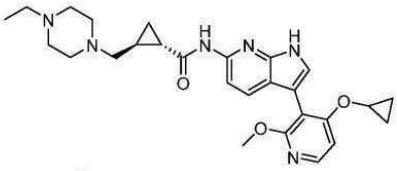
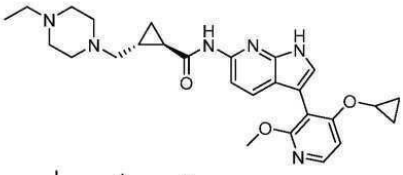
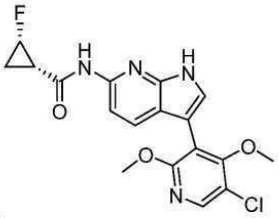
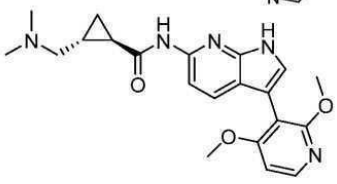
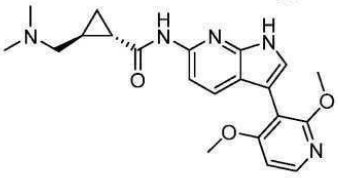
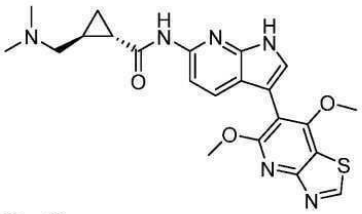
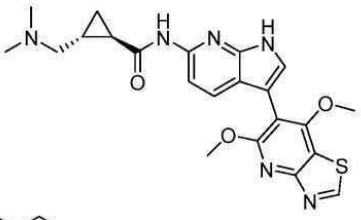
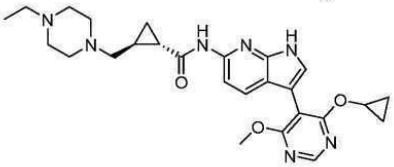
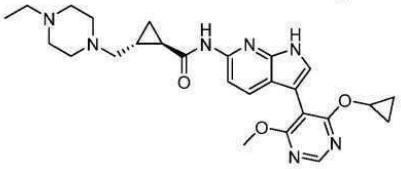
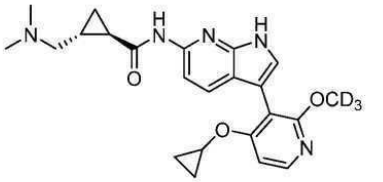
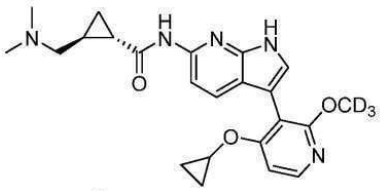
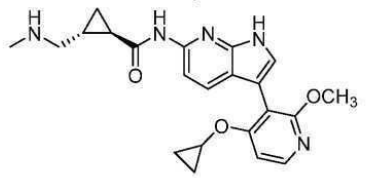
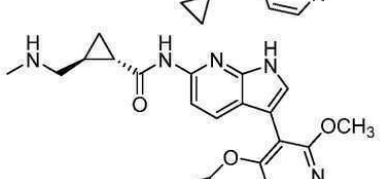
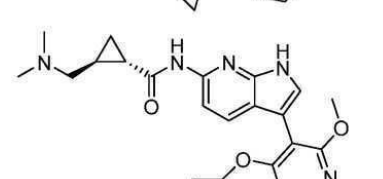
;

;

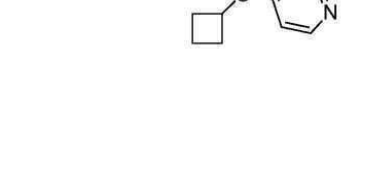

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

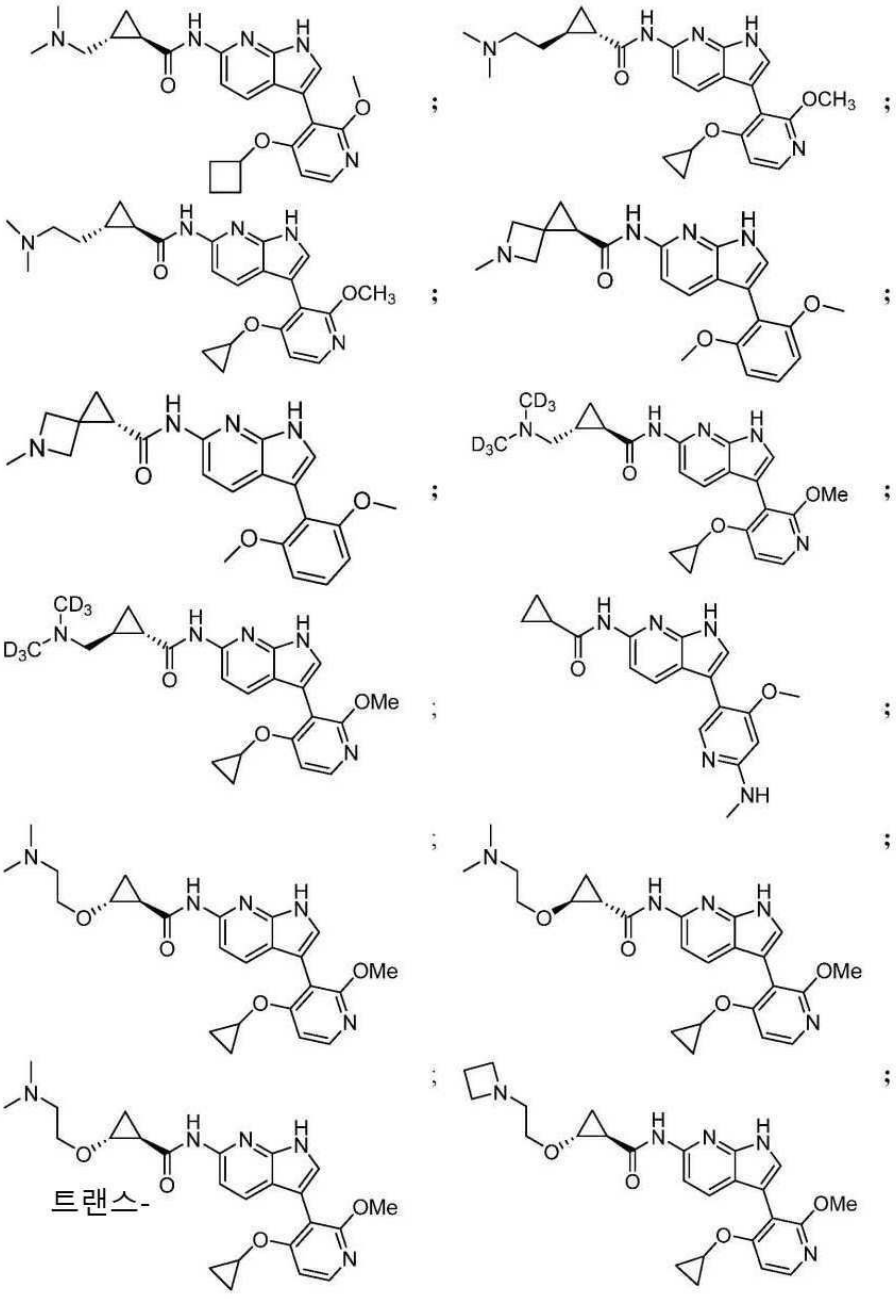
;


;

;

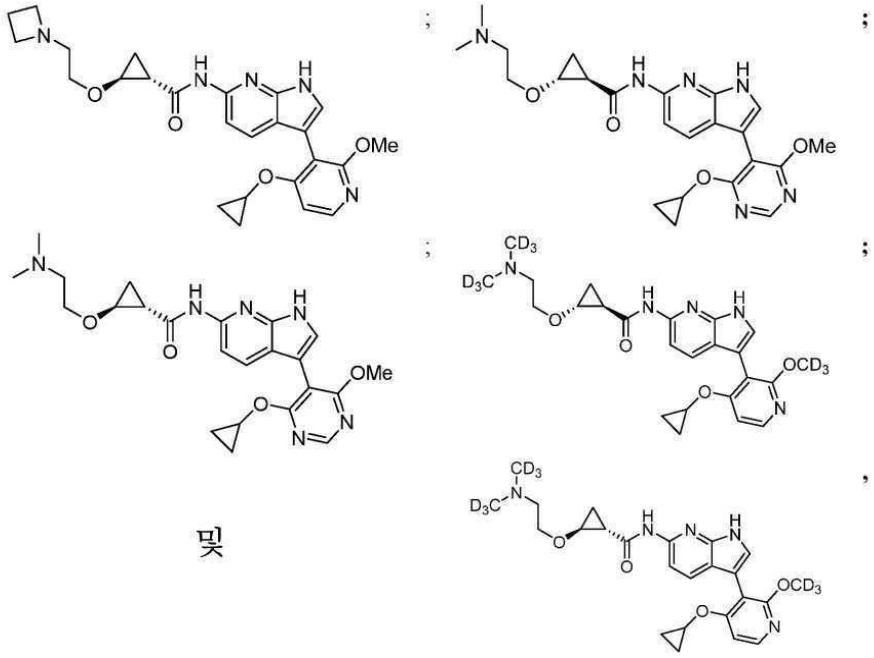
;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;



트랜스-



및

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 23

세포에서 Bcr-Abl 효소 활성을 억제하는 방법으로서, 세포를 유효량의 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물, 또는 제22항의 제약 조성물에 노출시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 24

치료를 필요로 하는 인간에서 만성 골수성 백혈병 (CML), 급성 골수성 백혈병 (AML), 급성 림프구성 백혈병 (ALL) 또는 혼합 표현형 급성 백혈병을 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물, 또는 제22항의 제약 조성물을 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 백혈병이 불응성 백혈병인, 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 불응성 백혈병이 M244V, L248V, G250E, G250A, Q252H, Q252R, Y253F, Y253H, E255K, E255V, D276G, F311L, T315N, T315A, F317V, F317L, M343T, M351T, E355G, F359A, F359V, V379I, F382L, L387M, H396P, H396R, S417Y, E459K, F486S, 및 T315I로 이루어진 군으로부터 선택된 특정 아미노산 치환을 초래하는 Bcr-Abl 티로신 키나제 유전자의 돌연변이와 관련이 있는 것인, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 불응성 백혈병이 특정 아미노산 치환 T315I를 초래하는 Bcr-Abl 티로신 키나제 유전자의 돌연변이와 관련이 있는 것인, 방법.

청구항 28

제25항에 있어서, 불응성 백혈병을 갖고 있는 인간이 M244V, L248V, G250E, G250A, Q252H, Q252R, Y253F, Y253H, E255K, E255V, D276G, F311L, T315N, T315A, F317V, F317L, M343T, M351T, E355G, F359A, F359V, V379I, F382L, L387M, H396P, H396R, S417Y, E459K, F486S, 및 T315I로 이루어진 군으로부터 선택된 특정 아미노산 치환을 초래하는 Bcr-Abl 티로신 키나제 유전자의 하나 이상의 돌연변이를 갖고 있는 것인, 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 불응성 백혈병을 갖는 인간이 특정 아미노산 치환 T315I를 초래하는 Bcr-Abl 티로신 키나제 유전자의 돌연변이를 갖고 있는 것인, 방법.

청구항 30

제23항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 항미소관 요법 (예를 들어, 파클리탁셀, 빈크리스틴), 토포이소머라제 억제제, 알킬화제, 뉴클레오티드 합성 억제제, DNA 합성 억제제, 단백질 합성 억제제, 발달 신호 경로 억제제, 프로-아폽토시스제, Abl 미리스토일-포켓 결합 억제제, MEK1/2 억제제, AKT 억제제, PI3K 억제제 및/또는 방사선을 포함하는 포함하는 하나 이상의 제약 제제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2020년 10월 5일에 출원된 미국 가출원 번호 63/087,780의 우선권과 이익을 주장하며, 그 개시 내용은 그 전체가 참조로 여기에 포함된다.

[0003] Bcr-Abl 티로신 키나제 억제용 화합물 및 조성물, 상기 화합물 및 조성물의 제조 방법, 및 만성 골수성 백혈병(CML)과 같은 다양한 암의 치료에서의 그의 용도가 본원에서 제공된다.

배 경 기 술

[0004] 필라델피아 염색체로 알려진 세포유전학적 이상은 대부분의 만성 골수성 백혈병(CML) 및 급성 림프구성 백혈병(Ph+ ALL)의 하위 집합을 포함하여 여러 혈액 악성 종양의 발생과 밀접한 관련이 있다. 필라델피아 염색체는 22번 염색체의 절단점 클러스터 영역(Breakpoint Cluster Region, BCR) 유전자와 9번 염색체의 Abelson (ABL) 티로신 키나제 유전자 사이의 전좌 산물로, 발암성 융합 유전자 산물인 Bcr-Abl을 생성한다. 생성된 융합 단백질은 과발현되고 구성적 키나제 활성을 보유하며, 이는 다수의 세포내 신호 전달 캐스케이드의 활성화를 유도하여 발암성 형질전환과 관련된 제어되지 않은 세포 성장, 분열 및 생존을 유도한다. 따라서, Bcr-Abl 티로신 키나제의 억제제를 사용하는 치료적 개입은 필라델피아 양성 신생물성 장애 환자를 위한 현재 치료 패러다임의 초석을 나타낸다.

[0005] 소분자 Bcr-Abl 티로신 키나제 억제제 (Bcr-Abl TKI)인 이마티닙 (STI-571)은 1990년대 초에 매우 효과적인 CML 치료제로 개발되었으며 오늘날에도 여전히 CML의 1차 치료제로 사용되고 있다. 그러나 보다 공격적인 CML의 경우, 내성의 출현으로 인해 환자가 재발하는 경우가 많다. 이 내성의 주요 메커니즘은 Bcr-Abl 융합의 비정상적 과발현을 유도하거나, 더 일반적으로 Abl 키나제 도메인 내에서 활성 부위에 대한 이마티닙의 결합 친화도를 감소시키는 아미노산 돌연변이를 도입하여 억제 활성을 현저하게 감소시키는 다양한 표적 유전자 변경에서 유래한다. 이러한 변경은 확률적으로 나타나고 초기 종양 세포 집단 내의 하위 집단을 나타내거나 억제제 치료의 선택적 압력 하에서 발생할 수 있다. 우세한 표적 Bcr-Abl 내성 돌연변이 중 하나는 '게이트키퍼' 위치로도 알려진 Abl 키나제 도메인 내의 위치 315 (T315I)에서 트레오닌에 대한 이소류신 잔기를 도입하는 점 돌연변이에서 유래한다. BCR-Abl의 이 돌연변이 형태는 이마티닙 외에 모든 2세대 Bcr-Abl TKI (닐로티닙, 다사티닙, 보수티닙, 라도티닙)에 대한 내성이 강하다. 현재 T315I 돌연변이가 있는 환자를 위한 유일한 치료 옵션은 3차 라인 Bcr-Abl TKI인 포나티닙 뿐이다. 포나티닙은 T315I CML 환자를 치료하는 데 효과적이지만 다른 여러 단백질 키나제 대비 Bcr-Abl에 대한 선택성이 좋지 않다. 따라서 포나티닙은 상당한 용량 제한 독성을 유발하는 것으로 보고되었으며, 이는 임상 효능을 달성하기 위해 표적에 효과적으로 관여하는 능력을 제한한다.

[0006] 표적 또는 표적외 저항성 외에도 Bcr-Abl TKI에 대한 불내성은 주요 임상적 문제를 나타낸다. Ph+ 백혈병 환자

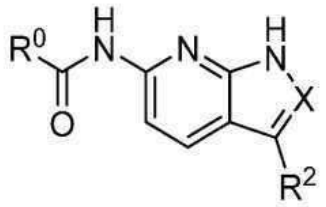
의 50% 이상이 부작용으로 인해 용량 조절이 필요한다. 실제로 약 30%의 환자가 치료 첫 6개월 이내에 용량을 줄여야 한다. 이러한 약물 관련 부작용은 치료 과정 초기에 나타나며 대부분의 경우 관리가 가능하지만 독성이 지속되어 환자의 삶의 질에 상당한 영향을 미쳐 순응도가 떨어진다. 따라서 약 40%의 환자가 치료 첫 5년 이내에 1세대 및 2세대 Bcr-Abl TKI를 중단한다. 현재 승인된 모든 Bcr-Abl 표적 치료법은 다른 티로신 키나제를 억제하여, 잠재적으로 쇠약하게 하는 부작용을 유발할 수 있다. 구체적으로, VEGFR, PDGFR, c-Kit 및/또는 c-Src 계열의 강력한 억제는 환자에서 투여량을 제한하는 부작용을 유발할 수 있다. 이러한 부작용을 해결하기 위해 종종 치료 과정 중에 투여량 감소, 투여 정지(interruption) 및 심지어 투여 중단(discontinuation)이 필요하지만 이러한 치료 요법은 궁극적으로 최적의 치료 이점을 초래하지 못한다.

[0007] 따라서 필라델피아 양성 장애의 광범위한 내성 메커니즘에 대한 내약성과 강화된 효능을 개선하기 위한 개선된 선택성을 가진 Bcr-Abl TKI에 대한 실질적으로 미충족된 의학적 요구가 남아 있다.

발명의 내용

[0008] 본원에서는 Bcr-Abl 티로신 키나제를 선택적으로 억제하고 Bcr-Abl 티로신 키나제에 의해 매개되는 장애를 치료하는데 유용한 화합물 및 조성물을 제공한다.

[0009] 한 측면에서, 본원에 제공되는 것은 하기 화학식 (I)의 화합물,

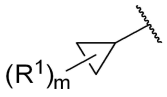
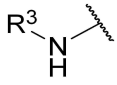


(I)

[0010]

[0011] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물이고, 여기서:

[0012] X는 N 또는 CR^8이고;

[0013] R^0은 기  또는  이고;

[0014] m은 0 내지 3의 정수이고;

[0015] 각각의 R^1은 독립적으로 -D, -F, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알킬렌-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, -O-C_1-C_3 알킬렌-NR^4R^5, -O-C_1-C_3 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-OH, C_0-C_3 알킬렌-CN, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-OH, C_1-C_2 알킬렌-(4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_2 알킬렌-(4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_7 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5 또는 C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_7 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$이고, 여기서 R^1의 알킬, 알킬렌, 사이클로알킬렌, 및 헤테로사이클로알킬렌 모이어티는 1 내지 3개의 불소 원자 및/또는 1 내지 6개의 중수소 원자로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 헤테로사이클릭 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_2-C_3 헤테로알킬로 임의로 치환되거나;

[0016] 또는

[0017] 두 개의 R^1은 이들이 부착된 탄소 원자 또는 탄소 원자들과 함께 취하여 3- 내지 7-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 질소 원자를 함유하고 여기서 질소 원자는 C_1-C_3 알킬로 임의로 치환되고;

[0018] R^2는 C_6-C_{14} 아릴 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 여기서 C_6-C_{14} 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴은 1 내지 5개의 R^6 기로 임의로 치환되고;

[0019] R^3은 -H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알킬렌-NR^4R^5, C_1-C_6 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_6 알킬렌-OH, C_1-C_3 알킬렌-CN, C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬), C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-O-(C_1-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-O-(C_1-C_3 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-OH, C_1-C_3 알킬렌-(4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬), C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_7 헤테로사이클로알킬), C_1-C_3 알킬렌-(4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-(4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, (4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_7 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_7 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, 또는 (C_3-C_7 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5이고, 여기서 R^3의 알킬, 알킬렌, 사이클로알킬, 사이클로알킬렌, 헤테로사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬렌 모이어티는 1 내지 3개의 불소 원자, 1 내지 3개의 CN 기 및/또는 1 내지 6개의 중수소 원자로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 헤테로사이클릭 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, C_2-C_3 헤테로알킬, 4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, 또는 C_3-C_7 헤테로사이클로알킬로 임의로 치환되고;

[0020] 각각의 R^4는 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬렌-CN, 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이고, 여기서 상기 C_1-C_3 알킬은 1 내지 6개의 중수소 원자로 임의로 치환되고;

[0021] 각각의 R^5는 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬렌-CN, 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이고, 여기서 상기 C_1-C_3 알킬은 1 내지 6개의 중수소 원자로 임의로 치환되고;

[0022] $R^{4'}$와 $R^{5'}$의 각 쌍은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 독립적으로 3- 내지 7-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 각각의 추가 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_2-C_3 헤테로알킬로 임의로 치환되고;

[0023] 각각의 R^6은 독립적으로 할로겐, -OR^7, -NR^4R^5, -$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, -CN, $S(O)_nC_1$-C_3 알킬, 또는 $S(O)_nC_3$-C_6 사이클로알킬이고,

[0024] 여기서 n은 0 내지 2의 정수이고;

[0025] 각각의 R^7은 독립적으로 -H, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 또는 C_1-C_3-알킬렌-C_3-C_6 사이클로알킬이고, 여기서 상기 C_1-C_3 알킬은 1 내지 6개의 중수소 원자로 임의로 치환되고;

[0026] R^8은 -H, -F, 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0027] 다른 측면에서, 본원에 제공되는 것은 하기 화학식 (I)의 화합물,

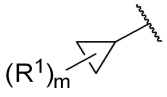
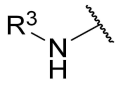


(I)

[0028]

[0029] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물이고, 여기서:

[0030] X는 N 또는 CR^8이고;

[0031] R^0은 기  또는  이고;

[0032] m은 0 내지 3의 정수이고;

[0033] 각각의 R^1은 독립적으로 -D, -F, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알킬렌-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-OH, C_0-C_3 알킬렌-CN, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-OH, C_1-C_2 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5 또는 C_1-C_2 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$이고, 여기서 R^1의 알킬, 알킬렌, 사이클로알킬렌, 및 헤테로사이클로알킬렌 모이어티는 1 내지 3개의 불소 원자 및/또는 1 내지 6개의 중수소 원자로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 헤테로사이클릭 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_2-C_3 헤테로알킬로 임의로 치환되고;

[0034] R^2는 C_6-C_{14} 아릴 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 여기서 C_6-C_{14} 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴은 1 내지 5개의 R^6 기로 임의로 치환되고;

[0035] R^3은 -H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알킬렌-NR^4R^5, C_1-C_6 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_6 알킬렌-OH, C_1-C_3 알킬렌-CN, C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬), C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-O-(C_1-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-O-(C_1-C_3 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-OH, C_1-C_3 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬), C_1-C_3 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5 또는 C_1-C_3 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$이고, 여기서 R^3의 알킬, 알킬렌, 사이클로알킬, 사이클로알킬렌, 헤테로사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬렌 모이어티는 1 내지 3개의 불소 원자 및/또는 1 내지 6개의 중수소 원자로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 헤테로사이클릭 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, C_2-C_3 헤테로알킬, 또는 C_4-C_6 헤테로사이클로알킬로 임의로 치환되고;

[0036] 각각의 R^4는 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬렌-CN, 또는 C_1-C_6 헤테

로알킬이고;

[0037] 각각의 R^5는 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬렌-CN, 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이고;

[0038] $R^{4'}$ 및 $R^{5'}$의 각 쌍은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 독립적으로 4- 내지 6-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 각각의 추가 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_2-C_3 헤테로알킬로 임의로 치환되고;

[0039] 각각의 R^6은 독립적으로 할로겐, $-OR^7$, $-NR^4R^5$, $-NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, -CN, $S(O)_nC_1$-C_3 알킬, 또는 $S(O)_nC_3$-C_6 사이클로알킬이고,

[0040] 여기서 n은 0 내지 2의 정수이고;

[0041] 각각의 R^7은 독립적으로 -H, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이고, 여기서 상기 C_1-C_3 알킬은 1 내지 6개의 중수소 원자로 임의로 치환되고;

[0042] R^8은 -H, -F, 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0043] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-A)의 화합물이다

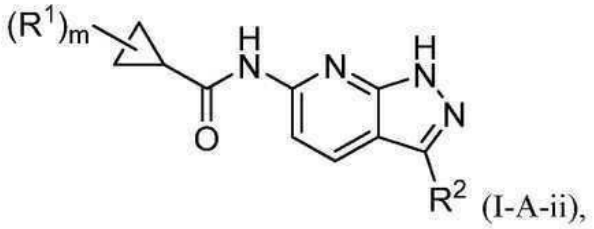


[0044] (I-A).

[0045] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-A-i) 또는 화학식 (I-A-ii)의 화합물이고:



[0046] (I-A-i), 또는



[0047] (I-A-ii),

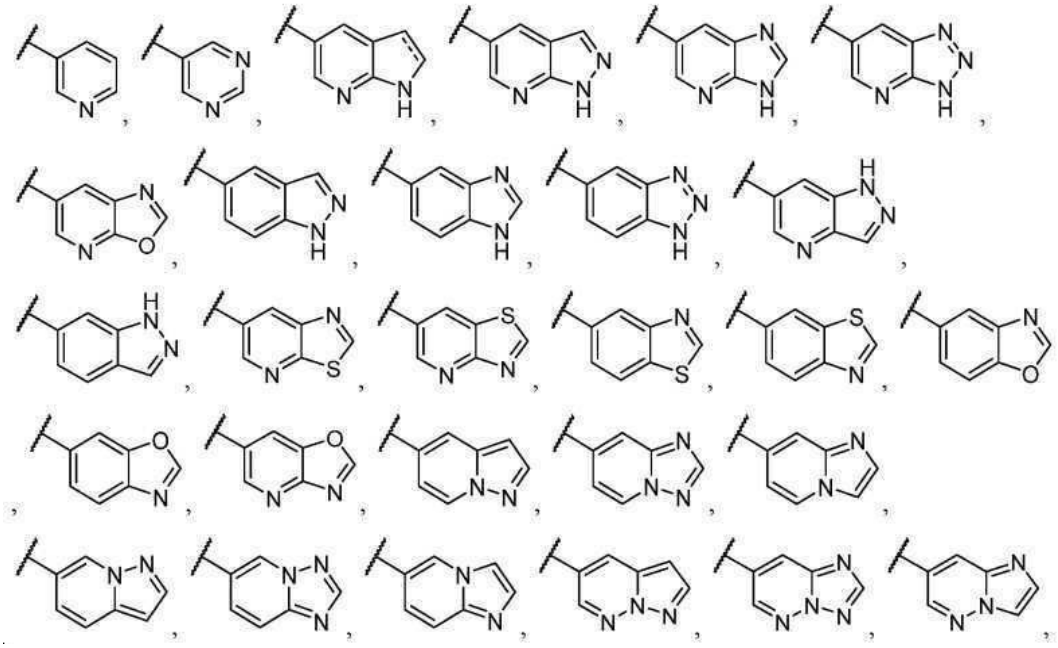
[0048] 여기서:

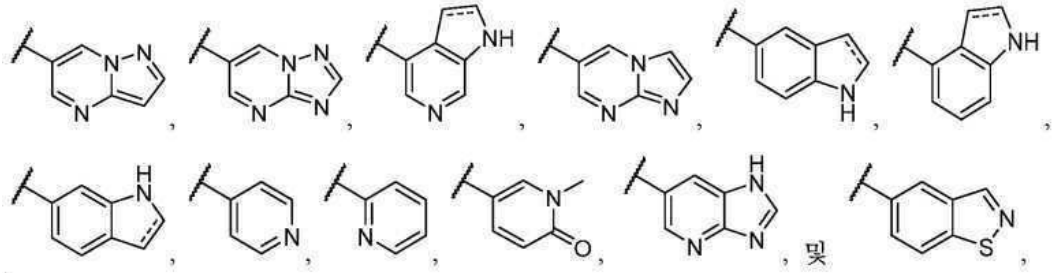
[0049] m은 0 내지 2의 정수이고;

[0050] 각각의 R^1은 독립적으로 -F, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알킬렌-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-OH, C_0-C_3 알킬

렌-CN, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-OH, C_1-C_2 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5 또는 C_1-C_2 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$이고, 여기서 R^1의 알킬, 알킬렌, 사이클로알킬렌, 및 헤테로사이클로알킬렌 모이어티는 1 내지 3개의 불소 원자 및/또는 1 내지 6개의 중수소 원자로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 헤테로사이클릭 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_2-C_3 헤테로알킬로 임의로 치환되고;

[0051] R^2는 C_6-C_{14} 아릴 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 5- 내지 10-원 헤테로아릴은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0052] 

[0053] 

[0054] 여기서 ═══는 단일 또는 이중 결합을 나타내고, 여기서 C_6-C_{14} 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴은 1 내지 5개의 R^6 기로 임의로 치환되고;

[0055] 각각의 R^4는 독립적으로 -H, C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_2-C_3 헤테로알킬이고;

[0056] 각각의 R^5는 독립적으로 -H, C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_2-C_3 헤테로알킬이고;

[0057] $R^{4'}$와 $R^{5'}$의 각 쌍은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 독립적으로 4- 내지 6-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 N 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 추가 헤테로원자를

임의로 함유하고, 여기서 각각의 추가 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_2-C_3 헤테로알킬로 임의로 치환되고;

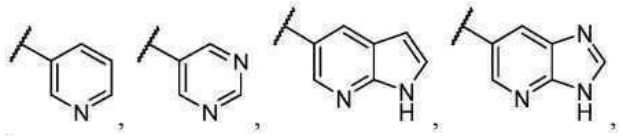
[0058] 각각의 R^6은 독립적으로 할로겐, $-OR^7$, $-NR^4R^5$, C_1-C_3 알킬, $-CF_2H$, $-CF_3$, C_3-C_6 사이클로알킬, 또는 -CN이고;

[0059] 각각의 R^7은 독립적으로 -H, C_1-C_3 알킬, $-CD_3$, $-CF_2H$, $-CF_3$, 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이고;

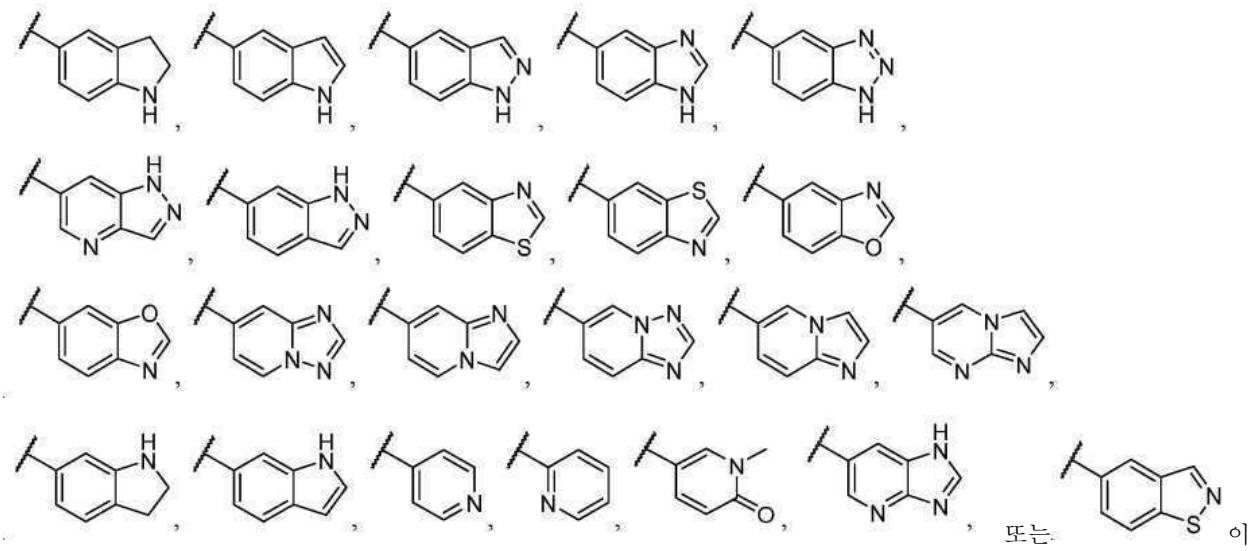
[0060] R^8은 -H, -F, 또는 $-CH_3$이다.

[0061] 이전 실시양태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 -F, C_1-C_3 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-OH, 또는 C_0-C_3 알킬렌-CN이고, 여기서 R^1 중 $R^{4'}$와 $R^{5'}$의 각 쌍은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 독립적으로 4- 내지 6-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 N 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 각각의 추가 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬로 임의로 치환된다.

[0062] 이전 실시양태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 다른 실시양태에서, R^2는 페닐,



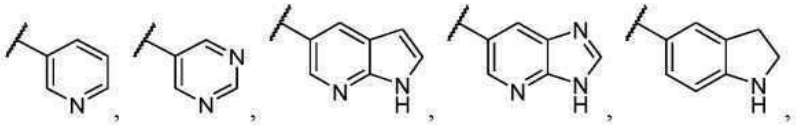
[0063]

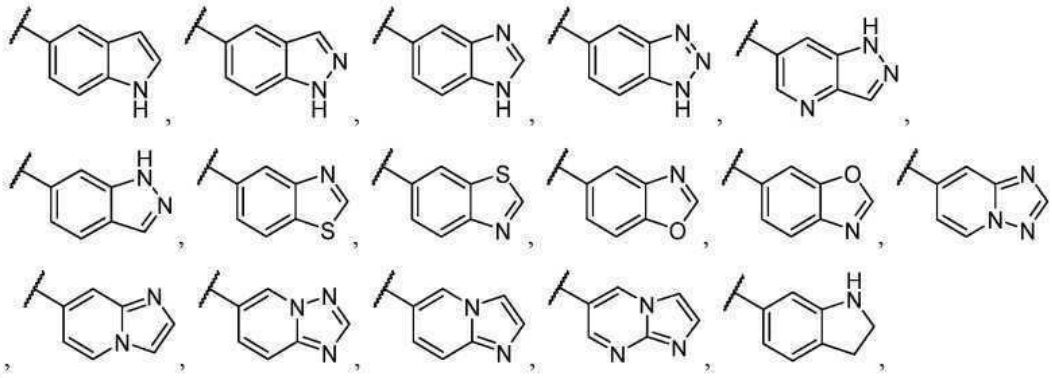


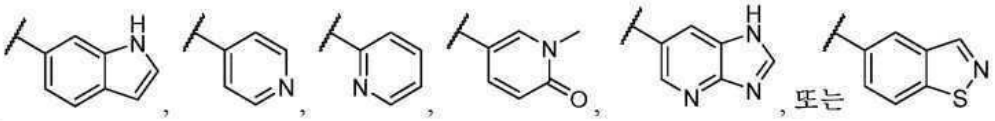
이고, 이들 각각은 1 내지 5개의 R^6 기로 임의로 치환된다.

[0064] 이전 실시양태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 또 다른 실시양태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 할로겐, $-OR^7$, $-NR^4R^5$, C_1-C_3 알킬, $-CF_3$, 또는 -CN이고, 여기서 R^6 중 각각의 R^4 및 R^6 중 각각의 R^5는 독립적으로 -H 또는 C_1-C_3 알킬이고; 각각의 R^7은 독립적으로 -H, C_1-C_2 알킬, $-CD_3$, C_1-C_2 할로알킬, 또는 C_3 사이클로알킬이다.

[0065] 이전 실시양태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 여전히 또 다른 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 -F, C_1-C_3 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-OH, 또는 C_0-C_3 알킬렌-CN이고, 여기서 R^1 중 $R^{4'}$와 $R^{5'}$의 각 쌍은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 독립적으로 4- 내지 6-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 N 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 추가 헤테로원자를 함유하고, 여기서 각각의 추가 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬로 임의로 치환되고;

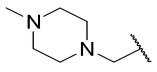
[0066] R^2는 페닐, 

[0067] 

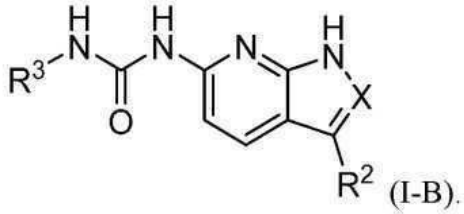

또는
이고, 이들 각각은 1 내지 5개의 R^6 기로 임의로 치환되고;

[0068] 각각의 R^6은 독립적으로 할로겐, $-OR^7$, $-NR^4R^5$, C_1-C_3 알킬, $-CF_3$, 또는 -CN이고, 여기서 R^6 중 각각의 R^4 및 R^6 중 각각의 R^5는 독립적으로 -H 또는 C_1-C_3 알킬이고;

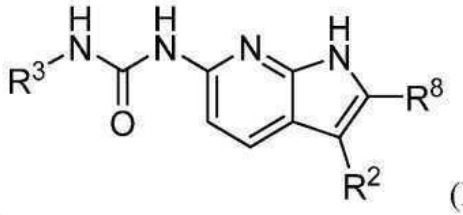
[0069] 각각의 R^7은 독립적으로 -H, C_1-C_2 알킬, $-CD_3$, C_1-C_2 할로알킬, 또는 C_3 사이클로알킬이다.

[0070] 이전 실시양태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 여전히 또 다른 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 F,  , $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, -CN, 또는 $-CH_2CN$이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 -F, -Cl, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_2CF_3$, $-OCD_3$, 사이클로프로필옥시, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CF_3$, 또는 -CN이다.

[0071] 본 측면의 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-B)의 화합물이다:

[0072] 
(I-B).

[0073] 전술한 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-B-i) 또는 화학식 (I-B-ii)의 화합물이고:

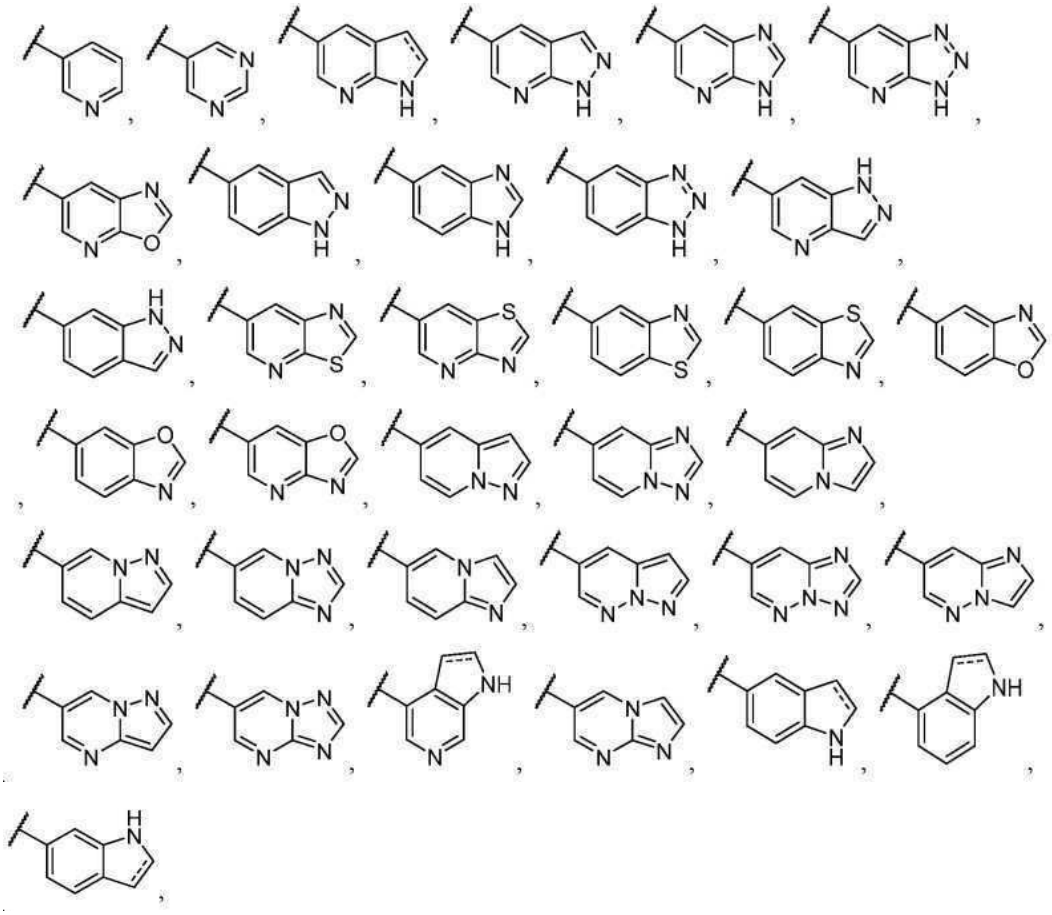
[0074]  (I-B-i), 또는

 (I-B-ii),

[0075]

[0076] 여기서:

[0077] R^2는 C_6-C_{14} 아릴 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 5- 내지 10-원 헤테로아릴은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0078]  및

[0079] 여기서 ═══는 단일 또는 이중 결합을 나타내고, 여기서 C_6-C_{14} 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴은 1 내지 5개의 R^6 기로 임의로 치환되고;

[0080] R^3은 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_3 알킬렌-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-OH, C_1-C_3 알킬렌-CN, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬), C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_2 알킬렌-

(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_2 알킬렌-O-(C_1-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-OH, C_1-C_2 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬), C_1-C_2 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, 또는 C_1-C_2 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$이고, 여기서 R^3의 알킬, 알킬렌, 사이클로알킬, 사이클로알킬렌, 헤테로사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬렌 모이어티는 1 내지 3개의 불소 원자 및/또는 1 내지 6개의 중수소 원자로 임의로 치환되고 여기서 각각의 헤테로사이클릭 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, C_2-C_3 헤테로알킬, 또는 C_4-C_6 헤테로사이클로알킬로 임의로 치환되고;

[0081] 각각의 R^4는 독립적으로 -H, C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_2-C_3 헤테로알킬이고;

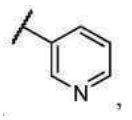
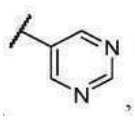
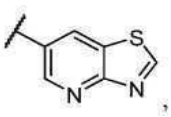
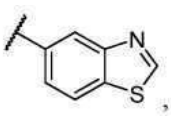
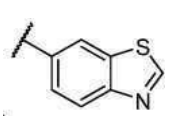
[0082] 각각의 R^5는 독립적으로 -H, C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_2-C_3 헤테로알킬이고;

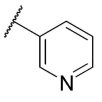
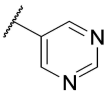
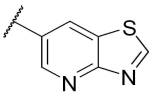
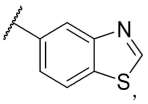
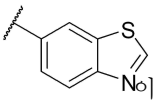
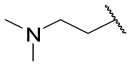
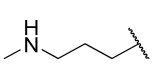
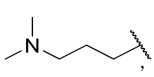
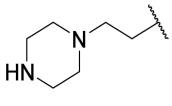
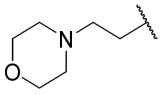
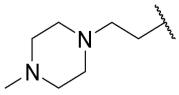
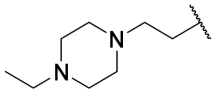
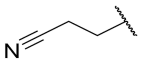
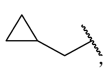
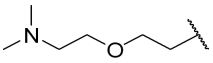
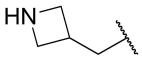
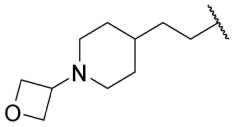
[0083] $R^{4'}$와 $R^{5'}$의 각 쌍은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 독립적으로 4- 내지 6-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 N 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 각각의 추가 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_2-C_3 헤테로알킬로 임의로 치환되고;

[0084] 각각의 R^6은 독립적으로 할로겐, $-OR^7$, C_1-C_3 알킬, $-CF_2H$, $-CF_3$, C_3-C_6 사이클로알킬, 또는 -CN이고;

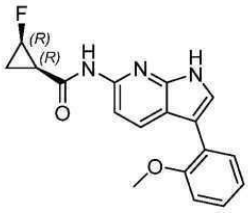
[0085] 각각의 R^7은 독립적으로 -H, C_1-C_3 알킬, $-CD_3$, $-CF_2H$, $-CF_3$, 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이고;

[0086] R^8은 -H, -F, 또는 $-CH_3$이다.

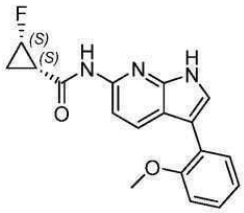
[0087] 이전 실시양태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시양태에서, R^3은 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_3 알킬렌-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-CN, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬), C_1-C_2 알킬렌-O-(C_1-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, 또는 C_1-C_2 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬)이고, 여기서 각각의 헤테로사이클릭 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬 또는 C_4-C_6 헤테로사이클로알킬로 임의로 치환되고, 여기서 R^3의 R^4 및 R^5는 독립적으로 -H 또는 C_1-C_3 알킬이고, R^3의 $R^{4'}$ 및 $R^{5'}$는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 4- 내지 6-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 N 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 각각의 추가 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬로 임의로 치환된다. 이전 실시양태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 다른 실시양태에서, R^2는 페닐,  ,  ,  ,  , 또는  이고, 이들 각각은 1 내지 5개의 R^6 기로 임의로 치환된다. 이전 실시양태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 또 다른 실시양태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 할로겐 또는 $-OR^7$이고; 각각의 R^7은 독립적으로 C_1-C_2 알킬 또는 C_3 사이클로알킬이다. 이전 실시양태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 또 다른 실시양태에서, R^3은 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_3 알킬렌-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-CN, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬), C_1-C_2 알킬렌-O-(C_1-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, 또는 C_1-C_2 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬)이고, 여기서 각각의 헤테로사이클릭 질소 원자는 존재

하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬 또는 C_4-C_6 헤테로사이클로알킬로 임의로 치환되고, 여기서 R^3의 R^4 및 R^5는 독립적으로 -H 또는 C_1-C_3 알킬이고, R^3의 $R^{4'}$ 및 $R^{5'}$는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 4- 내지 6-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 N 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 각각의 추가 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬로 임의로 치환되고; R^2는 페닐,  ,  ,  ,  , 또는  이고, 이들 각각은 1 내지 5개의 R^6 기로 임의로 치환되고; 각각의 R^6은 독립적으로 할로겐 또는 $-OR^7$이고; 각각의 R^7은 독립적으로 C_1-C_2 알킬 또는 C_3 사이클로알킬이다. 이전 실시양태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 또 다른 실시양태에서, R^3은  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 또는  이다. 여전히 다른 실시양태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 -F, $-OCH_3$, 또는 사이클로프로필옥시이다. 이전 실시양태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 또 다른 실시양태에서, R^8은 H이다.

[0088] 또한 본원에 제공되는 것은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물:

 ;  ;

[0089]


;

;

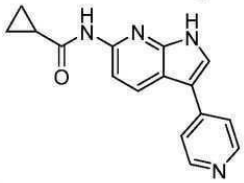
;

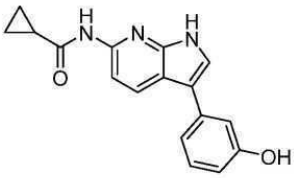
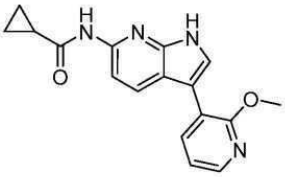
;

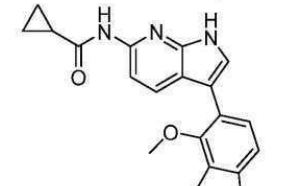
;

;

;

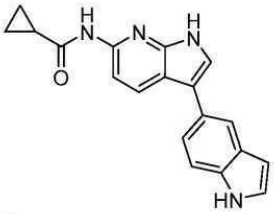
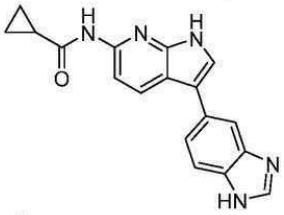
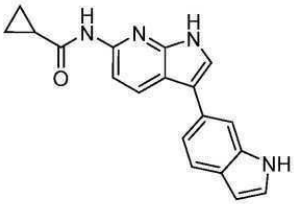
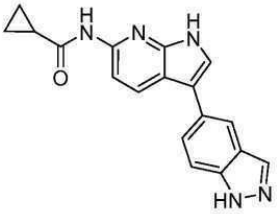
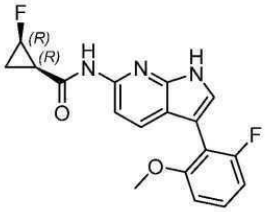
;

;

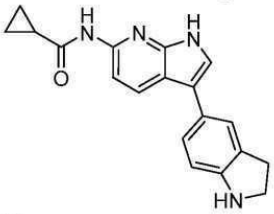
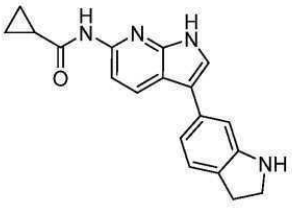
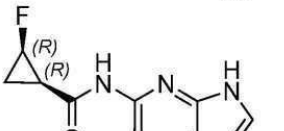
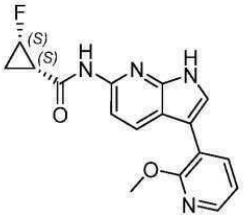
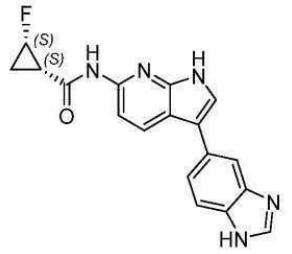
;

;

;

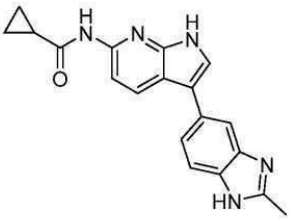
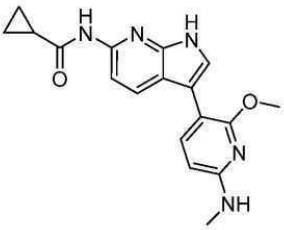
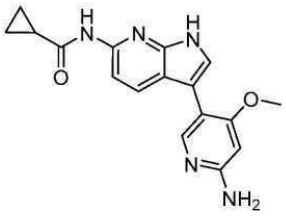
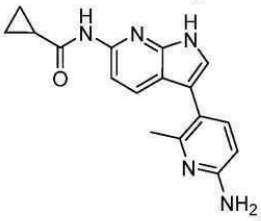
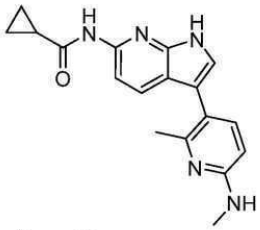
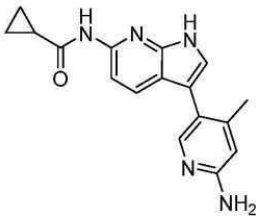
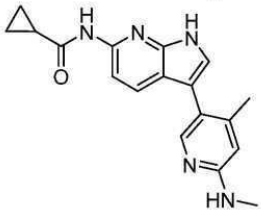
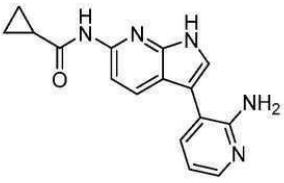
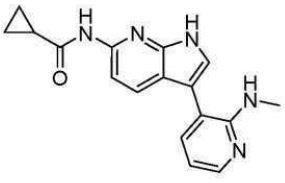
;

;

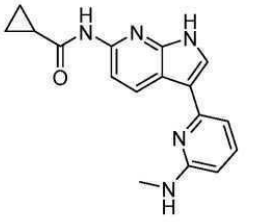
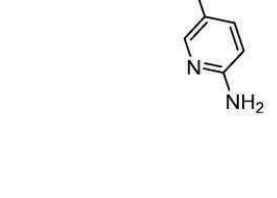
;

;
[0090]


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;
[0091]


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

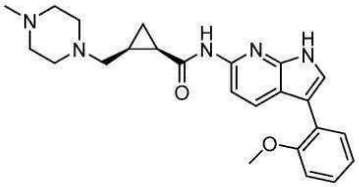
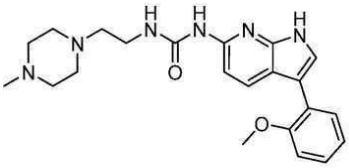
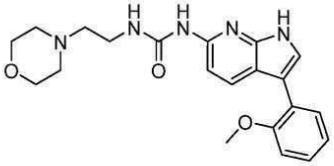
;

;

;

;

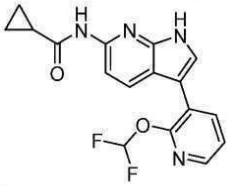
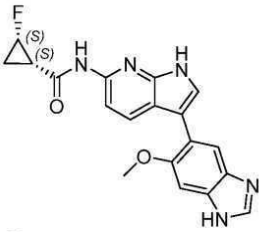
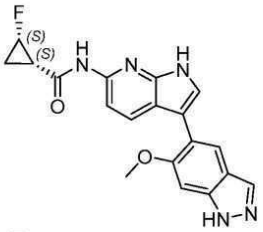
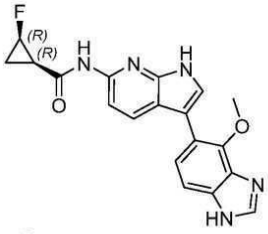
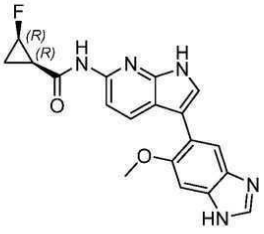
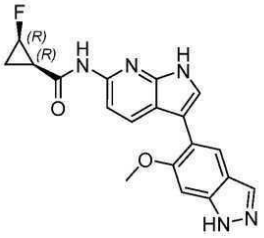
[0092]


;

;

;

;

;

;

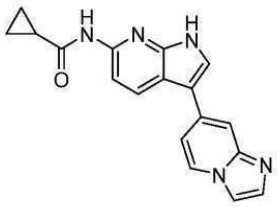
;

;

;

;

;

;

;

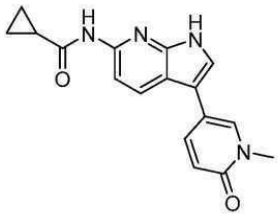
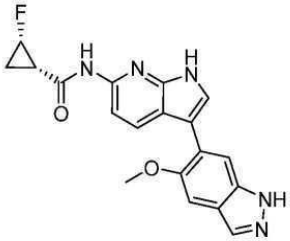
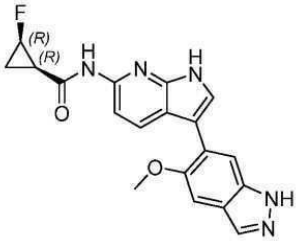
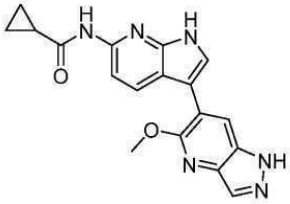
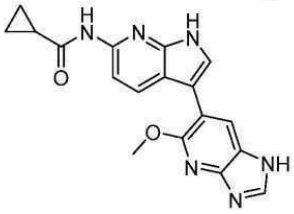
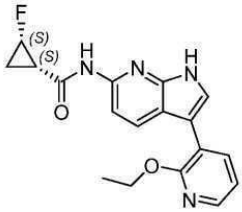
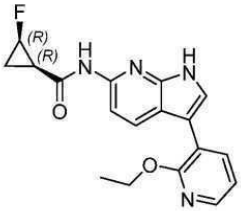
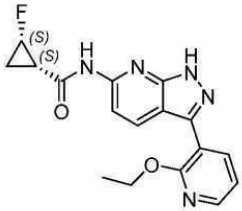
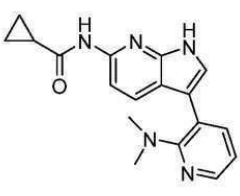
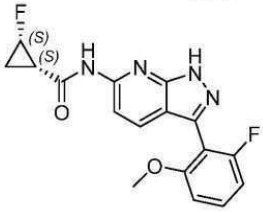
;

;

;

[0093]

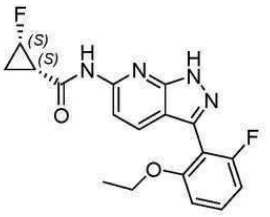
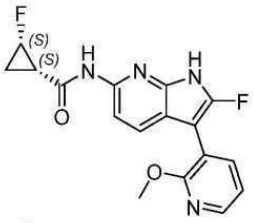
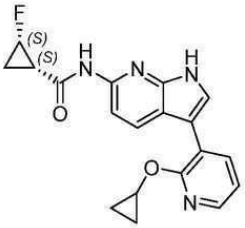
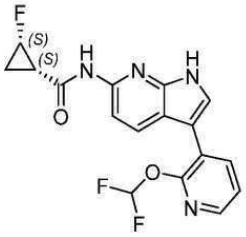
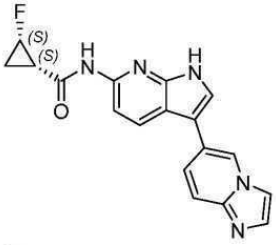
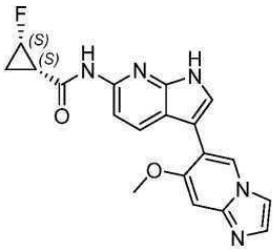
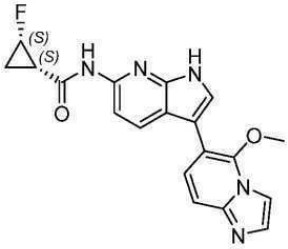
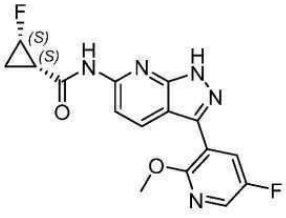
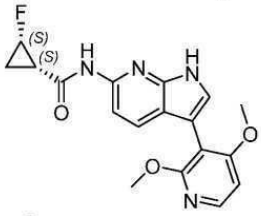
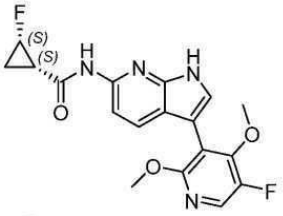
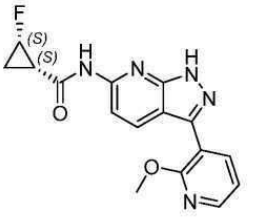
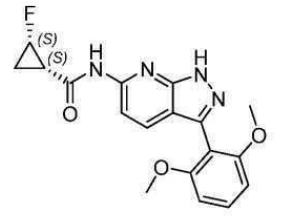

;

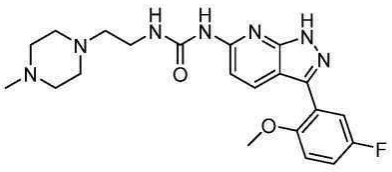
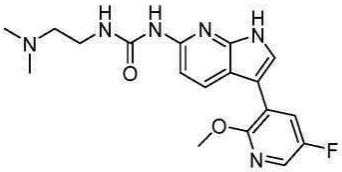
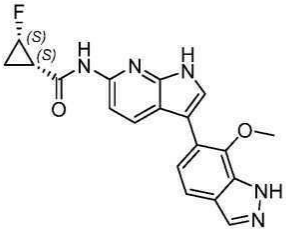
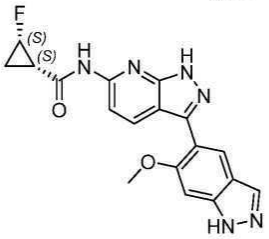
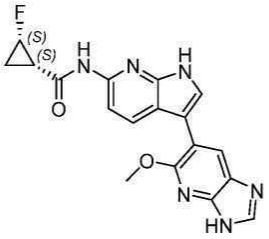
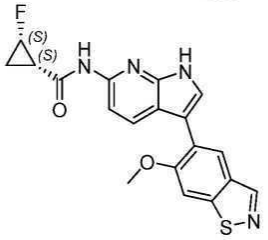
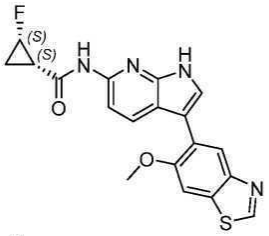
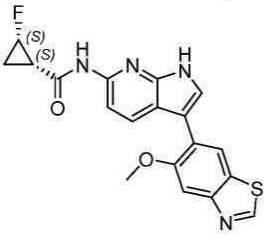
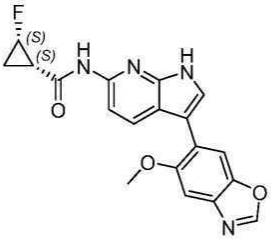
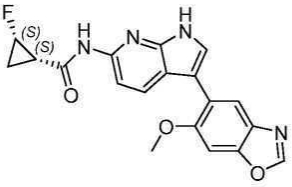
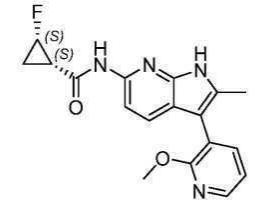
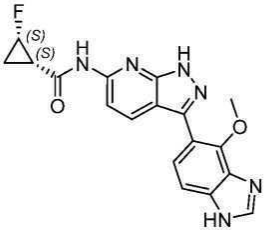
;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

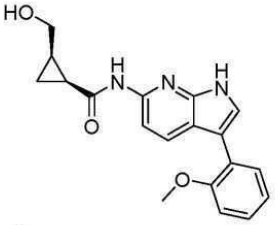
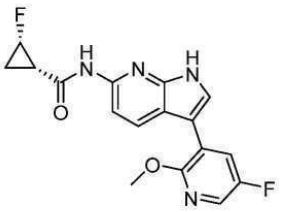
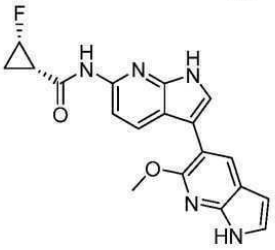
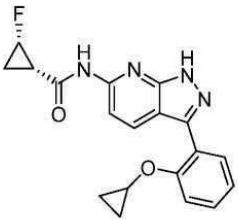
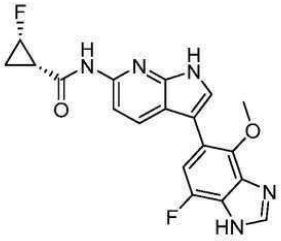
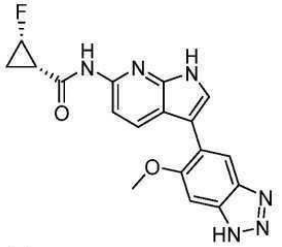
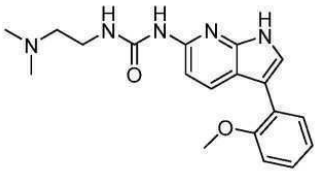
;

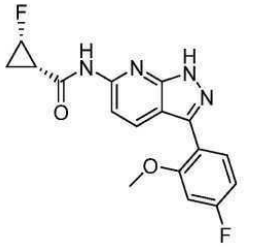
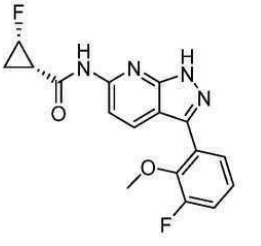
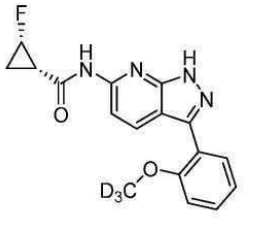
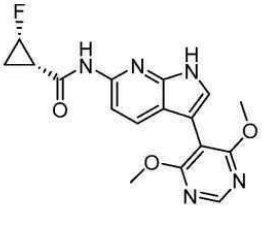
[0094]


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;
[0095]

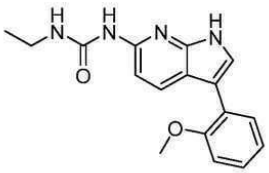
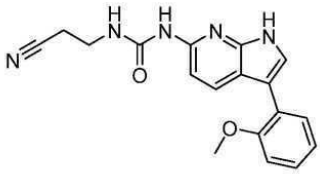
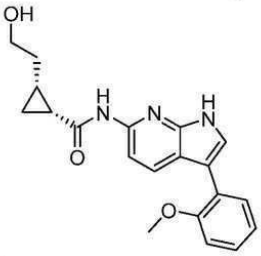
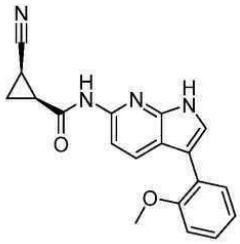
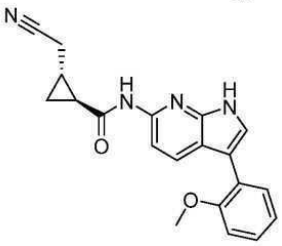
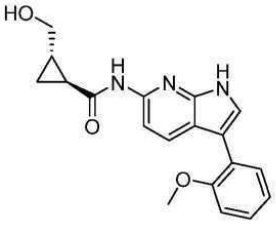
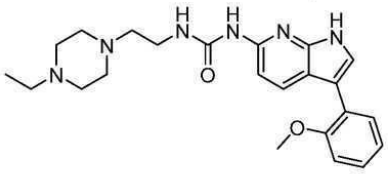
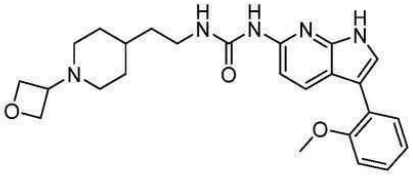
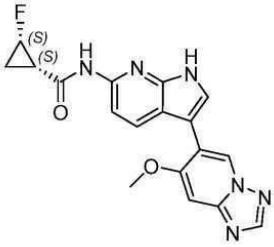
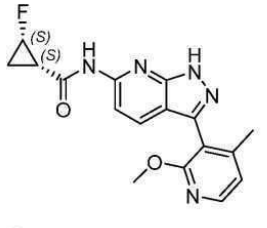
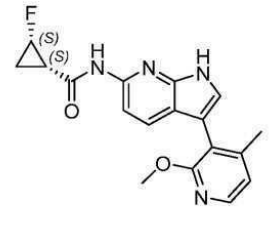
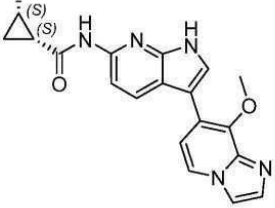

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

[0096]


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

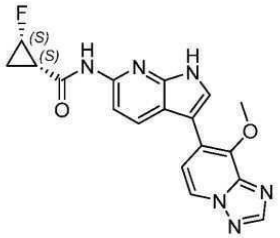
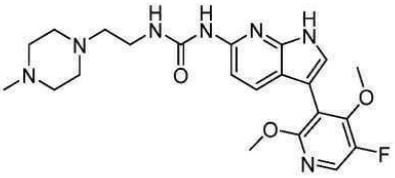
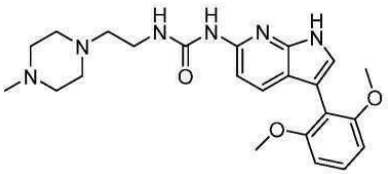
[0097]

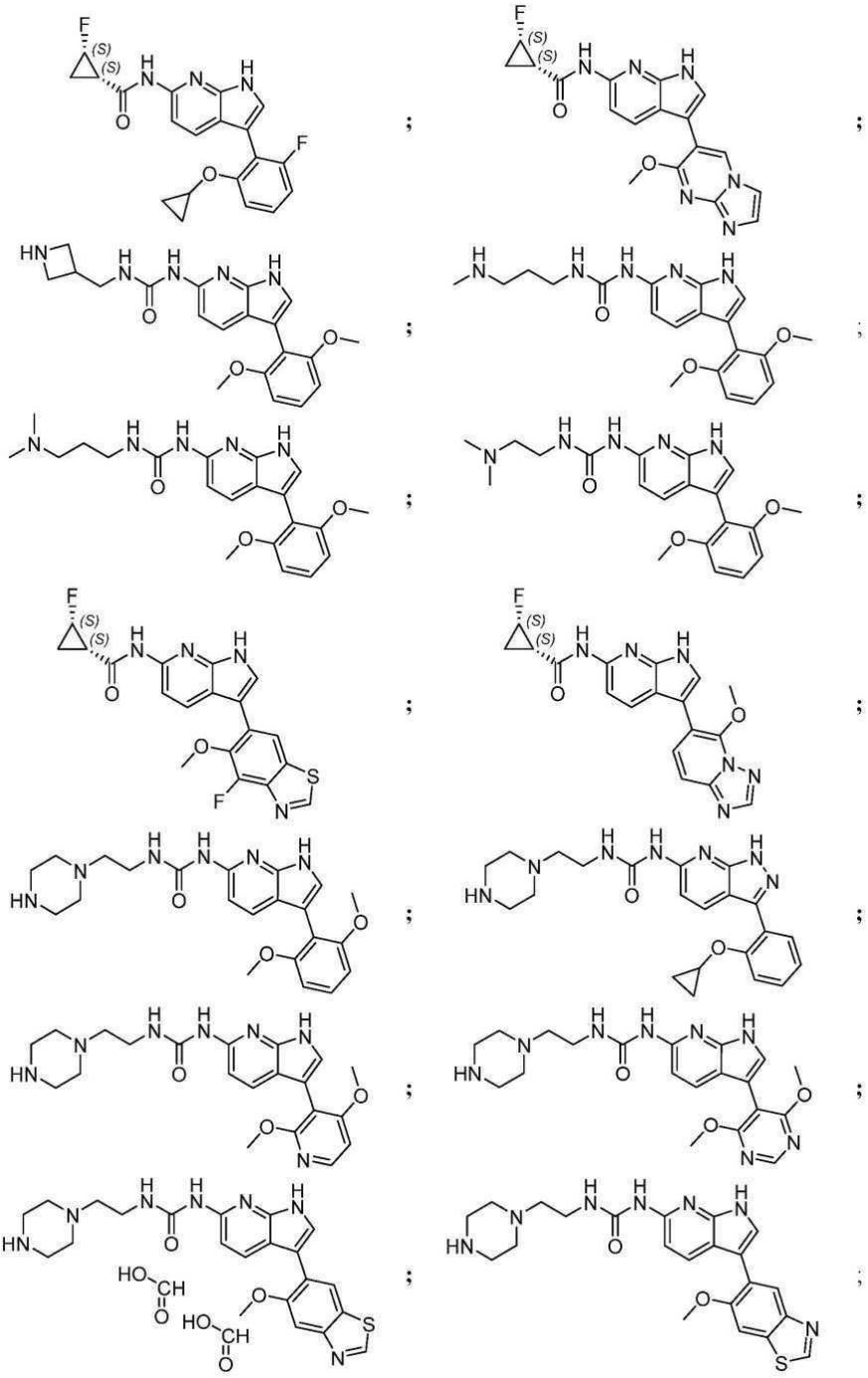

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

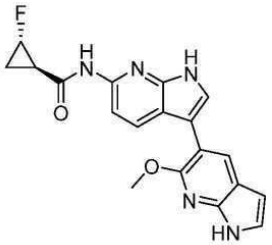
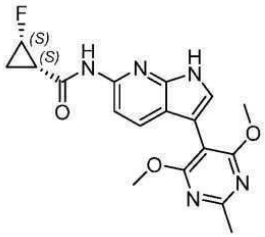
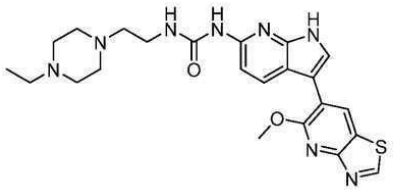
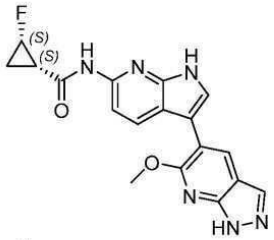
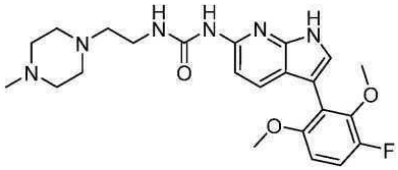
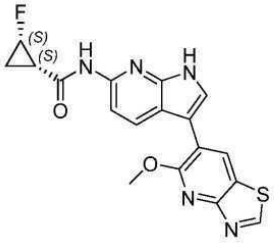
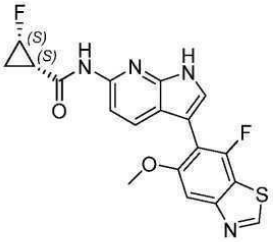
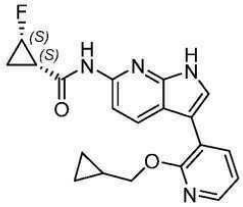
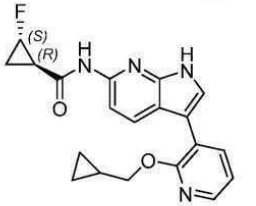
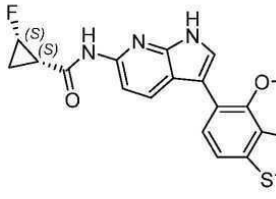
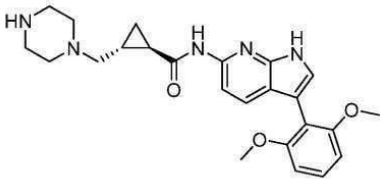
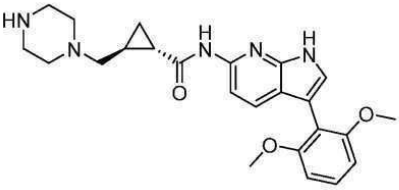
;

[0098]

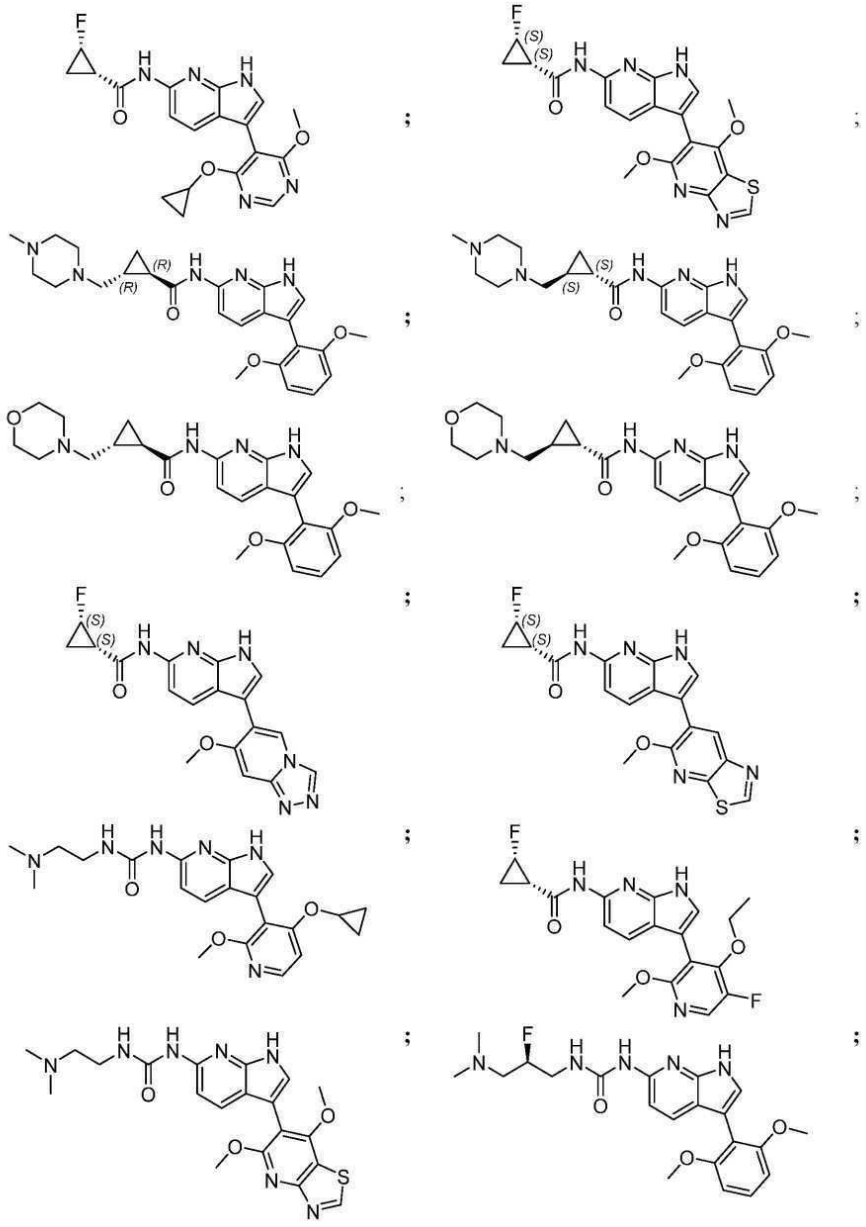

;

;

;



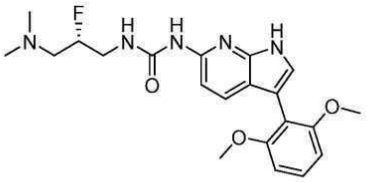
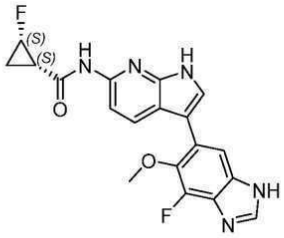
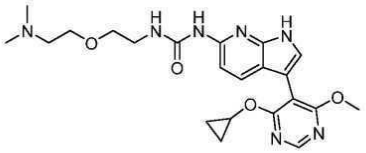
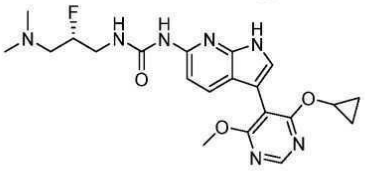
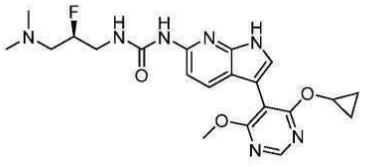
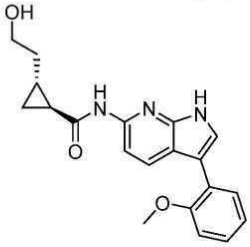
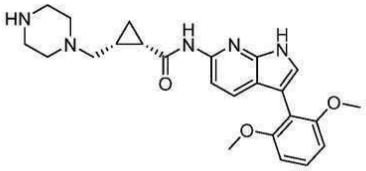
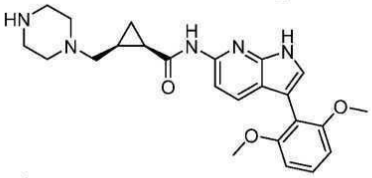
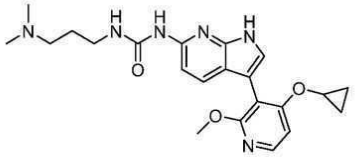
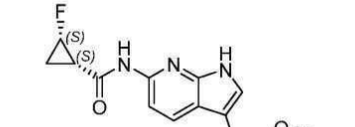
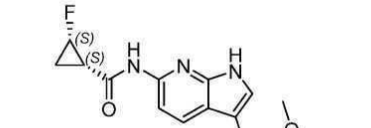
[0100]


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

[0101]



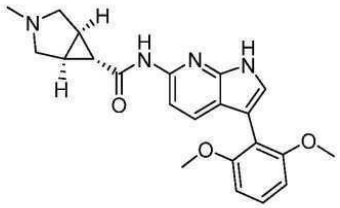
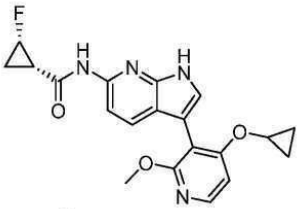
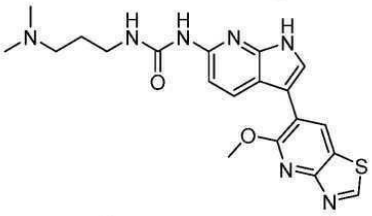
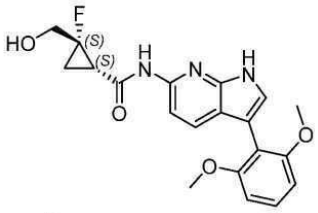
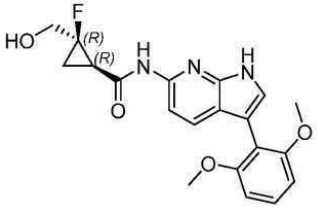
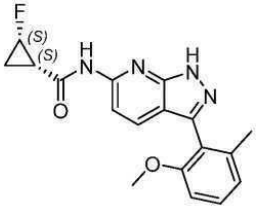
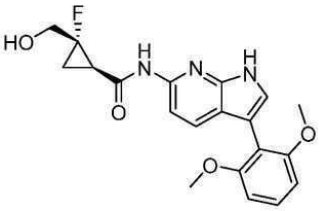
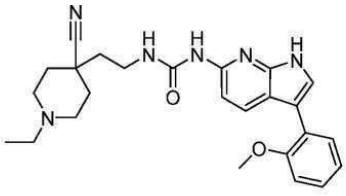
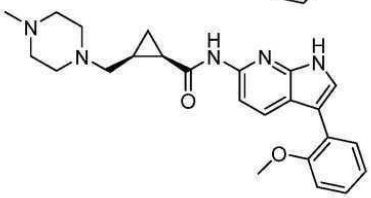
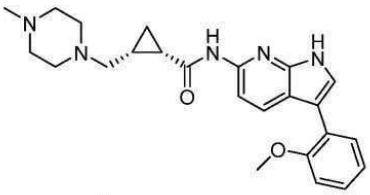
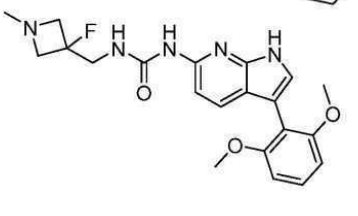
[0102]

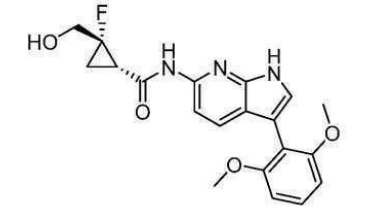

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

[0103]


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

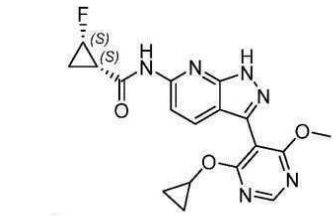
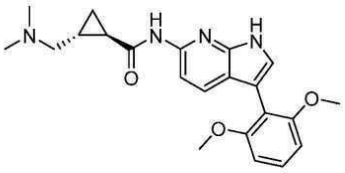
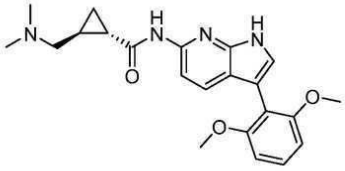
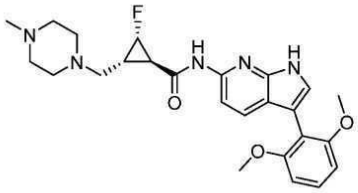
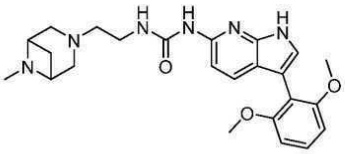
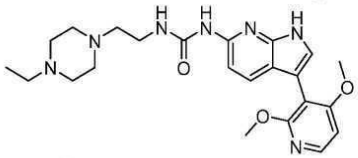
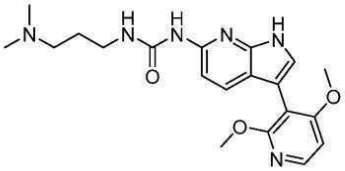
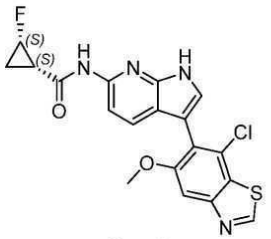
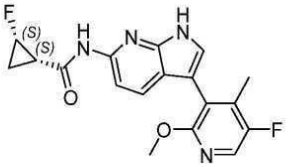
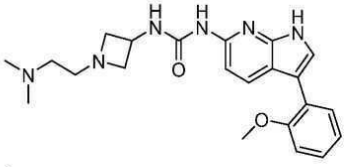
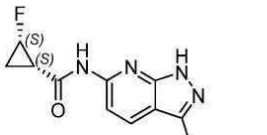
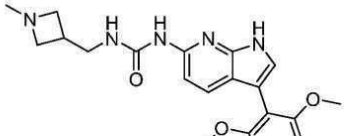
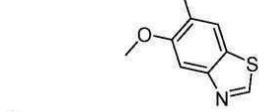
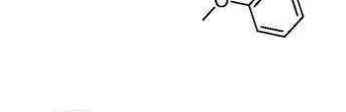
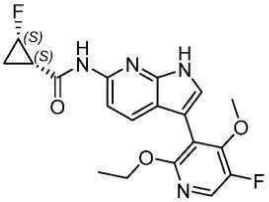
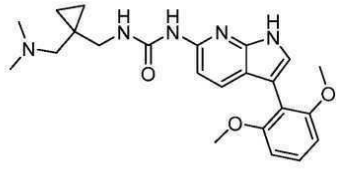
;

;

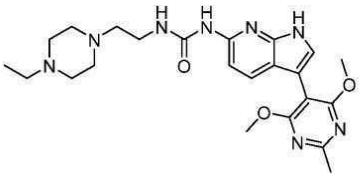
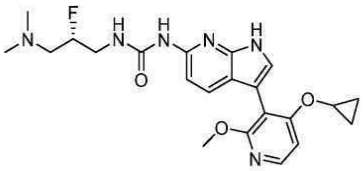
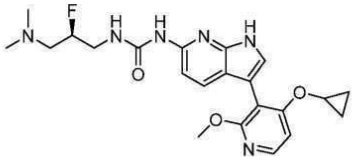
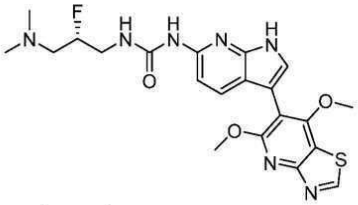
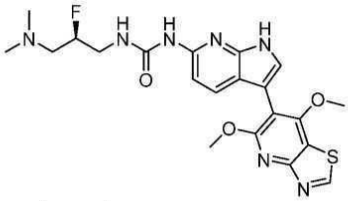
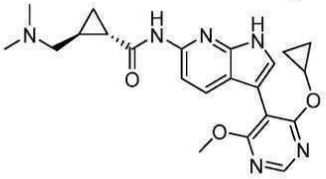
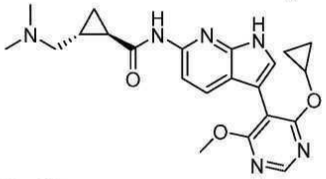
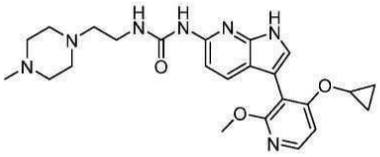
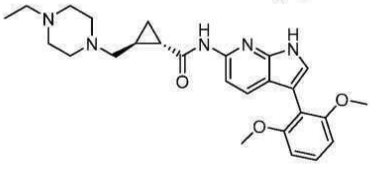
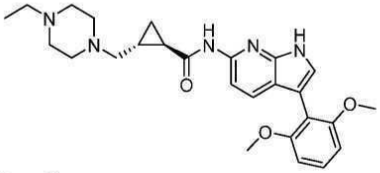
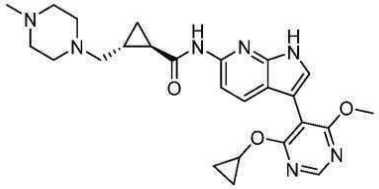
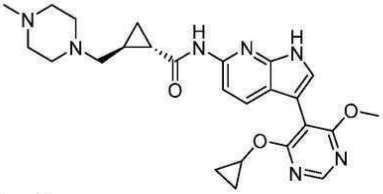
;

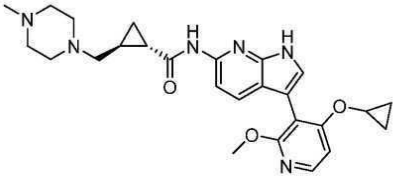
;

[0104]


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

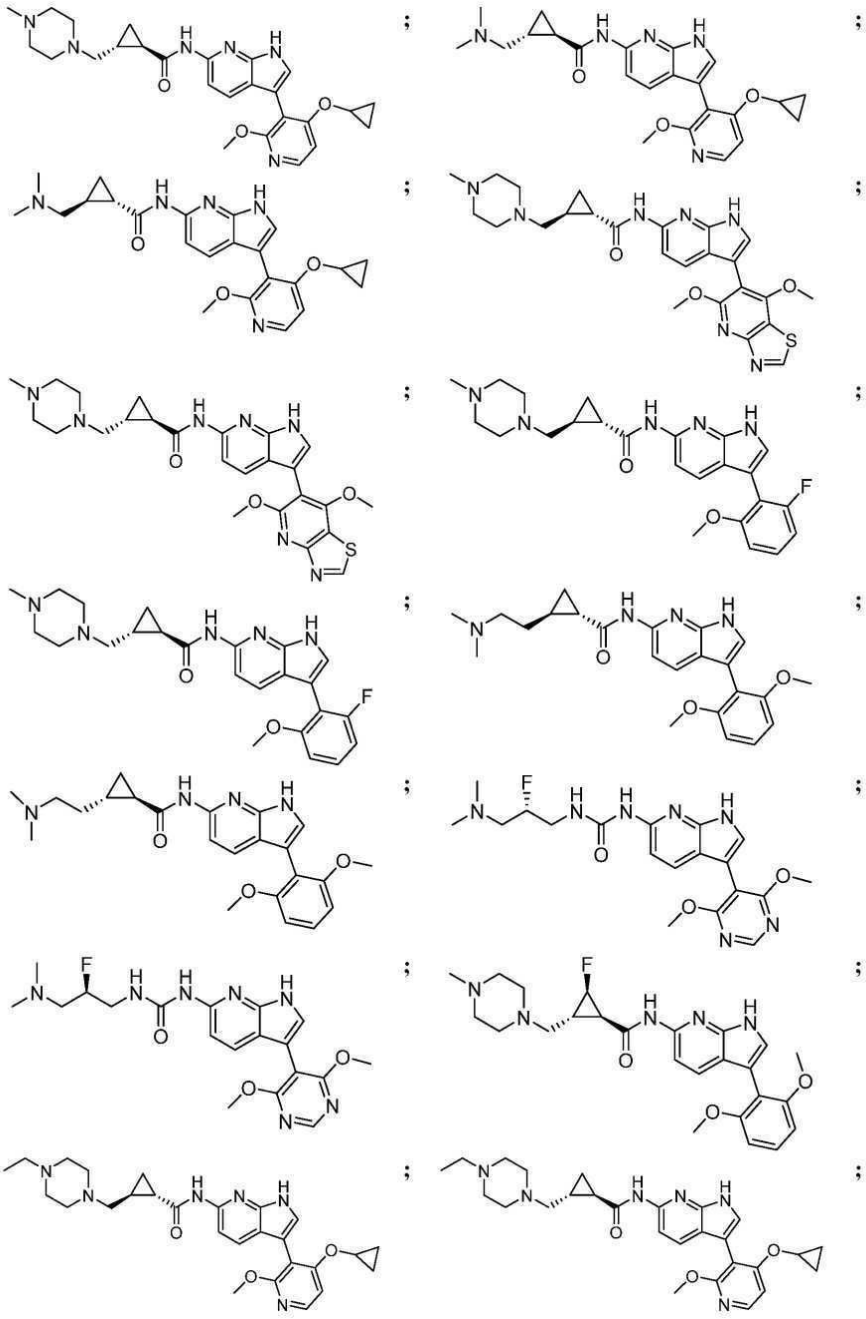
[0105]


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

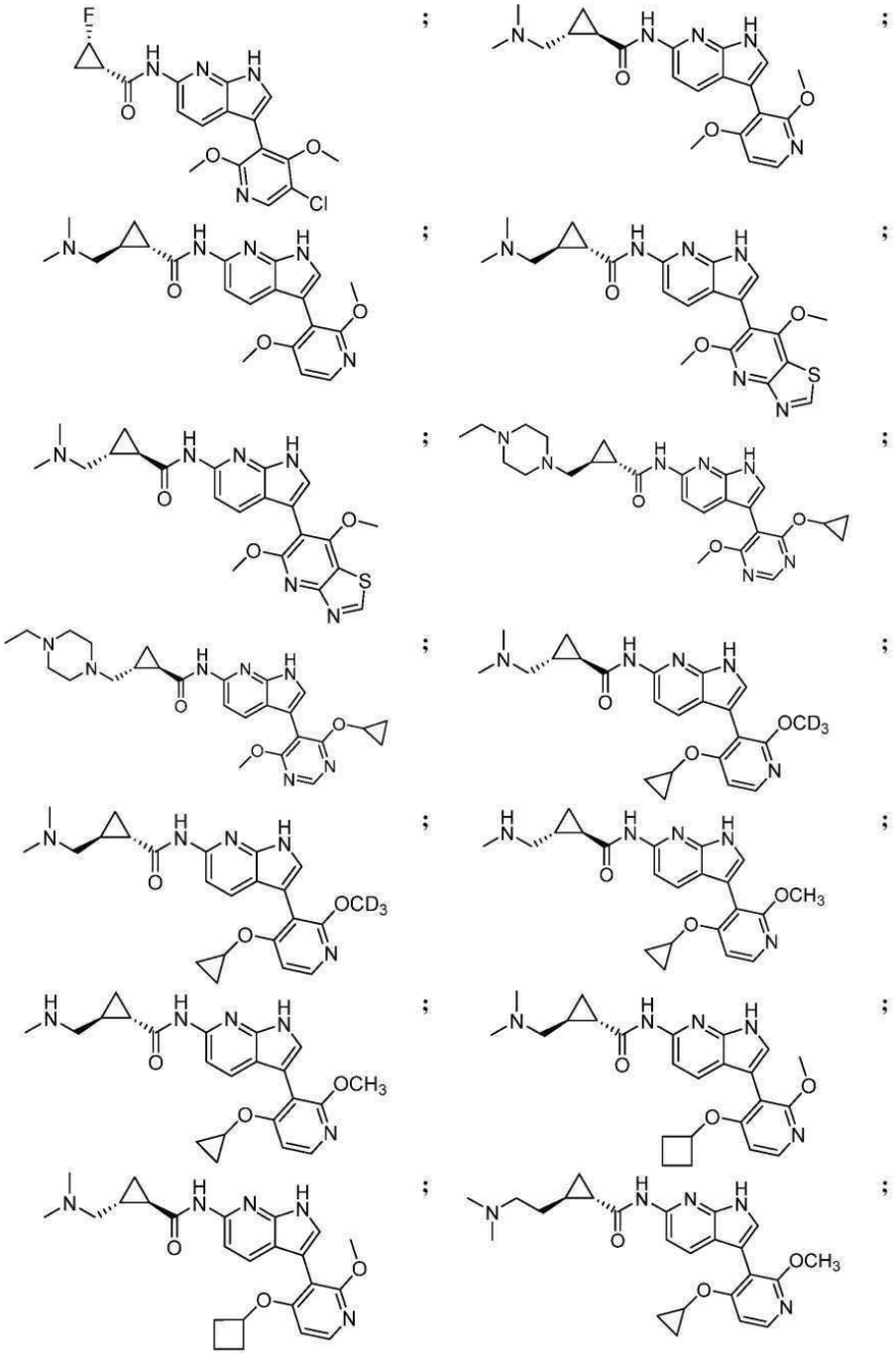
;

;

;

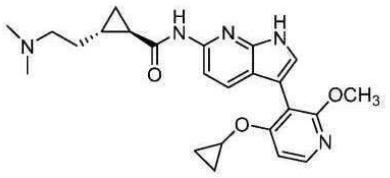
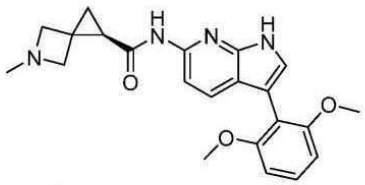
[0106]

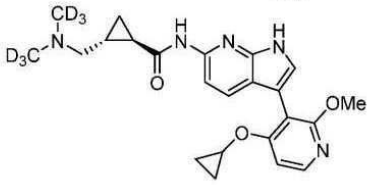
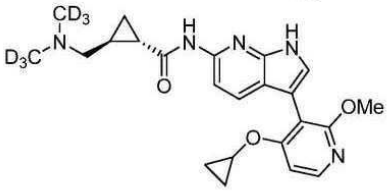
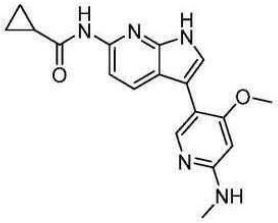
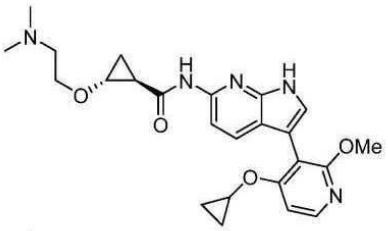
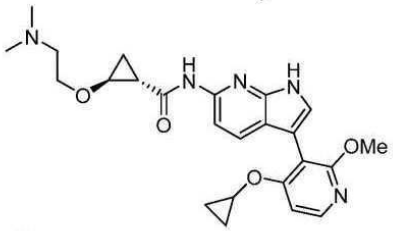
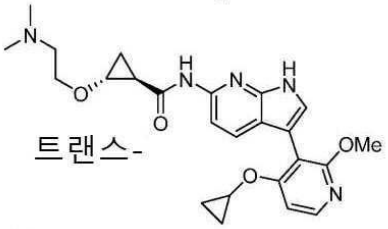
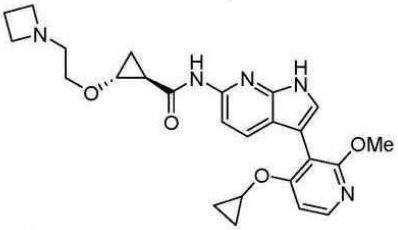
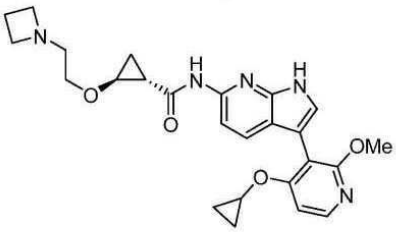
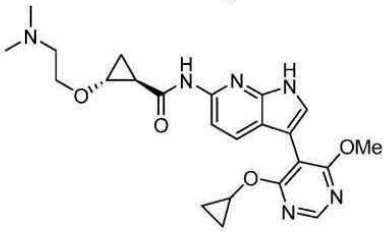


[0107]

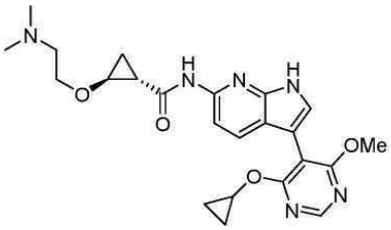
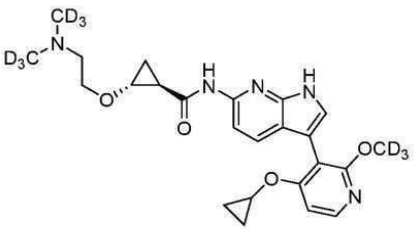
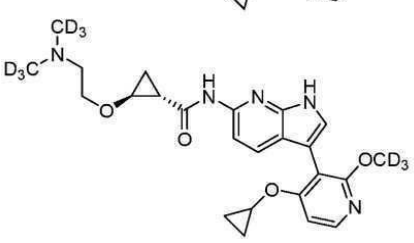


[0108]


;

;

;

;

;

;

;

;

트랜스-
;

;

;

;

[0109]


;

;
및

,

[0110]

[0111] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물이다.

[0112] 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물, 및 하나 이상의 약제약적으로 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 본원(herin)에 제공한다.

[0113] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물, 또는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물을 포함하는 제약 조성물에 세포를 노출시키는 단계를 포함하는, 세포에서 Bcr-Abl 효소 활성을 억제하는 방법을 제공한다.

[0114] 여전히 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물, 또는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물을 포함하는 제약 조성물을 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 인간에서 만성 골수성 백혈병 (CML), 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 림프모구 백혈병 (ALL), 또는 혼합 표현형 급성 백혈병을 치료하는 방법을 본원에 제공한다.

[0115] 본 측면의 일부 실시양태에서, 백혈병은 불응성 백혈병이다. 전술한 것의 특정 실시양태에서, 불응성 백혈병은 M244V, L248V, G250E, G250A, Q252H, Q252R, Y253F, Y253H, E255K, E255V, D276G, F311L, T315N, T315A, F317V, F317L, M343T, M351T, E355G, F359A, F359V, V379I, F382L, L387M, H396P, H396R, S417Y, E459K, F486S, 및 T315I로 이루어진 군으로부터 선택된 특정 아미노산 치환을 초래하는 Bcr-Abl 티로신 키나제 유전자의 돌연변이와 관련이 있다. 전술한 것의 여전히 추가 실시양태에서, 불응성 백혈병은 특정 아미노산 치환 T315I를 초래하는 Bcr-Abl 티로신 키나제 유전자의 돌연변이와 관련이 있다. 본 측면의 임의의 이전 실시양태와 조합될 수 있는 또 다른 실시양태에서, 방법은 항미소관 요법, 토포이소머라제 억제제, 알킬화제, 뉴클레오티드 합성 억제제, DNA 합성 억제제, 단백질 합성 억제제, 발달 신호 경로 억제제, 프로-아폽토시스제, Abl 미리스토일-포켓 결합 억제제, MEK1/2 억제제, AKT 억제제, PI3K 억제제 및/또는 방사선을 포함하는 하나 이상의 제약제제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0116] 다음 설명은 예시적인 방법, 매개변수 등을 설명한다. 그러나 이러한 설명은 본 개시내용의 범위에 대한 제한으로서 의도되지 않고 대신에 예시적인 실시양태의 설명으로서 제공된다는 것을 인식해야 한다.

[0117] I. 정의

[0118] 본원에서 사용된 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한 다음 정의가 적용된다. 또한, 본원에서 사용되는 용어나 기호가 아래에서 정의되지 않는 경우 해당 기술 분야의 통상적인 의미로 사용된다.

[0119] 본원에서 사용되는 용어 "부형제"는 본 개시내용의 화합물을 활성 성분으로 함유하는 정제와 같이 약물 또는 약제의 제조에 사용될 수 있는 불활성 또는 비활성 물질을 의미한다. 결합제, 붕해제, 코팅제, 압축/캡슐화 보조제, 크림 또는 로션, 윤활제, 비경구 투여용 용액, 씹을 수 있는 정제용 재료, 감미료 또는 향료, 현탁제/겔화제, 또는 습식 과립화제로 사용되는 모든 물질을 포함하되 이에 국한되지 않는 다양한 물질이 부형제라는 용어에 포함될 수 있다. 결합제는 예를 들어 카르보머, 포비돈, 크산탄 검 등을 포함하고; 코팅제는 예를 들어 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 에틸셀룰로오스, 젤란 검, 말토덱스트린, 장용 코팅 등을 포함하고; 압축/캡슐화 보조제는 예를 들어, 탄산칼슘, 덱스트로스, 과당 dc (dc = "직접 압축성"), 꿀 dc, 락토스 (무수화물 또는 일수화물; 임의로 아스파탐, 셀룰로오스 또는 미세결결정질 셀룰로오스와 조합됨), 전분 dc, 수크로스 등을 포함하고; 붕해제는 예를 들어 크로스카르멜로스 나트륨, 젤란 검, 나트륨 전분 글리콜레이트 등을 포함하고; 크림 또는 로션은 예를 들어 말토덱스트린, 카라기난 등을 포함하고; 윤활제는 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 스테아릴푸마르산나트륨 등을 포함하고; 씹을 수 있는 정제용 재료는 예를 들어, 덱스트로스, 프룩토스 dc, 락토스 (일수화물, 임의로 아스파탐 또는 셀룰로오스와 조합됨) 등을 포함하고; 현탁/겔화제는 예를 들어 카라기난, 나트륨 전분 글리콜레이트, 크산탄 검 등을 포함하고; 감미료는 예를 들어 아스파탐, 덱스트로스, 과당 dc, 소르비톨, 수크로스 dc 등을 포함하고; 습식 과립화제는 예를 들어 탄산칼슘, 말토덱스트린, 미세결정

질 셀룰로오스 등을 포함한다.

[0120] "개체", "대상체" 및 "환자"라는 용어는 포유동물을 지칭하며 인간 및 비인간 포유동물을 포함한다. 환자의 예에는 마우스, 래트, 햄스터, 기니피그, 돼지, 토끼, 고양이, 개, 염소, 양, 소, 및 인간이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 환자는 인간을 지칭한다.

[0121] 본원에서 사용되는 용어 "포유동물"은 인간, 마우스, 래트, 기니피그, 원숭이, 개, 고양이, 말, 소, 돼지, 및 양을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0122] "약제학적으로 허용되는"은 안전하고 무독성이며 생체 내 또는 인간 투여에 적합함을 말한다.

[0123] 본원에 사용된 바와 같은, 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서, 용어 "알킬"은 달리 언급되지 않는 한, 지정된 탄소 원자의 수를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 의미한다 (예를 들어, C_1-C_6은 1 내지 6개의 탄소를 의미함). 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, t-부틸, 이소-부틸, sec-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸 등을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용어 "알킬"은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알킬, C_3-C_6 알킬, C_4-C_6 알킬, C_5-C_6 알킬, C_1-C_5 알킬, C_2-C_5 알킬, C_3-C_5 알킬, C_4-C_5 알킬, C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알킬, C_3-C_4 알킬, C_1-C_3 알킬, C_2-C_3 알킬, 또는 C_1-C_2 알킬을 포함할 수 있다.

[0124] 용어 "사이클로알킬", "카르보사이클릭" 또는 "카르보사이클"은 표시된 수의 고리 원자 (예를 들어 C_3-C_6 사이클로알킬은 3 내지 6개의 탄소를 의미함)를 갖고 완전히 포화되거나 고리 정점 사이에 오로지 1개의 이중 결합을 갖는 탄화수소 고리를 지칭한다. 본원에 사용된 "사이클로알킬", "카르보사이클릭" 또는 "카르보사이클"은 또한 바이사이클릭, 폴리사이클릭 및 스피로사이클릭 탄화수소 고리, 예를 들어 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 피난, 바이사이클로[2.2.2]옥탄, 아다만탄, 노르보렌, 스피로사이클릭 C_{5-12} 알칸 등을 지칭하는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, "사이클로알킬"은 C_3-C_7 사이클로알킬, C_4-C_7 사이클로알킬, C_5-C_7 사이클로알킬, C_5-C_7 사이클로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_4-C_6 사이클로알킬, C_5-C_6 사이클로알킬, C_3-C_5 사이클로알킬, C_4-C_5 사이클로알킬, 또는 C_3-C_4 사이클로알킬을 포함한다. 또한, 폴리사이클릭 사이클로알킬 기의 하나의 고리는 방향족일 수 있으며, 단 폴리사이클릭 사이클로알킬 기는 비방향족 탄소를 통해 모 구조에 결합된다. 예를 들어, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일 기 (여기서 모이어티는 비방향족 탄소 원자를 통해 모 구조에 결합됨)은 사이클로알킬 기인 반면, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-5-일 (여기서 모이어티는 방향족 탄소 원자를 통해 모 구조에 결합됨)은 사이클로알킬 기로 간주되지 않는다.

[0125] 그 자체로 또는 다른 용어와 조합하여, 용어 "헤테로알킬"은 달리 언급되지 않는 한, 명시된 수의 탄소 원자 및 O, N, Si 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자로 이루어진 안정한 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 의미하고, 여기서 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고 질소 헤테로원자는 임의로 4차화될 수 있다. 헤테로원자(들) O, N 및 S는 헤테로알킬 기의 임의의 내부 위치에 배치될 수 있다. 헤테로원자 Si는 알킬 기가 분자의 나머지 부분에 결합되는 위치를 포함하여 헤테로알킬 기의 임의의 위치에 배치될 수 있다. "헤테로알킬"은 최대 3개의 불포화 단위를 함유할 수 있으며 모노- 및 폴리-할로겐화 변이체 또는 이들의 조합도 포함된다. 예로는 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-O-CF_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-S(O)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-CH=CH-O-CH_3$, $-Si(CH_3)_3$, $-CH_2-CH=N-OCH_3$, 및 $-CH=CH=N(CH_3)-CH_3$가 포함된다. 예를 들어 $-CH_2-NH-OCH_3$ 및 $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$과 같이 최대 2개의 헤테로원자가 연속적일 수 있다.

[0126] "헤테로사이클로알킬", "헤테로사이클릭" 또는 "헤테로사이클"이라는 용어는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자를 함유하는, 표시된 수의 고리 원자 (예를 들어, 5 내지 6개의 헤테로사이클로알킬)를 갖는 사이클로알킬 라디칼기를 지칭하고, 여기서 질소 및 황 원자는 임의로 산화되고, 질소 원자(들)는 고리 원자로서 임의로 4차화된다. 달리 명시되지 않는 한, "헤테로사이클로알킬", "헤테로사이클릭" 또는 "헤테로사이클" 고리는 모노사이클릭, 바이사이클릭, 가교 또는 융합된 고리 시스템, 스피로사이클릭 또는 폴리사이클릭 고리 시스템일 수 있다. "헤테로사이클로알킬", "헤테로사이클릭" 또는 "헤테로사이클" 고리의 비제한적 예는 피롤리딘, 피페리딘, N-메틸피페리딘, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 부티로락탐, 발레로락탐, 이미다졸리디논, 히단토인, 디옥솔란, 프탈이미드, 피페리딘, 피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, 1,4-디옥산, 모르폴린, 티오모르폴린, 티오모르폴린-5-옥사이드, 티오모르폴린-S,S-옥사이드, 피페라진, 피란, 피리돈, 3-피롤린, 티오피란, 피론, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 퀴누클리딘, 트로판 등을 포함한다. "헤테로사이클로알킬", "헤테로사이클릭" 또는 "헤테로사이클" 기는 하나 이상의 고리 탄소 또는 헤테로원자를 통해 분자의 나머지 부

분에 부착될 수 있다. 일부 실시양태에서, "헤테로사이클로알킬"은 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, 4- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, 5- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, 6- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, 7- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, 8- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, 9- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, 3- 내지 9-원 헤테로사이클로알킬, 4- 내지 9-원 헤테로사이클로알킬, 5- 내지 9-원 헤테로사이클로알킬, 6- 내지 9-원 헤테로사이클로알킬, 7- 내지 9-원 헤테로사이클로알킬, 8- 내지 9-원 헤테로사이클로알킬, 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, 4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, 5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, 6- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, 7- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, 3- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 5- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 6- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬, 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬, 5- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬, 3- 내지 5-원 헤테로사이클로알킬, 4- 내지 5-원 헤테로사이클로알킬, 또는 3- 내지 4-원 헤테로사이클로알킬을 포함한다. 다른 실시양태에서, "헤테로사이클로알킬"은 고리 내의 탄소 원자의 수를 특징으로 할 수 있되, 단 고리가 적어도 하나의 헤테로원자를 함유한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, "헤테로사이클로알킬"은 C_3-C_9 헤테로사이클로알킬, C_3-C_8 헤테로사이클로알킬, C_3-C_7 헤테로사이클로알킬, C_3-C_6 헤테로사이클로알킬, C_3-C_5 헤테로사이클로알킬, C_3-C_4 헤테로사이클로알킬, C_4-C_9 헤테로사이클로알킬, C_4-C_8 헤테로사이클로알킬, C_4-C_7 헤테로사이클로알킬, C_4-C_6 헤테로사이클로알킬, C_4-C_5 헤테로사이클로알킬, C_5-C_9 헤테로사이클로알킬, C_5-C_8 헤테로사이클로알킬, C_5-C_7 헤테로사이클로알킬, C_5-C_6 헤테로사이클로알킬, C_6-C_9 헤테로사이클로알킬, C_6-C_8 헤테로사이클로알킬, C_6-C_7 헤테로사이클로알킬, C_7-C_9 헤테로사이클로알킬, C_7-C_8 헤테로사이클로알킬, 또는 C_8-C_9 헤테로사이클로알킬을 포함한다. 고리 원자의 수로 기술된 "헤테로사이클로알킬"은 또한 고리의 탄소 원자의 수로 기재될 수 있음을 인식해야 한다. 예를 들어, 피페라지닐 고리는 C_4 헤테로사이클로알킬 고리 또는 6-원 헤테로사이클로알킬 고리로 기술될 수 있으며; 아제티디닐 또는 옥세타닐 고리는 각각 C_3 헤테로사이클로알킬 고리 또는 4-원 헤테로사이클로알킬 고리로 기술될 수 있다.

[0127] 그 자체로 또는 또 다른 치환기의 일부로서의 용어 "알킬렌"은 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$로 예시되는 바와 같이 알칸으로부터 유도된 2가 라디칼을 의미한다. 전형적으로, 알킬 (또는 알킬렌) 기는 1 내지 24개의 탄소 원자를 가질 것이다. 일부 실시양태에서, 알킬 (또는 알킬렌) 기는 10개 이하의 탄소 원자를 가질 것이다.

[0128] 그 자체로 또는 또 다른 치환기의 일부로서 용어 "헤테로알킬렌"은 $-CH_2-CH_2-S-CH_2CH_2-$, $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$, $-O-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH=C(H)CH_2-O-CH_2-$ 및 $-S-CH_2-C\equiv C-$로 예시되는 바와 같이 헤테로알킬로부터 유도된 포화 또는 불포화 또는 다중불포화된 2가 라디칼을 의미한다. 헤테로알킬렌 기의 경우, 헤테로원자는 또한 사슬 말단 (예를 들어, 알킬렌옥시, 알킬렌디옥시, 알킬렌아미노, 알킬렌디아미노 등) 중 하나 또는 둘 다를 점유할 수 있다.

[0129] 그 자체로 또는 또 다른 치환기의 일부로서 용어 "헤테로사이클로알킬렌"은 헤테로사이클로알킬로부터 유도된 포화 또는 불포화 또는 다중불포화된 2가 라디칼을 의미한다. 헤테로사이클로알킬렌 기의 경우, 헤테로원자는 사슬 말단 중 하나 또는 둘 다를 점유할 수도 있다.

[0130] 용어 "알콕시" 및 "알킬아미노"는 통상적인 의미로 사용되며, 각각 산소 원자 또는 아미노기를 통해 분자의 나머지 부분에 부착된 알킬기를 지칭한다.

[0131] 용어 "헤테로사이클로알콕시"는 헤테로사이클로알킬 기가 본원에서 전술한 바와 같은 헤테로사이클로알킬-O- 기를 지칭한다.

[0132] 그 자체로 또는 또 다른 치환기의 일부로서 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 달리 언급되지 않는 한 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드 원자를 의미한다. 추가로, "할로알킬"과 같은 용어는 모노할로알킬 및 폴리할로알킬을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 용어 "C_1-C_4 할로알킬"은 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 4-클로로부틸, 3-브로모프로필, 디플루오로메틸 등을 포함하는 것을 의미한다.

[0133] 용어 "할로알킬-OH"는 또한 하나 이상의 하이드록실 기에 의해 치환되는 상기 기재된 바와 같은 할로알킬 기를 지칭한다. 용어 "할로알킬-OH"는 하나의 하이드록실 기에 의해 치환된 할로알킬뿐만 아니라 다수의 하이드록실 기에 의해 치환된 할로알킬을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 용어 "할로알킬-OH"는 $-CH(F)OH$, $-CH_2CFHCH_2OH$, $-CH(OH)CF_3$ 등을 포함한다.

[0134] 용어 "알킬-OH"는 하나 이상의 하이드록실 기에 의해 치환된 알킬을 지칭한다. 용어 "알킬-OH"는 하나의 하이드

록실 기에 의해 치환된 알킬뿐만 아니라 다수의 하이드록실 기에 의해 치환된 알킬을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 용어 "알킬-OH"는 $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$ 등을 포함한다.

[0135] 용어 "알킬-CN"은 하나 이상의 시아노기로 치환된 알킬을 지칭한다. 용어 "알킬-CN"은 하나의 시아노기로 치환된 알킬뿐만 아니라 다수의 시아노기로 치환된 알킬을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 용어 "알킬-CN"은 $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2CN$, $-CH(CN)CH_3$ 등을 포함한다.

[0136] 용어 "아릴"은 달리 언급되지 않는 한, 함께 융합되는 단일 고리 또는 다중 고리 (최대 3개의 고리)일 수 있는 다중불포화된, 전형적으로 방향족 탄화수소 기를 의미한다. 일부 실시양태에서, "아릴"은 C_6-C_{14} 아릴, C_8-C_{14} 아릴, C_{10}-C_{14} 아릴, C_{12}-C_{14} 아릴, C_6-C_{12} 아릴, C_8-C_{12} 아릴, C_{10}-C_{12} 아릴, C_6-C_{10} 아릴, C_8-C_{10} 아릴, 또는 C_6-C_8 아릴을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리사이클릭 아릴 기의 고리는 둘 다 방향족 (예를 들어, 나프틸)이다. 다른 실시양태에서, 폴리사이클릭 아릴 기는 방향족 고리에 융합된 비방향족 고리를 포함할 수 있는데, 단 폴리사이클릭 아릴 기는 방향족 고리의 원자를 통해 모 구조에 결합된다. 따라서, 일부 실시양태에서, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-5-일 기 (여기서 모이어티는 방향족 탄소 원자를 통해 모 구조에 결합됨)는 아릴기로 간주되는 반면, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일 (여기서 모이어티는 비방향족 탄소 원자를 통해 모 구조에 결합됨)은 아릴 기로 간주되지 않는다. 유사하게, 일부 실시양태에서, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-8-일 기 (여기서 모이어티는 방향족 탄소 원자를 통해 모 구조에 결합됨)는 아릴기로 간주되는 반면, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-일 기 (여기서 모이어티는 비방향족 질소 원자를 통해 모 구조에 결합됨)은 아릴 기로 간주되지 않는다. 그러나, 용어 "아릴"은 부착 지점에 관계없이 본원에 정의된 바와 같은 "헤테로아릴"을 포함하거나 이와 중첩되지 않는다 (예를 들어, 퀴놀린-5-일 및 퀴놀린-2-일 둘 다 헤테로아릴 기임). 일부 실시양태에서, 아릴은 페닐 또는 나프틸이다. 특정 실시양태에서, 아릴은 페닐이다.

[0137] 용어 "헤테로아릴"은 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자를 함유하는 아릴 기 (또는 고리)를 지칭하며, 여기서 질소 및 황 원자는 임의로 산화되고, 질소 원자(들)는 임의로 4차화된다. 헤테로아릴 기는 원자가가 허용하는 한 탄소 원자 또는 헤테로원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다. 일부 실시양태에서, 폴리사이클릭 헤테로아릴 기의 고리는 둘 다 방향족이다. 다른 실시양태에서, 폴리사이클릭 헤테로아릴 기는 헤테로아릴 고리에 융합된 비방향족 고리 (예를 들어, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알케닐)을 포함할 수 있으며, 단, 폴리사이클릭 헤테로아릴 기는 방향족 고리의 원자를 통해 모 구조에 결합된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[d]티아졸-2-일 기 (여기서 모이어티는 방향족 탄소 원자를 통해 모 구조에 결합됨)은 헤테로아릴 기로 간주되는 반면, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[d]티아졸-5-일 (여기서 모이어티는 비방향족 탄소 원자를 통해 모 구조에 결합됨)은 헤테로아릴 기로 간주되지 않는다.

[0138] 아릴 기의 비제한적인 예로는 페닐, 나프틸 및 바이페닐을 포함하며, 헤테로아릴 기의 비제한적인 예로는 피리딜, 피리다지닐, 피라지닐, 피리민디닐, 트리아지닐, 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프탈라지니일, 벤조트리아지닐, 퓨리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조피라졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 이소벤조푸릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 벤조트리아지닐, 티에노피리디닐, 티에노피리미디닐, 피라졸로피리미디닐, 이미다조피리딘, 벤조티악솔릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 인돌릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 인다졸릴, 프테리디닐, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이족사졸릴, 티아디아졸릴, 피롤릴, 티아졸릴, 푸릴, 티에닐 등을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용어 "헤테로아릴"은 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 6- 내지 10-원 헤테로아릴, 7- 내지 10-원 헤테로아릴, 8- 내지 10-원 헤테로아릴, 9- 내지 10-원 헤테로아릴, 5- 내지 9-원 헤테로아릴, 6- 내지 9-원 헤테로아릴, 7- 내지 9-원 헤테로아릴, 8- 내지 9-원 헤테로아릴, 5- 내지 8-원 헤테로아릴, 6- 내지 8-원 헤테로아릴, 7- 내지 8-원 헤테로아릴, 5- 내지 7-원 헤테로아릴, 6- 내지 7-원 헤테로아릴, 또는 5- 내지 6-원 헤테로아릴을 포함한다.

[0139] 상기 용어 (예를 들어, "알킬", "아릴" 및 "헤테로아릴")는 일부 실시양태에서 지시된 라디칼의 치환 및 비치환된 형태를 모두 포함할 것이다. 용어 "치환된"은 특정 기 또는 모이어티가 알콕시, 아실, 아실옥시, 알콕시카르보닐, 카르보닐알콕시, 아실아미노, 아미노, 아미노아실, 아미노카르보닐아미노, 아미노카르보닐옥시, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 시아노, 아지도, 할로, 하이드록실, 니트로, 카르복실, 티올, 티오알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알케닐, 아르알킬, 아미노설포닐, 설포닐아미노, 설포닐, 옥소 등과 같은 치환기를 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 치환기를 보유함을 의미한다. "비치환된"이라는 용어는 지정된 기가 치환기를 갖지 않음을 의미한다. "치환된"이라는 용어가 구조적 시스템을 설명하기 위해 사용되는 경우, 치환은 시스템의 임의의 원자가 허용 위치에서 발생하는 것을 의미

한다. 기 또는 모이어티가 하나 이상의 치환기를 갖는 경우, 치환기는 서로 동일하거나 상이할 수 있는 것으로 이해된다. 일부 실시양태에서, 치환된 기 또는 모이어티는 1 내지 5개의 치환기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 치환된 기 또는 모이어티는 하나의 치환기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 치환된 기 또는 모이어티는 2개의 치환기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 치환된 기 또는 모이어티는 3개의 치환기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 치환된 기 또는 모이어티는 4개의 치환기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 치환된 기 또는 모이어티는 5개의 치환기를 갖는다.

[0140] "임의적" 또는 "임의로"는 이후에 설명된 사건 또는 상황이 발생하거나 발생하지 않을 수 있고 설명이 사건 또는 상황이 발생하는 경우와 발생하지 않는 경우를 포함함을 의미한다. 예를 들어, "임의로 치환된 알킬"은 본원에서 정의된 바와 같은 "알킬" 및 "치환된 알킬"을 모두 포함한다. 당업자는 하나 이상의 치환기를 함유하는 임의의 기와 관련하여 이러한 기가 입체적으로 비실용적이고, 합성적으로 실행 불가능하고/하거나 본질적으로 불안정한 임의의 치환 또는 치환 패턴을 도입하도록 의도되지 않는다는 것을 이해할 것이다. 기 또는 모이어티가 임의로 치환되는 경우, 본 개시내용은 기 또는 모이어티가 치환된 실시양태 및 기 또는 모이어티가 비치환된 실시양태 모두를 포함한다는 것이 또한 이해될 것이다.

[0141] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로원자"는 산소 (O), 질소 (N), 황 (S) 및 규소 (Si)를 포함하는 것을 의미한다.

[0142] 본원에서 사용되는 용어 "키랄"은 거울상 파트너의 중첩되지 않는 성질을 갖는 분자를 지칭하는 반면, 용어 "아키랄"은 그들의 거울상 파트너에 중첩가능한 분자를 지칭한다.

[0143] 본원에서 사용되는 용어 "입체이성질체"는 동일한 화학적 구성을 갖지만 공간 상에서 원자 또는 기의 배열과 관련하여 상이한 화합물을 지칭한다.

[0144] 본원에서 사용되는 바와 같이, 화학 구조에서 결합과 교차하는 물결선 "~~~"은 화학 구조에서 물결 모양의 결합이 분자의 나머지 부분 또는 분자 조각의 나머지 부분에 연결되는 원자의 부착 지점을 나타낸다.

[0145] 본원에 사용된 바와 같이, 아래 첨자 정수 범위 (예를 들어, $(X^a)_{0-1}$)가 뒤따르는 괄호 안의 기 (예를 들어, X^a)의 표현은 기가 정수 범위에 의해 지정된 발생 횟수를 가질 수 있음을 의미한다. 예를 들어 $(X^a)_{0-1}$은 기 X^a가 없거나 한 번 발생할 수 있음을 의미한다.

[0146] "부분입체이성질체"는 2개 이상의 키랄성 중심을 갖고 분자가 서로 거울상이 아닌 입체이성질체를 지칭한다. 부분입체이성질체는 상이한 물리적 특성, 예를 들어, 녹는점, 끓는점, 분광 특성 및 반응성을 갖는다. 부분입체이성질체의 혼합물은 전기영동 및 크로마토그래피와 같은 고 분해능 분석 절차에서 분리할 수 있다.

[0147] "거울상이성질체"는 서로 중첩되지 않는 거울상인 화합물의 2개의 입체이성질체를 지칭한다.

[0148] 본원에 사용된 입체화학적 정의 및 관례는 일반적으로 S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 및 Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994를 따른다. 본 개시내용의 화합물은 비대칭 또는 키랄 중심을 함유할 수 있고, 따라서 상이한 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 회전장애이성질체 뿐만 아니라 이들의 혼합물, 예를 들어 라세미 혼합물을 포함하나 이에 제한되지 않는 본 개시내용의 화합물의 모든 입체이성질체 형태가 본 개시내용의 일부를 형성하는 것으로 의도된다. 많은 유기 화합물은 광학 활성 형태로 존재한다. 즉, 평면 편광의 평면을 회전시키는 능력이 있다. 광학 활성 화합물을 설명할 때 접두사 D와 L, 또는 R과 S는 키랄 중심(들)에 대한 분자의 절대 배열을 나타내는 데 사용된다. 접두사 d 및 l 또는 (+) 및 (-)는 화합물에 의한 평면 편광의 회전 부호를 지정하는 데 사용되며, (-) 또는 l은 화합물이 좌회전성임을 의미한다. (+) 또는 d 접두어가 붙은 화합물은 우회전성이다. 주어진 화학 구조에 대해 이러한 입체이성질체는 서로 거울상이라는 점을 제외하면 동일하다. 특정 입체이성질체는 거울상이성질체라고도 하며, 이러한 이성질체의 혼합물은 종종 거울상이성질체 혼합물이라고 부른다. 거울상이성질체의 50:50 혼합물은 라세미 혼합물 또는 라세미체라고 하며, 이는 화학 반응 또는 공정에서 입체선택 또는 입체특이성이 없는 경우에 발생할 수 있다. 용어 "라세미 혼합물" 및 "라세미체"는 광학 활성이 없는 2개의 거울상 이성질체종의 등몰 혼합물을 지칭한다.

[0149] 본원에서 사용되는 용어 "호변이성질체" 또는 "호변이성질체 형태"는 낮은 에너지 장벽을 통해 상호전환가능한 상이한 에너지의 구조 이성질체를 지칭한다. 예를 들어, 양성자 호변이성질체 (프로토트로픽 호변이성질체라고도 함)는 케토-에놀 및 이민-에나민 이성질체화와 같은 양성자의 이동을 통한 상호전환을 포함한다. 원자가 호

변이성질체는 일부 결합 전자의 재구성에 의한 상호전환을 포함한다.

[0150] 본원에 사용된 용어 "용매화물"은 하나 이상의 용매 분자와 본 개시내용의 화합물의 회합체 또는 복합체를 지칭한다. 용매화물을 형성하는 용매의 예는 물, 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, DMSO, 에틸 아세테이트, 아세트산 및 에탄올아민을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. "수화물"이라는 용어는 용매 분자가 물인 복합체를 지칭한다. 본 개시내용의 특정 화합물은 비용매화 형태뿐만 아니라 수화된 형태를 포함하는 용매화 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 용매화되지 않은 형태와 동등하며 본 개시내용의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0151] 본원에서 사용되는 용어 "공결정"은 용매화물이나 단순 염이 아닌 일반적으로 화학양론적 비율로 2개 이상의 상이한 분자 또는 이온성 화합물로 구성된 결정질 단일상 물질인 고체를 지칭한다. 공결정은 고유한 특성을 갖는 고유한 결정 구조를 형성하는 두 개 이상의 구성 요소로 구성된다. 공결정은 일반적으로 자유롭게 가역적인 비공유 상호작용에 의해 함께 유지되는 결정 구조를 특징으로 한다. 본원에 사용된 바와 같이, 공결정은 결정 구조를 형성하는 본 개시내용의 화합물 및 정의된 화학양론적 비율의 적어도 하나의 다른 성분을 지칭한다.

[0152] 본원에서 사용되는 용어 "보호기"는 화합물 상의 특정 작용기를 차단하거나 보호하기 위해 일반적으로 사용되는 치환기를 지칭한다. 예를 들어, "아미노 보호기"는 화합물의 아미노 작용성을 차단하거나 보호하는 아미노기에 부착된 치환기이다. 적합한 아미노 보호기는 아세틸, 트리플루오로아세틸, t-부톡시카르보닐 (BOC), 벤질옥시카르보닐 (CBZ) 및 9-플루오레닐메틸렌옥시카르보닐 (Fmoc)을 포함한다. 유사하게, "하이드록시-보호기"는 하이드록시 작용성을 차단하거나 보호하는 하드록시기의 치환기를 지칭한다. 적합한 보호기는 아세틸 및 실릴을 포함한다. "카르복시-보호기"는 카르복시 작용성을 차단하거나 보호하는 카르복시기의 치환기를 지칭한다. 일반적인 카르복시 보호기에는 페닐설포닐에틸, 시아노에틸, 2-(트리메틸실릴)에틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸, 2-(p-톨루엔설포닐)에틸, 2-(p-니트로페닐설페닐)에틸, 2-(디페닐포스피노)-에틸, 니트로에틸 등이 포함된다. 기 보호 및 사용에 대한 일반적인 설명은 P. G. M. Wuts and T. W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis 4th edition, Wiley-Interscience, New York, 2006를 참조하라.

[0153] 본원에서 사용되는 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 본원에 기재된 화합물에서 발견되는 특정 치환기에 따라 상대적으로 무독성인 산 또는 염기로 제조되는 활성 화합물의 염을 포함하는 것을 의미한다. 본 개시내용의 화합물이 상대적으로 산성 작용기를 함유하는 경우, 이러한 화합물의 중성 형태를 순수하게 또는 적합한 불활성 용매 중에서 충분한 양의 원하는 염기와 접촉시켜 염기 부가염을 얻을 수 있다. 약제학적으로 허용되는 무기 염기로부터 유도된 염의 예는 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철, 제1철, 리튬, 마그네슘, 망간(manganic), 망간(manganous), 칼륨, 나트륨, 아연 등을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 유기 염기로부터 유도된 염은 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등과 같은 치환된 아민, 사이클릭 아민, 자연 발생 아민 등을 포함한 1차, 2차, 및 3차 아민의 염을 포함한다. 본 개시내용의 화합물이 상대적으로 염기성 작용기를 함유하는 경우, 이러한 화합물의 중성 형태를 순수하게 또는 적합한 불활성 용매 중에서 충분한 양의 원하는 산과 접촉시켜 산 부가염을 얻을 수 있다. 약제학적으로 허용되는 산 부가염의 예는 염산, 브롬화수소산, 질산, 탄산, 일수소탄산, 인산, 일수소인산, 이수소인산, 황산, 일수소황산, 요오드화수소산, 또는 아인산 등과 같은 무기산으로부터 유도된 것 뿐만 아니라 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말론산, 벤조산, 석신산, 수베르산, 푸마르산, 만델산, 프탈산, 벤젠설폰산, p-톨릴설폰산, 시트르산, 타르타르산, 메탄설폰산 등과 같은 비교적 무독성 유기산으로부터 유도된 염을 포함한다. 또한 아르기네이트 등과 같은 아미노산의 염 및 글루쿠론산 또는 갈락투노르산 등과 같은 유기산의 염이 포함된다 (예를 들어, Berge, S. M., et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19 참조). 본 개시내용의 특정 특정 화합물은 화합물이 염기 또는 산 부가염으로 전환되도록 하는 염기성 및 산성 작용기를 모두 함유한다.

[0154] 화합물의 중성 형태는 염을 염기 또는 산과 접촉시키고 통상적인 방식으로 모 화합물을 단리함으로써 재생될 수 있다. 화합물의 모 형태는 극성 용매에서의 용해도와 같은 특정 물리적 특성에 있어서 다양한 염 형태와 상이하지만, 그 외에 염은 본 개시내용의 목적상 화합물의 모 형태와 동등하다.

[0155] 본 개시내용의 특정 화합물은 비대칭 탄소 원자 (광학 중심) 또는 이중 결합을 보유하고; 라세미체, 부분입체이성질체, 기하 이성질체, 위치이성질체 및 개별 이성질체 (예를 들어, 별개의 거울상이성질체)는 모두 본 개시내용의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0156] 또한 본 개시내용의 화합물은 그러한 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서 비천연 비율의 원자 동위원소를 함유할 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용은 또한 하나 이상의 원자가 해당 원자에 대해 자연에서 일반적으로 발견되는 우세한 원자량 또는 질량 수와 다른 원자량 또는 질량 수를 갖는 원자로 대체된다는 사실을 제외하고 본원에 인용된 것과 동일한, 동위원소-표지된 본 개시내용의 변이체를 포함한다. 명시된 바와 같은 임의의 특정 원자 또는 원소의 모든 동위원소는 본 개시내용의 화합물의 범위 내에서 고려되며 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소, 염소 및 요오드의 동위원소, 예컨대 ^{2}H ("D"), ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I 및 ^{125}I를 포함한다. 본 개시내용의 특정 동위원소 표지된 화합물 (예를 들어, ^{3}H 또는 ^{14}C로 표지된 것)은 화합물 및/또는 기질 조직 분포 검정에 유용하다. 삼중수소화 (^{3}H) 및 탄소-14 (^{14}C) 동위원소는 제조 및 검출 용이성 때문에 유용하다. 또한 중수소 (즉, ^{2}H)와 같은 더 무거운 동위원소로의 치환은 더 큰 대사 안정성 (예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요구)으로부터 특정 치료 이점을 제공할 수 있고 따라서 일부 환경에서 바람직할 수 있다. ^{15}O, ^{13}N, ^{11}C 및 ^{18}F와 같은 양전자 방출 동위원소는 기질 수용체 점유율을 조사하기 위한 양전자 방출 단층 촬영 (PET) 연구에 유용하다. 본 개시내용의 동위원소 표지된 화합물은 일반적으로 비동위원소 표지된 시약을 동위원소 표지된 시약으로 치환함으로써 본원의 하기 반응식 및/또는 실시예에 개시된 것과 유사한 절차에 따라 제조될 수 있다.

[0157] 환자의 질환을 "치료하는 것" 또는 "치료"는 질환을 억제하거나 질환의 진행을 저지하는 것; 또는 질환의 개선 또는 퇴행 유발을 지칭한다. 본원에서 사용되는 "치료" 또는 "치료하는 것"은 임상 결과를 포함하는 유익하거나 원하는 결과를 얻기 위한 접근법이다. 본 개시내용의 목적상, 유익하거나 원하는 결과는 다음 중 하나 이상을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다: 질환 또는 장애로 인한 하나 이상의 증상 감소, 질환 또는 장애 정도 감소, 질환 또는 장애 안정화 (예를 들어, 질환 또는 장애의 악화를 예방하거나 지연), 질환 또는 장애의 발생 또는 재발의 지연, 질환 또는 장애의 진행 지연 또는 서행, 질환 또는 장애 상태의 개선, 관해의 제공 (부분 또는 전체), 질환 또는 장애를 치료하는 데 필요한 하나 이상의 다른 약물의 용량 감소, 질환 또는 장애를 치료하는 데 사용되는 다른 약물의 효과 향상, 질환 또는 장애의 진행 지연, 삶의 질 증가, 및/또는 환자의 생존 기간 연장. 또한 "치료"는 질환 또는 장애의 병리학적 결과의 감소를 포함한다. 본 개시내용의 방법은 이러한 치료 측면 중 임의의 하나 이상을 고려한다.

[0158] 환자에서 질환의 "예방하기(preventing)", "예방(prevention)" 또는 "예방(prophylaxis)"은 질환의 소인이 있거나 아직 질환 증상을 나타내지 않는 환자에서 질환이 발생하는 것을 방지하는 것을 지칭한다.

[0159] "치료적 유효량"이라는 어구는 (i) 특정 질환, 병태, 또는 장애를 치료 또는 예방하고, (ii) 특정 질환, 병태 또는 장애의 하나 이상의 증상을 약화, 개선, 또는 제거하거나, 또는 (iii) 본원에 기술된 특정 질환, 병태, 또는 장애의 하나 이상의 증상의 개시를 예방하거나 지연시키는 본 개시내용의 화합물의 양을 의미한다.

[0160] 용어 "암" 및 "암성"은 전형적으로 조절되지 않는 세포 성장을 특징으로 하는 포유동물의 생리학적 병태를 지칭하거나 설명한다.

[0161] 명료함을 위해 별도의 실시양태의 맥락에서 설명된 본 개시내용의 특정 특징은 또한 단일 실시양태에서 조합되어 제공될 수 있음이 이해된다. 역으로, 간결함을 위해 단일 실시양태의 맥락에서 설명된 본 발명의 다양한 특징은 또한 개별적으로 또는 임의의 적합한 하위 조합으로 제공될 수 있다. 변수로 표시되는 화학 기에 관한 실시양태의 모든 조합은 본 발명에 구체적으로 포함되며, 그러한 조합이 안정한 화합물 (즉, 단리, 특성화 및 생물학적 활성에 대해 테스트할 수 있는 화합물)인 화합물을 포함하는 한, 마치 각각의 모든 조합이 개별적으로 그리고 명시적으로 개시된 것처럼 본원에서 개시된다. 또한, 이러한 변수를 설명하는 실시양태에 열거된 화학 기의 모든 하위 조합도 본 발명에 구체적으로 포함되며, 마치 화학 기의 이러한 모든 하위 조합이 개별적으로 그리고 명시적으로 본원에 개시된 것처럼 본원에 개시된다.

[0162] **II. 화합물**

[0163] 한 측면에서, 본원에 제공되는 것은 하기 화학식 (I)의 화합물,

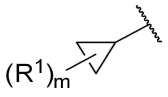
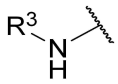


(I)

[0164]

[0165] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물이고, 여기서:

[0166] X는 N 또는 CR^8이고;

[0167] R^0은 기  또는  이고;

[0168] m은 0 내지 3의 정수이고;

[0169] 각각의 R^1은 독립적으로 -D, -F, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알킬렌-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, -O-C_1-C_3 알킬렌-NR^4R^5, -O-C_1-C_3 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-OH, C_0-C_3 알킬렌-CN, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-OH, C_1-C_2 알킬렌-(4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_2 알킬렌-(4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_7 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5 또는 C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_7 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$이고, 여기서 R^1의 알킬, 알킬렌, 사이클로알킬렌, 및 헤테로사이클로알킬렌 모이어티는 1 내지 3개의 불소 원자 및/또는 1 내지 6개의 중수소 원자로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 헤테로사이클릭 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_2-C_3 헤테로알킬로 임의로 치환되거나;

[0170] 또는

[0171] 두 개의 R^1은 이들이 부착된 탄소 원자 또는 탄소 원자들과 함께 취하여 3- 내지 7-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 질소 원자를 함유하고 여기서 질소 원자는 C_1-C_3 알킬로 임의로 치환되고;

[0172] R^2는 C_6-C_{14} 아릴 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 여기서 C_6-C_{14} 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴은 1 내지 5개의 R^6 기로 임의로 치환되고;

[0173] R^3은 -H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알킬렌-NR^4R^5, C_1-C_6 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_6 알킬렌-OH, C_1-C_3 알킬렌-CN, C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬), C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-O-(C_1-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-O-(C_1-C_3 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-OH, C_1-C_3 알킬렌-(4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬), C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_7 헤테로사이클로알킬), C_1-C_3 알킬렌-(4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알

킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-(4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, (4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_7 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_7 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, 또는 (C_3-C_7 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5이고, 여기서 R^3의 알킬, 알킬렌, 사이클로알킬, 사이클로알킬렌, 헤테로사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬렌 모이어티는 1 내지 3개의 불소 원자, 1 내지 3개의 CN 기 및/또는 1 내지 6개의 중수소 원자로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 헤테로사이클릭 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, C_2-C_3 헤테로알킬, 4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, 또는 C_3-C_7 헤테로사이클로알킬로 임의로 치환되고;

[0174] 각각의 R^4는 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬렌-CN, 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이고, 여기서 상기 C_1-C_3 알킬은 1 내지 6개의 중수소 원자로 임의로 치환되고;

[0175] 각각의 R^5는 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬렌-CN, 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이고, 여기서 상기 C_1-C_3 알킬은 1 내지 6개의 중수소 원자로 임의로 치환되고;

[0176] $R^{4'}$와 $R^{5'}$의 각 쌍은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 독립적으로 3- 내지 7-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 각각의 추가 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_2-C_3 헤테로알킬로 임의로 치환되고;

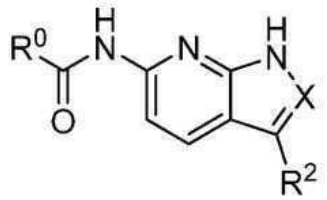
[0177] 각각의 R^6은 독립적으로 할로겐, $-OR^7$, $-NR^4R^5$, $-NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, -CN, $S(O)_nC_1$-C_3 알킬, 또는 $S(O)_nC_3$-C_6 사이클로알킬이고,

[0178] 여기서 n은 0 내지 2의 정수이고;

[0179] 각각의 R^7은 독립적으로 -H, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 또는 C_1-C_3-알킬렌-C_3-C_6 사이클로알킬이고, 여기서 상기 C_1-C_3 알킬은 1 내지 6개의 중수소 원자로 임의로 치환되고;

[0180] R^8은 -H, -F, 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0181] 한 측면에서, 본원에 제공되는 것은 하기 화학식 (I)의 화합물:

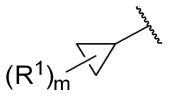
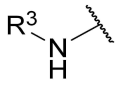


(I)

[0182]

[0183] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물이고, 여기서:

[0184] X는 N 또는 CR^8이고;

[0185] R^0은 기  또는  이고;

[0186] m은 0 내지 3의 정수이고;

[0187] 각각의 R^1은 독립적으로 -D, -F, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알킬렌-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-OH, C_0-C_3 알킬렌-CN, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-OH, C_1-C_2 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5 또는 C_1-C_2 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$이고, 여기서 R^1의 알킬, 알킬렌, 사이클로알킬렌, 및 헤테로사이클로알킬렌 모이어티는 1 내지 3개의 불소 원자 및/또는 1 내지 6개의 중수소 원자로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 헤테로사이클릭 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_2-C_3 헤테로알킬로 임의로 치환되고;

[0188] R^2는 C_6-C_{14} 아릴 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 여기서 C_6-C_{14} 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴은 1 내지 5개의 R^6 기로 임의로 치환되고;

[0189] R^3은 -H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알킬렌-NR^4R^5, C_1-C_6 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_6 알킬렌-OH, C_1-C_3 알킬렌-CN, C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬), C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-O-(C_1-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-O-(C_1-C_3 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-OH, C_1-C_3 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬), C_1-C_3 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5 또는 C_1-C_3 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$이고, 여기서 R^3의 알킬, 알킬렌, 사이클로알킬, 사이클로알킬렌, 헤테로사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬렌 모이어티는 1 내지 3개의 불소 원자 및/또는 1 내지 6개의 중수소 원자로 임의로 치환되고 여기서 각각의 헤테로사이클릭 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, C_2-C_3 헤테로알킬, 또는 C_4-C_6 헤테로사이클로알킬로 임의로 치환되고;

[0190] 각각의 R^4는 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬렌-CN, 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이고;

[0191] 각각의 R^5는 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬렌-CN, 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이고;

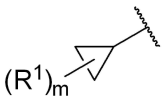
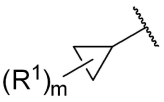
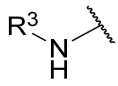
[0192] $R^{4'}$와 $R^{5'}$의 각 쌍은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 독립적으로 4- 내지 6-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 각각의 추가 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_2-C_3 헤테로알킬로 임의로 치환되고;

[0193] 각각의 R^6은 독립적으로 할로겐, -OR^7, -NR^4R^5, -$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, -CN, $S(O)_nC_1$-C_3 알킬, 또는 $S(O)_nC_3$-C_6 사이클로알킬이고,

[0194] 여기서 n은 0 내지 2의 정수이고;

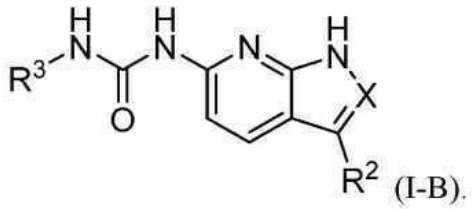
[0195] 각각의 R^7은 독립적으로 -H, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이고, 여기서 상기 C_1-C_3 알킬은 1 내지 6개의 중수소 원자로 임의로 치환되고;

[0196] R^8은 -H, -F, 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0197] 본 측면의 일부 실시양태에서, R^0은  이다. 일부 실시양태에서 여기서 R^0은  이고, m은 정수 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, m은 0이다. 다른 실시양태에서, m은 1이다. 또 다른 실시양태에서, m은 2이다. 여전히 다른 실시양태에서, m은 3이다. 본 측면의 다른 실시양태에서, R^0은  이다.

[0198] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-A) 또는 화학식 (I-B)의 화합물이다:

[0199]  (I-A), 또는

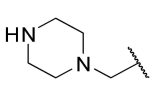
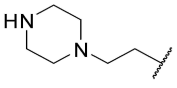
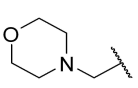
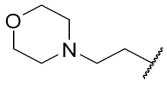
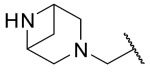
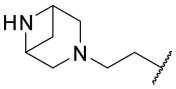
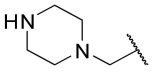
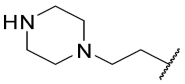
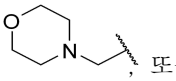
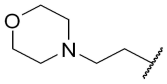
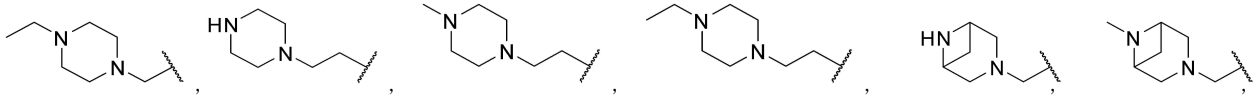
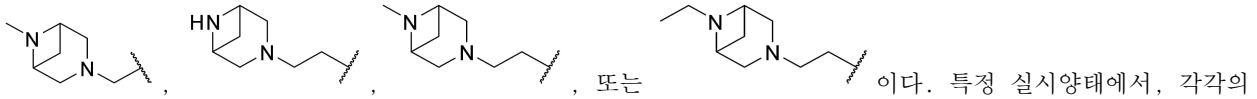
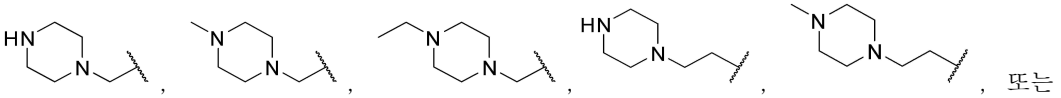
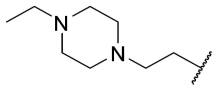
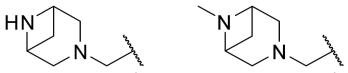
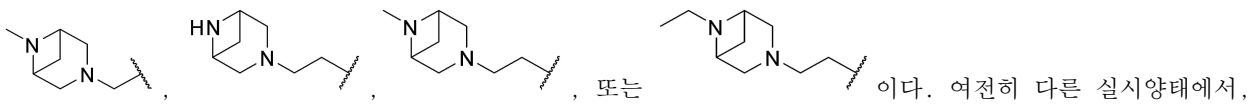
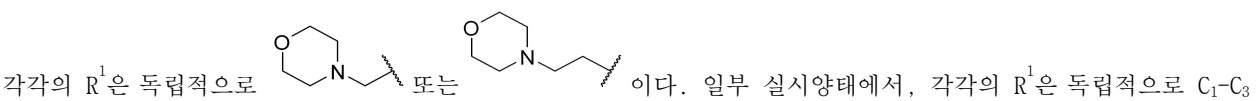
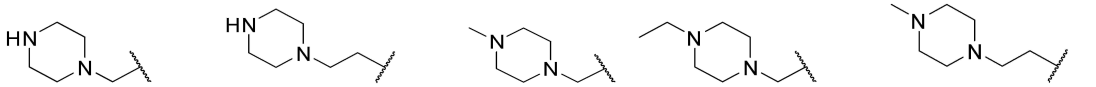
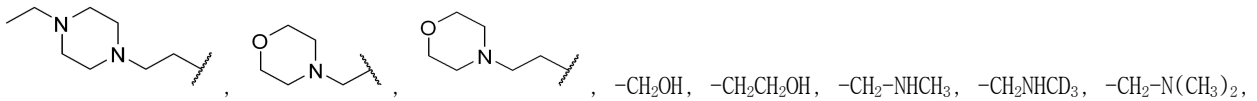
[0200]  (I-B).

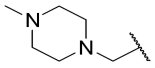
[0201] 본 측면의 일부 실시양태에서, X는 N 또는 CR^8이다. 일부 실시양태에서, X는 N이다. 일부 실시양태에서, X는 CR^8이다.

[0202] 일부 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 -D, -F, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알킬렌-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, -O-C_1-C_3 알킬렌-NR^4R^5, -O-C_1-C_3 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-OH, C_0-C_3 알킬렌-CN, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-OH, C_1-C_2 알킬렌-(4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_2 알킬렌-(4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_7 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5 또는 C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_7 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$이고, 여기서 R^1의 알킬, 알킬렌, 사이클로알킬렌, 및 헤테로사이클로알킬렌 모이어티는 1 내지 3개의 불소 원자 및/또는 1 내지 6개의 중수소 원자로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 헤테로사이클릭 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_2-C_3 헤테로알킬로 임의로 치환된다.

[0203] 일부 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 -D, -F, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알킬렌-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-OH, C_0-C_3 알킬렌-CN, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사

이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-OH, C_1-C_2 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5 또는 C_1-C_2 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$이고, 여기서 R^1의 알킬, 알킬렌, 사이클로알킬렌, 및 헤테로사이클로알킬렌 모이어티는 1 내지 3개의 불소 원자 및/또는 1 내지 6개의 중수소 원자로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 헤테로사이클릭 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_2-C_3 헤테로알킬로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 -F, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알킬렌-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-OH, C_0-C_3 알킬렌-CN, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-OH, C_1-C_2 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5 또는 C_1-C_2 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$이고, 여기서 R^1의 알킬, 알킬렌, 사이클로알킬렌, 및 헤테로사이클로알킬렌 모이어티는 1 내지 3개의 불소 원자 및/또는 1 내지 6개의 중수소 원자로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 헤테로사이클릭 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_2-C_3 헤테로알킬로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 -D, -F, 또는 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알킬렌-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, -O-C_1-C_3 알킬렌-NR^4R^5, -O-C_1-C_3 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-OH, 또는 C_0-C_3 알킬렌-CN이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알킬렌-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-OH, 또는 C_0-C_3 알킬렌-CN이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알킬렌-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, -O-C_1-C_3 알킬렌-NR^4R^5, 또는 -O-C_1-C_3 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-OH, C_1-C_2 알킬렌-(4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_2 알킬렌-(4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_7 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5 또는 C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_7 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 C_1-C_3 알킬렌-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_2 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5 또는 C_1-C_2 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 C_1-C_3 알킬렌-OH, C_0-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-OH이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 -F, C_1-C_3 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-OH, 또는 C_0-C_3 알킬렌-CN이고, 여기서 R^1 중 $R^{4'}$와 $R^{5'}$의 각 쌍은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 독립적으로 3- 내지 7-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 각각의 추가 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_2-C_3 헤테로알킬로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 -F, C_1-C_3 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-OH, 또는 C_0-C_3 알킬렌-CN이고, 여기서 R^1 중 $R^{4'}$와 $R^{5'}$의 각 쌍은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 독립적으로 4- 내지 6-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 N 및 O로 이루

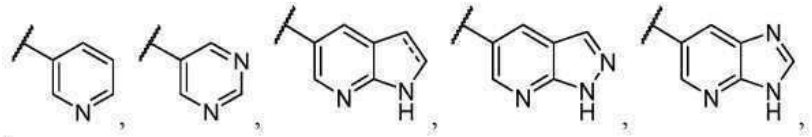
어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 각각의 추가 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 C_1-C_3 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 임의로 치환된 -C_1-C_2 알킬렌-N-모르폴리닐 또는 임의로 치환된 -C_1-C_2 알킬렌-N-피페라지닐이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 임의로 치환된  , 임의로 치환된  , 임의로 치환된  , 임의로 치환된  , 임의로 치환된  , 또는 임의로 치환된  이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 임의로 치환된  , 임의로 치환된  , 임의로 치환된  , 또는 임의로 치환된  이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로  ,  ,  , 또는 이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로  , 또는  이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로  ,  ,  , 또는 이다. 여전히 다른 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 또는 이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 C_1-C_3 알킬렌-OH이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 -C_1-C_2 알킬렌-OH이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH(OH)CH_3$, 또는 $-CH(CN)CH_2CH_3$이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 $-CH_2OH$ 또는 $-CH_2CH_2OH$이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 C_0-C_3 알킬렌-CN이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 -CN, $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2CN$, $-CH(CN)CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CN$, $-CH_2CH(CN)CH_3$, $-CH(CN)CH_2CH_3$, 또는 $-CH(CH_2CN)CH_3$이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 -F,  ,  , $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2$-$NHCH_3$, $-CH_2NHCD_3$, $-CH_2$-$N(CH_3)_2$, $-CH_2N(CD_3)_2$, $-CH_2CH_2$-$N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2N(CD_3)_2$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, -CN, 또는 $-CH_2CN$이다. 일부 실시양태에서, 각각

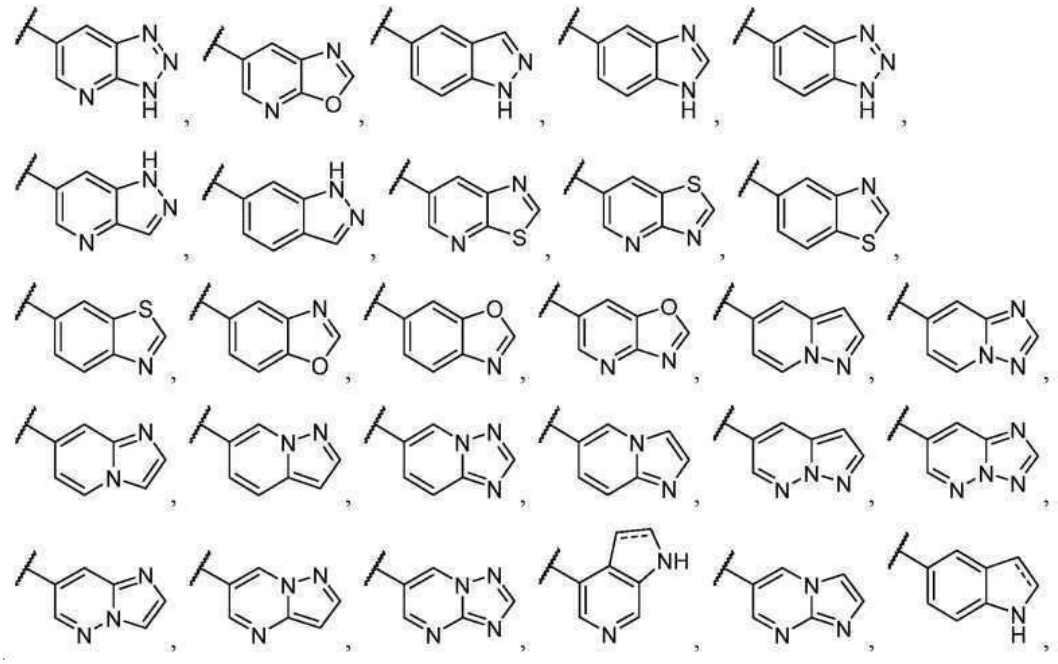
의 R^1은 독립적으로 -F,  , $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, -CN, 또는 $-CH_2CN$이다.

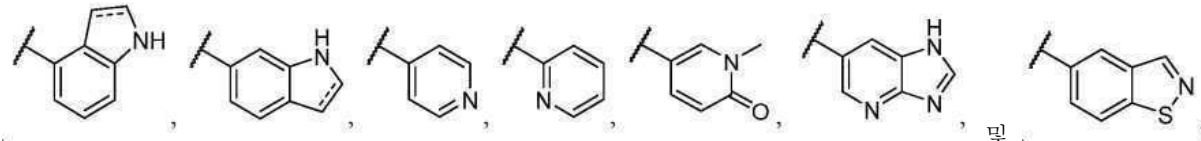
[0204] 다른 실시양태에서, 두 개의 R^1은 이들이 부착된 탄소 원자 또는 탄소 원자들과 함께 취하여 3- 내지 7-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 질소 원자를 함유하고 여기서 질소 원자는 C_1-C_3 알킬로 임의로 치환된다.

[0205] 예를 들어, 일부 실시양태에서, 2개의 R^1은 인접한 탄소 원자 상에 존재하고 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 피롤리디닐 고리와 같은 3- 내지 7-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 질소 원자를 함유하고 여기서 질소 원자는 C_1-C_3 알킬로 임의로 치환된다. 다른 실시양태에서, 2개의 R^1은 동일한 탄소 원자 상에 존재하고 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 아제티디닐 고리와 같은 3- 내지 7-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 질소 원자를 함유하고 여기서 질소 원자는 C_1-C_3 알킬로 임의로 치환된다.

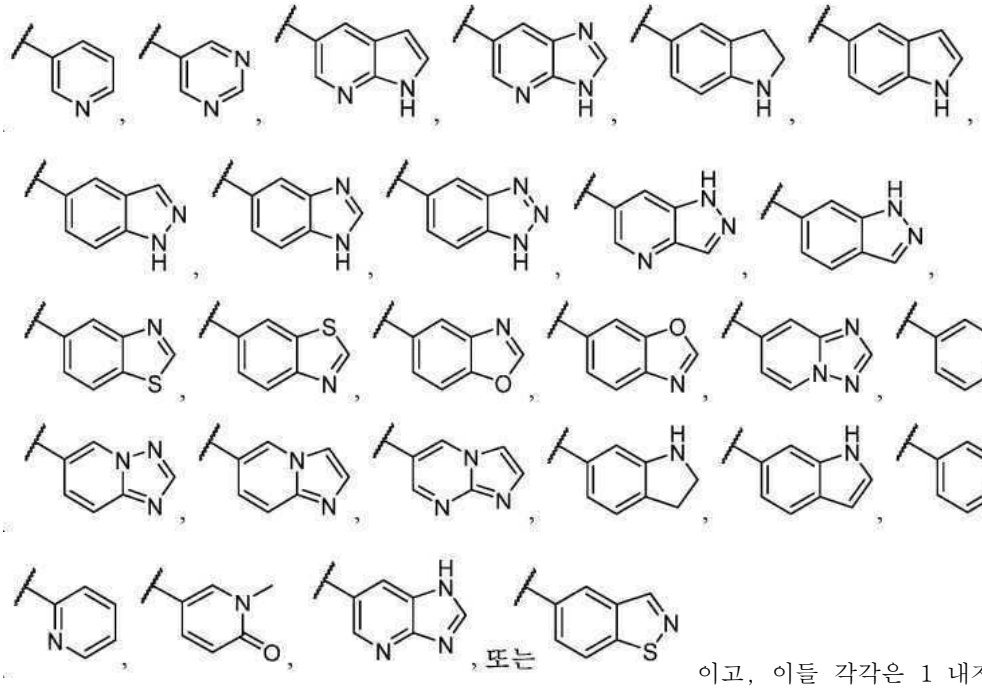
[0206] 일부 실시양태에서, R^2는 C_6-C_{14} 아릴 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 여기서 C_6-C_{14} 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴은1 내지 5개의 R^6 기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^2는 C_6-C_{14} 아릴이고, 여기서 상기 C_6-C_{14} 아릴은 1 내지 5개의 R^6 기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^2는 페닐이고, 여기서 상기 페닐은 1 내지 5개의 R^6 기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^2는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 5- 내지 10-원 헤테로아릴은 1 내지 5개의 R^6 기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^2는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고:

[0207] 

[0208] 

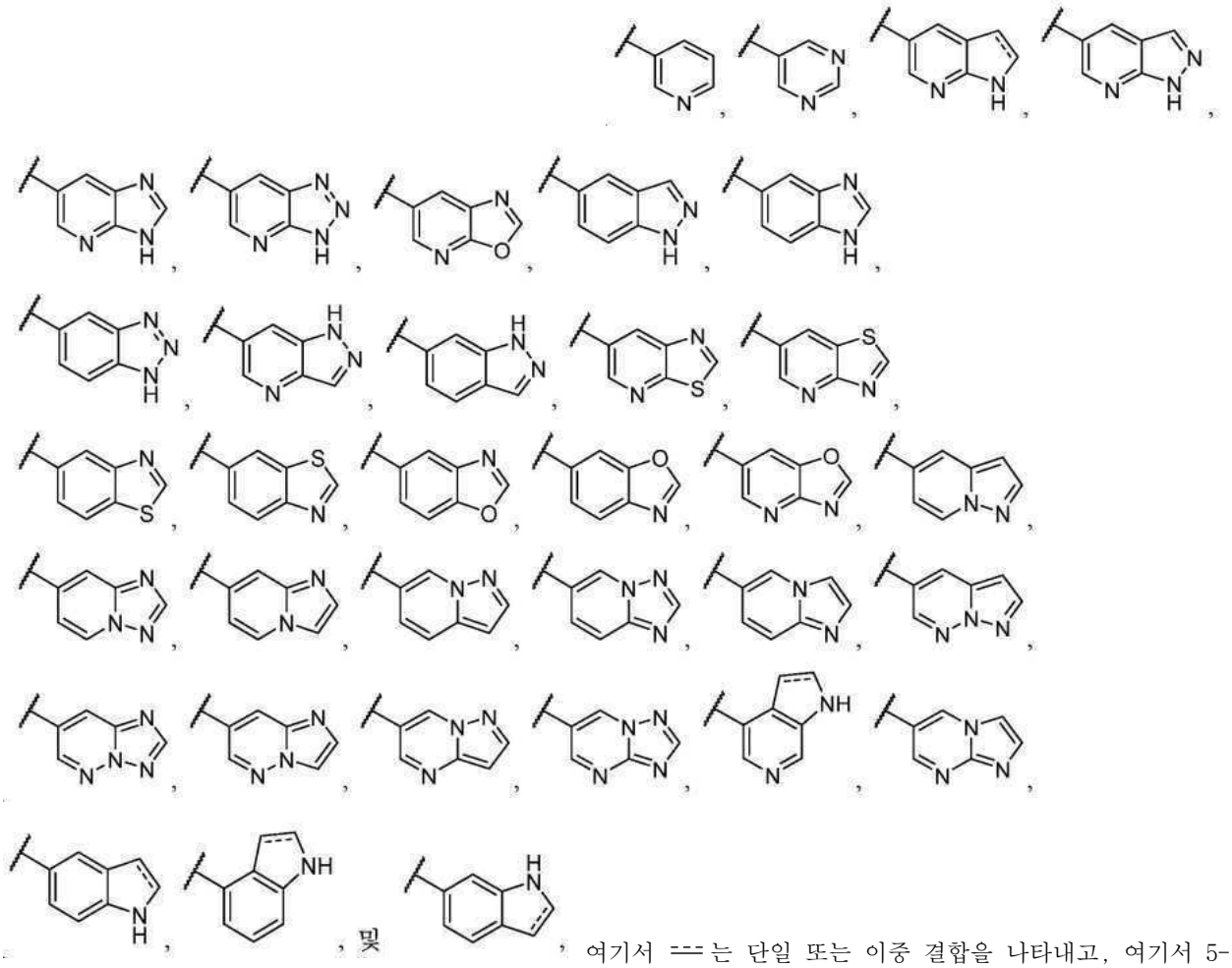
[0209]  , 및 , 여

기서 ---는 단일 또는 이중 결합을 나타내고, 여기서 5- 내지 10-원 헤테로아릴은 1 내지 5개의 R^6 기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^2는

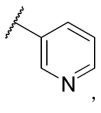
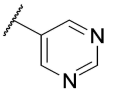
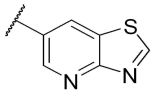
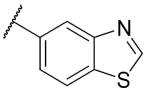
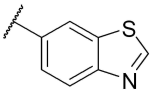
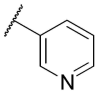
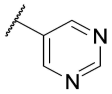
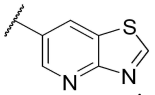
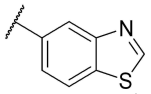
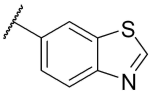


이고, 이들 각각은 1 내지 5개의 R^6 기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^2는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고:

[0210]



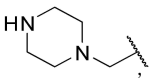
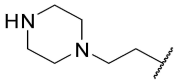
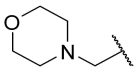
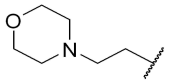
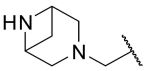
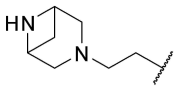
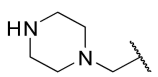
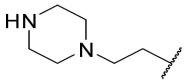
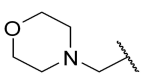
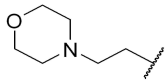
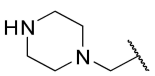
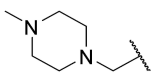
여기서 ---는 단일 또는 이중 결합을 나타내고, 여기서 5-

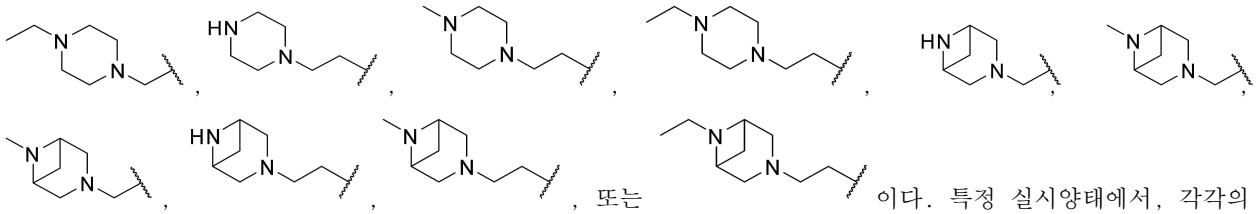
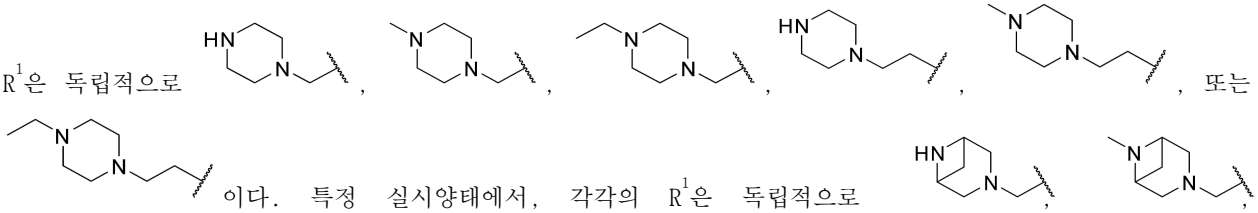
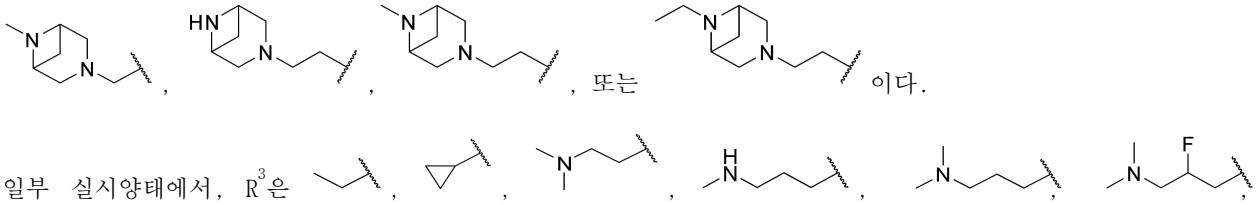
내지 10-원 헤테로아릴은 1 내지 5개의 R^6 기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^2는  ,  ,  ,  , 또는  이고, 이들 각각은 1 내지 5개의 R^6 기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^2는 페닐,  ,  ,  ,  , 또는  이고, 이들 각각은 1 내지 5개의 R^6 기로 임의로 치환된다.

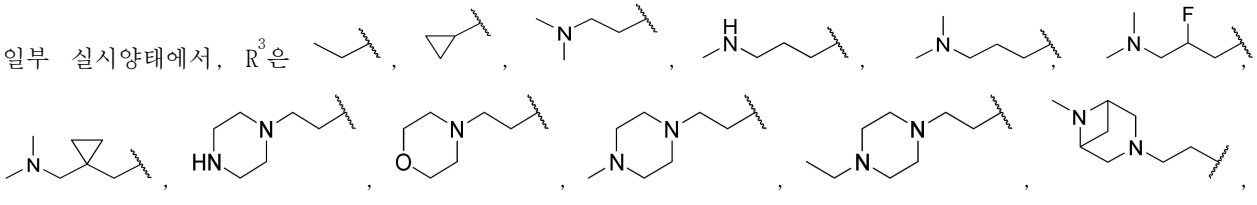
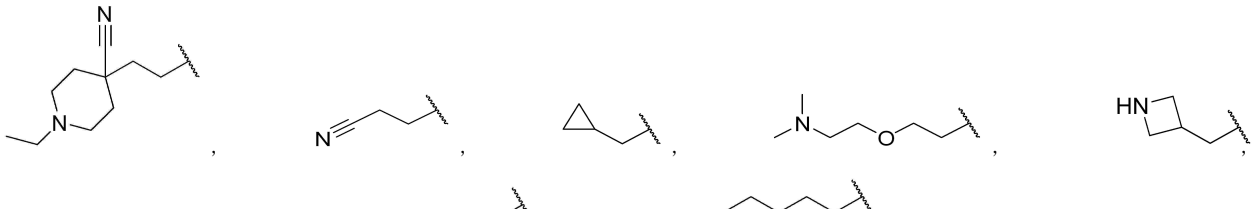
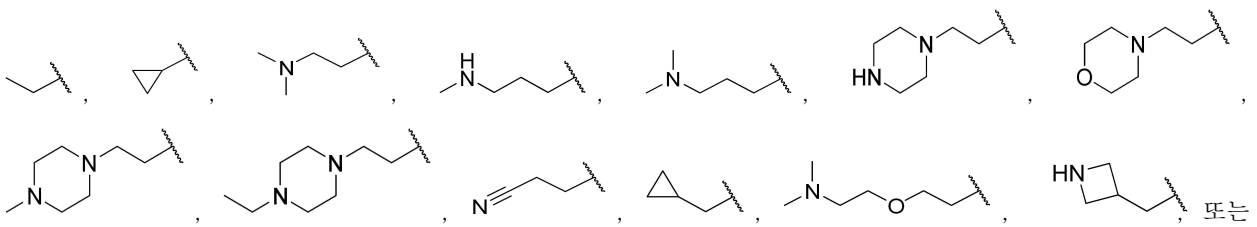
[0211] 일부 실시양태에서, R^3은 -H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알킬렌-NR^4R^5, C_1-C_6 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_6 알킬렌-OH, C_1-C_3 알킬렌-CN, C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬), C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-O-(C_1-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-O-(C_1-C_3 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-OH, C_1-C_3 알킬렌-(4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬), C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_7 헤테로사이클로알킬), C_1-C_3 알킬렌-(4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-(4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, (4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_7 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_7 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, 또는 (C_3-C_7 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5이고, 여기서 R^3의 알킬, 알킬렌, 사이클로알킬, 사이클로알킬렌, 헤테로사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬렌 모이어티는 1 내지 3개의 불소 원자, 1 내지 3개의 CN 기 및/또는 1 내지 6개의 중수소 원자로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 헤테로사이클릭 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, C_2-C_3 헤테로알킬, 4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, 또는 C_3-C_7 헤테로사이클로알킬로 임의로 치환된다.

[0212] 일부 실시양태에서, R^3은 -H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알킬렌-NR^4R^5, C_1-C_6 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_6 알킬렌-OH, C_1-C_3 알킬렌-CN, C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬), C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-O-(C_1-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-O-(C_1-C_3 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-OH, C_1-C_3 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬), C_1-C_3 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5 또는 C_1-C_3 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$이고, 여기서 R^3의 알킬, 알킬렌, 사이클로알킬, 사이클로알킬렌, 헤테로사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬렌 모이어티는 1 내지 3개의 불소 원자 및/또는 1 내지 6개의 중수소 원자로 임의로 치환되고 여기서 각각의 헤테로사이클릭 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, C_2-C_3 헤테로알킬, 또는 C_4-C_6 헤테로사이클로알킬로 임의로 치환된다.

[0213] 일부 실시양태에서, R^3은 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_3 알킬렌-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-OH, C_1-C_3 알킬렌-CN, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬), C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_2 알킬렌-O-(C_1-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_2

알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-OH, C_1-C_2 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬), C_1-C_2 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, 또는 C_1-C_2 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$이고, 여기서 R^3의 알킬, 알킬렌, 사이클로알킬, 사이클로알킬렌, 헤테로사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬렌 모이어티는 1 내지 3개의 불소 원자 및/또는 1 내지 6개의 중수소 원자로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 헤테로사이클릭 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, C_2-C_3 헤테로알킬, 또는 C_4-C_6 헤테로사이클로알킬로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^3은 C_1-C_3 알킬렌-(4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬), C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_7 헤테로사이클로알킬), C_1-C_3 알킬렌-(4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-(4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, (4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_7 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_7 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, 또는 (C_3-C_7 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5이다. 일부 실시양태에서, R^3은 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_3 알킬렌-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-CN, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬), C_1-C_2 알킬렌-O-(C_1-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-(4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬), 또는 C_1-C_3 알킬렌-(C_3-C_7 헤테로사이클로알킬)이고, 여기서 각각의 헤테로사이클릭 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬 또는 C_4-C_6 헤테로사이클로알킬로 임의로 치환되고, 여기서 R^3의 R^4 및 R^5는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 독립적으로 3- 내지 7-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 각각의 추가 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_2-C_3 헤테로알킬로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^3은 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_3 알킬렌-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-CN, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬), C_1-C_2 알킬렌-O-(C_1-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, 또는 C_1-C_2 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬)이고, 여기서 각각의 헤테로사이클릭 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬 또는 C_4-C_6 헤테로사이클로알킬로 임의로 치환되고, 여기서 R^3 중 R^4 및 R^5는 독립적으로 -H 또는 C_1-C_3 알킬이고, R^3 중 $R^{4'}$ 및 $R^{5'}$는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 4- 내지 6-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 N 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 각각의 추가 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 임의로 치환된  , 임의로 치환된  , 임의로 치환된  , 임의로 치환된  , 임의로 치환된  , 또는 임의로 치환된  이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 임의로 치환된  , 임의로 치환된  , 임의로 치환된  , 또는 임의로 치환된  이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로  ,  ,


이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로

이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로

이다.

[0214] 일부 실시양태에서, R^3은


이다. 일부 실시양태에서, R^3은

이다.

[0215] 일부 실시양태에서, 각각의 R^4는 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬렌-CN, 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이고, 여기서 상기 C_1-C_3 알킬은 1 내지 6개의 중수소 원자로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^4는 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬렌-CN, 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^4는 독립적으로 -H, C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_2-C_3 헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^4는 독립적으로 -H이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^4는 독립적으로 C_1-C_3 알킬이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^4는 독립적으로 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, 또는 $-CH(CH_3)_2$이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^4는 독립적으로 C_3-C_6 사이클로알킬

이다. 특정 실시양태에서, R^4는 독립적으로 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^4는 독립적으로 C_2-C_3 할로알킬이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^4는 독립적으로 C_2-C_3 할로알킬이고, 여기서 각각의 C_2-C_3 할로알킬 중 각 할로겐 원자는 독립적으로 -F, -Cl, 또는 -Br이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^4는 독립적으로 C_2-C_3 알킬렌-CN이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^4는 독립적으로 $-CH_2CH_2CN$, $-CH(CN)CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CN$, $-CH_2CH(CN)CH_3$, $-CH(CN)CH_2CH_3$, 또는 $-CH(CH_2CN)CH_3$이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^4는 독립적으로 C_2-C_3 헤테로알킬이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^4는 독립적으로 $-CH_2CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH(OH)CH_3$, 또는 $-CH(OH)CH_2CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH(OCH_3)CH_3$, $-CH(CH_2OH)CH_3$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH(NH_2)CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH(NH_2)CH_3$, 또는 $-CH(NH_2)CH_2CH_3$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2NHCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH(NHCH_3)CH_3$, $-CH(CH_2NH_2CH_3$, $-CH_2CH_2SH$, $-CH(SH)CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH(SH)CH_3$, 또는 $-CH(SH)CH_2CH_3$, $-CH_2SCH_3$, $-CH_2SCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH(SCH_3)CH_3$, 또는 $-CH(CH_2SH)CH_3$이다.

[0216] 일부 실시양태에서, 각각의 R^5는 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬렌-CN, 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이고, 여기서 상기 C_1-C_3 알킬은 1 내지 6개의 중수소 원자로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^5는 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬렌-CN, 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^5는 독립적으로 -H, C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_2-C_3 헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^5는 독립적으로 -H이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^5는 독립적으로 C_1-C_3 알킬이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^5는 독립적으로 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, 또는 $-CH(CH_3)_2$이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^5는 독립적으로 C_3-C_6 사이클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^5는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^5는 독립적으로 C_2-C_3 할로알킬이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^5는 독립적으로 C_2-C_3 할로알킬이고, 여기서 각각의 C_2-C_3 할로알킬 중 각 할로겐 원자는 독립적으로 -F, -Cl, 또는 -Br이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^5는 독립적으로 C_2-C_3 알킬렌-CN이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^5는 독립적으로 $-CH_2CH_2CN$, $-CH(CN)CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CN$, $-CH_2CH(CN)CH_3$, $-CH(CN)CH_2CH_3$, 또는 $-CH(CH_2CN)CH_3$이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^5는 독립적으로 C_2-C_3 헤테로알킬이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^5는 독립적으로 $-CH_2CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH(OH)CH_3$, 또는 $-CH(OH)CH_2CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH(OCH_3)CH_3$, $-CH(CH_2OH)CH_3$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH(NH_2)CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH(NH_2)CH_3$, 또는 $-CH(NH_2)CH_2CH_3$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2NHCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH(NHCH_3)CH_3$, $-CH(CH_2NH_2CH_3$, $-CH_2CH_2SH$, $-CH(SH)CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH(SH)CH_3$, 또는 $-CH(SH)CH_2CH_3$, $-CH_2SCH_3$, $-CH_2SCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH(SCH_3)CH_3$, 또는 $-CH(CH_2SH)CH_3$이다.

[0217] 일부 실시양태에서, $R^{4'}$와 $R^{5'}$의 각 쌍은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 독립적으로 3- 내지 7-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 각각의 추가 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_2-C_3 헤테로알킬로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, $R^{4'}$와 $R^{5'}$의 각 쌍은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 독립적으로 4- 내지 6-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 각각의 추가 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_2-C_3 헤테로알킬로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에

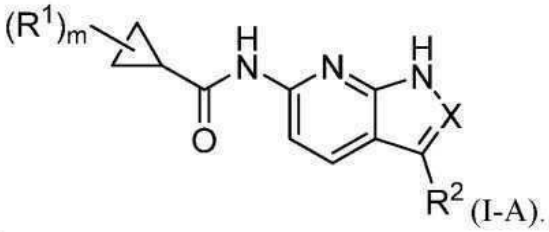
서, $R^{4'}$와 $R^{5'}$의 각 쌍은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 독립적으로 4- 내지 6-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 N 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 각각의 추가 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_2-C_3 헤테로알킬로 임의로 치환된다.

[0218] 일부 실시양태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 할로겐, $-OR^7$, $-NR^4R^5$, $-NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, -CN, $S(O)_nC_1$-C_3 알킬, or $S(O)_nC_3$-C_6 사이클로알킬이고, 여기서 n은 0 내지 2의 정수이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 할로겐, $-OR^7$, $-NR^4R^5$, C_1-C_3 알킬, $-CF_2H$, $-CF_3$, C_3-C_6 사이클로알킬, 또는 -CN이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 할로겐, $-OR^7$, $-NR^4R^5$, C_1-C_3 알킬, $-CF_3$, 또는 -CN이고, 여기서 R^6 중 각각의 R^4 및 R^6 중 각각의 R^5은 독립적으로 -H 또는 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 -F, -Cl, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_2CF_3$, $-OCD_3$, 사이클로프로필옥시, 사이클로부톡시, $-O-CH_2$-사이클로프로필, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CF_3$, 또는 -CN이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 -F, -Cl, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_2CF_3$, $-OCD_3$, 사이클로프로필옥시, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CF_3$, 또는 -CN이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 할로겐 또는 $-OR^7$이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 -F, $-OCH_3$, 또는 사이클로프로필옥시이다.

[0219] 일부 실시양태에서, 각각의 R^7은 독립적으로 -H, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 또는 C_1-C_3-알킬렌-C_3-C_6 사이클로알킬이고, 여기서 상기 C_1-C_3 알킬은 1 내지 6개의 중수소 원자로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^7은 독립적으로 -H, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이고, 여기서 상기 C_1-C_3 알킬은 1 내지 6개의 중수소 원자로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^7은 독립적으로 -H, C_1-C_3 알킬, $-CD_3$, C_1-C_2 할로알킬, 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^7은 독립적으로 -H, C_1-C_3 알킬, $-CD_3$, $-CF_2H$, $-CF_3$, 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^7은 독립적으로 -H, C_1-C_2 알킬, $-CD_3$, C_1-C_2 할로알킬, 또는 C_3 사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^7은 독립적으로 C_1-C_2 알킬 또는 C_3 사이클로알킬이다.

[0220] 일부 실시양태에서, R^8은 -H, -F, 또는 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^8은 -H, -F, 또는 $-CH_3$이다. 일부 실시양태에서, R^8은 -H 또는 -F이다. 일부 실시양태에서, R^8은 -H 또는 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^8은 -F 또는 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^8은 -H, -F, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, 또는 $-CH(CH_3)_2$이다. 일부 실시양태에서, R^8은 -H이다. 일부 실시양태에서, R^8은 -F이다. 일부 실시양태에서, R^8은 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시양태에서, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, 또는 $-CH(CH_3)_2$이다. 일부 실시양태에서, R^8은 $-CH_3$이다.

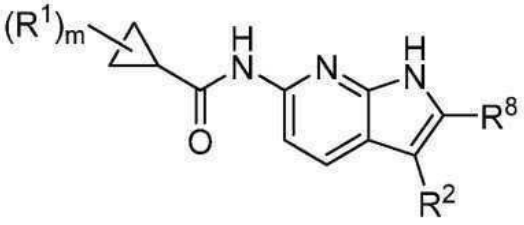
[0221] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물이다:



(I-A).

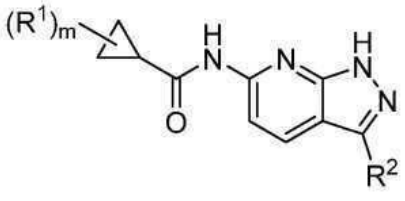
[0222]

[0223] 일부 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (I-A)의 화합물은 하기 화학식 (I-A-i) 또는 화학식 (I-A-ii)의 화합물이고:



(I-A-i),

[0224] 또는



(I-A-ii),

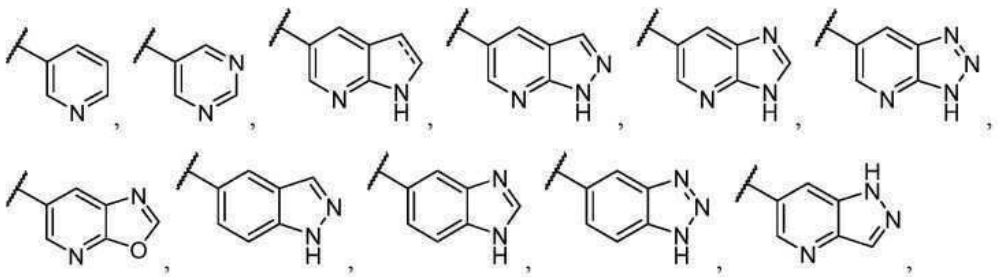
[0225]

[0226] 여기서:

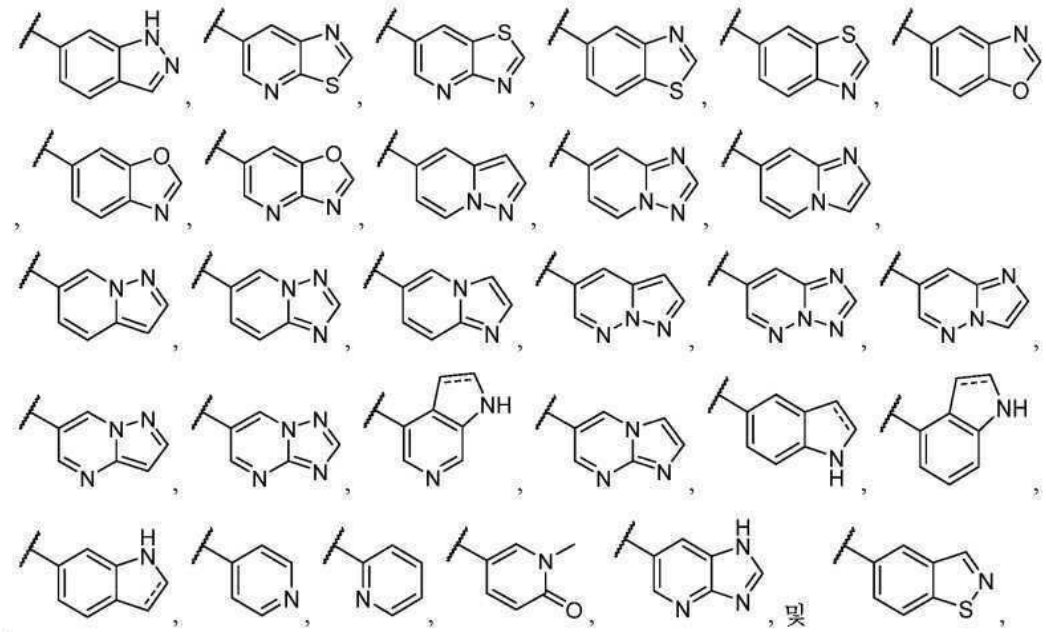
[0227] m은 0 내지 2의 정수이고;

[0228] 각각의 R^1은 독립적으로 -F, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알킬렌-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-OH, C_0-C_3 알킬렌-CN, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-OH, C_1-C_2 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5 또는 C_1-C_2 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$이고, 여기서 R^1의 알킬, 알킬렌, 사이클로알킬렌, 및 헤테로사이클로알킬렌 모이어티는 1 내지 3개의 불소 원자 및/또는 1 내지 6개의 중수소 원자로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 헤테로사이클릭 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_2-C_3 헤테로알킬로 임의로 치환되고;

[0229] R^2는 C_6-C_{14} 아릴 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 5- 내지 10-원 헤테로아릴은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고:



[0230]

[0231] 

[0232] 여기서 ═══는 단일 또는 이중 결합을 나타내고, 여기서 C_6-C_{14} 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴은 1 내지 5개의 R^6 기로 임의로 치환되고;

[0233] 각각의 R^4는 독립적으로 -H, C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_2-C_3 헤테로알킬이고;

[0234] 각각의 R^5는 독립적으로 -H, C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_2-C_3 헤테로알킬이고;

[0235] $R^{4'}$와 $R^{5'}$의 각 쌍은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 독립적으로 4- 내지 6-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 N 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 각각의 추가 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_2-C_3 헤테로알킬로 임의로 치환되고;

[0236] 각각의 R^6은 독립적으로 할로겐, $-OR^7$, $-NR^4R^5$, C_1-C_3 알킬, $-CF_2H$, $-CF_3$, C_3-C_6 사이클로알킬, 또는 -CN이고;

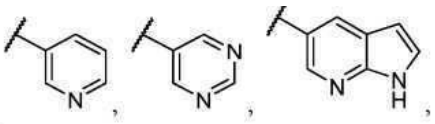
[0237] 각각의 R^7은 독립적으로 -H, C_1-C_3 알킬, $-CD_3$, $-CF_2H$, $-CF_3$, 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이고;

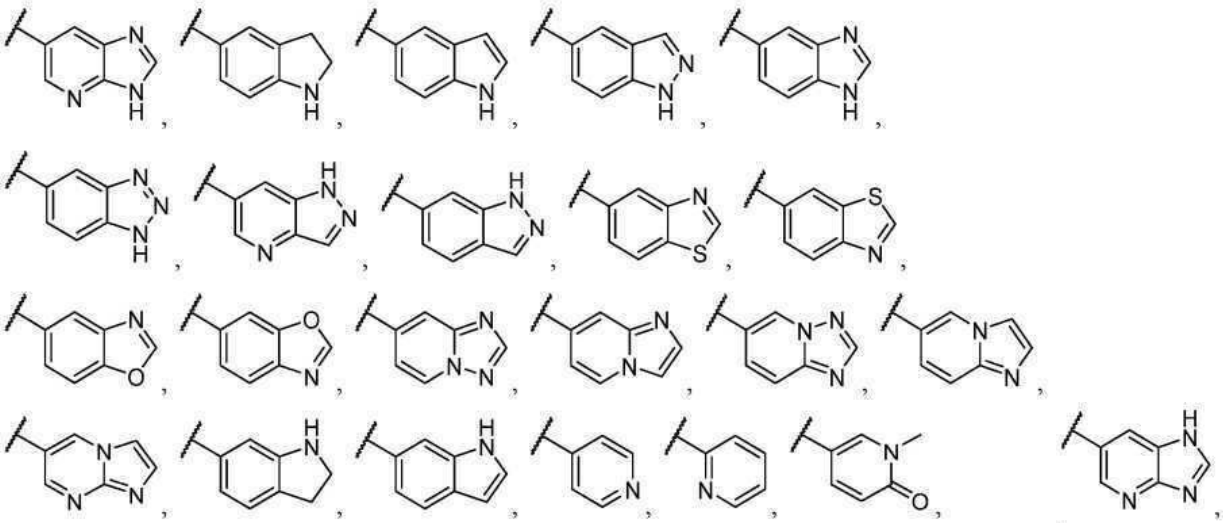
[0238] R^8은 -H, -F, 또는 $-CH_3$이다.

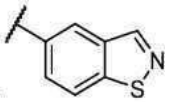
[0239] 화학식 (I), 화학식 (I-A), 화학식 (I-A-i)의 화합물의 일부 실시양태에서,

[0240] 각각의 R^1은 독립적으로 -F, C_1-C_3 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-OH, 또는 C_0-C_3 알킬렌-CN이고,

[0241] 여기서 R^1의 $R^{4'}$와 $R^{5'}$의 각 쌍은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 독립적으로 4- 내지 6-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 N 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 각각의 추가 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬로 임의로 치환된다.

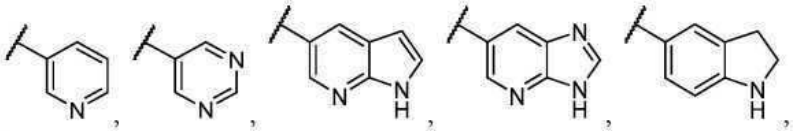
[0242] 일부 실시양태에서, R^2는 페닐, 

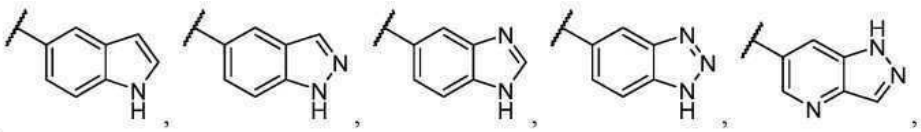
[0243] 

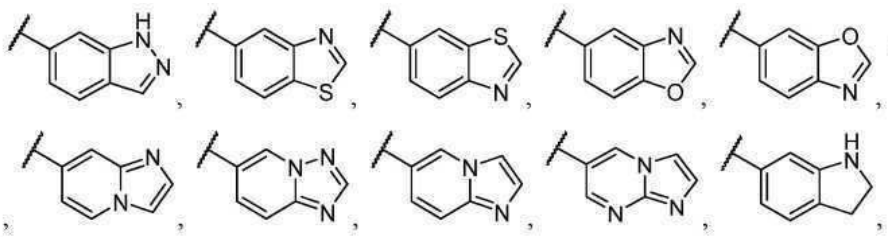
또는  이고, 이들 각각은 1 내지 5개의 R^6 기로 임의로 치환된다.

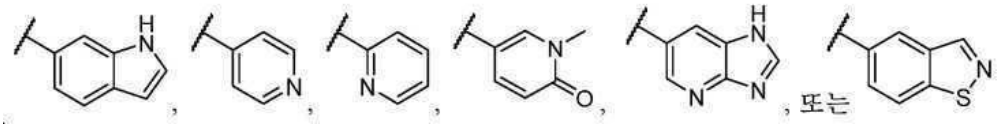
[0244] 일부 실시양태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 할로겐, $-OR^7$, $-NR^4R^5$, C_1-C_3 알킬, $-CF_3$, 또는 -CN이고, 여기서 R^6 중 각각의 R^4 및 R^6 중 각각의 R^5는 독립적으로 -H 또는 C_1-C_3 알킬이고; 각각의 R^7은 독립적으로 -H, C_1-C_2 알킬, $-CD_3$, C_1-C_2 할로알킬, 또는 C_3 사이클로알킬이다.

[0245] 일부 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 -F, C_1-C_3 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-OH, 또는 C_0-C_3 알킬렌-CN이고, 여기서 R^1 중 $R^{4'}$와 $R^{5'}$의 각 쌍은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 독립적으로 4- 내지 6-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 N 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 각각의 추가 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬로 임의로 치환되고;

[0246] R^2는 페닐, 

[0247] 

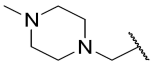
[0248] 


또는 이고, 이들 각각은 1 내지 5개의 R^6 기로 임의로 치환되고;

[0249] 각각의 R^6은 독립적으로 할로겐, $-OR^7$, $-NR^4R^5$, C_1-C_3 알킬, $-CF_3$, 또는 -CN이고,

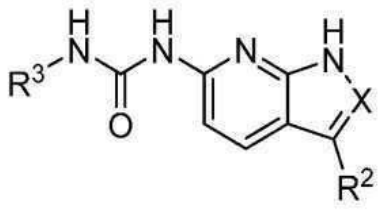
[0250] 여기서 R^6 중 각각의 R^4 및 R^6 중 각각의 R^5는 독립적으로 -H 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0251] 각각의 R^7은 독립적으로 -H, C_1-C_2 알킬, $-CD_3$, C_1-C_2 할로알킬, 또는 C_3 사이클로알킬이다.

[0252] 일부 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 F,  , $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, -CN, 또는 $-CH_2CN$이다.

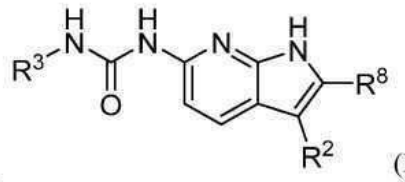
[0253] 화학식 (I), 화학식 (I-A), 화학식 (I-A-i)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 -F, -Cl, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_2CF_3$,OCD_3, 사이클로프로필옥시, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CF_3$, 또는 -CN이다.

[0254] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-B)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물이다:


(I-B).

[0255]

[0256] 일부 실시양태에서, 여기서 화학식 (I) 또는 화학식 (I-B)의 화합물은 하기 화학식 (I-B-i) 또는 화학식 (I-B-ii)의 화합물이고

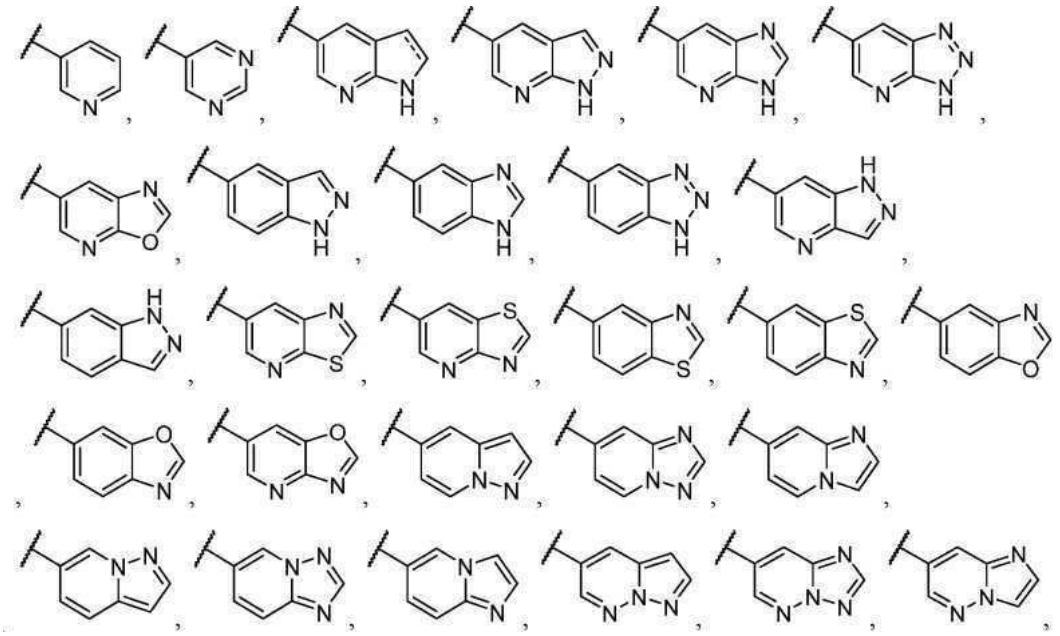
[0257] 
(I-B-i), 또는

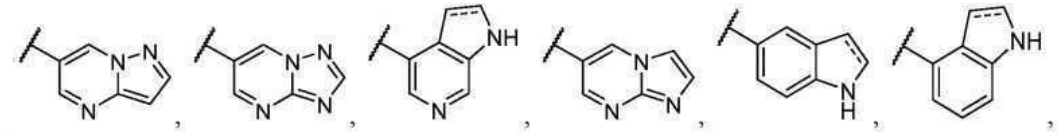

(I-B-ii),

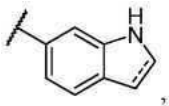
[0258]

[0259] 여기서:

[0260] R^2는 C_6-C_{14} 아릴 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 5- 내지 10-원 헤테로아릴은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0261] 

[0262] 

[0263] 및  ,

[0264] 여기서 ═══는 단일 또는 이중 결합을 나타내고, 여기서 C_6-C_{14} 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴은 1 내지 5개의 R^6 기로 임의로 치환되고;

[0265] R^3은 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_3 알킬렌-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-OH, C_1-C_3 알킬렌-CN, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬), C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_2 알킬렌-O-(C_1-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-OH, C_1-C_2 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬), C_1-C_2 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, 또는 C_1-C_2 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬렌)-(C_0-C_2 알킬렌)-$NR^{4'}R^{5'}$이고, 여기서 R^3의 알킬, 알킬렌, 사이클로알킬, 사이클로알킬렌, 헤테로사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬렌 모이어티는 1 내지 3개의 불소 원자 및/또는 1 내지 6개의 중수소 원자로 임의로 치환되고 여기서 각각의 헤테로사이클릭 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, C_2-C_3 헤테로알킬, 또는 C_4-C_6 헤테로사이클로알킬로 임의로 치환되고;

[0266] 각각의 R^4는 독립적으로 -H, C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_2-C_3 헤테로알킬이고;

[0267] 각각의 R^5는 독립적으로 -H, C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_2-C_3 헤테로알킬이고;

[0268] $R^{4'}$와 $R^{5'}$의 각 쌍은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 독립적으로 4- 내지 6-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 N 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 추가 헤테로원자를

임의로 함유하고, 여기서 각각의 추가 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_3 할로알킬, C_2-C_3 알킬렌-CN, 또는 C_2-C_3 헤테로알킬로 임의로 치환되고;

[0269] 각각의 R^6은 독립적으로 할로겐, $-OR^7$, C_1-C_3 알킬, $-CF_2H$, $-CF_3$, C_3-C_6 사이클로알킬, 또는 -CN이고;

[0270] 각각의 R^7은 독립적으로 -H, C_1-C_3 알킬, $-CD_3$, $-CF_2H$, $-CF_3$, 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이고;

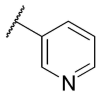
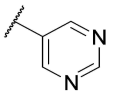
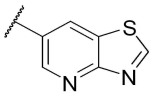
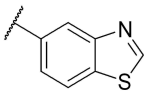
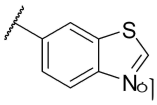
[0271] R^8은 -H, -F, 또는 $-CH_3$이다.

[0272] 일부 실시양태에서, R^3은 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_3 알킬렌-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-CN, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬), C_1-C_2 알킬렌-O-(C_1-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, 또는 C_1-C_2 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬)이고, 여기서 각각의 헤테로사이클릭 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬 또는 C_4-C_6 헤테로사이클로알킬로 임의로 치환되고,

[0273] 여기서 R^3 중 R^4 및 R^5는 독립적으로 -H 또는 C_1-C_3 알킬이고,

[0274] R^3의 $R^{4'}$ 및 $R^{5'}$는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 4- 내지 6-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 N 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 추가 헤테로원자를 함유하고, 여기서 각각의 추가 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬로 임의로 치환된다.

[0275] 일부 실시양태에서,

[0276] R^2는 페닐,  ,  ,  ,  , 또는  이고, 이들 각각은 1 내지 5개의 R^6 기로 임의로 치환된다.

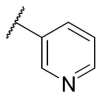
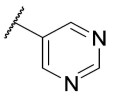
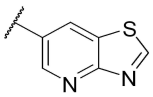
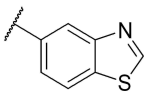
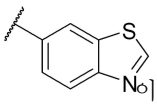
[0277] 일부 실시양태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 할로겐 또는 $-OR^7$이고;

[0278] 각각의 R^7은 독립적으로 C_1-C_2 알킬 또는 C_3 사이클로알킬이다.

[0279] 화학식 (I-B), 화학식 (I-B-i) 또는 화학식 (I-B-ii)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^3은 C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_3 알킬렌-NR^4R^5, C_1-C_3 알킬렌-$NR^{4'}R^{5'}$, C_1-C_3 알킬렌-CN, C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_6 사이클로알킬), C_1-C_2 알킬렌-O-(C_1-C_2 알킬렌)-NR^4R^5, 또는 C_1-C_2 알킬렌-(C_4-C_6 헤테로사이클로알킬)이고, 여기서 각각의 헤테로사이클릭 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬 또는 C_4-C_6 헤테로사이클로알킬로 임의로 치환되고,

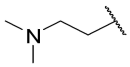
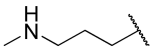
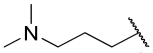
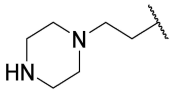
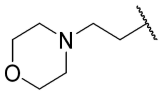
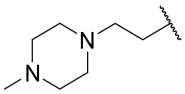
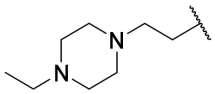
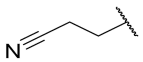
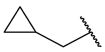
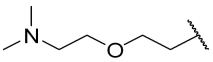
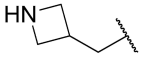
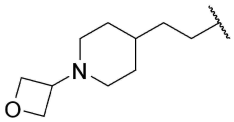
[0280] 여기서 R^3의 R^4 및 R^5는 독립적으로 -H 또는 C_1-C_3 알킬이고,

[0281] R^3의 $R^{4'}$ 및 $R^{5'}$는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 4- 내지 6-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 N 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 각각의 추가 질소 원자는 존재하는 경우, 독립적으로 C_1-C_3 알킬로 임의로 치환되고;

[0282] R^2는 페닐,  ,  ,  ,  , 또는  이고, 이들 각각은 1 내지 5개의 R^6 기로 임의로 치환되고;

[0283] 각각의 R^6은 독립적으로 할로겐 또는 $-OR^7$이고;

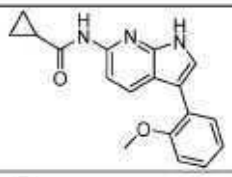
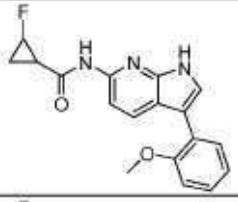
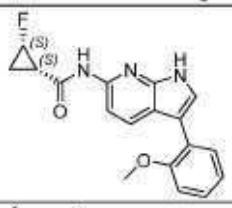
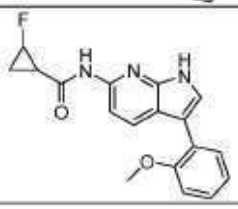
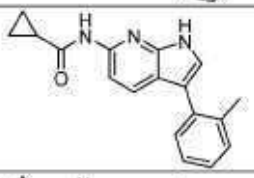
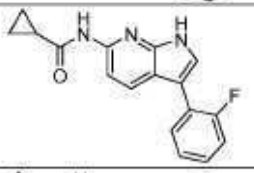
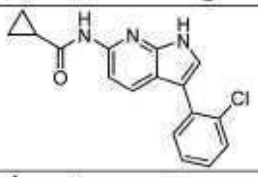
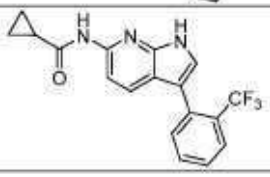
[0284] 각각의 R^7은 독립적으로 C_1-C_2 알킬 또는 C_3 사이클로알킬이다.

[0285] 일부 실시양태에서, R^3은  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 또는  이다.

[0286] 일부 실시양태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 -F, $-OCH_3$, 또는 사이클로프로필옥시이다. 일부 실시양태에서, R^8은 H이다.

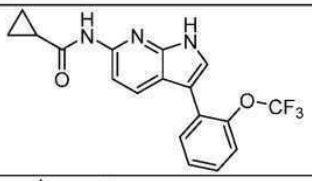
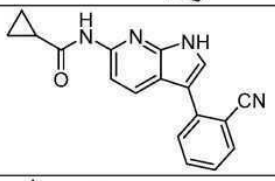
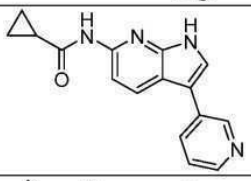
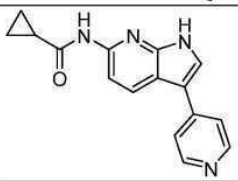
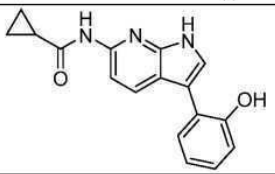
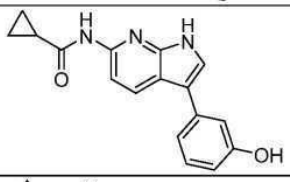
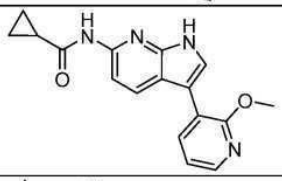
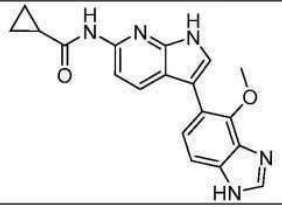
[0287] 일부 실시양태에서, 표 1의 화합물로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물이 제공된다.

표 1

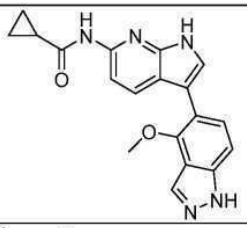
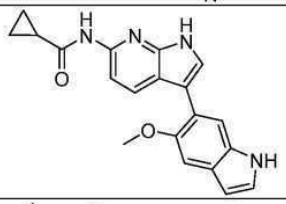
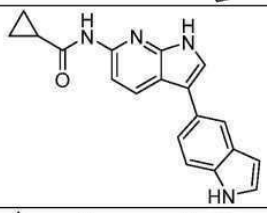
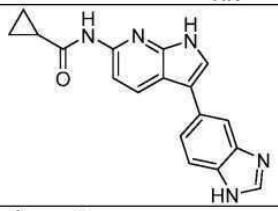
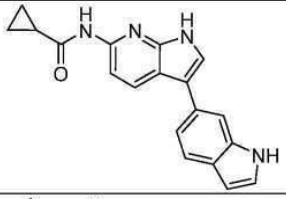
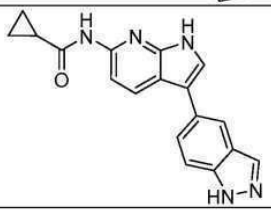
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
1			
2		2-1	
3		2-1	
4			
5			
6			
7			

[0288]

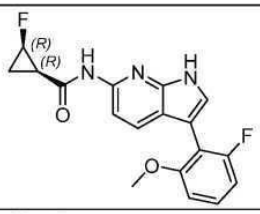
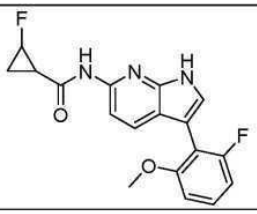
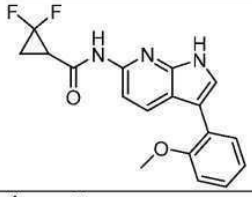
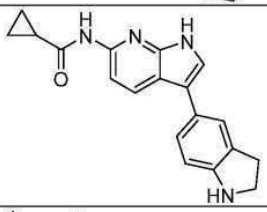
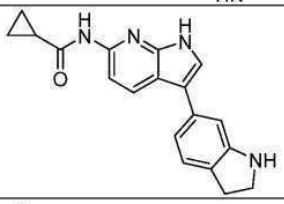
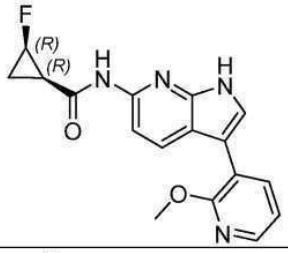
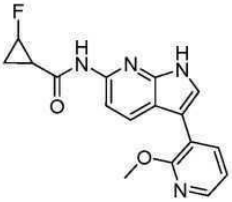
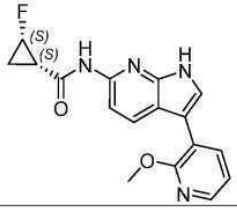
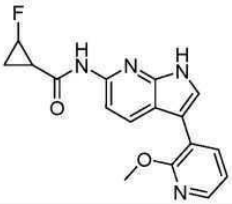
[0289]

8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			

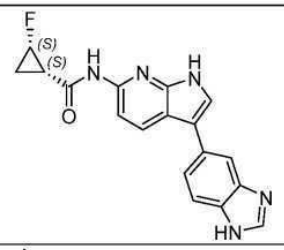
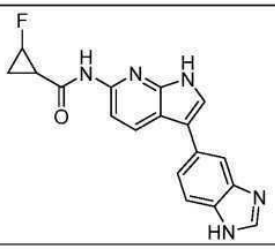
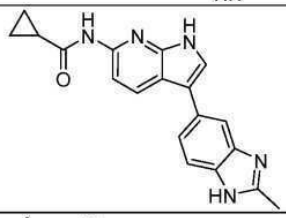
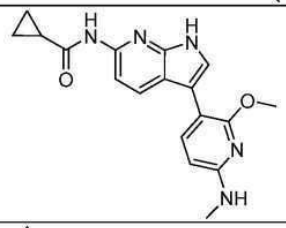
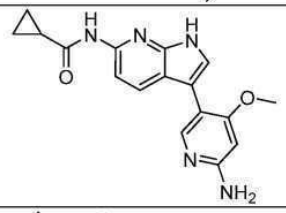
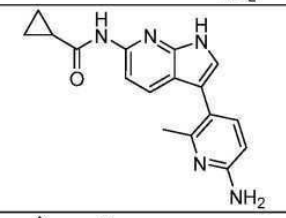
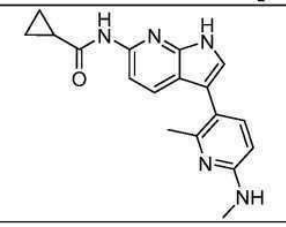
[0290]

16			
17			
18			
19			
20			
21			

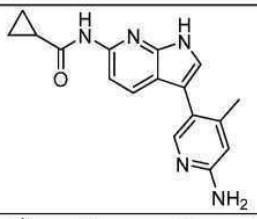
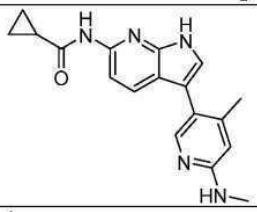
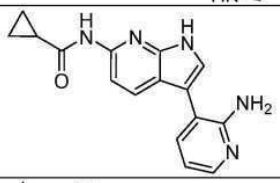
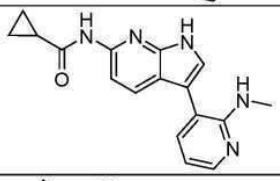
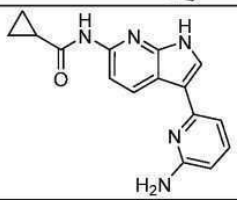
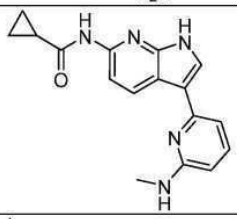
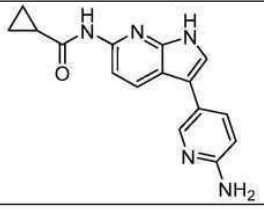
[0291]

22		22-1	
23			
24			
25			
26		26-1	
27		26-1	

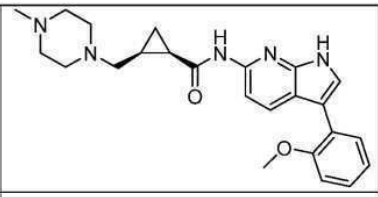
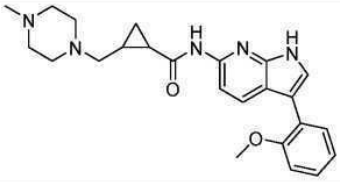
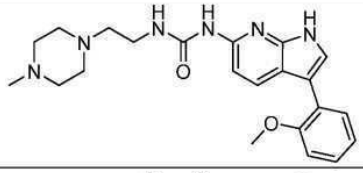
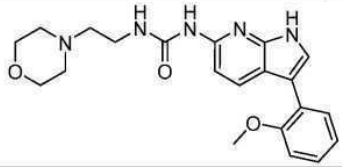
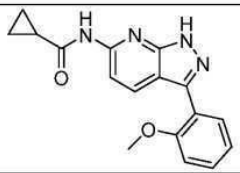
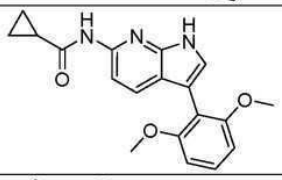
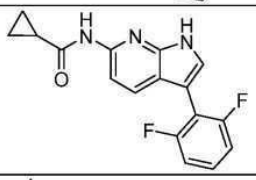
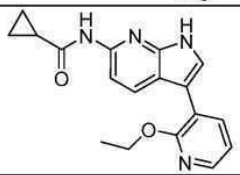
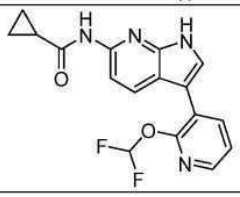
[0292]

28		28-1	
29			
30			
31			
32			
33			

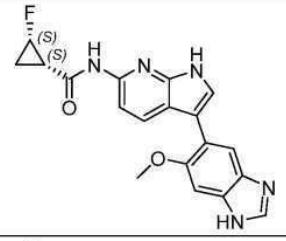
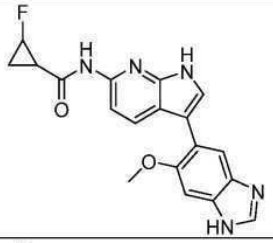
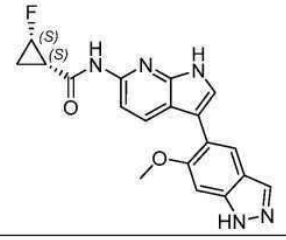
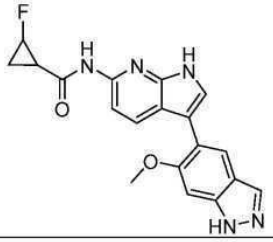
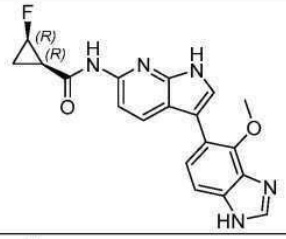
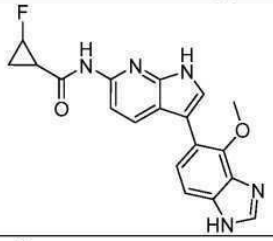
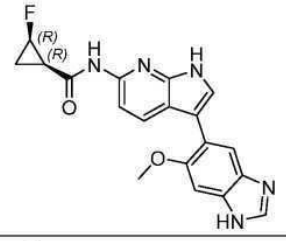
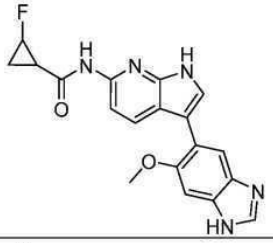
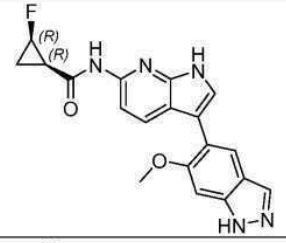
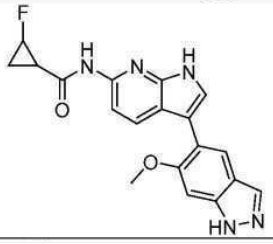
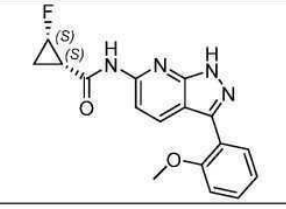
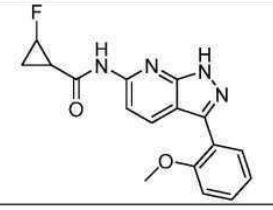
[0293]

34			
35			
36			
37			
38			
39			
40			

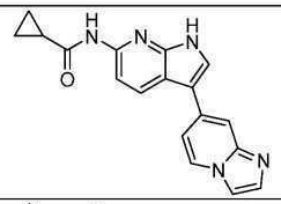
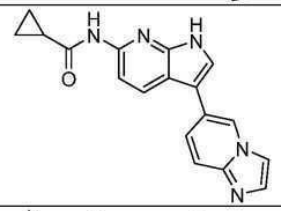
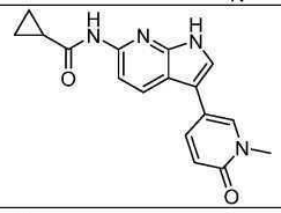
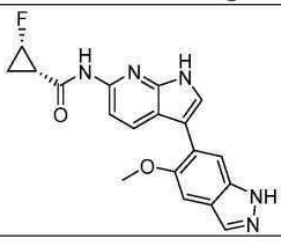
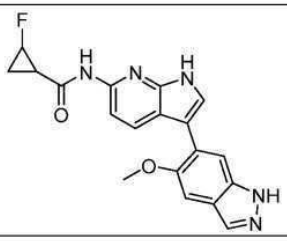
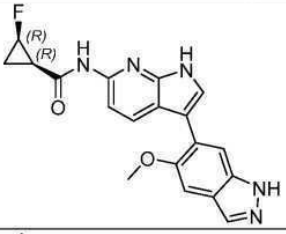
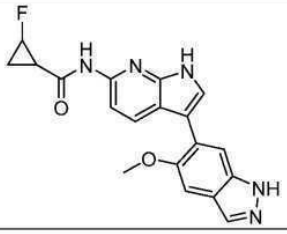
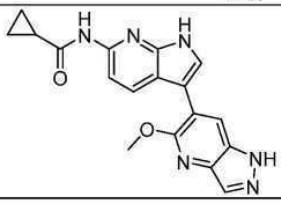
[0294]

41		41-1	
42			
43			
44			
45			
46			
47			
48			

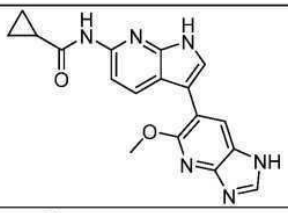
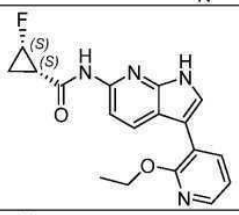
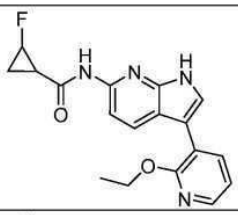
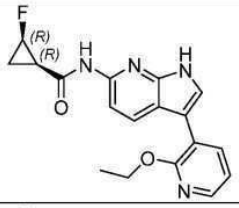
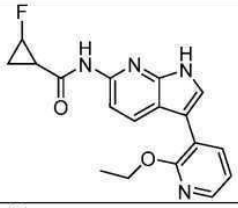
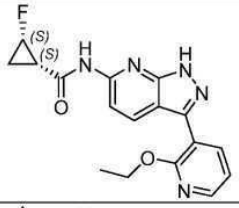
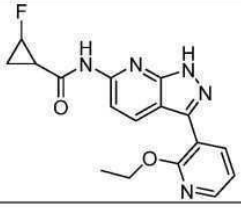
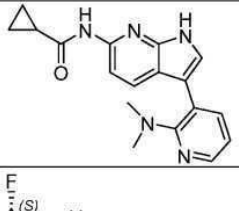
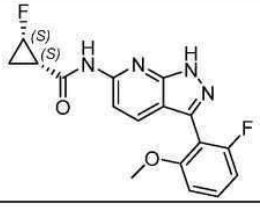
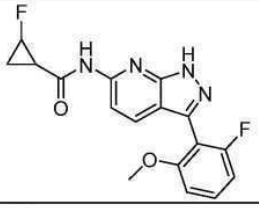
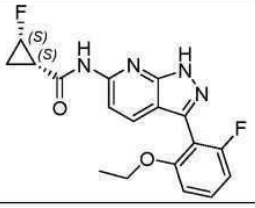
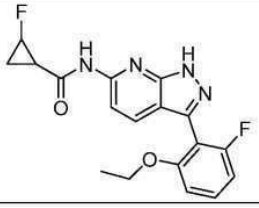
[0295]

49		49-1	
50		50-1	
51		51-1	
52		49-1	
53		50-1	
54		54-1	

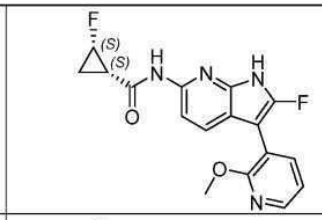
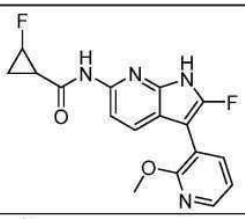
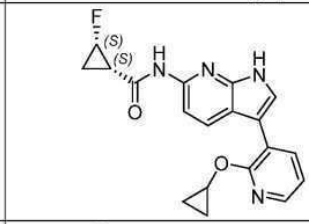
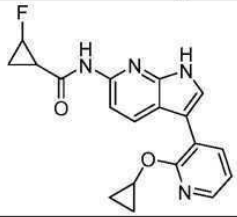
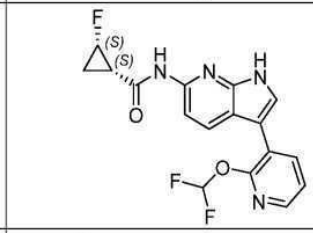
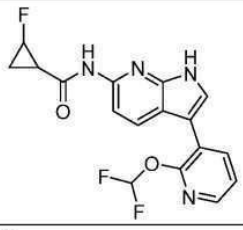
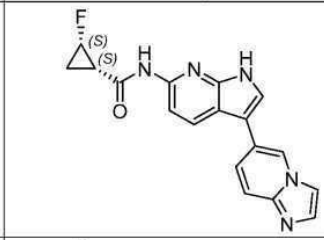
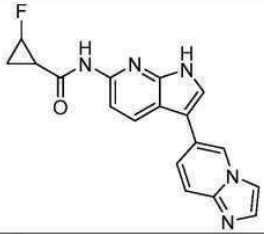
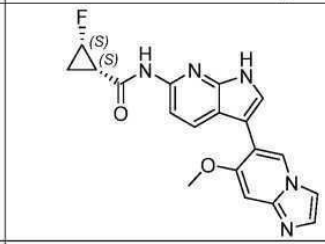
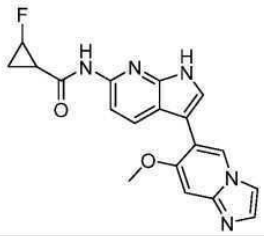
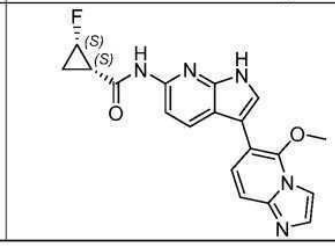
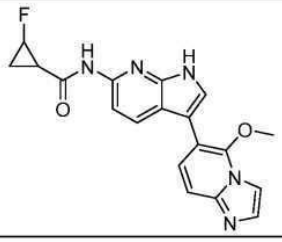
[0296]

55			
56			
57			
58		58-1	
59		58-1	
60			

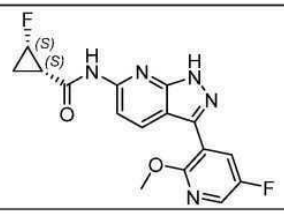
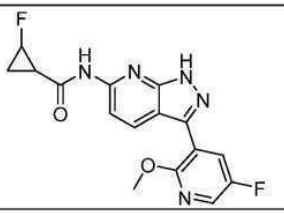
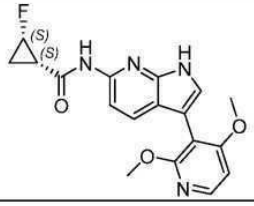
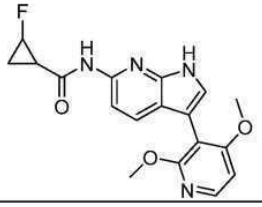
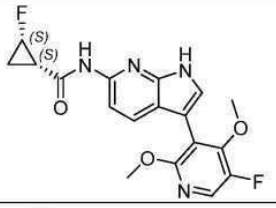
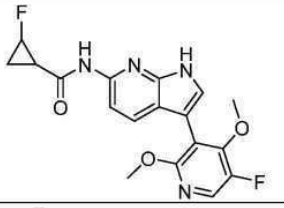
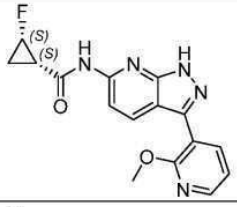
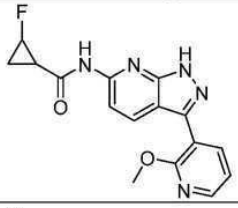
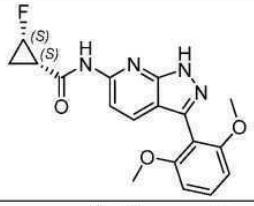
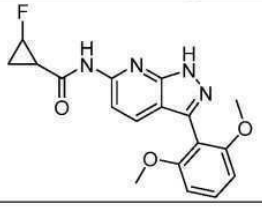
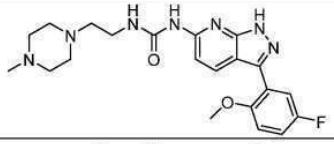
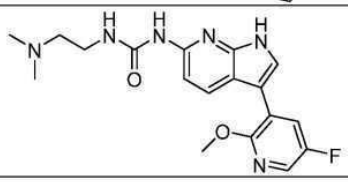
[0297]

61			
62		62-1	
63		62-1	
64		64-1	
65			
66		66-1	
67		67-1	

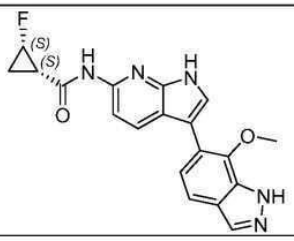
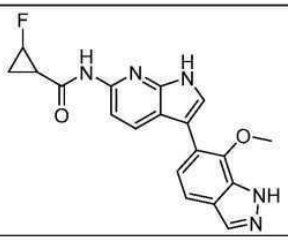
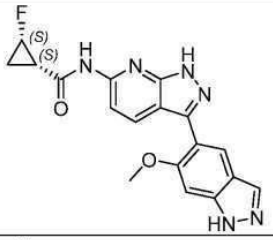
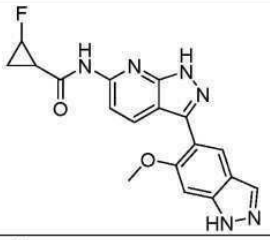
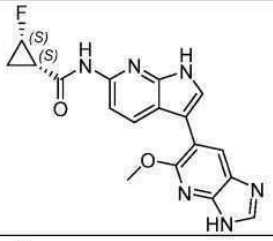
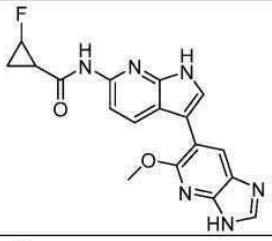
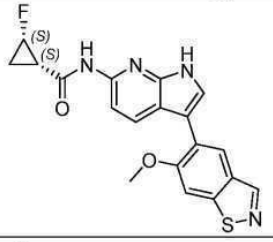
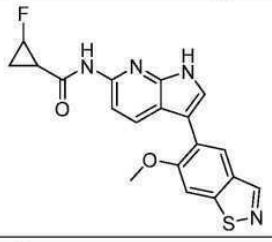
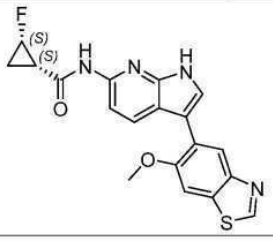
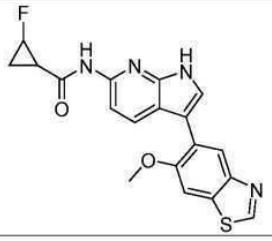
[0298]

68		68-1	
69		69-1	
70		70-1	
71		71-1	
72		72-1	
73		73-1	

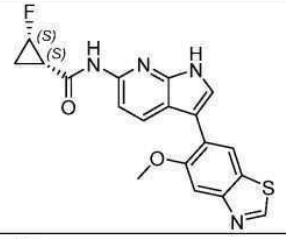
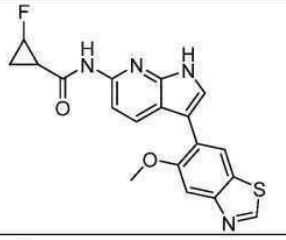
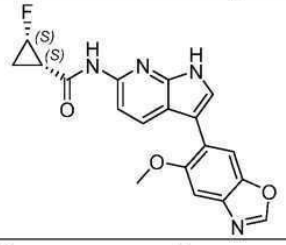
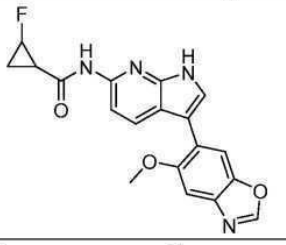
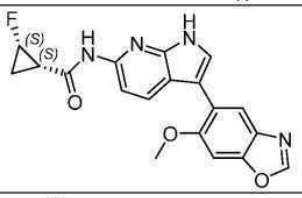
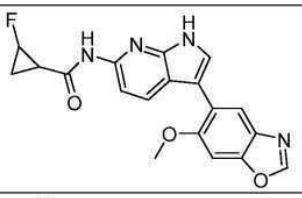
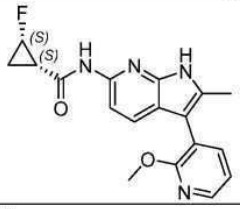
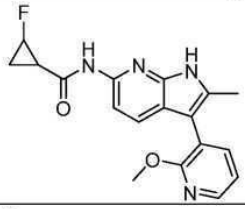
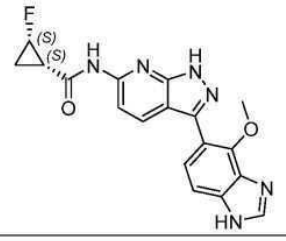
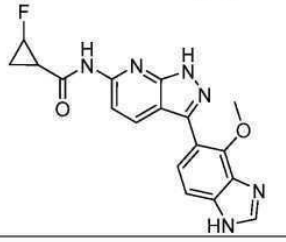
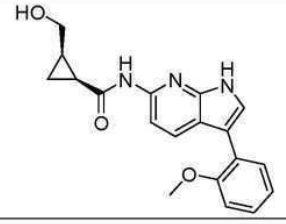
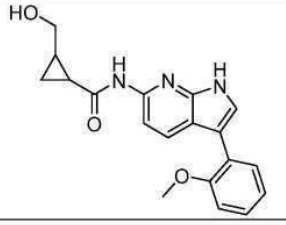
[0299]

74		74-1	
75		75-1	
76		76-1	
77		77-1	
78		78-1	
79			
80			

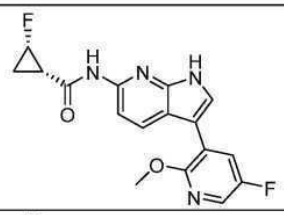
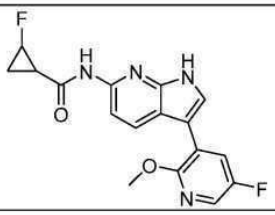
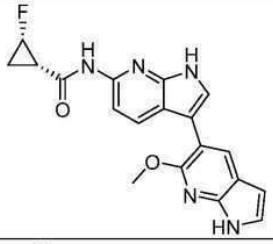
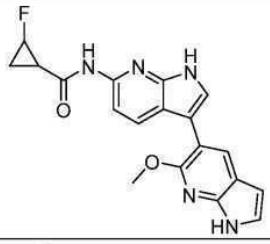
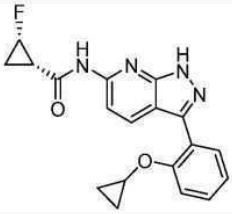
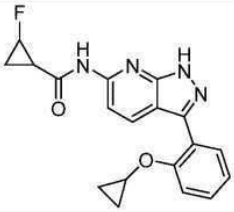
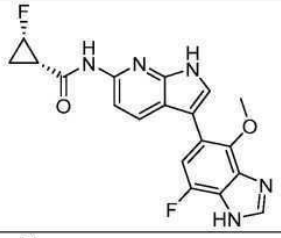
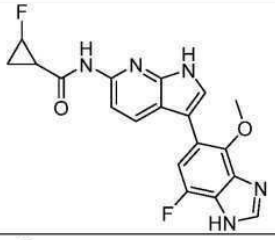
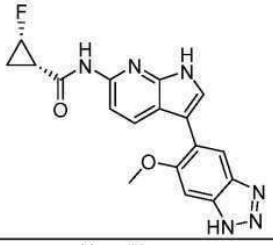
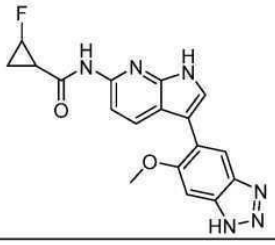
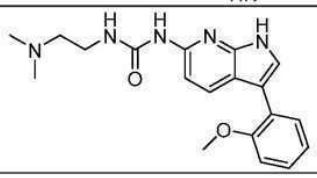
[0300]

81		81-1	
82		82-1	
83		83-1	
84		84-1	
85		85-1	

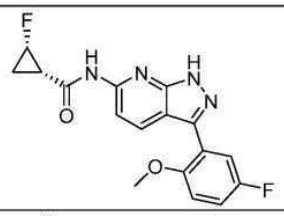
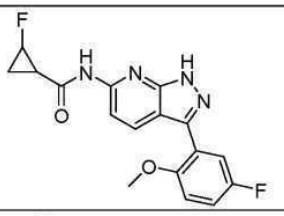
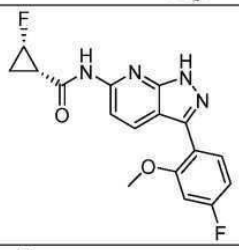
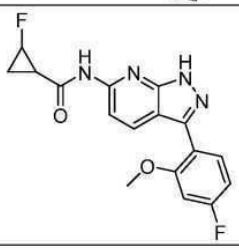
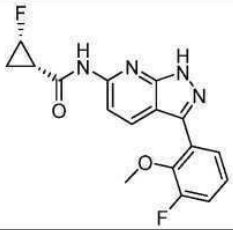
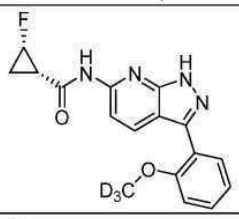
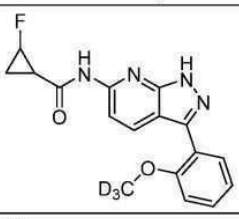
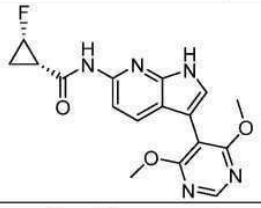
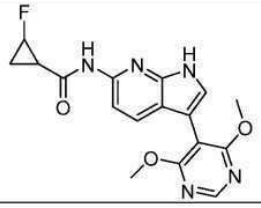
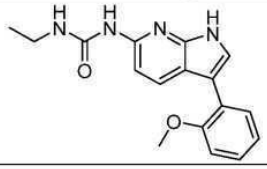
[0301]

86		86-1	
87		87-1	
88		88-1	
89		89-1	
90		90-1	
91		91-1	

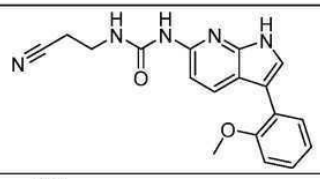
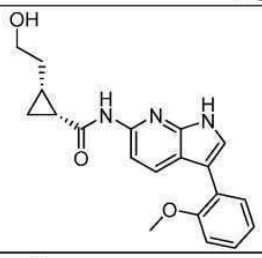
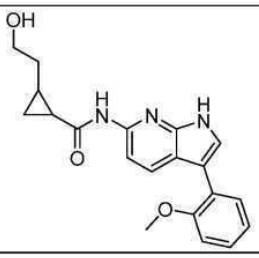
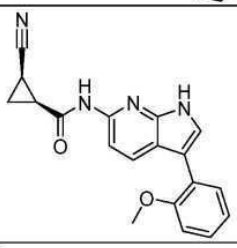
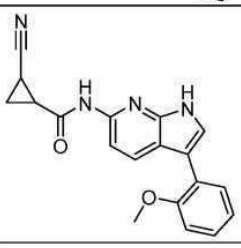
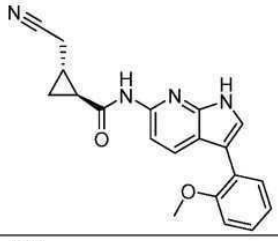
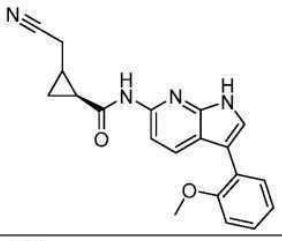
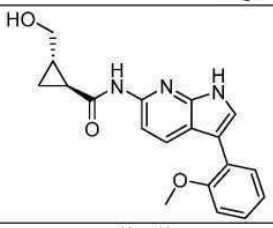
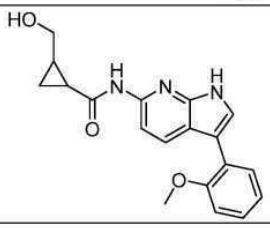
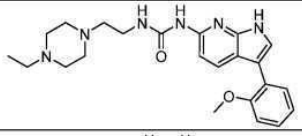
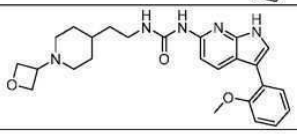
[0302]

92		92-1	
93		93-1	
94		94-1	
95		95-1	
96		96-1	
97			

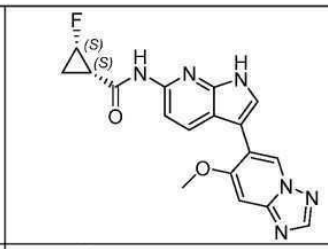
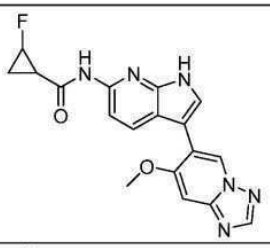
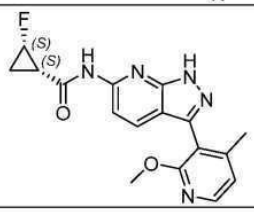
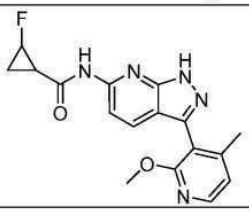
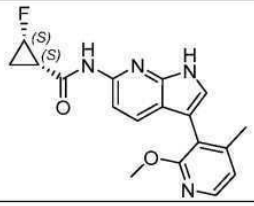
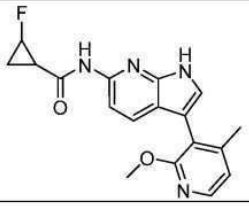
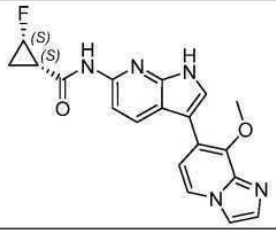
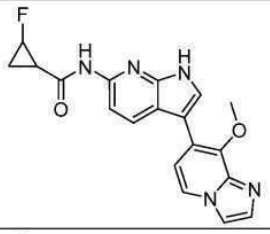
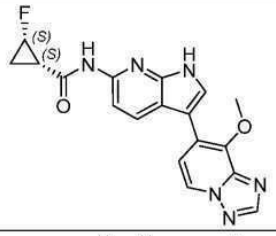
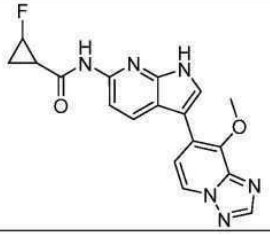
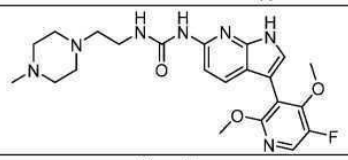
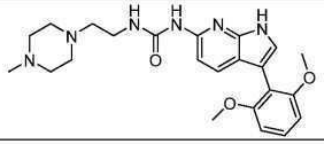
[0303]

98		98-1	
99		99-1	
100		100-1	
101		101-1	
102		102-1	
103			

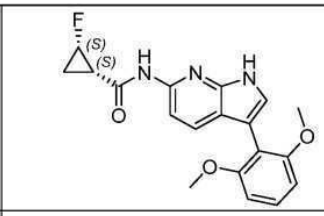
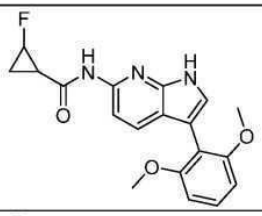
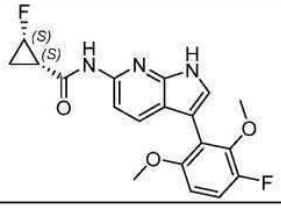
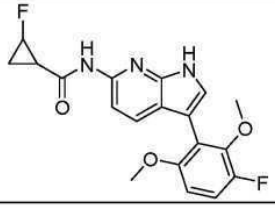
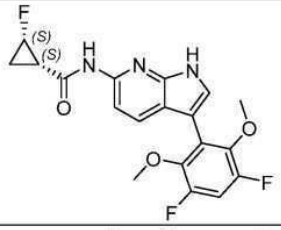
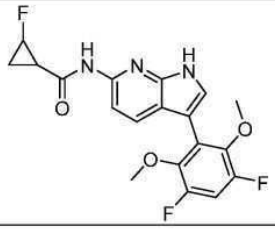
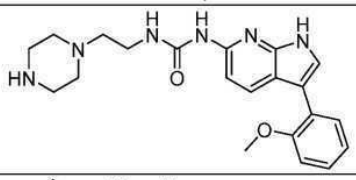
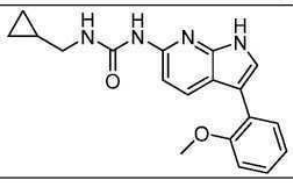
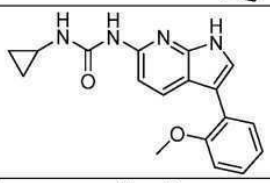
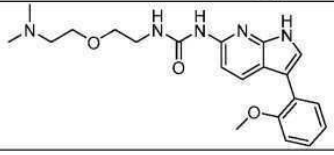
[0304]

104			
105		105 -1	
106		106 -1	
107		107 -1	
108		108 -1	
109			
110			

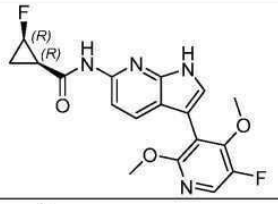
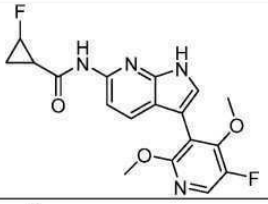
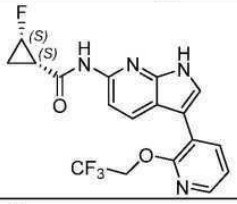
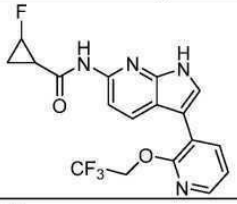
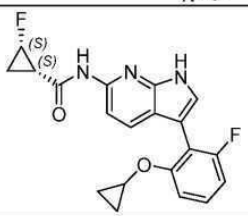
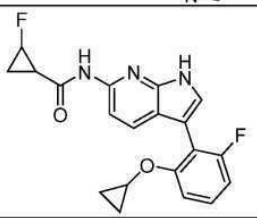
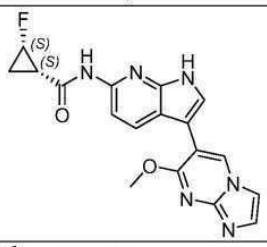
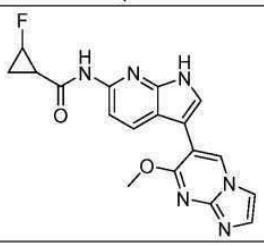
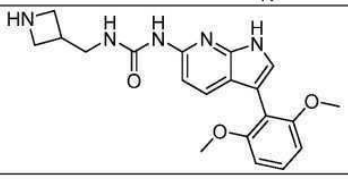
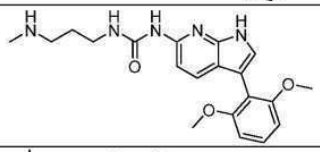
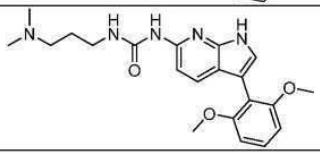
[0305]

111		111-1	
112		112-1	
113		113-1	
114		114-1	
115		115-1	
116			
117			

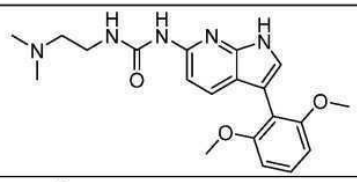
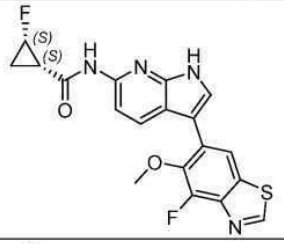
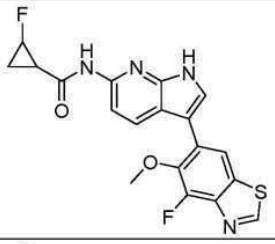
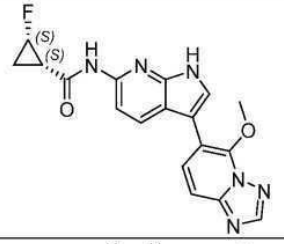
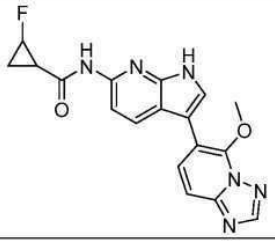
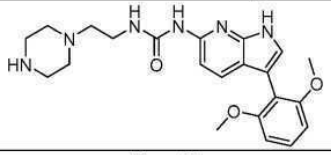
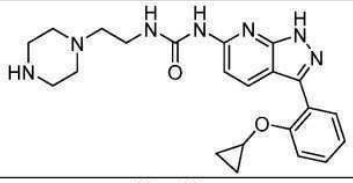
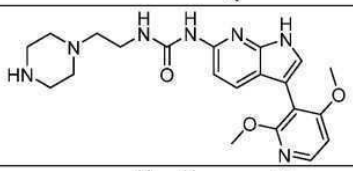
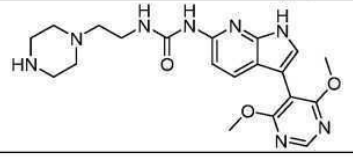
[0306]

118		118-1	
119		119-1	
120		120-1	
121			
122			
123			
124			

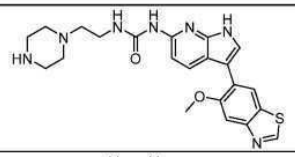
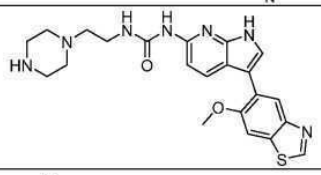
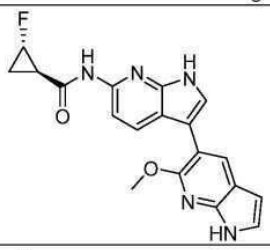
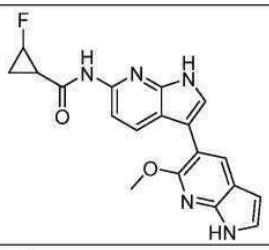
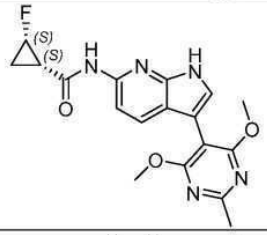
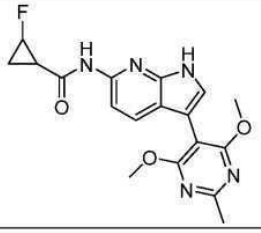
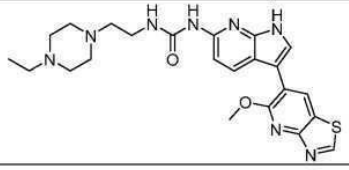
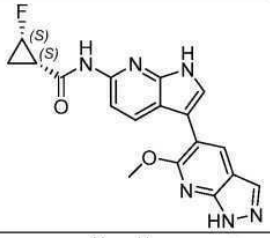
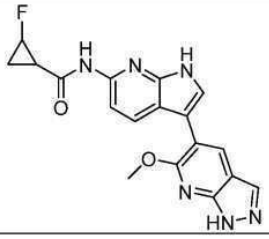
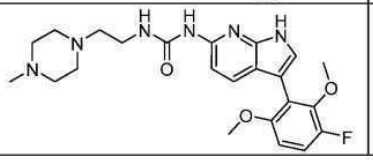
[0307]

125		125-1	
126		126-1	
127		127-1	
128		128-1	
129			
130			
131			

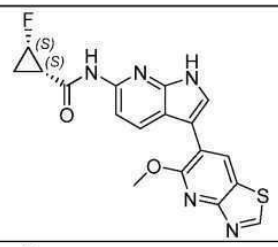
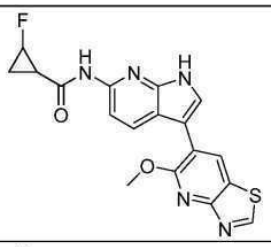
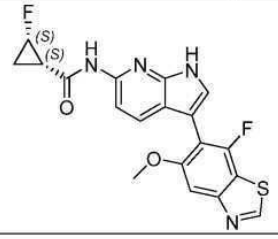
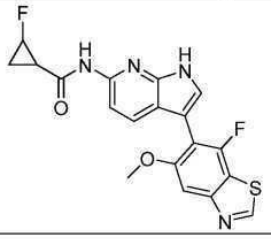
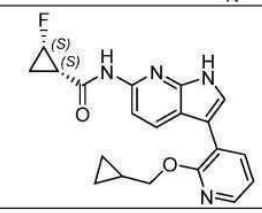
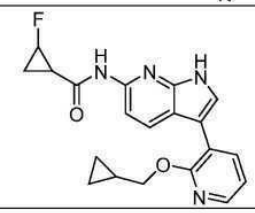
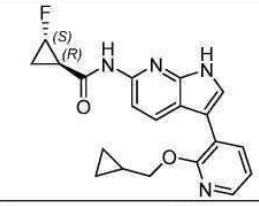
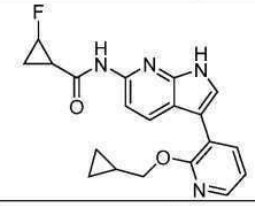
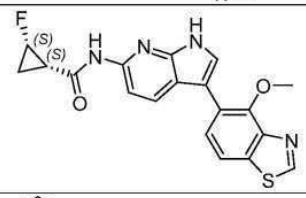
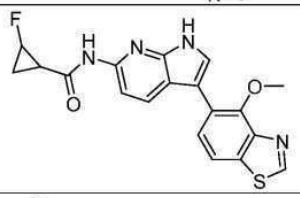
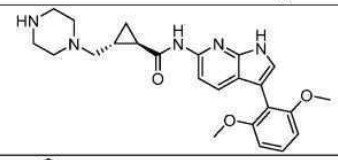
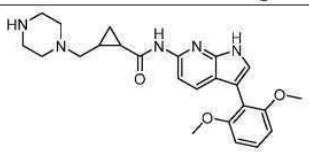
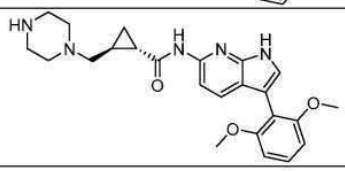
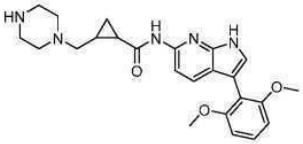
[0308]

132			
133		133-1	
134		134-1	
135			
136			
137			
138			

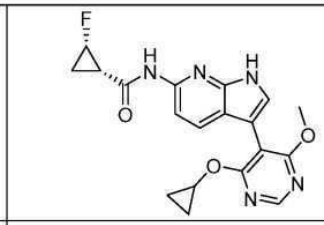
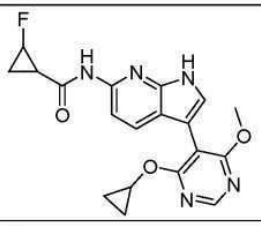
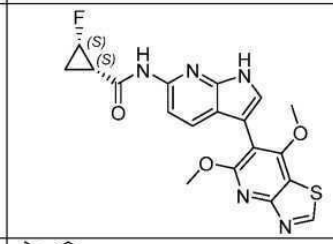
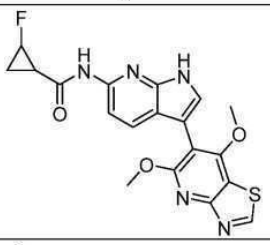
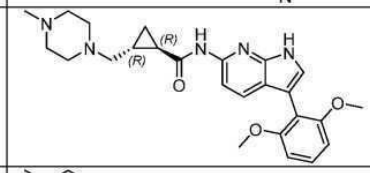
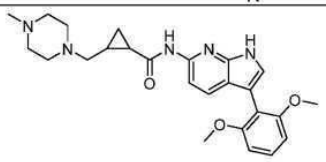
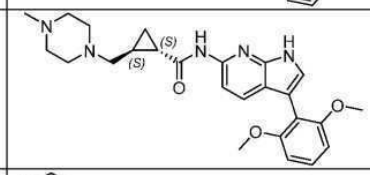
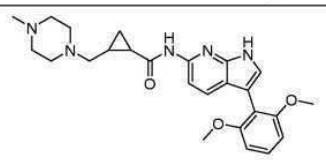
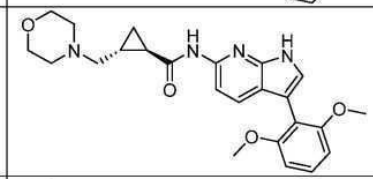
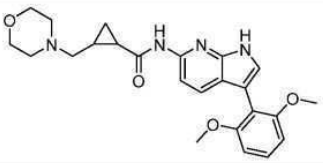
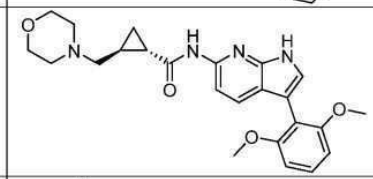
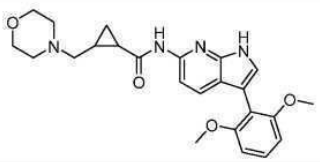
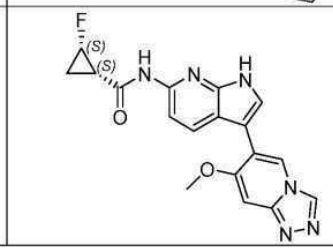
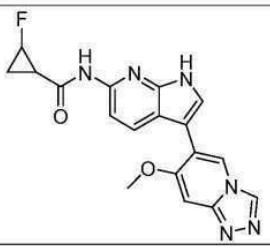
[0309]

139			
140			
141		141-1	
142		142-1	
143			
144		144-1	
145			

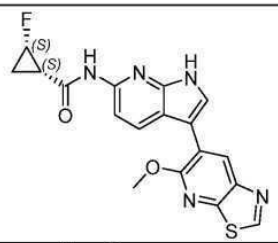
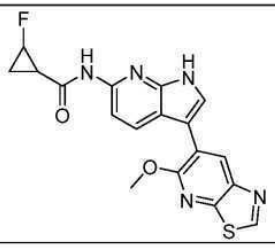
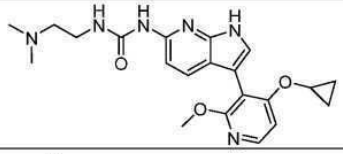
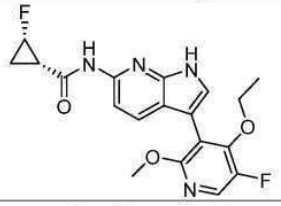
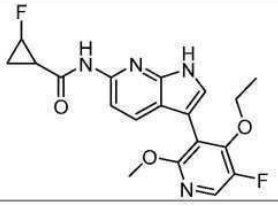
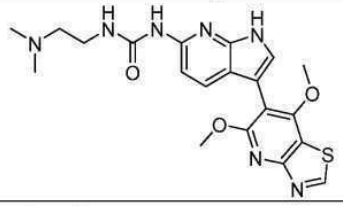
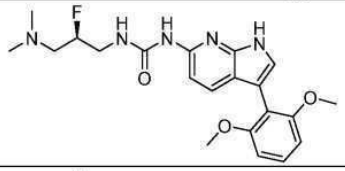
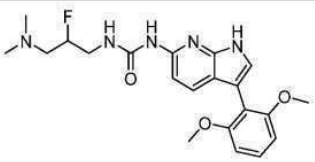
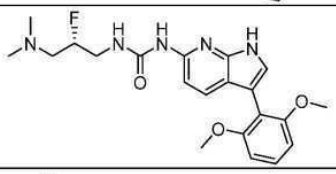
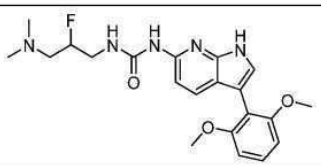
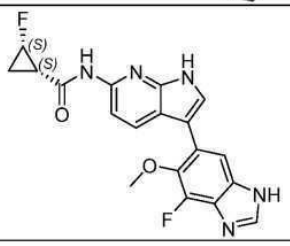
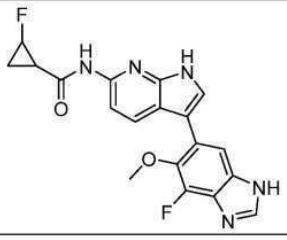
[0310]

146		146-1	
147		147-1	
148		148-1	
149		148-1	
150		150-1	
151		151-1	
152		151-1	

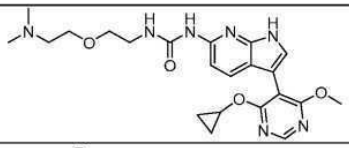
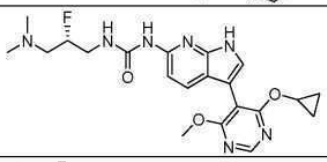
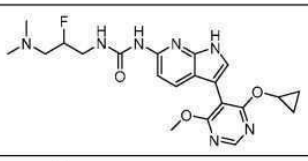
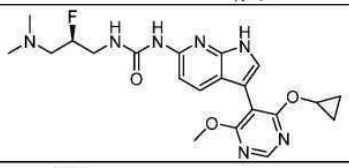
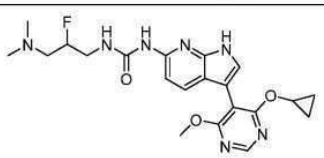
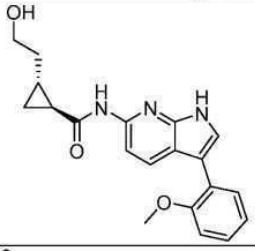
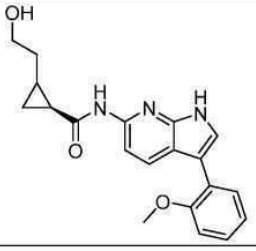
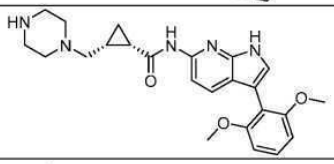
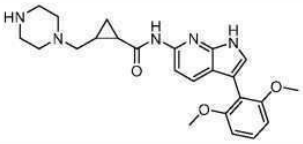
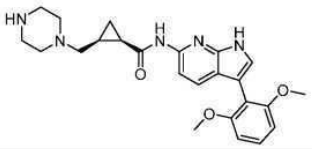
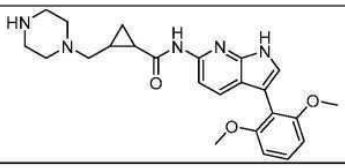
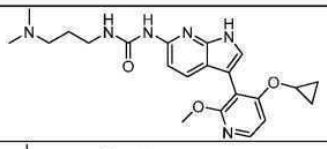
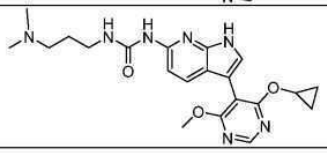
[0311]

153		153-1	
154		154-1	
155		155-1	
156		155-1	
157		157-1	
158		157-1	
159		159-1	

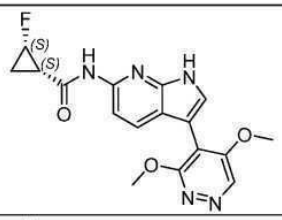
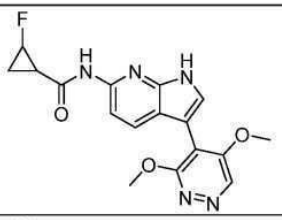
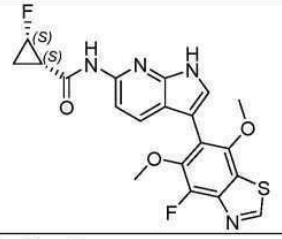
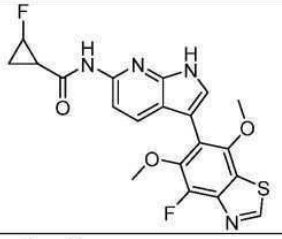
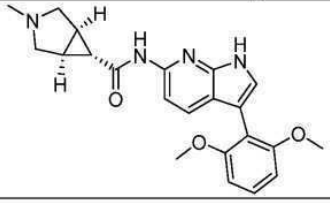
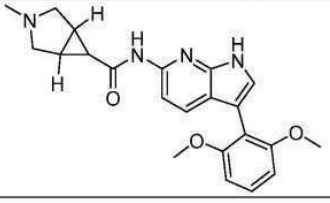
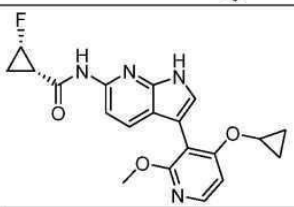
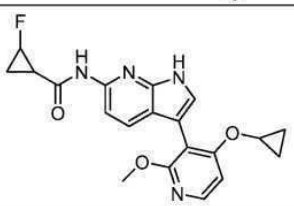
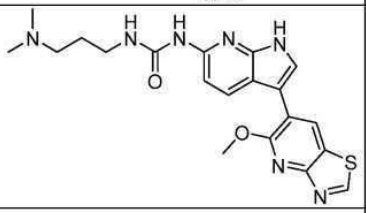
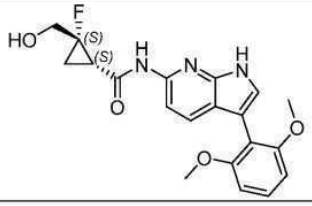
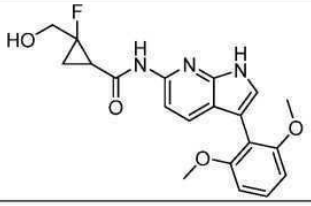
[0312]

160		160-1	
161			
162		162-1	
163			
164		164-1	
165		164-1	
166		166-1	

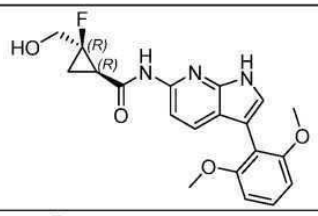
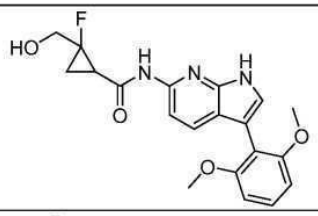
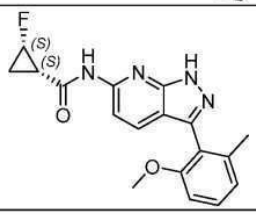
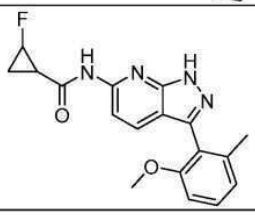
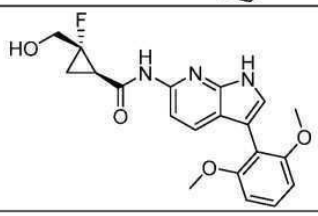
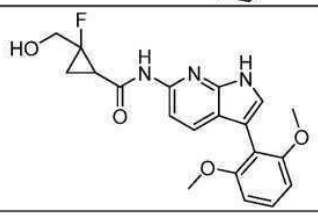
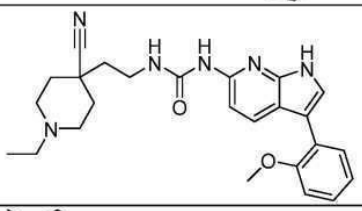
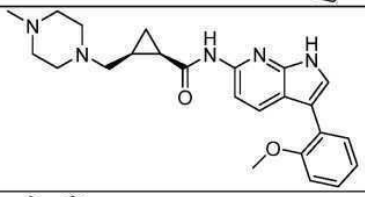
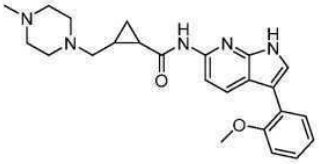
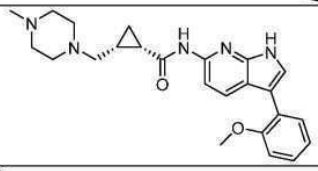
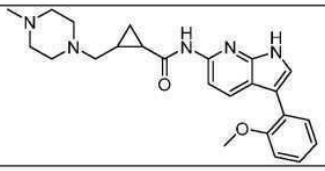
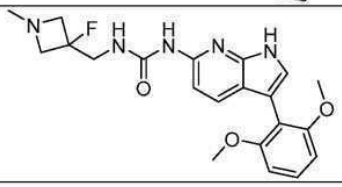
[0313]

167			
168		168-1	
169		168-1	
170		170-1	
171		171-1	
172		171-1	
173			
174			

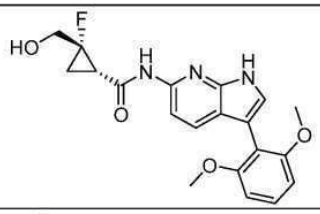
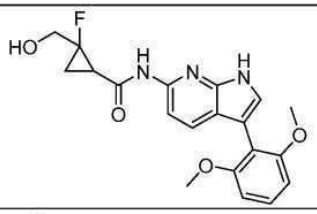
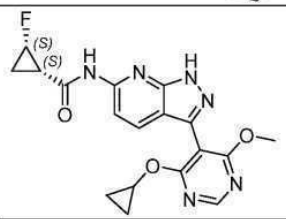
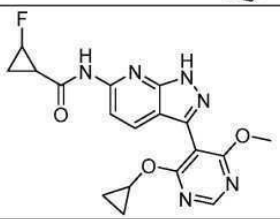
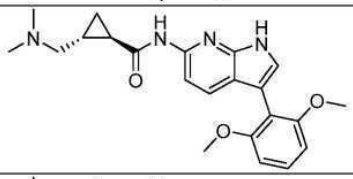
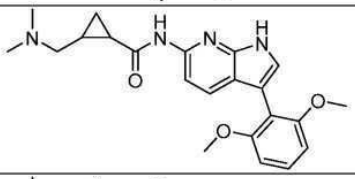
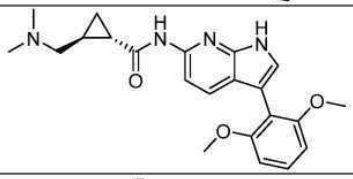
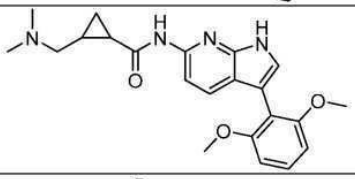
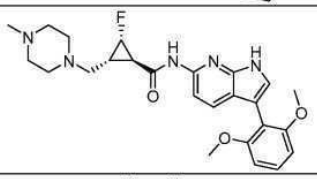
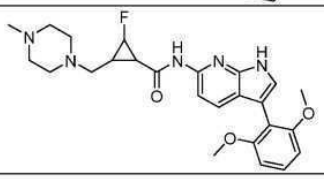
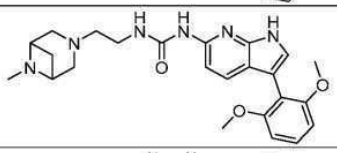
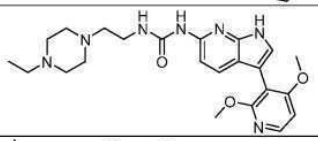
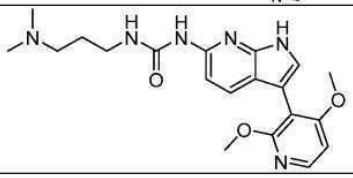
[0314]

175		175-1	
176		176-1	
177		177-1	
178		178-1	
179			
180		180-1	

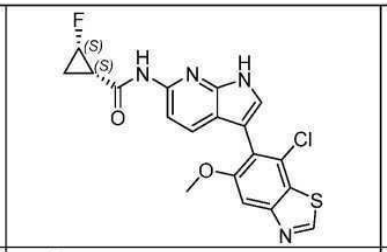
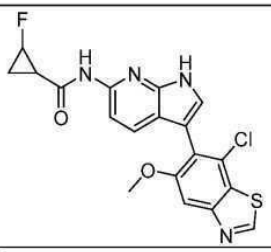
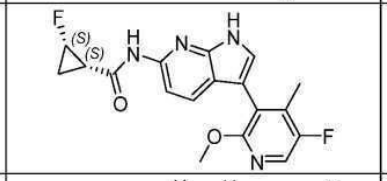
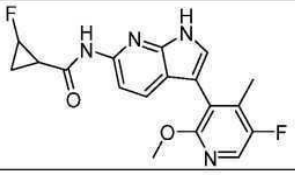
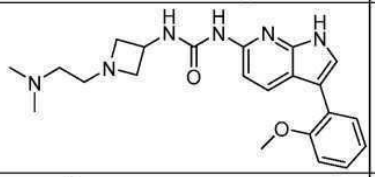
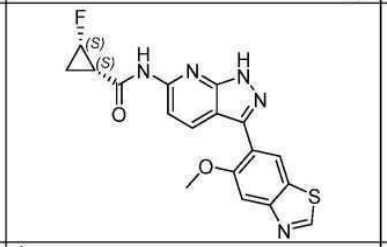
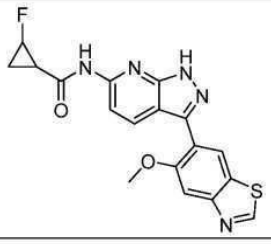
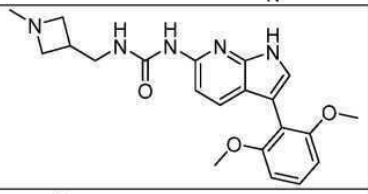
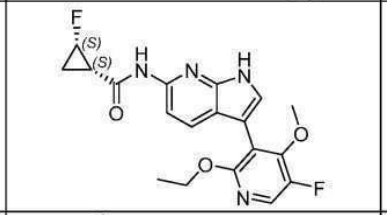
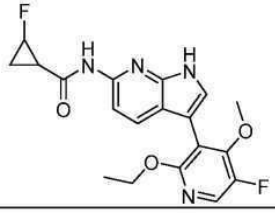
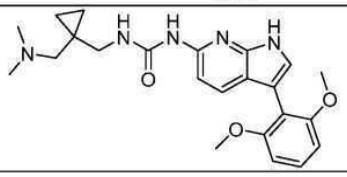
[0315]

181		180-1	
182		182-1	
183		180-1	
184			
185		41-1	
186		41-1	
187			

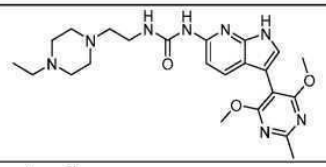
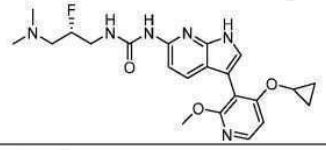
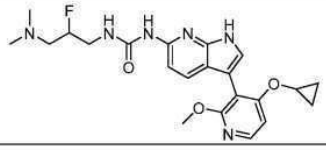
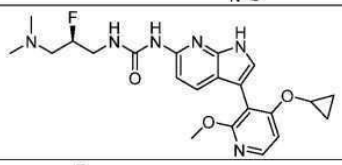
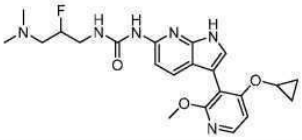
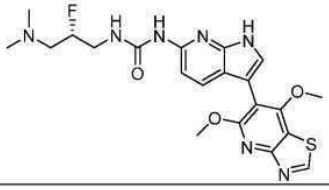
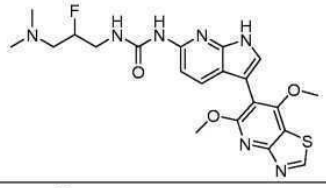
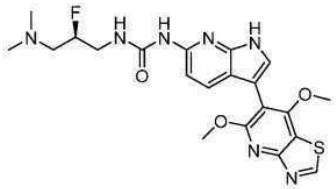
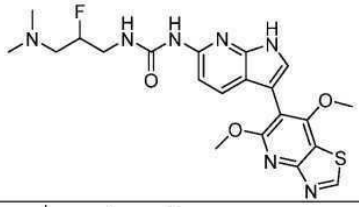
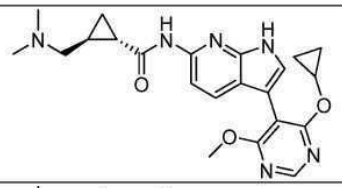
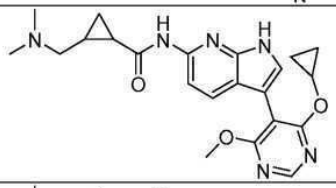
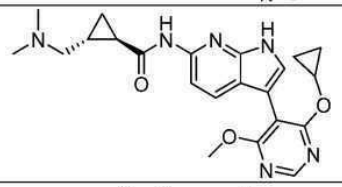
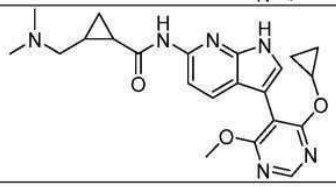
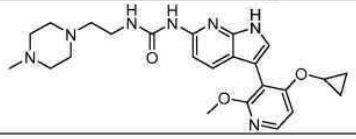
[0316]

188		180-1	
189		189-1	
190		190-1	
191		190-1	
192		192-1	
193			
194			
195			

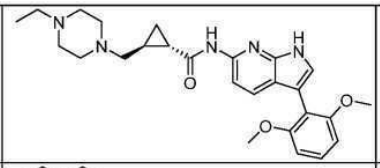
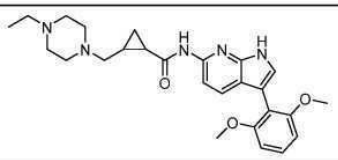
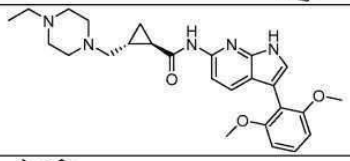
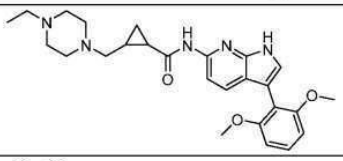
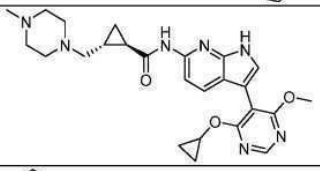
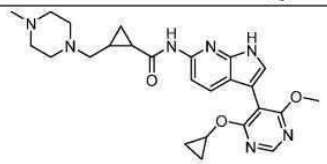
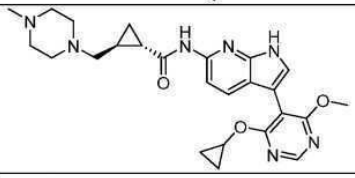
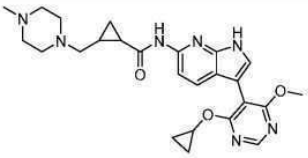
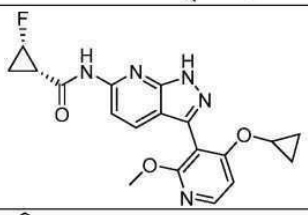
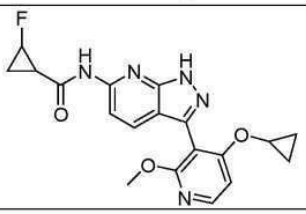
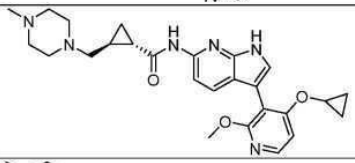
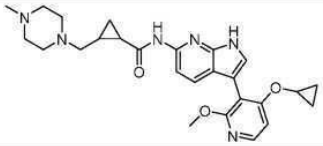
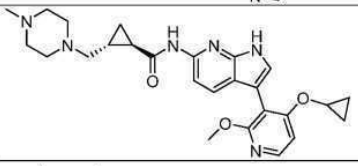
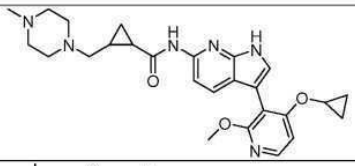
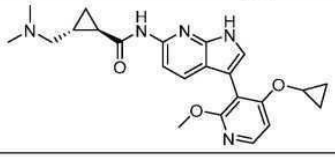
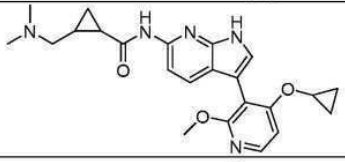
[0317]

196		196-1	
197		197-1	
198			
199		199-1	
200			
201		201-1	
202			

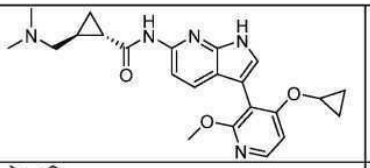
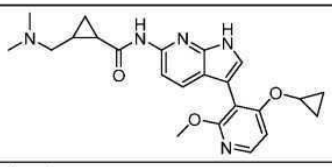
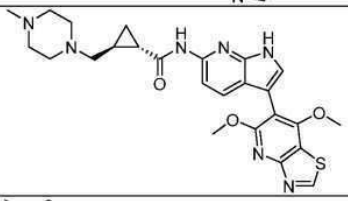
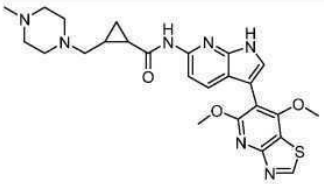
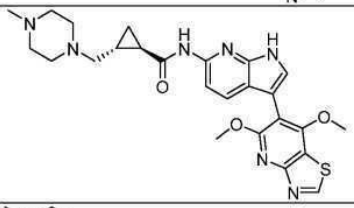
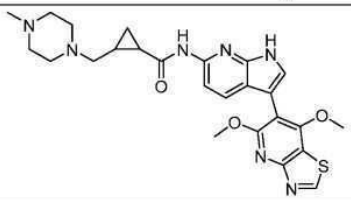
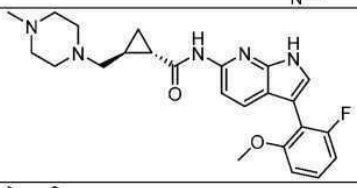
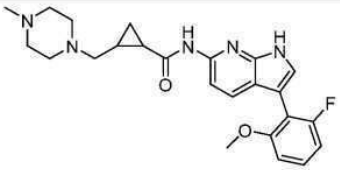
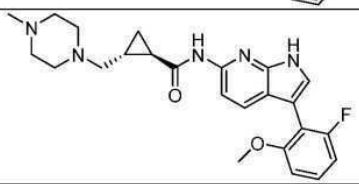
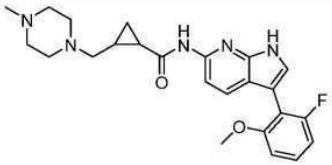
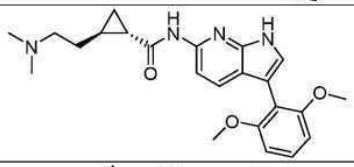
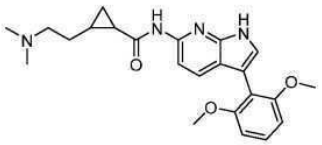
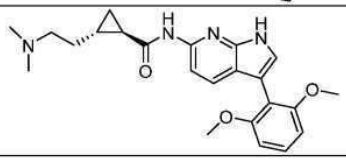
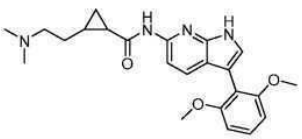
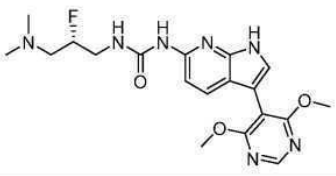
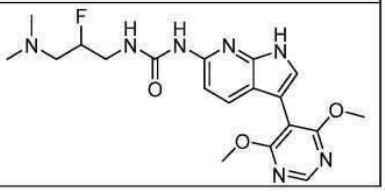
[0318]

203			
204		204-1	
205		204-1	
206		206-1	
207		206-1	
208		208-1	
209		208-1	
210			

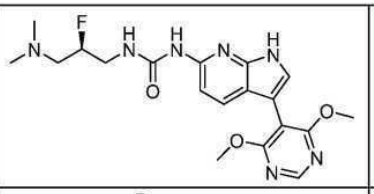
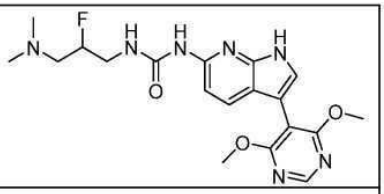
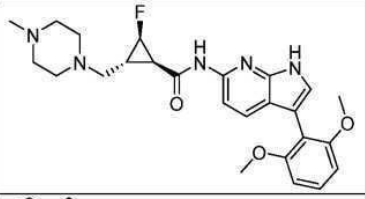
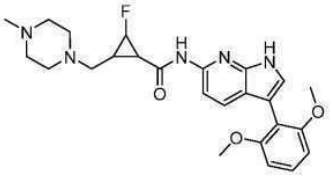
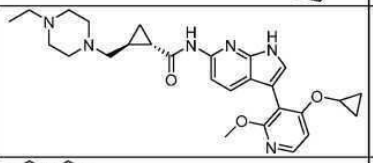
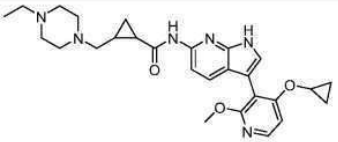
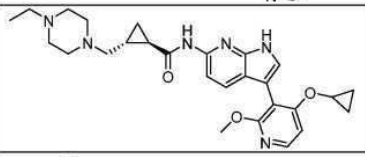
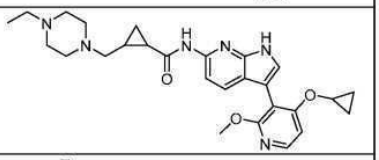
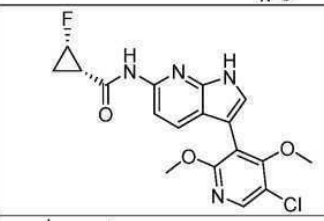
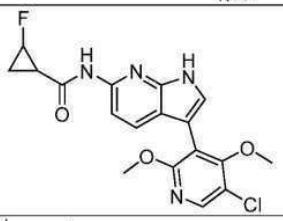
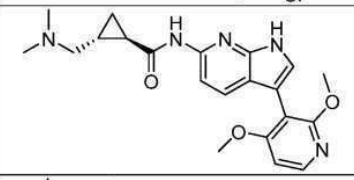
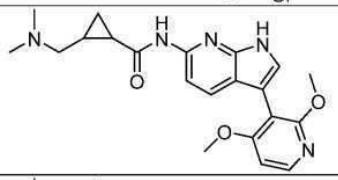
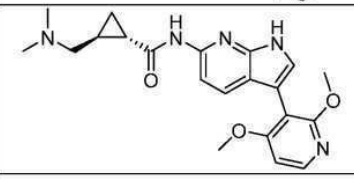
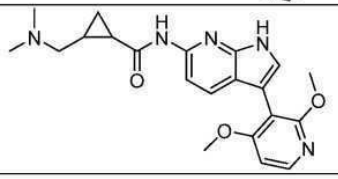
[0319]

211		211-1	
212		211-1	
213		213-1	
214		213-1	
215		215-1	
216		216-1	
217		216-1	
218		218-1	

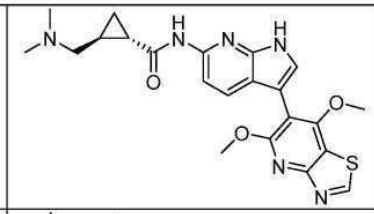
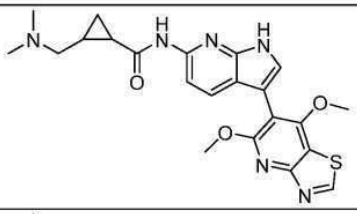
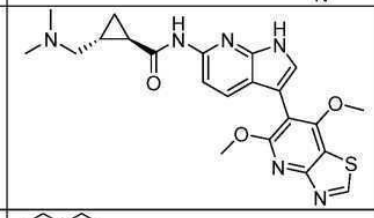
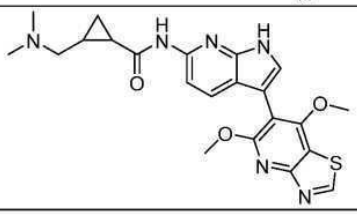
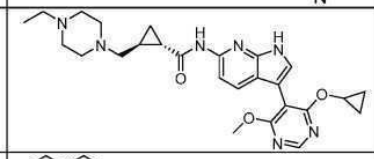
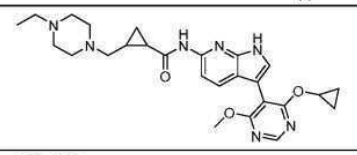
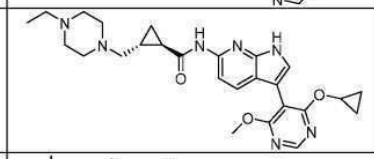
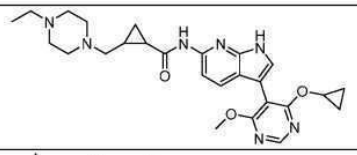
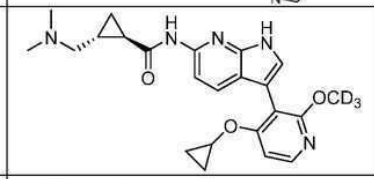
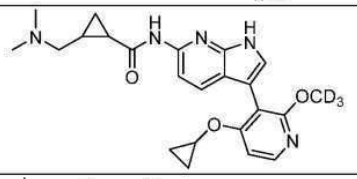
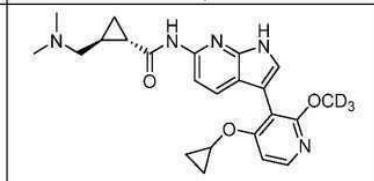
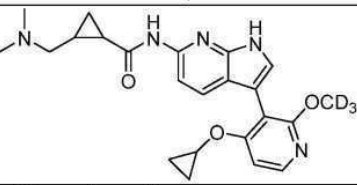
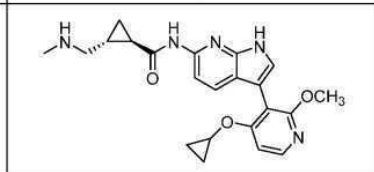
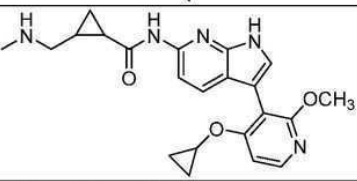
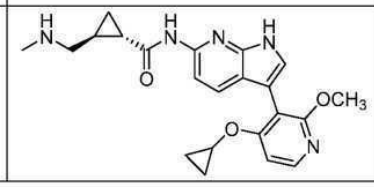
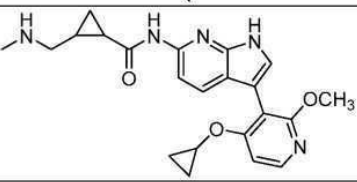
[0320]

219		218-1	
220		220-1	
221		220-1	
222		222-1	
223		222-1	
224		224-1	
225		224-1	
226		226-1	

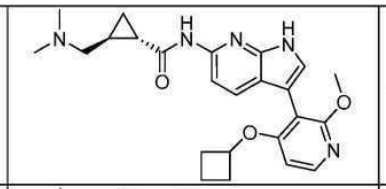
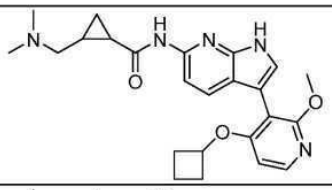
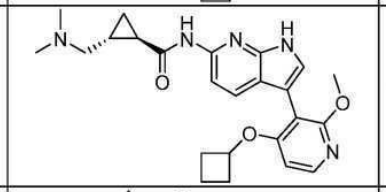
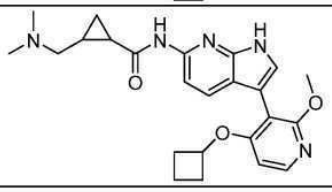
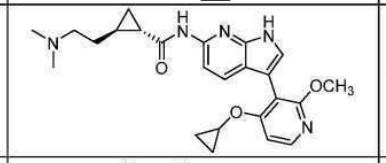
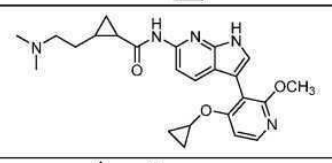
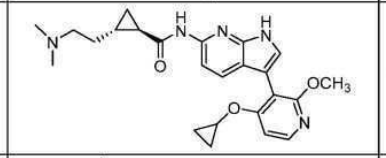
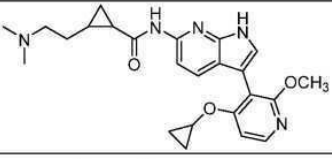
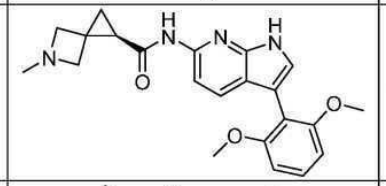
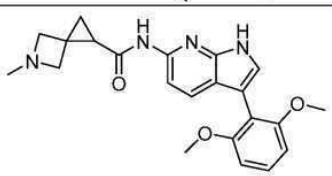
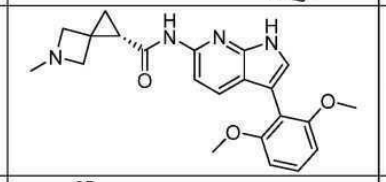
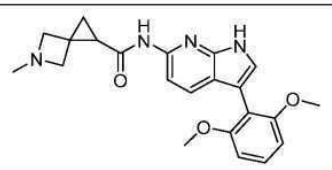
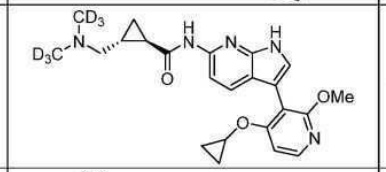
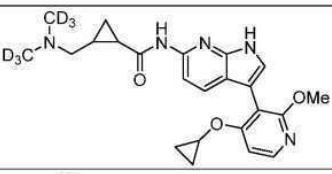
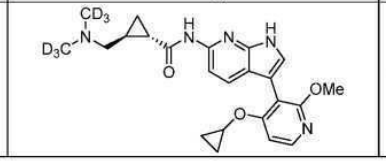
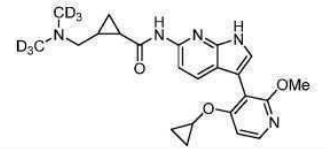
[0321]

227		226-1	
228		192-1	
229		229-1	
230		229-1	
231		231-1	
232		232-1	
233		232-1	

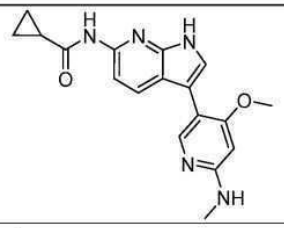
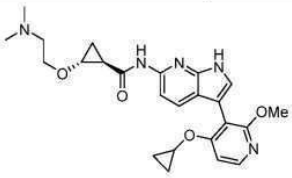
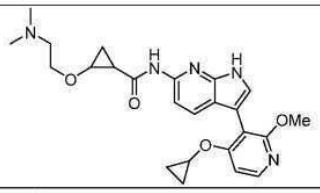
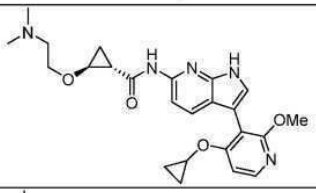
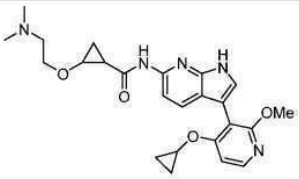
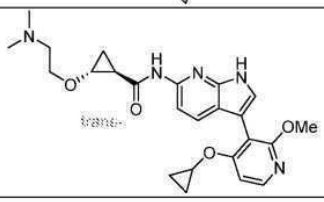
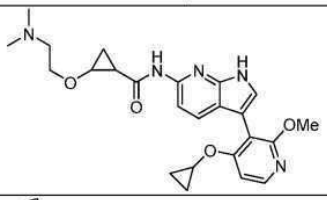
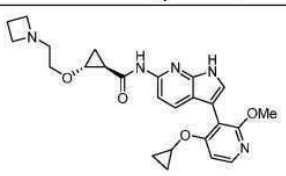
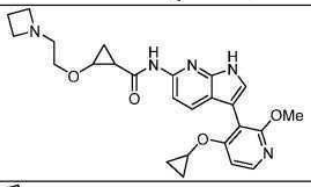
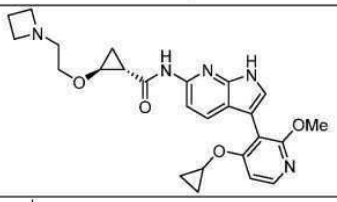
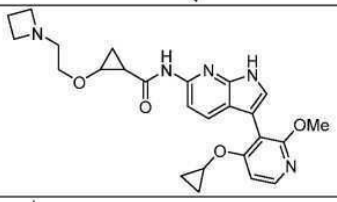
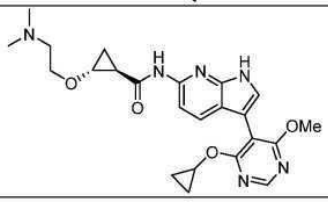
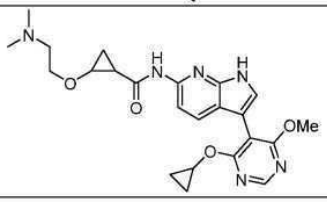
[0322]

234		234-1	
235		234-1	
236		236-1	
237		236-1	
238		238-1	
239		238-1	
240		240-1	
241		240-1	

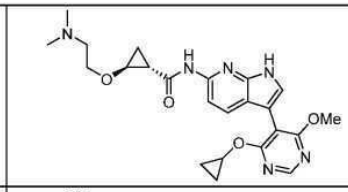
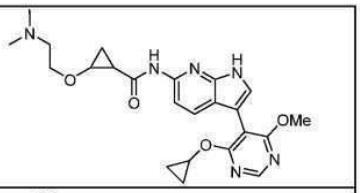
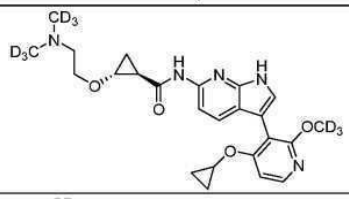
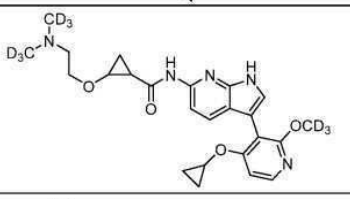
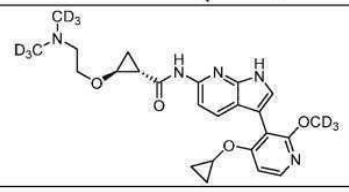
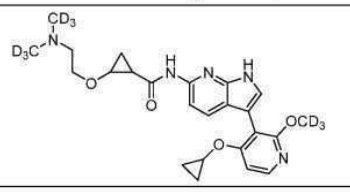
[0323]

242		242-1	
243		242-1	
244		244-1	
245		244-1	
246		246-1	
247		246-1	
248		248-1	
249		248-1	

[0324]

250			
251		251-1	
252		251-1	
253		251-1	
254		254-1	
255		254-1	
256		256-1	

[0325]

257		256-1	
258		258-1	
259		258-1	

[0326] 표 1에 기술된 특정 화합물이 특정 입체이성질체 및/또는 비입체화학적 형태로 제시되지만, 표 1의 임의의 화합물의 임의의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 형태, 및 임의의 호변이성질체를 포함하는 임의의 또는 모든 비입체화학적 형태 및 임의의 또는 모든 입체화학적 형태가 본원에 기재된 것으로 이해된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 화합물은 화합물 번호 1 내지 259로부터 선택된다.

[0327] 본 개시내용은 또한 본원에 언급된 화합물의 모든 염, 예컨대 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 본 개시내용은 또한 기재된 화합물의 임의의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 형태, 및 임의의 호변이성질체 또는 다른 형태, 예컨대 N-옥사이드, 용매화물, 수화물, 또는 동위원소이성질체를 포함하는 임의의 또는 모든 입체화학적 형태를 포함한다. 본 개시내용은 또한 본원에 기술된 화합물의 공결정을 포함한다. 입체화학이 화학 구조나 이름에 명시적으로 표시되지 않는 한, 구조나 이름은 묘사된 화합물의 가능한 모든 입체이성질체를 포함하도록 의도된다. 또한, 특정 입체화학적 형태가 묘사된 경우, 다른 입체화학적 형태도 본 발명에 포함되는 것으로 이해된다. 화합물의 결정형 또는 비결정형과 같은 모든 형태의 화합물도 본 발명에 포함된다. 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물, 예컨대 그의 특정한 입체화학적 형태를 포함하는 실질적으로 순수한 화합물의 조성물이 또한 의도된다. 임의의 비율로 본 발명의 화합물의 2개 이상의 입체화학적 형태의 혼합물, 예컨대 화합물의 라세미, 비라세미, 거울상이성질체 과량 및 스케일믹 혼합물을 포함하는, 임의의 비율로 본 발명의 화합물의 혼합물을 포함하는 조성물 또한 본 발명에 포함된다.

[0328] 본원의 설명에서, 모이어티의 모든 설명, 변형, 실시양태 또는 측면은 설명의 각각 및 모든 조합이 구체적이고 개별적으로 나열된 것과 동일하게, 다른 모이어티의 모든 설명, 변형, 실시양태 또는 측면과 조합될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 화학식 (I)의 R^0에 대해 본원에 제공된 모든 설명, 변형, 실시양태, 또는 측면은 각각 및 모든 조합이 구체적이고 개별적으로 나열된 것과 동일하게 X, m, R^1, R^2, R^3, R^4, $R^{4'}$, R^5, $R^{5'}$, R^6, R^7, 및/또는 R^8의 모든 설명, 변형, 실시양태 또는 측면과 조합될 수 있다. 적용 가능한 경우, 화학식 (I)의 모든 설명, 변형, 실시양태 또는 측면은 본원에 상술된 다른 화학식에 동등하게 적용되고, 마치 각각 및 모든 설명, 변형, 실시양태 또는 측면이 모든 화학식에 대해 별도로 그리고 개별적으로 나열된 것과 동일하게, 동등하게 설명된다는 것이 또한 이해된다. 예를 들어, 적용 가능한 경우, 화학식 (I)의 모든 설명, 변형, 실시양태 또는 측면은 본원에 상술된 화학식 (I-A), (I-A-i), (I-B), (I-B-i) 및 (I-B-ii)의 임의의 것에 동등하게 적용되고, 마치 각각 및 모든 설명, 변형, 실시양태 또는 측면이 모든 화학식에 대해 별도로 그리고 개별적으로 나열된 것과 동일하게, 동등하게 설명된다.

[0329] **III. 일반적인 합성 방법**

[0330] 본 개시의 화합물은 아래에 일반적으로 설명된 바와 같이, 그리고 이하 실시예에서 보다 구체적으로 설명된 바와 같이 다수의 공정 (예컨대, 아래 실시예에 제공된 반응식)에 의해 제조될 수 있다. 다음 공정 설명에서, 도시된 화학식에 사용된 기호는 본원의 화학식과 관련하여 위에서 설명한 기를 나타내는 것으로 이해되어야 한다.

[0331] 다음 제조에 설명된 중간체에는 질소, 하이드록시, 및 에스테르와 같은 산 보호기가 다수 함유될 수 있다. 가변

보호기는 특정 반응 조건과 수행해야 할 특정 변환에 따라 각 발생에서 동일하거나 다를 수 있다. 보호 및 탈보호 조건은 숙련된 장인에게 잘 알려져 있으며 문헌에 설명되어 있다. 예를 들어, Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, (T. Greene and P. Wuts, eds., 2d ed. 1991)을 참조.

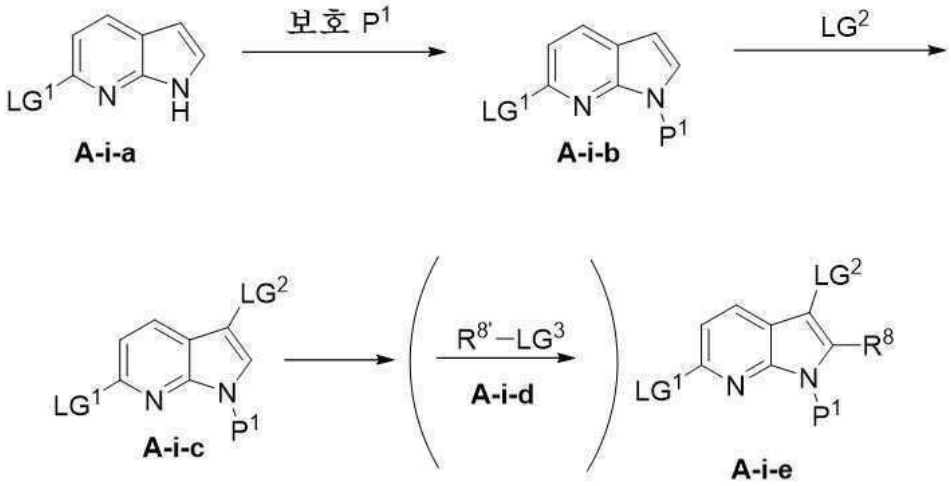
[0332] 다음 반응식에서는 명확성을 위해 특정 입체 화학 중심을 지정하지 않고 특정 치환기를 제거했으며, 이는 반응식의 교시를 어떤 식으로든 제한하려는 의도가 아니다. 또한, 개별 이성질체, 거울상이성질체, 및 부분입체이성질체는 선택적 결정화 기술 또는 키랄 크로마토그래피와 같은 방법에 의해 본 발명의 화합물의 합성 중 임의의 편리한 지점에서 당업자에 의해 분리 또는 분해될 수 있다 (예를 들어, J. Jacques, et al., "*Enantiomers, Racemates, and Resolutions*", John Wiley and Sons, Inc., 1981, 및 E.L. Eliel and S.H. Wilen," *Stereochemistry of Organic Compounds*", Wiley-Interscience, 1994 참조).

[0333] 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학상 허용되는 염, 용매, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것들의 혼합물은 당업자에게 공지된 다양한 절차에 의해 제조될 수 있으며, 그 중 일부가 아래의 실시예에 예시되어 있다. 기술된 각 경로에 대한 특정 합성 단계는 상이한 방식으로 조합되어 본 개시내용의 화합물 또는 이의 염을 제조할 수 있다. 각 단계의 생성물은 추출, 증발, 침전, 크로마토그래피, 여과, 삼투압, 결정화를 포함한 당업자에게 잘 알려진 통상적인 방법을 통해 회수할 수 있다. 시약과 출발 물질은 당업자에게는 쉽게 이용 가능하다. 다른 것들은 알려진 구조적으로 유사한 화합물의 합성과 유사한 유기 및 헤테로사이클릭 화학의 표준 기법 및 임의의 새로운 절차를 포함한 다음 실시예에 설명된 절차에 의해 제조될 수 있다.

[0334] 화학식 (I)의 화합물은 반응식 A, 반응식 B, 반응식 C, 반응식 D, 반응식 E, 또는 반응식 F에 따라 제조될 수 있으며, 여기서 X, m, R^1, R^2, R^3, R^4, $R^{4'}$, R^5, $R^{5'}$, R^6, R^7, 및/또는 R^8은 본원에 상세히 설명된 화학식 (I) 또는 이의 적용 가능한 변형에 정의된 바와 같다.

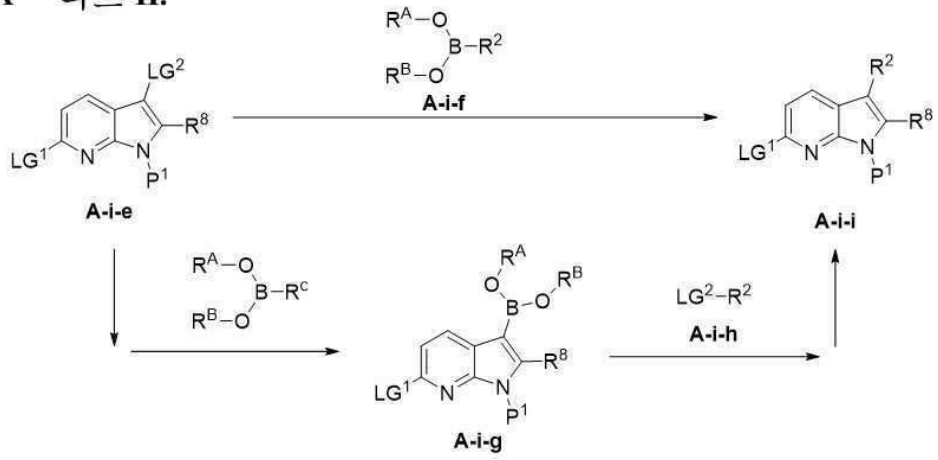
반응식 A- 파트 I.

[0335]

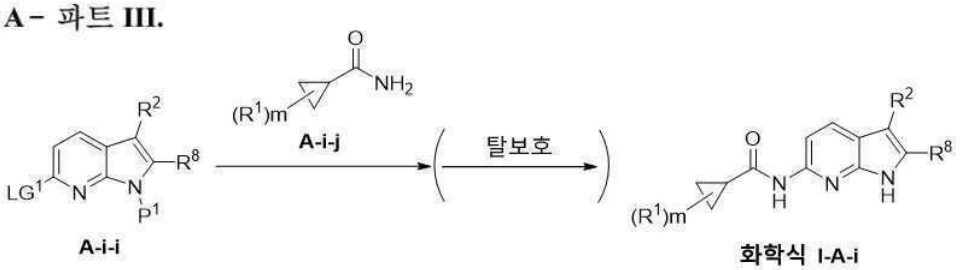


반응식 A - 파트 II.

[0336]



반응식 A- 파트 III.



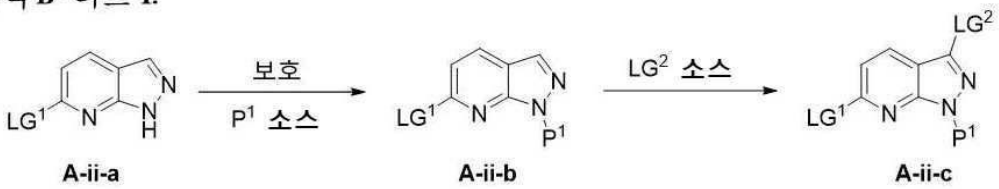
[0337]

[0338] 화학식 (**I-A-i**)의 화합물은 반응식 A, 파트 I 내지 III에 나타낸 일반적인 합성 반응식에 따라 제조할 수 있다. 반응식 A, 파트 I에서, LG^1이 이탈기 (예컨대 클로로 또는 브로모)인 일반 화학식 **A-i-a**의 7-아자인돌 화합물은 2차 질소에서 보호기 P^1 (예를 들어, Boc- 또는 SEM-기)로 보호되어 일반 화학식 **A-i-b**의 화합물이 된다. 적절한 이탈기 LG^2 (예컨대 요오도)는 R^2 모이어티의 도입을 준비하기 위해 일반 화학식 **A-i-b**의 보호된 화합물에 첨가된다. 생성된 일반 화학식 **A-i-c**의 화합물은 일반 화학식 **A-i-e**의 중간체 화합물을 생성하기 위해 필요에 따라 7-아자인돌 코어에 치환기 $R^{8'}$을 도입하는 반응을 추가로 수행한다. 반응식 A에 나타낸 바와 같이, $R^{8'}$이 수소를 포함하지 않는 점을 제외하고는 $R^{8'}$은 본원에 기술된 바와 같은 R^8과 동일한 정의를 갖는다.

[0339] 반응식 A의 파트 II에서, R^2 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티는 LG^2가 차지하는 위치에 일반 화학식 **A-i-e**의 화합물에 추가되어 일반 화학식 **A-i-i**의 추가 중간 화합물을 생성한다. 예를 들어 위에 나타낸 바와 같이 두 가지 경로를 통해 R^2 모이어티의 도입이 달성될 수 있다. 첫 번째 경로에서, 일반 화학식 **A-i-e**의 화합물은 원하는 R^2기 **A-i-f**를 포함하는 적절한 붕산 유도체와 반응하는데, 여기서 R^A 및 R^B는 할로겐, OH, 및 O-(C_1-C_6 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, R^A 및 R^B는 이들이 부착된 붕소 원자와 함께 5 내지 10원 헤테로사이클을 형성하여 화학식 **A-i-i**의 중간 화합물을 생성한다. 두 번째 경로에서, 화학식 **A-i-e**의 화합물은 붕산 또는 그 유도체와 직접 반응하며, 여기서 R^c는 적절한 이탈기 (예를 들어 O-C_1-C_3 알킬, 또는 다른 붕산 또는 그 유도체, 즉 디보론 화합물에서)로서 화학식 **A-i-g**의 7-아자인돌릴-보로네이트 화합물을 생성한다. 생성된 보로네이트 화합물은 R^2 함유 기질 (**A-i-h**)과 추가로 반응하여 화학식 **A-i-i**의 화합물을 생성한다.

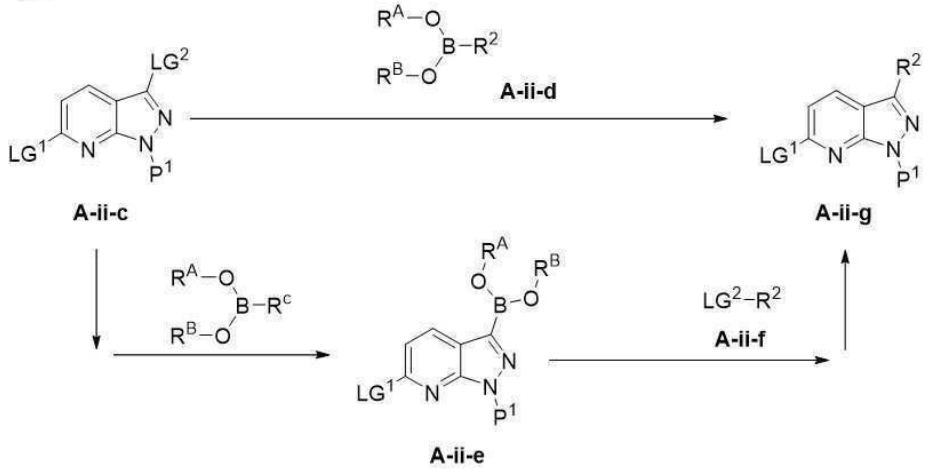
[0340] 반응식 A의 파트 III에서, 화학식 **A-i-i**의 화합물은 화학식 **A-i-j**의 적절한 사이클로프로판카르복스아미드와 반응하여 화학식 **I-A-i**의 화합물을 제공한다.

반응식 B- 파트 I.



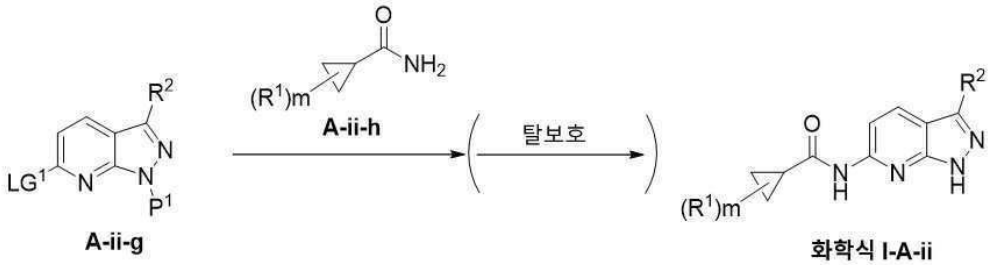
[0341]

반응식 B- 파트 II.



[0342]

반응식 B- 파트 III.



[0343]

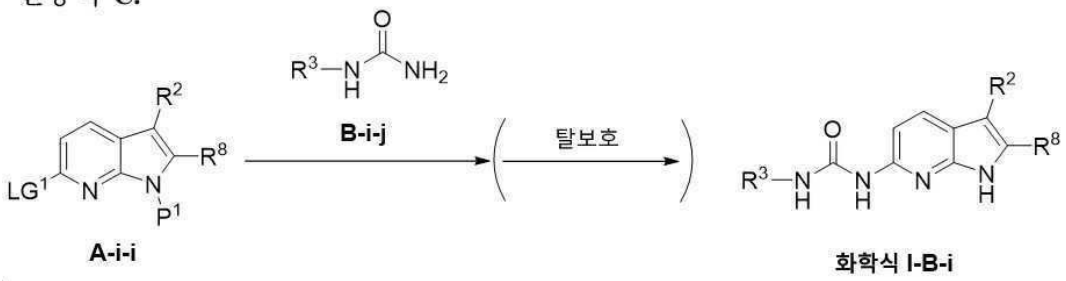
[0344] 반응식 A와 유사하게, 반응식 B는 7-아자인다졸릴 코어를 갖는 화학식 (I-A-ii)의 화합물의 제조를 설명한다. 화학식 (I-A-ii)의 화합물은 반응식 B, 파트 I 내지 III에 표시된 일반적인 합성 반응식에 따라 제조할 수 있다. 반응식 B, 파트 I에서, LG^1이 이탈기 (예컨대 클로로 또는 브로모)인 일반 화학식 A-ii-a의 7-아자인다졸 화합물은 2차 질소에서 보호기 P^1 (예를 들어, Boc- 또는 SEM-기)로 보호되어 일반 화학식 A-ii-b의 화합물이 된다. 적절한 이탈기 LG^2 (예컨대 요오도)는 R^2 모이어티의 도입을 준비하기 위해 일반 화학식 A-ii-b의 보호된 화합물에 첨가된다.

[0345] 반응식 B의 파트 II에서, R^2 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티는 LG^2가 차지하는 위치에 일반 화학식 A-ii-c의 화합물에 첨가되어 일반 화학식 A-ii-g의 추가 중간 화합물을 생성한다. 예를 들어 위에 나타낸 바와 같이 두 가지 경로를 통해 R^2 모이어티의 도입이 달성될 수 있다. 첫 번째 경로에서, 일반 화학식 A-ii-c의 화합물은 원하는 R^2 기 A-ii-d를 포함하는 적절한 붕산 유도체와 반응하는데, 여기서 R^A 및 R^B는 할로겐, OH, 및 O-(C_1-C_6 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, R^A 및 R^B는 이들이 부착된 붕소 원자와 함께 5 내지 10원 헤테로사이클을 형성하여 화학식 A-ii-g의 중간 화합물을 생성한다. 두 번째 경로에서, 화학식 A-ii-c의 화합물은 붕산 또는 그 유도체와 직접 반응하며, 여기서 R^c는 적절한 이탈기 (예를 들어 O-C_1-C_3 알킬, 또는 다른 붕산 또는 그 유도체, 즉 디보론 화합물에서)로서 화학식 A-ii-e의 7-아자인다졸릴-보로네이트 화합물을 생성한다. 생성된 보로네이트 화합물은 R^2 함유 기질 (A-ii-f)과 추가로 반응하여 화학식 A-ii-g의 화합물을 생성한다.

[0346] 반응식 B의 파트 III에서, 화학식 A-ii-g의 화합물은 화학식 A-ii-h의 적절한 사이클로프로판카르복스아미드와 반응하여 화학식 I-A-ii의 화합물을 제공한다.

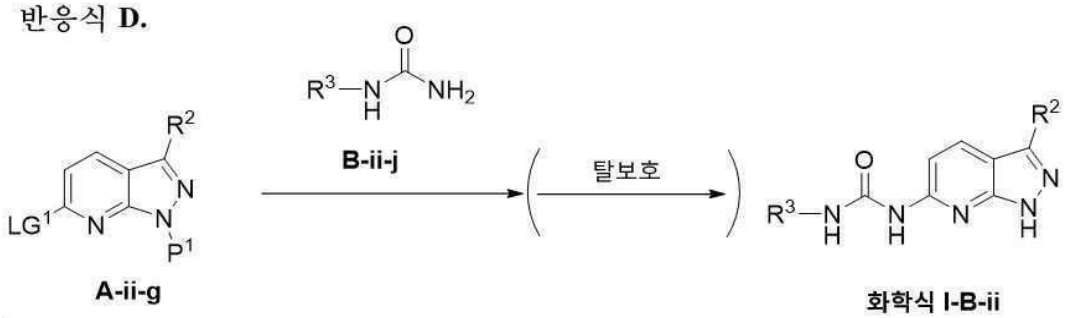
[0347] 화학식 (I-B)의 화합물은 또한 반응식 C 및 반응식 D에 나타낸 일반적인 합성 반응식에 따라 제조될 수 있다. 반응식 C에서, 반응식 A (파트 I 및 II)로부터 얻은 화학식 A-i-i의 7-아자인돌릴 화합물은 화학식 B-i-j의 적절한 우레아 화합물과 반응하여 화학식 I-B-i의 화합물을 제공한다. 반응식 D에서, 반응식 B (파트 I 및 II)에서 얻은 화학식 A-ii-g의 7-아자인다졸릴 화합물을 화학식 B-ii-j의 적절한 우레아 화합물과 반응시켜 화학식 I-B-ii의 화합물을 제공한다.

반응식 C.



[0348]

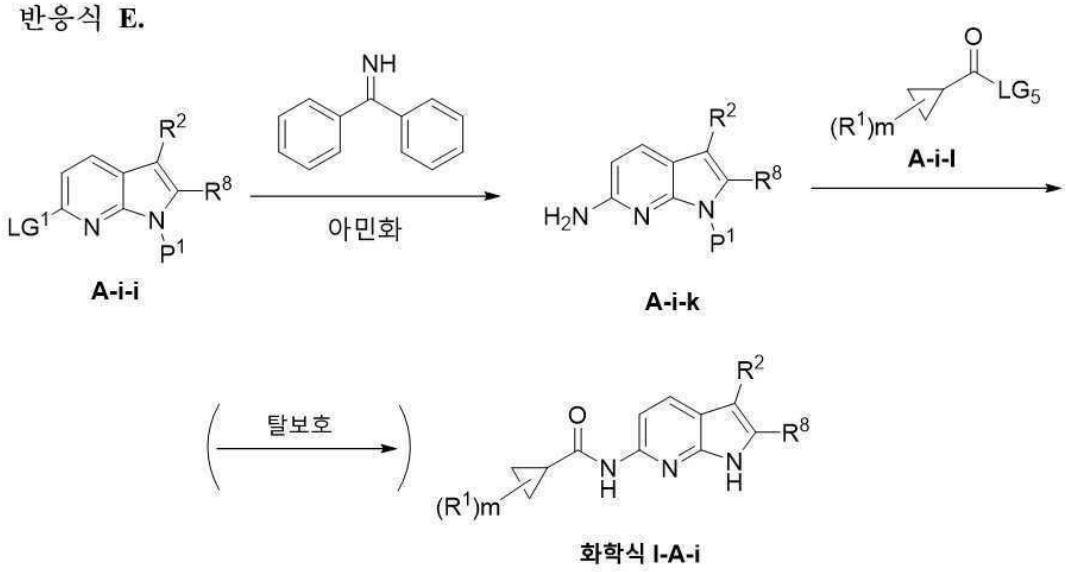
반응식 D.



[0349]

[0350] 대안적으로, 반응식 A (파트 III), 반응식 B (파트 III), 반응식 C 및 반응식 D에 기술된 사이클로프로필카르복스아미딜 또는 우레아 모이오티의 추가는 각각 반응식 E, 반응식 F, 반응식 G 및 반응식 H에 기술된 방법으로 대체될 수 있다.

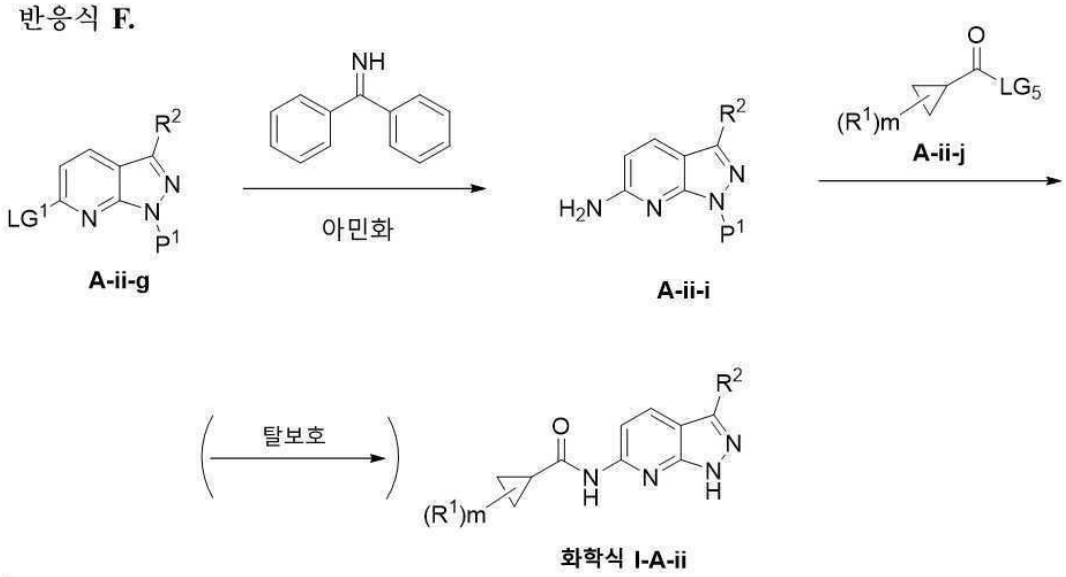
반응식 E.



[0351]

[0352] 반응식 E에서, 일반 화학식 **A-i-i**의 중간 화합물은 (예컨대 디페닐메탄이민으로) 아민화되어 일반 화학식 **A-i-k**의 화합물을 제공한다. 일반 화학식 **A-i-k**의 생성된 화합물은 그 다음 사이클로프로판카르복실산 또는 이의 유도체 **A-i-l** (여기서, LG^3는 -OH, Cl-, $-O-C_1-C_6$ 알킬 등일 수 있음)과 반응하여 화학식 (**I-A-i**)의 원하는 화합물을 얻는다. 유사하게, 반응식 F에서, 일반 화학식 **A-ii-g**의 중간 화합물은 (예컨대 디페닐메탄이민으로) 아민화되어 일반 화학식 **A-ii-i**의 화합물을 제공한다. 일반 화학식 **A-ii-i**의 생성된 화합물은 그 다음 사이클로프로판카르복실산 또는 이의 유도체 **A-ii-j** (여기서, LG^3는 -OH, Cl-, $-O-C_1-C_6$ 알킬 등일 수 있음)과 반응하여 화학식 (**I-A-ii**)의 원하는 화합물을 얻는다.

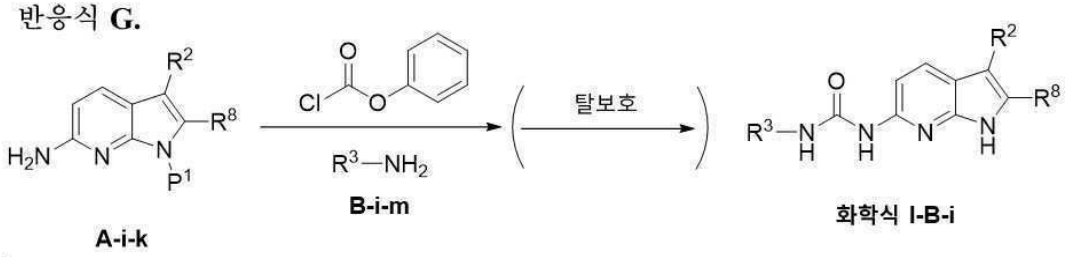
반응식 F.



[0353]

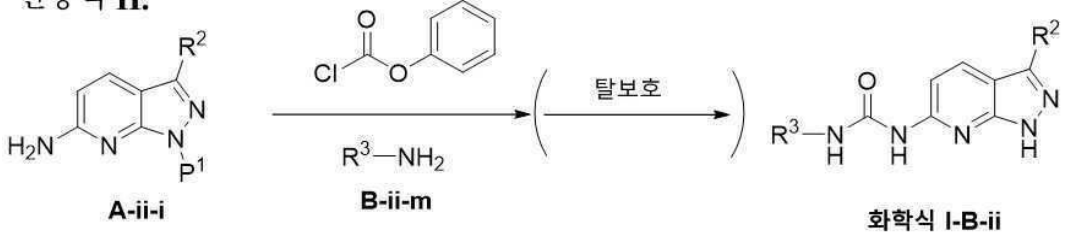
[0354] 일반 화학식 (I-B)의 화합물은 또한 반응식 G 및 F에 설명된 바와 같이 일반 화학식 **A-i-k** 및 **A-ii-i**의 화합물로부터 제조될 수 있다. 반응식 G에서, 일반 화학식 **A-i-k**의 화합물은 카르복실산 유도체 (예를 들어, 페닐 카르보닐클로리데이트 및 R^3-함유 유리 아민 **B-i-m**과 연속적인 단계로 반응하여 일반 화학식 **I-B-i**의 원하는 우레아 화합물을 얻는다. 유사하게, 반응식 H에서, 일반 화학식 **A-ii-i**의 화합물은 카르복실산 유도체 및 R^3-함유 유리 아민 **B-ii-m**과 연속적인 단계로 반응하여 일반 화학식 **I-B-ii**의 원하는 우레아 화합물을 얻는다.

반응식 G.



[0355]

반응식 H.



[0356]

[0357] **IV. 제약 조성물 및 제형화**

[0358] 본원에 기술된 임의의 화합물은 약제학적으로 허용되는 조성물로 제형화될 수 있다.

[0359] 본원에 상세히 설명된 임의의 화합물의 제약 조성물은 본 개시내용에 의해 포함된다. 따라서, 본 개시내용은 본원에 상세히 설명된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물, 및 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 포함한다. 일측면에서, 약제학적으로 허용되는 염은 무기산 또는 유기산으로 형성된 염과 같은 산 부가 염이다. 제약 조성물은 경구, 구강, 비경구, 비강, 국소 또는 직장 투여에 적합한 형태 또는 흡입에 의한 투여에 적합한 형태를 취할 수 있다.

[0360] 본원에 상세히 설명된 화합물은 일 측면에서는 정제된 형태일 수 있으며, 정제된 형태의 화합물을 포함하는 조성물은 본원에 상세히 기술되어 있다. 본원에 상세히 기재된 바와 같은, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물을 포함하는 조성물은 실질적

으로 순수한 화합물의 조성물과 같이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에 상세히 설명된 바와 같은, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물을 포함하는 조성물은 실질적으로 순수한 형태이다. 한 가지 변형에서 "실질적으로 순수한"은 35% 이하의 불순물을 함유하는 조성물을 의도하며, 여기서 불순물은 조성물의 대부분을 구성하는 화합물 이외의 화합물 또는 그 염을 나타낸다. 예를 들어, 표 1의 화합물 중에서 선택된 실질적으로 순수한 화합물의 조성물은 35% 이하의 불순물을 함유하는 조성물을 의도하며, 여기서 불순물은 표 1의 화합물 이외의 화합물을 나타낸다. 하나의 변형에서, 실질적으로 순수한 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물의 조성물이 제공되며, 상기 조성물은 25% 이하의 불순물을 함유한다. 다른 변형에서, 실질적으로 순수한 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물의 조성물이 제공되며, 상기 조성물은 20% 이하의 불순물을 함유한다. 여전히 다른 변형에서, 실질적으로 순수한 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물의 조성물이 제공되며, 상기 조성물은 10% 이하의 불순물을 함유한다. 추가의 변형에서, 실질적으로 순수한 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물의 조성물이 제공되며, 상기 조성물은 5% 이하의 불순물을 함유한다. 다른 변형에서, 실질적으로 순수한 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물의 조성물이 제공되며, 상기 조성물은 3% 이하의 불순물을 함유한다. 여전히 다른 변형에서, 실질적으로 순수한 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물의 조성물이 제공되며, 상기 조성물은 1% 이하의 불순물을 함유한다. 추가의 변형에서, 실질적으로 순수한 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물의 조성물이 제공되며, 상기 조성물은 0.5% 이하의 불순물을 함유한다. 또 다른 변형에서, 실질적으로 순수한 화합물의 조성물이라는 것은 조성물이 15% 이하, 10% 이하, 5% 이하, 3% 이하, 또는 1% 이하의 불순물을 함유한다는 것을 의미하며, 이 불순물은 다른 입체 화학적 형태의 화합물일 수 있다. 예를 들어, 실질적으로 순수한 (S) 화합물의 조성물이라는 것은 해당 조성물이 15% 이하, 10% 이하, 5% 이하, 3% 이하, 1% 이하의 (R) 형태의 화합물을 함유한다는 것을 의미하나, 이에 국한되지 않는다.

[0361] 하나의 변형에서, 본 발명의 화합물은 개체에게 투여하기 위해 제조된 합성 화합물이다. 다른 변형에서는, 실질적으로 순수한 형태의 화합물을 함유하는 조성물이 제공된다. 다른 변형에서, 본 개시내용은 본원에 상세된 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 포함한다. 또 다른 변형에서는 화합물을 투여하는 방법이 제공된다. 정제된 형태, 제약 조성물 및 화합물의 투여 방법은 본원에 상세된 임의의 화합물 또는 그 형태에 적합하다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 및 조성물은 멸균 상태이다. 당업자에게 공지된 멸균 방법은 본원에 상세히 설명된 바와 같이 임의의 화합물 또는 그 형태 및 조성물에 적합할 수 있다.

[0362] 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물은 경구, 점막 (예를 들어, 비강, 설하, 질, 협측 또는 직장), 비경구 (예를 들어, 근육내, 피하 또는 정맥), 국소 또는 경피 전달 형태를 포함하여 이용 가능한 모든 전달 경로를 위해 제형화될 수 있다. 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물은 정제, 카플렛, 캡슐 (예컨대, 경질 젤라틴 캡슐 또는 연질 탄성 젤라틴 캡슐), 카제트, 트로키, 로젠지제, 검, 분산액, 좌약, 연고, 카타플라즘 (파스), 페이스트, 분말, 드레싱, 크림, 용액, 패치, 에어로졸 (예를 들어, 비강 스프레이 또는 흡입기), 젤, 현탁액 (예를 들어, 수성 또는 비수성 액체 현탁액, 수중유 에멀젼 또는 유중수 액체 에멀젼), 용액 및 엘릭서를 포함하되 이에 국한되지 않는 전달 형태를 제공하기 위해 적절한 담체와 함께 제형화될 수 있다.

[0363] 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물은 화합물 또는 화합물들, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물을 약제학적으로 허용되는 담체와 결합함으로써 의약품 제형과 같은 제형의 제조에 사용될 수 있다. 시스템의 치료 형태 (예를 들어, 경피 패치 대 경구 정제)에 따라 담체는 다양한 형태가 될 수 있다. 또한 의약품 제형에는 보존제, 용해제, 안정제, 재습윤제, 유화제, 감미료, 염료, 조절제, 삼투압 조절용 염, 완충제, 코팅제 또는 항산화제가 함유될 수 있다. 이 화합물을 포함하는 제형에는 귀중한 치료 특성을 가진 다른 물질도 포함될 수 있다. 의약품 제형은 알려진 약제학적 방법으로 제조할 수 있다. 예를 들어, 적합한 제형은 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA, 20th ed. (2000)에서 찾아볼 수 있으며, 이는 본원에 참고로 포함된다.

[0364] 본원에 기술된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물은 정제, 코팅 정제, 경질 또는 연질 쉘의 젤 캡슐, 에멀젼 또는 현탁액과 같이 일반적으로 허용되는 경구용 조성물의 형태로 개체에게 투여될 수 있다. 이러한 조성물의 제조에 사용될 수 있는 담체의 예로는 락토스, 옥수수 전분 또는 그 유도체, 탈크, 스테아레이트 또는 그 염 등이 있다. 예를 들어 연질 쉘을 가진 젤 캡슐용의 허용되는 담체는 식물성 오일, 왁스, 지방, 반고체 및 액체 폴리올 등이다. 또한 의약품 제형에는 보존제, 용해제, 안정제, 재습윤제, 유화제, 감미료, 염료, 조절제, 삼투압 조절용 염, 완충제, 코팅제 또는 항산화제가 함유될 수 있다.

[0365] 본원에 기재된 임의의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물은 본원에 기재된 임의의 투여 형태의 정제로 제형화될 수 있으며, 예를 들어, 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물은 10 mg 정제로 제형화될 수 있다.

[0366] 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물을 포함하는 조성물도 본원에 기재되어 있다. 하나의 변형에서, 조성물은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물과 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함한다. 다른 변형에서, 실질적으로 순수한 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물의 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 인간 또는 동물용 의약으로 사용하기 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 본원에 기술된 방법에 사용하기 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 본원에 기술된 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 것이다.

[0367] 본원에 제공된 화합물과 하나 이상의 추가 약제의 공동 투여를 위해 제형화된 조성물도 설명되어 있다. 공동 투여는 어떤 순서로든 동시 또는 순차적으로 실시할 수 있다. 본원에 제공된 화합물은 동일한 투여 형태 (예를 들어, 단일 정제 또는 단일 정맥주사) 또는 별도의 투여 형태 (예를 들어, 2개의 개별 정제, 2번의 개별 정맥주사, 또는 1개의 정제와 1번의 정맥주사)로 하나 이상의 추가 약제와의 공동 투여를 위해 제형화될 수 있다. 또한, 공동 투여는 예를 들어 1) 동일한 전달 경로 (예를 들어, 정제 또는 정맥주사)를 통한 동시 전달, 2) 동일한 경로 또는 다른 전달 경로를 통해 같은 날에 순차적으로 전달, 3) 동일한 경로 또는 다른 전달 경로를 통한 다른 날짜 전달일 수 있다.

[0368] **V. 사용 방법**

[0369] 화학식 (I)의 화합물 또는 본원에 제공된 이의 임의의 변이체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물, 및 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물과 같이 본 명세서에 상세된 화합물 및 조성물은 본 명세서에 제공된 투여 및 치료 방법에 사용될 수 있다. 화합물 및 조성물은 또한 스크리닝 목적 및/또는 품질 관리 검정을 수행하기 위해 세포에 화합물 또는 조성물을 투여하는 시험관 내 방법과 같은 시험관 내 방법에서도 사용될 수 있다.

[0370] 한 측면에서, 본원에 제공된 화합물 또는 조성물의 유효량을 Bcr-Abl 티로신 키나제에 접촉시키는 단계를 포함하는, Bcr-Abl 티로신 키나제 효소 활성을 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 조성물의 유효량을 세포에 투여하는 단계를 포함하는, 세포에서 Bcr-Abl 티로신 키나제를 억제하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 Bcr-Abl 티로신 키나제를 억제하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 변형에서, 본원에 제공된 화합물은 Bcr-Abl 티로신 키나제를 억제하는 데 선택적으로 작용한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 다른 티로신 키나제와 비교하여, c-KIT, FGFR, PDGFR, SRC, CSFR1, 또는 VEGFR을 포함하되 이에 국한되지 않는 Bcr-Abl 티로신 키나제를 선택적으로 억제하는 방법이 본원에 제공된다.

[0371] 본원에 기술된 화합물 및 조성물은 Bcr-Abl 티로신 키나제 활성에 의해 매개되는 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 또는 조성물은 본원에 기재된 투여량에 따라 투여된다.

[0372] 일부 실시양태에서, 본원은 치료를 필요로 하는 개체에게 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 임의의 변형, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 Bcr-Abl 티로신 키나제 활성에 의해 매개되는 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 Bcr-Abl 티로신 키나제 활성에 의해 매개되는 암이다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 만성 골수성 백혈병 (CML), 급성 골수성 백혈병(AML), 또는 급성 림프모구성

백혈병 (ALL)이다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 백혈병과 같은 암이다. 일부 변형에서, 암은 만성 골수성 백혈병 (CML), 필라델피아 양성 급성 림프모구 백혈병(Ph+ ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 혼합 표현형 급성 백혈병이다.

[0373] 특정 실시양태에서, 백혈병은 만성 골수성 백혈병이다. 만성 골수성 백혈병은 모세포에 의해 결정되는 질환 진행 상태에 따라 특성화될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 만성 골수성 백혈병은 만성기 CML, 가속기 CML, 또는 폭발기 CML이다. 일부 실시양태에서, 만성 골수성 백혈병은 불응성 만성 골수성 백혈병이다.

[0374] 일부 실시양태에서, Bcr-Abl 티로신 키나제 활성에 의해 매개되는 질환 또는 장애는 1차 치료, 2차 치료, 및/또는 3차 치료에 불응성 또는 내성이 있다. 특정 실시양태에서, Bcr-Abl 티로신 키나제 활성에 의해 매개되는 병태는 이마티닙, 닐로티닙, 다사티닙, 바페티닙, 보수티닙, 라도티닙, 아시미닙, 및 포나티닙으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 Bcr-Abl 티로신 키나제 억제제 치료에 불응성 또는 저항성을 나타낸다. 본원에 설명된 1차 치료에는 이마티닙 사용이 포함되며; 본원에 설명된 2차 및 3차 치료에는 닐로티닙, 다사티닙, 바페티닙, 보수티닙, 라도티닙, 아시미닙, 및/또는 포나티닙 사용이 포함된다. 앞서 설명한 일부 변형에서, 만성 골수성 백혈병은 불응성 만성 골수성 백혈병이다.

[0375] 내성 하위 유형의 Bcr-Abl 티로신 키나제 매개 질환 또는 장애는 여러 가지 Bcr-Abl 의존성 또는 Bcr-Abl 독립성 내성 메커니즘과 연관될 수 있다. Bcr-Abl 티로신 키나제 활성에 의해 매개되는 질환 또는 장애가 치료에 불응하는 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 하나 이상의 Bcr-Abl 의존성 내성 메커니즘과 연관된 것으로 특성화된다. Bcr-Abl 의존성 내성 메커니즘에는 Bcr-Abl 티로신 키나제에서 M244, L248, G250, G250, Q252, Q252, Y253, Y253, E255, E255, D276, F311, T315, T315, F317, F317, M343, M351, E355, F359, F359, V379, F382, L387, H396, H396, S417, E459, F486, 또는 T315 위치에서 하나 이상의 점 돌연변이가 포함되나 이에 국한되지는 않는다. 특정 변형에서, Bcr-Abl 티로신 키나제가 매개하는 불응성 질환 또는 장애는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 Bcr-Abl 티로신 키나제의 하나 이상의 특정 점 돌연변이와 관련이 있다: M244V, L248V, G250E, G250A, Q252H, Q252R, Y253F, Y253H, E255K, E255V, D276G, F311L, T315N, T315A, F317V, F317L, M343T, M351T, E355G, F359A, F359V, V379I, F382L, L387M, H396P, H396R, S417Y, E459K, F486S, 및 T315I. 특정 실시양태에서, Bcr-Abl 티로신 키나제에 의해 매개되는 불응성 질환 또는 장애는 T315I 돌연변이와 관련이 있다. 또 다른 실시양태에서, Bcr-Abl 티로신 키나제에 의해 매개되는 불응성 질환 또는 장애는 치료 시작 시점에 T315I 돌연변이 및 포나티닙 이후 I315M 돌연변이와 관련이 있다. 다른 실시양태에서, Bcr-Abl 티로신 키나제에 의해 매개되는 불응성 질환 또는 장애는 하나 이상의 P-루프 돌연변이 (M244V, G250E, Q252H, Y253H/F, E255K/V)와 관련이 있다.

[0376] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 바와 같이, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 변이체의 유효량을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 암은 백혈병이다. 일부 실시양태에서, 암은 만성 골수성 백혈병 (CML), 필라델피아 양성 급성 림프모구 백혈병 (Ph+ ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 혼합 표현형 급성 백혈병이다. 일부 실시양태에서, 암은 만성 골수성 백혈병 (CML)이다. 특정 실시양태에서, 백혈병은 만성 골수성 백혈병이다. 또 다른 실시양태에서, 만성 골수성 백혈병은 불응성 만성 골수성 백혈병이다. 전술한 바와 같은 특정 실시양태에서, 만성 골수성 백혈병은 T315I 돌연변이와 관련된 불응성 만성 골수성 백혈병이다.

[0377] 한 측면에서, 본원에 제공된 화합물 또는 조성물의 치료적 유효량을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 Bcr-Abl 티로신 키나제 활성의 조절이 암의 병리 및/또는 증상을 억제하거나 개선한다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 또는 조성물의 치료적 유효량을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 Bcr-Abl 티로신 키나제 활성의 조절이 암의 병리 및/또는 증상을 억제한다. 한 실시양태에서, 본원은 본원에 제공된 화합물 또는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 Bcr-Abl 티로신 키나제 활성의 조절이 암의 병리 및/또는 증상을 개선한다.

[0378] 다른 측면에서, 본원에 제공된 화합물 또는 조성물의 치료적 유효량을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 암을 예방하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 Bcr-Abl 티로신 키나제 활성의 조절이 암의 병리 및/또는 증상을 예방한다. 다른 측면에서, 본원은 암 발병 위험이 있는 개체 (예컨대, 인간)에서 Bcr-Abl 티로신 키나제 활성에 의해 매개되는 암의 발병(onset) 및/또는 발병(development)을 지연시키는 방법이 제공된다. 발병 지연은 개체가가 암에 걸리지 않는 경우 예방을 포함할 수 있다는 점을 이해한다.

[0379] 한 측면에서, 본원에 제공된 화합물 또는 조성물의 치료적 유효량을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를

필요로 하는 개체의 암의 발병 및/또는 발달을 지연시키는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 암은 백혈병이다. 특정 실시양태에서, 암은 만성 골수성 백혈병 (CML), 필라델피아 양성 급성 림프모구 백혈병 (Ph+ ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 혼합 표현형 급성 백혈병이다. 일부 실시양태에서, 암은 만성 골수성 백혈병이다. 또 다른 실시양태에서, 만성 골수성 백혈병은 불응성 만성 골수성 백혈병이다. 여전히 다른 실시양태에서, 만성 골수성 백혈병은 T315I 돌연변이와 관련된 불응성 만성 골수성 백혈병이다. 한 측면에서, 본원에 제공된 화합물 또는 조성물의 치료적 유효량을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체의 만성 골수성 백혈병의 발병 및/또는 발달을 지연시키는 방법이 본원에 제공된다. 한 변형에서는, 본원은 본원에 제공된 화합물 또는 조성물의 치료적 유효량을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체의 불응성 만성 골수의 발병 및/또는 발달을 지연시키는 방법이 제공된다. 한 변형에서, 본원에 제공된 화합물 또는 조성물의 치료적 유효량을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체의 T315I 돌연변이와 관련된 불응성 만성 골수성 백혈병의 발병 및/또는 발달을 지연시키는 방법이 본원에 제공된다.

[0380] 한 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 임의의 변이체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물을 본원에 제공한다. 일부 실시양태에서, 암 치료에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 임의의 변이체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물, 또는 그러한 화합물을 포함하는 제약 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 만성 골수성 백혈병 (CML), 필라델피아 양성 급성 림프모구 백혈병 (Ph+ ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 또는 혼합 표현형 급성 백혈병의 치료에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 임의의 변이체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물, 또는 그러한 화합물을 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 만성 골수성 백혈병 (CML)의 치료에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 임의의 변이체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물, 또는 그러한 화합물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 불응성 만성 골수성 백혈병 (CML)의 치료에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 임의의 변이체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물, 또는 그러한 화합물을 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, T315I 돌연변이와 관련된 불응성 만성 골수성 백혈병의 치료에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 임의의 변이체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물, 또는 그러한 화합물을 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

[0381] 다른 실시양태에서, 본원은 암 치료를 위한 의약의 제조에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 임의의 변이체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물을 제공한다. 다른 실시양태에서, 본원은 만성 골수성 백혈병 (CML), 필라델피아 양성 급성 림프모구 백혈병 (Ph+ ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 또는 혼합 표현형 급성 백혈병의 치료를 위한 의약의 제조에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 임의의 변이체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 의약은 만성 골수성 백혈병 치료를 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 의약은 불응성 만성 골수성 백혈병 치료를 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 의약은 T315I 돌연변이와 관련된 불응성 만성 골수성 백혈병의 치료를 위한 것이다.

[0382] 일부 실시양태에서, 개체는 포유류이다. 일부 실시양태에서, 개체는 영장류, 개, 고양이, 토끼, 또는 설치류이다. 일부 실시양태에서, 개체는 영장류이다. 일부 실시양태에서, 개체는 인간이다. 일부 실시양태에서, 인간은 적어도 약 18, 21, 30, 50, 60, 65, 70, 75, 80, 또는 85세이거나 이들 중 어느 하나에 준하는 나이이다. 일부 실시양태에서, 인간은 아동이다. 일부 실시양태에서, 인간은 약 21, 18, 15, 10, 5, 4, 3, 2, 또는 1세 미만이거나 이들 중 어느 하나에 준하는 나이이다.

[0383] 일부 실시양태에서, 방법은 하나 이상의 추가 약제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 방사선을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 항미소관 요법 (예를 들어, 파클리탁셀, 빈크리스틴), 토포이소머라제 억제제 (예를 들어, 아드리아마이신), 알킬화제 (예를 들어, 부설판, 사이클로포스파마이드), 뉴클레오티드 합성 억제제 (하이록시우레아), DNA 합성 억제제 (예를 들어, 시타라빈), 단백질 합성 억제제 (예를 들어, 오마세탁신), 발달 신호 전달 경로 억제제 (예를 들어, 소니데깁, 고슴도치 경로), 프로-아폽토시스제 (예를 들어, 베네토클락스), Abl 미리스토일-포켓 결합 억제제 (예를 들어, 아시미닙), MEK1/2 억제제 (예를 들어, 트라메티닙, 비니메티닙), AKT 억제제 (예를 들어, 이파타서팁), PI3K 억제제 (예를 들어, 아펠리시브) 및 방사선을 포함하는, 하나 이상의 추가 제약 제제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0384] **VI. 투약 및 투여 방법**

[0385] 본원에 기술된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매, 수화물, 또는 공결정 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물을 개체 (예컨대 인간)에 투여하는 용량은 특정 화합물 또는 이의 염, 투여 방법, 및 특정 암, 예컨대 치료 중인 암의 종류 및 병기에 따라 달라질 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매, 수화물, 또는 공결정 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물의 양은 치료적으로 효과적인 양이다.

[0386] 본원에 제공된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매, 수화물, 또는 공결정 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물은 예를 들어, 정맥, 근육, 피하, 경구, 및 경피를 포함한 다양한 경로를 통해 개체에게 투여될 수 있다.

[0387] 화합물의 유효량은 일 측면에서 약 0.01 내지 약 100 mg/kg의 용량일 수 있다. 본 개시 화합물의 유효량 또는 용량은 투여 또는 약물 전달의 모드 또는 경로, 제제의 약동학, 치료 대상 질환의 중증도 및 경과, 대상체의 건강 상태, 병태, 및 체중과 같은 일상적인 요인을 고려하여 모델링, 용량 증량, 또는 임상 시험과 같은 일상적인 방법으로 확인할 수 있다. 예시적인 용량은 매일 약 0.7 mg 내지 7 g, 또는 매일 약 7 mg 내지 350 mg, 또는 매일 약 350 mg 내지 1.75 g, 또는 매일 약 1.75 내지 7 g의 범위이다.

[0388] 본원에 제공된 임의의 방법은 일 측면에서는, 유효량의 본원에 제공된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물, 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 함유하는 제약 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0389] 본원에 제공된 화합물 또는 조성물은 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 6개월, 또는 적어도 약 12개월 이상과 같은 원하는 시간 또는 기간 동안 효과적인 투약 요법에 따라 개체에게 투여될 수 있으며, 일부 변형에서는 개체의 수명 기간 동안 투여될 수 있다. 하나의 변형에서, 매일 또는 간헐적인 일정으로 화합물을 투여한다. 이 화합물은 일정 기간 동안 지속적으로 (예를 들어, 적어도 매일 1회) 개체에게 투여할 수 있다. 투약 빈도는 하루에 한 번 미만, 예를 들어, 일주일에 한 번 투약일 수 있다. 투약 빈도는 하루에 한 번 이상, 예를 들어, 하루에 2회 또는 3회 투여할 수 있다. 투약 빈도는 '약물 휴약기' (예를 들어, 7일간 1일 1회 투약 후 7일간 투약하지 않는 경우, 약 2개월, 약 4개월, 약 6개월 이상 등 임의의 14일 동안 반복)를 포함하여 간헐적으로 투여할 수도 있다. 투여 빈도 중 어느 것이든 여기에 설명된 화합물 중 임의의 것을 본원에 설명된 용량으로 사용할 수 있다.

[0390] **VII. 제조 물품 및 키트**

[0391] 본 개시내용은 또한 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물, 본원에 기재된 조성물 또는 본원에 기재된 하나 이상의 단위 용량을 적절한 포장으로 포함하는 제조 물품을 제공한다. 특정 실시양태에서, 제조 물품은 본원에 기술된 방법 중 어느 하나에 사용하기 위한 것이다. 적합한 포장은 당업자에게 공지되어 있으며, 예를 들어 바이알, 용기, 앰플, 병, 항아리, 연포장 등을 포함한다. 제조 물품은 추가로 멸균 및/또는 밀봉될 수 있다.

[0392] 본 개시내용은 또한 본 개시내용의 방법을 수행하기 위한 키트를 제공하며, 이는 본원에 설명된 하나 이상의 화합물 또는 본원에 설명된 화합물을 포함하는 조성물을 포함한다. 키트는 본원에 개시된 화합물 중 어느 것이든 사용할 수 있다. 하나의 변형에서, 키트는 본원에 기술된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 또는 공결정, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물을 사용한다. 키트는 본원에 설명된 용도 중 하나 이상의 용도로 사용될 수 있으며, 따라서 임의의 질환의 치료, 또는 본원에 설명된, 예를 들어, 만성 골수성 백혈병 (CML), 필라델피아 양성 급성 림프모구 백혈병 (Ph+ ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 또는 혼합 표현형 급성 백혈병을 포함하는 암 치료를 위한 지침을 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 암은 만성 골수성 백혈병이다. 일부 실시양태에서, 암은 불응성 만성 골수성 백혈병이다. 전술한 바와 같은 특정 실시양태에서, 암은 T315I 돌연변이와 관련된 불응성 만성 골수성 백혈병이다.

[0393] 키트는 임의로 하나 이상의 추가 약제를 포함하는 용기를 추가로 포함하며, 이 키트는 하나 이상의 추가 약제의 유효량으로 대상체를 치료하기 위한 지침을 포장 삽입물 위에 또는 포장 삽입물 내에 추가로 포함한다.

[0394] 키트는 일반적으로 적절한 포장을 포함한다. 키트는 본원에 설명된 화합물을 포함하는 하나 이상의 용기를 포함할 수 있다. 각 성분 (1개를 초과하는 성분이 있는 경우)은 별도의 용기에 포장하거나 교차 반응성 및 유통기한이 허용되는 경우 일부 성분들을 하나의 용기에 합하여 포장할 수 있다.

[0395] 키트는 단위 용량 형태, 벌크 패키지 (예를 들어, 다중 용량 패키지) 또는 하위 단위 용량일 수 있다. 예를 들어, 본원에 개시된 화합물의 충분한 용량 및/또는 본원에 상세하게 개시된 질환에 유용한 추가적인 약리 활성 화합물을 함유하여 1주, 2주, 3주, 4주, 6주, 8주, 3개월, 4개월, 5개월, 7개월, 8개월, 9개월 또는 그 이상의 장기간 동안 개체를 효과적으로 치료할 수 있는 키트를 제공할 수 있다. 키트에는 다중 단위 용량의 화합물 및 사용 지침이 포함될 수 있으며 약국 (예를 들어, 병원 약국 및 조제 약국)에서 보관 및 사용하기에 충분한 양으로 포장될 수 있다.

[0396] 키트는 본 개시 방법의 구성 요소(들)의 사용과 관련한 지침을 포함하는 전자 저장 매체 (예를 들어, 자기 디스켓 또는 광 디스크)도 허용되지만, 일반적으로 서면 지침인 일련의 지침을 임의로 포함할 수 있다. 키트에 포함된 지침에는 일반적으로 구성 요소와 개체에 대한 투여에 대한 정보를 포함하고 있다.

[0397] **실시예**

[0398] 본 개시내용은 단지 예시에 의해 이루어진 것이며, 당업자에 의해 본 개시내용의 정신과 범위를 벗어나지 않고 부분의 조합 및 배열에 대한 수많은 변경이 이루어질 수 있다는 것이 이해될 것이다.

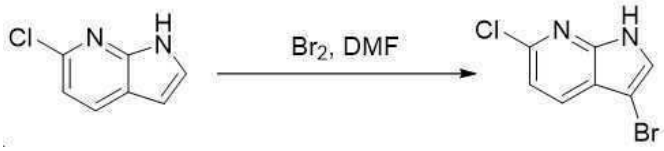
[0399] *합성 실시예*

[0400] 설명된 실시예의 화학 반응은 본원에 개시된 다수의 다른 화합물을 제조하는 데 쉽게 조정될 수 있으며, 본 개시의 화합물을 제조하기 위한 대체 방법은 본 개시의 범위 내에 있는 것으로 간주된다. 예를 들어, 본 개시에 따른 예시되지 않은 화합물의 합성은 당업자에게 명백한 수정, 예를 들어, 간섭기를 적절히 보호하거나, 설명된 것 이외의 당업자에게 알려진 다른 적합한 시약을 활용하거나, 반응 조건, 시약 및 출발 물질의 일상적인 변형을 통해 성공적으로 수행될 수 있다. 대안적으로, 본원에 개시되거나 당업자에게 공지된 다른 반응은 본 개시의 다른 화합물을 제조하는 데 적용 가능한 것으로 인정될 것이다.

[0401] 실시예에서 사용된 약어는 다음을 포함한다: ACN: 아세토니트릴; Brettphos: 2-(디사이클로헥실포스피노)3,6-디메톡시-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-바이페닐; dppf: 1,1'-페로센디일-비스(디페닐포스핀); DCM: 디클로로메탄; DIAD: 디이소프로필아조디카르복실레이트; DIEA: N,N-디이소프로필에틸아민; DMAP: 4-디메틸아미노피리딘; DMF: 디메틸포름아미드; DMF-DMA: N,N-디메틸포름아미드 디메틸아세탈; DMSO: 디메틸 설폭시드; EDA; 에틸렌디아민; EtOAc: 에틸 아세테이트; EtOH: 에탄올 또는 에틸 알코올; F-TEDA-BF_4: 1-클로로메틸-4-플루오로-1,4-디아조니아바이사이클로[2.2.2]옥탄 비스(테트라플루오로보레이트); ^{1}H NMR: 양성자 핵자기공명; HATU: 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트, 헥사플루오로포스페이트 아자벤조트리아졸 테트라메틸 우로늄; LCMS: 액체 크로마토그래피-질량 분석; LDA: 리튬 디이소프로필아미드; LiHMDS: 리튬 헥사메틸디실라지드; MeOH: 메탄올 또는 메틸 알코올; NBS: N-브로모석신이미드; NIS: N-요오도석신이미드; NNMP: N-메틸-2-피롤리돈; OAc: 아세테이트; Py: 피리딘; TBAB: 테트라-n-부틸암모늄 브로마이드; TBAF: 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드; TEA: 트리에틸아민; TFA: 트리플루오로아세트산; THF: 테트라하이드로푸란; 및 TLC: 박막 크로마토그래피.

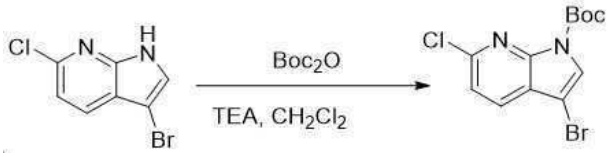
[0402] ***실시예 S1. 화합물 1***

[0403] **단계 1: 3-브로모-6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성.**

[0404] 

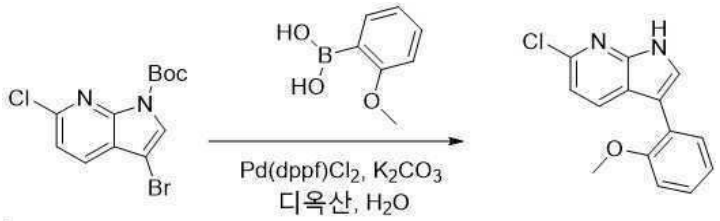
[0405] DMF (5.0 mL) 중 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (500.0 mg, 3.28 mmol)의 용액에 Br_2 (549.9 mg, 3.44 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 적가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 N_2 하에 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응을 10℃에서 수성 $NaHSO_3$로 켄칭했다. 수성 $NaHCO_3$를 사용하여 혼합물의 pH 값을 8로 조정했다. 생성된 혼합물을 여과했다. 고체를 H_2O로 세척하고, 수집하고 건조하여 3-브로모-6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (620.0 mg, 조질)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =230.9.

[0406] **단계 2: tert-부틸 3-브로모-6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카르복실레이트의 합성.**

[0407] 

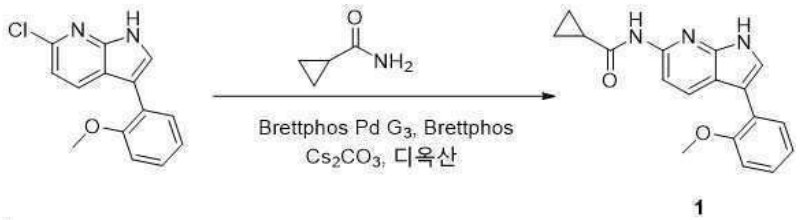
[0408] CH_2Cl_2 (10.0 mL) 중 3-브로모-6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (620.0 mg, 조질)의 용액에 Boc_2O (759.9 mg, 3.48 mmol) 및 TEA (758.9 mg, 7.50 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (85/15, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 3-브로모-6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카르복실레이트 (850.0 mg, 96%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =331.0.

[0409] **단계 3: 6-클로로-3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성.**

[0410] 

[0411] 1,4-디옥산/H_2O (20.0/2.0 mL) 중 tert-부틸 3-브로모-6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카르복실레이트 (500.0 mg, 1.51 mmol)의 용액에 (2-메톡시페닐)보론산 (275.0 mg, 1.81 mmol), K_2CO_3 (625.2 mg, 4.52 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (110.3 mg, 0.15 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 N_2 하에 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (83/17, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (190.0 mg, 49%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =259.1.

[0412] **단계 4: N-(3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 1)의 합성**

[0413] 

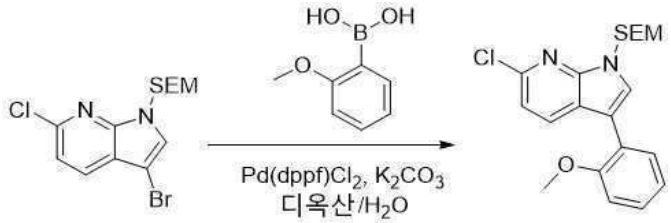
1

[0414] 1,4-디옥산 (15.0 mL) 중 6-클로로-3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (140.0 mg, 0.54 mmol)의 교반한 용액에 사이클로프로판카르복스아미드 (184.2 mg, 2.17 mmol), BrettPhos (58.1 mg, 0.11 mmol), Cs_2CO_3 (529.0 mg, 1.62 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (49.1 mg, 0.05 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 N_2 하에 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (95/5, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제한 후 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B:ACN; 유속:60 mL/분; 구배:27% B에서 7분 후 57% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 N-(3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (14.6 mg, 9%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =308.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.55 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 7.98 - 7.87 (m, 2H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.35 - 7.19 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.07 - 6.92 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.11 - 1.98 (m, 1H),

0.97 - 0.73 (m, 4H).

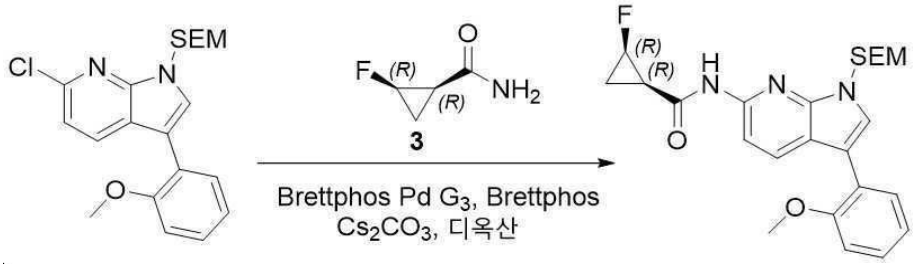
[0415] *실시예 S2. 화합물 2*

[0416] **단계 1: 6-클로로-3-(2-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성.**

[0417] 

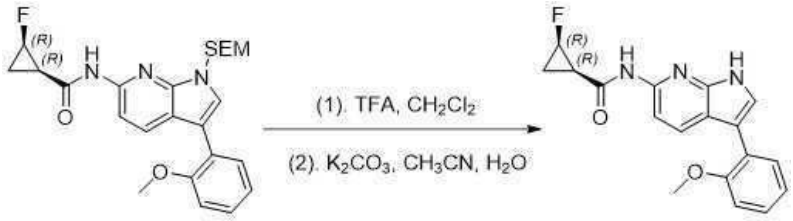
[0418] 1,4-디옥산/H_2O (5.0/1.0 mL) 중 3-브로모-6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (600.0 mg, 1.66 mmol)의 용액에 (2-메톡시페닐)보론산 (302.5 mg, 1.99 mmol), K_2CO_3 (687.7 mg, 4.98 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (121.4 mg, 0.17 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 N_2 하에 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-(2-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (390.0 mg, 60%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =389.1.

[0419] **단계 2: (1R,2R)-2-플루오로-N-(3-(2-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성.**

[0420] 

[0421] 1,4-디옥산 (10.0 mL) 중 6-클로로-3-(2-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (190.0 mg, 0.49 mmol)의 용액에 (1R,2R)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (251.8 mg, 2.44 mmol), BrettPhos (52.4 mg, 0.10 mmol), Cs_2CO_3 (477.4 mg, 1.47 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (44.3 mg, 0.05 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 N_2 하에 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (67/33, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1R,2R)-2-플루오로-N-(3-(2-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (110.0 mg, 49%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =456.2.

[0422] **단계 3: (1R,2R)-2-플루오로-N-(3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 2)의 합성**



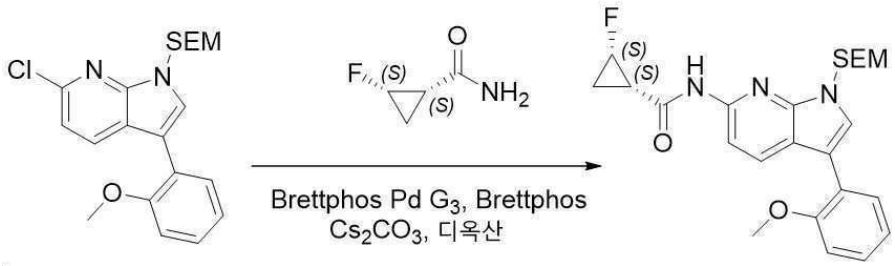
2

[0423]

[0424] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 (1R,2R)-2-플루오로-N-(3-(2-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (100.0 mg, 0.22 mmol)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 ACN/H_2O (5.0/1.0 mL)에 재용해시켰다. 그 다음 K_2CO_3 (380.7 mg, 2.76 mmol)를 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: YMC-Actus Triart C18, 30x250 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B:ACN; 유속:60 mL/분; 구배:39% B에서 7분 후 52% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1R,2R)-2-플루오로-N-(3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (14.0 mg, 20%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =326.1. ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.58 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 1H), 5.10 - 4.78 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.30 - 2.15 (m, 1H), 1.75 - 1.67 (m, 1H), 1.25 - 1.08 (m, 1H).

[0425] *실시예 S3. 화합물 3*

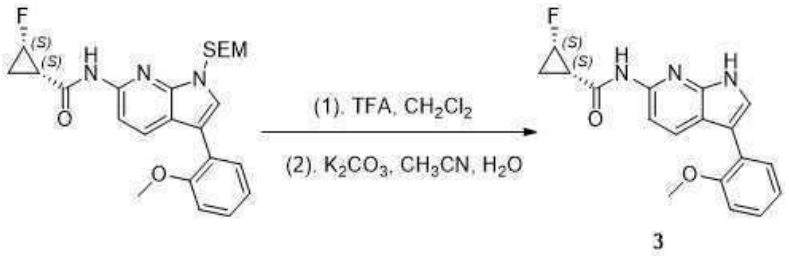
[0426] **단계 1: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(2-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성.**



[0427]

[0428] 1,4-디옥산 (10.0 mL) 중 6-클로로-3-(2-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (190.0 mg, 0.49 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (251.8 mg, 2.44 mmol), BrettPhos (52.4 mg, 0.10 mmol), Cs_2CO_3 (477.4 mg, 1.47 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (44.3 mg, 0.05 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 N_2 하에 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (67/33, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(2-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (100.0 mg, 45%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =456.2.

[0429] **단계 2: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 3)의 합성**

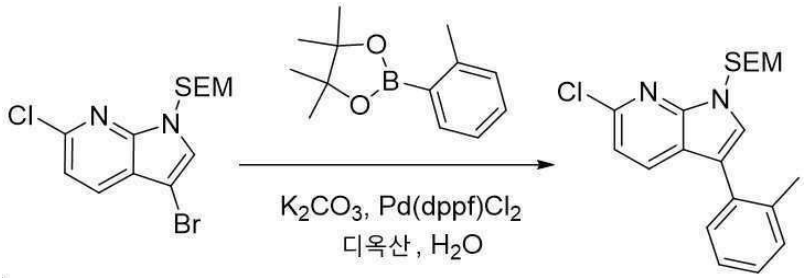


[0430]

[0431] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(2-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (100.0 mg, 0.22 mmol)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 ACN/H_2O (5.0/1.0 mL)에 재용해시켰다. 그 다음 K_2CO_3 (380.7 mg, 2.76 mmol)를 혼합물에 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: YMC-Actus Triart C18, 30x250 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B:ACN; 유속:60 mL/분; 구배:39% B에서 7분 후 52% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (10.6 mg, 14%)를 연분홍색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =326.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.57 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.12 - 7.09 (m, 1H), 7.05 - 7.00 (m, 1H), 5.05 - 4.80 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.27 - 2.21 (m, 1H), 1.70 - 1.61 (m, 1H), 1.19 - 1.12 (m, 1H).

[0432] ***실시예 S4. 화합물 4***

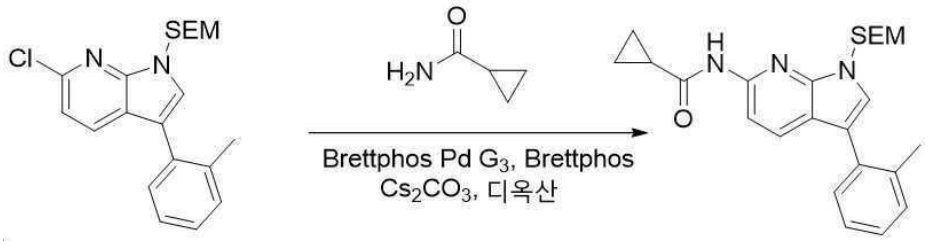
[0433] **단계 1: 6-클로로-3-(2-메틸페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘의 합성.**



[0434]

[0435] 1,4-디옥산/H_2O (5.0/1.0 mL) 중 3-브로모-6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (300.0 mg, 0.83 mmol)의 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-메틸페닐)-1,3,2-디옥사보롤란 (217.0 mg, 0.99 mmol), K_2CO_3 (343.9 mg, 2.49 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (121.4 mg, 0.17 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (90/10, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-(2-메틸페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (150.0 mg, 49%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =373.1.

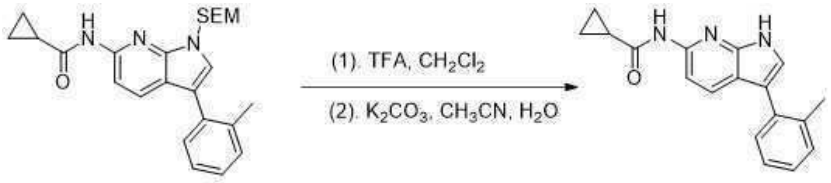
[0436] **단계 2: N-[3-(2-메틸페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드의 합성.**



[0437]

[0438] 디옥산 (8.0 mL) 중 6-클로로-3-(2-메틸페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (120.0 mg, 0.32 mmol)의 용액에 사이클로프로판카르복스아미드 (136.9 mg, 1.60 mmol), BrettPhos (69.0 mg, 0.13 mmol), Cs_2CO_3 (314.5 mg, 0.97 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (58.3 mg, 0.06 mmol)을 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (80/20, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-[3-(2-메틸페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (120.0 mg, 88%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =422.2.

[0439] **단계 3: N-[3-(2-메틸페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 4)의 합성**



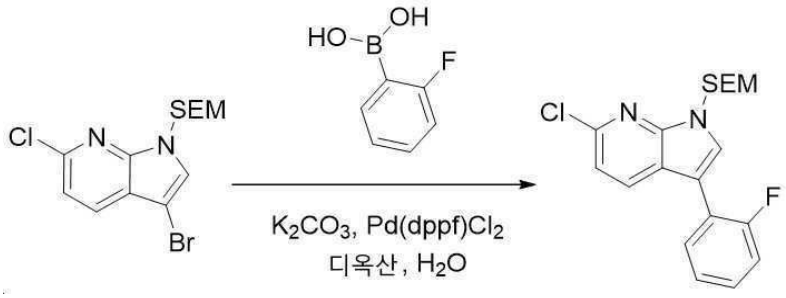
4

[0440]

[0441] DCM (3.0 mL) 중 N-[3-(2-메틸페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (100.0 mg, 0.24 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 ACN/H_2O (5.0/1.0 mL)에 재용해시켰다. 그 다음 K_2CO_3 (163.6 mg, 1.18 mmol)를 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: YMC-Actus Triart C18, 30x250 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B:ACN; 유속:60 mL/분; 구배:48% B에서 7분 후 58% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 N-[3-(2-메틸페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (13.6 mg, 20%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =292.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.59 (s, 1H), 11.60 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.25 - 7.22 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.06 - 2.02 (m, 1H), 0.82 - 0.80 (m, 4H).

[0442] *실시예 S5. 화합물 5*

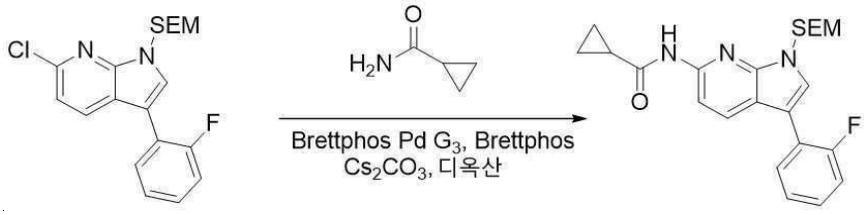
[0443] **단계 1: 6-클로로-3-(2-플루오로페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘의 합성.**



[0444]

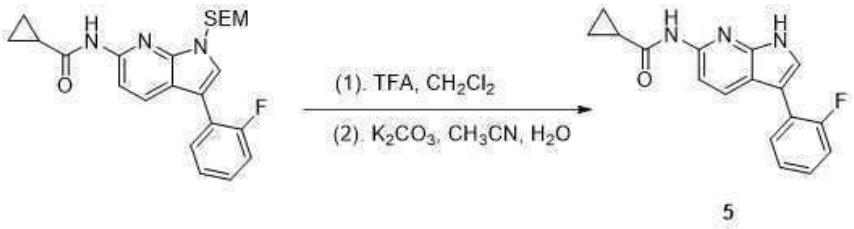
[0445] 1,4-디옥산/H_2O (5.0/1.0 mL) 중 3-브로모-6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (300.0 mg, 0.83 mmol)의 용액에 2-플루오로페닐보론산 (139.2 mg, 1.01 mmol), K_2CO_3 (343.8 mg, 2.49 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (60.7 mg, 0.08 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (93/7, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-(2-플루오로페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (220.0 mg, 70%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =377.1.

[0446] **단계 2: N-[3-(2-플루오로페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드의 합성.**

[0447] 

[0448] 1,4-디옥산 (5.0 mL) 중 6-클로로-3-(2-플루오로페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (170.0 mg, 0.45 mmol)의 용액에 사이클로프로판카르복스아미드 (115.1 mg, 1.35 mmol), Cs_2CO_3 (440.8 mg, 1.35 mmol), Brettphos (48.42 mg, 0.09 mmol) 및 Brettphos Pd G3 (40.9 mg, 0.04 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (83/17, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-[3-(2-플루오로페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (210.0 mg, 62%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =426.1.

[0449] **단계 3: N-[3-(2-플루오로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 5)의 합성**

[0450] 

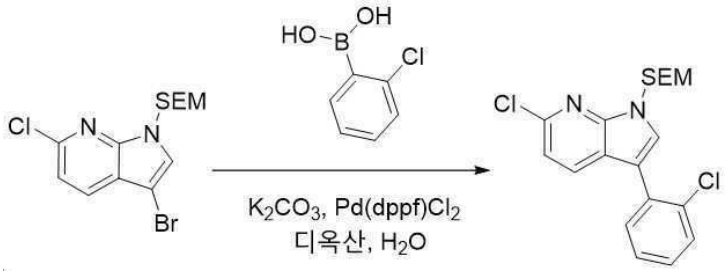
5

[0451] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 N-[3-(2-플루오로페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (150.0 mg, 0.35 mmol)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 ACN/H_2O (5.0/1.0 mL)에 재용해시켰다. 그 다음 K_2CO_3 (487.1 mg, 3.53 mmol)를 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30x150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B:ACN; 유속:60 mL/분; 구배:38% B에서 7분 후 68% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 N-[3-(2-플루오로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (54.7 mg, 52%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =296.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.80 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.08 - 8.05 (m, 1H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 3H), 2.08 - 2.03 (m, 1H), 0.86 - 0.76

(m, 4H).

[0452] *실시예 S6. 화합물 6*

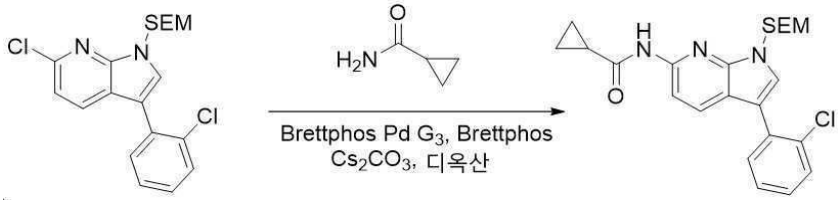
[0453] **단계 1: 6-클로로-3-(2-클로로페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘의 합성**



[0454]

[0455] 1,4-디옥산/H_2O (5.0/1.0 mL) 중 3-브로모-6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (300.0 mg, 0.83 mmol)의 용액에 2-클로로페닐보론산 (155.6 mg, 0.99 mmol), K_2CO_3 (343.9 mg, 2.49 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (60.7 mg, 0.08 mmol)을 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-(2-클로로페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (210.0 mg, 64%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =393.1.

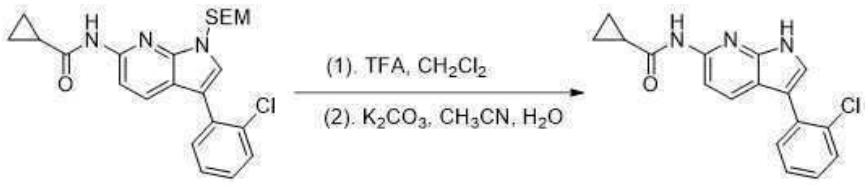
[0456] **단계 2: N-[3-(2-클로로페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드의 합성**



[0457]

[0458] 1,4-디옥산 (3.0 mL) 중 6-클로로-3-(2-클로로페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (110.0 mg, 0.28 mmol)의 용액에 사이클로프로판카르복스아미드 (23.8 mg, 0.28 mmol), BrettPhos (30.0 mg, 0.06 mmol), Cs_2CO_3 (273.3 mg, 0.38 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (25.4 mg, 0.03 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (5/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-[3-(2-클로로페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (105.0 mg, 85%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =442.2.

[0459] **단계 3: N-[3-(2-클로로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 6)의 합성**



6

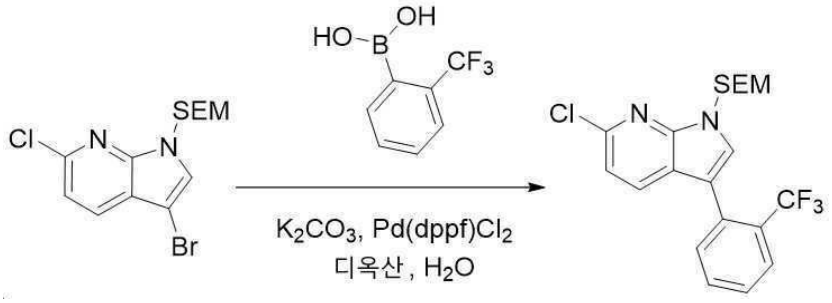
[0460]

[0461] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 N-[3-(2-클로로페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로

프로판카르복스아미드 (105.0 mg, 0.24 mmol)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 ACN/H_2O (5.0/3.0 mL)로 재용해시켰다. 그 다음 K_2CO_3 (328.3 mg, 2.38 mmol)를 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep 페닐 OBD 컬럼, 5 um, 19x250 mm; 이동상 A:물 (0.05% FA), 이동상 B:MeOH--HPLC; 유속: 25 mL/분; 구배:54% B에서 10분 후 70% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 N-[3-(2-클로로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (8.1 mg, 10%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =312.1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.79 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 1H), 7.60 - 7.57 (m, 3H), 7.49 - 7.30 (m, 2H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 0.83 - 0.79 (m, 4H).

[0462] *실시예 S7. 화합물 7*

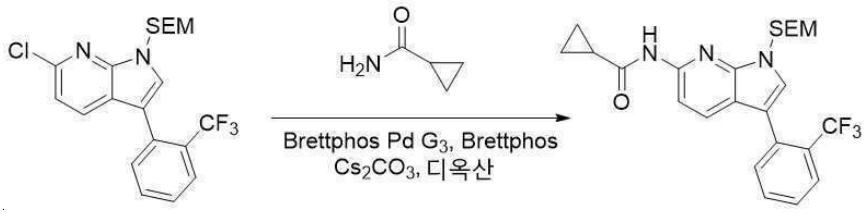
[0463] **단계 1: 6-클로로-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘의 합성.**



[0464]

[0465] 1,4-디옥산/H_2O (5.0/1.0 mL) 중 3-브로모-6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (300.0 mg, 0.83 mmol)의 용액에 2-(트리플루오로메틸)페닐보론산 (189.0 mg, 0.99 mmol), K_2CO_3 (343.8 mg, 2.49 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (60.7 mg, 0.08 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (94/6, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (300.0 mg, 84%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =427.1.

[0466] **단계 2: N-[3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드의 합성.**

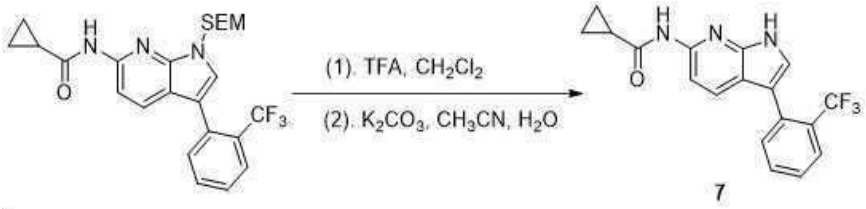


[0467]

[0468] 1,4-디옥산 (5.0 mL) 중 6-클로로-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (250.0 mg, 0.59 mmol)의 용액에 사이클로프로판카르복스아미드 (149.5 mg, 1.76 mmol), Cs_2CO_3 (572.4 mg, 1.76 mmol), BrettPhos (62.8 mg, 0.12 mmol) 및 Brettphos Pd G3 (53.1 mg, 0.06 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (84/16, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-[3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로

[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (200.0 mg, 71%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =476.2.

[0469] **단계 3: N-[3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 7)의 합성**



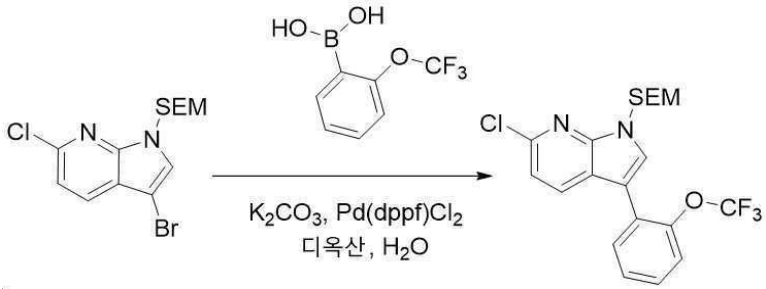
7

[0470]

[0471] CH_2Cl_2/TFA (5.0 mL/5.0 mL) 중 N-[3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (200.0 mg, 0.42 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 ACN/H_2O (5.0/1.0mL)에 재용해시켰다. 그 다음 K_2CO_3 (581.2 mg, 4.21 mmol)를 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: YMC-Actus Triart C18, 30x250 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B:ACN; 유속:60 mL/분; 구배:48% B에서 7분 후 61% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 N-[3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (21.0 mg, 14%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =346.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.70 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 2H), 7.73 - 7.70 (m, 2H), 7.60 - 7.56 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 0.85 - 0.75 (m, 4H).

[0472] ***실시예 S8. 화합물 8***

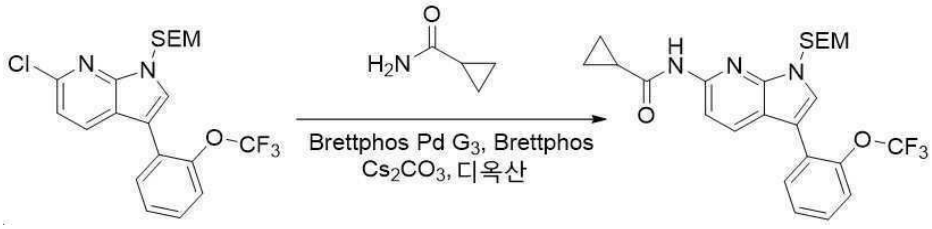
[0473] **단계 1: 6-클로로-3-[2-(트리플루오로메톡시)페닐]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘의 합성.**



[0474]

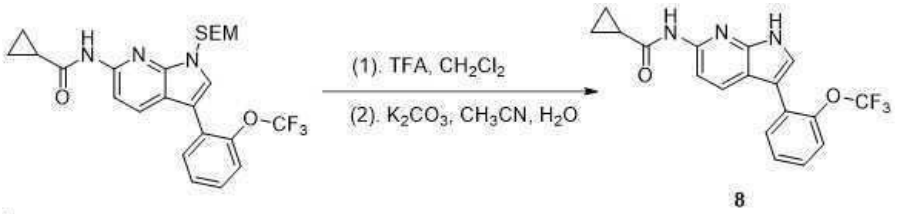
[0475] 1,4-디옥산/H_2O (5.0/1.0 mL) 중 3-브로모-6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (300.0 mg, 0.83 mmol)의 용액에 2-(트리플루오로메톡시)페닐보론산 (204.9 mg, 0.99 mmol), K_2CO_3 (343.8 mg, 2.49 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (60.7 mg, 0.08 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유에테르/에틸 아세테이트 (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-[2-(트리플루오로메톡시)페닐]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (290.0 mg, 78%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =443.1.

[0476] **단계 2: N-[3-[2-(트리플루오로메톡시)페닐]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드의 합성.**

[0477] 

[0478] 1,4-디옥산 (5.0 mL) 중 6-클로로-3-[2-(트리플루오로메톡시)페닐]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (240.0 mg, 0.54 mmol)의 용액에 사이클로프로판카르복스아미드 (138.3 mg, 1.63 mmol), BrettPhos (58.2 mg, 0.11 mmol), Cs_2CO_3 (529.6 mg, 1.63 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (49.1 mg, 0.05 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (5/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-[3-[2-(트리플루오로메톡시)페닐]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (155.0 mg, 58%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =492.2.

[0479] **단계 3: N-[3-[2-(트리플루오로메톡시)페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 8)의 합성**

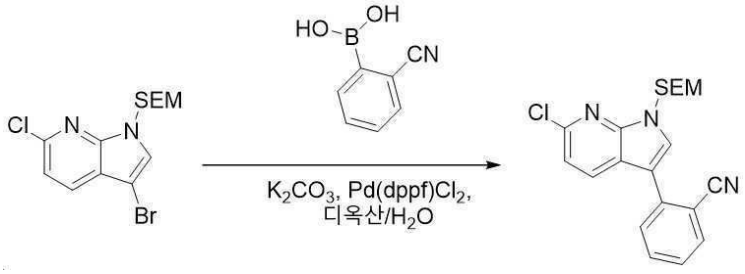
[0480] 

8

[0481] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 N-[3-[2-(트리플루오로메톡시)페닐]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (155.0 mg, 0.32 mmol)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 ACN/H_2O (5.0/3.0 mL)로 용해시켰다. 그 다음 K_2CO_3 (435.8 mg, 3.45 mmol)를 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30x150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B:ACN; 유속:60 mL/분; 구배:36% B에서 11분 후 56%로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 N-[3-[2-(트리플루오로메톡시)페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (13.7 mg, 12%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =362.1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.79 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 2H), 7.75 - 7.71 (m, 1H), 7.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 3H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 0.83 - 0.79 (m, 4H).

[0482] ***실시예 S9. 화합물 9***

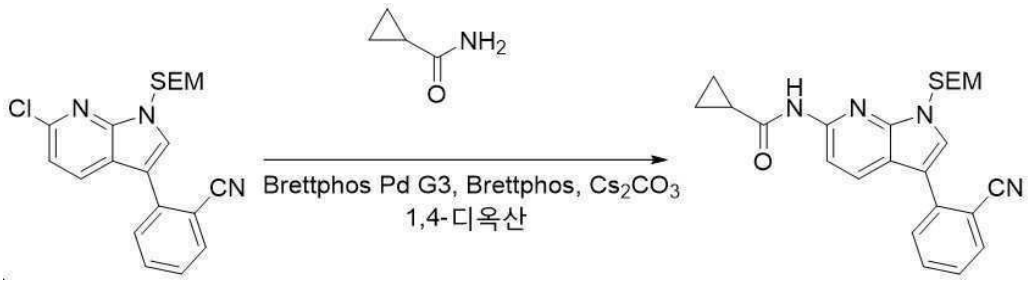
[0483] **단계 1: 2-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)벤조니트릴의 합성**



[0484]

[0485] 1,4-디옥산/H_2O (5.0/1.0 mL) 중 3-브로모-6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (300.0 mg, 0.83 mmol)의 용액에 2-시아노페닐보론산 (146.2 mg, 1.00 mmol), K_2CO_3 (343.9 mg, 2.49 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (60.7 mg, 0.08 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (65/35, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)벤조니트릴 (190.0 mg, 59%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =384.1.

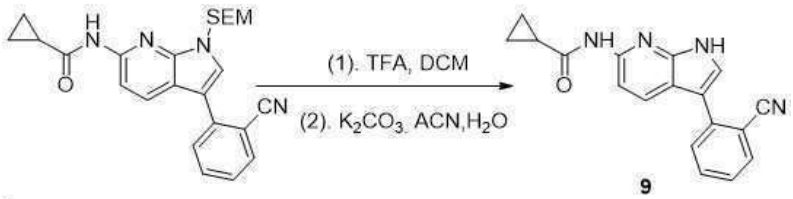
[0486] **단계 2: N-[3-(2-시아노페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 합성.**



[0487]

[0488] 1,4-디옥산 (5.0 mL) 중 2-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)벤조니트릴 (140.0 mg, 0.37 mmol)의 용액에 사이클로프로판카르복스아미드 (93.1 mg, 1.09 mmol), Cs_2CO_3 (356.4 mg, 1.09 mmol), Brettphos (39.14 mg, 0.07 mmol) 및 Brettphos Pd G3 (33.1 mg, 0.04 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (7/3, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-[3-(2-시아노페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (150.0 mg, 95%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =433.2.

[0489] **단계 3: N-[3-(2-시아노페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 9)의 합성**



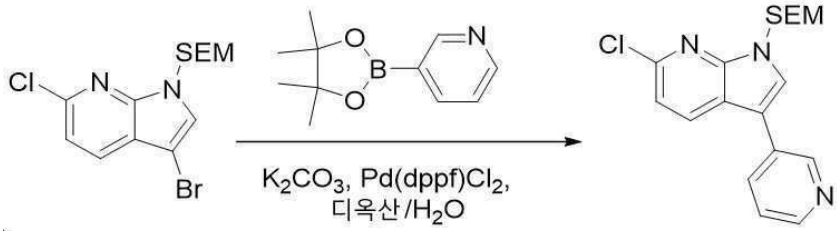
[0490]

[0491] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 N-[3-(2-시아노페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (150.0 mg, 0.35 mmol)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 1

시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 ACN/H_2O (5.0/1.0 mL)에 재용해시켰다. 그 다음 K_2CO_3 (239.6 mg, 1.73 mmol)를 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30x150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B:ACN; 유속:60 mL/분; 구배:25% B에서 11분 후 42% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 N-[3-(2-시아노페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (24.9 mg, 18%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =303.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.93 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 8.02 - 7.91 (m, 3H), 7.79 - 7.76 (m, 3H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 2.06 - 2.03 (m, 1H), 0.83 - 0.79 (m, 4H).

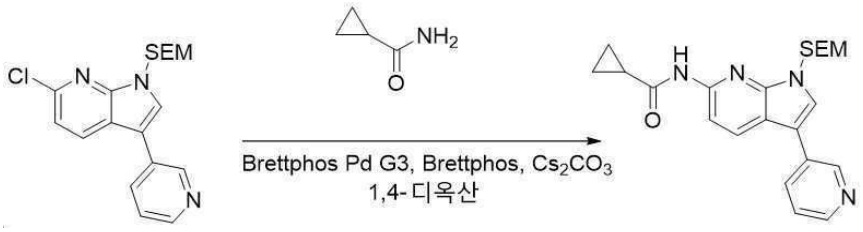
[0492] *실시예 S10. 화합물 10*

[0493] **단계 1: 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘의 합성.**

[0494] 

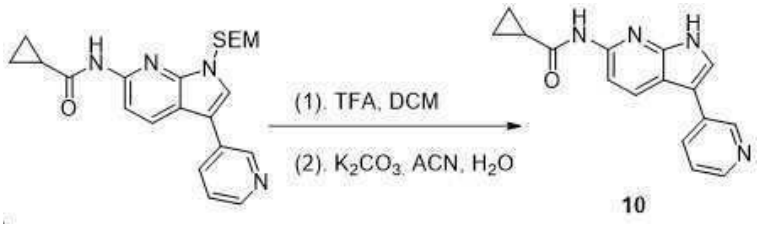
[0495] 1,4-디옥산/H_2O (5.0/1.0 mL) 중 3-브로모-6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (300.0 mg, 0.83 mmol)의 용액에 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (204.1 mg, 1.0 mmol), K_2CO_3 (343.9 mg, 2.49 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (60.7 mg, 0.08 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/9, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘 (290.0 mg, 97%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =360.1.

[0496] **단계 2: N-[3-(피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드의 합성**

[0497] 

[0498] 1,4-디옥산 (5.0 mL) 중 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘 (250.0 mg, 0.69 mmol)의 용액에 사이클로프로판카르복스아미드 (177.3 mg, 2.08 mmol), Cs_2CO_3 (678.9 mg, 2.08 mmol), Brettphos (74.6 mg, 0.14 mmol) 및 Brettphos Pd G3 (62.9 mg, 0.07 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (14/86, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-[3-(피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (200.0 mg, 70%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =409.2.

[0499] **단계 3: N-[3-(피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 10)의 합성**

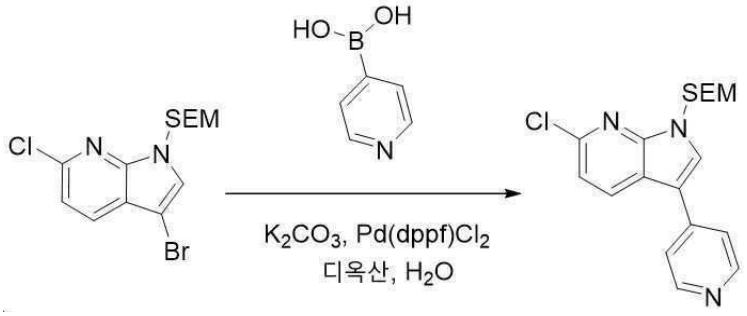


[0500]

[0501] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 N-[3-(피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (150.0 mg, 0.37 mmol)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 ACN/H_2O (5.0/1.0 mL)에 재용해시켰다. 그 다음 K_2CO_3 (253.7 mg, 1.84 mmol)를 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH F-페닐 OBD 컬럼, 19x250 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B:ACN; 유속:25 mL/분; 구배:32% B에서 7분 후 51% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 N-[3-(피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (18.3 mg, 18%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =279.2. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.82 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.97 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.13 - 8.11 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 2.19 - 1.90 (m, 1H), 0.84 - 0.80 (m, 4H).

[0502] ***실시예 S11. 화합물 11***

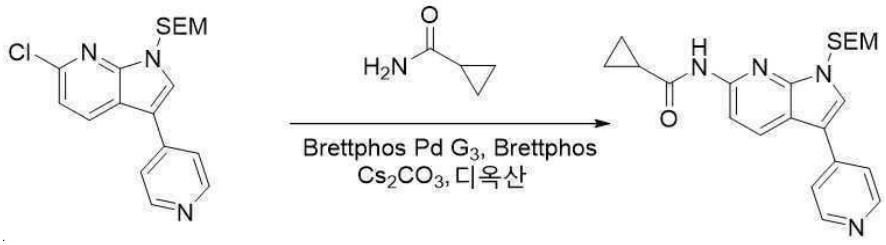
[0503] **단계 1: 4-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘의 합성.**



[0504]

[0505] 1,4-디옥산/H_2O (5.0/1.0 mL) 중 3-브로모-6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (280.0 mg, 0.77 mmol)의 용액에 피리딘-4-일보론산 (95.1 mg, 0.77 mmol), K_2CO_3 (320.9 mg, 2.32 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (113.3 mg, 0.16 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (70/30, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘 (114.0 mg, 41%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =360.1.

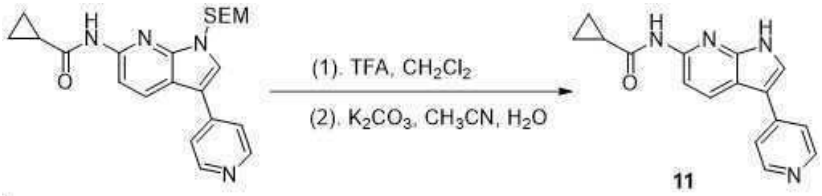
[0506] **단계 2: N-[3-(피리딘-4-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드의 합성**



[0507]

[0508] 디옥산 (8.0 mL) 중 4-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘 (120.0 mg, 0.33 mmol)의 용액에 사이클로프로판카르복스아미드 (141.9 mg, 1.67 mmol), BrettPhos (71.6 mg, 0.13 mmol), Cs_2CO_3 (325.9 mg, 1.00 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (60.5 mg, 0.07 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (64/36, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-[3-(피리딘-4-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (100.0 mg, 73%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =409.2.

[0509] **단계 3: N-[3-(피리딘-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 11)의 합성**

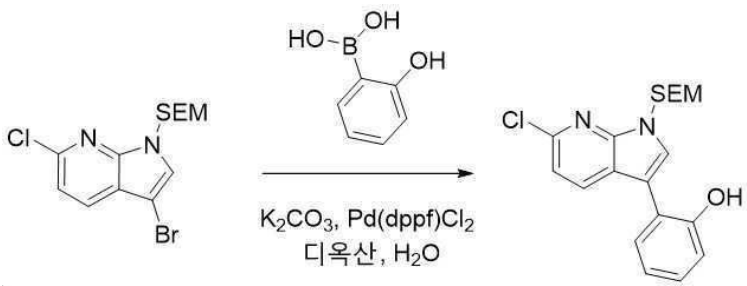


[0510]

[0511] DCM (3.0 mL) 중 N-[3-(피리딘-4-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (100.0 mg, 0.25 mmol)의 교반한 혼합물에 TFA (3.0 mL)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 ACN/H_2O (5.0/1.0 mL)에 재용해시켰다. 그 다음 K_2CO_3 (182.7 mg, 1.32 mmol)를 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH F-페닐 OBD 컬럼, 19x250 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B:ACN; 유속:25 mL/분; 구배:30% B에서 7분 후 60% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 N-[3-(피리딘-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (12.8 mg, 10%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =279.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.95 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.53 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 0.83 - 0.79 (m, 4H).

[0512] *실시예 S12. 화합물 12*

[0513] **단계 1: 2-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)페놀의 합성**

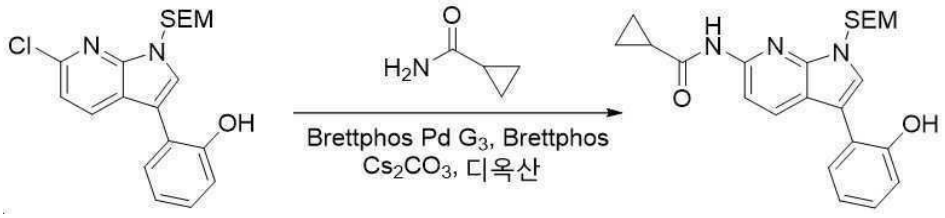


[0514]

[0515] 1,4-디옥산/H_2O (5.0/1.0 mL) 중 3-브로모-6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘

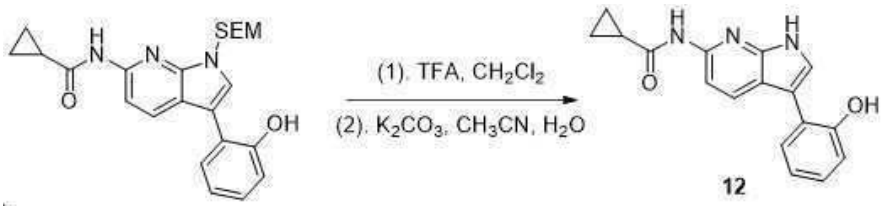
(280.0 mg, 0.77 mmol)의 용액에 2-하이드록시페닐보론산 (106.8 mg, 0.77 mmol), K_2CO_3 (320.9 mg, 2.32 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (113.3 mg, 0.16 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (89/11, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)페놀 (110.0 mg, 38%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =375.1.

[0516] **단계 2: N-[3-(2-하이드록시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드의 합성**

[0517] 

[0518] 디옥산 (8.0 mL) 중 2-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)페놀 (110.0 mg, 0.29 mmol)의 용액에 사이클로프로판카르복스아미드 (124.8 mg, 1.47 mmol), BrettPhos (63.0 mg, 0.12 mmol), Cs_2CO_3 (286.8 mg, 0.88 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (53.2 mg, 0.06 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (63/37, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-[3-(2-하이드록시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (52.0 mg, 42%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =424.2.

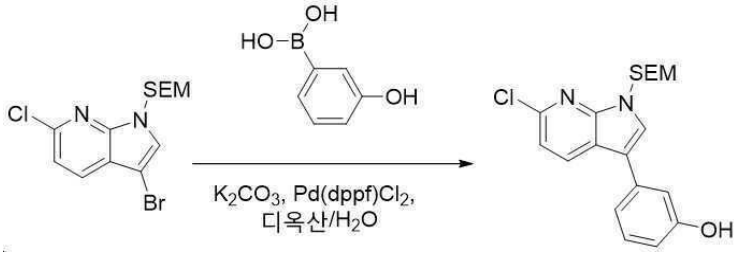
[0519] **단계 3: N-[3-(2-하이드록시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 12)의 합성**

[0520] 

[0521] DCM (3.0 mL) 중 N-[3-(2-하이드록시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (110.0 mg, 0.26 mmol)의 교반한 혼합물에 TFA (3.0 mL)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 ACN/H_2O (5.0/1.0 mL)에 재용해시켰다. 그 다음 K_2CO_3 (107.7 mg, 0.78 mmol)를 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30x150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B:ACN; 유속:60 mL/분; 구배:24% B에서 12분 후 35% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 N-[3-(2-하이드록시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (16.9 mg, 20%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =294.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.47 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 - 7.05 (m, 1H), 6.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.89 - 6.86 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 0.82 - 0.78 (m, 4H).

[0522] ***실시예 S13. 화합물 13***

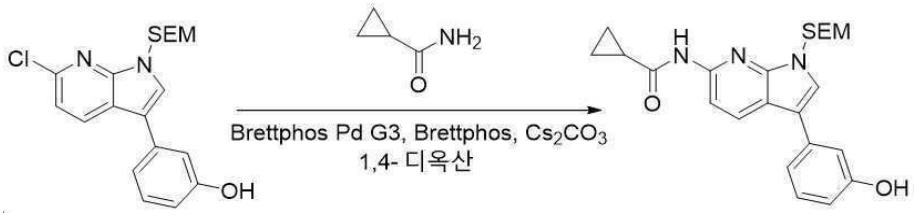
[0523] **단계 1: 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)페놀의 합성**



[0524]

[0525] 1,4-디옥산/H_2O (5.0/1.0 mL) 중 3-브로모-6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (300.0 mg, 0.83 mmol)의 용액에 3-하이드록시페닐보론산 (137.3 mg, 0.99 mmol), K_2CO_3 (343.9 mg, 2.49 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (60.7 mg, 0.08 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (88/12, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)페놀 (230.0 mg, 73%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =375.1.

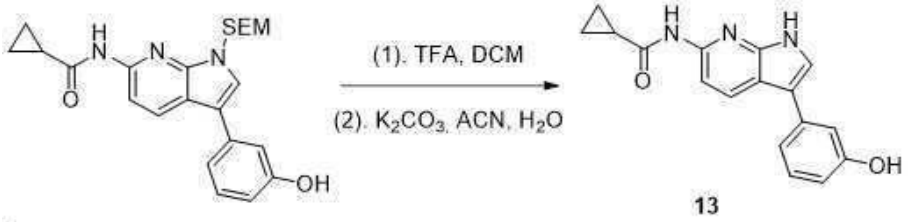
[0526] **단계 2: N-[3-(3-하이드록시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드의 합성**



[0527]

[0528] 1,4-디옥산 (5.0 mL) 중 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)페놀 (200.0 mg, 0.53 mmol)의 용액에 사이클로프로판카르복스아미드 (136.2 mg, 1.60 mmol), Cs_2CO_3 (521.4 mg, 1.60 mmol), Brettphos (57.3 mg, 0.11 mmol) 및 Brettphos Pd G3 (48.4 mg, 0.05 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (7/3, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-[3-(3-하이드록시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (220.0 mg, 97%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =424.2.

[0529] **단계 3: N-[3-(3-하이드록시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 13)의 합성**



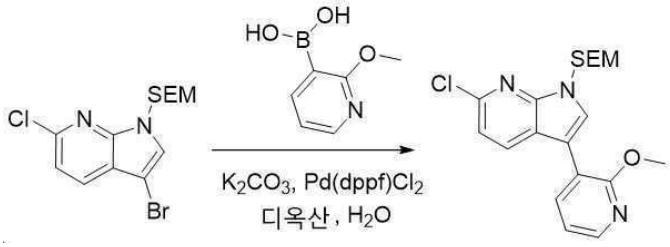
[0530]

[0531] CH_2Cl_2/TFA (5.0 mL/5.0 mL) 중 N-[3-(3-하이드록시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (170.0 mg, 0.40 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 ACN/H_2O (5.0/1.0 mL)에 재용해시켰다. 그 다음 K_2CO_3 (554.7 mg, 4.01 mmo

l)를 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30x150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B:ACN; 유속:60 mL/분; 구배:29% B에서 8분 후 32% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 N-[3-(3-하이드록시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (34.0 mg, 28%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =294.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.62 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 7.14 - 7.11 (m, 2H), 6.67 - 6.63 (m, 1H), 2.08 - 2.03 (m, 1H), 0.83 - 0.79 (m, 4H).

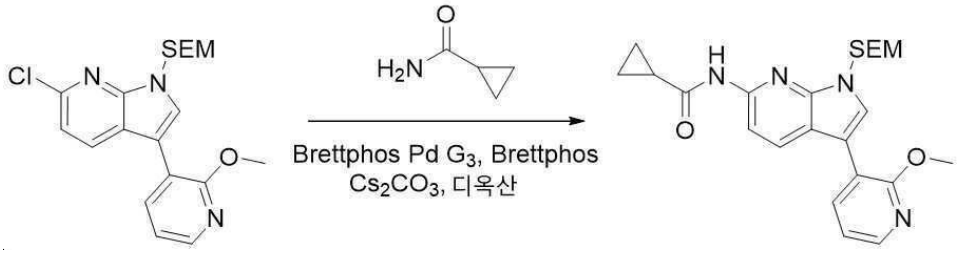
[0532] *실시예 S14. 화합물 14*

[0533] **단계 1: 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-메톡시피리딘의 합성**

[0534] 

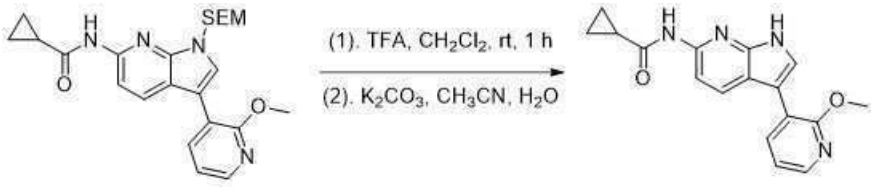
[0535] 1,4-디옥산/ H_2O (10.0/2.0 mL) 중 3-브로모-6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (500.0 mg, 1.38 mmol)의 용액에 2-메톡시피리딘-3-일보론산 (211.4 mg, 1.38 mmol), K_2CO_3 (57.3 mg, 0.42 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (112.9 mg, 0.14 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc (80/20, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-메톡시피리딘 (250.0 mg, 46%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =390.1.

[0536] **단계 2: N-(3-(2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드의 합성.**

[0537] 

[0538] 1,4-디옥산 (8.0 mL) 중 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-메톡시피리딘 (235.0 mg, 0.60 mmol)의 용액에 사이클로프로판카르복스아미드 (205.2 mg, 2.41 mmol), BrettPhos (64.7 mg, 0.12 mmol), Cs_2CO_3 (589.0 mg, 1.81 mmol) 및 Brettphos Pd G3 (54.6 mg, 0.06 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에테르/에틸 아세테이트 (75/25, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-(3-(2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (250.0 mg, 94%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =439.2.

[0539] **단계 3: N-[3-(2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 14)의 합성**



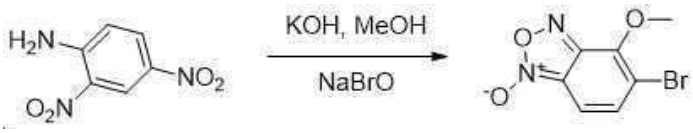
14

[0540]

[0541] CH_2Cl_2 (2.0 mL) 중 N-[3-(2-메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (250.0 mg, 0.57 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 ACN (6.0 mL) 및 H_2O (0.5 mL)에 재용해시켰다. 그 다음 K_2CO_3 (393.9 mg, 2.85 mmol)를 혼합물에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 에테르/에틸 아세테이트 (82/18, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제한 후 다음 조건 (컬럼: YMC-Actus Triart C18 컬럼, 30X250 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 26% B에서 10분 후 56% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 N-[3-(2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (51.0 mg, 29%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 309.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.68 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.11 - 8.07 (m, 2H), 8.01 - 7.91 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.08 - 2.01 (m, 1H), 0.87 - 0.79 (m, 4H).

[0542] *실시예 S15. 화합물 15*

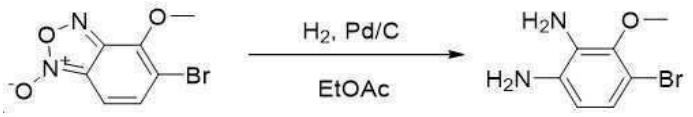
[0543] **단계 1: 5-브로모-4-메톡시-2,1,3-벤즈옥사디아졸-1-이움-1-올레이트의 합성**



[0544]

[0545] MeOH (1.0 L) 중 2,4-디니트로아닐린 (10.0 g, 54.61 mmol) 및 KOH (9.2 g, 163.80 mmol)의 혼합물에 H_2O (1.0 L) 중 수산화칼륨 (64.9 g, 546.12 mmol)의 용액을 50℃에서 N_2 하에 적가했다. 생성된 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응을 실온으로 냉각시킨 후 여과했다. 침전된 고체를 수집하고 건조하여 5-브로모-4-메톡시-2,1,3-벤즈옥사디아졸-1-이움-1-올레이트 (2.1 g, 16%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =244.9.

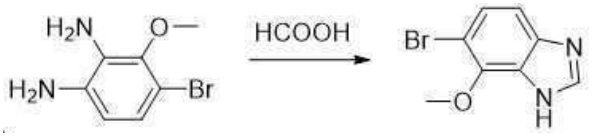
[0546] **단계 2: 4-브로모-3-메톡시벤젠-1,2-디아민의 합성**



[0547]

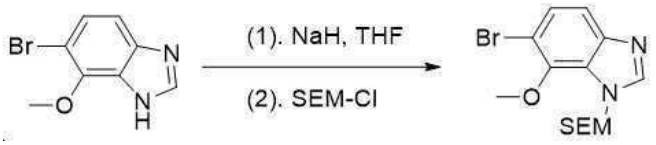
[0548] EtOAc (30.0 mL) 중 5-브로모-4-메톡시-2,1,3-벤즈옥사디아졸-1-이움-1-올레이트 (1.2 g, 4.90 mmol)의 용액에 Pd/C (0.1 g, 건조)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 H_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 4-브로모-3-메톡시벤젠-1,2-디아민 (623.0 mg, 조질)을 갈색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =217.0.

[0549] **단계 3: 5-브로모-4-메톡시-3H-1,3-벤조디아졸의 합성.**

[0550] 

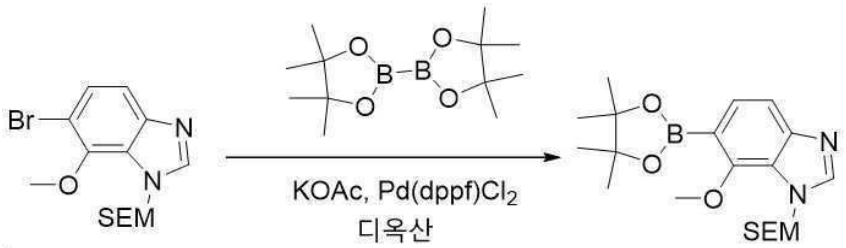
[0551] HCOOH (10.0 mL) 중 4-브로모-3-메톡시벤젠-1,2-디아민 (623.0 mg, 2.87 mmol)의 용액을 100℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응을 H_2O로 희석했다. NaOH (aq.)를 사용하여 혼합물의 pH 값을 8로 조정한 후 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-4-메톡시-3H-1,3-벤조디아졸 (495.0 mg, 75%)을 적색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =227.0.

[0552] **단계 4: 6-브로모-7-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸의 합성**

[0553] 

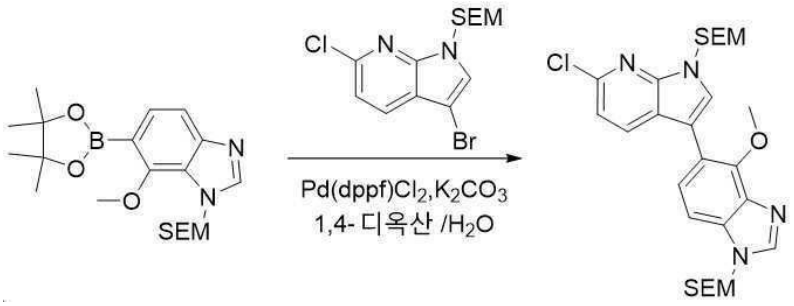
[0554] THF (20.0 mL) 중 5-브로모-4-메톡시-3H-1,3-벤조디아졸 (710.0 mg, 3.13 mmol)의 용액에 NaH (375.2 mg, 60 %)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반했다. 그 다음 SEM-Cl (782.0 mg, 4.69 mmol)를 혼합물에 0℃에서 N_2 하에 적가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응을 H_2O로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 6-브로모-7-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸 (790.0 mg, 조질)을 흑색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =357.1.

[0555] **단계 5: 7-메톡시-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸의 합성.**

[0556] 

[0557] 디옥산 (20.0 mL) 중 6-브로모-7-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸 (740.0 mg, 2.07 mmol)의 용액에 비스(피나콜라토)디보론 (1577.7 mg, 6.21 mmol), KOAc (609.7 mg, 6.21 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (169.1 mg, 0.21 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 85℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (6/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 7-메톡시-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸 (270.0 mg, 32%)을 담황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =405.2.

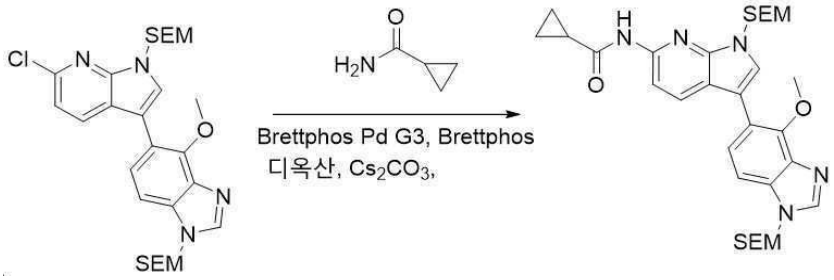
[0558] **단계 6: 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸의 합성.**



[0559]

[0560] 디옥산/H_2O (10.0 mL/2.0 mL) 중 7-메톡시-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸 (405.0 mg, 1.00 mmol)의 용액에 3-브로모-6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (301.9 mg, 0.84 mmol), K_2CO_3 (346.0 mg, 2.50 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (68.2 mg, 0.08 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸 (140.0 mg, 30%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =559.2.

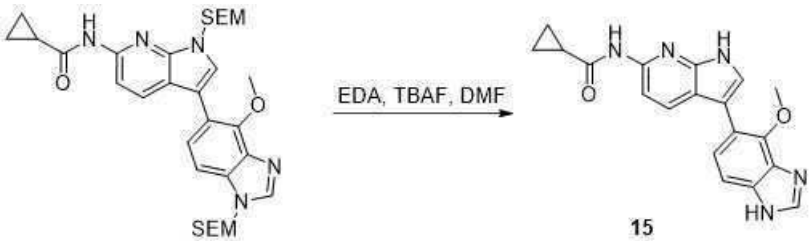
[0561] **단계 7: N-[3-(4-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드의 합성.**



[0562]

[0563] 1,4-디옥산 (6.0 mL) 중 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸 (122.0 mg, 0.22 mmol)의 용액에 사이클로프로판카르복스아미드 (92.8 mg, 1.09 mmol), BrettPhos (23.4 mg, 0.04 mmol), Cs_2CO_3 (213.2 mg, 0.65 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (19.7 mg, 0.02 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 마이크로파 방사선으로 120℃에서 1.5시간 동안 조사했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-[3-(4-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (109.0 mg, 82%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =608.3.

[0564] **단계 8: N-[3-(4-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 15)의 합성**

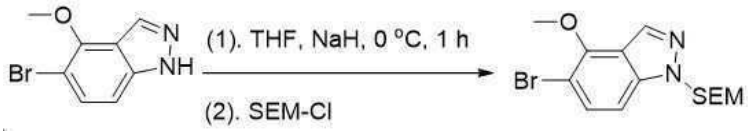


[0565]

[0566] DMF (5.0 mL) 중 N-[3-(4-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (109.0 mg, 0.18 mmol)의 용액에 에탄-1,2-디아민 (53.8 mg, 0.90 mmol) 및 TBAF (0.5 mL, 0.01 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 컬럼: (Xselect CSH OBD 컬럼 30x150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 16% B에서 6분 후 38% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 N-[3-(4-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (9.1 mg, 15%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =348.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12.49 (s, 1H), 11.47 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.21 - 8.18 (m, 1H), 7.97 - 7.87 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.36 - 7.33 (m, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.66 (s, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 0.83 - 0.79 (m, 4H).

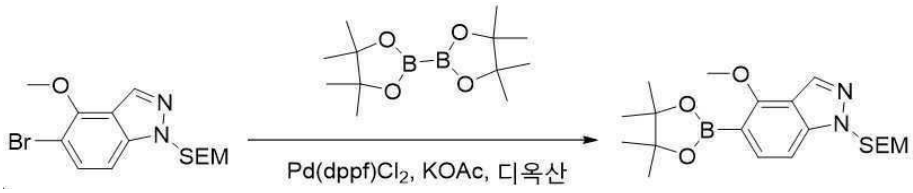
[0567] *실시예 S16. 화합물 16*

[0568] **단계 1: 5-브로모-4-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]인다졸의 합성.**

[0569] 

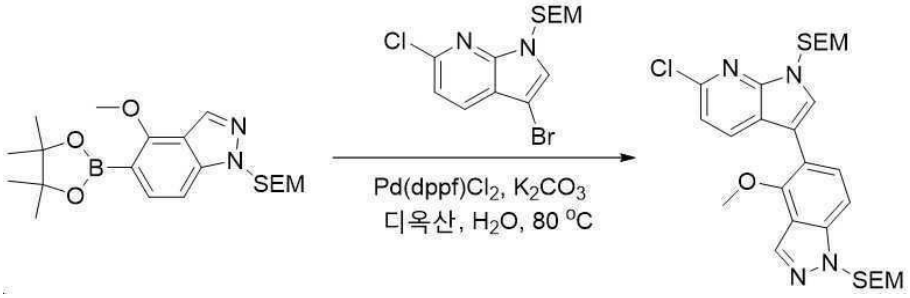
[0570] THF (10.0 mL) 중 5-브로모-4-메톡시-1H-인다졸 (1.0 g, 4.40 mmol)의 혼합물에 NaH (0.3 g, 60%)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반했다. 그 다음 SEM-Cl (1.1 g, 6.62 mmol)를 혼합물을 0℃에서 적가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (3/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-4-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]인다졸 (2.5 g, 조질)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 357.1.

[0571] **단계 2: 4-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시] 메틸]인다졸의 합성.**

[0572] 

[0573] 디옥산 (30.0 mL) 중 5-브로모-4-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]인다졸 (2.4 g, 6.71 mmol) 및 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란) (5.1 g, 20.16 mmol)의 혼합물에 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.5 g, 0.67 mmol) 및 KOAc (1.9 g, 20.17 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (3/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시] 메틸]인다졸 (750.0 mg, 27%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =405.2.

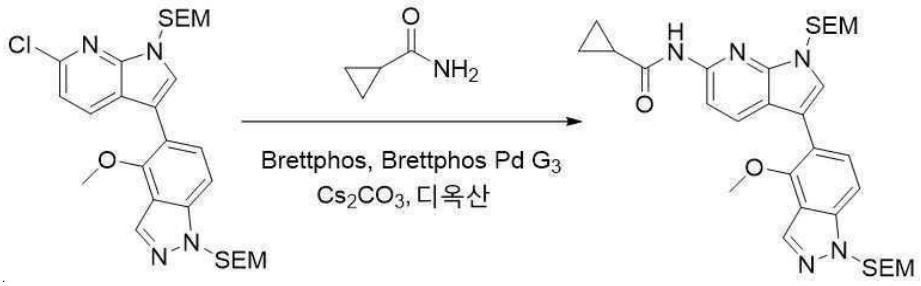
[0574] **단계 3: 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸] 인다졸의 합성**



[0575]

[0576] 디옥산/H_2O (10.0/1.0 mL) 중 4-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]인다졸 (660.0 mg, 1.63 mmol) 및 3-브로모-6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (400.0 mg, 1.11 mmol)의 혼합물에 $Pd(dppf)Cl_2$ (90.0 mg, 0.11 mmol) 및 K_2CO_3 (460.0 mg, 3.33 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (2/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸] 인다졸 (330.0 mg, 36%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =559.2.

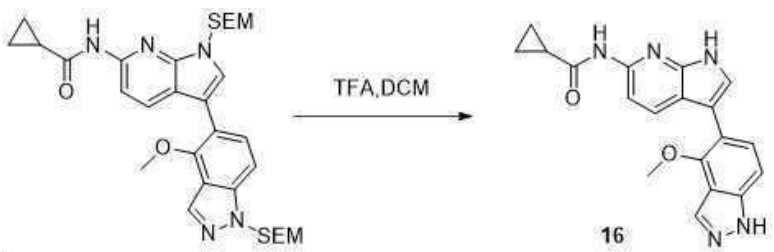
[0577] **단계 4: N-[3-(4-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]인다졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드의 합성.**



[0578]

[0579] 디옥산 (5.0 mL) 중 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]인다졸 (300.0 mg, 0.53 mmol) 및 사이클로프로판카르복스아미드 (182.6 mg, 2.14 mmol)의 혼합물에 BrettPhos Pd G3 (48.6 mg, 0.05 mmol), BrettPhos (57.5 mg, 0.10 mmol) 및 Cs_2CO_3 (699.1 mg, 2.14 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (3/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-[3-(4-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]인다졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (220.0 mg, 67%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =608.3.

[0580] **단계 5: N-[3-(4-메톡시-1H-인다졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 16)의 합성**

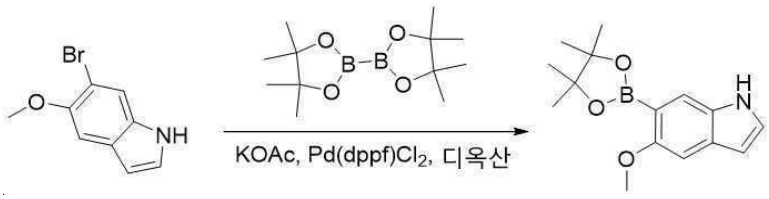


[0581]

[0582] DCM (3.0 mL) 중 N-[3-(4-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]인다졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (190.0 mg, 0.31 mmol)의 혼합물에 TFA (1.0 mL)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN/H_2O (5.0/1.0 mL)에 재용해시켰다. 그 다음 K_2CO_3 (500.0 mg, 3.62 mmol)를 혼합물에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: YMC-Actus Triart C18, 30x150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B:ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 28% B에서 7분 후 48% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 N-[3-(4-메톡시-1H-인다졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (17.1 mg, 15%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =348.1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 13.22 (s, 1H), 11.35 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.88 - 7.74 (m, 3H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 0.87 - 0.79 (m, 4H).

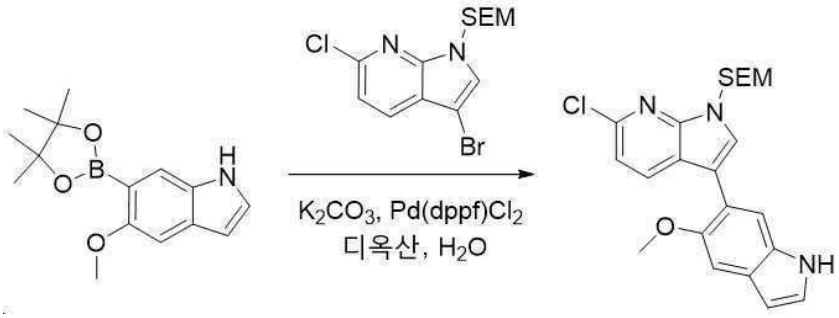
[0583] *실시예 S17. 화합물 17*

[0584] **단계 1: 5-메톡시-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌의 합성**

[0585] 

[0586] 1,4-디옥산 (8.0 mL) 중 6-브로모-5-메톡시-1H-인돌 (1.0 g, 4.42 mmol)의 용액에4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란) (3.4 g, 13.27 mmol), KOAc (1.3 g, 13.22 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.4 g, 0.44 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (90/10, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-메톡시-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌 (900.0 mg, 74%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =274.2.

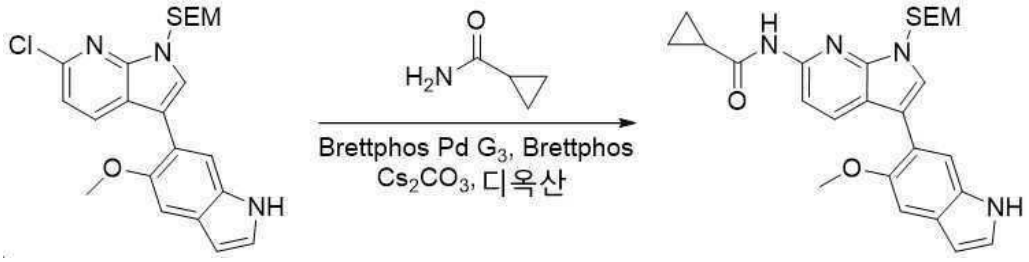
[0587] **단계 2: 6-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-메톡시-1H-인돌의 합성.**

[0588] 

[0589] 1,4-디옥산/H_2O (5.0/1.0 mL) 중 5-메톡시-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌 (350.0 mg, 1.28 mmol)의 용액에 3-브로모-6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (579.4 mg, 1.28 mmol), K_2CO_3 (531.3 mg, 3.84 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (104.6 mg, 0.13 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (89/11, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-메톡시-1H-인돌

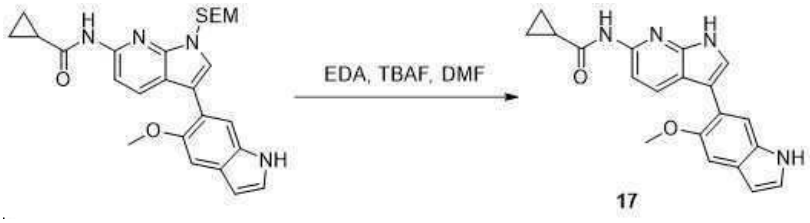
(200.0 mg, 36%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =428.1.

[0590] **단계 3: N-[3-(5-메톡시-1H-인돌-6-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드의 합성.**

[0591] 

[0592] 디옥산 (3.0 mL) 중 6-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-메톡시-1H-인돌 (180.0 mg, 0.42 mmol)의 용액에 사이클로프로판카르복스아미드 (143.1 mg, 1.68 mmol), BrettPhos (90.3 mg, 0.17 mmol), Cs_2CO_3 (411.1 mg, 1.26 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (76.2 mg, 0.08 mmol) 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (81/19, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-[3-(5-메톡시-1H-인돌-6-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (159.0 mg, 79%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =477.2.

[0593] **단계 4: N-[3-(5-메톡시-1H-인돌-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 17)의 합성**

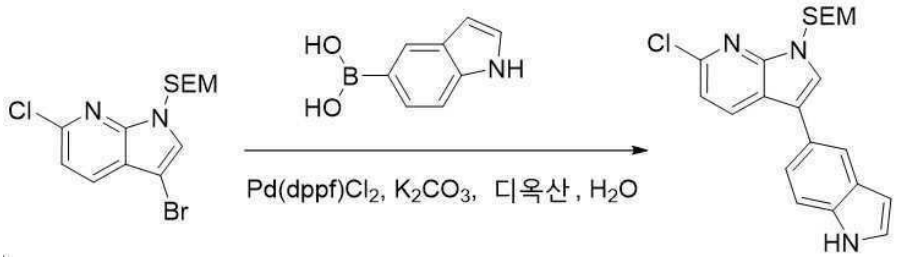
[0594] 

17

[0595] DMF (2.0 mL) 중 N-[3-(5-메톡시-1H-인돌-6-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (150.0 mg, 0.31 mmol)의 용액에EDA (94.5 mg, 1.57 mmol) 및 TBAF (246.8 mg, 0.94 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30x150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (0.1% FA), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 27% B에서 8분 후 54% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 N-[3-(5-메톡시-1H-인돌-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (14.9 mg, 14%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =347.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.43 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.07 - 2.03 (m, 1H), 0.83 - 0.77 (m, 4H).

[0596] ***실시예 S18. 화합물 18***

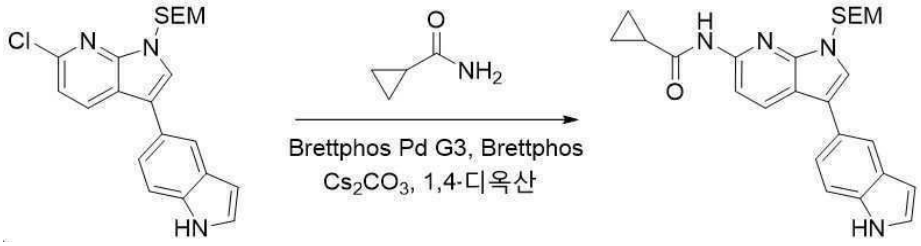
[0597] **단계 1: 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-1H-인돌의 합성**



[0598]

[0599] 1,4-디옥산/H_2O (5.0/1.0 mL) 중 3-브로모-6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (500.0 mg, 1.38 mmol)의 용액에 1H-인돌-5-일보론산 (222.5 mg, 1.38 mmol), K_2CO_3 (573.1 mg, 4.15 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (225.7 mg, 0.27 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (84/16, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-1H-인돌 (220.0 mg, 40%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =398.1.

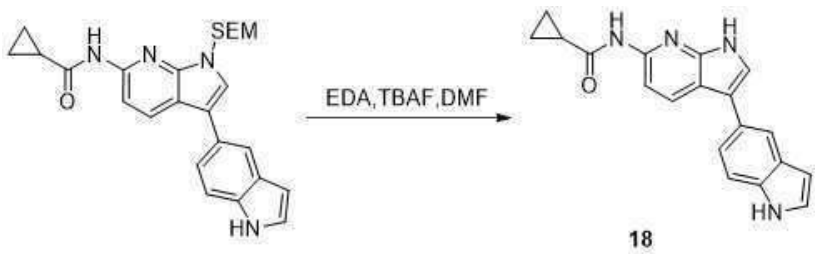
[0600] **단계 2: N-[3-(1H-인돌-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드의 합성.**



[0601]

[0602] 디옥산 (3.0 mL) 중 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-1H-인돌 (200.0 mg, 0.50 mmol)의 용액에 사이클로프로판카르복스아미드 (128.3 mg, 1.51 mmol), BrettPhos (107.9 mg, 0.20 mmol), Cs_2CO_3 (491.2 mg, 1.51 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (91.1 mg, 0.10 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (79/21, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-[3-(1H-인돌-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (150.0 mg, 66%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =447.2.

[0603] **단계 3: N-[3-(1H-인돌-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 18)의 합성**



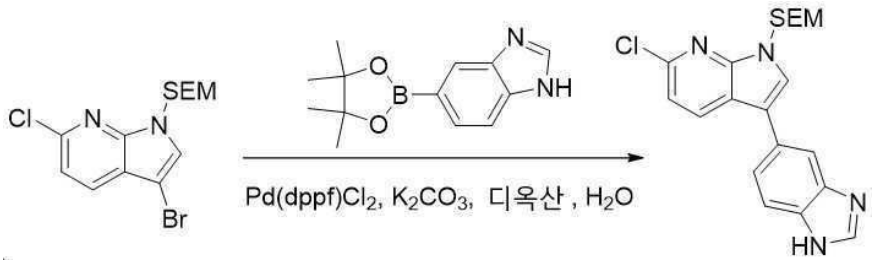
[0604]

[0605] DMF (2.0 mL) 중 N-[3-(1H-인돌-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (100.0 mg, 0.22 mmol)의 용액에 EDA (40.4 mg, 0.67 mmol) 및 TBAF (292.7 mg, 1.12 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합

물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30x150 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (0.1% FA), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 27% B에서 9분 후 49% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 N-[3-(1H-인돌-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (26.7 mg, 38%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =317.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.45 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 2.07 - 2.03 (m, 1H), 0.83 - 0.79 (m, 4H).

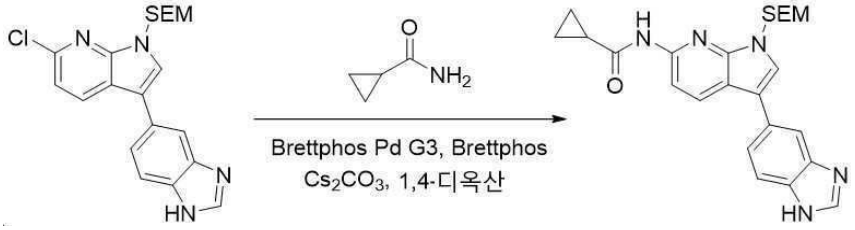
[0606] *실시예 S19. 화합물 19*

[0607] **단계 1: 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-1H-1,3-벤조디아졸의 합성.**

[0608] 

[0609] 1,4-디옥산/ H_2O (5.0/1.0 mL) 중 3-브로모-6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (500.0 mg, 1.38 mmol)의 용액에 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-1,3-벤조디아졸 (404.9 mg, 1.66 mmol), K_2CO_3 (573.1 mg, 4.15 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (112.9 mg, 0.14 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트 /MeOH (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-1H-1,3-벤조디아졸 (280.0 mg, 50 %)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =399.1.

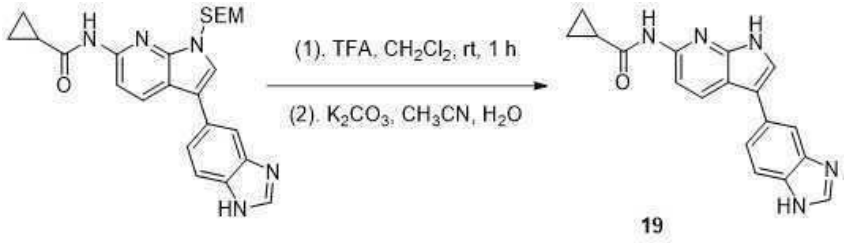
[0610] **단계 2: N-[3-(1H-1,3-벤조디아졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드의 합성.**

[0611] 

[0612] 1,4-디옥산 (10.0 mL) 중 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-1H-1,3-벤조디아졸 (280.0 mg, 0.70 mmol)의 용액에 사이클로프로판카르복스아미드 (1194.5 mg, 14.04 mmol), BrettPhos (75.34 mg, 0.14 mmol), Cs_2CO_3 (686.0 mg, 2.10 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (63.6 mg, 0.07 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 마이크로파 방사선으로 120℃에서 1.5시간 동안 조사했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/MeOH (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-[3-(1H-1,3-벤조디아졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (250.0 mg, 79%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =448.2.

[0613] **단계 3: N-[3-(1H-1,3-벤조디아졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (화합물**

19)의 합성

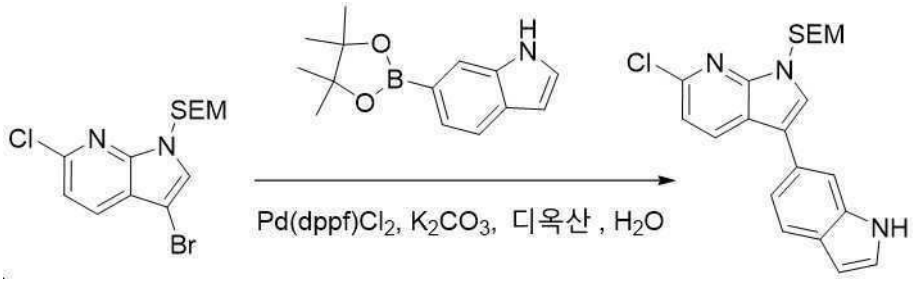


[0614]

[0615] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 N-[3-(1H-1,3-벤조디아졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (400.0 mg, 0.89 mmol)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 ACN/H_2O (10.0/2.0 mL)에 재용해시켰다. 그 다음 K_2CO_3 (1235.0 mg, 8.94 mmol)를 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: YMC-Actus Triart C18, 30x250 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 15% B에서 10분 후 45% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 N-[3-(1H-1,3-벤조디아졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (9.0 mg, 3%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =318.1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12.41 - 12.35 (m, 1H), 11.59 - 11.55 (m, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.25 - 8.19 (m, 2H), 7.97 - 7.54 (m, 5H), 2.08 - 2.03 (m, 1H), 0.84 - 0.79 (m, 4H).

[0616] *실시예 S20. 화합물 20*

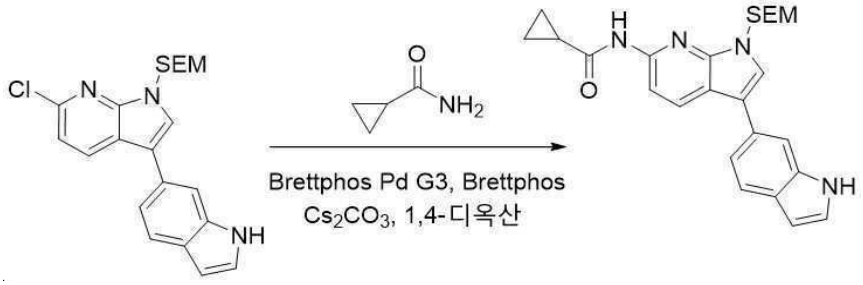
[0617] **단계 1: 6-클로로-3-(1H-인돌-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성.**



[0618]

[0619] 디옥산/H_2O (8.0/2.0 mL) 중 3-브로모-6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (500.0 mg, 1.38 mmol)의 용액에 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌 (336.0 mg, 1.38 mmol), K_2CO_3 (573.1 mg, 4.15 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (101.1 mg, 0.14 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (5/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-(1H-인돌-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (160.0 mg, 29%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =398.1.

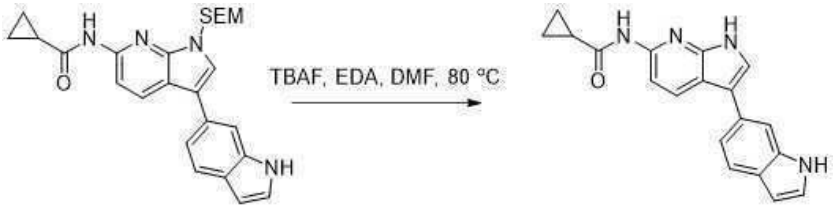
[0620] **단계 2: N-(3-(1H-인돌-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드의 합성.**



[0621]

[0622] 1,4-디옥산 (10.0 mL) 중 6-클로로-3-(1H-인돌-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (160.0 mg, 0.40 mmol)의 용액에 사이클로프로판카르복스아미드 (684.3 mg, 8.04 mmol), Cs_2CO_3 (393.0 mg, 1.21 mmol) 및 Brettphos (43.2 mg, 0.08 mmol), BrettPhos Pd G3 (36.4 mg, 0.04 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (6/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-(3-(1H-인돌-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (130.0 mg, 72%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =447.2.

[0623] **단계 3: N-(3-(1H-인돌-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 20)의 합성**



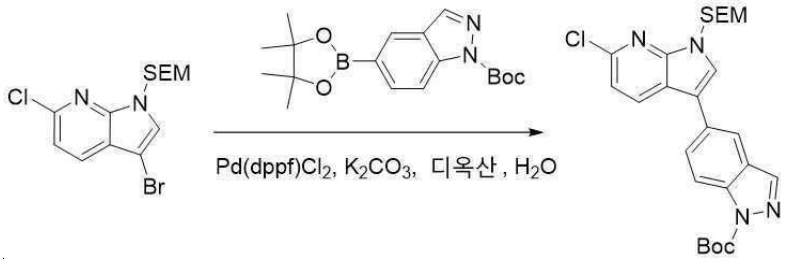
20

[0624]

[0625] DMF (5.0 mL) 중 N-(3-(1H-인돌-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (100.0 mg, 0.22 mmol)의 용액에 TBAF (0.6 mL) 및 EDA (67.2 mg, 1.12 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 H_2O 중 5 내지 100% CH_3CN를 사용하여 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제한 후 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 30% B에서 8분 후 57% B로; 220 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 N-(3-(1H-인돌-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (1.4 mg, 1%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =317.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.53 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 - 7.33 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 0.84 - 0.79 (m, 4H).

[0626] *실시예 S21. 화합물 21*

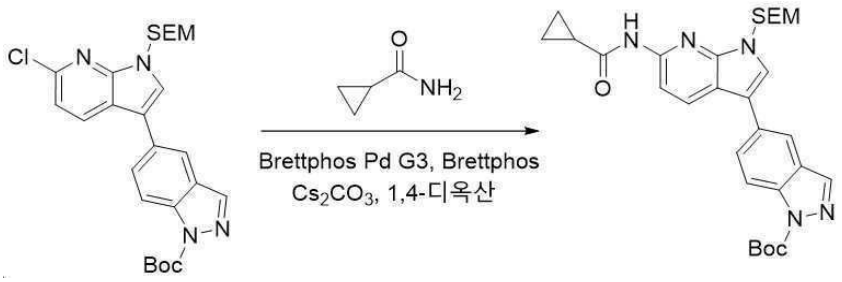
[0627] **단계 1: tert-부틸 5-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-1H-인다졸-1-카르복실레이트의 합성.**



[0628]

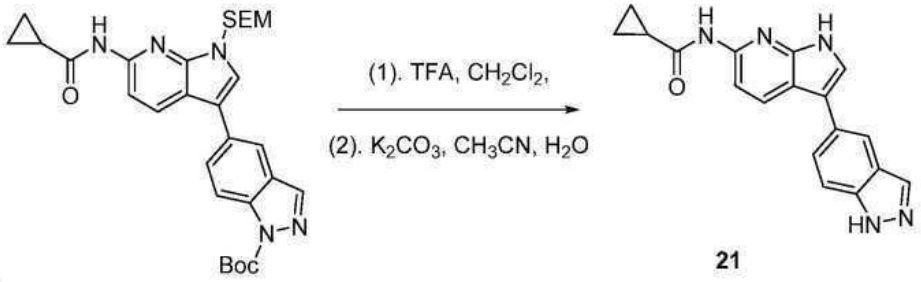
[0629] 디옥산/H_2O (8.0/2.0 mL) 중 3-브로모-6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (500.0 mg, 1.38 mmol)의 용액에 tert-부틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)인다졸-1-카르복실레이트 (475.8 mg, 1.38 mmol), K_2CO_3 (573.1 mg, 4.15 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (101.1 mg, 0.14 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (5/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 5-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-1H-인다졸-1-카르복실레이트 (140.0 mg, 20%)를 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =499.2.

[0630] **단계 2: tert-부틸 5-(6-(사이클로프로판카르복스아미도)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-1H-인다졸-1-카르복실레이트의 합성.**

[0631] 

[0632] 1,4-디옥산 (10.0 mL) 중 tert-부틸 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)인다졸-1-카르복실레이트 (110.0 mg, 0.22 mmol)의 용액에 사이클로프로판카르복스아미드 (375.2 mg, 4.41 mmol), Cs_2CO_3 (215.4 mg, 0.66 mmol), Brettphos (23.7 mg, 0.04 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (20.0 mg, 0.02 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (5/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 5-(6-(사이클로프로판카르복스아미도)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-1H-인다졸-1-카르복실레이트 (110.0 mg, 91%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =548.3.

[0633] **단계 3: N-(3-(1H-인다졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 21)의 합성**

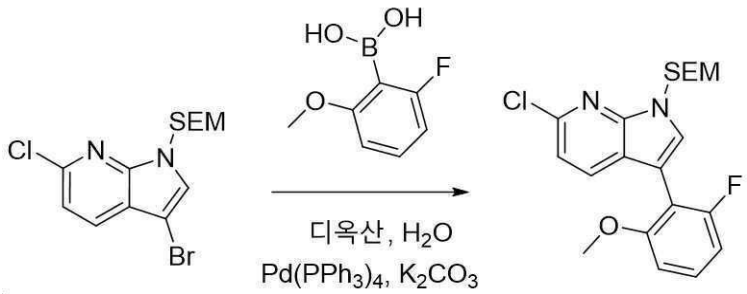
[0634] 

[0635] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 tert-부틸 5-(6-(사이클로프로판카르복스아미도)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-1H-인다졸-1-카르복실레이트 (110.0 mg, 0.20 mmol,)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN/H_2O (20.0/20.0 mL)에 재용해시켰다. 그 다음 K_2CO_3 (277.6 mg, 2.00 mmol)를 혼합물에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에

농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/2, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제한 후 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 25% B에서 8분 후 39% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 N-[3-(1H-인다졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (9.3 mg, 14%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =318.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.02 (s, 1H), 11.58 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.09 - 8.05 (m, 2H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74 - 7.71 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 0.85 - 0.80 (m, 4H).

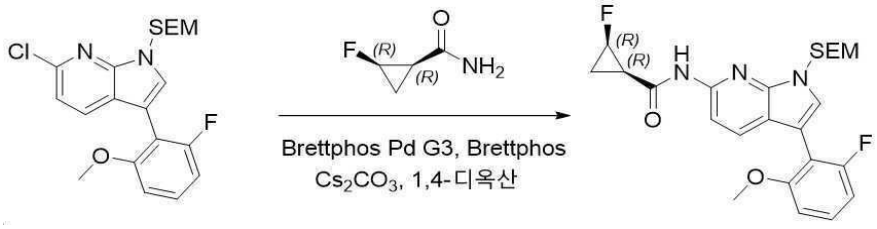
[0636] *실시예 S22. 화합물 22*

[0637] **단계 1: 6-클로로-3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘의 합성.**

[0638] 

[0639] 1,4-디옥산/ H_2O (8.0/2.0 mL) 중 3-브로모-6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (500.0 mg, 1.38 mmol)의 용액에 2-플루오로-6-메톡시페닐보론산 (281.9 mg, 1.66 mmol), K_2CO_3 (382.1 mg, 2.76 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (159.7 mg, 0.14 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (5/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (220.0 mg, 39%)을 갈색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =407.1.

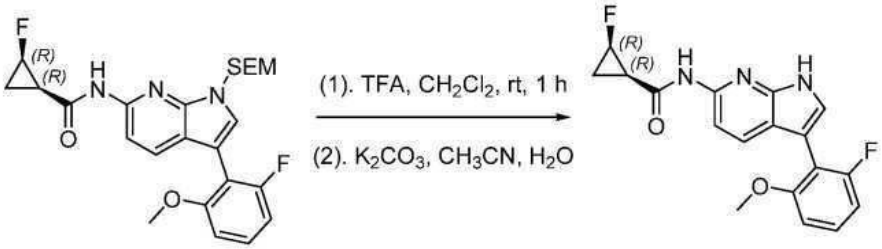
[0640] **단계 2: (1R,2R)-2-플루오로-N-[3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성.**

[0641] 

[0642] 1,4-디옥산 (6.0 mL) 중 6-클로로-3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (250.0 mg, 0.61 mmol)의 용액에 (1R,2R)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (316.7 mg, 3.07 mmol), BrettPhos (66.0 mg, 0.12 mmol), Cs_2CO_3 (600.5 mg, 1.84 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (55.7 mg, 0.06 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 120℃에서 1.5시간 동안 N_2 하에 마이크로파 방사선으로 조사했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 에테르/에틸 아세테이트 (3/2, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1R,2R)-2-플루오로-N-[3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (146.0 mg, 50%)를 황갈색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =474.2.

[0643] **단계 3: (1R,2R)-2-플루오로-N-[3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-**

카르복스아미드 (화합물 22)의 합성



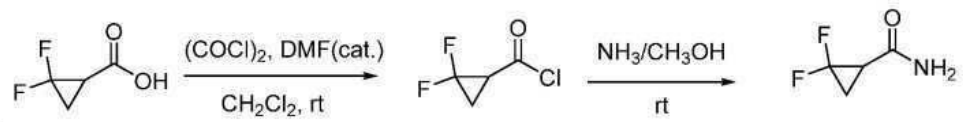
22

[0644]

[0645] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 (1R,2R)-2-플루오로-N-[3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (146.0 mg, 0.31 mmol)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 혼합물을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 ACN/H_2O (10.0/2.0 mL)에 재용해시켰다. 그 다음 K_2CO_3 (426.1 mg, 3.08 mmol)를 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 여과시켰다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30X150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 31% B에서 10분 후 61% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1R,2R)-2-플루오로-N-[3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (10.8 mg, 10%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =344.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.67 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 7.88 - 7.86 (m, 1H), 7.70 - 7.68 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 2H), 5.03 - 4.82 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 1H), 1.71 - 1.63 (m, 1H), 1.20 - 1.05 (m, 1H).

[0646] *실시예 S23. 화합물 23*

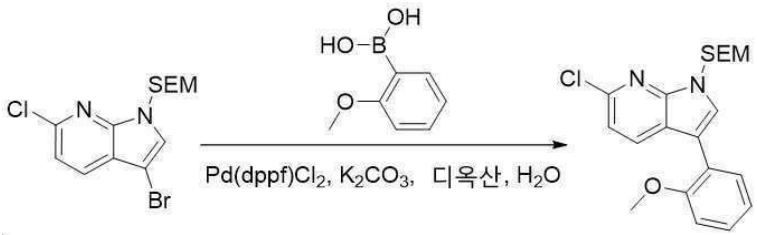
[0647] **단계 1: 2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성.**



[0648]

[0649] DCM (10.0 mL) 중 2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카르복실산 (800.0 mg, 6.55 mmol)의 용액에 DMF (0.1 mL) 및 옥살릴 클로라이드 (998.1 mg, 7.86 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 그 다음 NH_3(g)/MeOH (10.0 mL, 7 mol/L)를 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 추가로 0.5시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (790.0 mg, 조질)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =122.0.

[0650] **단계 2: 6-클로로-3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘의 합성.**

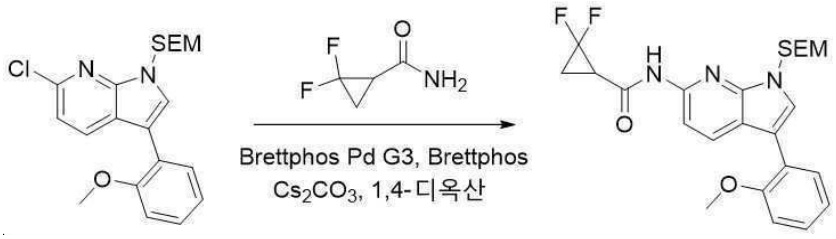


[0651]

[0652] 1,4-디옥산/H_2O (20.0/4.0 mL) 중 3-브로모-6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (500.0 mg, 1.38 mmol)의 용액에 2-메톡시페닐보론산 (252.1 mg, 1.66 mmol), K_2CO_3 (573.1 mg, 4.15 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (112.9 mg, 0.14 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황

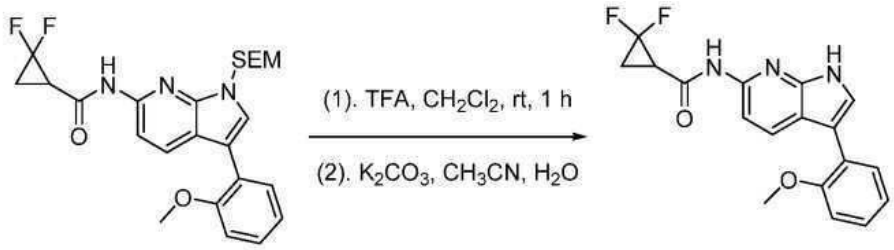
산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (230.0 mg, 42%)을 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =389.1.

[0653] **단계 3: 2,2-디플루오로-N-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성.**

[0654] 

[0655] 1,4-디옥산 (6.0 mL) 중 6-클로로-3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (170.0 mg, 0.44 mmol)의 용액에 2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (264.6 mg, 2.19 mmol), Cs_2CO_3 (427.2 mg, 1.31 mmol), BrettPhos (46.9 mg, 0.09 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (396.2 mg, 0.48 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 120℃에서 1.5시간 동안 N_2 하에 마이크로파 방사선으로 조사했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (5/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2,2-디플루오로-N-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (120.0 mg, 57%)를 황갈색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =474.2.

[0656] **단계 4: 2,2-디플루오로-N-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 23)의 합성**

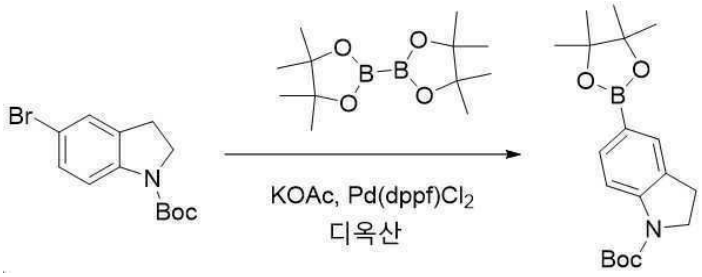
[0657] 

23

[0658] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 2,2-디플루오로-N-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (120.0 mg, 0.25 mmol)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 ACN/H_2O (10.0/2.0 mL)에 재용해시켰다. 그 다음 K_2CO_3 (350.2 mg, 2.53 mmol)를 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep 페닐 OBD 컬럼, 19 X 150 mm, 5 um, 13 nm; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 32% B에서 10분 후 62% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 2,2-디플루오로-N-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (14.7 mg, 16%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =344.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.64 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 - 7.01 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.06 - 2.98 (m, 1H), 2.09 - 1.95 (m, 2H).

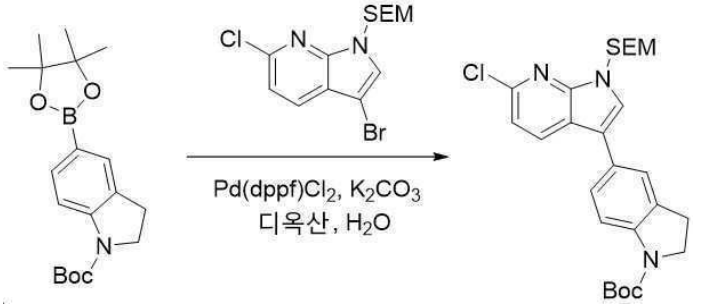
[0659] ***실시예 S24. 화합물 24***

[0660] **단계 1: tert-부틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디하이드로인돌-1-카르복실레이트의 합성.**

[0661] 

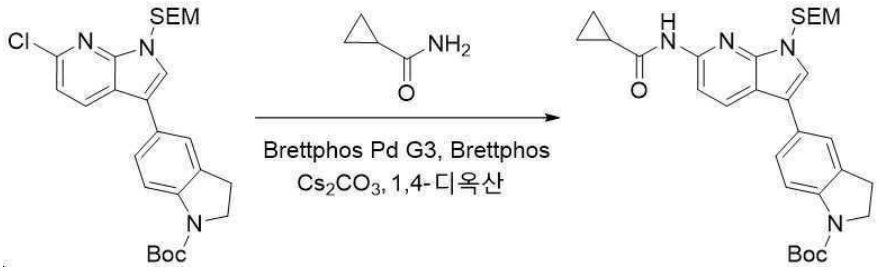
[0662] 1,4-디옥산 (10.0 mL) 중 tert-부틸 5-브로모-2,3-디하이드로인돌-1-카르복실레이트 (1.0 g, 3.35 mmol)의 용액에 비스(피나콜라토)디보론 (2.6 g, 10.06 mmol), KOAc (987.4 mg, 10.06 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (112.6 mg, 0.15 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (89/11, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디하이드로인돌-1-카르복실레이트 (1.0 g, 73%)를 적색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =346.2.

[0663] **단계 2: tert-부틸 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2,3-디하이드로인돌-1-카르복실레이트의 합성.**

[0664] 

[0665] 1,4-디옥산/H_2O (5.0 mL/1.0 mL) 중 3-브로모-6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (360.0 mg, 0.99 mmol)의 용액에 tert-부틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디하이드로인돌-1-카르복실레이트 (412.3 mg, 1.19 mmol), K_2CO_3 (412.6 mg, 2.99 mmol), 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (72.8 mg, 0.10 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (68/32, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2,3-디하이드로인돌-1-카르복실레이트 (260.0 mg, 52%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =500.2.

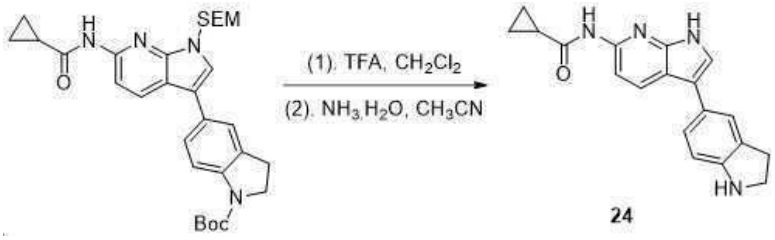
[0666] **단계 3: tert-부틸 5-(6-사이클로프로판아미도-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2,3-디하이드로인돌-1-카르복실레이트의 합성.**



[0667]

[0668] 1,4-디옥산 (5.0 mL) 중 tert-부틸 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2,3-디하이드로인돌-1-카르복실레이트 (200.0 mg, 0.40 mmol)의 용액에 사이클로프로판카르복스아미드 (40.8 mg, 0.48 mmol), Cs_2CO_3 (390.9 mg, 1.20 mmol), BrettPhos (42.9 mg, 0.08 mmol) 및 Brettphos Pd G3 (36.2 mg, 0.04 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (52/48, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 5-(6-사이클로프로판아미도-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2,3-디하이드로인돌-1-카르복실레이트 (200.0 mg, 91%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =549.2.

[0669] **단계 4: N-[3-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 24)의 합성**

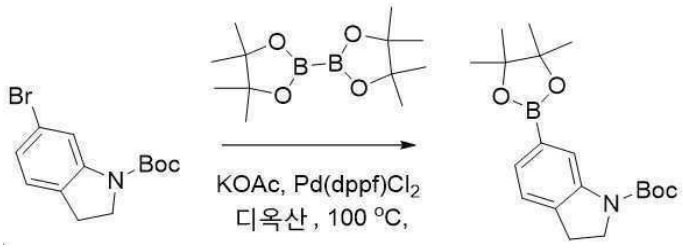


[0670]

[0671] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 tert-부틸 5-(6-사이클로프로판아미도-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2,3-디하이드로인돌-1-카르복실레이트 (200.0 mg, 0.36 mmol)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 $CH_3CN/NH_3.H_2O$ (5.0/5.0 mL)에 재용해시켰다. 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30x150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B:ACN; 유속:60 mL/분; 구배:18% B에서 10분 후 48% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 N-[3-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (5.2 mg, 4%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =319.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.38 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.47 - 3.42 (m, 2H), 3.00 - 2.97 (m, 2H), 2.08 - 1.92 (m, 1H), 0.83 - 0.78 (m, 4H).

[0672] ***실시예 S25. 화합물 25***

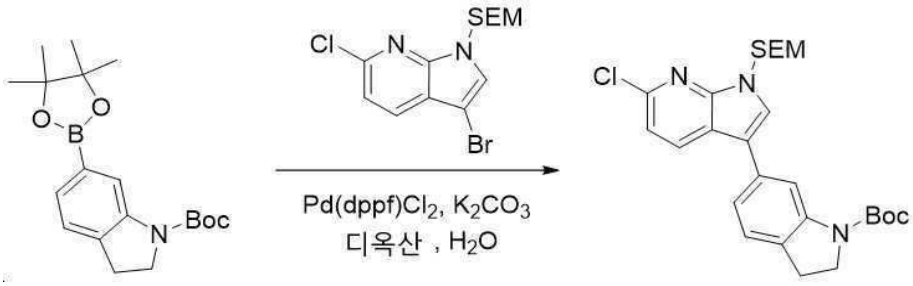
[0673] **단계 1: tert-부틸 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디하이드로인돌-1-카르복실레이트의 합성.**



[0674]

[0675] 디옥산 (25.0 mL) 중 tert-부틸 6-브로모-2,3-디하이드로인돌-1-카르복실레이트 (1.0 g, 3.35 mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (1.3 g, 5.03 mmol), KOAc (1.0 g, 10.06 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.3 g, 0.34 mmol)의 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (89/11, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디하이드로인돌-1-카르복실레이트 (1.1 g, 95%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 346.2.

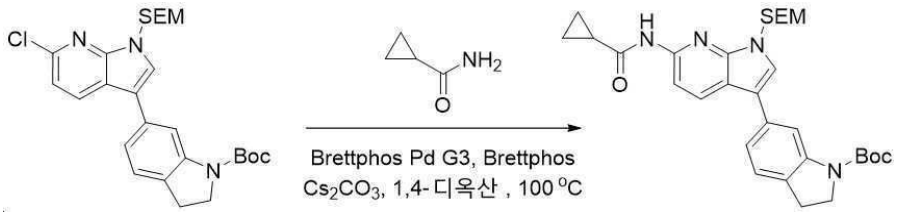
[0676] **단계 2: tert-부틸 6-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2,3-디하이드로인돌-1-카르복실레이트의 합성.**



[0677]

[0678] 디옥산 (20.0 mL) 및 H_2O (4.0 mL) 중 tert-부틸 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디하이드로인돌-1-카르복실레이트 (1.1 g, 3.19 mmol)의 용액에 3-브로모-6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (1.4 g, 3.87 mmol), K_2CO_3 (1.3 g, 9.42 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.2 g, 0.27 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (92/8, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 6-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2,3-디하이드로인돌-1-카르복실레이트 (919.0 mg, 57%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 500.2.

[0679] **단계 3: tert-부틸 6-(6-사이클로프로판아미도-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2,3-디하이드로인돌-1-카르복실레이트의 합성.**

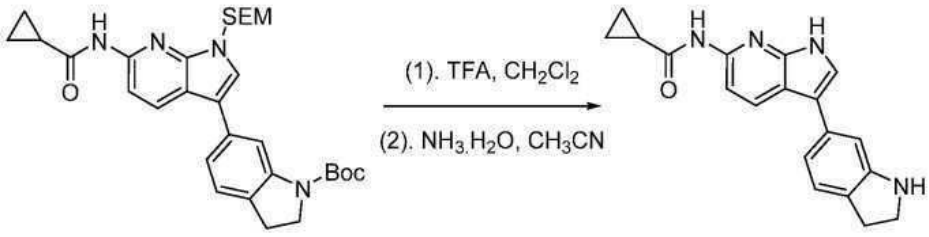


[0680]

[0681] 디옥산 (10.0 mL) 중 tert-부틸 6-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2,3-디하이드로인돌-1-카르복실레이트 (500.0 mg, 1.00 mmol), 사이클로프로판카르복스아미드 (255.3 mg, 3.00 mmol), Cs_2CO_3 (977.2 mg, 3.00 mmol), BrettPhos (107.3 mg, 0.20 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (90.6 mg, 0.10 mmol)의 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여

액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (71/29, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 6-(6-사이클로프로판아미도-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2,3-디하이드로인돌-1-카르복실레이트 (437.4 mg, 79%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 549.3.

[0682] **단계 4: N-[3-(2,3-디하이드로-1H-인돌-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 25)의 합성**



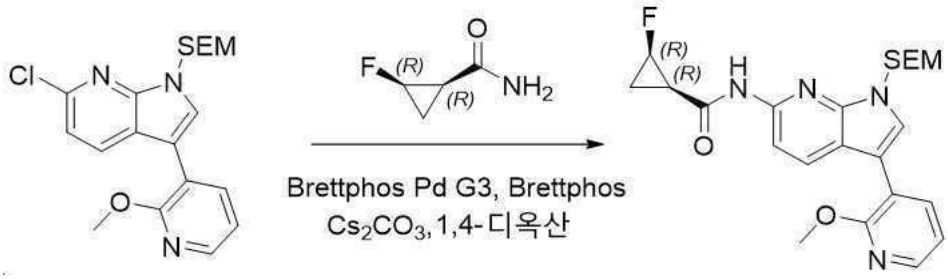
25

[0683]

[0684] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 tert-부틸 6-(6-사이클로프로판아미도-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2,3-디하이드로인돌-1-카르복실레이트 (200.0 mg, 0.36 mmol)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 CH_3CN (5.0 mL)에 재용해시켰다. 그 다음 $NH_3.H_2O$ (5.0 mL)를 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (94/6, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제한 후 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30X150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 28% B에서 7분 후 49% B로; 254 nm; RT1:6.27 분)에서 Prep-HPLC로 정제하여 N-[3-(2,3-디하이드로-1H-인돌-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (13.1 mg, 11%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 319.2. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.21 - 8.19 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.03 - 7.00 (m, 2H), 3.55 - 3.49 (m, 2H), 3.06 - 3.02 (m, 2H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.03 - 0.99 (m, 2H), 0.96 - 0.88 (m, 2H).

[0685] ***실시예 S26. 화합물 26***

[0686] **단계 1: (1R,2R)-2-플루오로-N-(3-(2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성.**

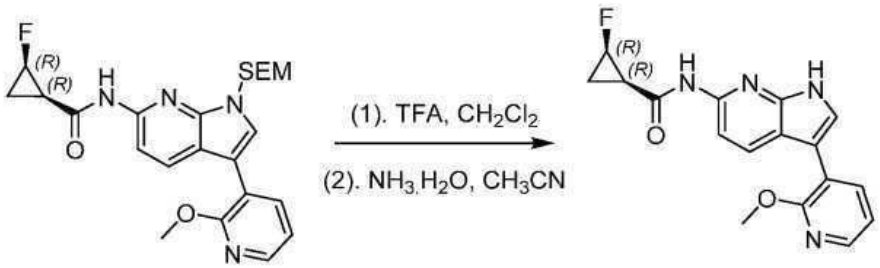


[0687]

[0688] 디옥산 (10.0 mL) 중 6-클로로-3-(2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (240.0 mg, 0.61 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3 (601.5 mg, 1.84 mmol), (1R,2R)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (317.2 mg, 3.07 mmol), BrettPhos (132.1 mg, 0.24 mmol) 및 Brettphos Pd G3 (111.5 mg, 0.12 mmol)를 N_2 하에 첨가했다. 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 N_2 하에 마이크로파 방사선으로 조사했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 에테르/에틸 아세테이트

(88/12, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1R,2R)-2-플루오로-N-(3-(2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (230.0 mg, 81%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =457.2.

[0689] **단계 2: (1R,2R)-2-플루오로-N-(3-(2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 26)의 합성**



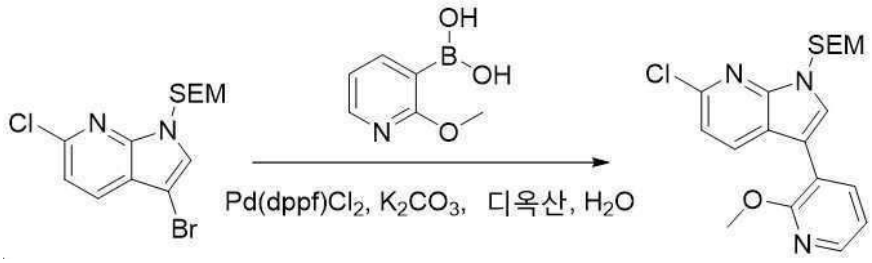
26

[0690]

[0691] CH_2Cl_2 (15.0 mL) 중 (1R,2R)-2-플루오로-N-[3-(2-메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (230.0 mg, 0.50 mmol)의 용액에 TFA (15.0 mL)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 CH_3CN (15.0 mL)에 재용해시켰다. 그 다음 NH_3H_2O (30.0 mL)를 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (80/20, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제한 후 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 25% B에서 8분 후 49% B로; 220 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1R,2R)-2-플루오로-N-(3-(2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (55.5 mg, 33%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 327.2 ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.70 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.13 - 8.07 (m, 2H), 8.01 - 7.90 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 1H), 5.05 - 4.80 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.26 - 2.21 (m, 1H), 1.71 - 1.61 (m, 1H), 1.19 - 1.08 (m, 1H).

[0692] ***실시예 S27. 화합물 27***

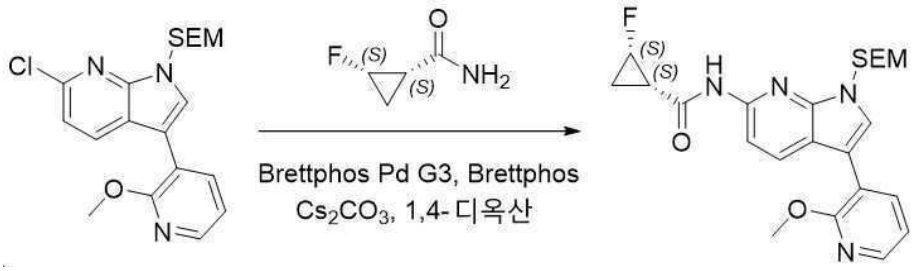
[0693] **단계 1: 6-클로로-3-(2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성.**



[0694]

[0695] 디옥산 (20.0 mL)/H_2O (2.0 mL) 중 3-브로모-6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (3.0 g, 8.29 mmol), 2-메톡시피리딘-3-일보론산 (735.6 mg, 4.81 mmol), K_2CO_3 (2.0 g, 14.43 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (606.8 mg, 0.82 mmol)의 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (7/3, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-메톡시피리딘 (1400.0 mg, 43%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =390.0.

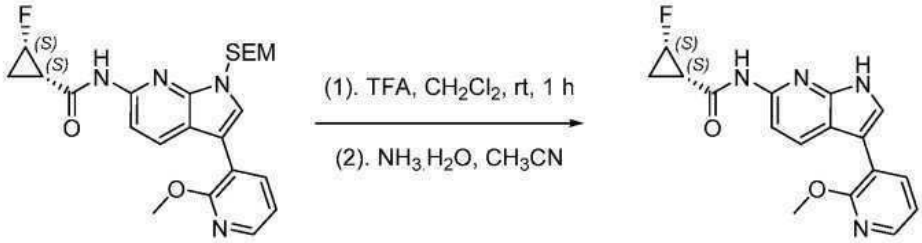
[0696] **단계 2: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성.**



[0697]

[0698] 디옥산 (8.0 mL) 중 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-메톡시피리딘 (400.0 mg, 1.02 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (634.5 mg, 6.15 mmol), BrettPhos (220.2 mg, 0.41 mmol), Cs_2CO_3 (1002.6 mg, 3.07 mmol) 및 Brettphos Pd G3 (185.9 mg, 0.20 mmol)를 첨가했다. 최종 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 마이크로파 방사선으로 조사했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (7/3, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(2-메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (125.0 mg, 26%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =457.0.

[0699] **단계 3: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 27)의 합성**



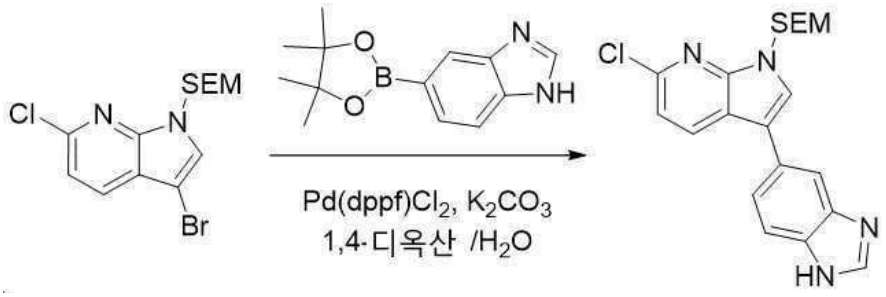
27

[0700]

[0701] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(2-메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (100.0 mg, 0.21 mmol) 및 TFA (5.0 mL)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 CH_3CN (5.0 mL)에 용해시켰다. 그 다음 NH_3H_2O (5.0 mL)를 혼합물에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 26% B에서 7분 후 46% B로; 220 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (18.8 mg, 26%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =327.2. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.72 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 2H), 8.02 - 7.91 (m, 2H), 7.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.11 - 7.07 (m, 1H), 5.05 - 4.81 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.27 - 2.22 (m, 1H), 1.71 - 1.62 (m, 1H), 1.20 - 1.13 (m, 1H).

[0702] ***실시예 S28. 화합물 28***

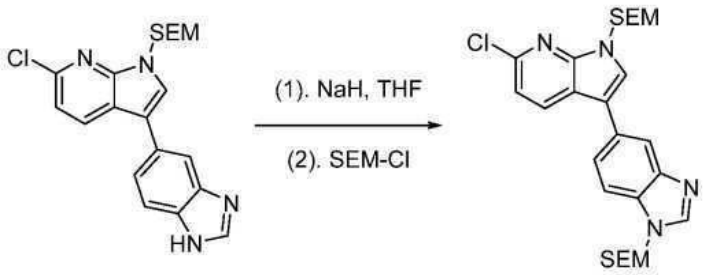
[0703] **단계 1: 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-1H-1,3-벤조디아졸의 합성.**



[0704]

[0705] 1,4-디옥산/H_2O (15.0/3.0 mL) 중 3-브로모-6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (500.0 mg, 1.38 mmol)의 용액에 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-1,3-벤조디아졸 (674.8 mg, 2.77 mmol), K_2CO_3 ((573.1 mg, 4.15 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (112.9 mg, 0.14 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (12/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-1H-1,3-벤조디아졸 (177.0 mg, 32%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =399.1.

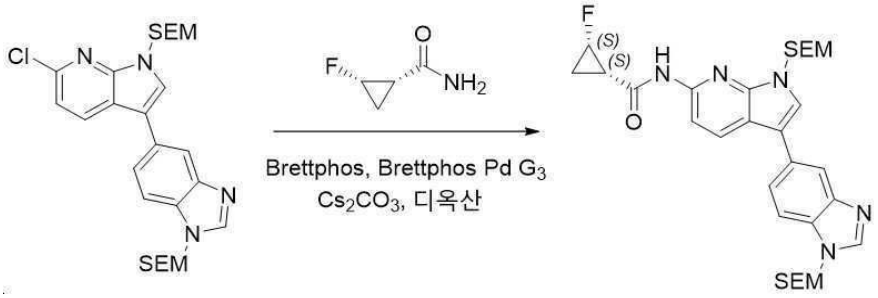
[0706] **단계 2: 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸의 합성.**



[0707]

[0708] THF (20.0 mL) 중 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-1H-1,3-벤조디아졸 (297.0 mg, 0.74 mmol)의 용액에 NaH (186.2 mg, 60%)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반했다. 그 다음 SEM-Cl (186.2 mg, 1.12 mmol)를 N_2 하에 0℃에서 혼합물에 적가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 추가로 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸 (200.0 mg, 50%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =529.2.

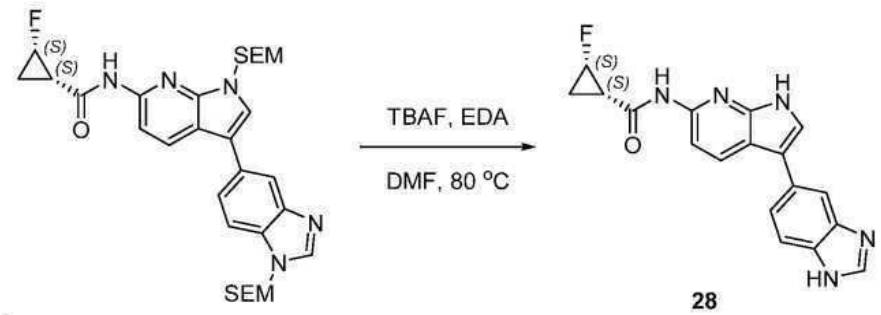
[0709] **단계 3: (1S,2S)-2-플루오로-N-(1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-3-(1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸-5-일)피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성.**



[0710]

[0711] 1,4-디옥산 (8.0 mL) 중 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸 (189.0 mg, 0.36 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (184.1 mg, 1.79 mmol), BrettPhos (38.3 mg, 0.07 mmol), Cs_2CO_3 (349.1 mg, 1.07 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (32.4 mg, 0.04 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 마이크로파 방사선으로 120℃에서 1.5시간 동안 조사했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-3-(1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸-5-일)피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (166.0 mg, 78%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =596.3.

[0712] **단계 4: (1S,2S)-N-[3-(1H-1,3-벤조디아졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 28)의 합성**

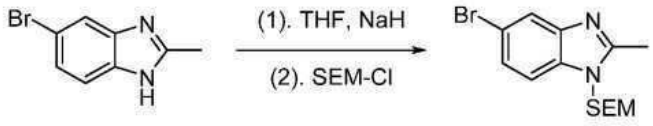


[0713]

[0714] DMF (8.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-(1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-3-(1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸-5-일)피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (166.0 mg, 0.28 mmol)의 용액에 에탄-1,2-디아민 (83.7 mg, 1.39 mmol) 및 TBAF (0.8 mL, 0.28 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30x150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 19% B에서 6분 후 39% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-N-[3-(1H-1,3-벤조디아졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (7.7 mg, 8%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =336.1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12.40 - 12.35 (m, 1H), 11.63 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.26 - 8.19 (m, 2H), 7.91 - 7.89 (m, 2H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.56 - 7.54 (m, 1H), 5.01 - 4.78 (m, 1H), 2.59 - 2.50 (m, 1H), 1.54 - 1.46 (m, 1H), 1.28 - 1.22 (m, 1H).

[0715] ***실시예 S29. 화합물 29***

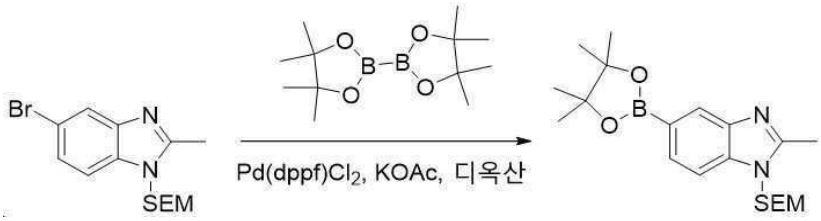
[0716] **단계 1: 5-브로모-2-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸의 합성**



[0717]

[0718] THF (20.0 mL) 중 5-브로모-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸 (500.0 mg, 2.37 mmol)의 용액에 NaH (284.3 mg, 60%)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반했다. 그 다음 SEM-Cl (592.4 mg, 3.55 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 혼합물에 적가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 추가로 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (63/37, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-2-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸 (710.0 mg, 87%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =341.1.

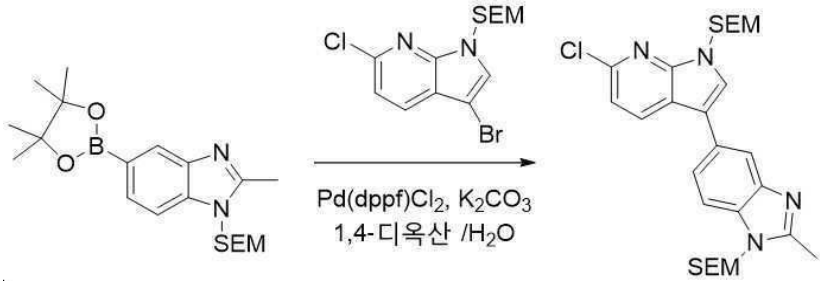
[0719] **단계 2: 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸의 합성.**



[0720]

[0721] 1,4-디옥산 (15.0 mL) 중 5-브로모-2-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸 (660.0 mg, 1.93 mmol)의 용액에 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란) (1473.1 mg, 5.80 mmol), KOAc (569.3 mg, 5.80 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (141.5 mg, 0.19 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (45/55, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸 (620.0 mg, 80%)을 담황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =389.2.

[0722] **단계 3: 5-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸의 합성.**

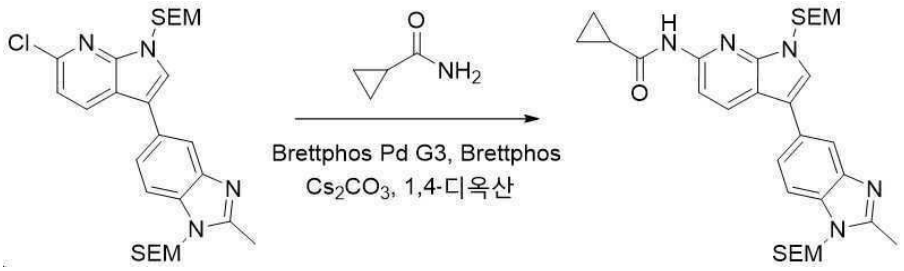


[0723]

[0724] 1,4-디옥산/H_2O (20.0/4.0 mL) 중 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸 (570.0 mg, 1.47 mmol)의 용액에 3-브로모-6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (530.9 mg, 1.47 mmol), K_2CO_3 (608.5 mg, 4.40 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (107.4 mg, 0.15 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축

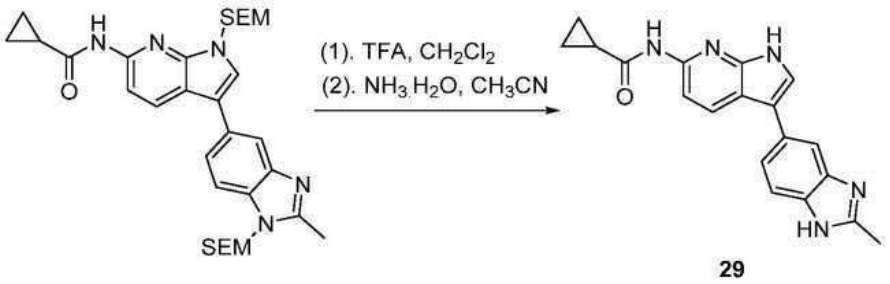
했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (43/57, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸 (790.0 mg, 99%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =543.2.

[0725] **단계 4: N-(3-(2-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드의 합성.**

[0726] 

[0727] 1,4-디옥산 (15.0 mL) 중 5-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸 (750.0 mg, 1.38 mmol)의 용액에 사이클로프로판카르복스아미드 (587.5 mg, 6.90 mmol), Cs_2CO_3 (1349.4 mg, 4.14 mmol), BrettPhos (148.2 mg, 0.28 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (125.2 mg, 0.14 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (35/66, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-(3-(2-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (600.0 mg, 73%)를 담황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =592.3.

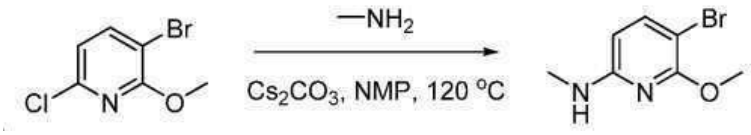
[0728] **단계 5: N-(3-(2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 29)의 합성**

[0729] 

[0730] CH_2Cl_2 (10.0 mL) 중 N-(3-(2-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (550.0 mg, 0.93mmol)의 용액에 TFA (10.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (10.0 mL 및 $NH_3.H_2O$ (10.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 16% B에서 8분 후 40% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 N-(3-(2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (26.7 mg, 8%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =332.2. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.94 - 1.89 (m, 1H), 1.05 - 0.96 (m, 2H), 0.94 - 0.91 (m, 2H).

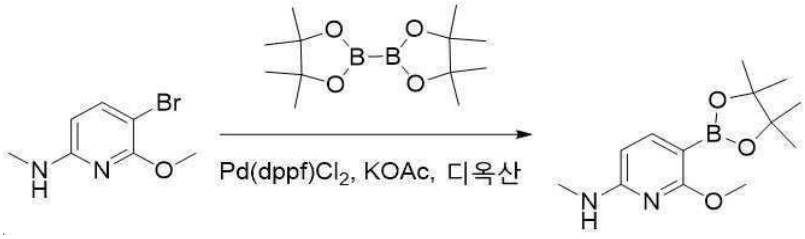
[0731] *실시예 S30. 화합물 30*

[0732] **단계 1: 5-브로모-6-메톡시-N-메틸피리딘-2-아민의 합성.**

[0733] 

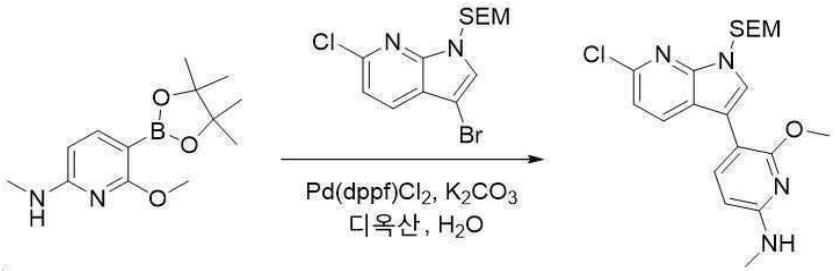
[0734] NMP (15.0 mL) 중 3-브로모-6-클로로-2-메톡시피리딘 (1.0 g, 4.49 mmol) 및 메틸아민 (1.4 g, 45.07 mmol)의 혼합물에 Cs_2CO_3 (4.3 g, 13.47 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (3/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-6-메톡시-N-메틸피리딘-2-아민 (950.0 mg, 97%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =217.0.

[0735] **단계 2: 6-메톡시-N-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민의 합성.**

[0736] 

[0737] 디옥산 (20.0 mL) 중 5-브로모-6-메톡시-N-메틸피리딘-2-아민 (900.0 mg, 4.14 mmol) 및 비스(피나콜라토)디보론 (3.1 g, 12.43 mmol)의 혼합물에 $Pd(dppf)Cl_2$ (303.3 mg, 0.41 mmol) 및 KOAc (1.2 g, 12.43 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (3/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-메톡시-N-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민 (180.0 mg, 16%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =265.2.

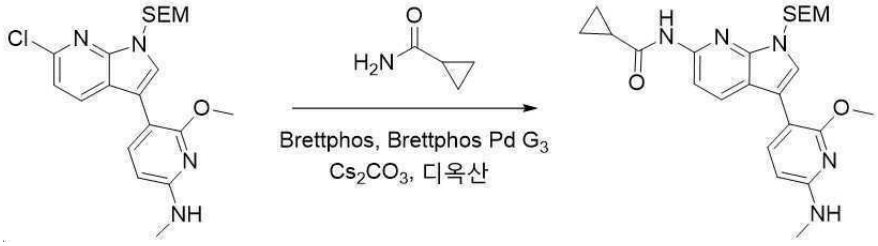
[0738] **단계 3: 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-메톡시-N-메틸피리딘-2-아민의 합성.**

[0739] 

[0740] 디옥산 (4.0 mL) 중 6-메톡시-N-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민 (160.0 mg, 0.62 mmol) 및 3-브로모-6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (150.0 mg, 0.41 mmol)의 혼합물에 $Pd(dppf)Cl_2$ (30.0 mg, 0.041 mmol) 및 K_2CO_3 (170.0 mg, 2.08 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (3/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-메

톡시-N-메틸피리딘-2-아민 (70.0 mg, 28%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =419.2.

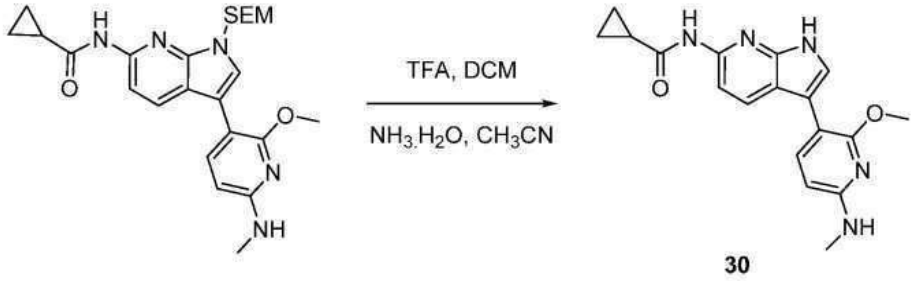
[0741] **단계 4: N-[3-[2-메톡시-6-(메틸아미노)피리딘-3-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드의 합성.**



[0742]

[0743] 디옥산 (3.0 mL) 중 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-메톡시-N-메틸피리딘-2-아민 (40.0 mg, 0.09 mmol) 및 사이클로프로판카르복스아미드 (32.5 mg, 0.38 mmol)의 혼합물에 BrettPhos (10.2 mg, 0.02 mmol) BrettPhos Pd G3 (8.6 mg, 0.01 mmol) 및 Cs_2CO_3 (93.3 mg, 0.28 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (3/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-[3-[2-메톡시-6-(메틸아미노)피리딘-3-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸] 피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (40.0 mg, 89%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =468.2.

[0744] **단계 5: N-[3-[2-메톡시-6-(메틸아미노)피리딘-3-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 30)의 합성**



30

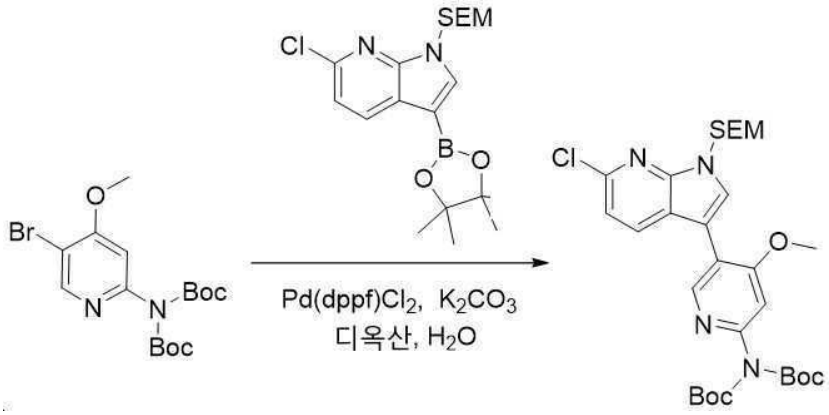
[0745]

[0746] DCM (2.0 mL) 중 N-[3-[2-메톡시-6-(메틸아미노)피리딘-3-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (100.0 mg, 0.21 mmol)의 용액에 TFA (1.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 상기 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (2.0 mL) 및 ACN (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 25% B에서 10분 후 55% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 N-[3-[2-메톡시-6-(메틸아미노)피리딘-3-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (28.4 mg, 39%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =338.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.36 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.39 - 6.34 (m, 1H), 6.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.82 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.06 - 2.01 (m, 1H), 0.83 - 0.75 (m, 4H).

[0747] ***실시예 S31. 화합물 31***

[0748] **단계 1: tert-부틸 N-(tert-부톡시카르보닐)-N-[5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-**

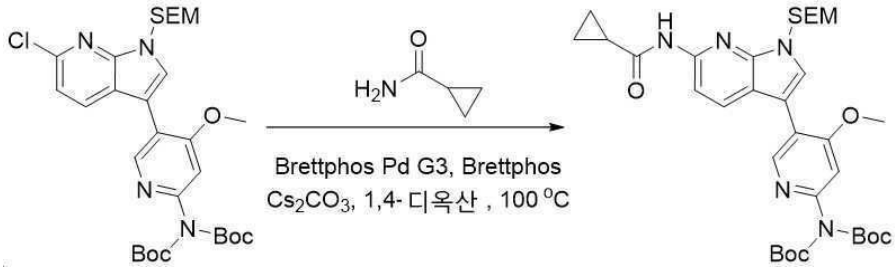
b]피리딘-3-일)-4-메톡시피리딘-2-일]카르바메이트의 합성.



[0749]

[0750] 디옥산/H_2O (15.0 / 3.0 mL) 중 tert-부틸 N-(5-브로모-4-메톡시피리딘-2-일)-N-(tert-부톡시카르보닐)카르바메이트 (402.5 mg, 1.00 mmol)의 용액에 6-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (340.0 mg, 0.83 mmol), K_2CO_3 (344.8 mg, 2.50 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (67.9 mg, 0.08 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (2/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 N-(tert-부톡시카르보닐)-N-[5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-메톡시피리딘-2-일]카르바메이트 (330.0 mg, 66%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =605.2.

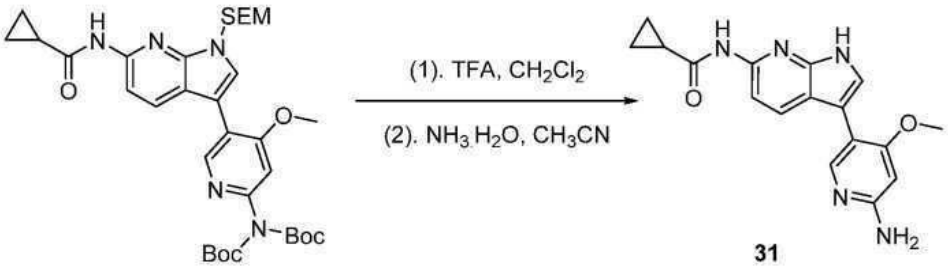
[0751] **단계 2: tert-부틸 N-(tert-부톡시카르보닐)-N-[5-(6-사이클로프로판아미도-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-메톡시피리딘-2-일]카르바메이트의 합성.**



[0752]

[0753] 1,4-디옥산 (15.0 mL) 중 tert-부틸 N-(tert-부톡시카르보닐)-N-[5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-메톡시피리딘-2-일]카르바메이트 (282.0 mg, 0.47 mmol)의 용액에 사이클로프로판카르복스아미드 (198.3 mg, 2.33 mmol), BrettPhos (50.0 mg, 0.03 mmol), Cs_2CO_3 (455.46 mg, 1.40 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (42.3 mg, 0.05 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 마이크로파 방사선으로 120℃에서 1.5시간 동안 조사했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (2/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 N-(tert-부톡시카르보닐)-N-[5-(6-사이클로프로판아미도-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-메톡시피리딘-2-일]카르바메이트 (80.0 mg, 26%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =654.3.

[0754] **단계 3: N-[3-(6-아미노-4-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 31)의 합성**

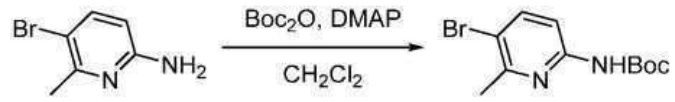


[0755]

[0756] CH_2Cl_2 (4.0 mL) 중 tert-부틸 N-(tert-부톡시카르보닐)-N-[5-(6-사이클로프로판아미도-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-메톡시피리딘-2-일]카르바메이트 (80.0 mg, 0.12 mmol)의 용액에 TFA (4.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (5.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (5.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 컬럼: (Xselect CSH OBD 컬럼30x150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B:ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 14% B에서 7분 후 36% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 N-[3-(6-아미노-4-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (10.8 mg, 27%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =324.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.33 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 3H), 7.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.96 - 1.92 (m, 1H), 0.75 - 0.68 (m, 4H).

[0757] ***실시예 S32. 화합물 32***

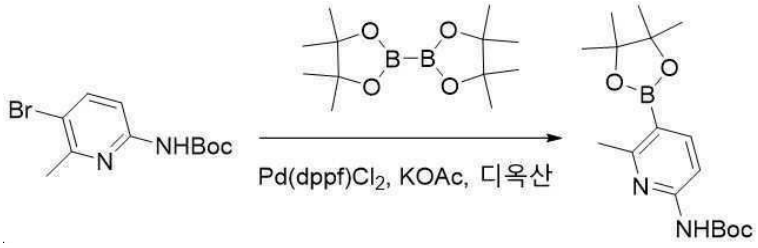
[0758] **단계 1: tert-부틸 (5-브로모-6-메틸피리딘-2-일)카르바메이트의 합성.**



[0759]

[0760] CH_2Cl_2 (100.0 mL) 중 5-브로모-6-메틸피리딘-2-아민 (5.0 g, 26.73 mmol)의 용액에 Boc_2O (5.8 g, 26.73 mmol) 및 DMAP (3.3 g, 26.73 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (5/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 (5-브로모-6-메틸피리딘-2-일)카르바메이트 (4.0 g, 52%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =287.0.

[0761] **단계 2: tert-부틸 (6-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)카르바메이트의 합성**

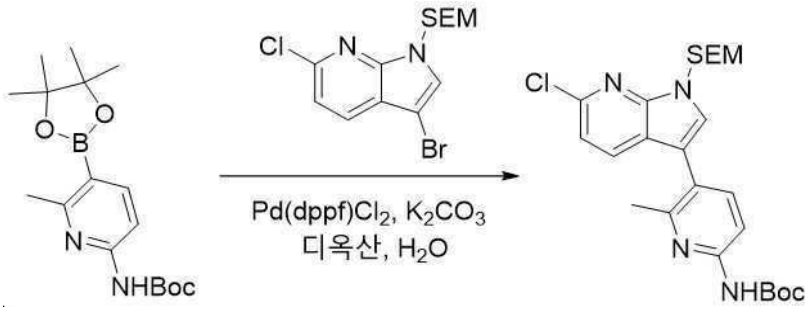


[0762]

[0763] 디옥산 (40.0 mL) 중 tert-부틸 (5-브로모-6-메틸피리딘-2-일)카르바메이트 (2.0 g, 6.97 mmol)의 용액에 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란) (5.3 g, 20.89 mmol), KOAc (2.1 g, 20.89 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (0.5 g, 0.70 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테

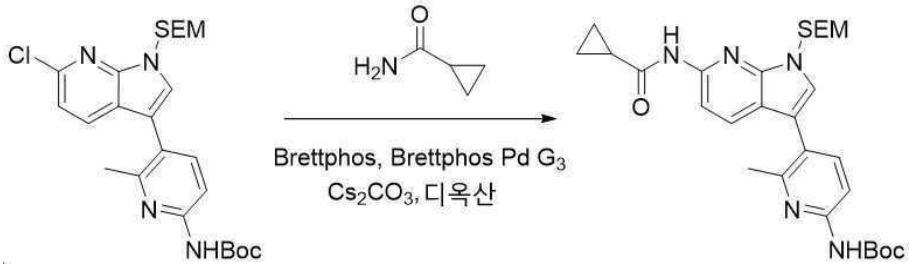
르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 (6-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)카르바메이트 (2.0 g, 85%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =335.2.

[0764] **단계 3: tert-부틸 (5-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-메틸피리딘-2-일)카르바메이트의 합성:**

[0765] 

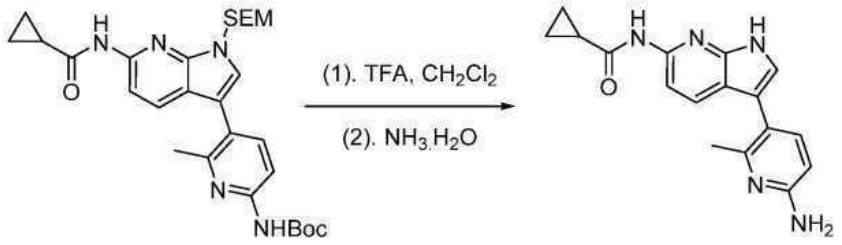
[0766] 디옥산/H_2O (10.0/1.0 mL) 중 tert-부틸 (6-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)카르바메이트 (500.0 mg, 1.50 mmol)의 용액에 3-브로모-6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (541.2 mg, 1.50 mmol), K_2CO_3 (620.3 mg, 4.49 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (109.5 mg, 0.15 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (3/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 (5-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-메틸피리딘-2-일)카르바메이트 (170.0 mg, 23%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =489.2.

[0767] **단계 4: tert-부틸 (5-(6-(사이클로프로판카르복스아미도)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-메틸피리딘-2-일)카르바메이트의 합성:**

[0768] 

[0769] 디옥산 (10.0 mL) 중 tert-부틸 (5-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-메틸피리딘-2-일)카르바메이트 (130.0 mg, 0.27 mmol)의 용액에 사이클로프로판카르복스아미드 (135.7 mg, 1.60 mmol), Cs_2CO_3 (259.8 mg, 0.80 mmol), Brettphos (28.5 mg, 0.05 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (24.1 mg, 0.03 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 (5-(6-(사이클로프로판카르복스아미도)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-메틸피리딘-2-일)카르바메이트 (130.0 mg, 90%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =538.3.

[0770] **단계 5: N-(3-(6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 32)의 합성**



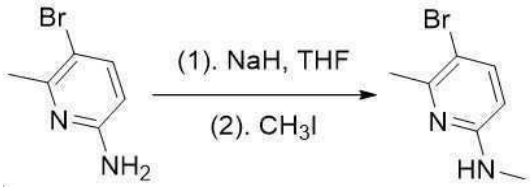
32

[0771]

[0772] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 tert-부틸 (5-(6-(사이클로프로판카르복스아미도)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-메틸피리딘-2-일)카르바메이트 (250.0 mg, 0.47 mmol)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (5.0 mL) 및 $NH_3 \cdot H_2O$ (5.0 mL)에 재용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (0.1% FA), 이동상 B: ACN; 유속: 25 mL/분; 구배: 6%에서 7분 후 17%로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 N-(3-(6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (27.8 mg, 19%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =308.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.46 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 6.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.07 - 2.01 (m, 1H), 0.84 - 0.81 (m, 4H).

[0773] *실시예 S33. 화합물 33*

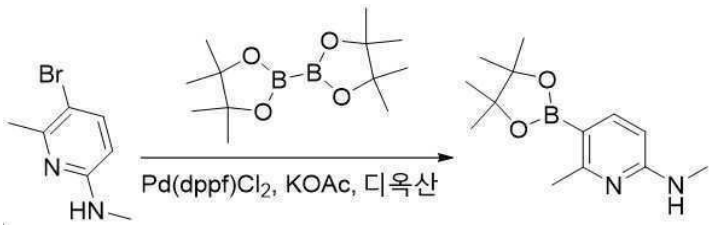
[0774] **단계 1: 5-브로모-N,6-디메틸피리딘-2-아민의 합성:**



[0775]

[0776] THF (100.0 mL) 중 5-브로모-6-메틸피리딘-2-아민 (10.0 g, 53.46 mmol)의 용액에 NaH (1.9 g, 60%)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 N_2 하에 교반했다. 그 다음 CH_3I (7.6 g, 53.46 mmol)를 혼합물에 0℃에서 N_2 하에 적가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 추가로 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응을 H_2O로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-N,6-디메틸피리딘-2-아민 (3.3 g, 30%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =201.0.

[0777] **단계 2: N,6-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민의 합성:**

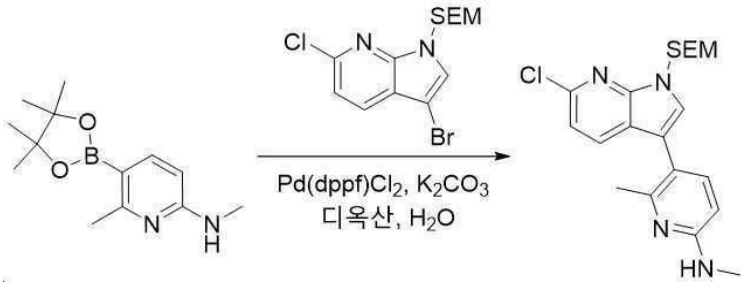


[0778]

[0779] 디옥산 (40.0 mL) 중 5-브로모-N,6-디메틸피리딘-2-아민 (2.0 g, 9.95 mmol)의 용액에4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란) (7.6 g, 29.84 mmol), KOAc (8.9 g, 29.84 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.7

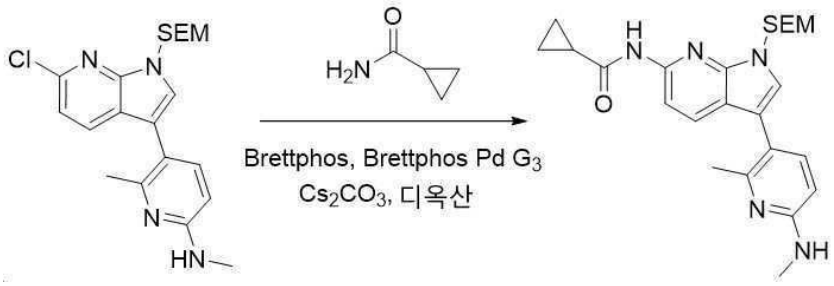
g, 1.00 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/9, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N,6-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민 (750.0 mg, 30%)을 갈색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =249.2.

[0780] **단계 3: 5-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-N,6-디메틸피리딘-2-아민의 합성:**

[0781] 

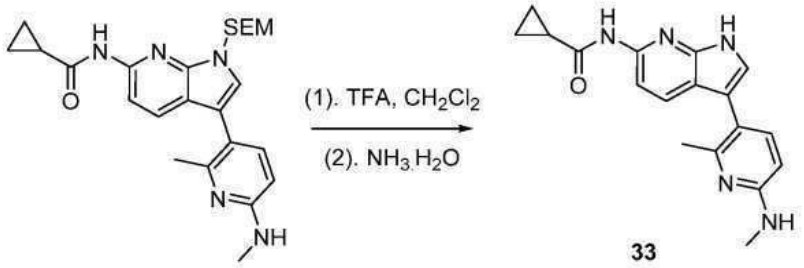
[0782] 디옥산/H_2O (10.0/1.0 mL) 중 N,6-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민 (500.0 mg, 2.02 mmol)의 용액에 3-브로모-6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (728.9 mg, 2.02 mmol), K_2CO_3 (835.5 mg, 6.05 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (147.4 mg, 0.20 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-N,6-디메틸피리딘-2-아민 (250.0 mg, 30%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =403.2.

[0783] **단계 4: N-(3-(2-메틸-6-(메틸아미노)피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드의 합성:**

[0784] 

[0785] 디옥산 (10.0 mL) 중 5-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-N,6-디메틸피리딘-2-아민 (200.0 mg, 0.50 mmol)의 용액에 사이클로프로판카르복스아미드 (253.4 mg, 2.98 mmol), Cs_2CO_3 (485.1mg, 1.49 mmol), Brettphos (53.3 mg, 0.10 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (45.0 mg, 0.05 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-(3-(2-메틸-6-(메틸아미노)피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (150.0 mg, 66%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =452.2.

[0786] **단계 5: N-(3-(2-메틸-6-(메틸아미노)피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 33)의 합성**

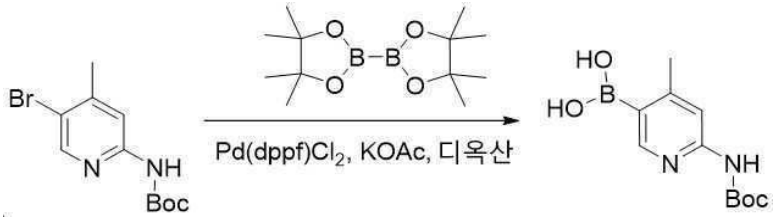


[0787]

[0788] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 N-(3-(2-메틸-6-(메틸아미노)피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (130.0 mg, 0.29 mmol)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (5.0 mL) 및 $NH_3 \cdot H_2O$ (5.0 mL)에 재용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B:ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 24%에서 7분 후 44%로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 N-(3-(2-메틸-6-(메틸아미노)피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (44.1 mg, 47%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =322.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.46 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 10.57 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.36 - 6.31 (m, 2H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 0.85 - 0.75 (m, 4H).

[0789] *실시예 S34. 화합물 34*

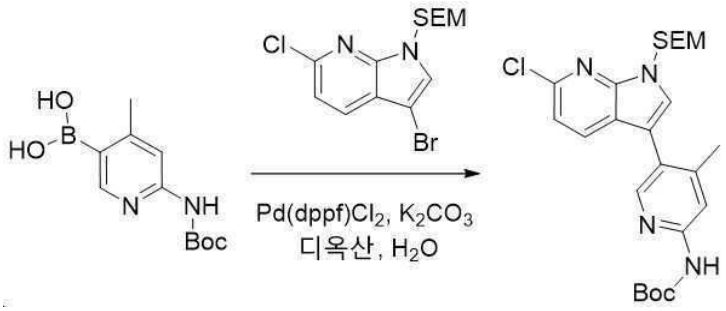
[0790] **단계 1: 6-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-4-메틸피리딘-3-일보론산의 합성:**



[0791]

[0792] 디옥산 (10.0 mL) 중 tert-부틸 N-(5-브로모-4-메틸피리딘-2-일)카르바메이트 (500.0 mg, 1.71 mmo)의 용액에 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란) (1326.4 mg, 5.24 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (254.8 mg, 0.38 mmol) 및 KOAc (512.6 mg, 5.24 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/2, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-4-메틸피리딘-3-일보론산 (400.0 mg, 69%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =253.1.

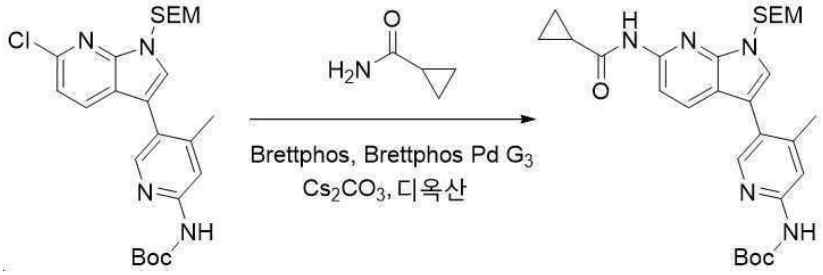
[0793] **단계 2: tert-부틸 N-[5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-메틸피리딘-2-일]카르바메이트의 합성:**



[0794]

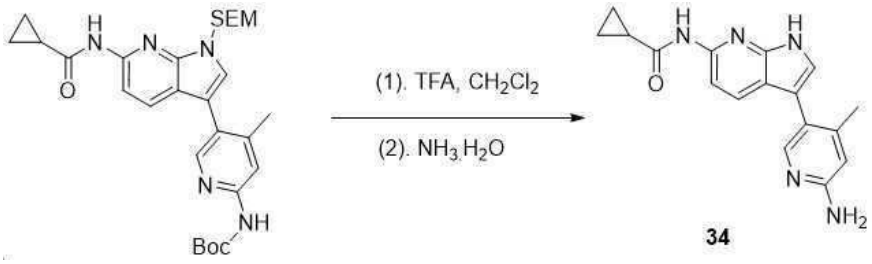
[0795] 디옥산/H_2O (10.0 mL/1.0 mL) 중 6-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-4-메틸피리딘-3-일보론산 (300.0 mg, 1.19 mmol)의 용액에 3-브로모-6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (344.4 mg, 0.95 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (87.0 mg, 0.19 mmol) 및 K_2CO_3 (493.4 mg, 3.57 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 N-[5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-메틸피리딘-2-일]카르바메이트 (130.0 mg, 22%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =489.2.

[0796] **단계 3: tert-부틸 N-[5-(6-사이클로프로판아미도-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-메틸피리딘-2-일]카르바메이트의 합성:**

[0797] 

[0798] 디옥산 (10.0 mL) 중 tert-부틸 N-[5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-메틸피리딘-2-일]카르바메이트 (110.0 mg, 0.25 mmol)의 용액에 사이클로프로판카르복스아미드 (57.4 mg, 0.65 mmol), BrettPhos Pd G3 (20.9 mg, 0.02 mmol), BrettPhos (24.4 mg, 0.05 mmol) 및 Cs_2CO_3 (219.8 mg, 0.67 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 N-[5-(6-사이클로프로판아미도-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-메틸피리딘-2-일]카르바메이트 (78.0 mg, 64%)를 백색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =538.3.

[0799] **단계 4: N-[3-(6-아미노-4-메틸피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 34)의 합성**

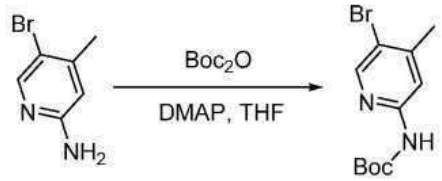
[0800] 

[0801] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 tert-부틸 N-[5-(6-사이클로프로판아미도-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-메틸피리딘-2-일]카르바메이트 (78.0 mg, 0.14 mmol)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (5.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (5.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2로 세척한 후 여과했다. 고체를 수집하고 건조하여 N-[3-(6-아미노-4-메틸피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (10.0 mg, 22%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =308.1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.82 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.02 - 7.90 (m, 3H), 7.64 - 7.53 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.13 - 2.07

(m, 1H), 0.93 - 0.85 (m, 4H).

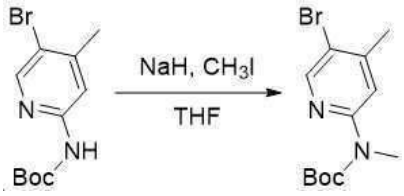
[0802] *실시예 S35. 화합물 35*

[0803] **단계 1: tert-부틸 N-(5-브로모-4-메틸피리딘-2-일)카르바메이트의 합성.**

[0804] 

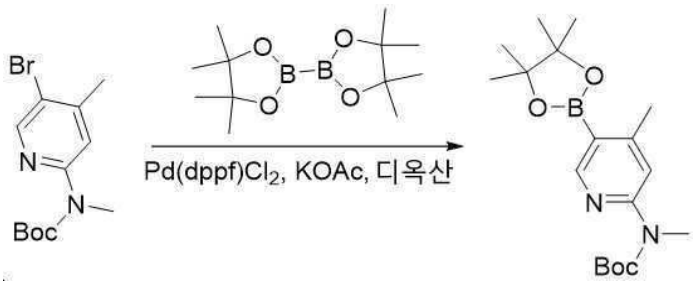
[0805] THF (100.0 mL) 중 5-브로모-4-메틸피리딘-2-아민 (5.0 g, 26.72 mmol)의 용액에 디-tert-부틸 디카르보네이트 (5.8 g, 26.72 mmol) 및 DMAP (3.7 g, 26.72 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (6/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 N-(5-브로모-4-메틸피리딘-2-일)카르바메이트 (2.7 g, 35%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =287.0

[0806] **단계 2: tert-부틸 N-(5-브로모-4-메틸피리딘-2-일)-N-메틸카르바메이트의 합성.**

[0807] 

[0808] THF (10.0 mL) 중 tert-부틸 N-(5-브로모-4-메틸피리딘-2-일)카르바메이트 (700.0 mg, 2.48 mmol)의 용액에 NaH (117.0 mg, 60%)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반했다. 그 다음 CH_3I (692.0 mg, 4.88 mmol)를 혼합물에 첨가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 추가로 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 N-(5-브로모-4-메틸피리딘-2-일)-N-메틸카르바메이트 (600.0 mg, 95%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =301.0.

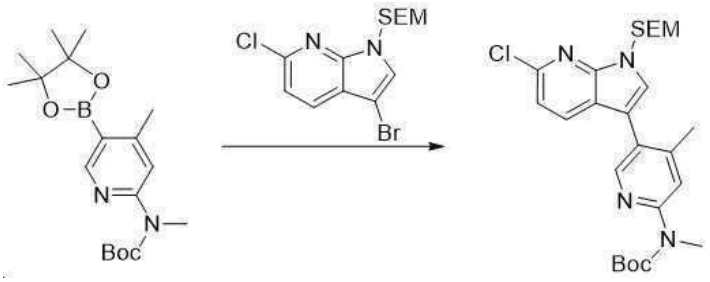
[0809] **단계 3: tert-부틸 메틸(4-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)카르바메이트의 합성:**

[0810] 

[0811] 디옥산 (10.0 mL, 510.75 mmol) 중 tert-부틸 N-(5-브로모-4-메틸피리딘-2-일)-N-메틸카르바메이트 (600.0 mg, 1.92 mmol)의 용액에 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란) (1.5 g, 5.98 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (145.7 mg, 0.19 mmol) 및 KOAc (586.5 mg, 5.97 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (7/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 메틸(4-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)카르바메이트 (500.0 mg, 72%)를 황색 오일로 수

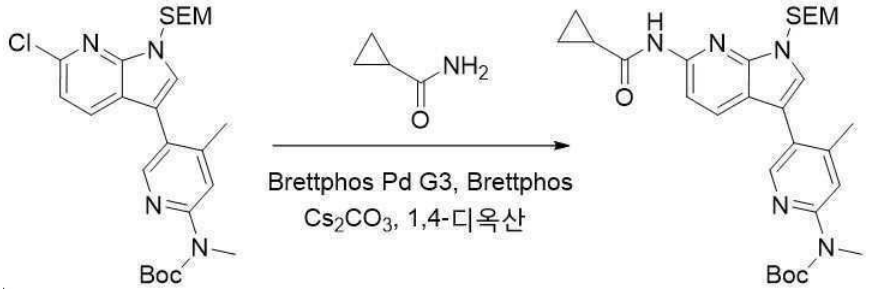
득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =349.2.

[0812] **단계 4: tert-부틸 N-[5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-메틸피리딘-2-일]-N-메틸카르바메이트의 합성:**

[0813] 

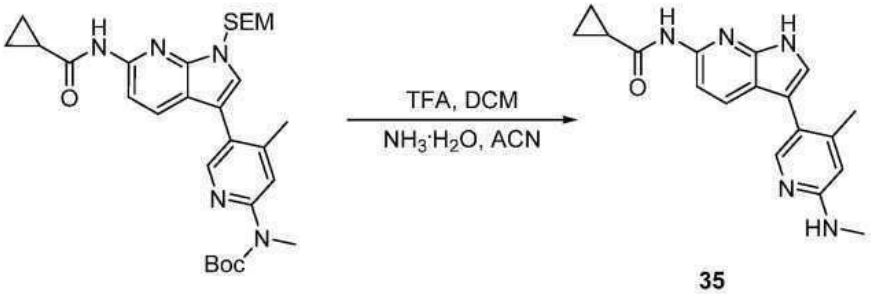
[0814] 디옥산/H_2O (10.0/1.0 mL) 중 tert-부틸 메틸(4-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)카르바메이트 (400.0 mg, 1.50 mmol)의 용액에 3-브로모-6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (1.1 g, 3.06 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (109.9 mg, 0.15 mmol) 및 K_2CO_3 (623.5 mg, 4.50 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 N-[5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-메틸피리딘-2-일]-N-메틸카르바메이트 (400.0 mg, 53%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =503.2.

[0815] **단계 5: tert-부틸 N-[5-(6-사이클로프로판아미도-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-메틸피리딘-2-일]-N-메틸카르바메이트의 합성:**

[0816] 

[0817] 디옥산 (10.0 mL) 중 tert-부틸 N-[5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-메틸피리딘-2-일]-N-메틸카르바메이트 (380.0 mg, 0.75 mmol)의 용액에 사이클로프로판카르복스아미드 (192.8 mg, 2.26 mmol), BrettPhos Pd G3 (68.7 mg, 0.07 mmol), BrettPhos (81.0 mg, 0.15 mmol) 및 Cs_2CO_3 (738.6 mg, 2.26 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 N-[5-(6-사이클로프로판아미도-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-메틸피리딘-2-일]-N-메틸카르바메이트 (300.0 mg, 72%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =552.3.

[0818] **단계 6: N-[3-[4-메틸-6-(메틸아미노)피리딘-3-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 35)의 합성:**



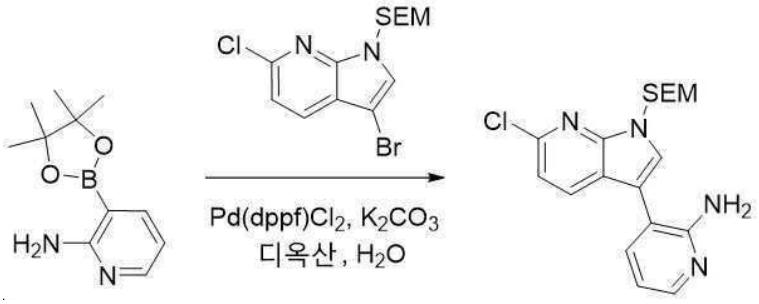
35

[0819]

[0820] DCM (5.0 mL) 중 tert-부틸 N-[5-(6-사이클로프로판아미도-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-메틸피리딘-2-일]-N-메틸카르바메이트 (150.0 mg, 0.27 mmol)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (5.0 mL) 및 $NH_3·H_2O$ (5.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 16% B에서 10분 후 46% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 N-[3-[4-메틸-6-(메틸아미노)피리딘-3-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (17.4 mg, 20%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =322.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.47 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.32 - 6.28 (m, 1H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.05 - 2.01 (m, 1H), 0.85 - 0.77 (m, 4H).

[0821] *실시예 S36. 화합물 36*

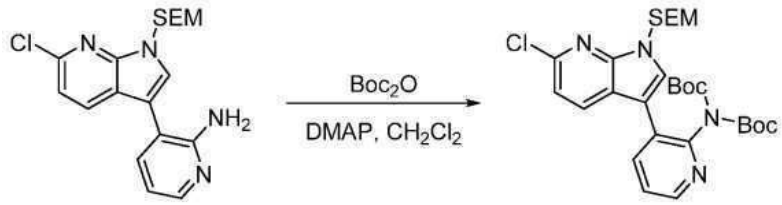
[0822] **단계 1: 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2-아민의 합성:**



[0823]

[0824] 디옥산/H_2O (5.0/0.5 mL) 중 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민 (500.0 mg, 2.27 mmol)의 용액에 3-브로모-6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (986.2 mg, 2.72 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (332.4 mg, 0.45 mmol) 및 K_2CO_3 (941.9 mg, 6.81 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (62/38, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2-아민 (150.0 mg, 44%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$=375.1.

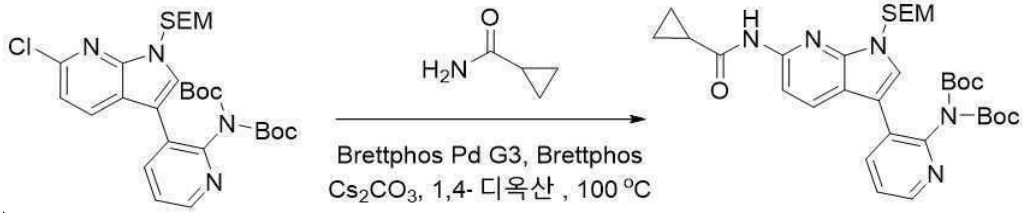
[0825] **단계 2: tert-부틸 N-[3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2-일]카르바메이트의 합성:**



[0826]

[0827] DCM (5.0 mL) 중 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2-아민 (330.0 mg, 0.88 mmol)의 용액에 디-tert-부틸 디카르보네이트 (768.3 mg, 3.52 mmol), TEA (267.1 mg, 2.64 mmol) 및 DMAP (21.5 mg, 0.17 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (50/50, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 N-[3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2-일]카르바메이트 (460.0 mg, 72%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$=575.2.

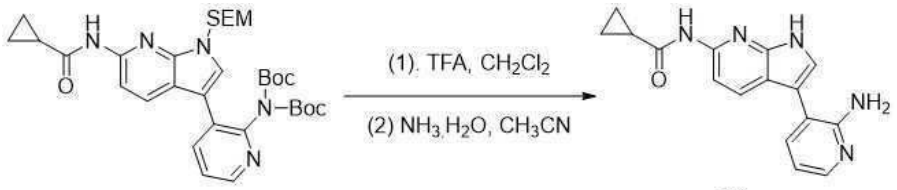
[0828] **단계 3: tert-부틸 N-(tert-부톡시카르보닐)-N-[3-(6-사이클로프로판아미도-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2-일]카르바메이트의 합성:**



[0829]

[0830] 디옥산 (5.0 mL) 중 tert-부틸 N-(tert-부톡시카르보닐)-N-[3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2-일]카르바메이트 (440.0 mg, 0.76 mmol)의 용액에 사이클로프로판카르복스아미드 (325.5 mg, 3.82 mmol), BrettPhos (164. mg, 0.30 mmol), BrettPhos Pd G_3 (138.6 mg, 0.15 mmol) 및 Cs_2CO_3 (747.7 mg, 2.29 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 5시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (76/24, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 N-(tert-부톡시카르보닐)-N-[3-(6-사이클로프로판아미도-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2-일]카르바메이트 (360.0 mg, 75%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$=624.3.

[0831] **단계 4: N-[3-(2-아미노피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 36)의 합성:**



36

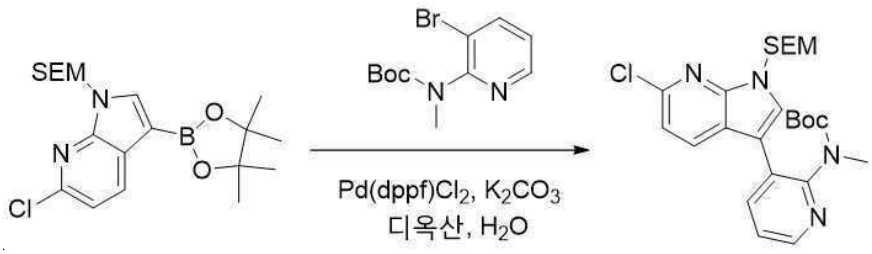
[0832]

[0833] DCM (2.0 mL) 중 tert-부틸 N-(tert-부톡시카르보닐)-N-[3-(6-사이클로프로판아미도-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2-일]카르바메이트 (310.0 mg, 0.49 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 ACN (2.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (2.0 mL)에 재용해시켰다. 혼합물을 실온에서 추가로 5시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: YMC-Actus Triart C18, 30X250 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B:ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 45% B에서 7분 후 75% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 N-[3-(2-아미노피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아

미드 (48.4 mg, 33%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$=294.1. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.62 (s, 1H), 7.94 - 7.83 (m, 3H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 6.68 - 6.64 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 0.86 - 0.81 (m, 4H).

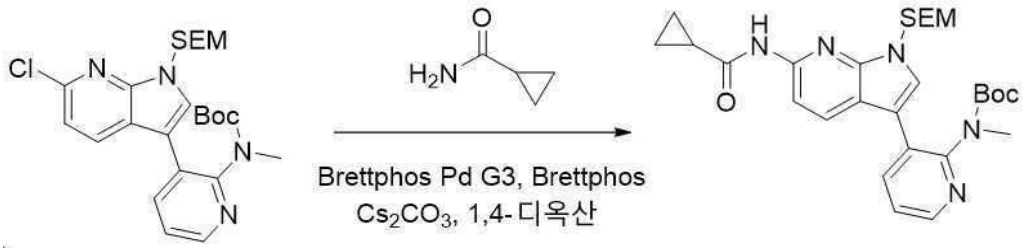
[0834] *실시예 S37. 화합물 37*

[0835] **단계 1: tert-부틸 N-[3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2-일]-N-메틸카르바메이트의 합성:**

[0836] 

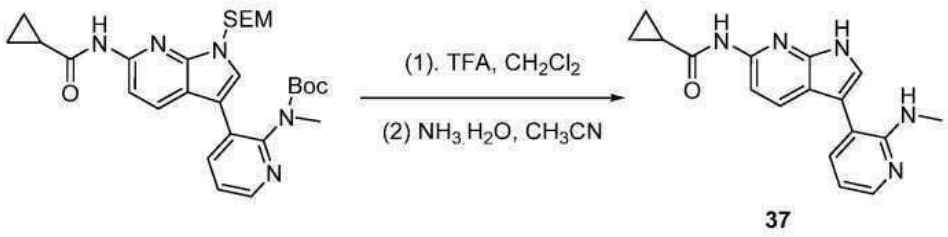
[0837] 1,4-디옥산/H_2O (4.0/0.4 mL) 중 6-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (220.0 mg, 0.53 mmol)의 용액에 tert-부틸 N-(3-브로모피리딘-2-일)-N-메틸카르바메이트 (154.5 mg, 0.53 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (78.7 mg, 0.10 mmol) 및 K_2CO_3 (223.1 mg, 1.61 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가하고, 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (70/30, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 N-[3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2-일]-N-메틸카르바메이트 (140.0 mg, 53%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =489.2

[0838] **단계 2: tert-부틸 N-[3-(6-사이클로프로판아미도-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2-일]-N-메틸카르바메이트의 합성:**

[0839] 

[0840] 디옥산 (4.0 mL) 중 tert-부틸 N-[3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2-일]-N-메틸카르바메이트 (140.0 mg, 0.28 mmol)의 용액에 사이클로프로판카르복스아미드 (121.8 mg, 1.43 mmol), BrettPhos (61.5 mg, 0.11 mmol), BrettPhos Pd G_3 (51.9 mg, 0.11 mmol) 및 Cs_2CO_3 (279.8 mg, 0.56 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다, 생성된 혼합물을 100℃에서 5시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (70/30, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 N-[3-(6-사이클로프로판아미도-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2-일]-N-메틸카르바메이트 (120.0 mg, 77%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =538.3.

[0841] **단계 3: N-[3-[2-(메틸아미노)피리딘-3-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 37)의 합성:**



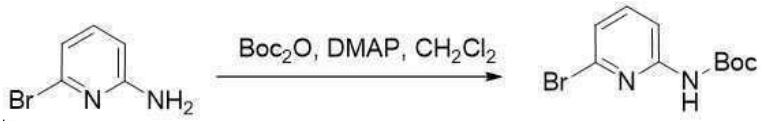
37

[0842]

[0843] DCM (2.0 mL) 중 tert-부틸 N-[3-(6-사이클로프로판아미도-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2-일]-N-메틸카르바메이트 (200.0 mg, 0.37 mmol)의 용액에 TFA (0.5 mL)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 $NH_3.H_2O$ (0.5 mL) 및 CH_3CN (2.0 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 추가로 6시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (75/25, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제한 후 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 27% B에서 7분 후 57% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 N-[3-[2-(메틸아미노)피리딘-3-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (10.7 mg, 98%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =308.1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.65 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.02 - 8.00 (m, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 1H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 - 7.38 (m, 1H), 6.62 - 6.58 (m, 1H), 5.76 - 5.73 (m, 1H), 2.79 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 0.92 - 0.75 (m, 4H).

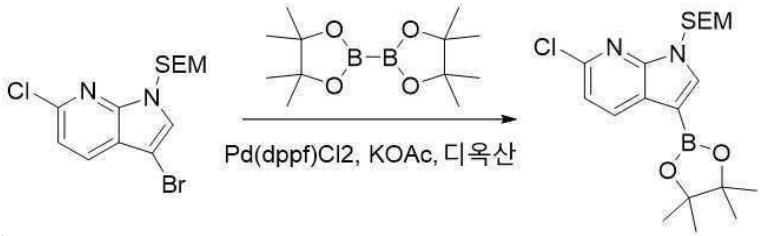
[0844] *실시예 S38. 화합물 38*

[0845] **단계 1: tert-부틸 (6-브로모피리딘-2-일)카르바메이트의 합성:**

[0846] 

[0847] CH_2Cl_2 (100.0 mL) 중 6-브로모피리딘-2-아민 (5.0 g, 28.90 mmol)의 용액에 Boc_2O (6.3 g, 28.90 mmol) 및 DMAP (3.5 g, 28.90 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (88/12, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 (6-브로모피리딘-2-일)카르바메이트 (4.3 g, 54%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =273.0.

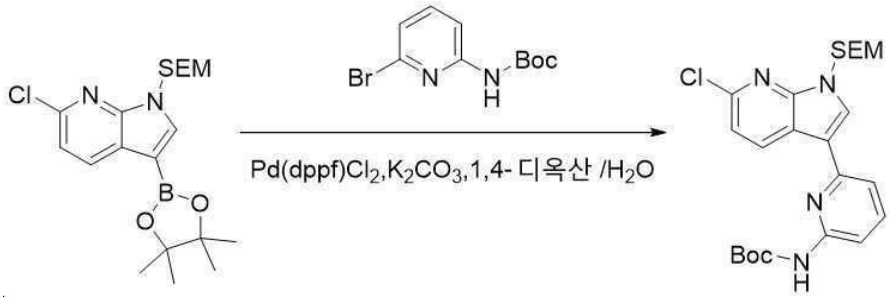
[0848] **단계 2: 6-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성:**

[0849] 

[0850] 1,4-디옥산 (15.0 mL) 중 3-브로모-6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (1.0 g, 1.55 mmol)의 용액에 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란) (1.2 g, 4.65 mmol), KOAc (460.0 mg, 4.65 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (113.3 mg, 0.16 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (92/8, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-(4,4,5,5-테

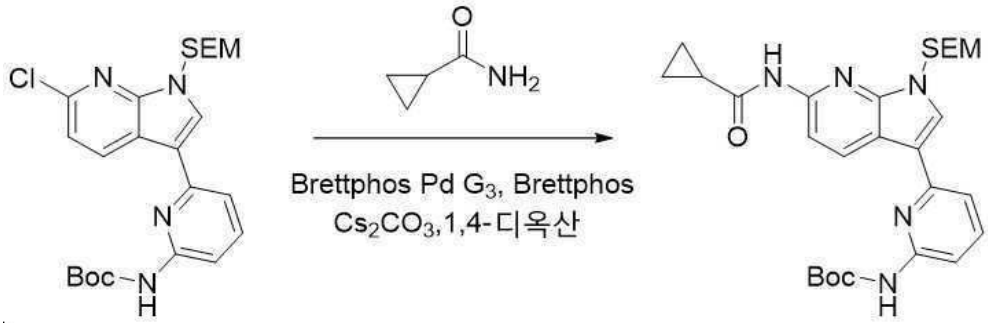
트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (330.0 mg, 52%)을 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =409.2.

[0851] **단계 3: tert-부틸 (6-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2-일)카르바메이트의 합성:**

[0852] 

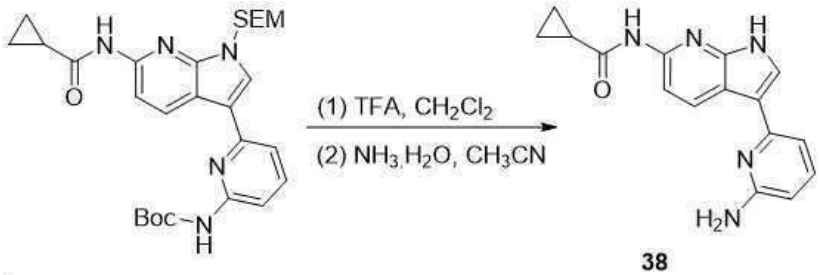
[0853] 1,4-디옥산/H_2O (10.0/2.0 mL) 중 6-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (300.0 mg, 0.73 mmol)의 용액에 tert-부틸 (6-브로모피리딘-2-일)카르바메이트 (200.4 mg, 0.73 mmol), K_2CO_3 (304.3 mg, 2.20 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (53.7 mg, 0.07 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (92/8, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 (6-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2-일)카르바메이트 (150.0 mg, 43%)를 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =475.2.

[0854] **단계 4: tert-부틸 (6-(6-(사이클로프로판카르복스아미도)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2-일)카르바메이트의 합성:**

[0855] 

[0856] 1,4-디옥산 (10.0 mL) 중 tert-부틸 (6-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2-일)카르바메이트 (130.0 mg, 0.27 mmol)의 용액에 사이클로프로판카르복스아미드 (116.5 mg, 1.37 mmol), Cs_2CO_3 (267.5 mg, 0.82 mmol), BrettPhos (29.4 mg, 0.06 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (24.8 mg, 0.03 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (75/25, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 (6-(6-(사이클로프로판카르복스아미도)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2-일)카르바메이트 (140.0 mg, 97%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =524.3.

[0857] **단계 5: N-(3-(6-아미노피리딘-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 38)의 합성:**



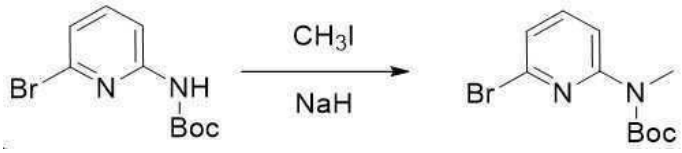
38

[0858]

[0859] CH_2Cl_2 (6.0 mL) 중 tert-부틸 (6-(6-(사이클로프로판카르복스아미도)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2-일)카르바메이트 (120.0 mg, 0.23 mmol)의 용액에 TFA (6.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (6.0 mL)에 재용해시키고 $NH_3.H_2O$ (6.0 mL)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 고체를 CH_2Cl_2 및 H_2O로 세척하여 N-(3-(6-아미노피리딘-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (31.1 mg, 46%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =294.1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.60 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 6.99 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 0.83 - 0.79 (m, 4H).

[0860] *실시예 S39. 화합물 39*

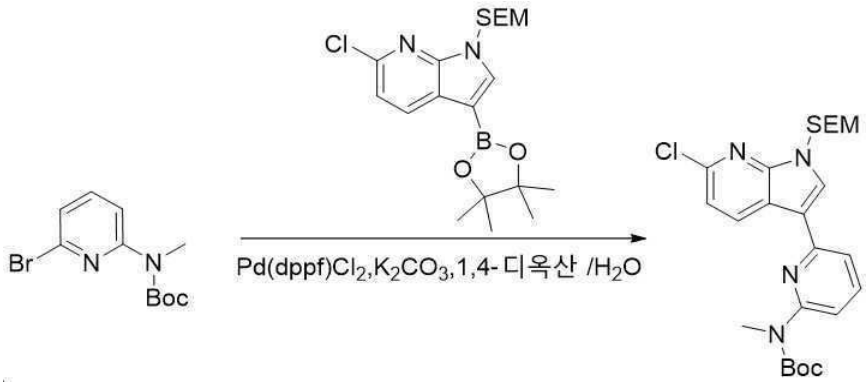
[0861] **단계 1: tert-부틸 (6-브로모피리딘-2-일)(메틸)카르바메이트의 합성:**



[0862]

[0863] DMF (30.0 mL) 중 tert-부틸 (6-브로모피리딘-2-일)카르바메이트 (1.0 g, 3.67 mmol)의 용액에 NaH (439.3 mg, 60%)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반했다. 그 다음 CH_3I (2.6 g, 18.31 mmol)를 혼합물을 0℃에서 적가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 추가로 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (91/9, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 (6-브로모피리딘-2-일)(메틸)카르바메이트 (1.0 g, 95%)를 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =287.0.

[0864] **단계 2: tert-부틸 (6-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2-일)(메틸)카르바메이트의 합성:**

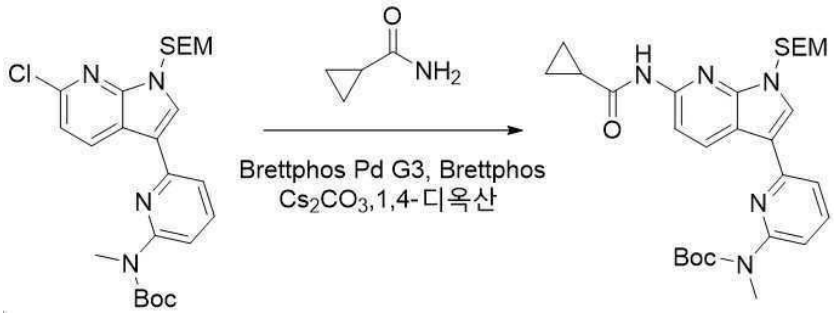


[0865]

[0866] 1,4-디옥산/H_2O (10.0/2.0 mL) 중 6-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸

실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (440.0 mg, 1.07 mmol)의 용액에 tert-부틸 (6-브로모피리딘-2-일)(메틸)카르바메이트 (309.0 mg, 1.07 mmol), K_2CO_3 (448.1 mg, 3.21 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (78.6 mg, 0.11 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (92/8, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 (6-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2-일)(메틸)카르바메이트 (270.0 mg, 53%)를 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =489.2.

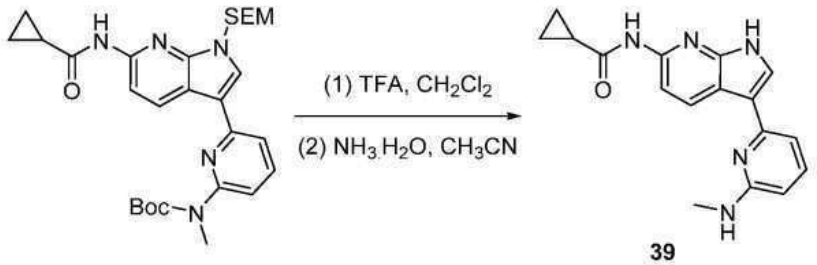
[0867] **단계 3: tert-부틸 (6-(6-(사이클로프로판카르복스아미도)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2-일)(메틸)카르바메이트의 합성:**



[0868]

[0869] 1,4-디옥산 (10.0 mL) 중 tert-부틸 (6-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2-일)(메틸)카르바메이트 (250.0 mg, 0.51 mmol)의 용액에 사이클로프로판카르복스아미드 (217.5 mg, 2.56 mmol), Cs_2CO_3 (499.6 mg, 1.53 mmol), BrettPhos (54.9 mg, 0.10 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (46.3 mg, 0.05 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (75/25, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 (6-(6-(사이클로프로판카르복스아미도)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2-일)(메틸)카르바메이트 (240.0 mg, 87%)를 담황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =538.3.

[0870] **단계 4: N-(3-(6-(메틸아미노)피리딘-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 39)의 합성:**



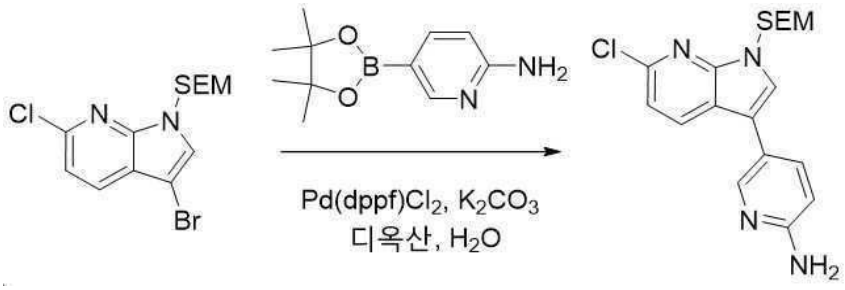
[0871]

[0872] CH_2Cl_2 (6.0 mL) 중 tert-부틸 (6-(6-(사이클로프로판카르복스아미도)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2-일)(메틸)카르바메이트 (200.0 mg, 0.37 mmol)의 용액에 TFA (6.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (6.0 mL)에 재용해시키고 $NH_3.H_2O$ (6.0 mL)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 고체를 CH_2Cl_2 및 H_2O로 세척했다. 고체를 수집하고 건조하여 N-(3-(6-(메틸아미노)피리딘-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (47.0 mg, 41%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =308.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)

δ 11.61 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.77 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.94 - 7.92 (m, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.40 - 6.39 (m, 1H), 6.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.89 (d, *J* = 4.2 Hz, 3H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 0.83 - 0.79 (m, 4H).

[0873] *실시예 S40. 화합물 40*

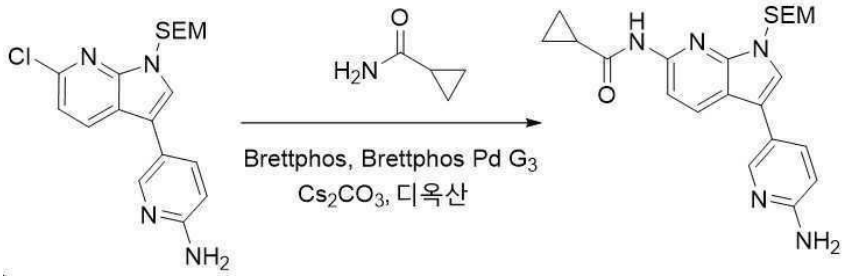
[0874] **단계 1: 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2-아민의 합성:**



[0875]

[0876] 1,4-디옥산/H_2O (5.0/1.0 mL) 중 3-브로모-6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (1.0 g, 2.76 mmol)의 용액에 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민 (0.7 g, 3.31 mmol), K_2CO_3 (1.2 g, 8.29 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.5 g, 0.55 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (93/7, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2-아민 (300.0 mg, 29%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =375.1.

[0877] **단계 2: N-[3-(6-아미노피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드의 합성:**



[0878]

[0879] 디옥산 (3.0 mL) 중 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2-아민 (300.0 mg, 0.85 mmol)의 용액에 사이클로프로판카르복스아미드 (363.2 mg, 4.27 mmol), BrettPhos (183.3 mg, 0.34 mmol), Cs_2CO_3 (834.2 mg, 2.56 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (154.7 mg, 0.17 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (40/60, v/v)를 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-[3-(6-아미노피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (38.0 mg, 10%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =424.2.

[0880] **단계 3: N-[3-(6-아미노피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 40)의 합성:**



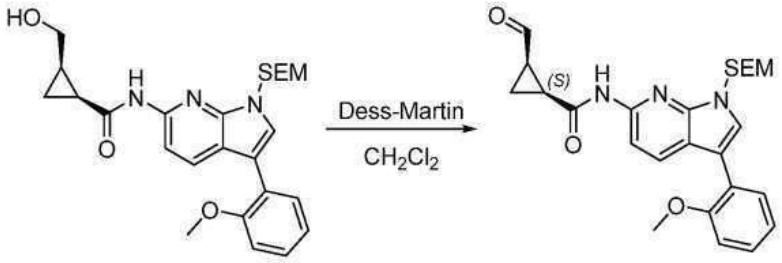
40

[0881]

[0882] DMF (2.0 mL) 중 N-[3-(6-아미노피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (38.0 mg, 0.09 mmol)의 용액에 에틸렌디아민 (2.0 mL) 및 TBAF (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30x150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (0.1% FA), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 27% B에서 9분 후 49% B로; 254 nm에서 Prep-HPLC로 정제하여 N-[3-(6-아미노피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (2.3 mg, 9%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =294.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.64 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.09 - 6.68 (m, 3H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 0.82 - 0.78 (m, 4H).

[0883] *실시예 S41. 화합물 41*

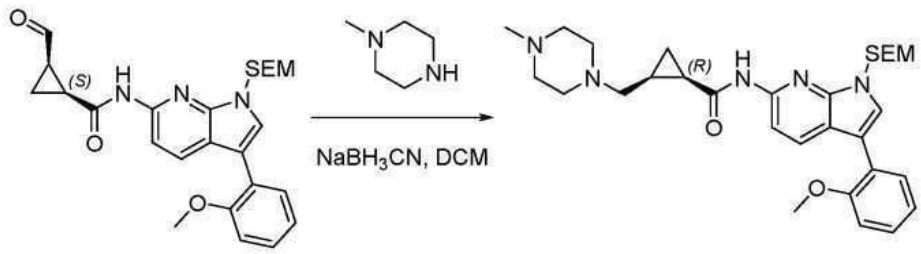
[0884] **단계 1: 시스-(1S,2R)-2-포르밀-N-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[0885]

[0886] DCM (10.0 mL) 중 시스-2-(하이드록시메틸)-N-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (290.0 mg, 0.62 mmol)의 용액에 Dess-Martin (394.5 mg, 0.93 mmol)을 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공에서 농축하여 시스-2-포르밀-N-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (280.0 mg, 조질)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 466.2.

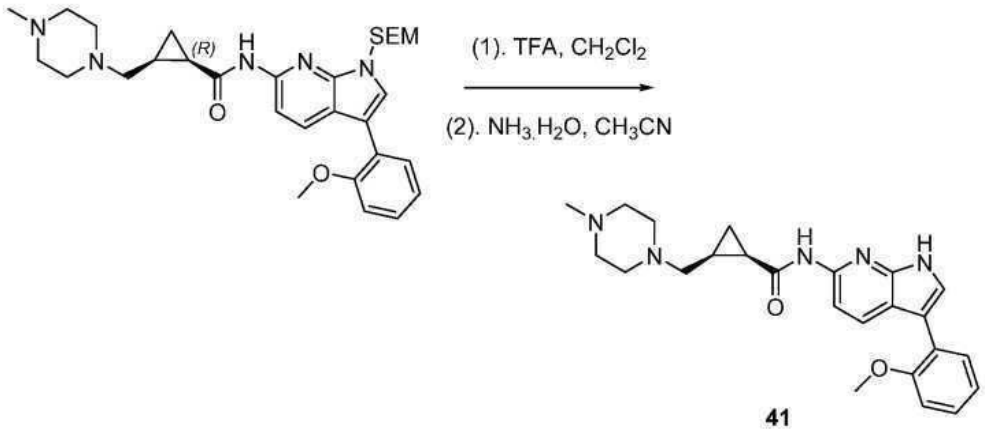
[0887] **단계 2: 시스-N-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[0888]

[0889] CH_2Cl_2 (10.0 mL) 중 시스-2-포르밀-N-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (300.0 mg, 조질)의 용액에 1-메틸피페라진 (129.1 mg, 1.29 mmol) 및 $NaBH_3CN$ (81.0 mg, 1.29 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 CH_3OH/H_2O (60/40, v/v)를 사용한 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 시스-N-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (280.0 mg, 79%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =550.3.

[0890] **단계 3: 시스-N-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 41)의 합성**

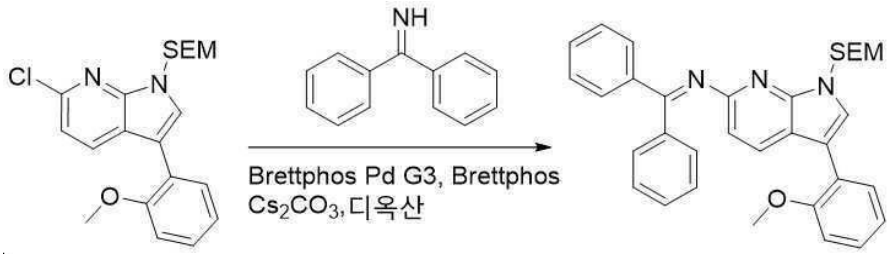


[0891]

[0892] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 시스-N-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (280.0 mg, 0.51 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (3.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (3.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배:17% B에서 10분 후 47% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 시스-N-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (40.7 mg, 19%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 420.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.53 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J =8.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.11 (d, J =7.5 Hz, 1H), 7.05 - 7.00 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 5H), 2.28 - 2.20 (m, 4H), 2.15 - 2.09 (m, 4H), 1.35 - 1.30 (m, 1H), 1.02 - 0.98 (m, 1H), 0.90 - 0.87 (m, 1H).

[0893] *실시예 S42. 화합물 42*

[0894] **단계 1: N-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1,1-디페닐메탄이민의 합성:**



[0895]

[0896] 1,4-디옥산 (20.0 mL) 중 6-클로로-3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (1.9 g, 4.89 mmol)의 용액에 디페닐메탄이민 (2.7 g, 14.65 mmol), Cs_2CO_3 (4.8 g, 14.65 mmol), BrettPhos (0.5 g, 0.98 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (0.4 g, 0.49 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 에테르/에틸 아세테이트 (20/80, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1,1-디페닐메탄이민 (900.0 mg, 34%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 534.2.

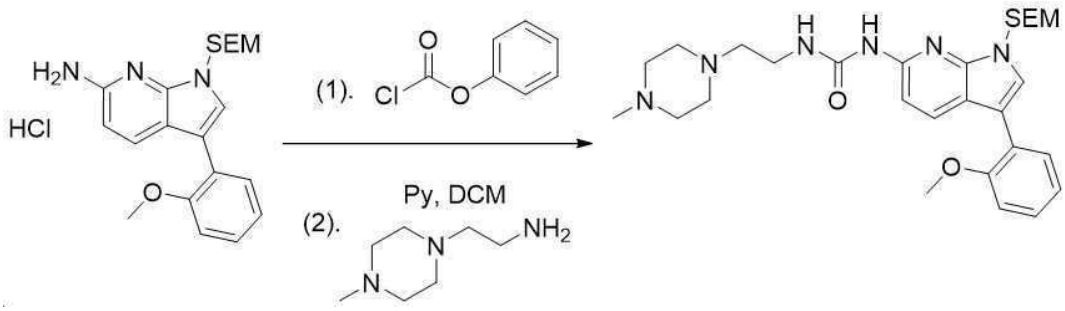
[0897] **단계 2: 3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 하이드로클로라이드의 합성:**



[0898]

[0899] HCl/1,4-디옥산 (3.0 mL, 4 mol/L) 중 N-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1,1-디페닐메탄이민 (900.0 mg, 1.69 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 Et_2O로 세척하여 3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 하이드로클로라이드 (400.0 mg, 조질)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =370.2.

[0900] **단계 3: 3-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]우레아의 합성:**

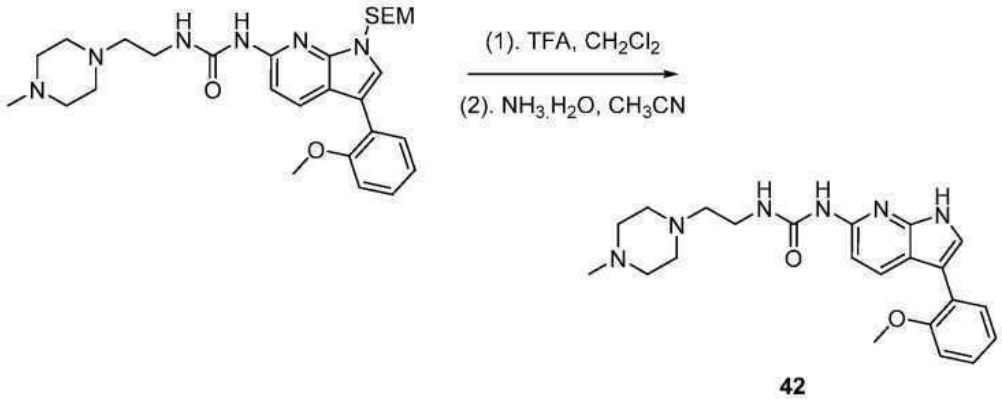


[0901]

[0902] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 하이드로클로라이드 (282.6 mg, 3.57 mmol)의 용액에 피리딘 (282.6 mg, 3.57 mmol) 및 페닐 클로로포르메이트 (167.8 mg, 1.07 mmol)를 0℃에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 그 다음 피리딘 (2.5 mL) 및 2-(4-메틸피페라진-1-일)에탄아민 (255.8 mg, 1.79 mmol)을 잔류물에 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (20/80, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-(4-메틸피페라진-1-

일)에틸]우레아 (200.0 mg, 42%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =539.3.

[0903] **단계 4: 3-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]우레아 (화합물 42)의 합성:**



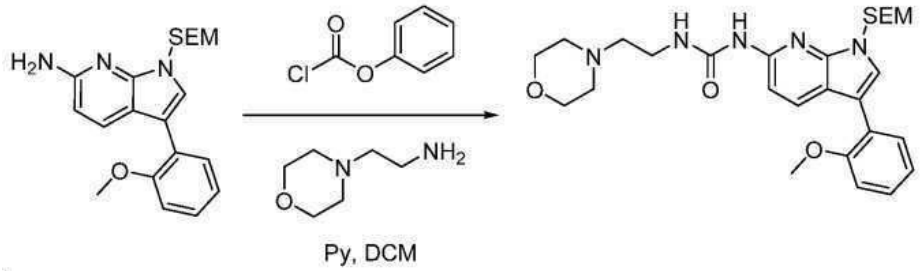
42

[0904]

[0905] CH_2Cl_2 (2.0 mL) 중 1-(3-(2-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)우레아 (180.0 mg, 0.33 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 그 다음 ACN (2.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (2.0 mL)를 잔류물에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: YMC-Actus Triart C18 컬럼, 20X250 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 27% B에서 10분 후 57% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 3-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]우레아 (18.8 mg, 14%)를 담황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 409.2. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 10.07 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 6.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.67 - 3.61 (m, 2H), 2.88 - 2.83 (m, 6H), 2.62 - 2.59 (m, 4H), 2.40 (s, 3H).

[0906] ***실시예 S43. 화합물 43***

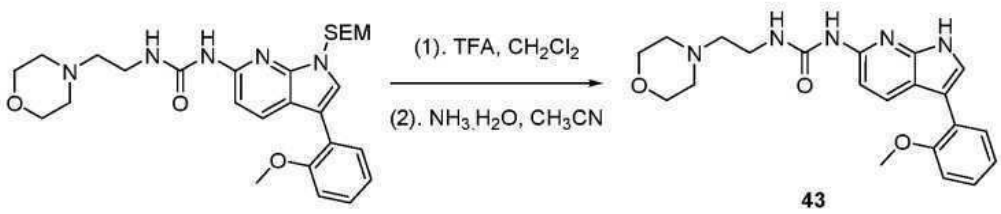
[0907] **단계 1: 1-(3-(2-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-(2-모르폴리노에틸)우레아의 합성:**



[0908]

[0909] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (250.0 mg, 0.68 mmol)의 용액에 피리딘 (107.0 mg, 1.35 mmol) 및 페닐 클로로포르메이트 (127.1 mg, 0.81 mmol)를 0℃에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 그 다음 피리딘 (2.5 mL) 및 2-모르폴리노에탄아민 (264.2 mg, 2.03 mmol)을 잔류물에 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (20/80, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-(3-(2-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-(2-모르폴리노에틸)우레아 (200.0 mg, 42%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =526.3.

[0910] **단계 2: 3-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-(모르폴린-4-일)에틸]우레아 (화합물 43)의 합성:**

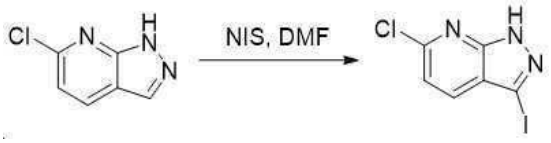


[0911]

[0912] CH_2Cl_2 (2.0 mL) 중 3-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-(모르폴린-4-일)에틸]우레아 (120.0 mg, 0.23 mmol)의 용액에 TFA (1.0 mL)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 그 다음 ACN (2.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (2.0 mL)를 혼합물에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼, 20 X 250 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 25% B에서 10분 후 42% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 3-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-(모르폴린-4-일)에틸]우레아 (31.5 mg, 35%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 396.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.40 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.12 - 6.99 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.61 - 3.58 (m, 4H), 3.38 - 3.34 (m, 2H), 2.47 - 2.42 (m, 6H).

[0913] ***실시예 S44. 화합물 44***

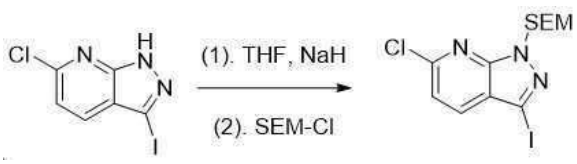
[0914] **단계 1: 6-클로로-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 합성:**



[0915]

[0916] DMF (20.0 mL) 중 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (1.0 g, 6.51 mmol) 및 NIS (2.3 g, 0.01 mmol)의 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공에서 농축하여 6-클로로-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (1.7 g, 조질)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =279.9.

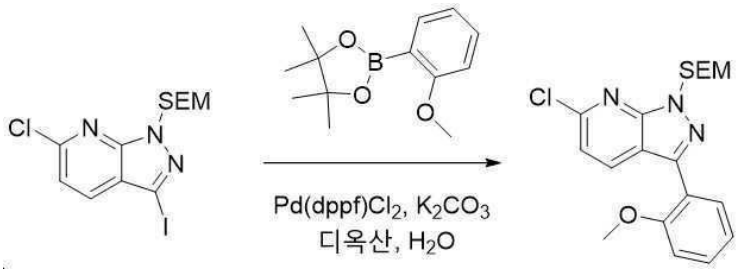
[0917] **단계 2: 6-클로로-3-요오도-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘의 합성:**



[0918]

[0919] THF (20.0 mL) 중 6-클로로-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (2.7 g, 9.63 mmol)의 용액에 NaH (0.7 g, 60%)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 N_2 하에 교반했다. 그 다음 SEM-Cl (2.4 g, 14.44 mmol)를 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (14/86, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-요오도-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘 (750.0 mg, 46%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =410.0.

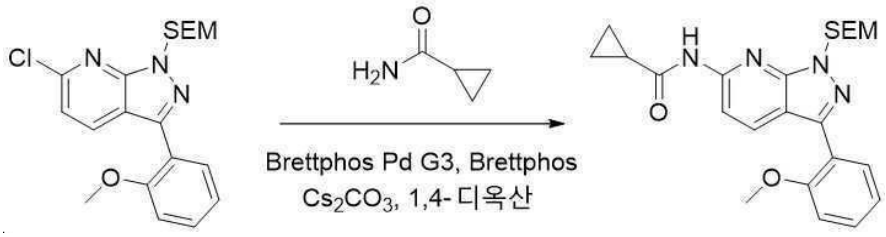
[0920] **단계 3: 6-클로로-3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘의 합성:**



[0921]

[0922] 디옥산 (10.0 mL) 및 H_2O (2.0 mL) 중 6-클로로-3-요오도-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘 (700.0 mg, 1.71 mmol), 2-메톡시페닐보론산 (259.6 mg, 1.71 mmol), K_2CO_3 (708.4 mg, 5.13 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (125.0 mg, 0.17 mmol)의 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (87/13, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘 (444.0 mg, 67%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 390.1.

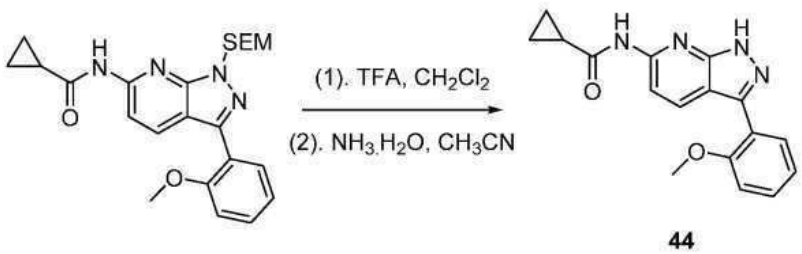
[0923] **단계 4: N-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드의 합성:**



[0924]

[0925] 디옥산 (20.0 mL) 중 6-클로로-3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘 (440.0 mg, 1.13 mmol), 사이클로프로판카르복스아미드 (288.1 mg, 3.39 mmol), Cs_2CO_3 (1102.9 mg, 3.39 mmol), BrettPhos (121.1 mg, 0.23 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (102.3 mg, 0.11 mmol)의 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (84/16, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (483.0 mg, 97%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 439.2.

[0926] **단계 5: N-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 44)의 합성:**



44

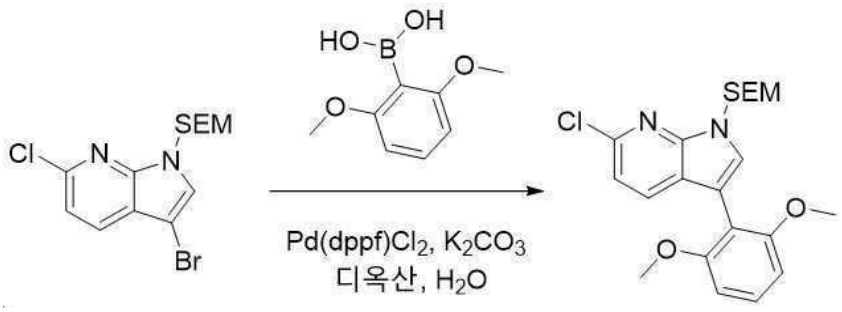
[0927]

[0928] CH_2Cl_2 (2.0 mL) 중 N-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (550.0 mg, 1.25 mmol) 및 TFA (5.0 mL, 43.85 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 $NH_3.H_2O$ (2.0 mL) 및 CH_3CN (5.0 mL)에 용해시켰다. 혼합물

을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (94/6, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제한 후 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 23% B에서 10분 후 53% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 N-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (56.8 mg, 15%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 309.0. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 13.42 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.63 - 7.60 (m, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.08 - 2.04 (m, 1H), 0.85 - 0.82 (m, 4H).

[0929] *실시예 S45. 화합물 45*

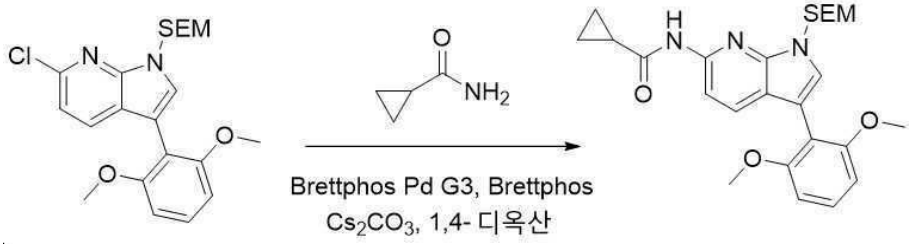
[0930] **단계 1: 6-클로로-3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘의 합성:**



[0931]

[0932] 1,4-디옥산/H_2O (10.0/2.0 mL) 중 3-브로모-6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (600.0 mg, 1.66 mmol)의 용액에 2,6-디메톡시페닐보론산 (362.2 mg, 1.99 mmol), K_2CO_3 (458.5 mg, 3.32 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (121.4 mg, 0.17 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (2/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (93.0 mg, 13%)을 갈색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =419.1.

[0933] **단계 2: N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드의 합성:**

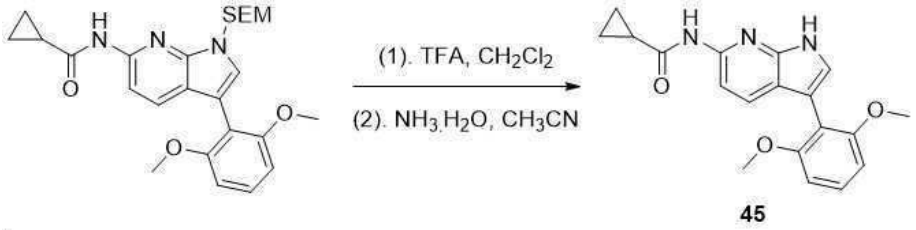


[0934]

[0935] 1,4-디옥산 (4.0 mL) 중 6-클로로-3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (93.0 mg, 0.22 mmol)의 용액에 사이클로프로판카르복스아미드 (94.5 mg, 1.11 mmol), Cs_2CO_3 (217.0 mg, 0.67 mmol), BrettPhos (23.8 mg, 0.04 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (20.1 mg, 0.02 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (2/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카

르복스아미드 (100.0 mg, 96%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =468.2.

[0936] **단계 3: N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 45)의 합성**



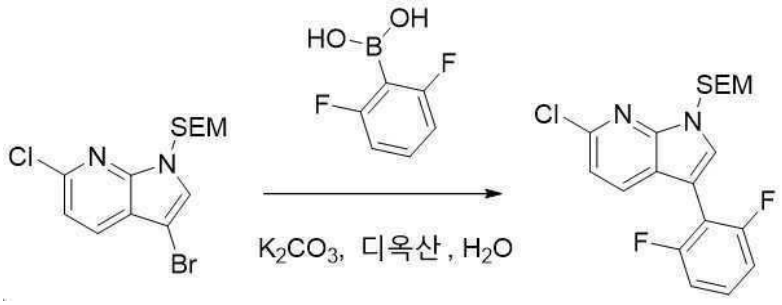
45

[0937]

[0938] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (260.0 mg, 0.56 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (3.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (3.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 19x250 mm, 10 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B:MeOH-----분취; 유속: 25 mL/분; 구배: 50% B에서 9분 후 65% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (11.9 mg, 6%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =338.1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.40 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 - 7.25 (m, 2H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 0.82 - 0.80 (m, 4H).

[0939] ***실시예 S46. 화합물 46***

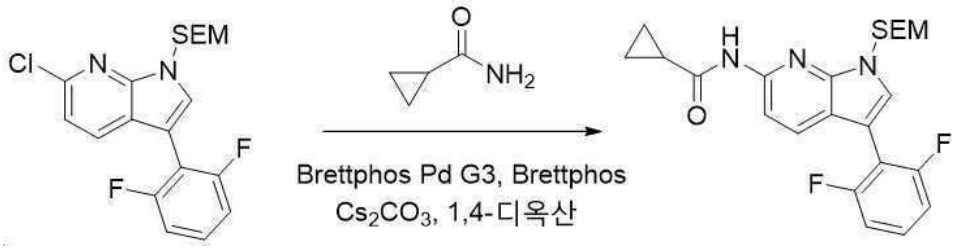
[0940] **단계 1: 6-클로로-3-(2,6-디플루오로페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성:**



[0941]

[0942] 1,4-디옥산/H_2O (20.0/4.0 mL) 중 3-브로모-6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (1.0 g, 2.76 mmol)의 용액에 (2,6-디플루오로페닐)보론산 (436.5 mg, 2.76 mmol), K_2CO_3 (1.1 g, 8.29 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (202.3 mg, 0.28 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (88/12, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-(2,6-디플루오로페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (160.0 mg, 12%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =395.1.

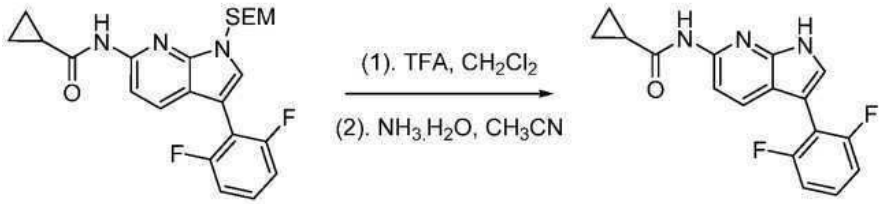
[0943] **단계 2: N-(3-(2,6-디플루오로페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드의 합성:**



[0944]

[0945] 1,4-디옥산 (10.0 mL) 중 6-클로로-3-(2,6-디플루오로페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (250.0 mg, 0.63 mmol)의 용액에 사이클로프로판카르복스아미드 (269.4 mg, 3.17 mmol), Cs_2CO_3 (618.8 mg, 1.90 mmol), BrettPhos (68.0 mg, 0.13 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (57.4 mg, 0.06 mmol)을 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (83/17, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-(3-(2,6-디플루오로페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (50.0 mg, 18%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =444.2.

[0946] **단계 3: N-(3-(2,6-디플루오로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 46)의 합성:**



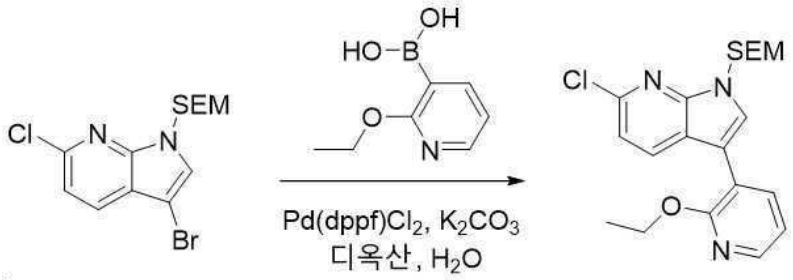
46

[0947]

[0948] CH_2Cl_2 (2.0 mL) 중 N-(3-(2,6-디플루오로페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (50.0 mg, 0.11 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (2.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (2.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge BEH C18 OBD Prep 컬럼, 5 μm, 19 mm 250 mm; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 25 mL/분; 구배: 47% B에서 12분 후 51% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 N-(3-(2,6-디플루오로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (11.2 mg, 32%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =314.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.86 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 2H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 0.82 - 0.76 (m, 4H).

[0949] *실시예 S47. 화합물 47*

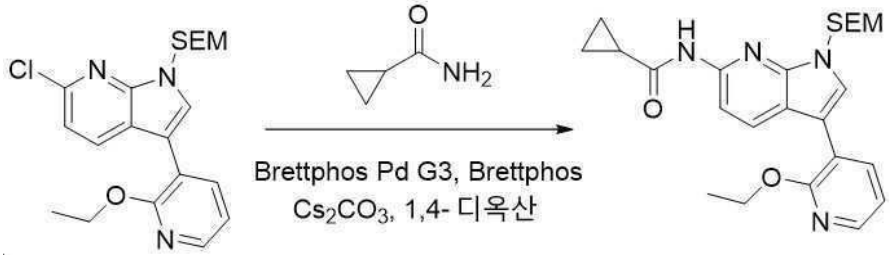
[0950] **단계 1: 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-에톡시피리딘의 합성:**



[0951]

[0952] 디옥산/H_2O (5.0/0.5 mL) 중 3-브로모-6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (300.0 mg, 0.82 mmol) and 2-에톡시피리딘-3-일보론산 (207.7 mg, 1.24 mmol)의 혼합물에 $Pd(dppf)Cl_2$ (60.6 mg, 0.08 mmol) 및 K_2CO_3 (343.8 mg, 2.48 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (2/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-에톡시피리딘 (230.0 mg, 69%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =404.1.

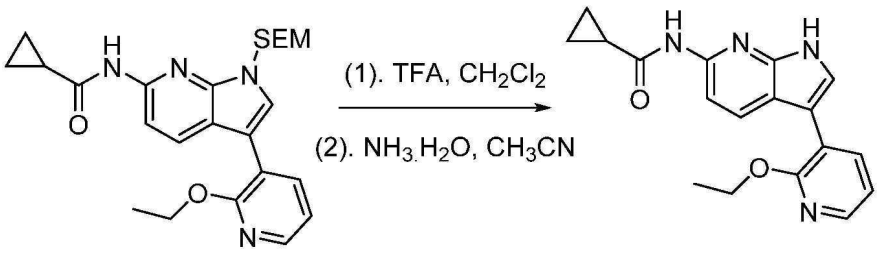
[0953] **단계 2: N-(3-(2-에톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드의 합성.**



[0954]

[0955] 디옥산 (4.0 mL) 중 6-클로로-3-(2-에톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (260.0 mg, 0.62 mmol) 및 사이클로프로판카르복스아미드 (211.2 mg, 2.48 mmol)의 혼합물에 Brettphos Pd G3 (56.2 mg, 0.06 mmol), BrettPhos (66.6 mg, 0.12 mmol) 및 Cs_2CO_3 (606.5 mg, 1.82 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-(3-(2-에톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (260.0 mg, 89%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =453.2

[0956] **단계 3: N-[3-(2-에톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 47)의 합성:**



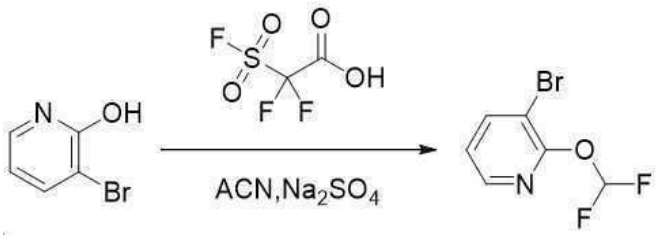
47

[0957]

[0958] DCM (4.0 mL) 중 N-[3-(2-에톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b] 피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (270.0 mg, 0.59 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 상기 혼합물에 $NH_3 \cdot H_2O$ (4.0 mL) 및 ACN (2.0 mL)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: YMC-Actus Triart C18, 30x250 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 32% B에서 10분 후 62% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 N-[3-(2-에톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (46.7 mg, 24%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =323.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.68 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 8.13 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.07 - 8.04 (m, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 2H), 7.74 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 4.45 - 4.38 (m, 2H), 2.07 - 2.03 (m, 1H), 1.38 - 1.33 (m, 3H), 0.84 - 0.79 (m, 4H).

[0959] *실시예 S48. 화합물 48*

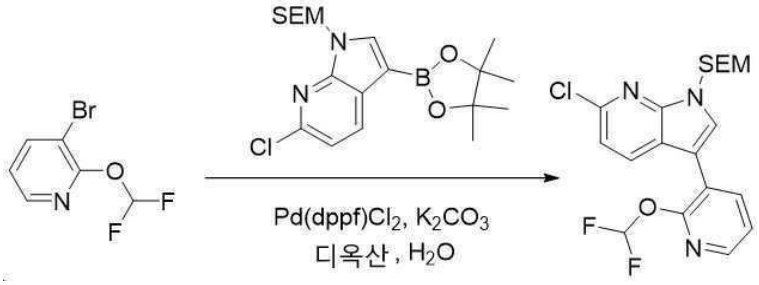
[0960] **단계 1: 3-브로모-2-(디플루오로메톡시)피리딘의 합성:**



[0961]

[0962] ACN (10.0 mL) 중 3-브로모피리딘-2-올 (5.0 g, 28.73 mmol)의 용액에 2,2-디플루오로-2-(플루오로설포닐)아세트산 (6.1 g, 34.48 mmol) 및 Na_2SO_4 (4.9 g, 34.48 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (94/6, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-브로모-2-(디플루오로메톡시)피리딘 (3.2 g, 50%)을 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =223.9.

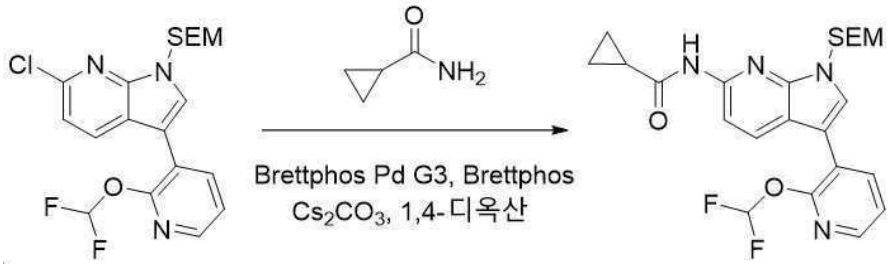
[0963] **단계 2: 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-(디플루오로메톡시)피리딘의 합성:**



[0964]

[0965] 1,4-디옥산/H_2O (5.0/1.0 mL) 중 3-브로모-2-(디플루오로메톡시)피리딘 (200.0 mg, 0.89 mmol)의 용액에 6-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (574.5 mg, 1.34 mmol), K_2CO_3 (370.2 mg, 2.68 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (145.8 mg, 0.18 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (83/17, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-(디플루오로메톡시)피리딘 (200.0 mg, 52%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =426.1.

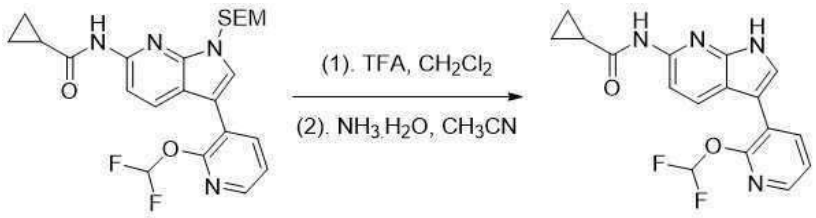
[0966] **단계 3: N-[3-[2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드의 합성:**



[0967]

[0968] 디옥산 (3.0 mL) 중 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-(디플루오로메톡시)피리딘 (200.0 mg, 0.47 mmol)의 용액에 사이클로프로판카르복스아미드 (119.9 mg, 1.41 mmol), BrettPhos (50.4 mg, 0.09 mmol), Cs_2CO_3 (459.0 mg, 1.41 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (42.6 mg, 0.05 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (88/12, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-[3-[2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (200.0 mg, 89%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =475.2.

[0969] **단계 4: N-[3-[2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 48)의 합성:**



48

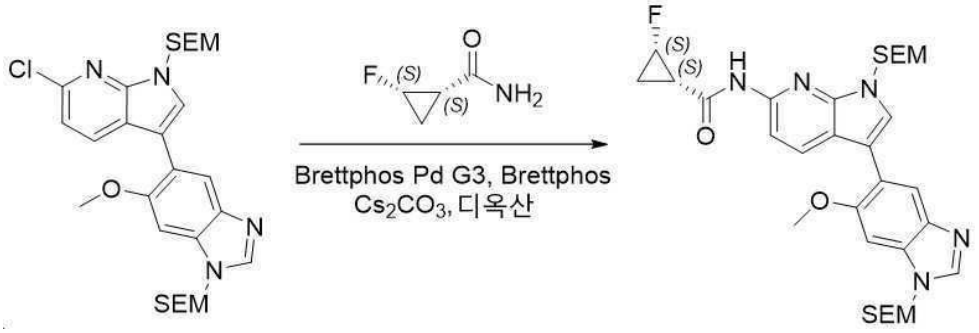
[0970]

[0971] CH_2Cl_2 (2.0 mL) 중 N-[3-[2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-

b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (190.0 mg, 0.40 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (2.0 mL) 및 $NH_3 \cdot H_2O$ (2.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: YMC-Actus Triart C18, 30x250 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 34% B에서 10분 후 64% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 N-[3-[2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (45.2 mg, 28%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =345.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.83 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.16 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.99 - 7.63 (m, 3H), 7.37 - 7.34 (m, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 0.83 - 0.79 (m, 4H).

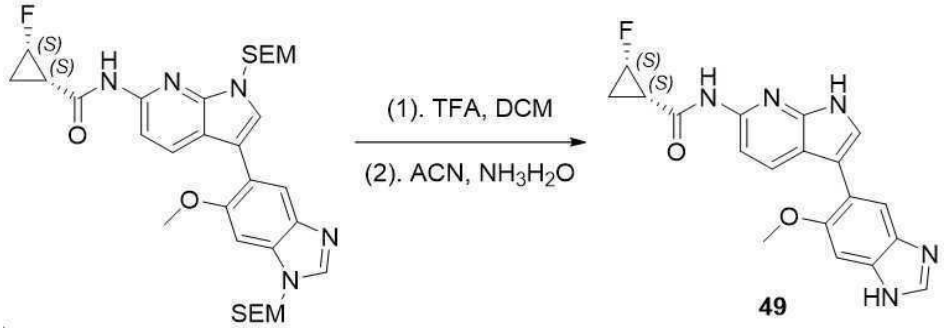
[0972] ***실시예 S49. 화합물 49***

[0973] **단계 1: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**

[0974] 

[0975] 1,4-디옥산 (8.0 mL) 중 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸 (200.0 mg, 0.18 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (92.2 mg, 0.89 mmol), BrettPhos (19.2 mg, 0.04 mmol), Cs_2CO_3 (174.8 mg, 0.54 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (16.2 mg, 0.02 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 마이크로파를 사용하여 100℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/9, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (50.0 mg, 45%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =626.3.

[0976] **단계 2: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드: (화합물 49)의 합성**

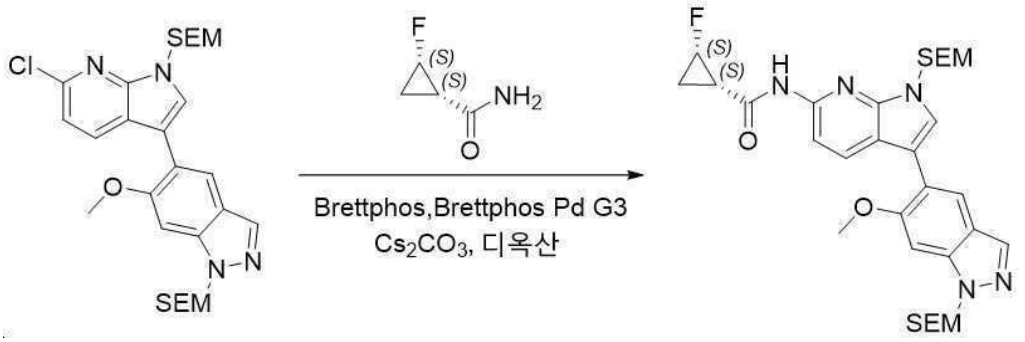
[0977] 

[0978] DCM (6.0 mL) 중 용액에 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (215.0

mg, 0.34 mmol)의 TFA (6.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (2.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (2.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 컬럼: (XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 53% B에서 7분 후 43% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (6.9 mg, 6%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =366.1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12.35 - 12.26 (br, 1H), 11.50 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.96 - 7.87 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.06 - 4.78 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.27 - 2.21 (m, 1H), 1.71 - 1.61 (m, 1H), 1.19 - 1.15 (m, 1H).

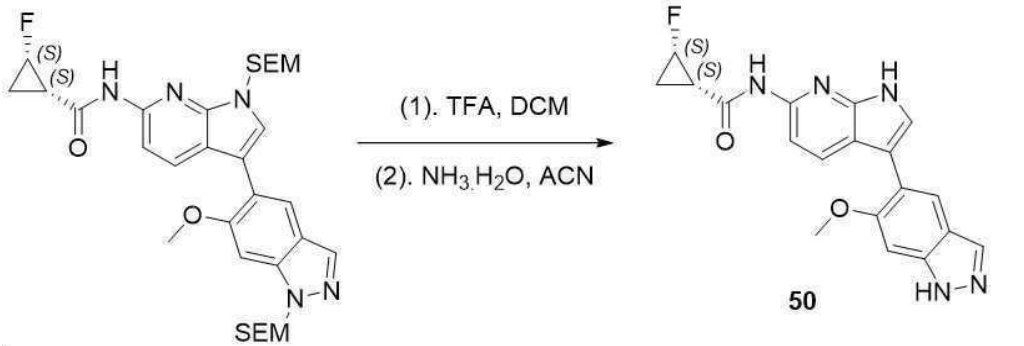
[0979] *실시예 S50. 화합물 50*

[0980] **단계 1: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]인다졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**

[0981] 

[0982] 1,4-디옥산 (12.0 mL) 중 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]인다졸 (300.0 mg, 0.54 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (276.5 mg, 2.68 mmol), BrettPhos (57.6 mg, 0.11 mmol), Cs_2CO_3 (524.3 mg, 1.61 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (48.6 mg, 0.05 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 마이크로파를 사용하여 120℃에서 1.5시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]인다졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (100.0 mg, 30%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =626.3.

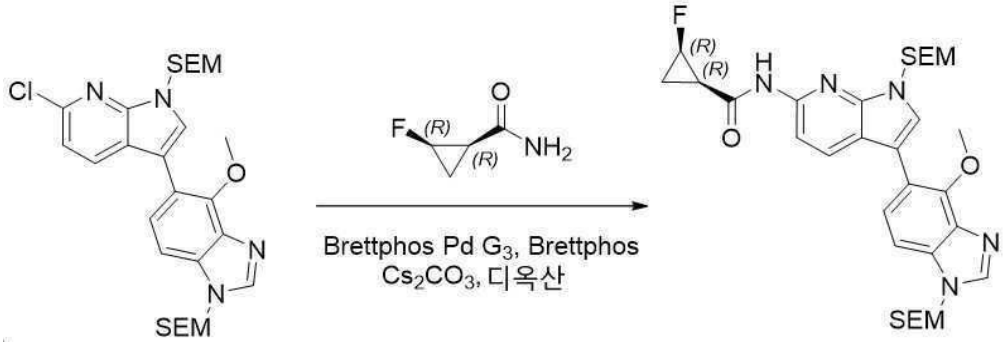
[0983] **단계 2: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1H-인다졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 50)의 합성:**

[0984] 

[0985] DCM (4.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]인다졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (100.0 mg, 0.16 mmol)의 용액에 TFA (4.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (2.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (2.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 컬럼: (XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 26% B에서 7분 후 56% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1H-인다졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (12.3 mg, 21%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =366.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12.82 (s, 1H), 11.50 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 7.98 - 7.80 (m, 4H), 7.52 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.17 - 4.73 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.32 - 2.18 (m, 1H), 1.78 - 1.52 (m, 1H), 1.29 - 1.01 (m, 1H).

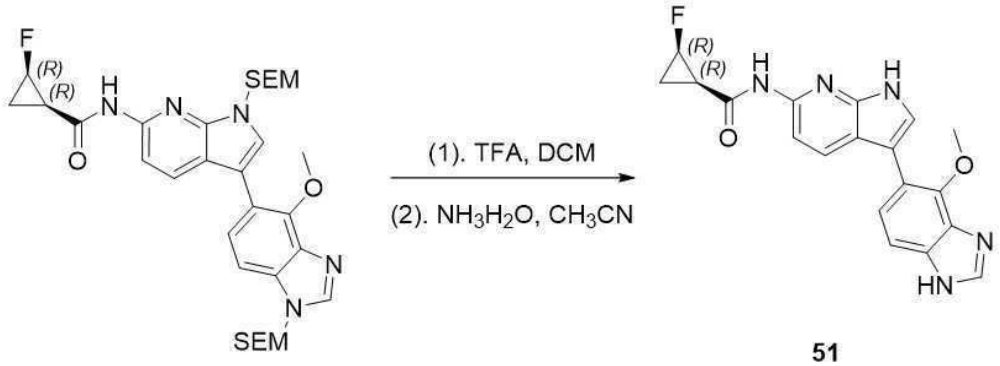
[0986] *실시예 S51. 화합물 51*

[0987] **단계 1: (1R,2R)-2-플루오로-N-[3-(4-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**

[0988] 

[0989] 1,4-디옥산 (6.0 mL) 중 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸 (200.0 mg, 0.36 mmol)의 용액에 (1R,2R)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (184.4 mg, 1.79 mmol), BrettPhos (38.4 mg, 0.07 mmol), Cs_2CO_3 (349.6 mg, 1.07 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (32.4 mg, 0.04 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 마이크로파 방사선으로 120℃에서 1.5시간 동안 조사했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 에테르/에틸 아세테이트 (2/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1R,2R)-2-플루오로-N-[3-(4-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (92.0 mg, 41%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =626.3.

[0990] **단계 2: (1R,2R)-2-플루오로-N-[3-(4-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 51)의 합성:**



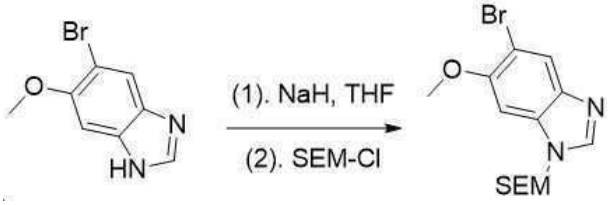
51

[0991]

[0992] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 (1R,2R)-2-플루오로-N-[3-(4-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (40.0 mg, 0.06 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (3.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (3.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: YMC-Actus Triart C18, 20x250 mm, 5 um, 12 nm; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 22% B에서 7분 후 52% B; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1R,2R)-2-플루오로-N-[3-(4-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (5.2 mg, 22%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =366.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12.60 (s, 1H), 11.60 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.12 - 7.98 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.15 - 4.91 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.75 (s, 1H), 2.38 - 2.31 (m, 1H), 1.81 - 1.71 (m, 1H), 1.34 - 1.20 (m, 1H).

[0993] ***실시예 S52. 화합물 52***

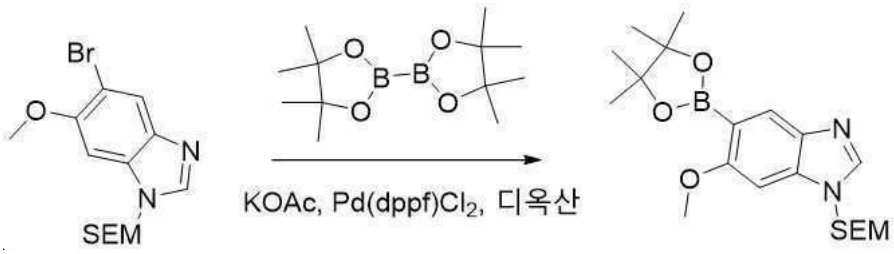
[0994] **단계 1: 5-브로모-6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸의 합성:**



[0995]

[0996] THF (20.0 mL) 중 5-브로모-6-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸 (1.0 g, 4.40 mmol)의 용액에 NaH (0.2 g, 60%)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반했다. 그 다음 SEM-Cl (0.9 g, 5.28 mmol)을 혼합물에 첨가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 추가로 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸 (1.5 g, 95%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =357.1.

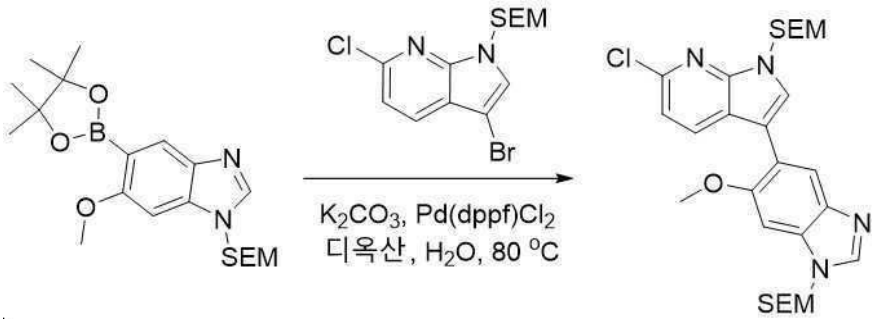
[0997] **단계 2: 6-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸의 합성:**



[0998]

[0999] 1,4-디옥산 (20.0 mL) 중 5-브로모-6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸 (750.0 mg, 2.10 mmol)의 용액에 비스(피나콜라토)디보론 (639.6 mg, 2.52 mmol), KOAc (618.0 mg, 6.30 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (153.6 mg, 0.21 mmol)을 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (6/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸 (420.0 mg, 49%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =405.2.

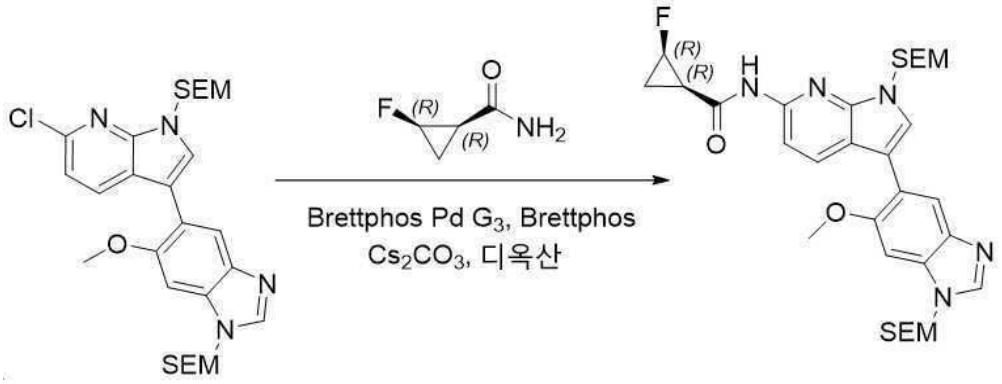
[1000] **단계 3: 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸의 합성:**



[1001]

[1002] 1,4-디옥산/H_2O (15.0/3.0 mL) 중 6-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸 (870.0 mg, 2.15 mmol)의 용액에 3-브로모-6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (778.2 mg, 2.15 mmol), K_2CO_3 (892.0 mg, 6.45 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (314.8 mg, 0.43 mmol)을 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸 (590.0 mg, 49%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =559.2.

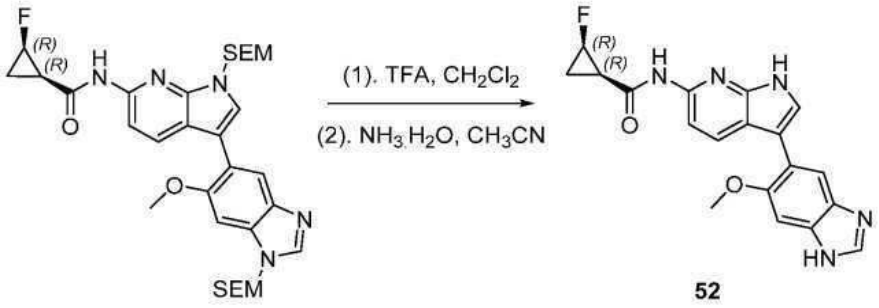
[1003] **단계 4: (1R,2R)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1004]

[1005] 1,4-디옥산 (10.0 mL) 중 용액에 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸 (540.0 mg, 0.97 mmol)의(1R,2R)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (497.7 mg, 4.83 mmol), Cs_2CO_3 (943.8 mg, 2.90 mmol), BrettPhos (103.7 mg, 0.19 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (87.5 mg, 0.10 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 반응 혼합물을 마이크로파 방사선으로 100℃에서 2시간 동안 조사했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희시거하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1R,2R)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (180.0 mg, 29%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =626.3.

[1006] **단계 5: (1R,2R)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 52)의 합성:**

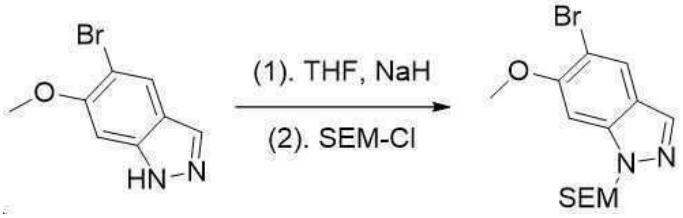


[1007]

[1008] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 (1R,2R)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (180.0 mg, 0.29 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (3.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (3.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 22% B에서 7분 후 52% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1R,2R)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (20.1 mg, 19%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =366.1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12.25 (s, 1H), 11.50 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 2H), 7.72 - 7.57 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41 - 7.10 (m, 1H), 5.03 - 4.81 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 1.71 - 1.60 (m, 1H), 1.19 - 1.12 (m, 1H).

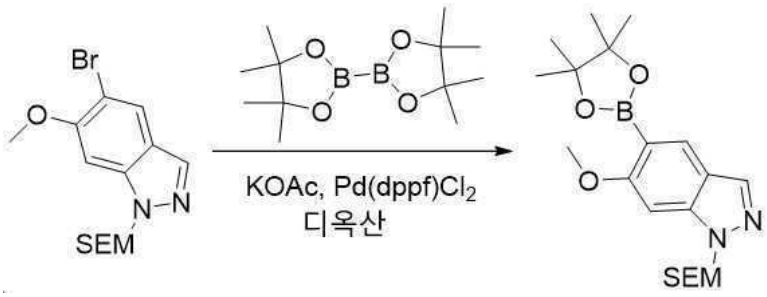
[1009] *실시예 S53. 화합물 53*

[1010] **단계 1: 5-브로모-6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]인다졸의 합성:**

[1011] 

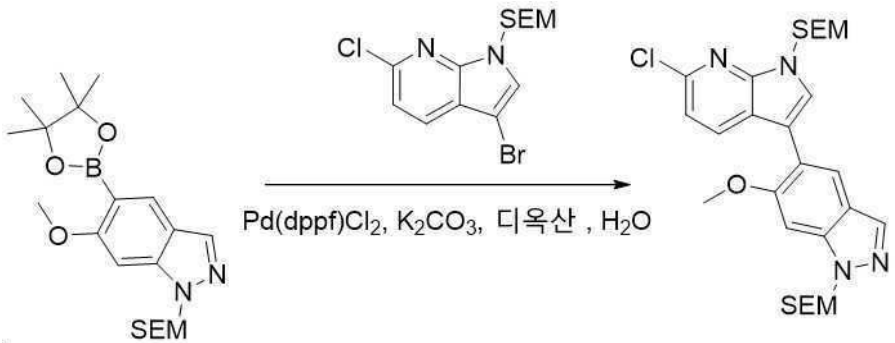
[1012] THF (45.0 mL) 중 5-브로모-6-메톡시-1H-인다졸 (3.0 g, 6.60 mmol)의 용액에 NaH (475.6 mg, 60%)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반했다. 그 다음 SEM-Cl (4.4 g, 26.43 mmol)를 혼합물에 0℃에서 N_2 하에 적가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 추가로 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/2, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]인다졸 (3.0 g, 64%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =357.1.

[1013] **단계 2: 6-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]인다졸의 합성:**

[1014] 

[1015] 디옥산 (40.0 mL) 중 5-브로모-6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]인다졸 (2.5 g, 6.99 mmol)의 용액에 비스(피나콜라토)디보론 (2.6 g, 10.54 mmol), KOAc (2.0 g, 20.99 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (511.9 mg, 0.70 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]인다졸 (1.1 g, 39%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =405.2.

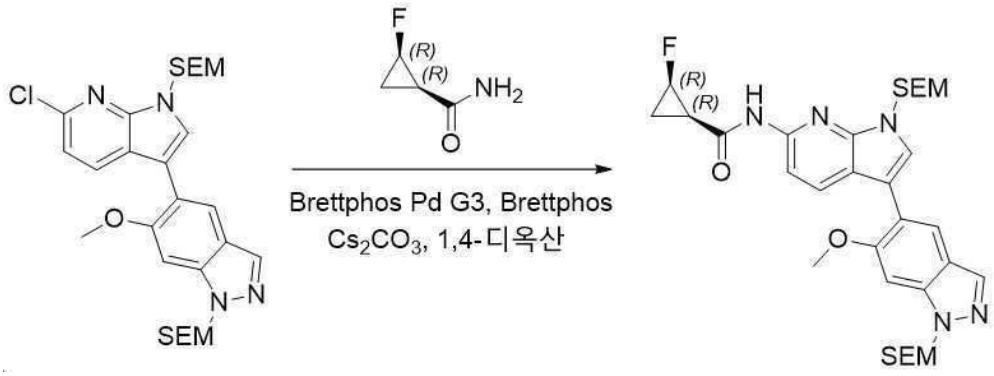
[1016] **단계 3: 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]인다졸의 합성:**

[1017] 

[1018] 디옥산/H_2O (10.0/1.0 mL) 중 6-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]인다졸 (1.0 g, 2.47 mmol)의 용액에 $Pd(dppf)Cl_2$ (180.9 mg, 0.27 mmol), 3-브로모-6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (894.5 mg, 2.47 mmol) 및 K_2CO_3 (1025.9 mg, 7.49

mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]인다졸 (500.0 mg, 48%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =559.2.

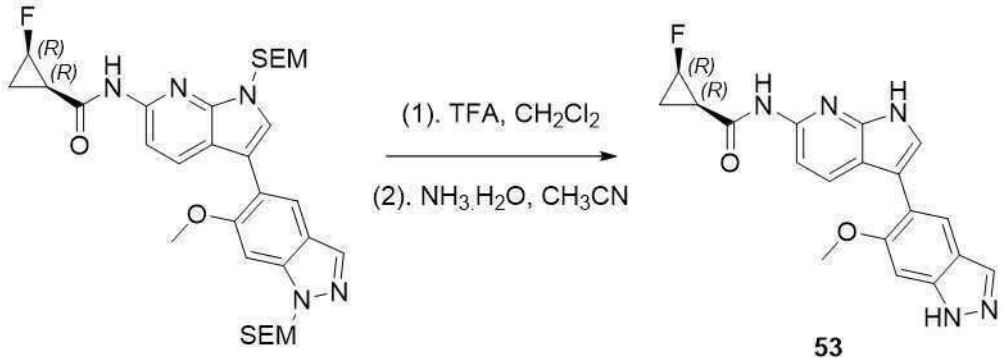
[1019] **단계 4: (1R,2R)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]인다졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1020]

[1021] 디옥산 (10.0 mL) 중 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]인다졸 (250.0 mg, 0.47 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3 (436.9 mg, 1.31 mmol), (1R,2R)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (138.6 mg, 1.34 mmol), Brettphos Pd G3 (81.0 mg, 0.09 mmol) 및 BrettPhos (23.9 mg, 0.05 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1R,2R)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]인다졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (100.0 mg, 36%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =626.3.

[1022] **단계 5: (1R,2R)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1H-인다졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 53)의 합성:**



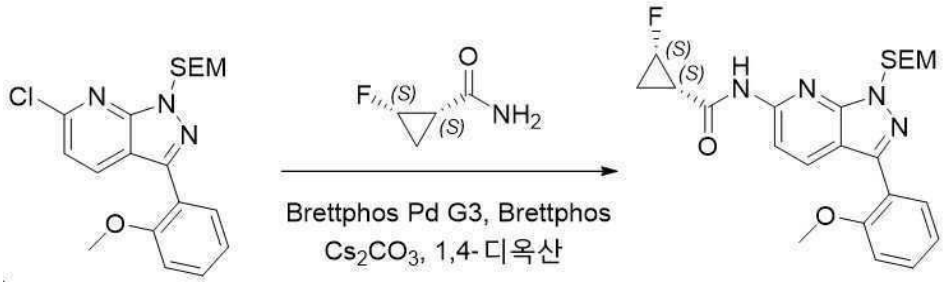
[1023]

[1024] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 (1R,2R)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]인다졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (100.0 mg, 0.16 mmol)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (5.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (5.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했

다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9% B에서 8분 후 26% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC으로 정제하여 (1R,2R)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1H-인다졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (4.5 mg, 8%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =366.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.82 (s, 1H), 11.49 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 7.97 - 7.94 (m, 2H), 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.01 - 4.83 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 1.69 - 1.62 (m, 1H), 1.18 - 1.15 (m, 1H).

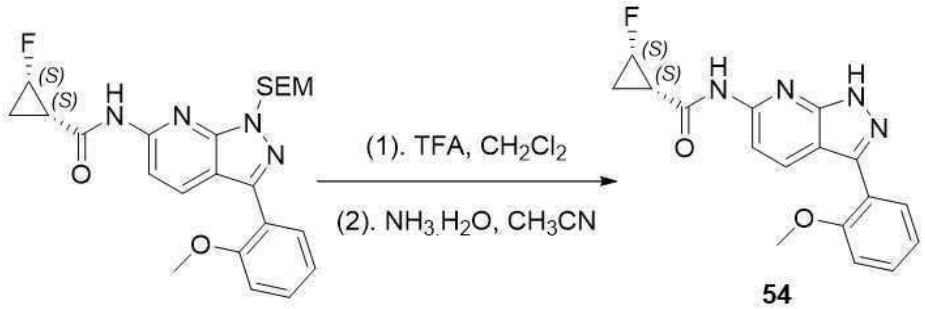
[1025] *실시예 S54. 화합물 54*

[1026] **단계 1: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**

[1027] 

[1028] 디옥산 (10.0 mL) 중 6-클로로-3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘 (300.0 mg, 0.77 mmol), (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (396.6 mg, 3.85 mmol,), Cs_2CO_3 (752.0 mg, 2.31 mmol), BrettPhos (82.6 mg, 0.15 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (69.7 mg, 0.08 mmol)의 용액을 마이크로파 방사선으로 120℃에서 1시간 동안 조사했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (94/6, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (250.0 mg, 71%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 457.2.

[1029] **단계 2: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 54)의 합성:**

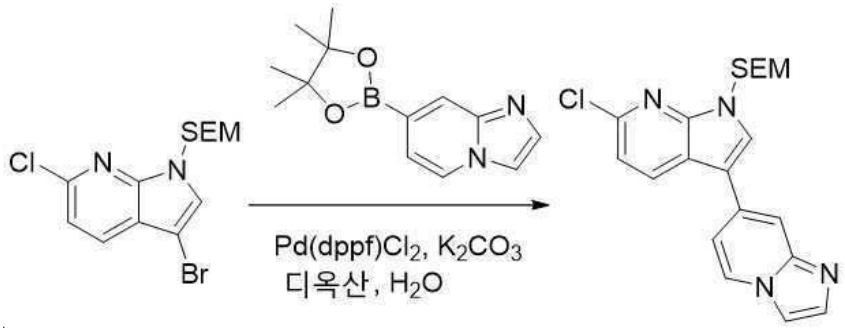
[1030] 

[1031] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (250.0 mg, 0.55 mmol) 및 TFA (5.0 mL)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 $NH_3.H_2O$ (5.0 mL) 및 ACN (5.0 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 물/ACN (54/46, v/v)을 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제한 후 다음 조건 (컬럼: YMC-Actus Triart C18, 20 X 250 mm, 5 um, 12 nm; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상

B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 26% B에서 10분 후 56% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (82.4 mg, 46%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 327.2 ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 13.45 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 5.07 - 4.83 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.29 - 2.24 (m, 1H), 1.72 - 1.63 (m, 1H), 1.23 - 1.11 (m, 1H).

[1032] *실시예 S55. 화합물 55*

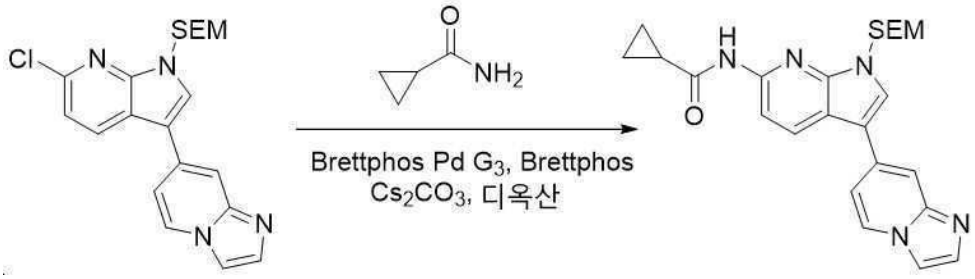
[1033] **단계 1: 6-클로로-3-[이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘의 합성:**



[1034]

[1035] 1,4-디옥산/H_2O (5.0/1.0 mL) 중 3-브로모-6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (500.0 mg, 1.38 mmol)의 용액에 7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘 (337.4 mg, 1.38 mmol), K_2CO_3 (573.1 mg, 4.15 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (101.1 mg, 0.07 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (80/20, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-[이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (470.0 mg, 85%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 399.1.

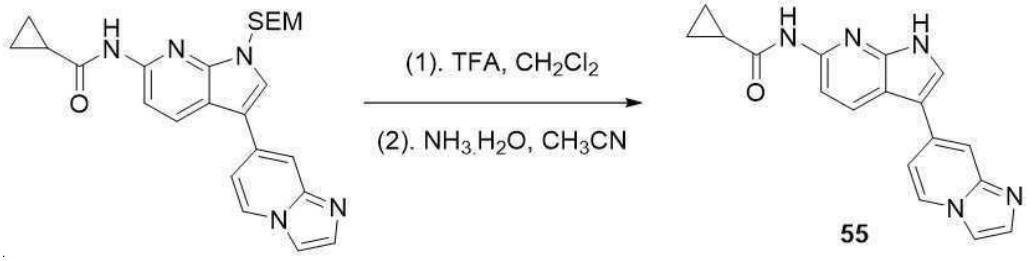
[1036] **단계 2: N-(3-[이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드의 합성:**



[1037]

[1038] 1,4-디옥산 (10.0 mL) 중 6-클로로-3-[이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (440.0 mg, 1.10 mmol)의 용액에 사이클로프로판카르복스아미드 (469.3 mg, 5.51 mmol), BrettPhos (118.4 mg, 0.22 mmol), Cs_2CO_3 (1.1 g, 3.31 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (100.0 mg, 0.11 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (95/5, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-(3-[이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (450.0 mg, 91%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 448.2.

[1039] **단계 3: N-(3-[이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 55)의 합성:**

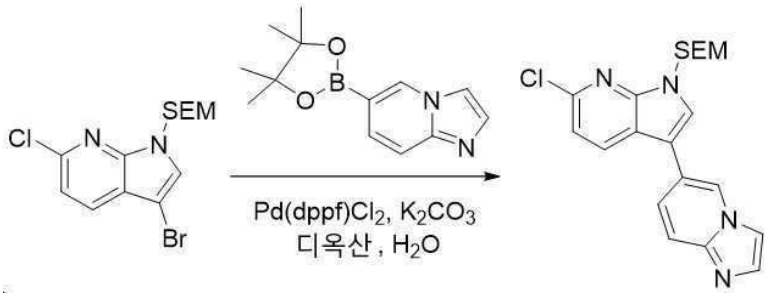


[1040]

[1041] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 N-(3-[이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (400.0 mg, 0.89 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 ACN (3.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (3.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 17% B에서 10분 후 47% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 N-(3-[이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (16.4 mg, 5%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =318.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.83 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.55 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.00 - 7.99 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.35 - 7.33 (m, 1H), 2.08 - 2.03 (m, 1H), 0.86 - 0.81 (m, 4H).

[1042] *실시예 S56. 화합물 56*

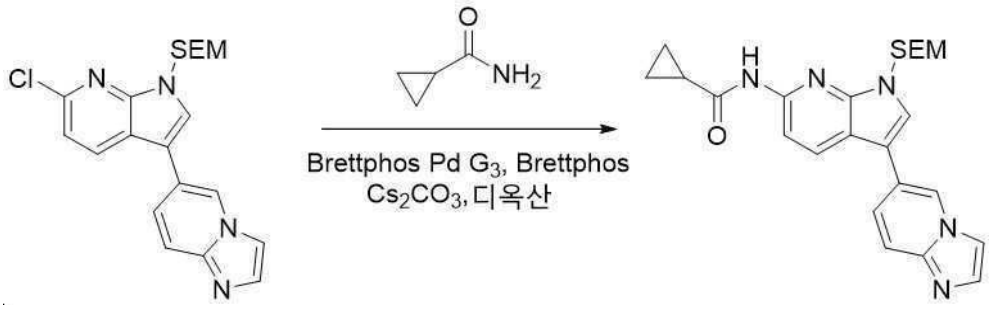
[1043] **단계 1: 6-클로로-3-[이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘의 합성:**



[1044]

[1045] 디옥산/H_2O (15.0 / 3.0 mL) 중 3-브로모-6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (500.0 mg, 1.38 mmol)의 용액에 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘 (337.4 mg, 1.38 mmol), K_2CO_3 (573.9 mg, 4.17 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (101.4 mg, 0.18 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (95/5, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-[이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (200.0 mg, 82%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =399.1.

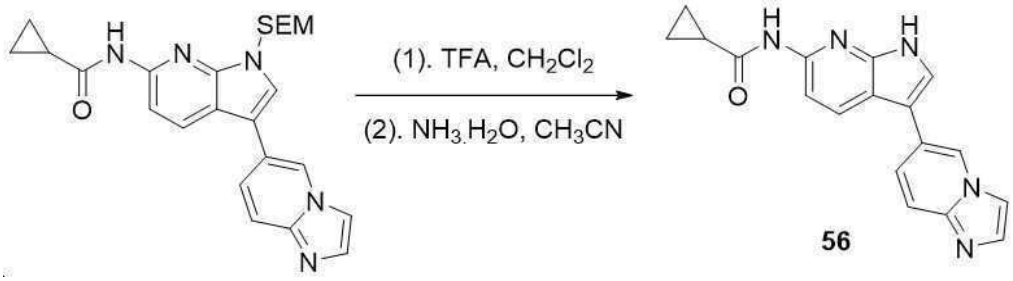
[1046] **단계 2: N-(3-[이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드의 합성:**



[1047]

[1048] 디옥산 (10.0 mL) 중 6-클로로-3-[이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (430.0 mg, 1.08 mmol)의 용액에 사이클로프로판카르복스아미드 (275.8 mg, 3.23 mmol), BrettPhos (115.7 mg, 0.26 mmol), Brettphos Pd G3 (97.7 mg, 0.32 mmol) 및 Cs_2CO_3 (1053.8 mg, 3.23 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-(3-[이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (450.0 mg, 93%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =448.2.

[1049] **단계 3: N-(3-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 56)의 합성:**

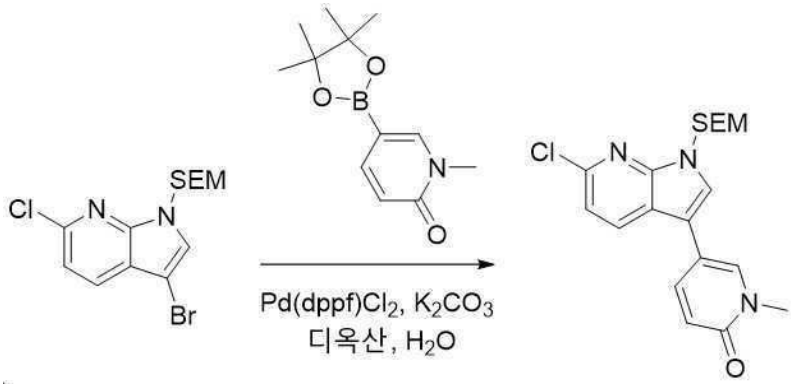


[1050]

[1051] CH_2Cl_2 (10.0 mL) 중 N-(3-[이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (400.0 mg, 0.89 mmol)의 용액에 TFA (10.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (10.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (10.0 mL)에 실온에서 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 18% B에서 8분 후 48% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 N-(3-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (21.7 mg, 7%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =318.1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.72 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.99 - 7.97 (m, 2H), 7.84 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 3H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 0.84 - 0.79 (m, 4H).

[1052] ***실시예 S57. 화합물 57***

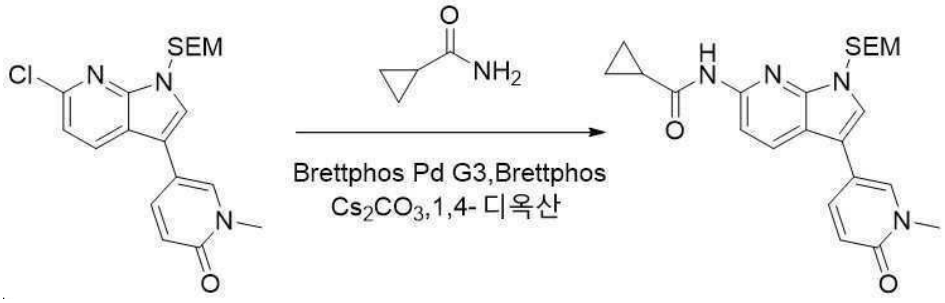
[1053] **단계 1: 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-1-메틸피리딘-2-온의 합성:**



[1054]

[1055] 1,4-디옥산/H_2O (5.0/1.0 mL) 중 3-브로모-6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (500.0 mg, 1.38 mmol)의 용액에 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-온 (121.3 mg, 0.99 mmol), K_2CO_3 (389.9 mg, 1.65 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (121.8 mg, 0.14 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (98/2, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-1-메틸피리딘-2-온 (360.0 mg, 67%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =390.1.

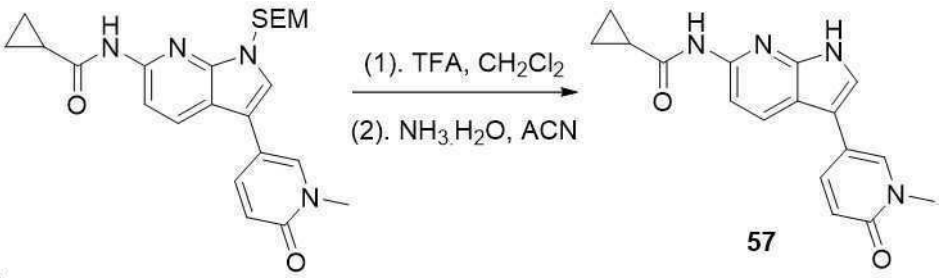
[1056] **단계 2: N-[3-(1-메틸-6-옥소피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드의 합성:**



[1057]

[1058] 디옥산 (4.0 mL) 중 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-1-메틸피리딘-2-온 (310.0 mg, 0.79 mmol)의 용액에 사이클로프로판카르복스아미드 (338.3 mg, 3.97 mmol), BrettPhos (85.3 mg, 0.16 mmol), Cs_2CO_3 (777.0 mg, 2.38 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (72.0 mg, 0.08 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (69/31, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-[3-(1-메틸-6-옥소피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (340.0 mg, 97%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =439.2.

[1059] **단계 3: N-[3-(1-메틸-6-옥소피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 57)의 합성:**

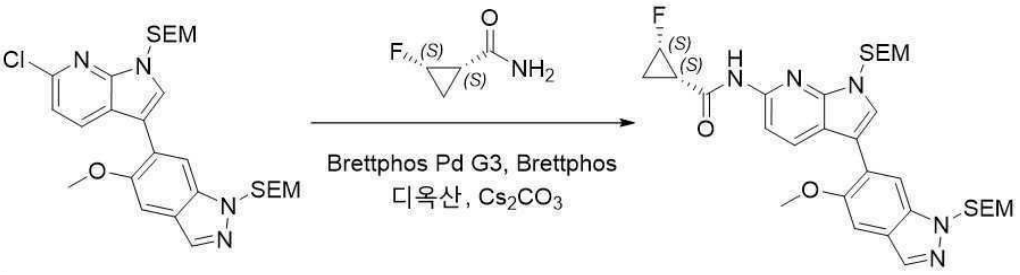


[1060]

[1061] DCM (2.0 mL) 중 N-[3-(1-메틸-6-옥소피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (300.0 mg, 0.68 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 ACN (2.0 mL) 및 $NH_3 \cdot H_2O$ (2.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 19% B에서 7분 후 49% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 N-[3-(1-메틸-6-옥소피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (71.6 mg, 34%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =309.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.53 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 - 7.80 (m, 1H), 7.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 0.83 - 0.77 (m, 4H).

[1062] *실시예 S58. 화합물 58*

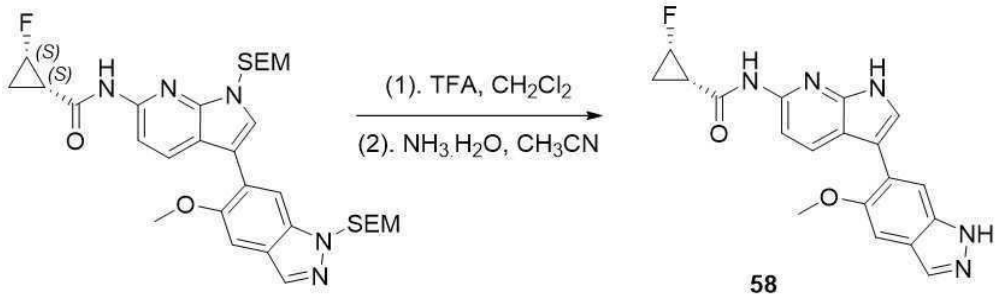
[1063] **단계 1: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(5-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]인다졸-6-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1064]

[1065] 1,4-디옥산 (10.0 mL) 중 6-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]인다졸 (450.0 mg, 0.81 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (414.8 mg, 4.02 mmol), BrettPhos (86.4 mg, 0.16 mmol), Cs_2CO_3 (786.5 mg, 2.41 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (72.9 mg, 0.08 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 마이크로파 방사선으로 120℃에서 1.5시간 동안 조사했다. 반응이 완료된 후, 반응을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (2/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(5-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]인다졸-6-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (70.0 mg, 14%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =626.3.

[1066] **단계 2: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(5-메톡시-1H-인다졸-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 58)의 합성:**

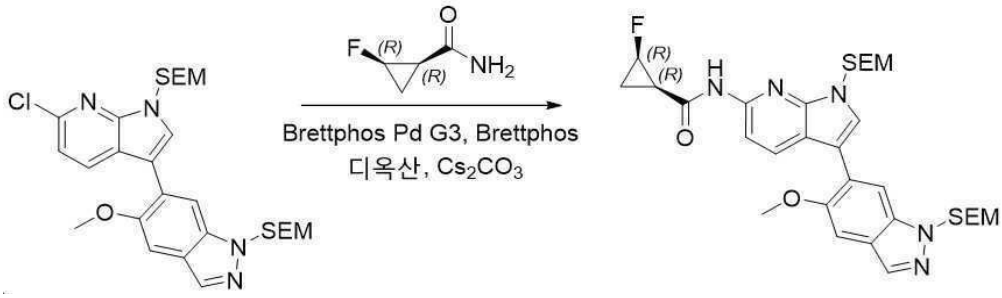


[1067]

[1068] DCM (4.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(5-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]인다졸-6-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (70.0 mg, 0.11 mmol)의 용액에 TFA (4.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 실온에서 CH_3CN (2.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (2.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 컬럼: (YMC-Actus Triart C18, 20x250 mm, 5 um, 12 nm; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 29% B에서 7분 후 59% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(5-메톡시-1H-인다졸-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (9.2 mg, 23%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =366.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12.81 (s, 1H), 11.60 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 3H), 7.63 - 7.61 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 5.14 - 4.82 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.29 - 2.16 (m, 1H), 1.79 - 1.52 (m, 1H), 1.34 - 1.05 (m, 1H).

[1069] *실시예 S59. 화합물 59*

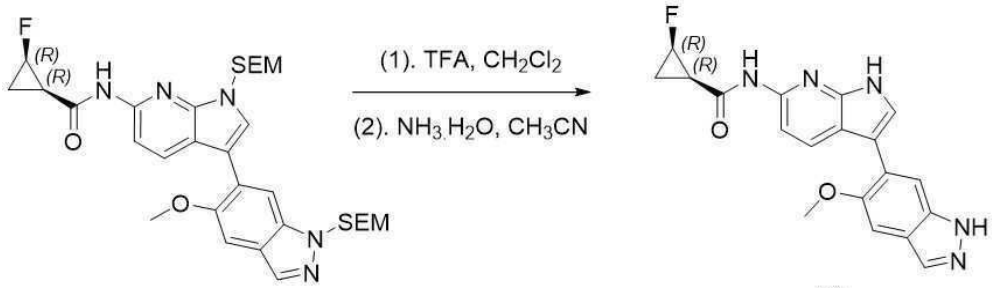
[1070] **단계 1: (1R,2R)-2-플루오로-N-[3-(5-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]인다졸-6-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1071]

[1072] 1,4-디옥산 (4.0 mL) 중 6-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]인다졸 (250.0 mg, 0.45 mmol)의 용액에 (1R,2R)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (230.4 mg, 2.24 mmol), BrettPhos (48.0 mg, 0.09 mmol), Cs_2CO_3 (349.6 mg, 1.07 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (40.5 mg, 0.05 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 마이크로파 방사선으로 120℃에서 1.5시간 동안 조사했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 에테르/에틸 아세테이트 (3/2, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1R,2R)-2-플루오로-N-[3-(5-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]인다졸-6-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (200.0 mg, 71%)를 담황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =626.3.

[1073] **단계 2: (1R,2R)-2-플루오로-N-[3-(5-메톡시-1H-인다졸-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 59)의 합성:**



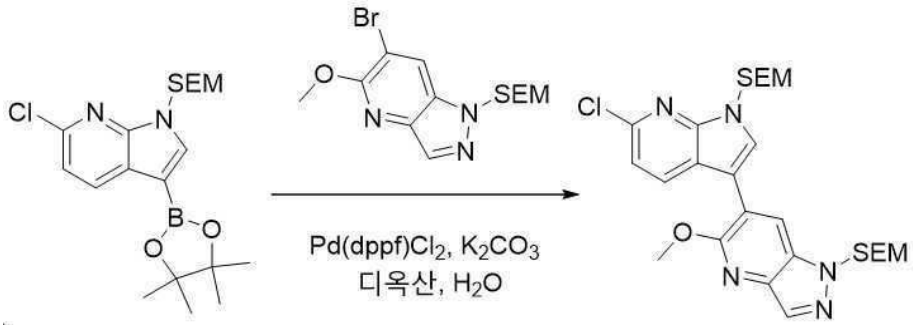
59

[1074]

[1075] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 (1R,2R)-2-플루오로-N-[3-(5-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]인다졸-6-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (200.0 mg, 0.32 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (3.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (3.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30X150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 23% B에서 7분 후 53% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1R,2R)-2-플루오로-N-[3-(5-메톡시-1H-인다졸-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (30.7 mg, 26%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =366.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12.78 (s, 1H), 11.57 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 7.96 - 7.84 (m, 3H), 7.57 - 7.54 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 5.00 - 4.73 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.20 - 2.15 (m, 1H), 1.66 - 1.54 (m, 1H), 1.20 - 1.00 (m, 1H).

[1076] *실시예 S60. 화합물 60*

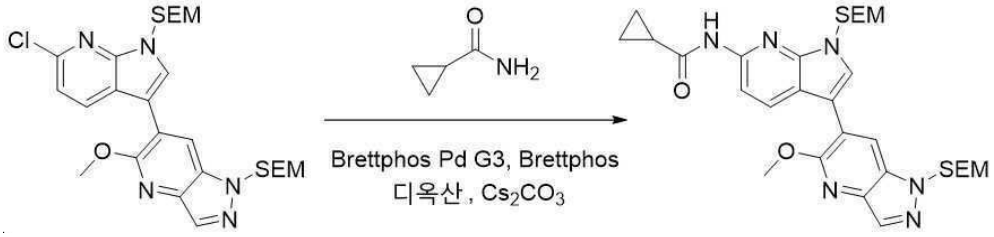
[1077] **단계 1: 6-클로로-3-(5-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[4,3-b]피리딘-6-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘의 합성:**



[1078]

[1079] 디옥산 (15.0 mL) 및 H_2O (1.0 mL) 중 6-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (400.0 mg, 0.98 mmol)의 용액에 6-브로모-5-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[4,3-b]피리딘 (140.4 mg, 0.78 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (35.8 mg, 0.08 mmol) 및 K_2CO_3 (202.8 mg, 2.98 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 디클로로메탄/메틸 알코올 (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-(5-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[4,3-b]피리딘-6-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (170.0 mg, 58%)을 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =560.2.

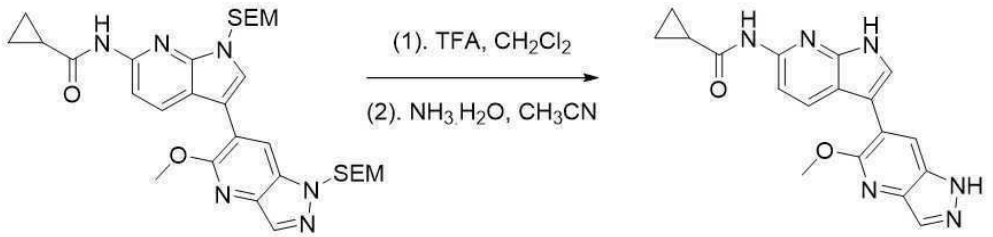
[1080] **단계 2: N-[3-(5-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[4,3-b]피리딘-6-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드의 합성:**



[1081]

[1082] 디옥산 (5.0 mL) 중 6-클로로-3-(5-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[4,3-b]피리딘-6-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (120.0 mg, 0.24 mmol)의 용액에 사이클로프로판카르복스아미드 (54.9 mg, 0.63 mmol), Brettphos Pd G3 (19.4 mg, 0.01 mmol), BrettPhos (22.9 mg, 0.04 mmol) 및 Cs_2CO_3 (209.7 mg, 0.63 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-[3-(5-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[4,3-b]피리딘-6-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (100.0 mg, 60%)를 적색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =609.3.

[1083] **단계 3: N-(3-[5-메톡시-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-6-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 60)의 합성:**



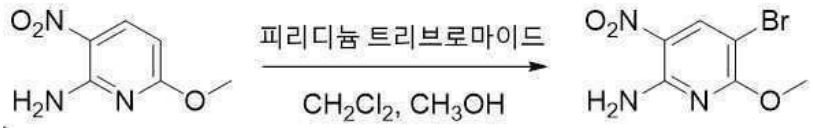
60

[1084]

[1085] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 N-[3-(5-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[4,3-b]피리딘-6-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (100.0 mg, 0.16 mmol)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (5.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (5.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30X150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 26% B에서 7분 후 56% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 N-(3-[5-메톡시-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-6-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (2.4 mg, 4%)를 회백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =349.1. ^1H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4): δ 8.17 - 8.11 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.03 - 1.00 (m, 2H), 0.94 - 0.89 (m, 2H).

[1086] ***실시예 S61. 화합물 61***

[1087] **단계 1: 5-브로모-6-메톡시-3-니트로피리딘-2-아민의 합성:**

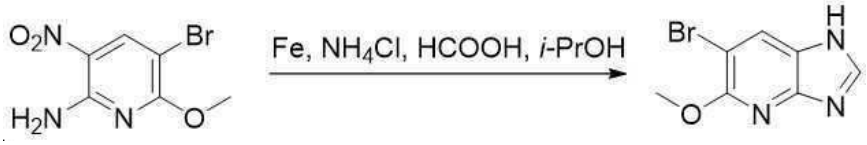


[1088]

[1089] CH_2Cl_2/MeOH (40.0 mL/10.0 mL) 중 6-메톡시-3-니트로피리딘-2-아민 (10.0 g, 59.12 mmol)의 용액에 피리디늄

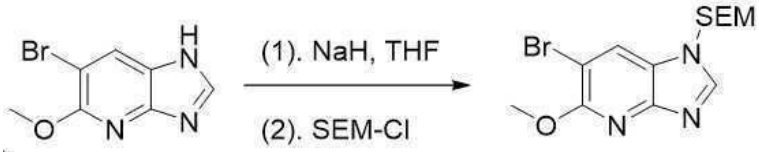
트리브로마이드 (28.3 g, 88.68 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (70/30, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-6-메톡시-3-니트로피리딘-2-아민 (7.0 g, 48%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 248.0.

[1090] **단계 2: 6-브로모-5-메톡시-1H-이미다조[4,5-b]피리딘의 합성:**

[1091] 

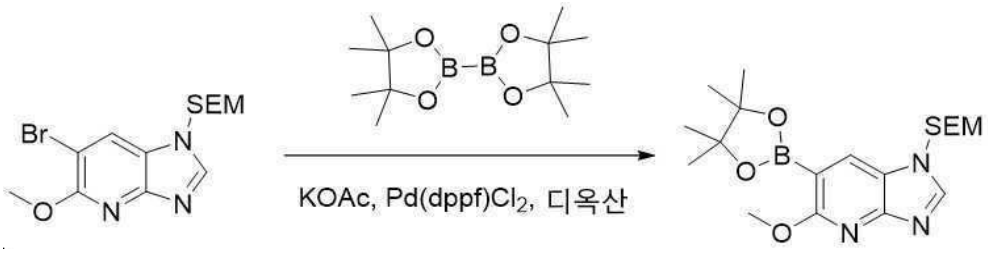
[1092] HCOOH/i-PrOH (50.0 mL/50.0 mL) 중 5-브로모-6-메톡시-3-니트로피리딘-2-아민 (5.0 g, 20.16 mmol)의 용액에 Fe (11.3 g, 201.58 mmol) 및 NH_4Cl (10.8 g, 201.58 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 5시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (10/90, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-브로모-5-메톡시-1H-이미다조[4,5-b]피리딘 (3.0 g, 65%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =228.0.

[1093] **단계 3: 6-브로모-5-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]이미다조[4,5-b]피리딘의 합성:**

[1094] 

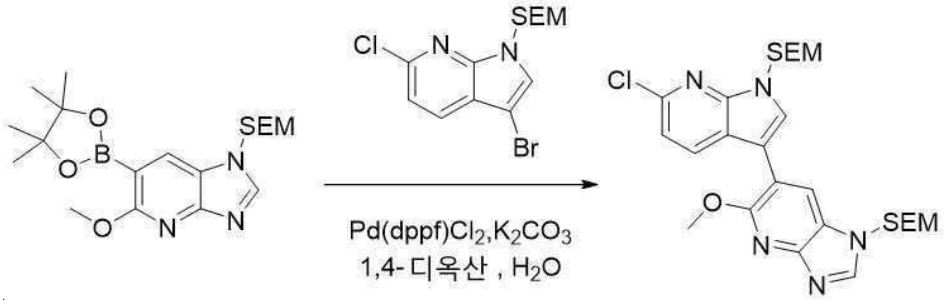
[1095] THF (30.0 mL) 중 6-브로모-5-메톡시-1H-이미다조[4,5-b]피리딘 (3.0 g, 13.16 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (631.4 mg, 15.79 mmol)을 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반했다. 그 다음 SEM-Cl (2.2 g, 13.16 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 혼합물에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 MeOH로 0℃에서 켄칭했다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (60/40, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-브로모-5-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]이미다조[4,5-b]피리딘 (1.4 g, 30%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =358.1.

[1096] **단계 4: 5-메톡시-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]이미다조[4,5-b]피리딘의 합성:**

[1097] 

[1098] 1,4-디옥산 (10.0 mL) 중 6-브로모-5-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]이미다조[4,5-b]피리딘 (1.3 g, 3.77 mmol)의 용액에 비스(피나콜라토)디보론 (1.9 g, 7.54 mmol), KOAc (1.1 g, 11.30 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (275.7 mg, 0.38 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 H_2O/ACN (30/70, v/v)를 사용한 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 5-메톡시-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]이미다조[4,5-b]피리딘 (820.0 mg, 53%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): [M+H]+ = 406.2.

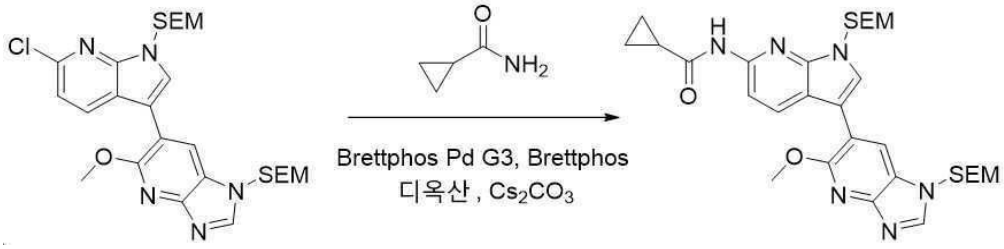
[1099] **단계 5: 6-클로로-3-(5-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘의 합성:**



[1100]

[1101] 1,4-디옥산/H_2O (3.0 mL/1.0 mL) 중 5-메톡시-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]이미다조[4,5-b]피리딘 (220.0 mg, 0.54 mmol)의 용액에 3-브로모-6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (196.32 mg, 0.54 mmol), K_2CO_3 (225.0 mg, 1.63 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (39.7 mg, 0.05 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (12/88, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-(5-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (140.0 mg, 46%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 560.2.

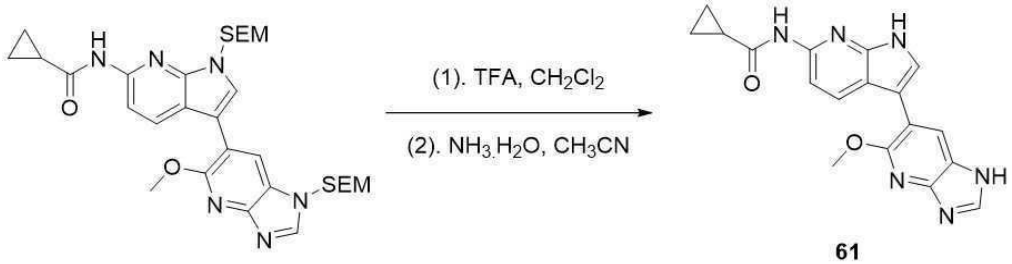
[1102] **단계 6: N-[3-(5-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드의 합성:**



[1103]

[1104] 1,4-디옥산 (3.0 mL) 중 6-클로로-3-(5-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (120.0 mg, 0.21 mmol)의 용액에 사이클로프로판카르복스아미드 (54.7 mg, 0.64 mmol), Cs_2CO_3 (209.4 mg, 0.64 mmol), BrettPhos (23.0 mg, 0.043 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (19.4 mg, 0.02 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (20/80, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-[3-(5-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (100.0 mg, 76%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 609.3.

[1105] **단계 7: N-(3-[5-메톡시-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 61)의 합성:**



61

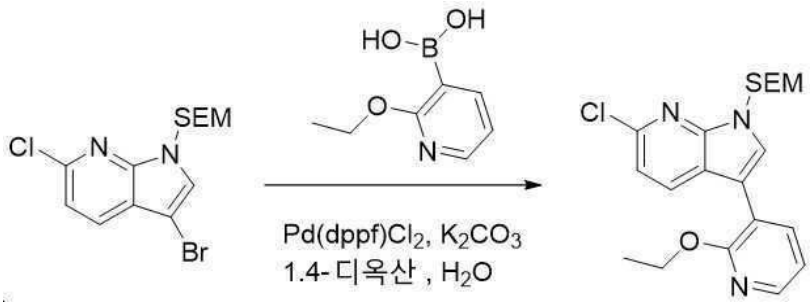
[1106]

[1107] CH_2Cl_2 (2.0 mL) 중 N-[3-(5-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (80.0 mg, 0.13 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔류물을

ACN (2.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (2.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: YMC-Actus Triart C18 컬럼, 30X250 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 13% B에서 10분 후 43% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 N-(3-[5-메톡시-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (14.6 mg, 32%)를 담황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 349.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12.32 (s, 1H), 11.60 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 0.86 - 0.79 (m, 4H).

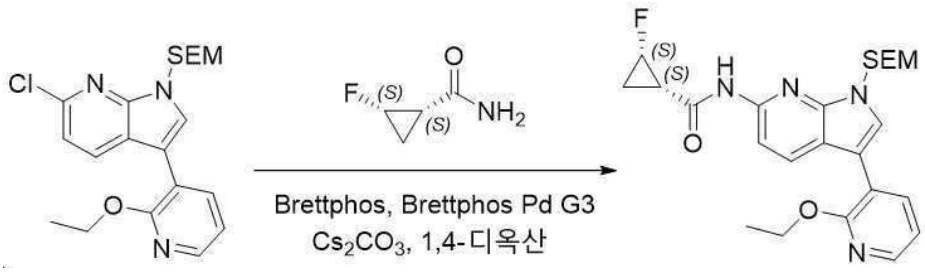
[1108] *실시예 S62. 화합물 62*

[1109] **단계 1: 6-클로로-3-(2-에톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성:**

[1110] 

[1111] 1,4-디옥산/H_2O (20.0/4.0 mL) 중 3-브로모-6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (1.0 g, 2.76 mmol)의 용액에 (2-에톡시피리딘-3-일)보론산 (461.6 mg, 2.76 mmol), K_2CO_3 (1.1g, 8.29 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (202.3 mg, 0.28 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (96/4, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-(2-에톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (710.0 mg, 63%)을 담황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =404.1.

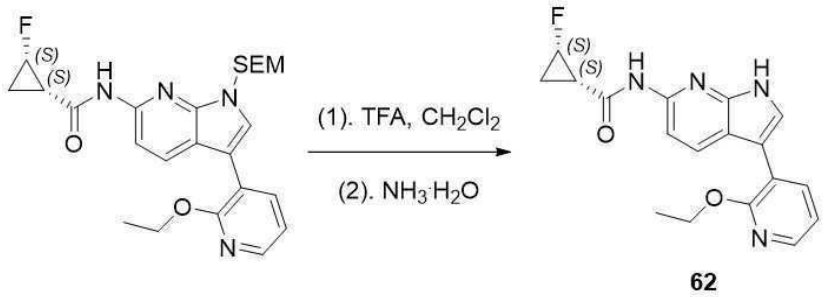
[1112] **단계 2: (1S,2S)-N-(3-(2-에톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**

[1113] 

[1114] 1,4-디옥산 (10.0 mL) 중 6-클로로-3-(2-에톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (300.0 mg, 0.74 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (382.8 mg, 3.71 mmol), Cs_2CO_3 (725.9 mg, 2.23 mmol), BrettPhos (79.7 mg, 0.15 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (67.3 mg, 0.07 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (70/30, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-N-(3-(2-에톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (190.0 mg, 54%)를

황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =471.2.

[1115] **단계 3: (1S,2S)-N-(3-(2-에톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 62)의 합성:**



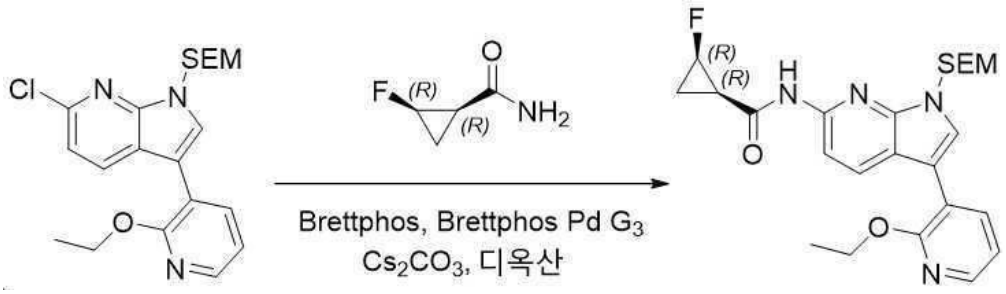
62

[1116]

[1117] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 (1S,2S)-N-(3-(2-에톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (190.0 mg, 0.40 mmol)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (5.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (5.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 17% B에서 10분 후 47% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-N-(3-(2-에톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (42.2 mg, 30%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =341.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.69 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.06 - 7.92 (m, 3H), 7.75 (s, 1H), 7.07 - 7.04 (m, 1H), 5.01 - 4.84 (m, 1H), 4.44 - 4.39 (m, 2H), 2.29 - 2.22 (m, 1H), 1.69 - 1.63 (m, 1H), 1.37 - 1.34 (m, 3H), 1.20 - 1.13 (m, 1H).

[1118] ***실시예 S63. 화합물 63***

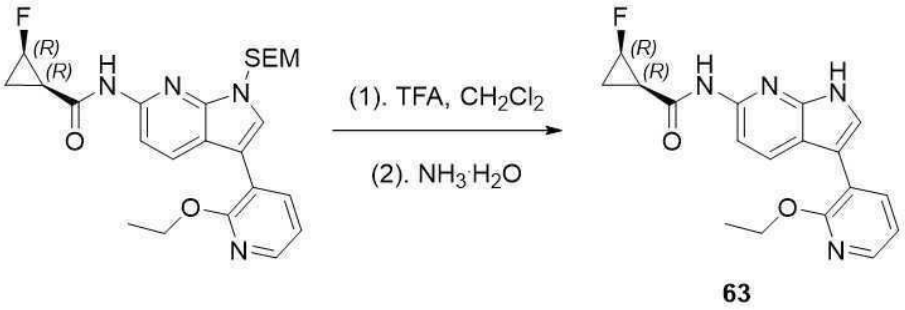
[1119] **단계 1: (1R,2R)-N-(3-(2-에톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1120]

[1121] 1,4-디옥산 (10.0 mL) 중 6-클로로-3-(2-에톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (300.0 mg, 0.74 mmol)의 용액에 (1R,2R)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (382.8 mg, 3.71 mmol), Cs_2CO_3 (725.9 mg, 2.23 mmol), BrettPhos (79.7 mg, 0.15 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (67.3 mg, 0.07 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (5/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1R,2R)-N-(3-(2-에톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (160.0 mg, 45%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =471.2.

[1122] **단계 2: (1R,2R)-N-(3-(2-에톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 63)의 합성:**



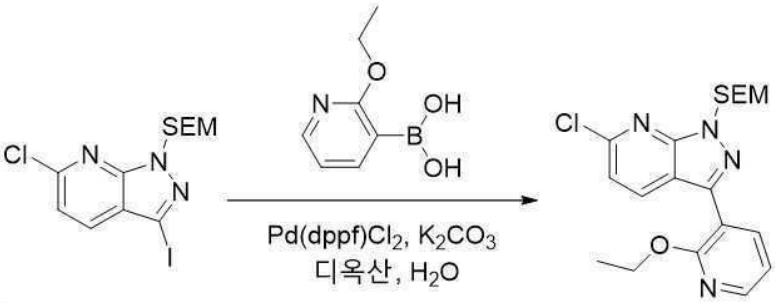
63

[1123]

[1124] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 (1R,2R)-N-(3-(2-에톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (110.0 mg, 0.23 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (3.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (3.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: YMC-Actus Triart C18, 20x250 mm, 5 um, 12 nm; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 30% B에서 10분 후 60% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1R,2R)-N-(3-(2-에톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (31.2 mg, 39%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =341.2. ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.70 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.07 - 8.05 (m, 1H), 8.01 - 7.98 (m, 1H), 7.95 - 7.92 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 5.06 - 4.81 (m, 1H), 4.45 - 4.38 (m, 2H), 2.26 - 2.22 (m, 1H), 1.70 - 1.59 (m, 1H), 1.38 - 1.33 (m, 3H), 1.20 - 1.13 (m, 1H).

[1125] ***실시예 S64. 화합물 64***

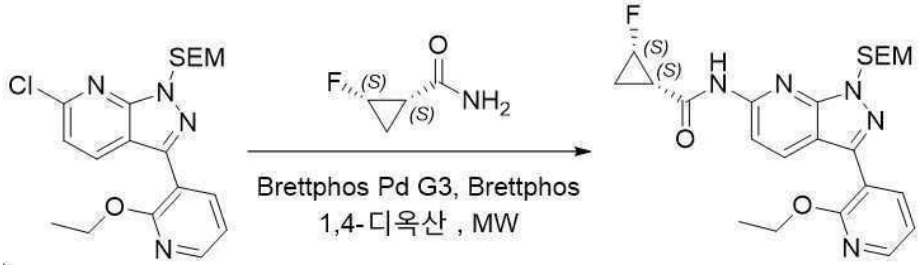
[1126] **단계 1: 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)-2-에톡시피리딘의 합성:**



[1127]

[1128] 디옥산 (20.0 mL) 및 H_2O (4.0 mL) 중 6-클로로-3-요오도-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘 (1.4 g, 3.42 mmol), 2-에톡시피리딘-3-일보론산 (0.6 g, 3.42 mmol), K_2CO_3 (1.4 g, 10.25 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.3 g, 0.34 mmol)의 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (92/8, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)-2-에톡시피리딘 (960.0 mg, 69%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 405.1.

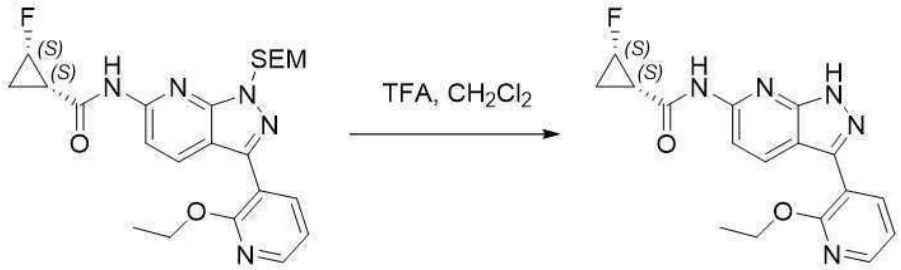
[1129] **단계 2: (1S,2S)-N-[3-(2-에톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1130]

[1131] 디옥산 (15.0 mL) 중 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)-2-에톡시피리딘 (300.0 mg, 0.74 mmol), (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (381.9 mg, 3.70 mmol), K_2CO_3 (307.2 mg, 2.22 mmol), BrettPhos (79.5 mg, 0.15 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (67.15 mg, 0.07 mmol)의 혼합물을 마이크로파 방사선 (MW)으로 120℃에서 1시간 동안 조사했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (94/6, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-N-[3-(2-에톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (330.0 mg, 94%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =472.2.

[1132] **단계 3: (1S,2S)-N-[3-(2-에톡시피리딘-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 64)의 합성:**



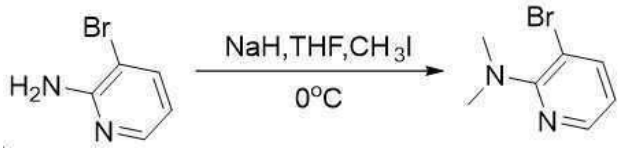
64

[1133]

[1134] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 (1S,2S)-N-[3-(2-에톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (330.0 mg, 0.70 mmol) 및 TFA (5.0 mL)의 혼합물을 실온에서 16 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (94/6, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제한 후 다음 조건 (컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 19 X 250 mm, 10 um; 이동상 A:물(0.1% FA), 이동상 B:MeOH-----분취; 유속: 25 mL/분; 구배: 50% B에서 10분 후 58% B로; 220/254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-N-[3-(2-에톡시피리딘-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (3.7 mg, 1%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 342.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 13.59 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.28 - 8.23 (m, 2H), 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.14 - 7.10 (m, 1H), 5.07 - 4.83 (m, 1H), 4.48 - 4.41 (m, 2H), 2.30 - 2.25 (m, 1H), 1.73 - 1.63 (m, 1H), 1.32 - 1.21 (m, 4H).

[1135] ***실시예 S65. 화합물 65***

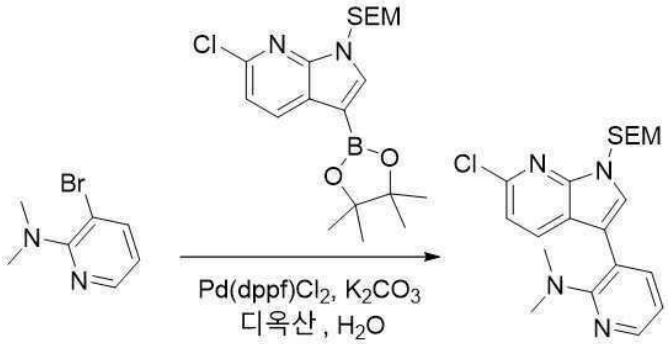
[1136] **단계 1: 3-브로모-N,N-디메틸피리딘-2-아민의 합성:**



[1137]

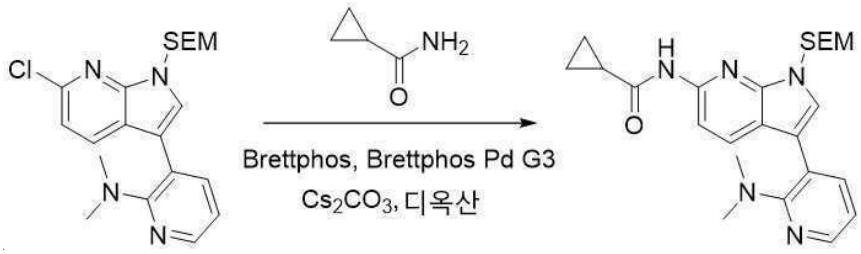
[1138] THF (40.0 mL) 중 3-브로모피리딘-2-아민 (5.0 g, 28.90 mmol)의 용액에 NaH (5.8 g, 60%)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반했다. 그 다음 CH_3I (8.2 g, 57.80 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 혼합물에 적가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 추가로 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 H_2O로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (4/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-브로모-N,N-디메틸피리딘-2-아민 (4.6 g, 79%)을 담황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =201.0.

[1139] **단계 2: 3-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-N,N-디메틸피리딘-2-아민의 합성:**

[1140] 

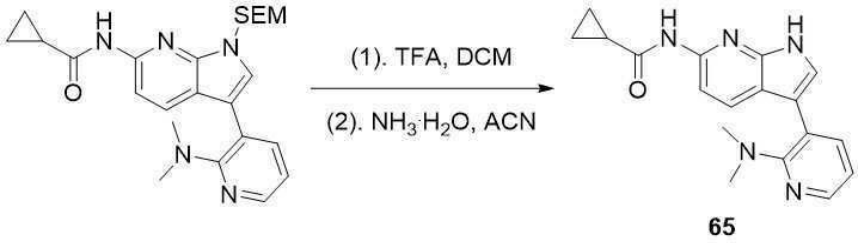
[1141] 디옥산/H_2O (16.0/4.0 mL) 중 3-브로모-N,N-디메틸피리딘-2-아민 (123.0 mg, 0.61 mmol)의 용액에 6-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (250.0 mg, 0.61 mmol), K_2CO_3 (253.6 mg, 1.84 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (44.8 mg, 0.06 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (2/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-N,N-디메틸피리딘-2-아민 (150.0 mg, 60%)을 갈색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =403.2.

[1142] **단계 3: N-(3-(2-(디메틸아미노)피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드의 합성:**

[1143] 

[1144] 디옥산 (4.0 mL) 중 3-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-N,N-디메틸피리딘-2-아민 (130.0 mg, 0.32 mmol)의 용액에 사이클로프로판카르복스아미드 (164.7 mg, 1.94 mmol), Cs_2CO_3 (315.3 mg, 0.97 mmol), Brettphos (34.6 mg, 0.07 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (29.2 mg, 0.03 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-(3-(2-(디메틸아미노)피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (120.0 mg, 82%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =452.2.

[1145] **단계 4: N-(3-(2-(디메틸아미노)피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 65)의 합성:**



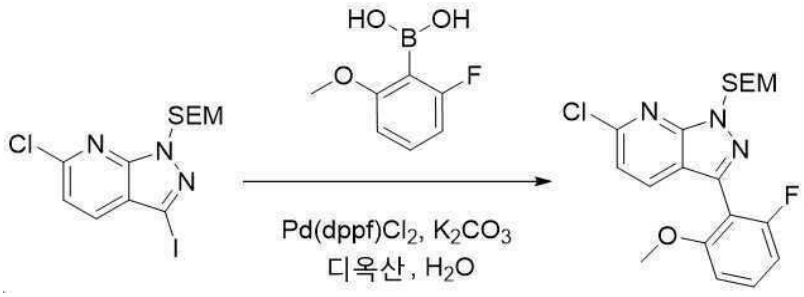
65

[1146]

[1147] DCM (5.0 mL) 중 N-(3-(2-(디메틸아미노)피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (100.0 mg, 0.22 mmol)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 ACN (5.0 mL) 및 $NH_3 \cdot H_2O$ (5.0 mL)에 재용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (0.1% FA), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 2% to 21% 7분 후; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 N-(3-(2-(디메틸아미노)피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (32.0 mg, 44%)를 담황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =322.1. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.09 - 8.08 (m, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.71 - 7.68 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.94 - 6.91 (m, 1H), 2.72 (s, 6H), 1.91 - 1.89 (m, 1H), 1.02 - 0.99 (m, 2H), 0.92 - 0.88 (m, 2H).

[1148] ***실시예 S66. 화합물 66***

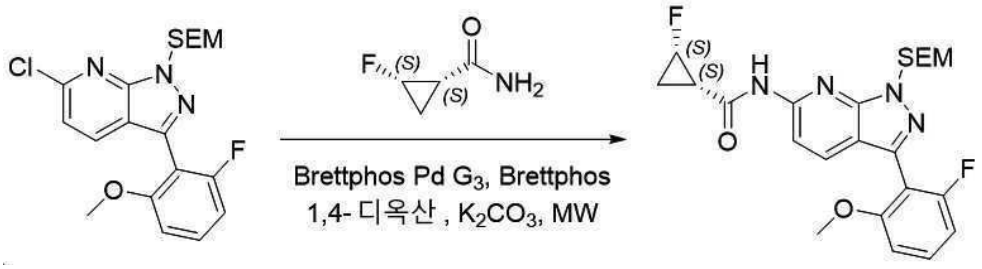
[1149] **단계 1: 6-클로로-3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘의 합성:**



[1150]

[1151] 디옥산 (20.0 mL) 및 H_2O (2.0 mL) 중 6-클로로-3-요오도-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘 (800.0 mg, 1.95 mmol), 2-플루오로-6-메톡시페닐보론산 (331.8 mg, 1.95 mmol), K_2CO_3 (809.5 mg, 5.86 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (142.9 mg, 0.20 mmol)의 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (95/5, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘 (500.0 mg, 63%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 408.1.

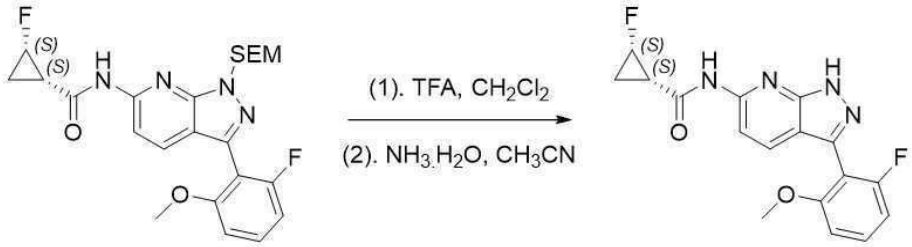
[1152] **단계 2: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1153]

[1154] 디옥산 (12.0 mL) 중 6-클로로-3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘 (500.0 mg, 1.23 mmol), (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (631.8 mg, 6.13 mmol), K_2CO_3 (508.2 mg, 3.68 mmol), BrettPhos (131.6 mg, 0.25 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (111.1 mg, 0.12 mmol)의 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 마이크로파 방사선 (MW)으로 조사했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (94/6, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (254.0 mg, 44%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 475.2.

[1155] **단계 3: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 66)의 합성:**



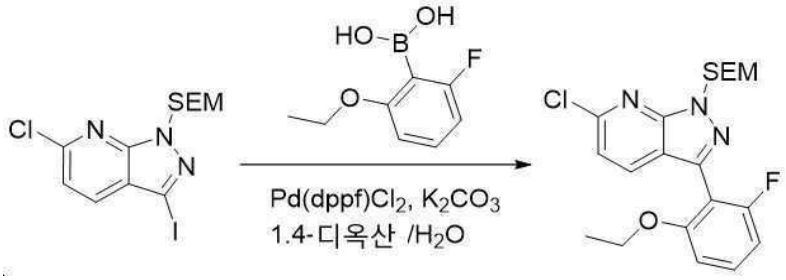
66

[1156]

[1157] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (200.0 mg, 0.42 mmol) 및 TFA (5.0 mL)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 $NH_3.H_2O$ (5.0 mL) 및 CAN (5.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (94/6, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제한 후 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30X150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (0.1% FA), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 25% B에서 10분 후 39% B로; 254/220 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (24.1 mg, 17%)를 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 345.1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 13.54 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.00 - 7.89 (m, 2H), 7.50 - 7.47 (m, 1H), 7.05 - 6.93 (m, 2H), 5.05 - 4.81 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.29 - 2.24 (m, 1H), 1.77 - 1.63 (m, 1H), 1.22 - 1.17 (m, 1H).

[1158] *실시예 S67. 화합물 67*

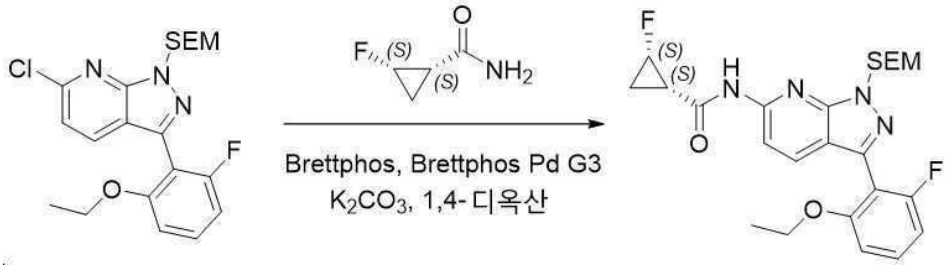
[1159] **단계 1: 6-클로로-3-(2-에톡시-6-플루오로페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 합성:**



[1160]

[1161] 1,4-디옥산/H_2O (10.0/2.0 mL) 중 6-클로로-3-요오도-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (500.0 mg, 1.22 mmol)의 용액에 (2-에톡시-6-플루오로페닐)보론산 (224.5 mg, 1.22 mmol), K_2CO_3 (505.9 mg, 3.66 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (89.2 mg, 0.12 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (75/25, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-(2-에톡시-6-플루오로페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (220.0 mg, 42%)을 담황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =422.1.

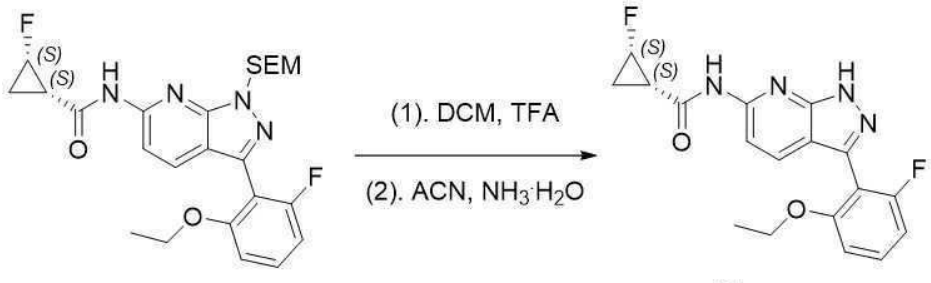
[1162] **단계 2: (1S,2S)-N-(3-(2-에톡시-6-플루오로페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1163]

[1164] 1,4-디옥산 (6.0 mL) 중 6-클로로-3-(2-에톡시-6-플루오로페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (200.0 mg, 0.47 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (244.3 mg, 2.37 mmol), K_2CO_3 (196.5 mg, 1.42 mmol), BrettPhos (50.9 mg, 0.10 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (43.0 mg, 0.05 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (75/25, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-N-(3-(2-에톡시-6-플루오로페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (140.0 mg, 60%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =489.2.

[1165] **단계 3: (1S,2S)-N-(3-(2-에톡시-6-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 67)의 합성:**



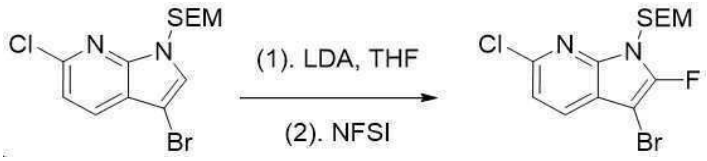
67

[1166]

[1167] DCM (5.0 mL) 중 (1S,2S)-N-(3-(2-에톡시-6-플루오로페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (140.0 mg, 0.29 mmol)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 ACN (5.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (5.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 30% B에서 10분 후 60% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-N-(3-(2-에톡시-6-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (26.4 mg, 25%)를 담황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =359.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.55 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.00 - 7.95 (m, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.03 - 6.92 (m, 2H), 5.06 - 4.85 (m, 1H), 4.11 - 4.05 (m, 2H), 2.29 - 2.25 (m, 1H), 1.71 - 1.63 (m, 1H), 1.23 - 1.12 (m, 4H).

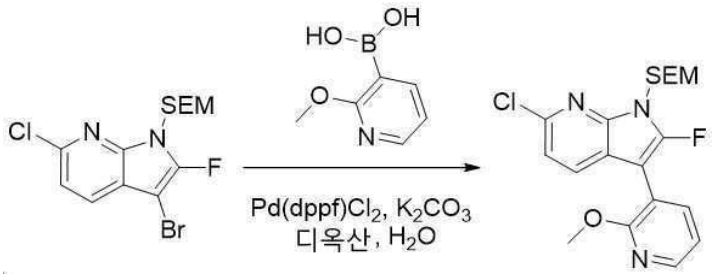
[1168] *실시예 S68. 화합물 68*

[1169] **단계 1: 3-브로모-6-클로로-2-플루오로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘의 합성:**

[1170] 

[1171] THF (10.0 mL) 중 3-브로모-6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (1.0 g, 2.78 mmol)의 용액에 LDA (4.4 mL, 2 mol/L)를 -70℃에서 N_2 하에 첨가했다. 혼합물을 -70℃에서 2시간 동안 교반했다. 그 다음 THF (8.0 mL) 중 NFSI (2.3 g, 7.14 mmol)의 용액을 혼합물에 -70℃에서 적가했다. 혼합물을 -70℃에서 추가로3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 수성 NH_4Cl로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/CH_2Cl_2 (76/24, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-브로모-6-클로로-2-플루오로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (550.0 mg, 80%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 379.0.

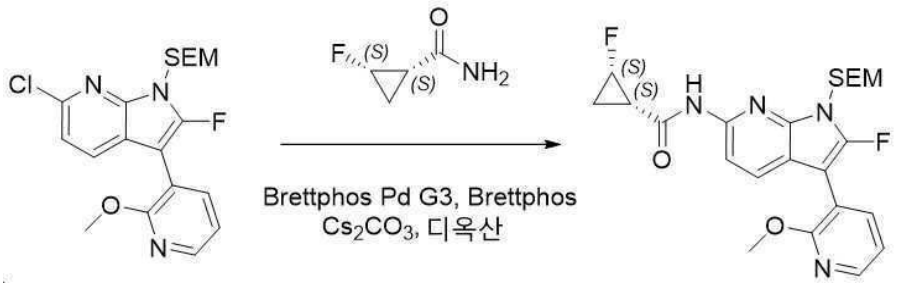
[1172] **단계 2: 3-(6-클로로-2-플루오로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-메톡시피리딘의 합성:**

[1173] 

[1174] 1,4-디옥산/H_2O (5.0 mL/1.0 mL) 중 3-브로모-6-클로로-2-플루오로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (530.0 mg, 1.40 mmol)의 용액에 2-메톡시피리딘-3-일보론산 (213.5 mg, 1.40 mmol), K_2CO_3 (578.7 mg, 4.19 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (102.1 mg, 0.14 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (80/20, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(6-클로로-2-플루오로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-메톡시피리딘 (300.0 mg, 52%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 408.1.

[1175] **단계 3: (1S,2S)-2-플루오로-N-[2-플루오로-3-(2-메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로**

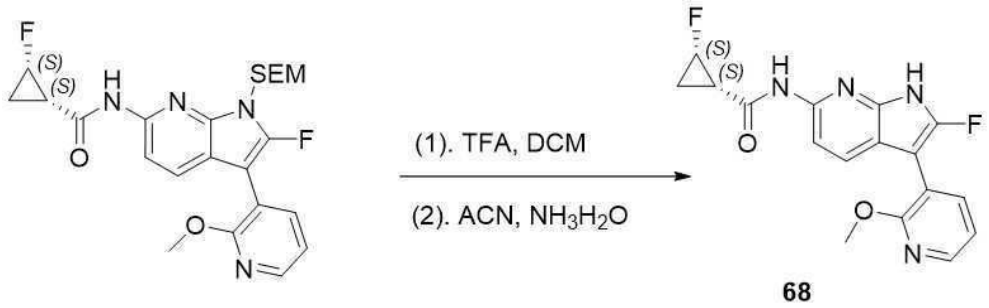
[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:



[1176]

[1177] 1,4-디옥산 (3.0 mL) 중 3-(6-클로로-2-플루오로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-메톡시피리딘 (240.0 mg, 0.59 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (182.0 mg, 1.77 mmol), Cs_2CO_3 (575.1 mg, 1.77 mmol), BrettPhos (63.2 mg, 0.12 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (53.3 mg, 0.06 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (60/40, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[2-플루오로-3-(2-메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (100.0 mg, 35%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 475.2.

[1178] **단계 4: (1S,2S)-2-플루오로-N-[2-플루오로-3-(2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 68)의 합성:**

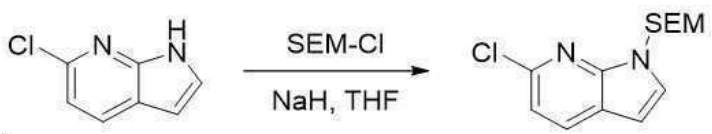


[1179]

[1180] CH_2Cl_2 (2.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-[2-플루오로-3-(2-메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (80.0 mg, 0.17 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 ACN (2.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (2.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 32% B에서 8분 후 42% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[2-플루오로-3-(2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (23.8 mg, 41%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 345.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.55 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.18 - 8.16 (m, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 - 7.77 (m, 2H), 7.11 - 7.08 (m, 1H), 5.02 - 4.82 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.24 - 2.20 (m, 1H), 1.69 - 1.60 (m, 1H), 1.18 - 1.12 (m, 1H).

[1181] *실시예 S69. 화합물 69*

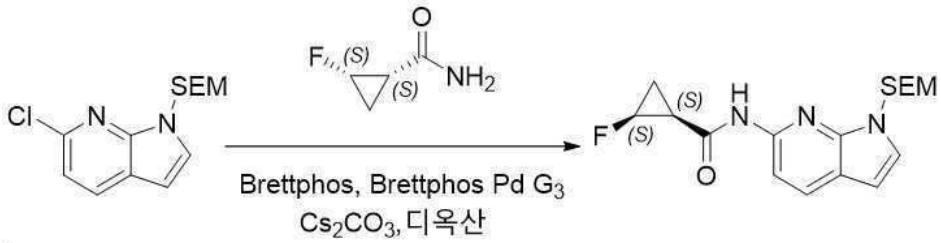
[1182] **단계 1: 6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성:**



[1183]

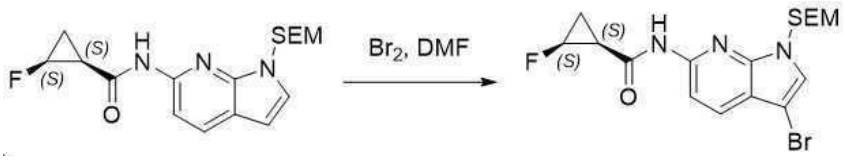
[1184] THF (5.0 mL) 중 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (600.0 mg, 3.94 mmol)의 용액에 NaH (133.6 mg, 60%)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반했다. 그 다음 SEM-Cl (786.3 mg, 4.72 mmol)를 혼합물에 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 추가로1시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응을 H_2O로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (8/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (440.0 mg, 39%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =283.1.

[1185] **단계 2: (1S,2S)-2-플루오로-N-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**

[1186] 

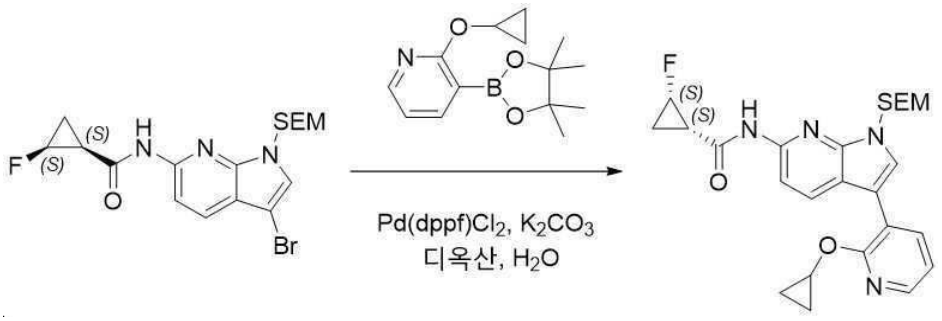
[1187] 디옥산 (5.0 mL) 중 6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (440.0 mg, 1.56 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (803.5 mg, 7.80 mmol), Cs_2CO_3 (1.5 g, 4.68 mmol), BrettPhos (167.5 mg, 0.31 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (141.5 mg, 0.15 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (65/35, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (170.0 mg, 31%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =350.2.

[1188] **단계 3: (1S,2S)-N-(3-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**

[1189] 

[1190] DMF (5.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (170.0 mg, 0.48 mmol)의 용액에 Br_2 (93.0 mg, 0.58 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 포화 $NaHSO_3$로 0℃에서 켄칭했다. 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (60/40, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-N-(3-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (70.0 mg, 34%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =428.1.

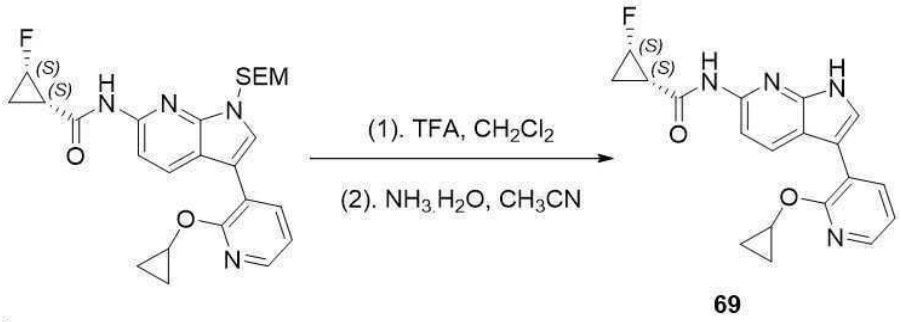
[1191] **단계 4: (1S,2S)-N-[3-(2-사이클로프로폭시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1192]

[1193] 디옥산/H_2O (5.0/1.0 mL) 중 (1S,2S)-N-(3-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (70.0 mg, 0.16 mmol)의 용액에 2-사이클로프로폭시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (51.3 mg, 0.19 mmol), K_2CO_3 (66.2 mg, 0.48 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (11.7 mg, 0.02 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (80/20, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-N-[3-(2-사이클로프로폭시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (28.0 mg, 29%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =483.2.

[1194] **단계 5: (1S,2S)-N-[3-(2-사이클로프로폭시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 69)의 합성:**



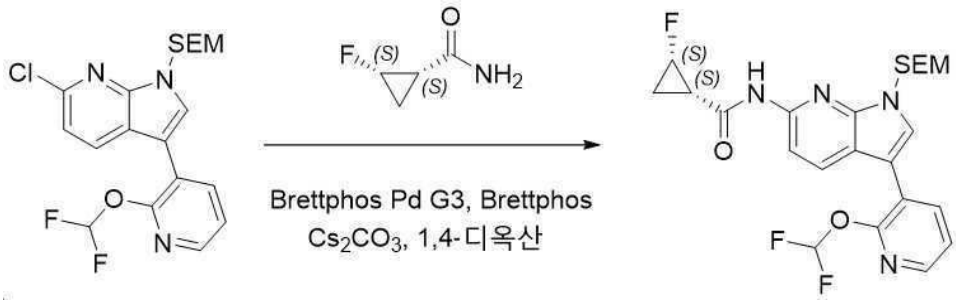
69

[1195]

[1196] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 (1S,2S)-N-[3-(2-사이클로프로폭시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (28.0 mg, 0.06 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. ACN (3.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3 \cdot H_2O$ (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30×150 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 32% B에서 7분 후 47% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-N-[3-(2-사이클로프로폭시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (7.2 mg, 35%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =353.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.69 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.12 - 8.05 (m, 2H), 7.99 - 7.86 (m, 2H), 7.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.12 - 7.09 (m, 1H), 5.03 - 4.82 (m, 1H), 4.38 - 4.34 (m, 1H), 2.27 - 2.20 (m, 1H), 1.70 - 1.61 (m, 1H), 1.21 - 1.11 (m, 1H), 0.82 - 0.74 (m, 2H), 0.71 - 0.67 (m, 2H).

[1197] *실시예 S70. 화합물 70*

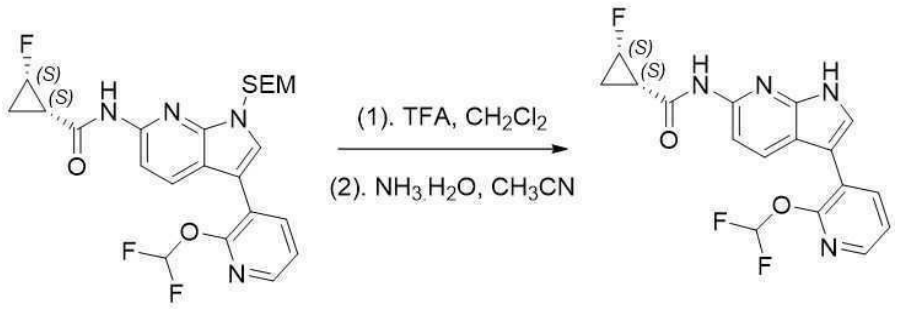
[1198] **단계 1: (1S,2S)-N-[3-[2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1199]

[1200] 디옥산 (3.0 mL) 중 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-(디플루오로메톡시)피리딘 (140.0 mg, 0.33 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (169.4 mg, 1.64 mmol), BrettPhos (35.3 mg, 0.06 mmol), Cs_2CO_3 (321.3 mg, 0.99 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (29.8 mg, 0.03 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (80/20, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-N-[3-[2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (45.0 mg, 28%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =493.2.

[1201] **단계 2: (1S,2S)-N-[3-[2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 70)의 합성:**



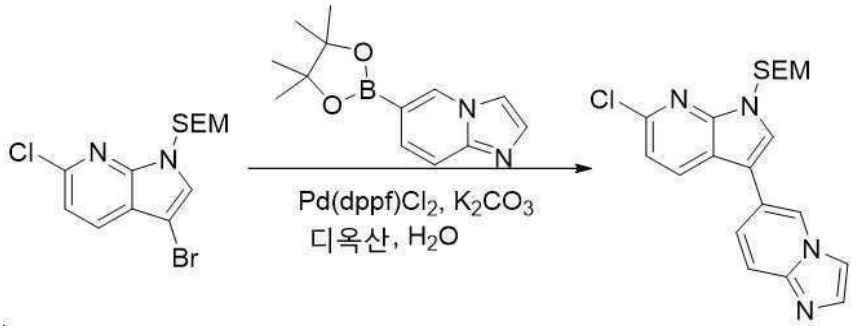
70

[1202]

[1203] CH_2Cl_2 (1.0 mL) 중 (1S,2S)-N-[3-[2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (45.0 mg, 0.09 mmol)의 용액에 TFA (1.0 mL)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (1.0 mL) 및 $NH_3 \cdot H_2O$ (1.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 31% B에서 10분 후 61% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-N-[3-[2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (6.4 mg, 19%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =363.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.82 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.15 - 8.09 (m, 3H), 7.97 - 7.61 (m, 3H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 5.00 - 4.81 (m, 1H), 2.24 - 2.20 (m, 1H), 1.68 - 1.60 (m, 1H), 1.17 - 1.14 (m, 1H).

[1204] ***실시예 S71. 화합물 71***

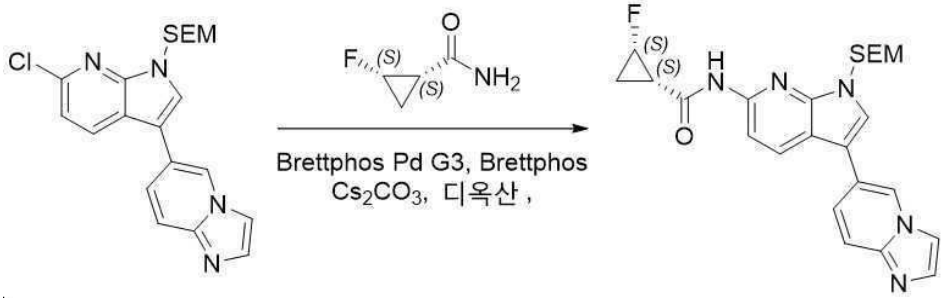
[1205] **단계 1: 6-클로로-3-[이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘의 합성:**



[1206]

[1207] 1,4-디옥산/H_2O (10.0/2.0 mL) 중 3-브로모-6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (300.0 mg, 0.83 mmol)의 용액에 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘 (202.4 mg, 0.83 mmol), K_2CO_3 (343.9 mg, 2.49 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (60.7 mg, 0.08 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-[이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (270.0 mg, 81%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =399.1.

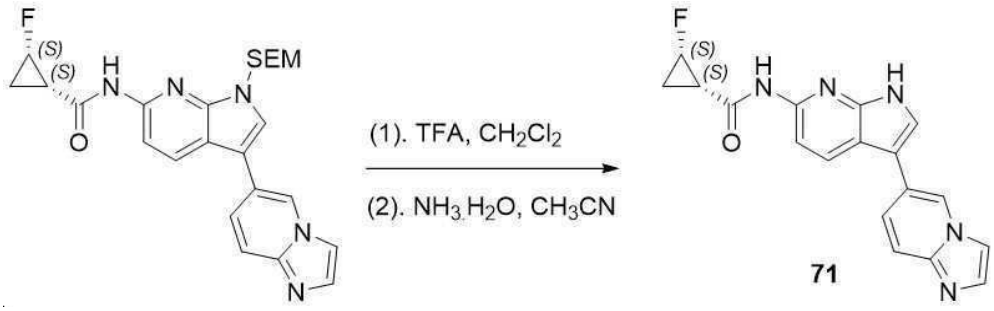
[1208] **단계 2: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-[이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1209]

[1210] 1,4-디옥산 (10.0 mL) 중 6-클로로-3-[이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (250.0 mg, 0.63 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (323.0 mg, 3.13 mmol), BrettPhos (67.3 mg, 0.13 mmol), Cs_2CO_3 (612.5 mg, 1.88 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (56.8 mg, 0.06 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 120℃에서 90분 동안 마이크로파를 사용하여 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-[이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (160.0 mg, 55%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =466.2.

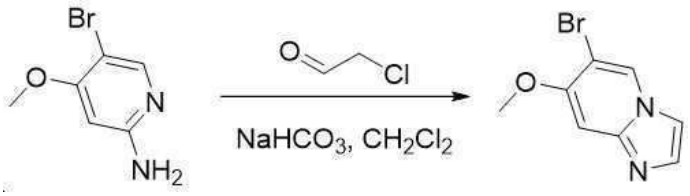
[1211] **단계 3: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-[이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 71)의 합성:**

[1212] 

[1213] DCM (6.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-[이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (160.0 mg, 0.34 mmol)의 용액에 TFA (6.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (6.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (6.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 컬럼: YMC-Actus Triart C18, 30x250 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 17% B에서 10분 후 47% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-[이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (5.5 mg, 5%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =336.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.73 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 3H), 5.05 - 4.82 (m, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 1.71 - 1.63 (m, 1H), 1.22 - 1.13 (m, 1H).

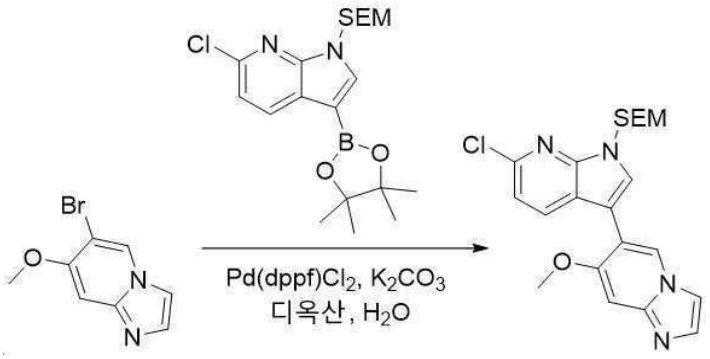
[1214] *실시예 S72. 화합물 72*

[1215] **단계 1: 6-브로모-7-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘의 합성 :**

[1216] 

[1217] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 5-브로모-4-메톡시피리딘-2-아민 (1.0 g, 4.93 mmol)의 용액에 2-클로로아세트알데하이드 (2.1 g, 10.84 mmol) 및 포화 $NaHCO_3$ 용액 (10.0 mL)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응을 H_2O로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-브로모-7-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘 (380.0 mg, 33%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =227.0.

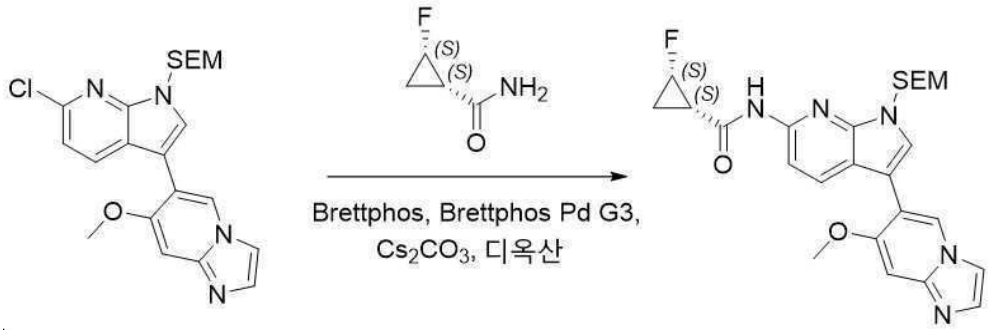
[1218] **단계 2: 6-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-7-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘의 합성 :**



[1219]

[1220] 디옥산/H_2O (16.0/4.0 mL) 중 6-브로모-7-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘 (140.0 mg, 0.62 mmol)의 용액에 6-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (252.0 mg, 0.62 mmol), K_2CO_3 (255.6 mg, 1.85 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (45.1 mg, 0.06 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-7-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘 (200.0 mg, 75%)을 갈색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =429.1.

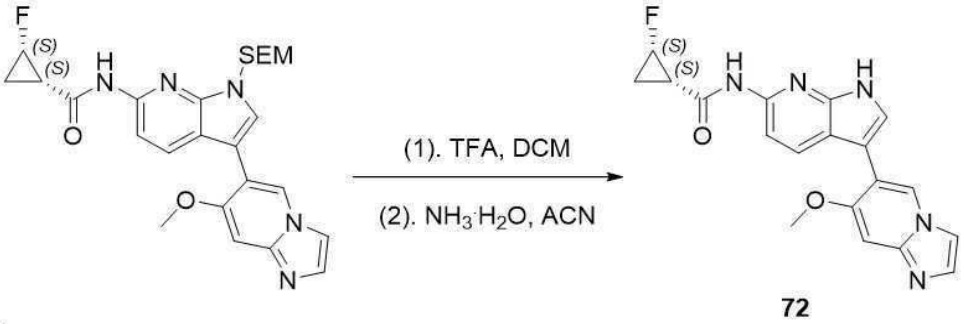
[1221] **단계 3: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(7-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1222]

[1223] 디옥산 (10.0 mL) 중 6-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-7-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘 (180.0 mg, 0.42 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (216.3 mg, 2.10 mmol), Cs_2CO_3 (401.1 mg, 1.26 mmol), Brettphos (45.0 mg, 0.08 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (38.0 mg, 0.04 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(7-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (160.0 mg, 76%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =496.2.

[1224] **단계 4: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(7-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 72)의 합성:**



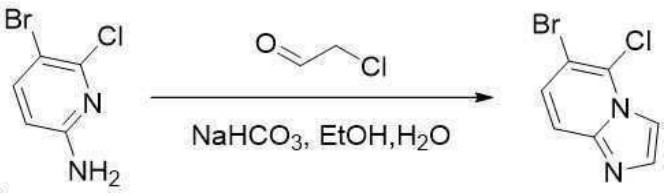
72

[1225]

[1226] DCM (5.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(7-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (140.0 mg, 0.28 mmol)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 ACN (5.0 mL) 및 $NH_3 \cdot H_2O$ (5.0 mL)에 재용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 MeOH/H_2O (56/44, v/v)를 사용한 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(7-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (9.0 mg, 8%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =366.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.64 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.40 - 7.37 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.02 - 4.81 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.25 - 2.19 (m, 1H), 1.70 - 1.61 (m, 1H), 1.35 - 1.04 (m, 1H).

[1227] *실시예 S73. 화합물 73*

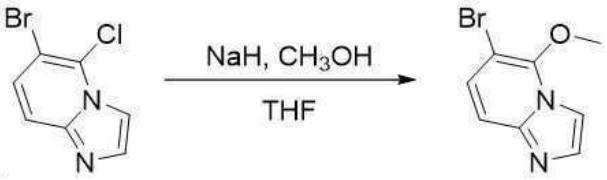
[1228] **단계 1: 6-브로모-5-클로로이미다조[1,2-a]피리딘의 합성:**



[1229]

[1230] EtOH/H_2O (48.0/12.0 mL) 중 5-브로모-6-클로로피리딘-2-아민 (6.0 g, 28.92 mmol)의 용액에 $NaHCO_3$ (2.9 g, 34.71 mmol) 및 2-클로로아세트알데하이드 (6.8 g, 34.71 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (97/3, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-브로모-5-클로로이미다조[1,2-a]피리딘 (2.4 g, 35%)을 갈색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =230.9.

[1231] **단계 2: 6-브로모-5-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘의 합성:**

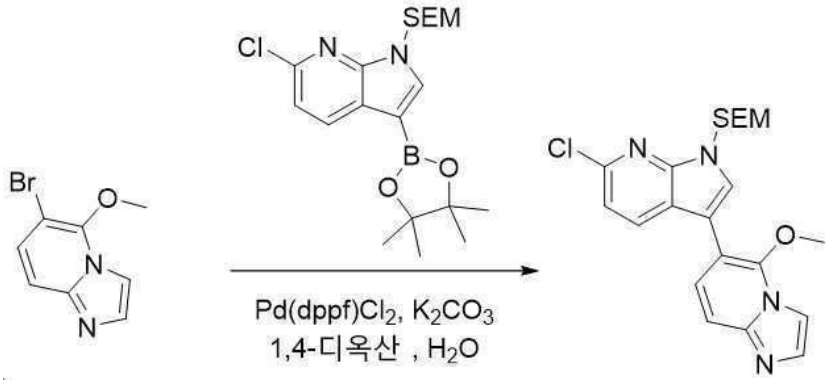


[1232]

[1233] THF (15.0 mL) 중 6-브로모-5-클로로이미다조[1,2-a]피리딘 (1.0 g, 4.32 mmol)의 용액에 CH_3OH (207.6 mg, 6.48 mmol) 및 NaH (345.6 mg, 60%)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (96/4, v/v)를 사용한 플

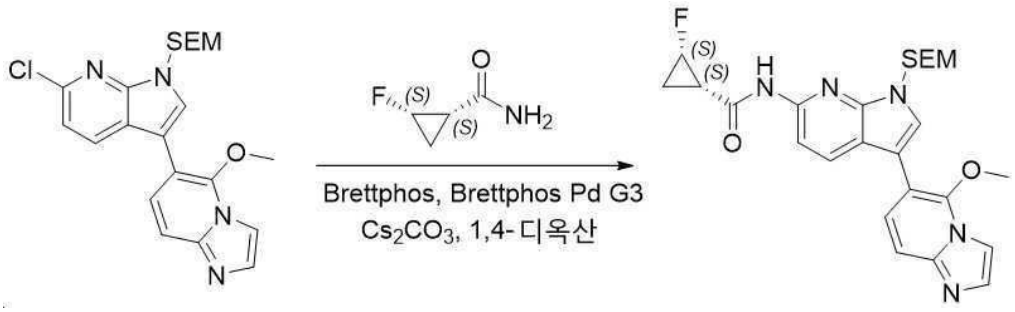
래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-브로모-5-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘 (550.0 mg, 56%)을 갈색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =227.0.

[1234] **단계 3: 6-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘의 합성:**

[1235] 

[1236] 1,4-디옥산/H_2O (5.0/1.0 mL) 중 6-브로모-5-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘 (155.0 mg, 0.68 mmol)의 용액에 6-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (279.1 mg, 0.68 mmol), K_2CO_3 (283.0 mg, 2.05 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (50.0 mg, 0.07 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (90/10, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘 (162.0 mg, 52%)을 갈색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =429.1.

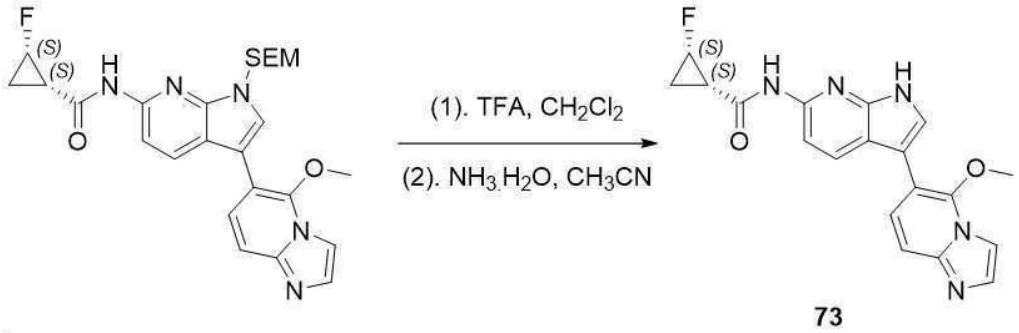
[1237] **단계 4: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(5-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**

[1238] 

[1239] 1,4-디옥산 (5.0 mL) 중 6-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘 (160.0 mg, 0.37 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (192.3 mg, 1.87 mmol), Cs_2CO_3 (364.6 mg, 1.12 mmol), BrettPhos (40.0 mg, 0.08 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (33.8 mg, 0.04 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (90/10, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(5-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (140.0 mg, 47%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =496.2.

[1240] **단계 5: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(5-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클**

로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 73)의 합성:



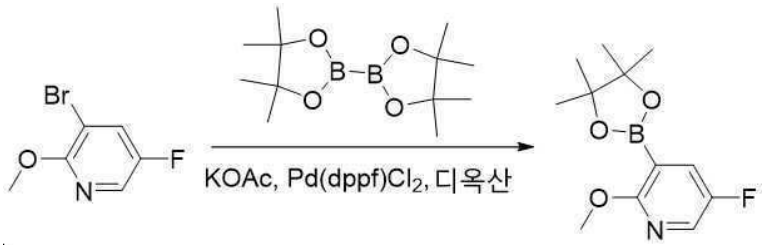
73

[1241]

[1242] DCM (3.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(5-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (140.0 mg, 0.28 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 ACN (3.0 mL) 및 $NH_3 \cdot H_2O$ (3.0 mL)에 재용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: YMC-Actus Triart C18, 30 X 250 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 21% B에서 8분 후 30% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(5-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일) 사이클로프로판-1-카르복스아미드 (6.3 mg, 6%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =366.2. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.33 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 2H), 7.92 - 7.84 (m, 1H), 7.79 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.11 - 4.78 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 1.78 - 1.53 (m, 1H), 1.24 - 1.08 (m, 1H).

[1243] ***실시예 S74. 화합물 74***

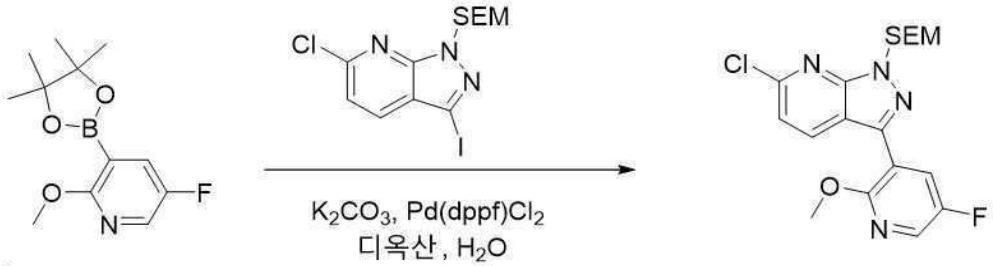
[1244] **단계 1: 5-플루오로-2-메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘의 합성:**



[1245]

[1246] 디옥산 (30.0 mL) 중 3-브로모-5-플루오로-2-메톡시피리딘 (1.0 g, 4.85 mmol)의 용액에 비스(피나콜라토)디보론 (3.7 g, 14.56 mmol), KOAc (1.43 g, 14.56 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.4 g, 0.49 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 H_2O/ACN (2/1, v/v)를 사용한 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 5-플루오로-2-메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (600.0 mg, 49%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =254.1.

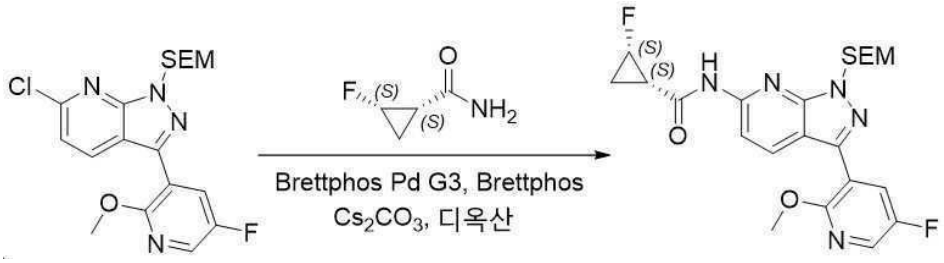
[1247] **단계 2: 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-2-메톡시피리딘의 합성:**



[1248]

[1249] 디옥산/H_2O (10.0 mL/2.0 mL) 중 5-플루오로-2-메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (556.0 mg, 2.20 mmol)의 용액에 6-클로로-3-요오도-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘 (900.2 mg, 2.20 mmol), K_2CO_3 (910.9 mg, 6.59 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (160.8 mg, 0.22 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-2-메톡시피리딘 (890.0 mg, 99%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =409.1.

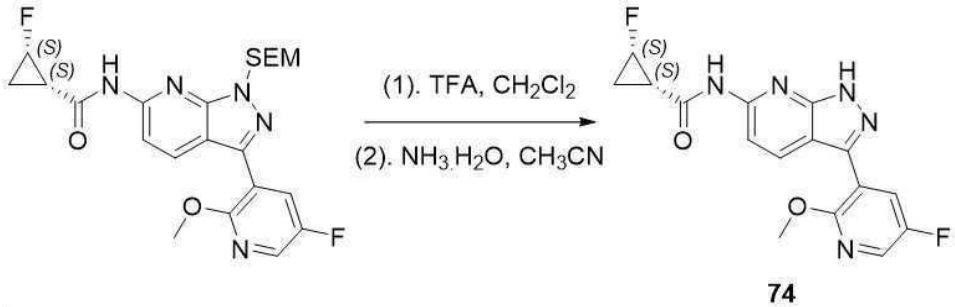
[1250] **단계 3: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1251]

[1252] 1,4-디옥산 (10.0 mL) 중 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-2-메톡시피리딘 (170.0 mg, 0.42 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (214.3 mg, 2.08 mmol), BrettPhos (44.63 mg, 0.08 mmol), Cs_2CO_3 (406.4 mg, 1.25 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (37.7 mg, 0.04 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (2/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (40.0 mg, 20%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =476.2.

[1253] **단계 4: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 74)의 합성:**



74

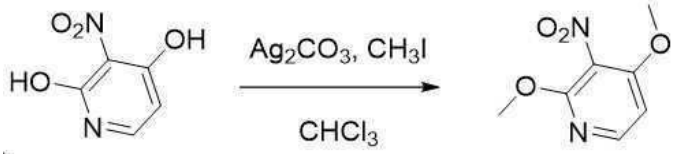
[1254]

[1255] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]

메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (120.0 mg, 0.25 mmol)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (5.0 mL)중 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 컬럼: (Xselect CSH OBD 컬럼 30x150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (0.1% FA), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 27% B에서 7분 후 51% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (19.1 mg, 22%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =346.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.74 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.27 - 8.24 (m, 2H), 8.04 - 7.97 (m, 2H), 5.05 - 4.85 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.30 - 2.23 (m, 1H), 1.72 - 1.65 (m, 1H), 1.25 - 1.12 (m, 1H).

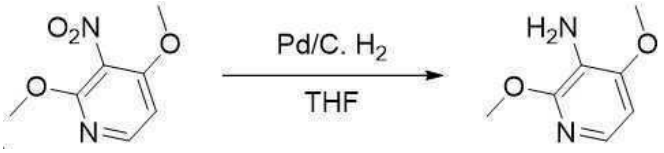
[1256] *실시예 S75. 화합물 75*

[1257] **단계 1: 2,4-디메톡시-3-니트로피리딘의 합성:**

[1258] 

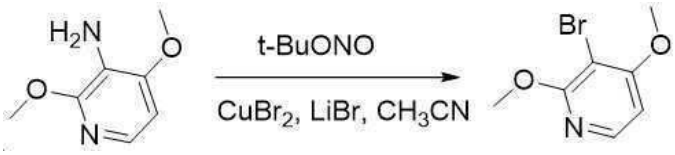
[1259] $CHCl_3$ (50.0 mL) 중 3-니트로피리딘-2,4-디올 (5.0 g, 32.03 mmol)의 용액에 CH_3I (30.5 g, 256.21 mmol) 및 Ag_2CO_3 (35.3 g, 128.12 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (63/37, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2,4-디메톡시-3-니트로피리딘 (3.8 g, 64%)을 회백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =185.0.

[1260] **단계 2: 2,4-디메톡시피리딘-3-아민의 합성:**

[1261] 

[1262] THF (50.0 mL) 중 2,4-디메톡시-3-니트로피리딘 (3.7 g, 20.92 mmol)의 용액에 Pd/C (1.1 g, 건조)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 H_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 2,4-디메톡시피리딘-3-아민 (3.0 g, 조질)을 회백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =155.1.

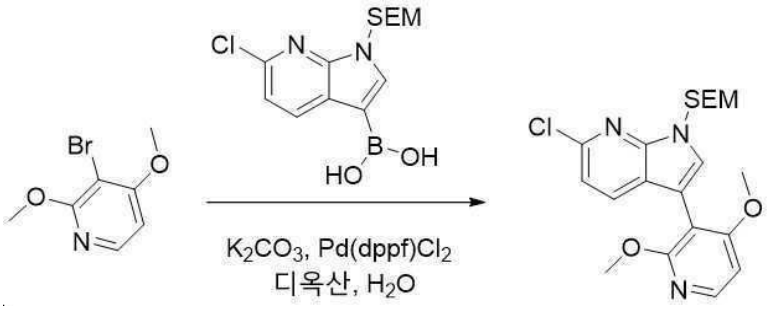
[1263] **단계 3: 3-브로모-2,4-디메톡시피리딘의 합성:**

[1264] 

[1265] CH_3CN (30.0 mL) 중 2,4-디메톡시피리딘-3-아민 (1.4 g, 9.08 mmol)의 용액에 LiBr (2.7 g, 27.23 mmol), t-BuONO (1.7 g, 16.36 mmol) 및 $CuBr_2$ (1.6 g, 10.89 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 H_2O/ACN

(36/64, v/v)를 사용한 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-브로모-2,4-디메톡시피리딘 (1.0 g, 51%)을 적색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =218.0.

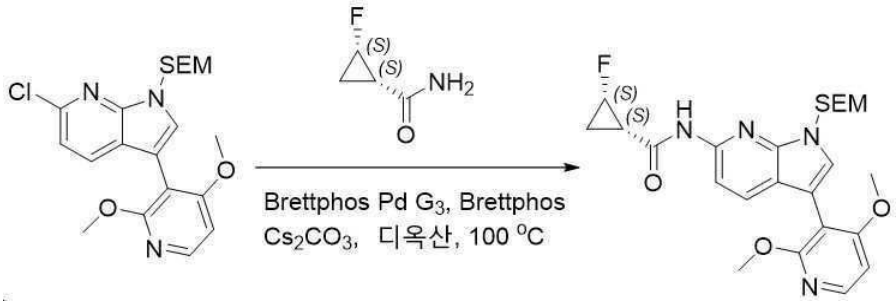
[1266] **단계 4: 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2,4-디메톡시피리딘의 합성:**



[1267]

[1268] H_2O (1.0 mL) 및 디옥산 (10.0 mL) 중 3-브로모-2,4-디메톡시피리딘 (500.0 mg, 2.29 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (950.4 mg, 6.89 mmol), 6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일보론산 (898.8 mg, 2.75 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (167.7 mg, 0.29 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2,4-디메톡시피리딘 (230.0 mg, 24%)을 적색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =420.1.

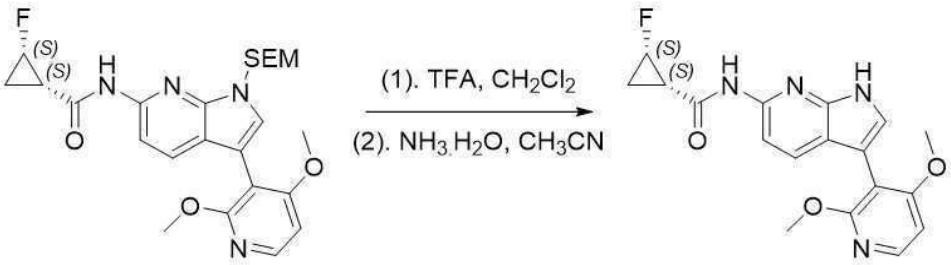
[1269] **단계 5: (1S,2S)-N-[3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1270]

[1271] 디옥산 (10.0 mL) 중 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2,4-디메톡시피리딘 (200.0 mg, 0.47 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (245.8 mg, 2.31 mmol), Brettphos Pd G3 (43.7 mg, 0.08 mmol), BrettPhos (51.2 mg, 0.09 mmol) 및 Cs_2CO_3 (465.8 mg, 1.49 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-N-[3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (110.0 mg, 48%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =487.2.

[1272] **단계 6: (1S,2S)-N-[3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 75)의 합성:**



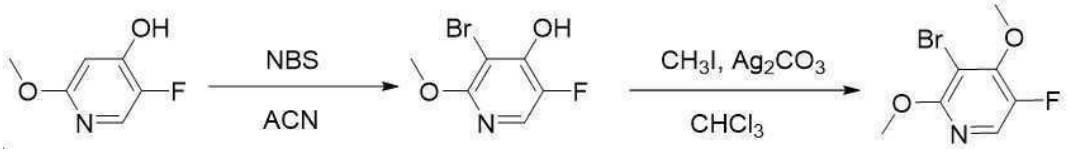
75

[1273]

[1274] CH_2Cl_2 (2.0 mL) 중 (1S,2S)-N-[3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (100.0 mg, 0.19mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (2.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30X150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 30% B에서 9분 후 39% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-N-[3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (28.2 mg, 43%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =357.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.53 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.04 - 4.80 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 1H), 1.72 - 1.61 (m, 1H), 1.28 - 1.08 (m, 1H).

[1275] ***실시예 S76. 화합물 76***

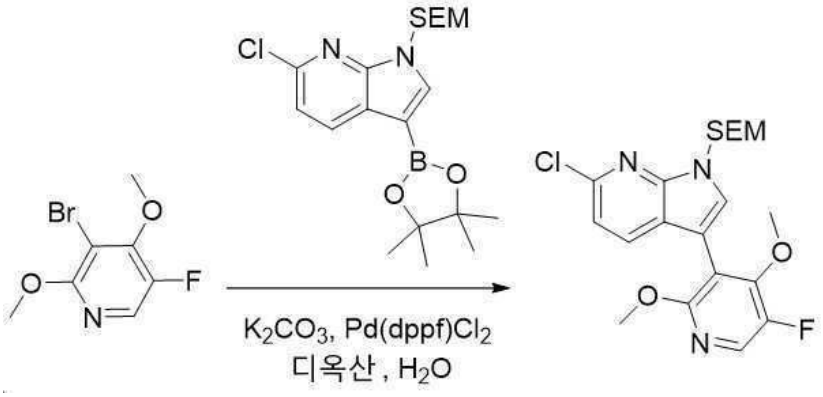
[1276] **단계 1: 3-브로모-5-플루오로-2,4-디메톡시피리딘의 합성:**



[1277]

[1278] ACN (125.0 mL) 중 5-플루오로-2-메톡시피리딘-4-올 (3.0 g, 20.96 mmol)의 용액에 NBS (3.5 g, 19.91 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 $CHCl_3$ (250.0 mL)에 용해시켰다. 그 다음 Ag_2CO_3 (15.4 g, 55.85 mmol) 및 CH_3I (7.9 g, 55.87 mmol)를 혼합물에 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-브로모-5-플루오로-2,4-디메톡시피리딘 (3.1 g, 94%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =236.0.

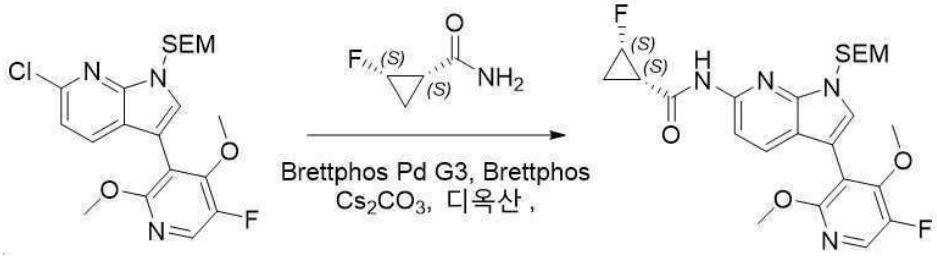
[1279] **단계 2: 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-2,4-디메톡시피리딘의 합성:**



[1280]

[1281] 디옥산/H_2O (10.0 mL/2.0 mL) 중 3-브로모-5-플루오로-2,4-디메톡시피리딘 (173.0 mg, 0.73 mmol)의 용액에 6-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (299.6 mg, 0.73 mmol), K_2CO_3 (303.8 mg, 2.20 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (53.6 mg, 0.07 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-2,4-디메톡시피리딘 (220.0 mg, 68%)을 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =438.1.

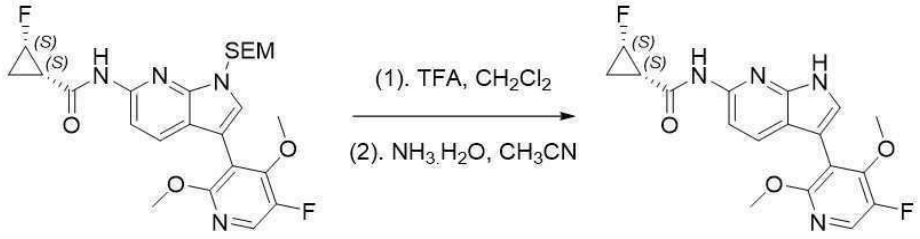
[1282] **단계 3: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(5-플루오로-2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1283]

[1284] 1,4-디옥산 (15.0 mL) 중 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-2,4-디메톡시피리딘 (200.0 mg, 0.46 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (235.4 mg, 2.28 mmol), BrettPhos (49.0 mg, 0.09 mmol), Cs_2CO_3 (446.4 mg, 1.37 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (41.4 mg, 0.05 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (2/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(5-플루오로-2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (90.0 mg, 39%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =505.2.

[1285] **단계 4: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(5-플루오로-2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 76)의 합성:**



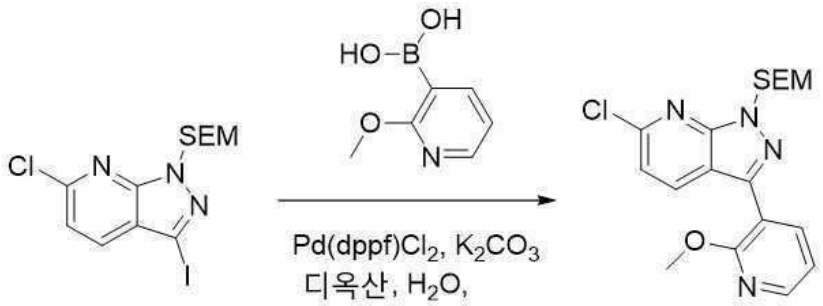
76

[1286]

[1287] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(5-플루오로-2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (90.0 mg, 0.18 mmol)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (5.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (5.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응을 H_2로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 컬럼: (YMC-Actus Triart C18, 30x250 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 38% B에서 8분 후 47% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(5-플루오로-2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (19.3 mg, 29%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =375.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.70 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.12 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.02 - 4.82 (m, 1H), 3.81 - 3.80 (m, 6H), 2.25 - 2.22 (m, 1H), 1.70 - 1.63 (m, 1H), 1.25 - 1.04 (m, 1H).

[1288] ***실시예 S77. 화합물 77***

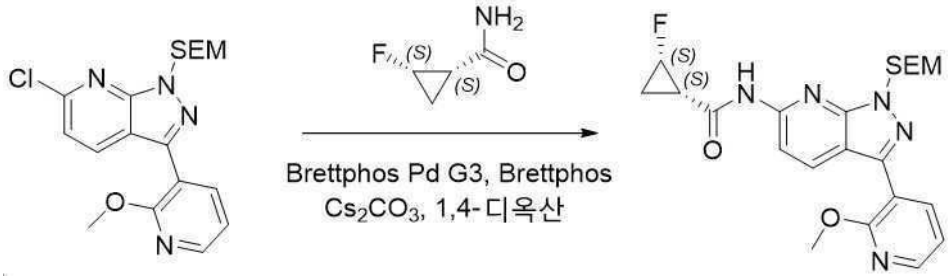
[1289] **단계 1: 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)-2-메톡시피리딘의 합성:**



[1290]

[1291] 디옥산/H_2O (10.0 mL/2.0 mL) 중 6-클로로-3-요오도-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘 (300.3 mg, 0.73 mmol)의 용액에 2-메톡시피리딘-3-일보론산 (112.0 mg, 0.73 mmol), K_2CO_3 (303.6 mg, 2.20 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (53.6 mg, 0.07 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)-2-메톡시피리딘 (227.0 mg, 79%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =391.1.

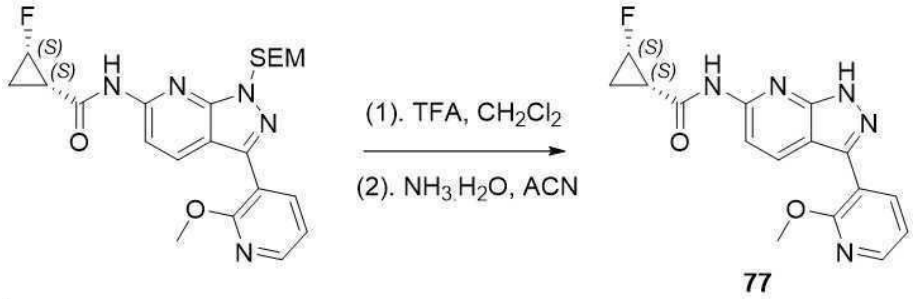
[1292] **단계 2: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(2-메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1293]

[1294] 1,4-디옥산 (10.0 mL) 중 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)-2-메톡시피리딘 (170.0 mg, 0.44 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (224.2 mg, 2.17 mmol), BrettPhos (46.7 mg, 0.09 mmol), Cs_2CO_3 (425.1 mg, 1.31 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (39.4 mg, 0.04 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (2/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(2-메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (138.0 mg, 70%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =458.2.

[1295] **단계 3: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 77)의 합성:**

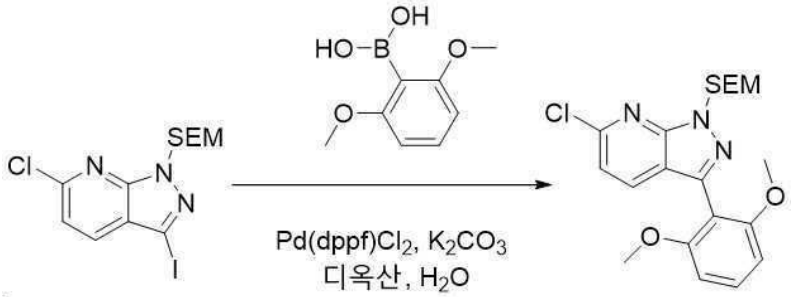


[1296]

[1297] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(2-메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (138.0 mg, 0.30 mmol)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (5.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (5.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 컬럼: (XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30×50 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 29% B에서 10분 후 59% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (17.3 mg, 18%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =328.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 13.60 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.29 - 8.20 (m, 2H), 8.08 - 8.00 (m, 2H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 5.07 - 4.84 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.29 - 2.25 (m, 1H), 1.73 - 1.60 (m, 1H), 1.23 - 1.18 (m, 1H).

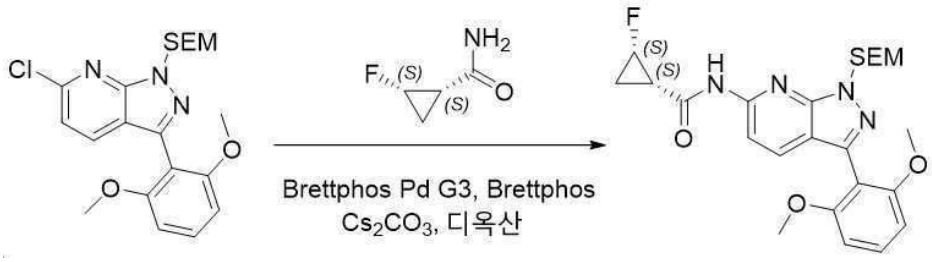
[1298] ***실시예 S78. 화합물 78***

[1299] **단계 1: 6-클로로-3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 합성:**

[1300] 

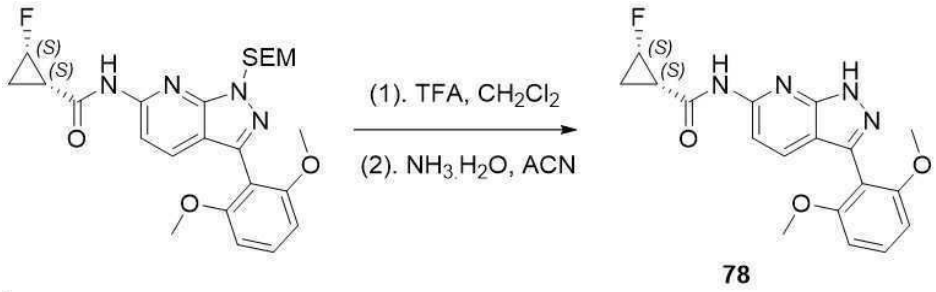
[1301] 디옥산/H_2O (16.0/4.0 mL) 중 6-클로로-3-요오도-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (562.9 mg, 1.37 mmol)의 용액에 (2,6-디메톡시페닐)보론산 (250.0 mg, 1.37 mmol), K_2CO_3 (569.6 mg, 4.12 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (100.5 mg, 0.14 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (200.0 mg, 34%)을 갈색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =420.1.

[1302] **단계 2: (1S,2S)-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**

[1303] 

[1304] 디옥산 (10.0 mL) 중 6-클로로-3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (180.0 mg, 0.43 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (220.9 mg, 2.14 mmol), Cs_2CO_3 (418.9 mg, 1.29 mmol), Brettphos (46.0 mg, 0.09 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (38.9 mg, 0.04 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (60.0 mg, 19%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =487.2.

[1305] **단계 3: (1S,2S)-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 78)의 합성:**



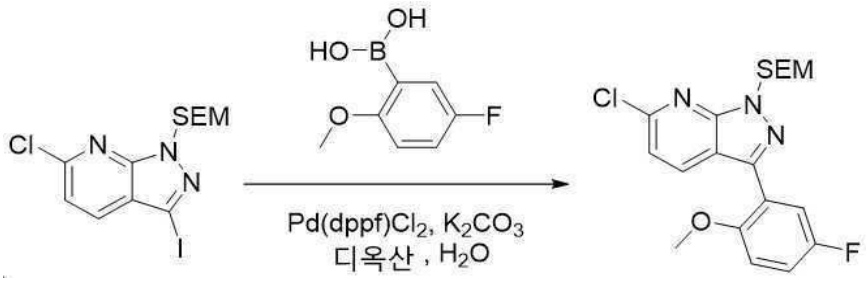
78

[1306]

[1307] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 (1S,2S)-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (100.0 mg, 0.21 mmol)의 용액에 TFA (5.0 mL) 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 ACN (5.0 mL) 및 $NH_3 \cdot H_2O$ (5.0 mL)에 재용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (0.1% FA), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 21%에서 7분 후 51%로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (22.1 mg, 30%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =357.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.31 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 7.92 - 7.90 (m, 1H), 7.76 - 7.74 (m, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 6.80 - 6.78 (m, 2H), 5.07 - 4.84 (m, 1H), 3.66 (s, 6H), 2.32 - 2.21 (m, 1H), 1.75 - 1.61 (m, 1H), 1.22 - 1.13 (m, 1H).

[1308] *실시예 S79. 화합물 79*

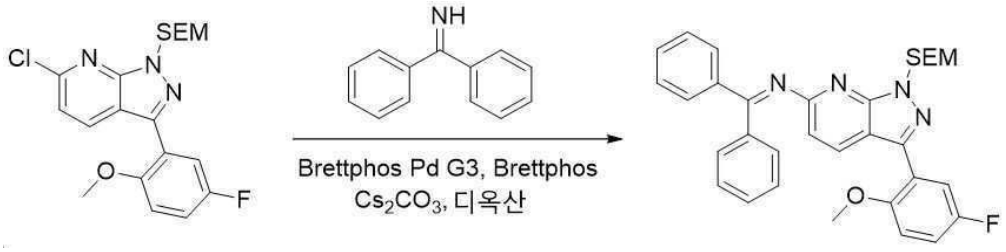
[1309] **단계 1: 6-클로로-3-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘의 합성:**



[1310]

[1311] 디옥산/H_2O (5.0/1.0 mL) 중 6-클로로-3-요오도-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘 (1.5 g, 3.66 mmol)의 용액에 5-플루오로-2-메톡시페닐보론산 (750.0 mg, 4.39 mmol), K_2CO_3 (1.5 g, 10.9 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (270.0 mg, 0.36 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (90/10, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘 (1.0 g, 67%)를 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =408.1.

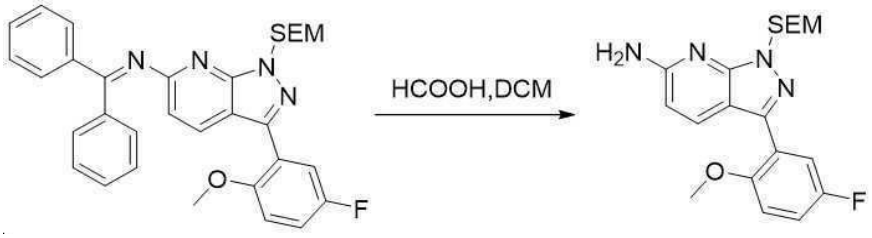
[1312] **단계 2: N-[3-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]-1,1-디페닐메탄이민의 합성:**



[1313]

[1314] 디옥산 (5.0 mL) 중 6-클로로-3-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘 (980.0 mg, 2.44 mmol)의 용액에 디페닐메탄이민 (1.3 g, 7.21 mmol), BrettPhos (257.9 mg, 0.48 mmol), Cs_2CO_3 (2.3 g, 7.21 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (217.7 mg, 0.24 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (85/15, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-[3-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]-1,1-디페닐메탄이민 (500.0 mg, 36%) 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =553.2.

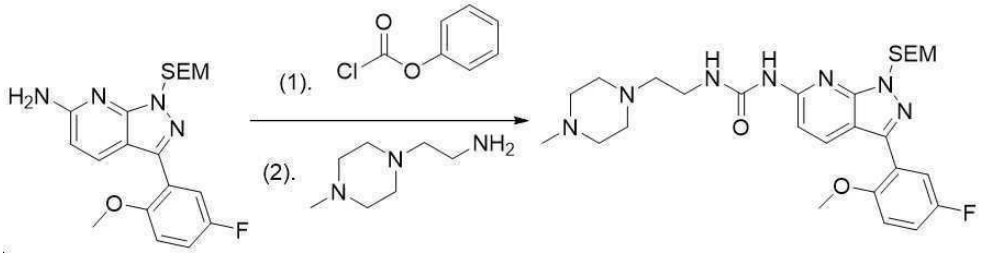
[1315] **단계 3: 3-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-아민의 합성:**



[1316]

[1317] DCM (5.0 mL) 중 N-[3-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]-1,1-디페닐메탄이민 (420.0 mg, 0.76 mmol)의 용액에 HCOOH (0.03 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (65/35, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-아민 (256.0 mg, 87%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =389.2.

[1318] **단계 4: 3-[3-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]-1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]우레아의 합성:**

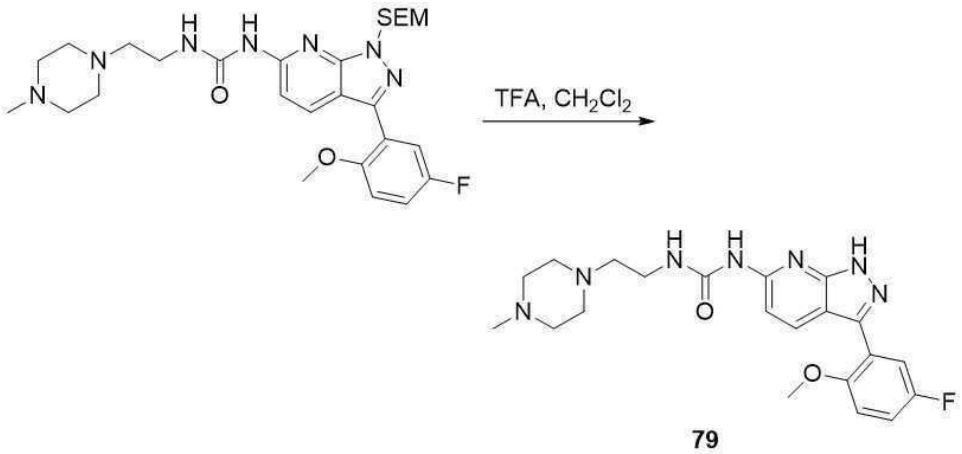


[1319]

[1320] DCM (5.0 mL) 중 3-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-아민 (140.0 mg, 0.36 mmol)의 용액에 피리딘 (112.0 mg, 1.41 mmol) 및 페닐 클로로포르메이트 (67.7 mg, 0.43 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 그 다음 2-(4-메틸피페라진-1-일)에탄아민 (206.4 mg, 1.44 mmol) 및 피리딘 (5.0 ml)을 잔류물에 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 추가로 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고

여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (92/8, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-[3-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]-1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]우레아 (200.0 mg, 99%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =558.3.

[1321] **단계 5: 3-[3-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]-1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]우레아 (화합물 79)의 합성:**

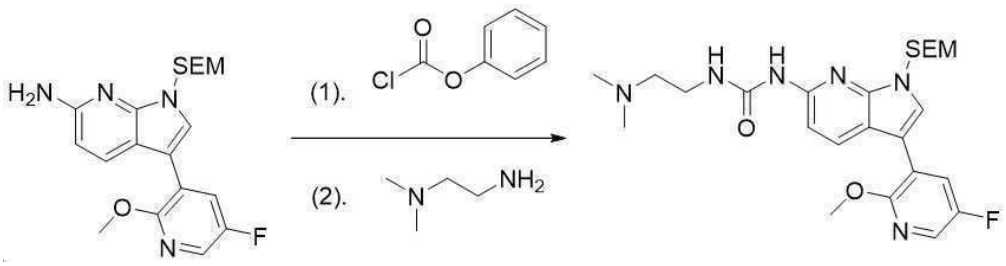


[1322]

[1323] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 1-(3-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)-3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)우레아 (130.0 mg, 0.25 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30X150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 25% B에서 10분 후 55% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 3-[3-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]-1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]우레아 (9.7 mg, 6%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =428.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.37 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 7.28 - 7.13 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.05 - 2.83 (m, 4H), 2.79 - 2.59 (m, 8H).

[1324] ***실시예 S80. 화합물 80***

[1325] **단계 1: 3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1-[3-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아의 합성:**

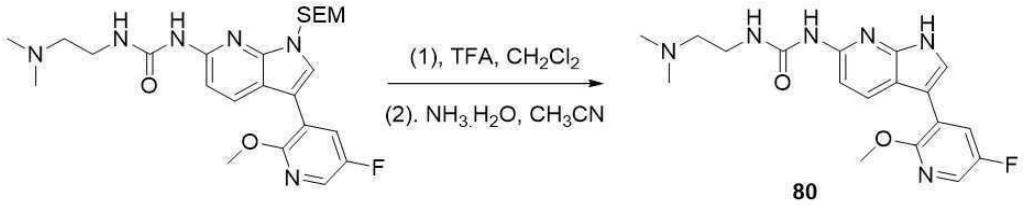


[1326]

[1327] DCM (5.0 mL) 중 3-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (180.0 mg, 0.46 mmol)의 용액에 피리딘 (144.0 mg, 1.82 mmol) 및 페닐 클로로포르메이트 (89.9 mg, 0.57 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 그 다음 (2-아미노에틸)디메틸아민 (162.1 mg, 1.84 mmol) 및 피리딘 (5.0 mL)를 잔류물에 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 추가로 1시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (92/8, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피

로 정제하여 3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1-[3-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아 (110.0 mg, 47%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =503.3.

[1328] **단계 2: 3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1-[3-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아 (화합물 80)의 합성:**



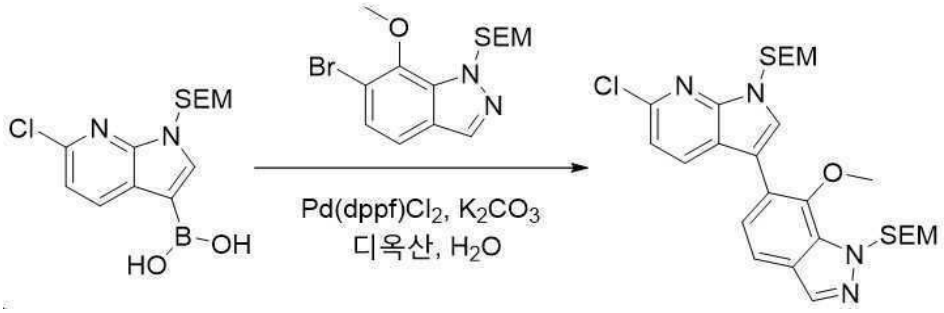
80

[1329]

[1330] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1-[3-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아 (110.0 mg, 0.22 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (3.0 mL) 및 $NH_3 \cdot H_2O$ (3 mL)에 재용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 27% B에서 7분 후 57% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1-[3-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아 (24.0 mg, 29%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =373.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.91 - 7.88 (m, 1H), 7.72 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.33 - 3.28 (m, 2H), 2.41 - 2.38 (m, 2H), 2.20 (s, 6H).

[1331] *실시예 S81. 화합물 81*

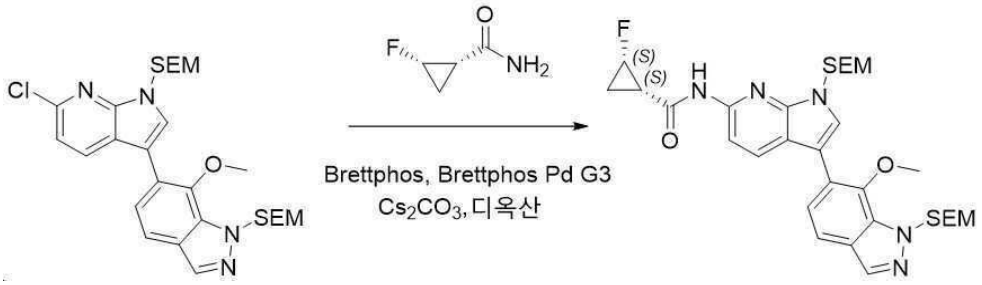
[1332] **단계 1: 6-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-7-메톡시-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸의 합성:**



[1333]

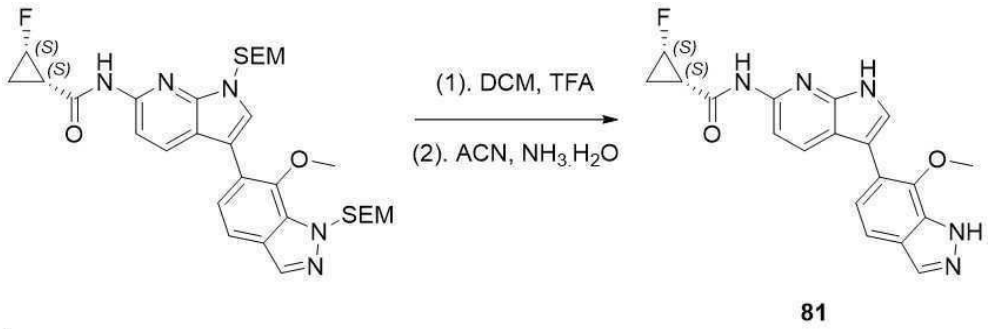
[1334] 디옥산/H_2O (16.0/4.0 mL) 중 (6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)보론산 (300.0 mg, 0.92 mmol)의 용액에 6-브로모-7-메톡시-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸 (328.2 mg, 0.92 mmol), K_2CO_3 (380.8 mg, 2.76 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (67.2 mg, 0.09 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (3/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-7-메톡시-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸 (300.0 mg, 58%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =559.2.

[1335] **단계 2: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(7-메톡시-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**

[1336] 

[1337] 디옥산 (10.0 mL) 중 6-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-7-메톡시-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸 (280.0 mg, 0.50 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (258.1 mg, 2.50 mmol), Cs_2CO_3 (489.4 mg, 1.50 mmol), Brettphos (53.8 mg, 0.10 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (45.4 mg, 0.05 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(7-메톡시-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (110.0 mg, 35%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =626.3.

[1338] **단계 3: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(7-메톡시-1H-인다졸-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 81)의 합성:**

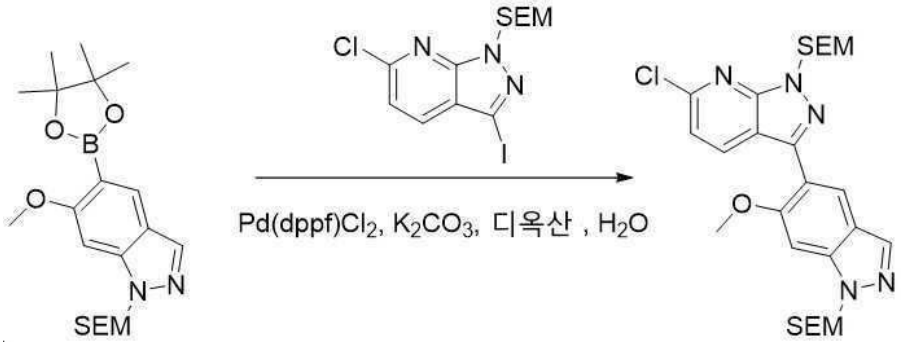
[1339] 

81

[1340] DCM (5.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(7-메톡시-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (100.0 mg, 0.16 mmol)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 ACN (5.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (5.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30X150 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (0.1% FA), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 21%에서 7분 후 43%로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(7-메톡시-1H-인다졸-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (10.8 mg, 18%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =366.2. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 13.32 - 13.29 (m, 1H), 11.71 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.10 - 8.06 (m, 2H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.07 - 4.81 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 1H), 1.71 - 1.62 (m, 1H), 1.24 - 1.19 (m, 1H).

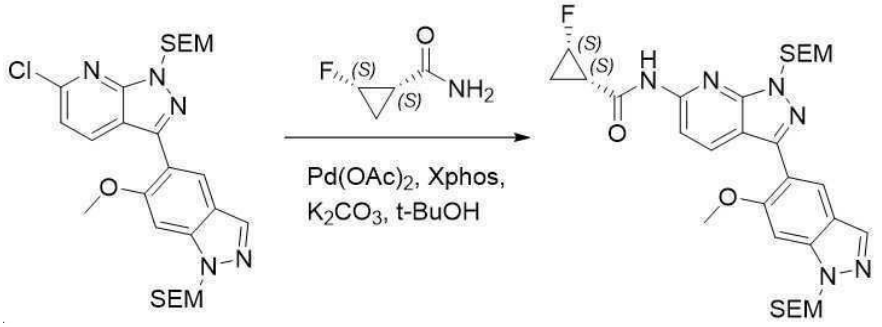
[1341] *실시예 S82. 화합물 82*

[1342] **단계 1: 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)-6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]인다졸의 합성:**

[1343] 

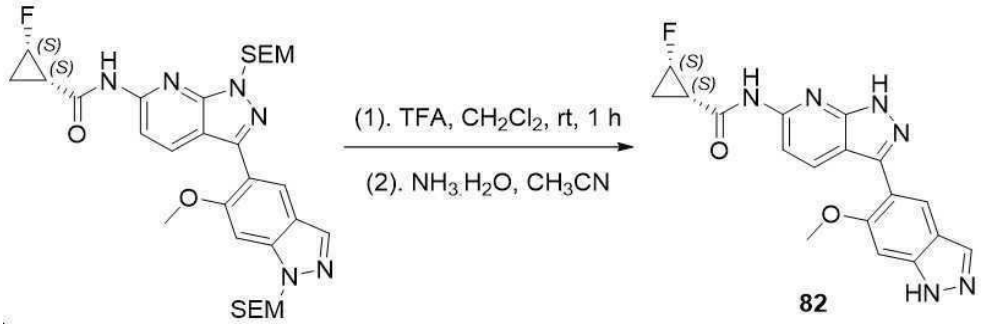
[1344] 디옥산/H_2O (10.0 mL/2.0 mL) 중 6-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-[[2-(트리메틸실릴) 에톡시]메틸]인다졸 (800.0 mg, 1.97 mmol) 및 6-클로로-3-요오도-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸] 피라졸로[3,4-b]피리딘 (810.5 mg, 1.97 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (820.2 mg, 5.93 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (144.7 mg, 0.19 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응을 실온에서 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc (3/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)-6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴) 에톡시]메틸]인다졸 (520.0 mg, 47%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =560.2

[1345] **단계 2: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]인다졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**

[1346] 

[1347] t-BuOH (5.0 mL) 중 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)-6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]인다졸 (260.0 mg, 0.46 mmol) 및 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (239.2 mg, 2.32 mmol)의 혼합물에 $Pd(OAc)_2$ (10.4 mg, 0.04 mmol), K_2CO_3 (192.4 mg, 1.39 mmol) 및 Xphos (25.5 mg, 0.05 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc (3/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸] 인다졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일] 사이클로프로판-1-카르복스아미드 (220.0 mg, 75%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =627.3.

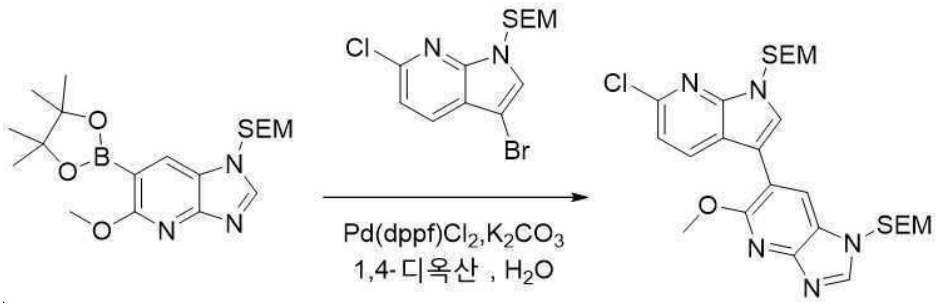
[1348] **단계 3: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1H-인다졸-5-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 82)의 합성:**

[1349] 

[1350] DCM (3.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]인다졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (200.0 mg, 0.31 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 상기 잔류물에 ACN (1.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30X150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 23% B에서 9분 후 33% B로; 254/220 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1H-인다졸-5-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (12.2 mg, 10%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$=367.1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 13.38 (s, 1H), 12.94 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 8.08 - 7.91 (m, 4H), 7.11 (s, 1H), 5.07 - 4.83 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 1H), 1.74 - 1.63 (m, 1H), 1.24 - 1.18 (m, 1H).

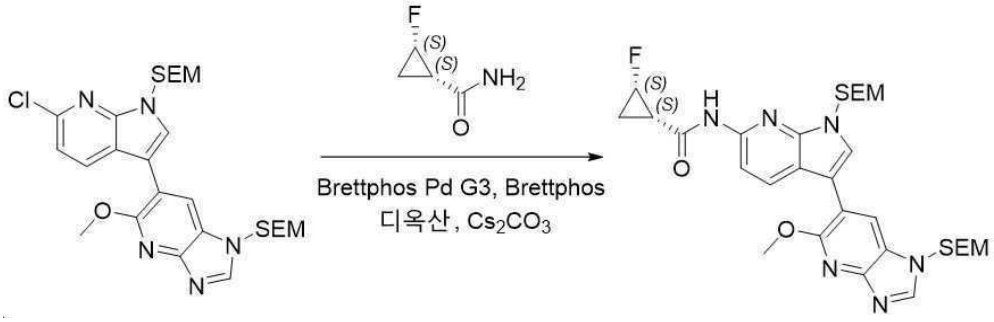
[1351] *실시예 S83. 화합물 83*

[1352] **단계 1: 6-클로로-3-(5-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘의 합성:**

[1353] 

[1354] 1,4-디옥산/H_2O (5.0/1.0 mL) 중 5-메톡시-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]이미다조[4,5-b]피리딘 (500.0 mg, 1.23 mmol)의 용액에 3-브로모-6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (446.1 mg, 1.23 mmol), K_2CO_3 (511.4 mg, 3.70 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (180.5 mg, 0.25 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (90/10, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-(5-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (300.0 mg, 43%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =560.2.

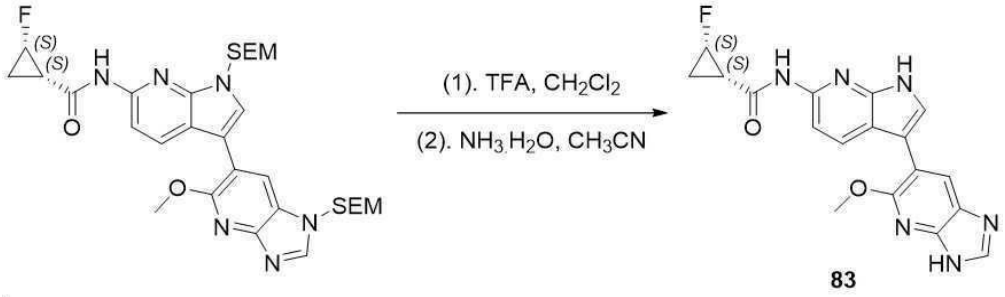
[1355] **단계 2: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(5-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1356]

[1357] 디옥산 (4.0 mL) 중 6-클로로-3-(5-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (300.0 mg, 0.50 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (154.8 mg, 1.49 mmol), BrettPhos (53.6 mg, 0.10 mmol), Cs_2CO_3 (488.5 mg, 1.49 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (45.3 mg, 0.04 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (39/61, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(5-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (300.0 mg, 76%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =627.3.

[1358] **단계 3: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-[5-메톡시-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 83)의 합성:**

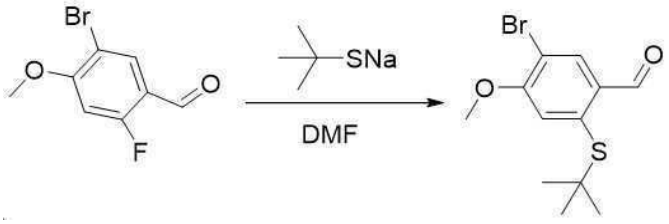


[1359]

[1360] CH_2Cl_2 (2.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(5-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (280.0 mg, 0.44 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (2.0 mL) 및 $NH_3 \cdot H_2O$ (2.0 mL)에 재용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시킨 후 다음 조건 (컬럼: YMC-Actus Triart C18, 30x250 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 21% B에서 10분 후 29% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-[5-메톡시-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (8.1 mg, 5%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =367.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.18 - 12.18 (m, 1H), 11.60 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.35 - 7.75 (m, 4H), 7.70 - 7.55 (m, 1H), 5.05 - 4.70 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.29 - 2.15 (m, 1H), 1.71 - 1.50 (m, 1H), 1.21 - 1.08 (m, 1H).

[1361] ***실시예 S84. 화합물 84***

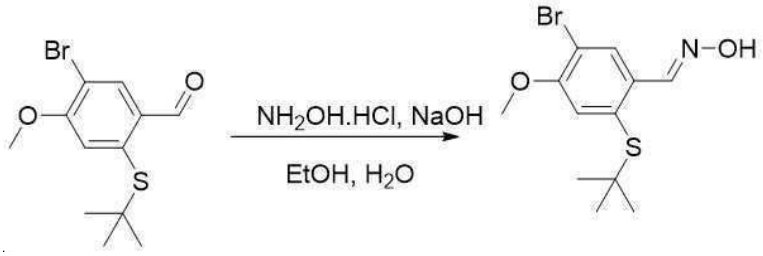
[1362] **단계 1: 5-브로모-2-(tert-부틸설파닐)-4-메톡시벤즈알데하이드의 합성:**



[1363]

[1364] DMF (10.0 mL) 중 5-브로모-2-플루오로-4-메톡시벤즈알데하이드 (500.0 mg, 2.14 mmol)의 용액에 (tert-부틸설파닐)나트륨 (361.0 mg, 3.21 mmol)을 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 5-브로모-2-(tert-부틸설파닐)-4-메톡시벤즈알데하이드 (600.0 mg, 조질)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =303.0.

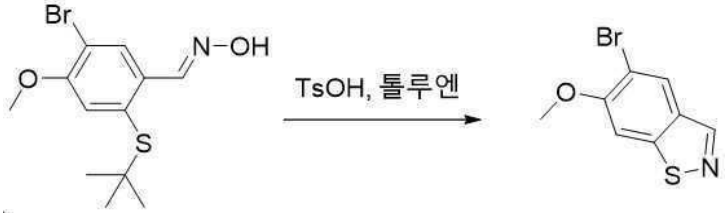
[1365] **단계 2: (E)-N-[[5-브로모-2-(tert-부틸설파닐)-4-메톡시페닐]메틸리덴]하이드록실아민의 합성:**



[1366]

[1367] EtOH/H_2O (3.0/9.0 mL) 중 5-브로모-2-(tert-부틸설파닐)-4-메톡시벤즈알데하이드 (600.0 mg, 1.98 mmol)의 용액에 $NH_2OH \cdot HCl$ (206.2 mg, 2.96 mmol) 및 NaOH (237.4 mg, 5.93 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 (E)-N-[[5-브로모-2-(tert-부틸설파닐)-4-메톡시페닐]메틸리덴]하이드록실아민 (510.0 mg, 조질)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =318.0.

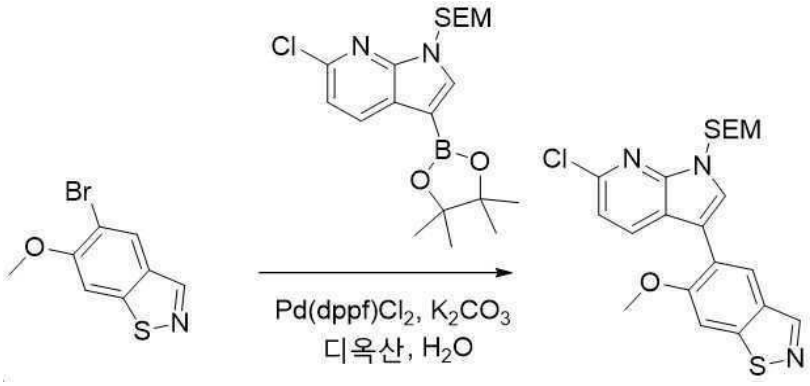
[1368] **단계 3: 5-브로모-6-메톡시-1,2-벤조티아졸의 합성:**



[1369]

[1370] 톨루엔 (5.0 mL) 중 (E)-N-[[5-브로모-2-(tert-부틸설파닐)-4-메톡시페닐]메틸리덴]하이드록실아민 (500.0 mg, 1.57 mmol)의 용액에 TsOH (54.1 mg, 0.31 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (65/35, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-6-메톡시-1,2-벤조티아졸 (150.0 mg, 39%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =243.9.

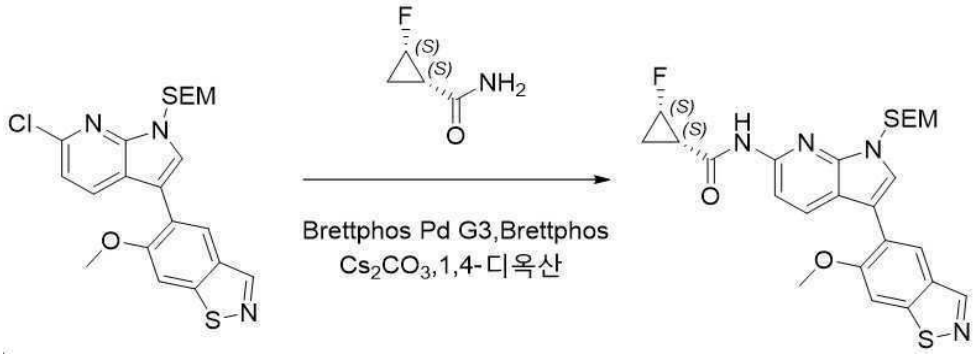
[1371] **단계 4: 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-메톡시-1,2-벤조티아졸의 합성:**



[1372]

[1373] 디옥산/H_2O (5.0/1.0 mL) 중 5-브로모-6-메톡시-1,2-벤조티아졸 (130.0 mg, 0.53 mmol)의 용액에 6-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (261.2 mg, 0.64 mmol), K_2CO_3 (220.8 mg, 1.60 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (40.0 mg, 0.05 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (90/10, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-메톡시-1,2-벤조티아졸 (220.0 mg, 92%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =446.1.

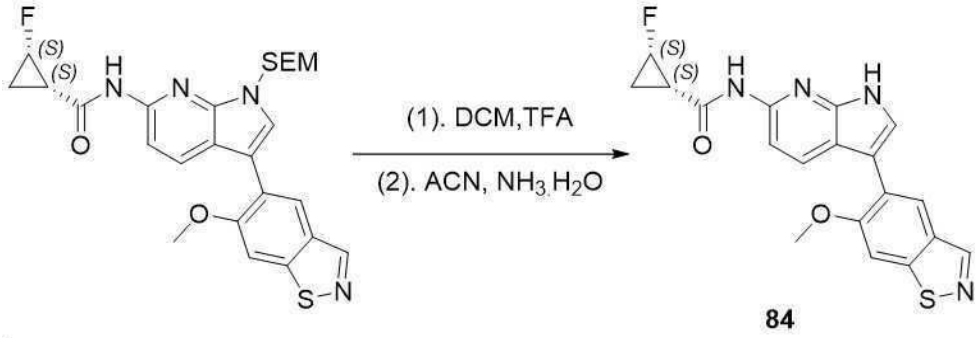
[1374] **단계 5: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1,2-벤조티아졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1375]

[1376] 1,4-디옥산 (5.0 mL) 중 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-메톡시-1,2-벤조티아졸 (200.0 mg, 0.44 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (230.0 mg, 2.24 mmol), Cs_2CO_3 (438.2 mg, 1.34 mmol), BrettPhos (48.1 mg, 0.09 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (40.6 mg, 0.05 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (65/35, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1,2-벤조티아졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (83.0 mg, 36%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =513.2.

[1377] **단계 6: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1,2-벤조티아졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 84)의 합성:**



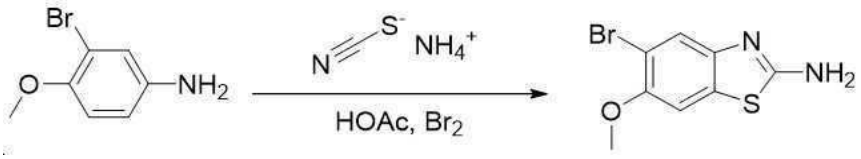
84

[1378]

[1379] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1,2-벤조티아졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (83.0 mg, 0.16 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. ACN (3.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3 \cdot H_2O$ (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30X150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 24% B에서 10분 후 54% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1,2-벤조티아졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (4.0 mg, 6%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =383.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 10.66 (s, 1H), 9.00 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 2H), 7.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.01 - 4.84 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.30 - 2.23 (m, 1H), 1.69 - 1.63 (m, 1H), 1.20 - 1.10 (m, 1H).

[1380] *실시예 S85. 화합물 85*

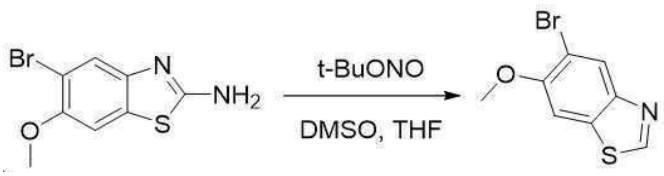
[1381] **단계 1: 5-브로모-6-메톡시-1,3-벤조티아졸-2-아민의 합성:**



[1382]

[1383] HOAc (30.0 mL) 중 3-브로모-4-메톡시아닐린 (4.0 g, 19.80 mmol)의 용액에 암모늄 티오시아네이트 (7.6 g, 99.84 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 그 다음 Br_2 (1.2 mL)를 혼합물을 0℃에서 적가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl (aq.)로 0℃에서 켄칭했다. $NH_3.H_2O$ (aq.)를 사용하여 혼합물의 pH 값을 12로 조정했다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (20/80, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-6-메톡시-1,3-벤조티아졸-2-아민 (3.2 g, 62%)을 회백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =258.9.

[1384] **단계 2: 5-브로모-6-메톡시-1,3-벤조티아졸의 합성:**

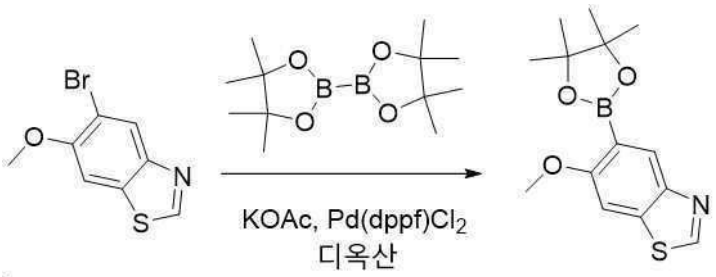


[1385]

[1386] THF (10.0 mL) 중 5-브로모-6-메톡시-1,3-벤조티아졸-2-아민 (2.7 g, 10.42 mmol)의 용액에 DMSO (90.0 mg, 1.15 mmol) 및 t-BuONO (1.8 g, 17.45 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 30℃에서 1시간 동안 교반

했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (88/12, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-6-메톡시-1,3-벤조티아졸 (2.3 g, 90%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =243.9.

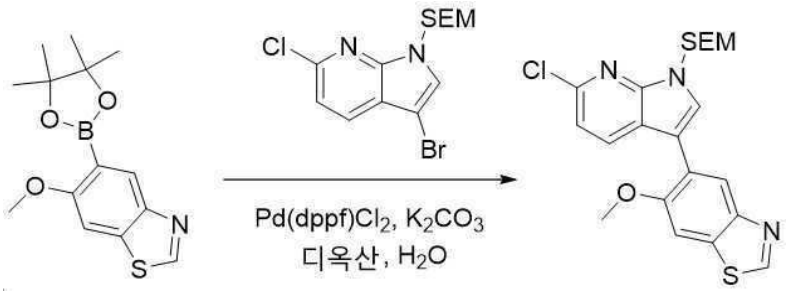
[1387] **단계 3: 6-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-벤조[d]티아졸의 합성:**



[1388]

[1389] 디옥산 (5.0 mL) 중 5-브로모-6-메톡시-1,3-벤조티아졸 (500.0 mg, 2.04 mmol)의 용액에 비스(피나콜라토)디보론 (1.04 g, 4.09 mmol), KOAc (603.1 mg, 6.14 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (149.8 mg, 0.20 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 MeOH/H_2O (1/1, v/v)를 사용한 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 6-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-벤조티아졸 (300.0 mg, 50%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =292.1.

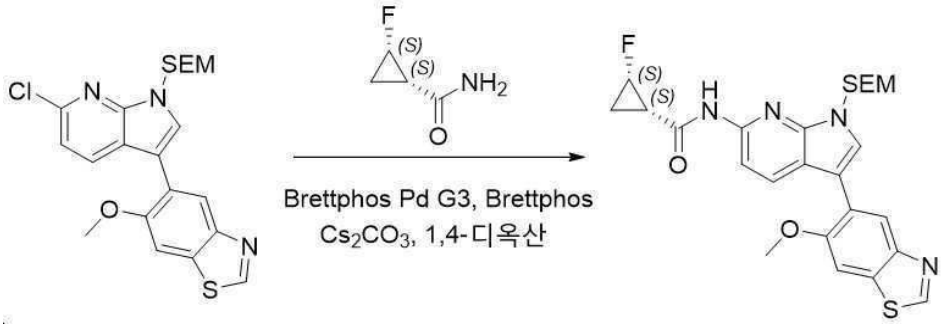
[1390] **단계 4: 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-메톡시-1,3-벤조티아졸의 합성:**



[1391]

[1392] 디옥산/H_2O (5.0/1.0 mL) 중 6-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸 (300.0 mg, 1.03 mmol)의 용액에 3-브로모-6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (447.2 mg, 1.23 mmol), K_2CO_3 (599.5 mg, 4.33 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (105.5 mg, 0.14 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (88/12, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-메톡시-1,3-벤조티아졸 (240.0 mg, 52%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =446.1.

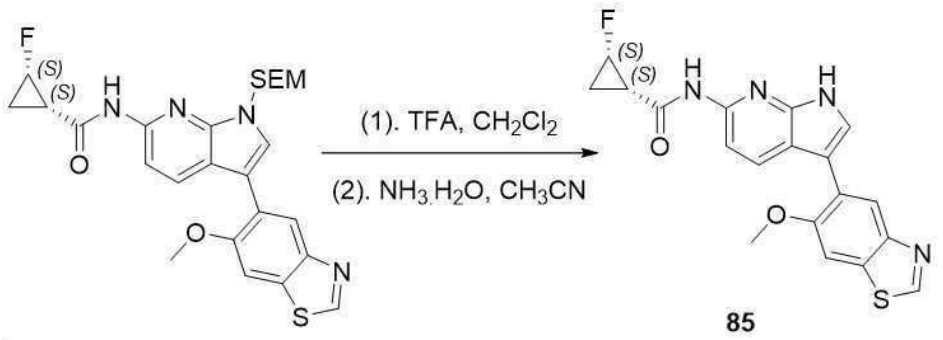
[1393] **단계 5: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1394]

[1395] 1,4-디옥산 (5.0 mL) 중 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-메톡시-1,3-벤조티아졸 (200.0 mg, 0.44 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (140.0 mg, 1.35 mmol), BrettPhos (48.1 mg, 0.09 mmol), Cs_2CO_3 (438.2 mg, 1.34 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (40.6 mg, 0.05 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (50/50, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (150.0 mg, 65%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =513.2.

[1396] **단계 6: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1,3-벤조티아졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 85)의 합성:**

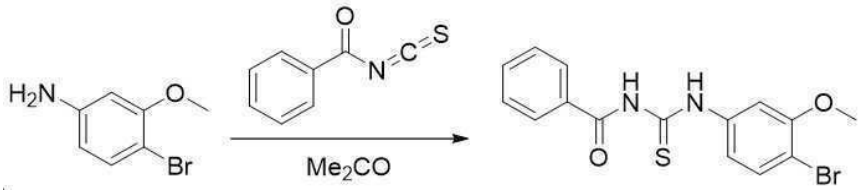


[1397]

[1398] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (130.0 mg, 0.25 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (3.0 mL) 및 $NH_3 \cdot H_2O$ (3.0 mL)에 재용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 25% B에서 10분 후 55% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1,3-벤조티아졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (36.4 mg, 38%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =383.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.66 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 2H), 7.66 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.06 - 4.79 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.26 - 2.20 (m, 1H), 1.73 - 1.63 (m, 1H), 1.29 - 1.09 (m, 1H).

[1399] ***실시예 S86. 화합물 86***

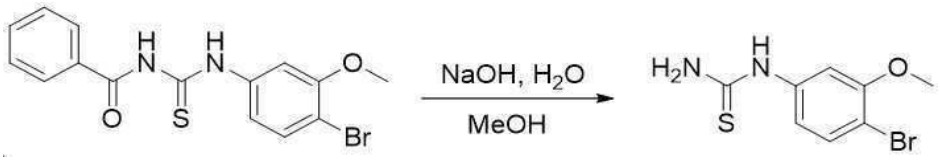
[1400] **단계 1: N-((4-브로모-3-메톡시페닐)카르바모티오일)벤즈아미드의 합성:**



[1401]

[1402] Me_2CO (50.0 mL) 중 4-브로모-3-메톡시아닐린 (2.0 g, 9.90 mmol)의 용액에 벤조일 이소티오시아네이트 (1.6 g, 9.90 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 30분 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과했다. 고체를 수집하고 건조하여 N-((4-브로모-3-메톡시페닐)카르바모티오일)벤즈아미드 (3.1 g, 조질)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =365.0.

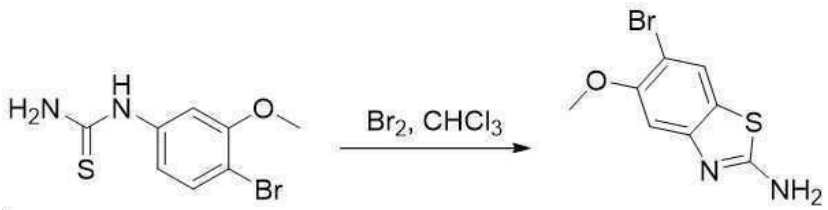
[1403] **단계 2: 1-(4-브로모-3-메톡시페닐)티오우레아의 합성:**



[1404]

[1405] $MeOH/H_2O$ (30.0/30.0 mL) 중 N-((4-브로모-3-메톡시페닐)카르바모티오일)벤즈아미드 (3.1 g, 8.49 mmol)의 용액에 NaOH (0.4 g, 9.34 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 65℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 1-(4-브로모-3-메톡시페닐)티오우레아 (1.9 g, 조질)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =261.0.

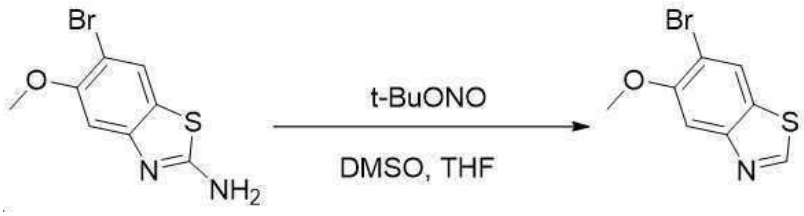
[1406] **단계 3: 6-브로모-5-메톡시벤조[d]티아졸-2-아민의 합성:**



[1407]

[1408] $CHCl_3$ (30.0 mL) 중 1-(4-브로모-3-메톡시페닐)티오우레아 (1.9 g, 7.28 mmol)의 용액에 Br_2 (1.4 g, 8.73 mmol)를 0℃에서 적가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 여과했다. 고체를 수집하고 건조하여 6-브로모-5-메톡시벤조[d]티아졸-2-아민 (1.8 g, 조질)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =258.9.

[1409] **단계 4: 6-브로모-5-메톡시벤조[d]티아졸의 합성:**

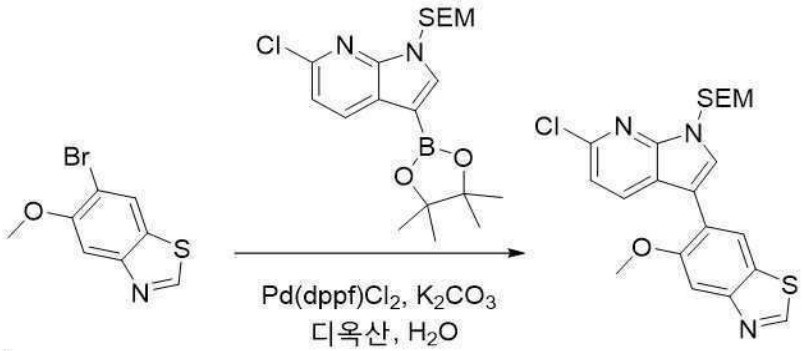


[1410]

[1411] THF (30.0 mL) 중 6-브로모-5-메톡시벤조[d]티아졸-2-아민 (1.8 g, 6.95 mmol)의 용액에 t-BuONO (1.1 g, 10.42 mmol) 및 DMSO (43.4 mg, 0.56 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-브로모-5-메톡시벤조[d]티아졸 (470.0 mg, 27%)을 황

색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =243.9.

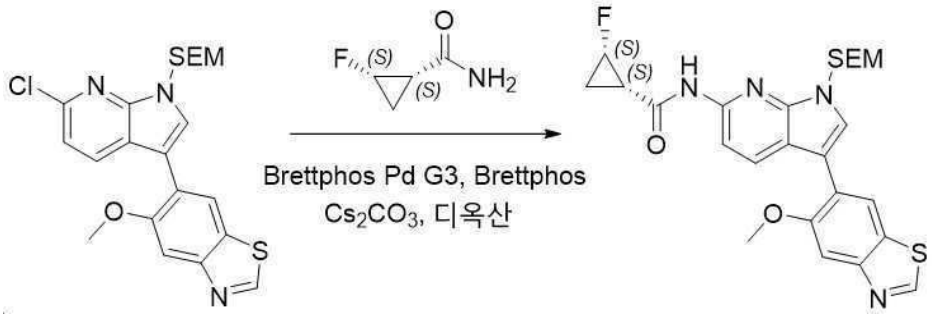
[1412] **단계 5: 6-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-메톡시벤조[d]티아졸의 합성:**



[1413]

[1414] 디옥산/H_2O (10.0/2.0 mL) 중 6-브로모-5-메톡시벤조[d]티아졸 (200.0 mg, 0.82 mmol)의 용액에 6-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (334.9 mg, 0.82 mmol), K_2CO_3 (339.7 mg, 2.46 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (60.0 mg, 0.08 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-메톡시벤조[d]티아졸 (210.0 mg, 57%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =446.1.

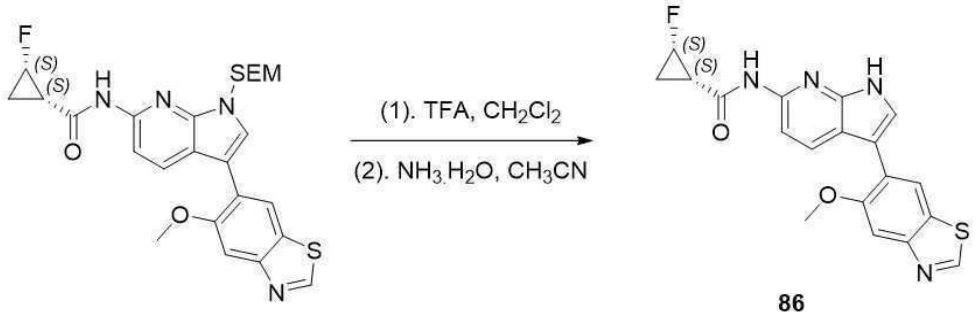
[1415] **단계 6: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(5-메톡시벤조[d]티아졸-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1416]

[1417] 디옥산 (10.0 mL) 중 6-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-메톡시벤조[d]티아졸 (190.0 mg, 0.43 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (219.6 mg, 2.13 mmol), Cs_2CO_3 (416.4 mg, 1.28 mmol), Brettphos (45.7 mg, 0.09 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (38.6 mg, 0.04 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 여과시켰다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(5-메톡시벤조[d]티아졸-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (80.0 mg, 36%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =513.2.

[1418] **단계 7: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(5-메톡시벤조[d]티아졸-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 86)의 합성:**



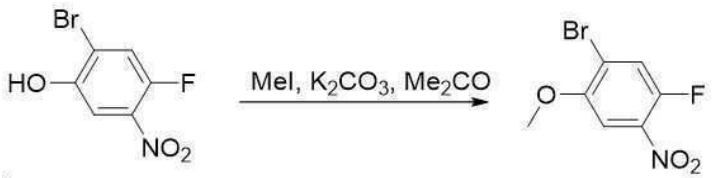
86

[1419]

[1420] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(5-메톡시벤조[d]티아졸-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (60.0 mg, 0.12 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (5.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (5.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (0.1% FA), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 30%에서 9분 후 40%로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(5-메톡시벤조[d]티아졸-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (22.1 mg, 49%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =383.1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.67 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.07 - 4.80 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 1.73 - 1.62 (m, 1H), 1.22 - 1.15 (m, 1H).

[1421] *실시예 S87. 화합물 87*

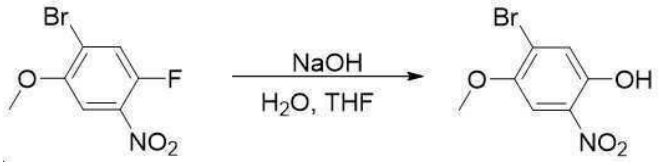
[1422] **단계 1: 1-브로모-5-플루오로-2-메톡시-4-니트로벤젠의 합성:**



[1423]

[1424] 아세톤 (20.0 mL) 중 2-브로모-4-플루오로-5-니트로페놀 (3.0 g, 12.71 mmol), K_2CO_3 (3.5 g, 25.42 mmol) 및 MeI (3.6 g, 25.42 mmol)의 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 1-브로모-5-플루오로-2-메톡시-4-니트로벤젠 (6.0 g, 조질)을 황색 고체로 수득했다.

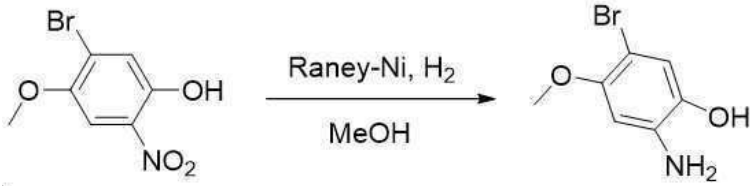
[1425] **단계 2: 5-브로모-4-메톡시-2-니트로페놀의 합성:**



[1426]

[1427] THF/H_2O (10.0/10.0 mL) 중 1-브로모-5-플루오로-2-메톡시-4-니트로벤젠 (3.2 g, 12.79 mmol)의 용액에 NaOH (767.8 mg, 19.19 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, HCl (aq.)를 사용하여 혼합물의 pH 값을 6으로 조정했다. 생성된 혼합물을 디클로로메탄으로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공에서 농축하여 5-브로모-4-메톡시-2-니트로페놀 (2.5 g, 조질)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =247.9.

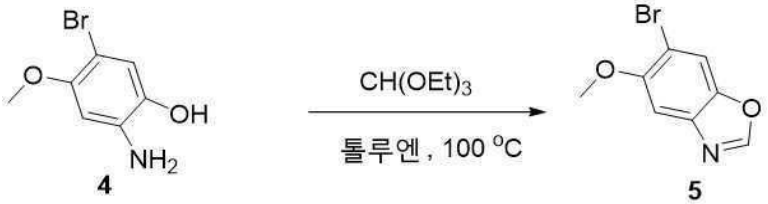
[1428] **단계 3: 2-아미노-5-브로모-4-메톡시페놀의 합성:**



[1429]

[1430] MeOH (10.0 mL) 중 4-브로모-5-메톡시-2-니트로페놀 (400.0 mg, 1.61 mmol)의 용액에 Raney Ni (400.6 mg, 4.67 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 H_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 여과시켰다. 여액을 진공에서 농축하여 2-아미노-5-브로모-4-메톡시페놀 (400.0 mg, 조질)을 갈색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =218.0.

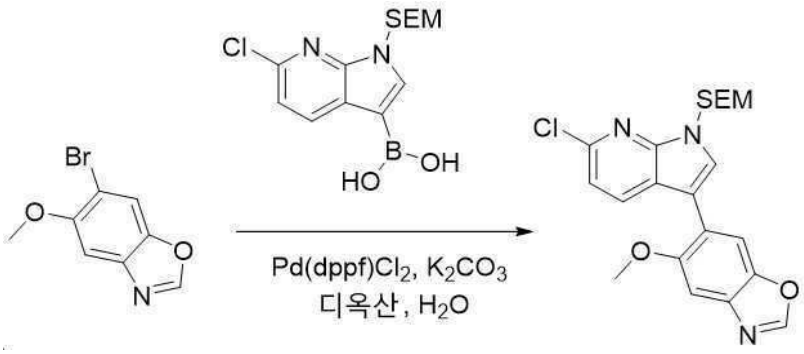
[1431] **단계 4: 6-브로모-5-메톡시-1,3벤즈옥사졸의 합성:**



[1432]

[1433] 톨루엔 (5.0 mL) 중 2-아미노-4-브로모-5-메톡시페놀 (400.0 mg, 1.83 mmol) 및 트리에틸 오르토포르메이트 (399.6 mg, 2.69 mmol)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (70/30, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-브로모-5-메톡시벤조[d]옥사졸 (300.0 mg, 72%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =228.0.

[1434] **단계 5: 6-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-메톡시-1,3벤즈옥사졸의 합성:**

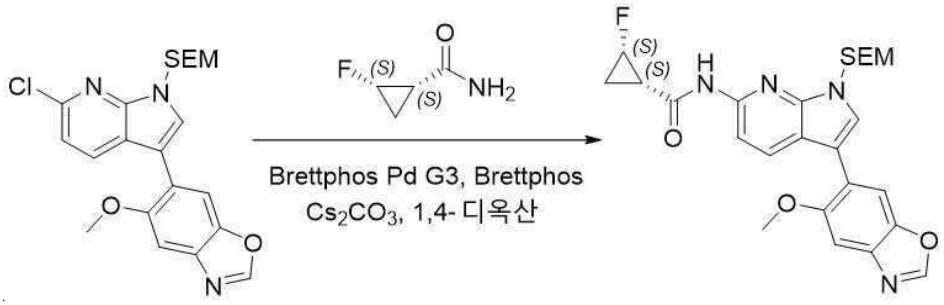


[1435]

[1436] 디옥산/H_2O (5.0/0.5 mL) 중 6-브로모-5-메톡시-1,3벤즈옥사졸 (200.0 mg, 0.87 mmol) 및 6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일보론산 (315.1 mg, 0.96 mmol)의 혼합물에 $Pd(dppf)Cl_2$ (71.6 mg, 0.09 mmol) 및 K_2CO_3 (363.6 mg, 2.63 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 H_2O/ACN (50/50, v/v)를 사용한 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-메톡시-1,3벤즈옥사졸 (180.0 mg, 47%)을 황갈색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =430.1.

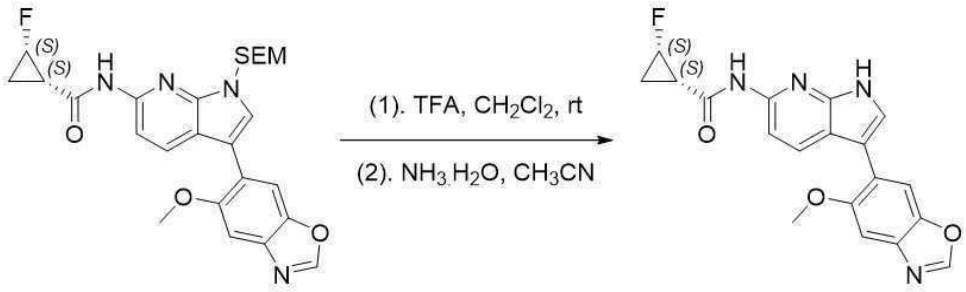
[1437] **단계 6: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(5-메톡시-1,3-벤즈옥사졸-6-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로**

[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:

[1438] 

[1439] 1,4-디옥산 (5.0 mL) 중 6-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-메톡시-1,3벤즈옥사졸 (90.0 mg, 0.21 mmol) 및 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (107.9 mg, 1.05 mmol)의 혼합물에 BrettPhos Pd G3 (37.9 mg, 0.04 mmol), Cs_2CO_3 (204.6 mg, 0.63 mmol) 및 BrettPhos (44.9 mg, 0.08 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 H_2O/ACN (36/64, v/v)를 사용한 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(5-메톡시-1,3-벤즈옥사졸-6-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (35.0 mg, 33%)를 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =497.2.

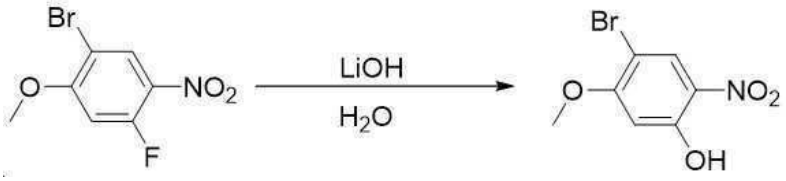
[1440] **단계 7: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(5-메톡시벤조[d]옥사졸-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 87)의 합성:**

[1441] 

[1442] DCM (2.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(5-메톡시-1,3-벤즈옥사졸-6-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로 [2,3-b]피리딘-6-일] 사이클로프로판-1-카르복스아미드 (35.0 mg, 0.07 mmol) 및 TFA (2.0 mL)의 혼합물을실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 상기 잔류물에 ACN (2.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (2.0 mL)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 다음 조건 컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30x150 mm, 5 um; 이동상 A: 물, 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 5% B에서 7분 후 80% B로; 254/220 nm에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(5-메톡시벤조[d]옥사졸-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (3.9 mg, 15%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =367.1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.64 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.05 - 4.77 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 1.71 - 1.57 (m, 1H), 1.22 - 1.08 (m, 1H).

[1443] *실시예 S88. 화합물 88*

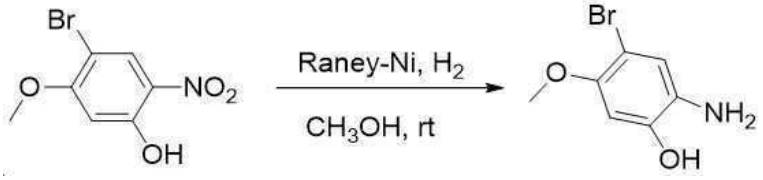
[1444] **단계 1: 4-브로모-5-메톡시-2-니트로페놀의 합성:**



[1445]

[1446] H_2O (20.0 mL) 중 1-브로모-4-플루오로-2-메톡시-5-니트로벤젠 (500.0 mg, 2.00 mmol)의 용액에 수산화리튬 (239.4 mg, 9.99 mmol)을 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 15분 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 물로 희석하고 1N HCl를 사용하여 혼합물의 pH 값을 5로 조정했다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공에서 농축하여 4-브로모-5-메톡시-2-니트로페놀 (480.0 mg, 조질)을 황색 고체로 수득했다.

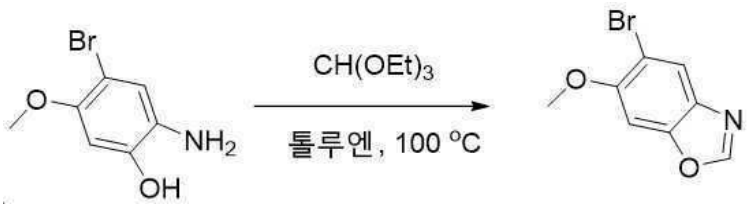
[1447] **단계 2: 2-아미노-4-브로모-5-메톡시페놀의 합성:**



[1448]

[1449] MeOH (10.0 mL) 중 4-브로모-5-메톡시-2-니트로페놀 (400.0 mg, 1.61 mmol)의 용액에 Raney Ni (400.6 mg, 4.67 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 H_2 하에 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 여과시켰다. 여액을 진공에서 농축하여 2-아미노-4-브로모-5-메톡시페놀 (400.0 mg, 조질)을 황갈색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =218.0.

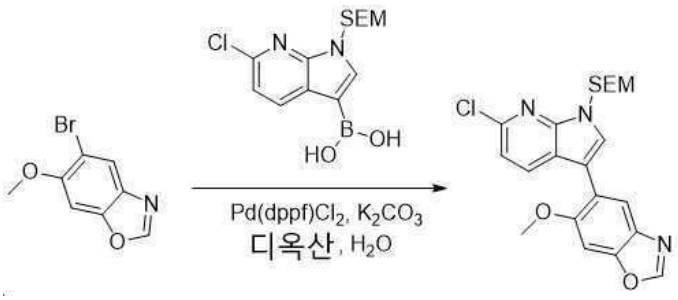
[1450] **단계 3: 5-브로모-6-메톡시벤조[d]옥사졸의 합성:**



[1451]

[1452] 톨루엔 (5.0 mL) 중 2-아미노-4-브로모-5-메톡시페놀 (400.0 mg, 1.83 mmol) 및 트리에틸 오르토포르메이트 (399.6 mg, 2.69 mmol)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (70/30, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-6-메톡시벤조[d]옥사졸 (300.0 mg, 72%)을 갈색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =228.0.

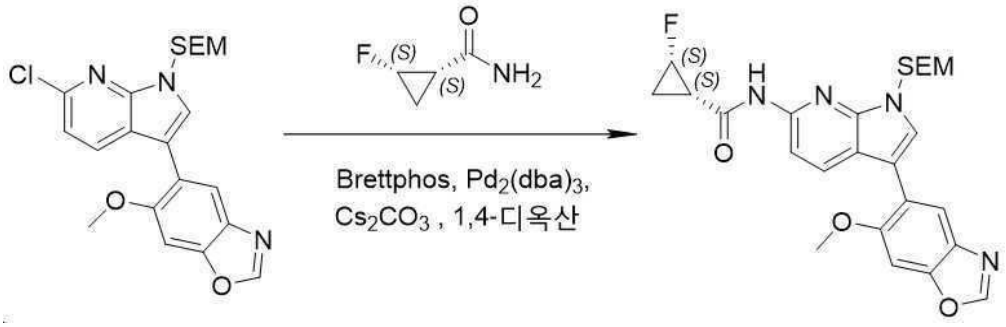
[1453] **단계 4: 5-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-메톡시벤조[d]옥사졸의 합성:**



[1454]

[1455] 1,4-디옥산 (5.0 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중 5-브로모-6-메톡시-1,3벤즈옥사졸 (300.0 mg, 1.31 mmol) 및 6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일보론산 (537.8 mg, 1.31 mmol)의 혼합물에 $Pd(dppf)Cl_2$ (192.5 mg, 0.26 mmol) 및 K_2CO_3 (545.4 mg, 3.94 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (50/50, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-메톡시-1,3벤즈옥사졸 (280.0 mg, 49%)을 황갈색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =430.1.

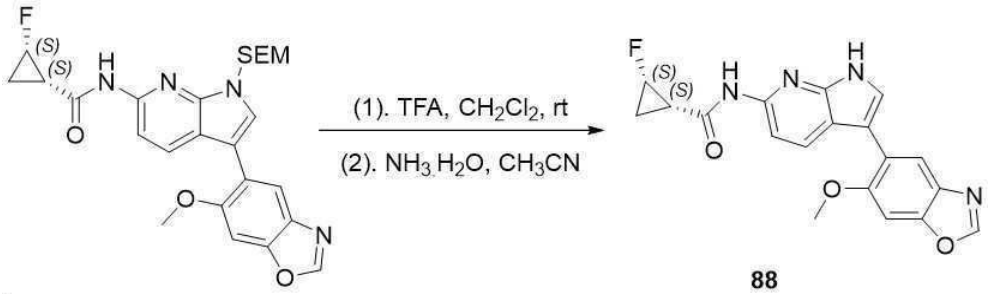
[1456] **단계 5: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(6-메톡시벤조[d]옥사졸-5-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1457]

[1458] 1,4-디옥산 (5.0 mL) 중 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-메톡시-1,3벤즈옥사졸 (240.0 mg, 0.55 mmol) 및 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (575.4 mg, 5.58 mmol)의 혼합물에 BrettPhos (119.8 mg, 0.22 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (102.2 mg, 0.11 mmol) 및 Cs_2CO_3 (545.5 mg, 1.67 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 ACN/물 (30/70, v/v)를 사용한 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1,3-벤즈옥사졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (77.0 mg, 27%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =497.2

[1459] **단계 6: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(6-메톡시벤조[d]옥사졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 88)의 합성:**



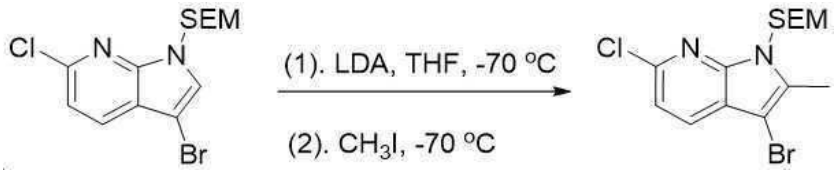
[1460]

[1461] DCM (1.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1,3-벤즈옥사졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (67.0 mg, 0.14 mmol) 및 TFA (1.0 mL)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 상기 잔류물에 ACN (1.00 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (1.00 mL)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 다음 조건 컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30x150 mm 5 um; 이동상 A:물, 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 5% B에서 7분 후 80% B로; 254/220 nm에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1,3-벤즈옥사졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카

르복스아미드 (14.7 mg, 29%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =367.1 ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.59 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.56 - 7.54 (m, 2H), 5.01 - 4.80 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 1.86 - 1.62 (m, 1H), 1.18 - 0.83 (m, 1H).

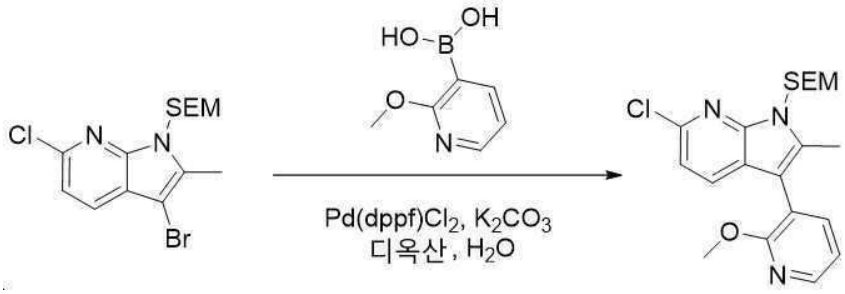
[1462] *실시예 S89. 화합물 89*

[1463] **단계 1: 3-브로모-6-클로로-2-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성:**

[1464] 

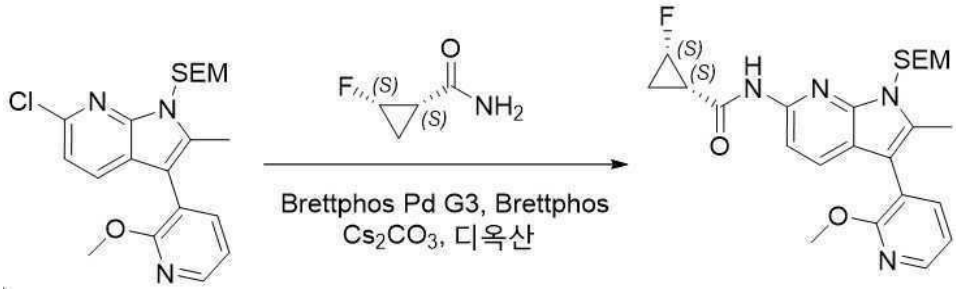
[1465] THF (10.0 mL) 중 3-브로모-6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (500.0 mg, 1.38 mmol)의 용액에 LDA (2.1 mL)를 -70℃에서 N_2 하에 적가했다. 생성된 혼합물을 -70℃에서 2시간 동안 교반했다. 그 다음 CH_3I (588.6 mg, 4.15 mmol)를 혼합물을 -70℃에서 N_2 하에 적가했다. 생성된 혼합물을 -70℃에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응을 H_2O로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (2/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-브로모-6-클로로-2-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (320.0 mg, 61%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =375.0.

[1466] **단계 2: 6-클로로-3-(2-메톡시피리딘-3-일)-2-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성:**

[1467] 

[1468] 1,4-디옥산/H_2O (5.0/1.0 mL) 중 3-브로모-6-클로로-2-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (300.0 mg, 0.80 mmol)의 용액에 (2-메톡시피리딘-3-일)보론산 (122.1 mg, 0.80 mmol), K_2CO_3 (331.0 mg, 2.40 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (64.3 mg, 0.09 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (80/20, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-(2-메톡시피리딘-3-일)-2-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (190.0 mg, 38%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =404.1.

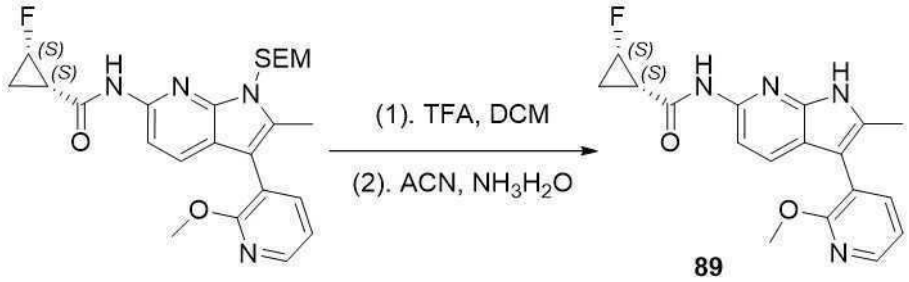
[1469] **단계 3: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(2-메톡시피리딘-3-일)-2-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1470]

[1471] 디옥산 (5.0 mL) 중 6-클로로-3-(2-메톡시피리딘-3-일)-2-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (170.0 mg, 0.42 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (216.9 mg, 2.10 mmol), Cs_2CO_3 (411.9 mg, 1.26 mmol), Brettphos (45.2 mg, 0.08 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (38.2 mg, 0.04 mmol)을 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (77/23, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(2-메톡시피리딘-3-일)-2-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (80.0 mg, 12%)를 회백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =471.2.

[1472] **단계 4: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(2-메톡시피리딘-3-일)-2-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 89)의 합성:**

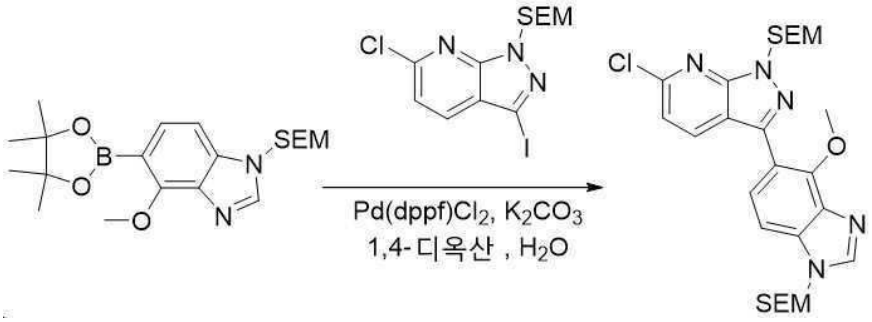


[1473]

[1474] DCM (1.5 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(2-메톡시피리딘-3-일)-2-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (80.0 mg, 0.17 mmol)의 용액에 TFA (1.5 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. ACN (1.5 mL) 중 잔류물을 $NH_3 \cdot H_2O$ (1.5 mL)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: YMC-Actus Triart C18, 30x250 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 35% B에서 13분 후 40% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(2-메톡시피리딘-3-일)-2-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (5.6 mg, 9%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =341.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.45 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.17 - 8.15 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 - 7.68 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 - 7.07 (m, 1H), 5.03 - 4.78 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 1.71 - 1.58 (m, 1H), 1.18 - 1.09 (m, 1H).

[1475] *실시예 S90. 화합물 90*

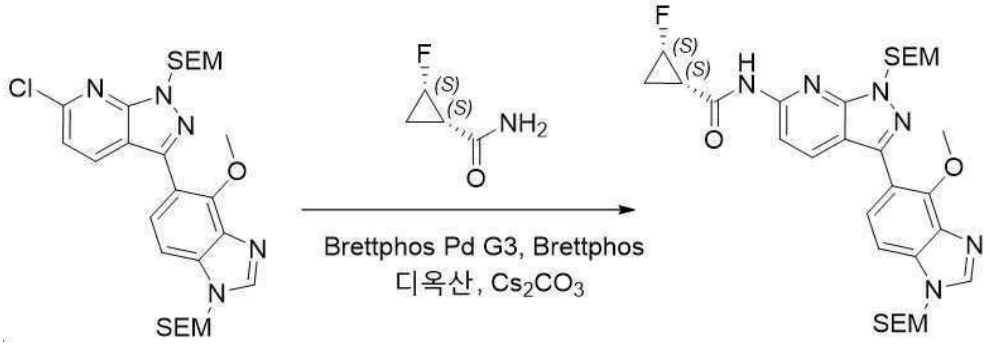
[1476] **단계 1: 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)-4-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸의 합성:**



[1477]

[1478] 1,4-디옥산/H_2O (10.0 mL/2.0 mL) 중 7-메톡시-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸 (500.0 mg, 0.62 mmol)의 용액에 6-클로로-3-요오도-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘 (211.1 mg, 0.52 mmol), K_2CO_3 (213.6 mg, 1.55 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (37.7 mg, 0.05 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 ACN/H_2O (9/1, v/v)를 사용한 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)-4-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸 (200.0 mg, 69%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =560.2.

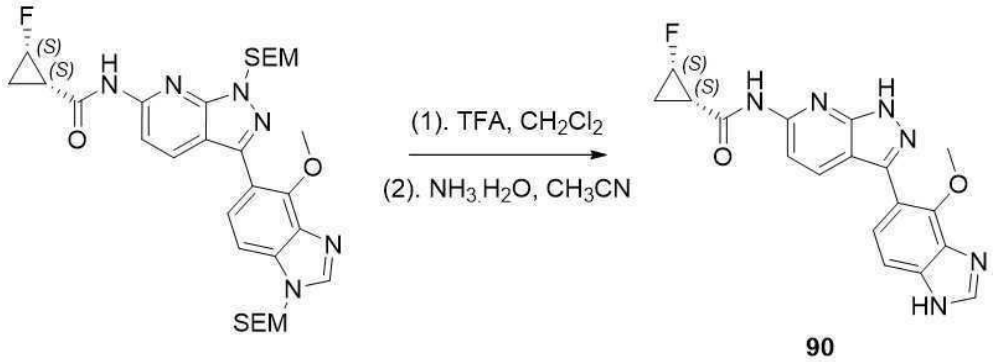
[1479] **단계 2: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(4-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1480]

[1481] 1,4-디옥산 (10.0 mL) 중 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)-4-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸 (150.0 mg, 0.27 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (138.0 mg, 1.34 mmol), BrettPhos (28.7 mg, 0.05 mmol), Cs_2CO_3 (261.7 mg, 0.80 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (24.3 mg, 0.03 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유에테르/에틸 아세테이트 (1/12, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(4-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (79.0 mg, 47%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =627.3.

[1482] **단계 3: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(4-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-5-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 90)의 합성:**



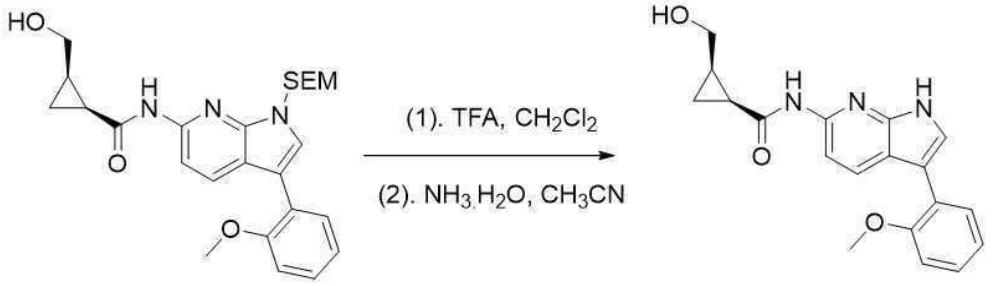
90

[1483]

[1484] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(4-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (110.0 mg, 0.18 mmol)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (5.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 컬럼: (Xselect CSH OBD 컬럼 30x150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 11% B에서 7분 후 32% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(4-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-5-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (8.8 mg, 14%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =367.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.36 (s, 1H), 12.61 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.28 - 8.23 (m, 1H), 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.99 - 7.96 (m, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.04 - 4.85 (m, 1H), 4.29 (s, 3H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 1.73 - 1.62 (m, 1H), 1.23 - 1.15 (m, 1H).

[1485] *실시예 S91. 화합물 91*

[1486] **단계 1: (1S,2R)-2-(하이드록시메틸)-N-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 91)의 합성:**



91

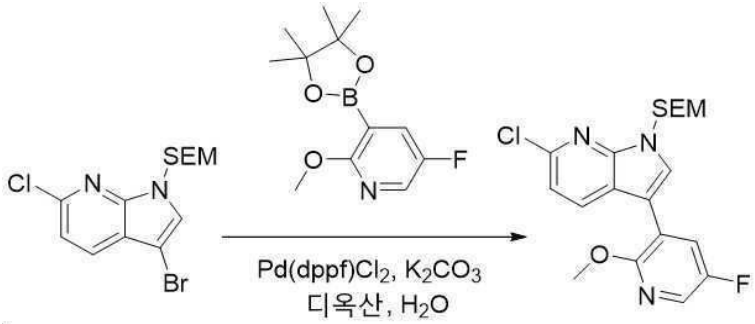
[1487]

[1488] CH_2Cl_2 (2.0 mL) 중 (1S,2R)-2-(하이드록시메틸)-N-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (34.0 mg, 0.07 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (2.0 mL) 및 $NH_3 \cdot H_2O$ (2.0 mL)에 재용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시킨 후 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 19x250 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 25 mL/분; 구배: 31% B에서 10분 후 40% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2R)-2-(하이드록시메틸)-N-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (2.7 mg, 11%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =338.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.50 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 7.96 - 7.87 (m, 2H), 7.54 - 7.51 (m, 2H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 4.45 - 4.42 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.67 - 3.61 (m, 1H), 3.55 - 3.49 (m, 1H), 2.12 - 2.07 (m, 1H), 1.45 - 1.39 (m, 1H), 0.99 -

0.85 (m, 2H).

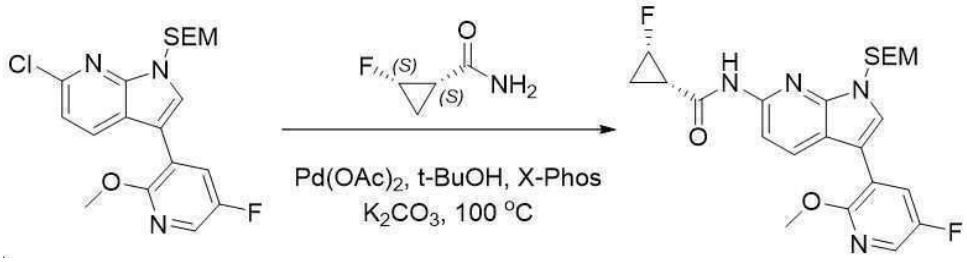
[1489] *실시예 S92. 화합물 92*

[1490] **단계 1: 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-2-메톡시피리딘의 합성:**

[1491] 

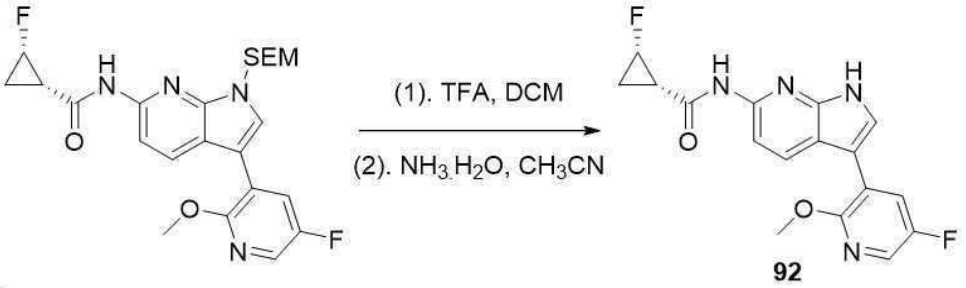
[1492] 디옥산/H_2O (10.0 mL/1.0 mL) 중 5-플루오로-2-메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (300.0 mg, 1.75 mmol) 및 3-브로모-6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (634.8 mg, 1.75 mmol)의 혼합물에 $Pd(dppf)Cl_2$ (128.4 mg, 0.17 mmol) 및 K_2CO_3 (727.7 mg, 5.26 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (20/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-2-메톡시피리딘 (380.0 mg, 53%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =408.1

[1493] **단계 2: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**

[1494] 

[1495] BuOH (5.0 mL) 중 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-2-메톡시피리딘 (280.0 mg, 0.68 mmol) 및 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (353.8 mg, 3.43 mmol)의 혼합물에 $Pd(OAc)_2$ (30.8 mg, 0.13 mmol), K_2CO_3 (284.5 mg, 2.05 mmol) 및 X-Phos (65.4 mg, 0.13 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (2/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (170.0 mg, 52%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =475.2

[1496] **단계 3: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 92)의 합성:**

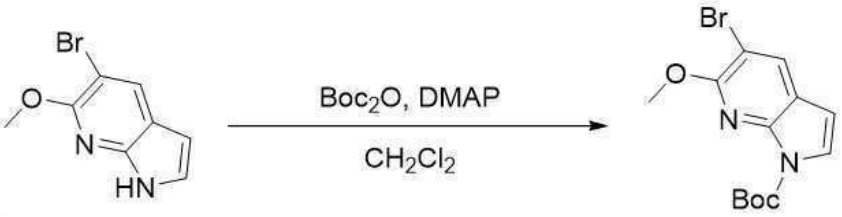


[1497]

[1498] DCM (3.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (170.0 mg, 0.35 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 상기 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (2.0 mL) 및 ACN (1.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: YMC-Actus Triart C18 30x250 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 41% B에서 8분 후 50% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (37.0 mg, 30%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$=345.1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.83 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 2H), 7.83 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.06 - 4.79 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.26 - 2.21 (m, 1H), 1.73 - 1.59 (m, 1H), 1.21 - 1.12 (m, 1H).

[1499] *실시예 S93. 화합물 93*

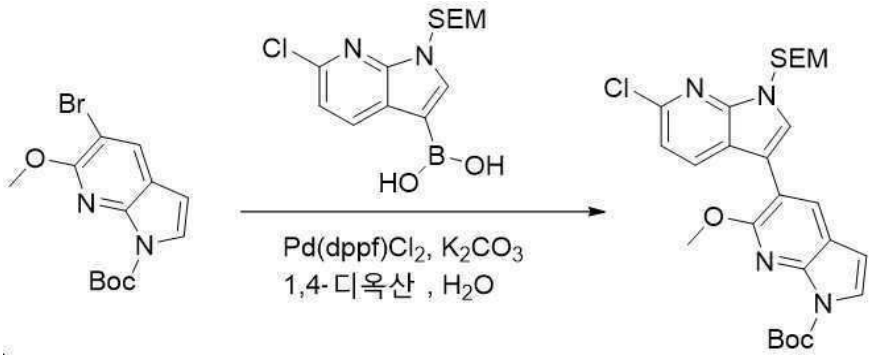
[1500] **단계 1: tert-부틸 5-브로모-6-메톡시-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카르복실레이트의 합성:**



[1501]

[1502] CH_2Cl_2 (10.0 mL) 중 5-브로모-6-메톡시-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (300.0 mg, 1.32 mmol)의 용액에 Boc_2O (285.8 mg, 1.32 mmol) 및 DMAP (160.0 mg, 1.32 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (92/8, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 5-브로모-6-메톡시-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카르복실레이트 (350.0 mg, 81%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =327.0.

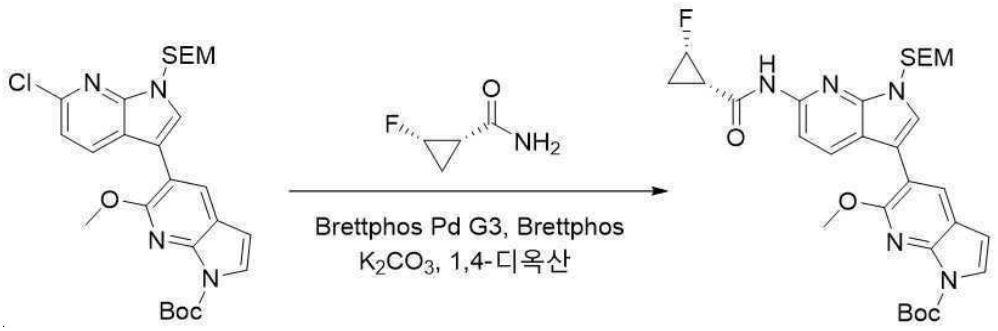
[1503] **단계 2: tert-부틸 6-클로로-6'-메톡시-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H,1'H-[3,5'-바이피롤로[2,3-b]피리딘]-1'-카르복실레이트의 합성:**



[1504]

[1505] 1,4-디옥산/H_2O (10.0/2.0 mL) 중 tert-부틸 5-브로모-6-메톡시-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카르복실레이트 (320.0 mg, 0.98 mmol)의 용액에 (6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일) 보론산 (319.5 mg, 0.98 mmol), K_2CO_3 (405.5 mg, 2.93 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (71.5 mg, 0.10 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (94/6, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 6-클로로-6'-메톡시-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H,1'H-[3,5'-바이피롤로[2,3-b]피리딘]-1'-카르복실레이트 (310.0 mg, 59%)를 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =529.2.

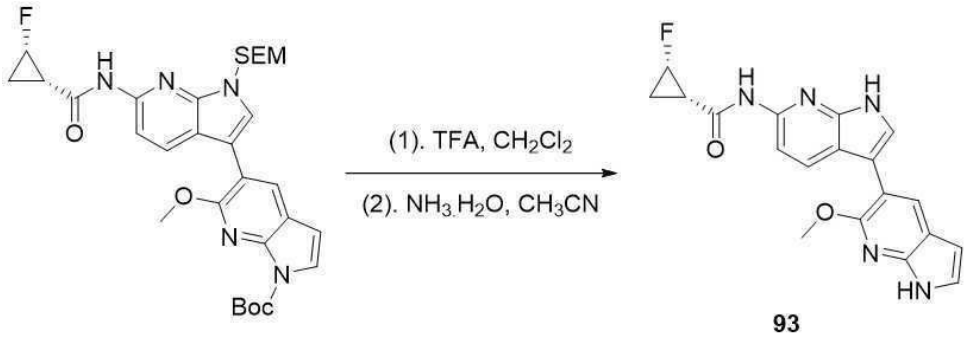
[1506] **단계 3: tert-부틸 6-((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미도)-6'-메톡시-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H,1'H-[3,5'-바이피롤로[2,3-b]피리딘]-1'-카르복실레이트의 합성:**



[1507]

[1508] 1,4-디옥산 (6.0 mL) 중 tert-부틸 6-클로로-6'-메톡시-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H,1'H-[3,5'-바이피롤로[2,3-b]피리딘]-1'-카르복실레이트 (160.0 mg, 0.30 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (155.9 mg, 1.51 mmol), K_2CO_3 (125.4 mg, 0.91 mmol), BrettPhos (32.5 mg, 0.06 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (27.4 mg, 0.03 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (78/22, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 6-((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미도)-6'-메톡시-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H,1'H-[3,5'-바이피롤로[2,3-b]피리딘]-1'-카르복실레이트 (180.0 mg, 99%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =596.3.

[1509] **단계 4: (1S,2S)-2-플루오로-N-(6'-메톡시-1H,1'H-[3,5'-바이피롤로[2,3-b]피리딘]-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 93)의 합성:**



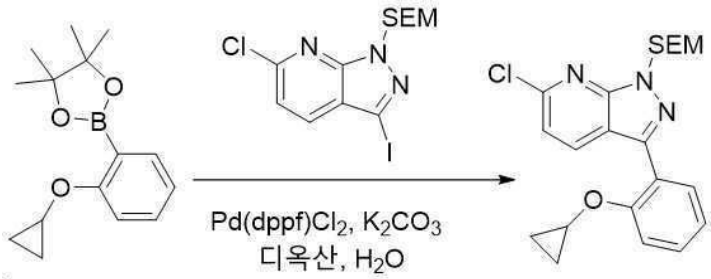
93

[1510]

[1511] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 tert-부틸 6-((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미도)-6'-메톡시-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H,1'H-[3,5'-바이피롤로[2,3-b]피리딘]-1'-카르복실레이트 (160.0 mg, 0.27 mmol)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (5.0 mL) 및 $NH_3 \cdot H_2O$ (5.0 mL)를 실온에서 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xcelect CSH F-pheny OBD 컬럼, 19x250 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B:MeOH-----분취; 유속: 25 mL/분; 구배: 46% B에서 9분 후 61% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(6'-메톡시-1H,1'H-[3,5'-바이피롤로[2,3-b]피리딘]-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (18.8 mg, 19%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =366.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.52 - 11.46 (m, 2H), 10.62 (s, 1H), 8.05 - 8.01 (m, 2H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.20 (m, 1H), 6.40 - 6.39 (m, 1H), 5.03 - 4.82 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.24 - 2.22 (m, 1H), 1.71 - 1.61 (m, 1H), 1.18 - 1.16 (m, 1H).

[1512] *실시예 S94. 화합물 94*

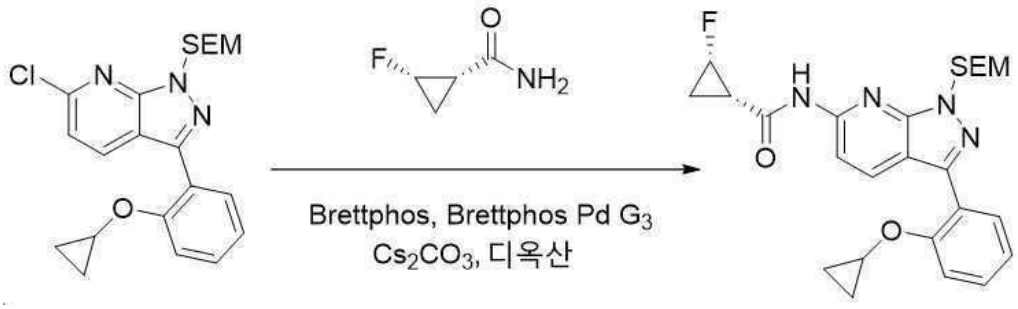
[1513] **단계 1: 6-클로로-3-(2-사이클로프로폭시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 합성:**



[1514]

[1515] 디옥산/H_2O (16.0/4.0 mL) 중 2-(2-사이클로프로폭시페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (320.0 mg, 1.23 mmol)의 용액에 6-클로로-3-요오도-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (504.0 mg, 1.23 mmol), K_2CO_3 (510.0 mg, 3.69 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (90.0 mg, 0.12 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-(2-사이클로프로폭시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (300.0 mg, 58%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =416.1.

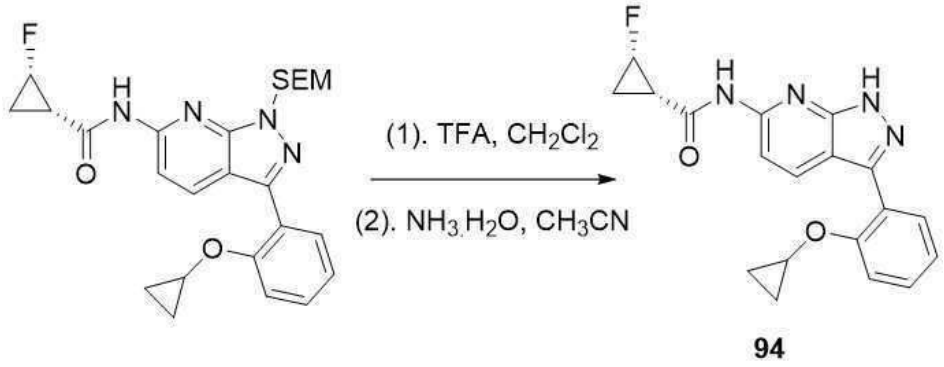
[1516] **단계 2: (1S,2S)-N-(3-(2-사이클로프로폭시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1517]

[1518] 디옥산 (10.0 mL) 중 6-클로로-3-(2-사이클로프로폭시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (260.0 mg, 0.63 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (322.2 mg, 3.13 mmol), Cs_2CO_3 (610.9 mg, 1.88 mmol), Brettphos (67.1 mg, 0.13 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (56.7 mg, 0.06 mmol)을 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (3/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-N-(3-(2-사이클로프로폭시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (110.0 mg, 36%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =483.2.

[1519] **단계 3: (1S,2S)-N-(3-(2-사이클로프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 94)의 합성:**



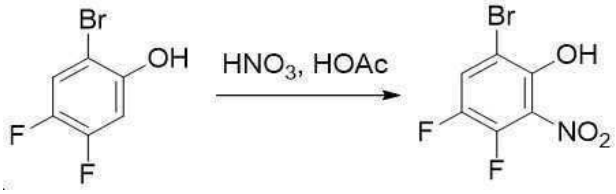
94

[1520]

[1521] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 (1S,2S)-N-(3-(2-사이클로프로폭시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (90.0 mg, 0.18 mmol)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (5.0 mL) 및 $NH_3 \cdot H_2O$ (5.0 mL)에 재용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XSelect CSH Prep C18 OBD 컬럼 19X250 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (0.1% FA), 이동상 B: MeOH; 유속: 25 mL/분; 구배: 57%에서 12분 후 69%로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-N-(3-(2-사이클로프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (14.0 mg, 21%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =353.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 13.48 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.06 - 7.96 (m, 2H), 7.63 - 7.60 (m, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.12 - 7.07 (m, 1H), 5.08 - 4.84 (m, 1H), 3.93 - 3.89 (m, 1H), 2.29 - 2.25 (m, 1H), 1.72 - 1.63 (m, 1H), 1.23 - 1.16 (m, 1H), 0.83 - 0.66 (m, 4H).

[1522] ***실시예 S95. 화합물 95***

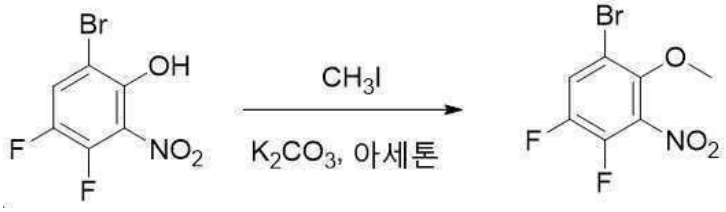
[1523] **단계 1: 6-브로모-3,4-디플루오로-2-니트로페놀의 합성:**



[1524]

[1525] HOAc (20.0 mL) 중 2-브로모-4,5-디플루오로페놀 (3.7 g, 17.94 mmol)의 용액에 HNO_3 (1.4 g, 21.5 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공에서 농축하여 6-브로모-3,4-디플루오로-2-니트로페놀 (3.0 g, 조질)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =253.9.

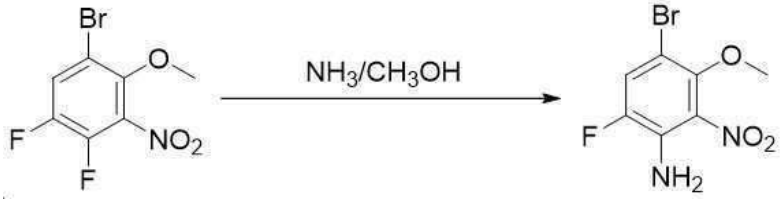
[1526] **단계 2: 1-브로모-4,5-디플루오로-2-메톡시-3-니트로벤젠의 합성:**



[1527]

[1528] 아세톤 (40.0 mL) 중 6-브로모-3,4-디플루오로-2-니트로페놀 (2.0 g, 7.87 mmol) 및 K_2CO_3 (2.2 g, 15.75 mmol)의 혼합물에 요오드화메틸 (2.2 g, 15.75 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 1-브로모-4,5-디플루오로-2-메톡시-3-니트로벤젠 (2.0 g, 조질)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =267.9.

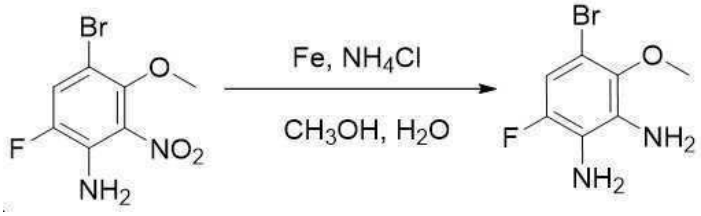
[1529] **단계 3: 4-브로모-6-플루오로-3-메톡시-2-니트로아닐린의 합성:**



[1530]

[1531] NH_3/MeOH (16.0 mL, 7 mol/L) 중 1-브로모-4,5-디플루오로-2-메톡시-3-니트로벤젠 (2.0 g, 7.46 mmol)의 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 감압 하에 농축하여 4-브로모-6-플루오로-3-메톡시-2-니트로아닐린 (1.8 g, 조질)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =265.0.

[1532] **단계 4: 4-브로모-6-플루오로-3-메톡시벤젠-1,2-디아민의 합성:**

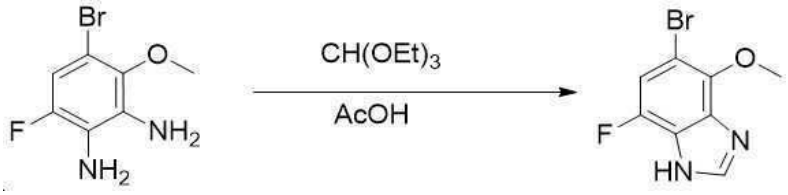


[1533]

[1534] MeOH (50.0 mL) 및 H_2O (5.0 mL) 중 4-브로모-6-플루오로-3-메톡시-2-니트로아닐린 (1.0 g, 3.77 mmol) 및 NH_4Cl (1.0 g, 18.86 mmol)의 혼합물에 Fe (2.1 g, 37.73 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (50/50, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-브로모-6-플루오로-3-메톡시벤젠-

1,2-디아민 (500.0 mg, 56%)을 갈색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =235.0.

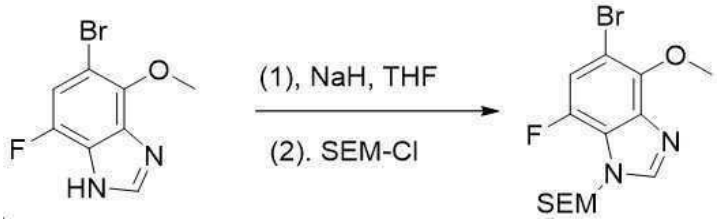
[1535] **단계 5: 5-브로모-7-플루오로-4-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸의 합성:**



[1536]

[1537] 아세트산 (5.0 mL) 중 4-브로모-6-플루오로-3-메톡시벤젠-1,2-디아민 (400.0 mg, 8.51 mmol) 및 트리에틸 오르토포르메이트 (5.0 mL)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공에서 농축하여 5-브로모-7-플루오로-4-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸 (400.0 mg, 조질)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =245.0.

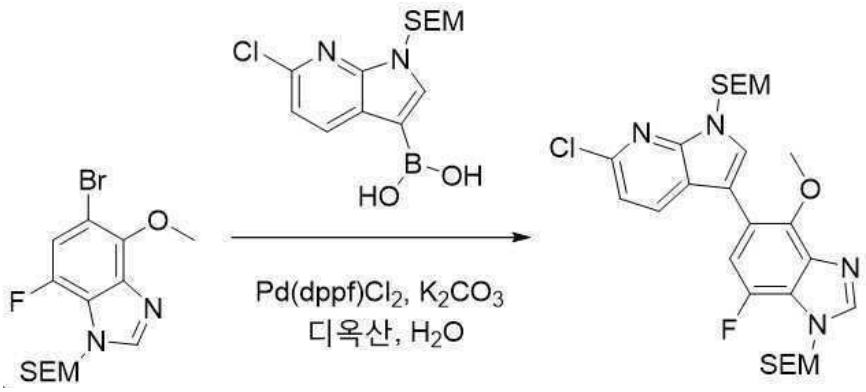
[1538] **단계 6: 5-브로모-7-플루오로-4-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸의 합성:**



[1539]

[1540] THF (5.0 mL) 중 5-브로모-7-플루오로-4-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸 (510.0 mg, 2.08 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (100.0 mg, 60%)을 0℃에서 첨가했다. 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반했다. 그 다음 SEM-Cl (381.8 mg, 2.29 mmol)를 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 DCM으로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (50/50, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-7-플루오로-4-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸 (510.0 mg, 65%)을 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =375.0.

[1541] **단계 7: 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-7-플루오로-4-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸의 합성:**

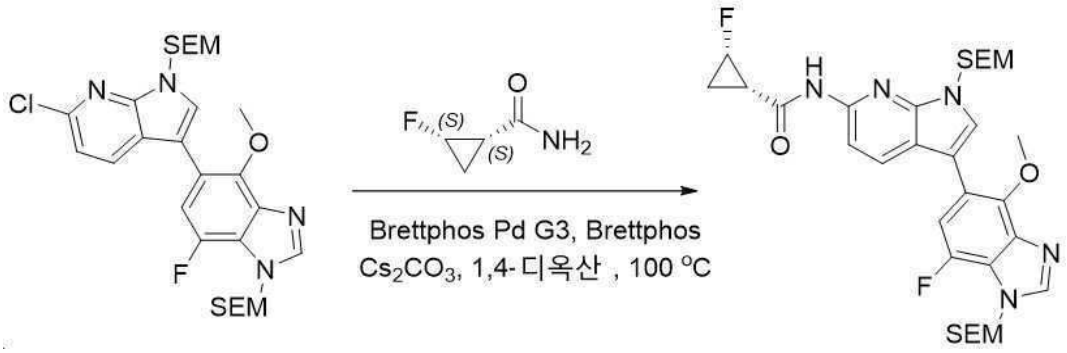


[1542]

[1543] 디옥산/H_2O (10.0 mL/1.0 mL) 중 5-브로모-7-플루오로-4-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸 (400.0 mg, 1.06 mmol)의 용액에 6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일보론산 (382.9 mg, 1.17 mmol), K_2CO_3 (441.9 mg, 3.20 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (77.9 mg, 0.11 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공

하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (94/6, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-7-플루오로-4-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸 (330.0 mg, 54%)을 갈색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =577.2.

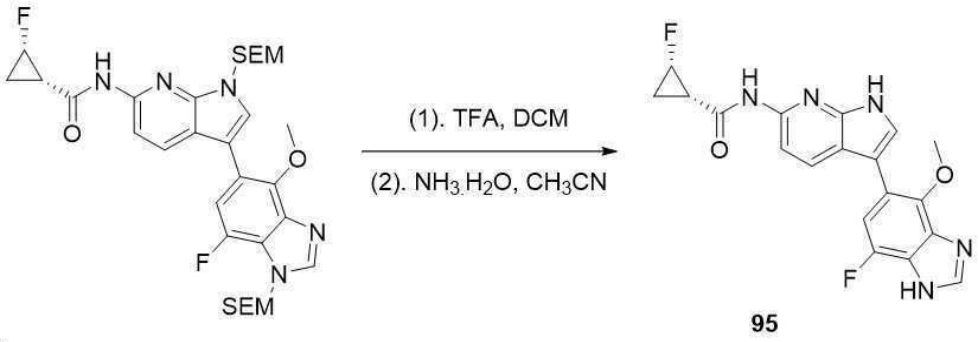
[1544] **단계 8: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(7-플루오로-4-메톡시-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드의 합성:**



[1545]

[1546] 1,4-디옥산 (5.0 mL) 중 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-7-플루오로-4-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,3-벤조디아졸 (250.0 mg, 0.43 mmol) 및 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (89.3 mg, 0.86 mmol)의 교반한 혼합물에 BrettPhos (92.9 mg, 0.17 mmol), BrettPhos Pd G3 (78.5 mg, 0.08 mmol) 및 Cs_2CO_3 (423.3 mg, 1.29 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (94/6, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(7-플루오로-4-메톡시-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (100.0 mg, 45%)를 갈색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =644.3.

[1547] **단계 9: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(7-플루오로-4-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 95)의 합성:**



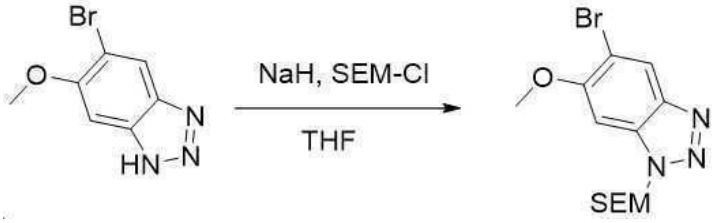
[1548]

[1549] DCM (2.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(7-플루오로-4-메톡시-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (100.0 mg, 0.19 mmol) 및 TFA (2.0 mL)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 상기 잔류물에 ACN (2.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (2.0 mL)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 다음 조건: 컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30x150 mm, 5 um; 이동상 A: 물, 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 5% B에서 7분 후 80% B로; 254/220 nm 에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(7-플루오로-4-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (3.9 mg, 5%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =384.1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 13.09 (s, 1H), 11.67 (s, 1H),

10.64 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.69 - 7.46 (m, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 5.05 - 4.77 (m, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 1.71 - 1.57 (m, 1H), 1.22 - 1.08 (m, 1H).

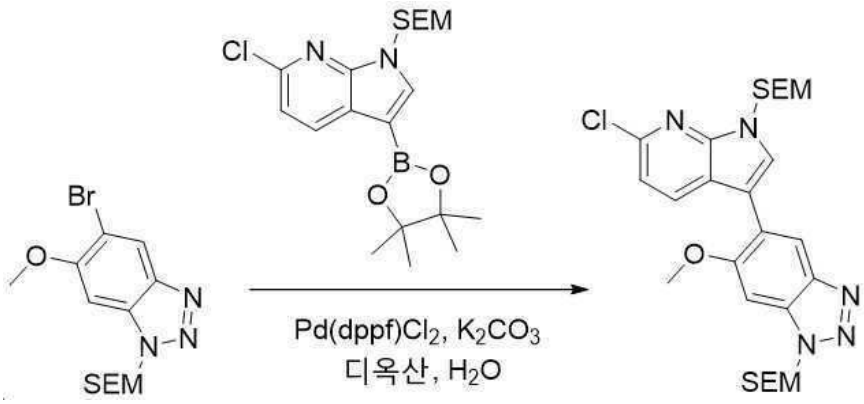
[1550] *실시예 S96. 화합물 96*

[1551] **단계 1: 5-브로모-6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,2,3-벤조트리아졸의 합성:**

[1552] 

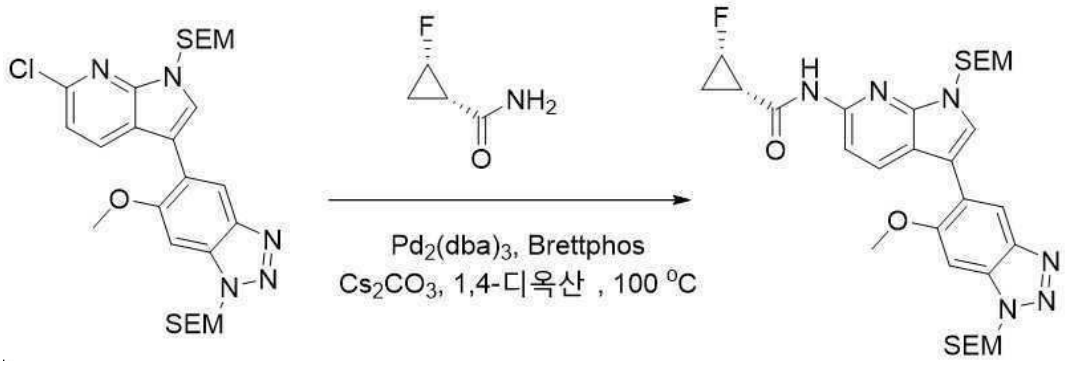
[1553] THF (10.0 mmL) 중 5-브로모-6-메톡시-1H-1,2,3-벤조트리아졸 (200.0 mg, 0.87 mmol)의 용액에 NaH (52.6 mg, 60%)를 0℃에서 첨가했다. 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반했다. 그 다음 SEM-Cl (160.8 mg, 0.96 mmol)를 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 DCM으로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (75/25, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,2,3-벤조트리아졸 (220.0 mg, 70%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =358.1.

[1554] **단계 2: 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,2,3-벤조트리아졸의 합성:**

[1555] 

[1556] 디옥산 (5.0 mL) 및 H_2O (0.50 mL) 중 5-브로모-6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,2,3-벤조트리아졸 (205.0 mg, 0.57 mmol) 및 6-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (257.2 mg, 0.62 mmol)의 혼합물에 $Pd(dppf)Cl_2$ (83.7 mg, 0.11 mmol) 및 K_2CO_3 (237.2 mg, 1.71 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (50/50, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,2,3-벤조트리아졸 (250.0 mg, 78%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =560.2.

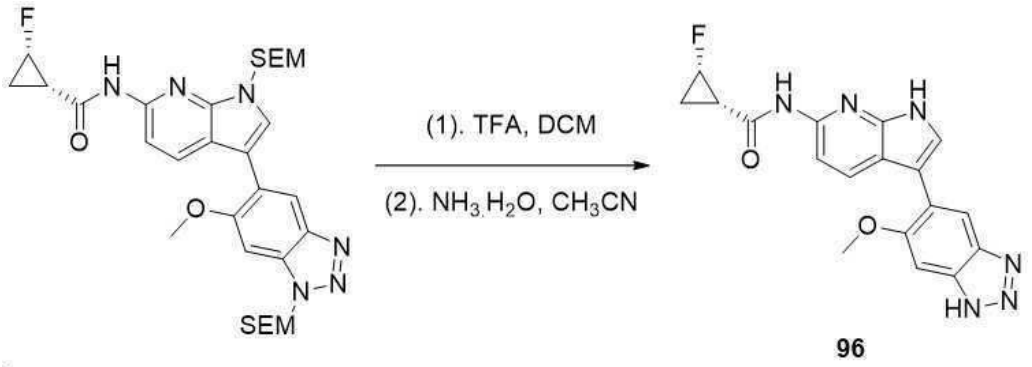
[1557] **단계 3: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,2,3-벤조트리아졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1558]

[1559] 1,4-디옥산 (5.0 mL) 중 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,2,3-벤조트리아졸 (250.0 mg, 0.44 mmol) 및 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (230.0 mg, 2.23 mmol)의 혼합물에 BrettPhos (47.9 mg, 0.09 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (163.4 mg, 0.18 mmol) 및 Cs_2CO_3 (436.1 mg, 1.33 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 ACN/H_2O (30/70, v/v)를 사용한 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,2,3-벤조트리아졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (160.0 mg, 57%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =627.3.

[1560] **단계 4: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1H-1,2,3-벤조트리아졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 96)의 합성:**



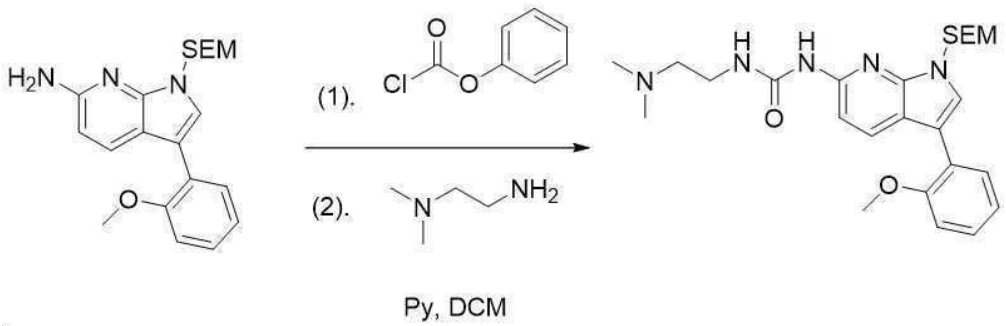
96

[1561]

[1562] DCM (5.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1,2,3-벤조트리아졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (150.0 mg, 0.24 mmol) 및 TFA (5.0 mL)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 상기 잔류물에 ACN (5.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (5.0 mL)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 다음 조건: 컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30x150 mm, 5 um; 이동상 A: 물, 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 5% B에서 7분 후 80% B로; 254/220 에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1H-1,2,3-벤조트리아졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (10.9 mg, 24%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =367.1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 15.33 (s, 1H), 11.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 10.63 (s, 1H), 7.99 - 7.88 (m, 3H), 7.61 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.05 - 4.77 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.26 - 2.20 (m, 1H), 1.74 - 1.54 (m, 1H), 1.22 - 1.05 (m, 1H).

[1563] *실시예 S97. 화합물 97*

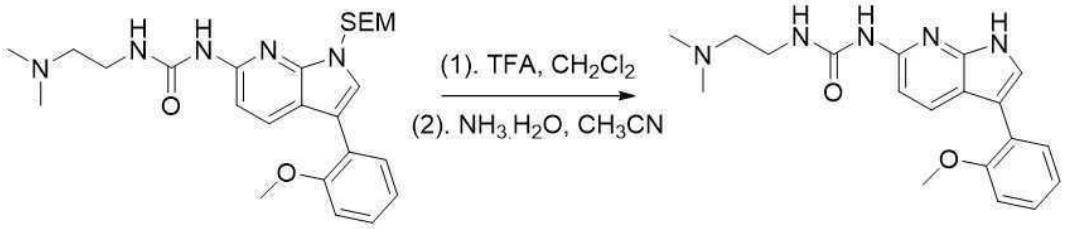
[1564] **단계 1: 1-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-(3-(2-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)우레아의 합성:**



[1565]

[1566] DCM (5.0 mL) 중 3-(2-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (100.0 mg, 0.27 mmol)의 용액에 피리딘 (85.6 mg, 1.08 mmol) 및 페닐 카르보노클로리데이트 (50.8 mg, 0.32 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 피리딘 (5.0 mL)에 용해시켰다. 그 다음 (2-아미노에틸)디메틸아민 (95.4 mg, 1.08 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 혼합물에 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 추가로 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (92/8, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-(3-(2-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)우레아 (100.0 mg, 77%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =484.3.

[1567] **단계 2: 3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아 (화합물 97)의 합성:**



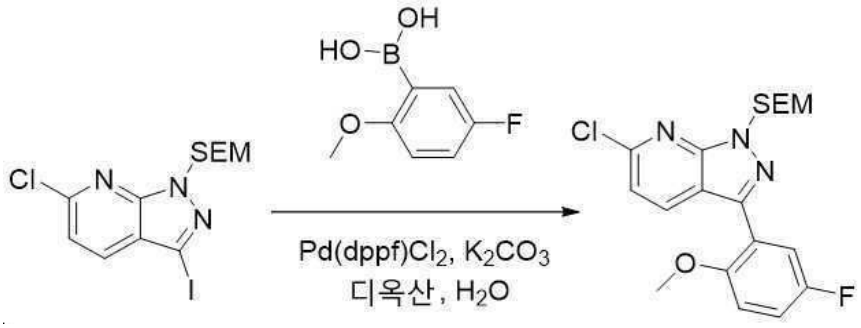
97

[1568]

[1569] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 1-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-(3-(2-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)우레아 (100.0 mg, 0.21 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. ACN (3.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3 \cdot H_2O$ (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH F-페닐 OBD 컬럼, 19x250 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: MeOH-----분취; 유속: 25 mL/분; 구배: 70% B에서 7분 후 90% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아 (19.7 mg, 27%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =354.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.41 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.49 (m, 1H), 7.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.11 - 7.07 (m, 2H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.32 - 3.28 (m, 2H), 2.41 - 2.38 (m, 2H), 2.20 (s, 6H).

[1570] *실시예 S98. 화합물 98*

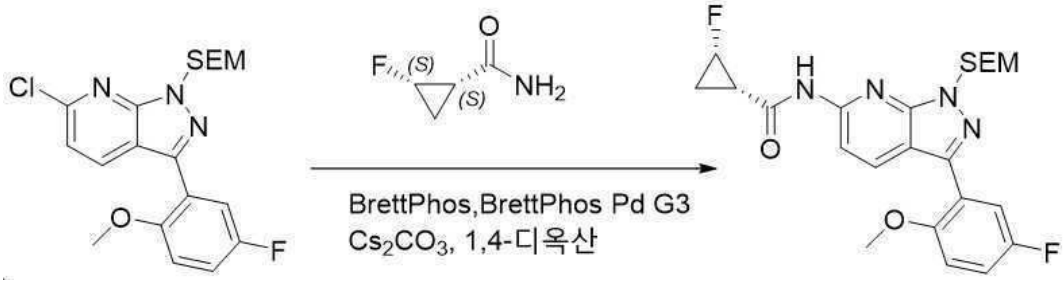
[1571] **단계 1: 6-클로로-3-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘의 합성:**



[1572]

[1573] 디옥산/H_2O (5.0/1.0 mL) 중 6-클로로-3-요오도-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘 (300.0 mg, 0.73 mmol)의 용액에 5-플루오로-2-메톡시페닐보론산 (149.3 mg, 0.88 mmol), K_2CO_3 (303.5 mg, 2.19 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (53.5 mg, 0.07 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (80/20, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘 (220.0 mg, 74%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =408.1.

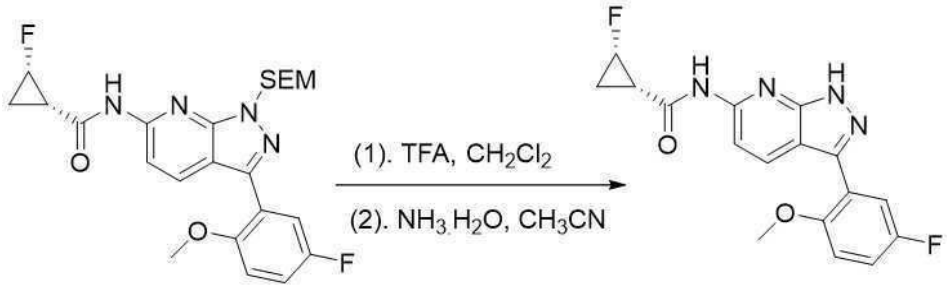
[1574] **단계 2: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1575]

[1576] 1,4-디옥산 (4.0 mL) 중 6-클로로-3-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘 (160.0 mg, 0.38 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (202.1 mg, 1.96 mmol), BrettPhos (42.1 mg, 0.08 mmol), Cs_2CO_3 (383.3 mg, 1.17 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (35.5 mg, 0.04 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (75/25, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (90.0 mg, 48%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =475.2.

[1577] **단계 3: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 98)의 합성:**



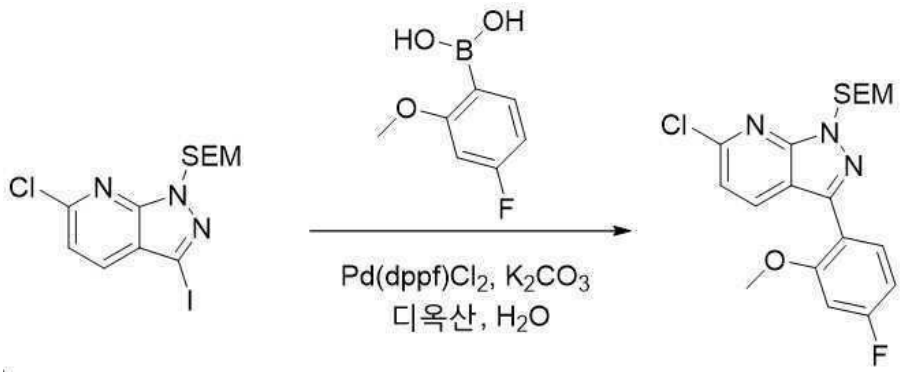
98

[1578]

[1579] CH_3Cl_2 (2.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (90.0 mg, 0.19 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 ACN (2.0 mL) 및 $NH_3 \cdot H_2O$ (2.0 mL)에 재용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 34% B에서 8분 후 44% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (12.1 mg, 18%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =345.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.58 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 5.10 - 4.83 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.37 - 2.23 (m, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 1H), 1.26 - 1.13 (m, 1H).

[1580] *실시예 S99. 화합물 99*

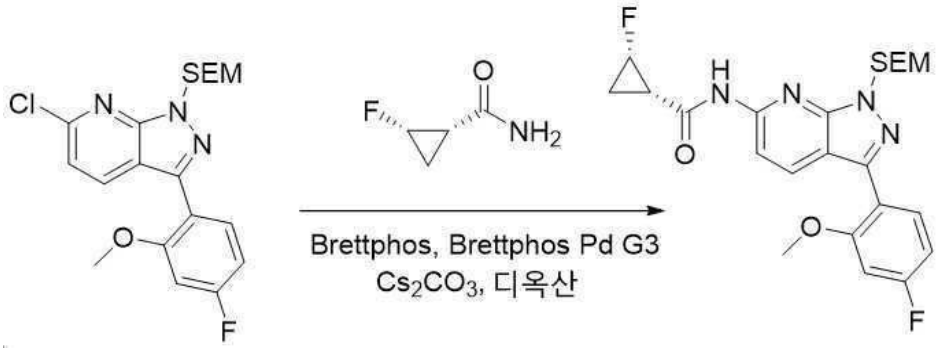
[1581] **단계 1: 6-클로로-3-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘의 합성:**



[1582]

[1583] 1,4-디옥산/H_2O (25.0 mL/5.0 mL) 중 6-클로로-3-요오도-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘 (500.0 mg, 1.22 mmol)의 용액에 4-플루오로-2-메톡시페닐보론산 (207.4 mg, 1.22 mmol), K_2CO_3 (337.3 mg, 2.44 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (89.3 mg, 0.12 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘 (347.0 mg, 70%)를 담황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =408.1.

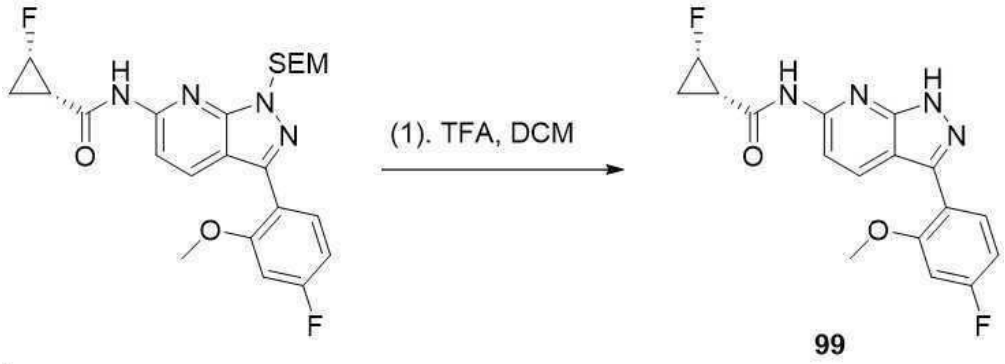
[1584] **단계 2: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1585]

[1586] 1,4-디옥산 (20.0 mL) 중 6-클로로-3-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘 (347.0 mg, 0.85 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (438.5 mg, 4.26 mmol), BrettPhos (91.3 mg, 0.17 mmol), Cs_2CO_3 (831.4 mg, 2.55 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (77.1 mg, 0.09 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (2/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (56.5 mg, 14%)를 담황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =475.2.

[1587] **단계 3: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 99)의 합성:**



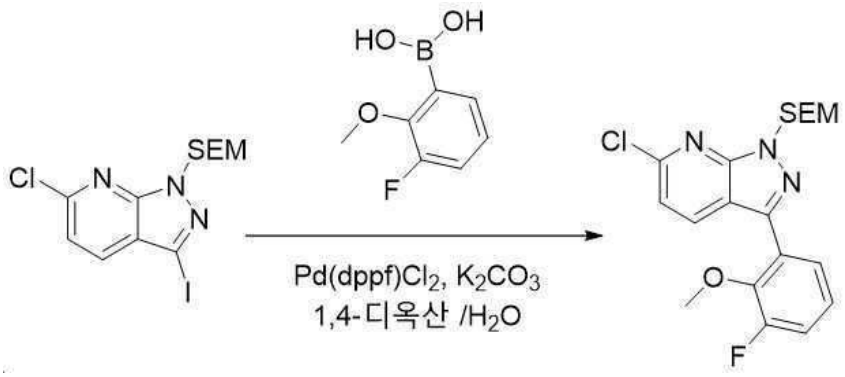
[1588]

[1589] DCM (2.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (56.6 mg, 0.12 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석했다. 수성 $NaHCO_3$를 사용하여 혼합물의 pH 값을 7로 조정했다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: YMC-Actus Triart C18, 30x250 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 36% B에서 8분 후 54% B로; 254/220 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (6.8 mg, 16%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =345.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.50 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.12 - 7.08 (m, 1H), 6.92 - 6.87 (m, 1H), 5.04 - 4.86 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 1.70 - 1.64 (m, 1H), 1.22 - 1.16 (m, 1H).

[1590] ***실시예 S100. 화합물 100***

[1591] **단계 1: 6-클로로-3-(3-플루오로-2-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의**

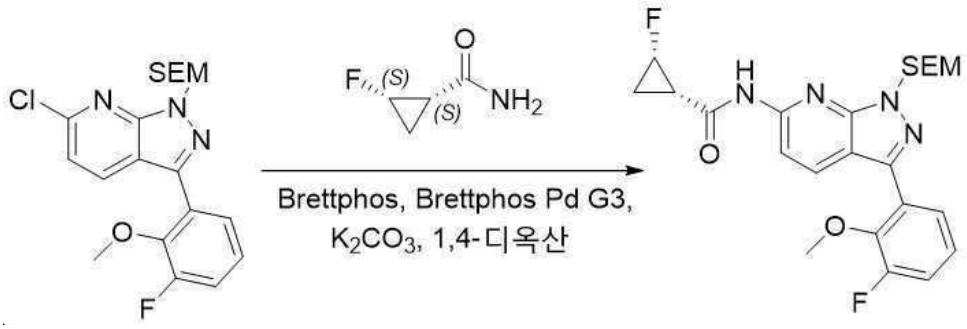
합성:



[1592]

[1593] 1,4-디옥산/H_2O (8.0/2.0 mL) 중 6-클로로-3-요오도-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (400.0 mg, 0.98 mmol)의 용액에 (3-플루오로-2-메톡시페닐)보론산 (165.9 mg, 0.98 mmol), K_2CO_3 (404.8 mg, 2.93 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (71.4 mg, 0.10 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (80/20, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-(3-플루오로-2-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (370.0 mg, 88%)을 담황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =408.1.

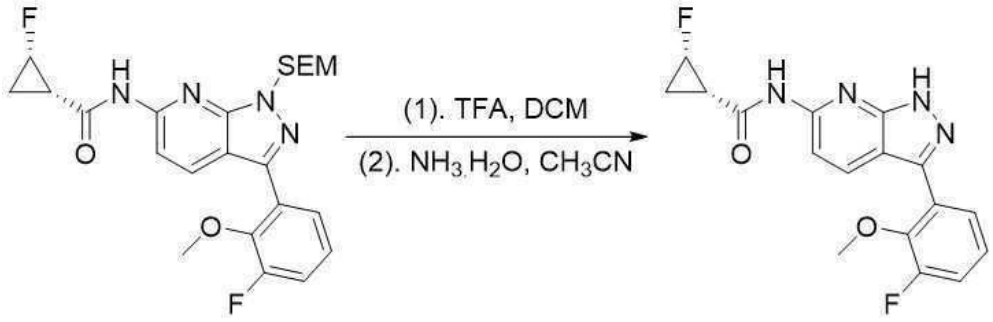
[1594] **단계 2: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(3-플루오로-2-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1595]

[1596] 1,4-디옥산 (5.0 mL) 중 6-클로로-3-(3-플루오로-2-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (310.0 mg, 0.76 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (391.7 mg, 3.80 mmol), K_2CO_3 (315.1 mg, 2.28 mmol), Brettphos (81.6 mg, 0.15 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (68.9 mg, 0.08 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (83/17, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(3-플루오로-2-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (106.0 mg, 28%)를 갈색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =475.2.

[1597] **단계 3: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(3-플루오로-2-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 100)의 합성:**



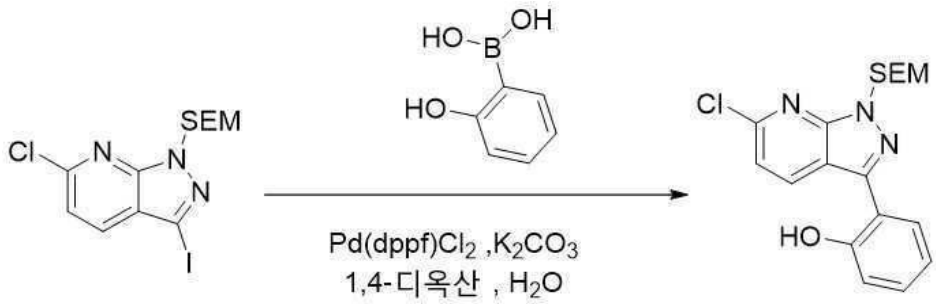
100

[1598]

[1599] DCM (2.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(3-플루오로-2-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (86.0 mg, 0.18 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (2.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3 \cdot H_2O$ (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30x150 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (0.1% FA), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 34% B에서 7분 후 51% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(3-플루오로-2-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (12.2 mg, 19%)를 담황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =345.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 13.67 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 5.09 - 4.83 (m, 1H), 3.70 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.47 - 2.32 (m, 1H), 1.74 - 1.61 (m, 1H), 1.26 - 1.16 (m, 1H).

[1600] *실시예 S101. 화합물 101*

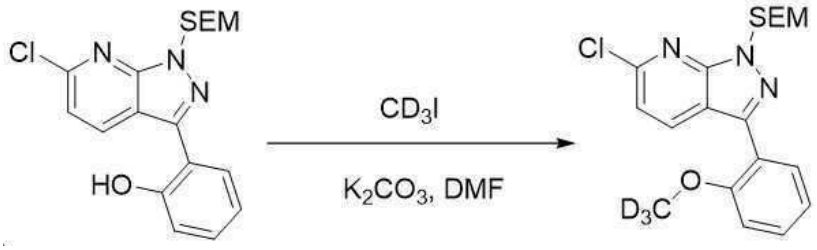
[1601] **단계 1: 2-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)페놀의 합성:**



[1602]

[1603] 1,4-디옥산/H_2O (10.0 mL/2.0 mL) 중 6-클로로-3-요오도-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (400.0 mg, 0.97 mmol)의 용액에 (2-하이드록시페닐)보론산 (134.7 mg, 0.97 mmol), K_2CO_3 (404.8 mg, 2.93 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (71.4 mg, 0.10 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (75/25, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)페놀 (270.0 mg, 74%)을 담록색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =376.1.

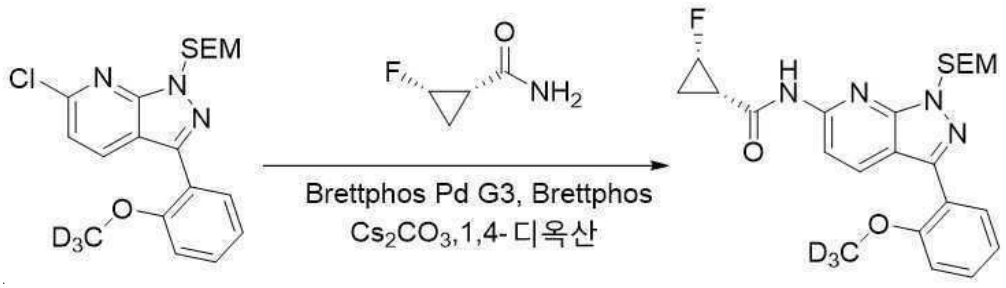
[1604] **단계 2: 6-클로로-3-(2-(메톡시-d3)페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 합성:**



[1605]

[1606] DMF (5.0 mL) 중 2-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)페놀 (220.0 mg, 0.59 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (242.6 mg, 1.76 mmol) 및 요오도메탄-*d3* (127.3 mg, 0.88 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (99/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-(2-(메톡시-d3)페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (210.0 mg, 91%)을 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =393.2.

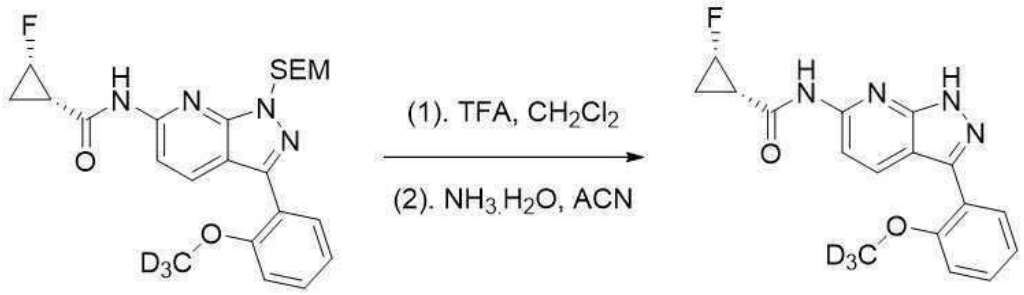
[1607] **단계 3: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(2-(메톡시-d3)페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1608]

[1609] 1,4-디옥산 (6.0 mL) 중 6-클로로-3-(2-(메톡시-d3)페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (120.0 mg, 0.31 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (157.4 mg, 1.53 mmol), Cs_2CO_3 (298.5 mg, 0.92 mmol), BrettPhos (32.8 mg, 0.06 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (27.7 mg, 0.03 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (75/25, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(2-(메톡시-d3)페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (75.0 mg, 53%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =460.2.

[1610] **단계 4: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(2-(메톡시-d3)페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 101)의 합성:**



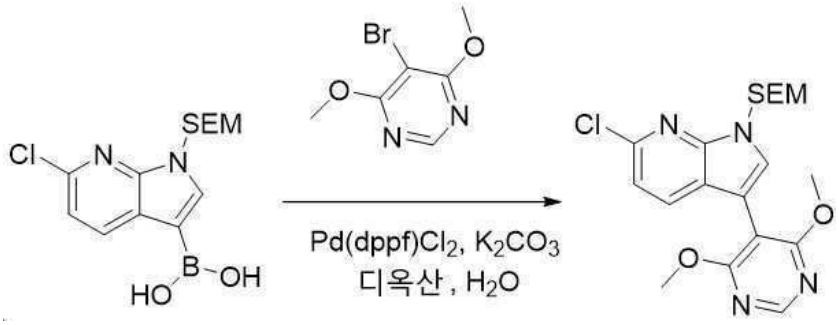
101

[1611]

[1612] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(2-(메톡시-d3)페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (75.0 mg, 0.16 mmol)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. ACN (5.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 19×250 mm, 10 um; 이동상 A: 물 (0.1% FA), 이동상 B: ACN; 유속: 25 mL/분; 구배: 39% B에서 10분 후 49% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(2-(메톡시-d3)페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (10.9 mg, 20%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =330.1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 13.47 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 5.08 - 4.82 (m, 1H), 2.30 - 2.25 (m, 1H), 1.73 - 1.62 (m, 1H), 1.23 - 1.16 (m, 1H).

[1613] *실시예 S102. 화합물 102*

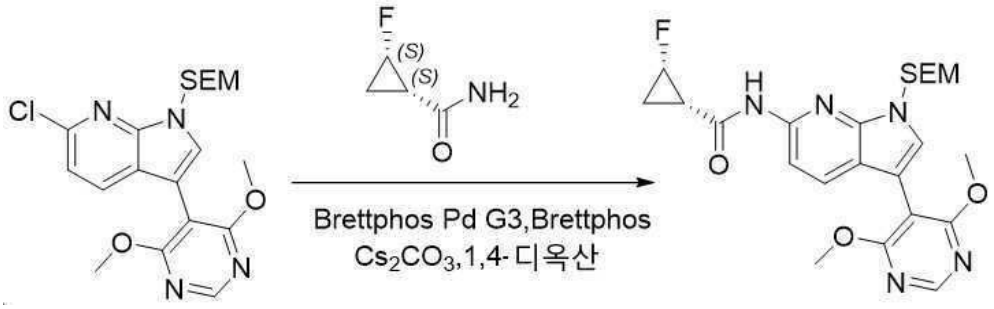
[1614] **단계 1: 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4,6-디메톡시피리미딘의 합성:**



[1615]

[1616] 디옥산/H_2O (5.0/1.0 mL) 중 6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일보론산 (350.0 mg, 1.07 mmol)의 용액에 5-브로모-4,6-디메톡시피리미딘 (187.7 mg, 0.85 mmol), K_2CO_3 (444.2 mg, 3.20 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (78.4 mg, 0.10 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (90/10, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4,6-디메톡시피리미딘 (180.0 mg, 40%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =421.1.

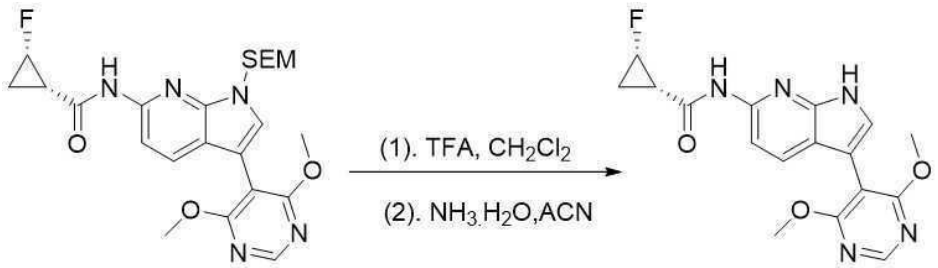
[1617] **단계 2: (1S,2S)-N-[3-(4,6-디메톡시피리미딘-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1618]

[1619] 1,4-디옥산 (4.0 mL) 중 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4,6-디메톡시피리미딘 (160.0 mg, 0.38 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (195.9 mg, 1.90 mmol), Cs_2CO_3 (371.5 mg, 1.14 mmol), BrettPhos (40.8 mg, 0.07 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (34.4 mg, 0.04 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (70/30, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-N-[3-(4,6-디메톡시피리미딘-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (160.0 mg, 86%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =488.2.

[1620] **단계 3: (1S,2S)-N-[3-(4,6-디메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 102)의 합성:**



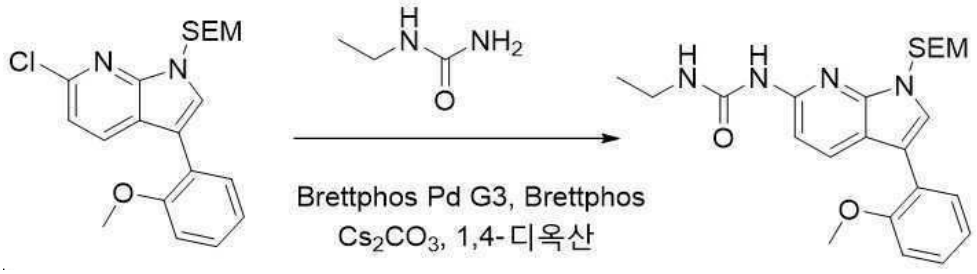
102

[1621]

[1622] CH_2Cl_2 (2.0 mL) 중 (1S,2S)-N-[3-(4,6-디메톡시피리미딘-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (280.0 mg, 0.44 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. ACN (2.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3 \cdot H_2O$ (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: YMC-Actus Triart C18, 30x250 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 31% B에서 9분 후 40% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-N-[3-(4,6-디메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (29.5 mg, 25%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =358.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.66 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.01 - 4.82 (m, 1H), 3.91 (s, 6H), 2.27 - 2.19 (m, 1H), 1.69 - 1.61 (m, 1H), 1.17 - 1.14 (m, 1H).

[1623] ***실시예 S103. 화합물 103***

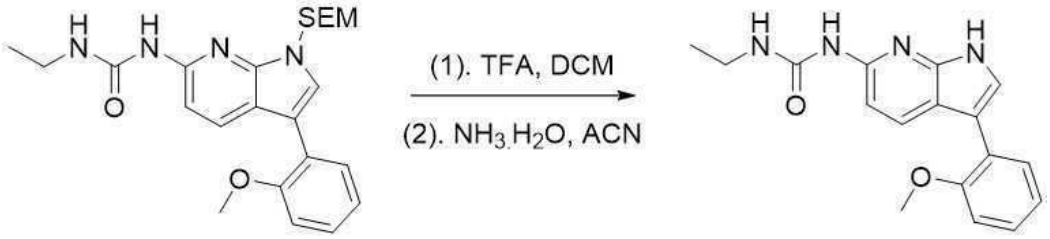
[1624] **단계 1: 3-에틸-1-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아의 합성:**



[1625]

[1626] 디옥산 (5.0 mL) 중 6-클로로-3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (300.0 mg, 0.77 mmol) 및 에틸우레아 (206.0 mg, 0.23 mmol)의 혼합물에 Brettphos Pd G3 (69.9 mg, 0.07 mmol), Cs_2CO_3 (753.8 mg, 2.31 mmol) 및 BrettPhos (84.0 mg, 0.14 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (5/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-에틸-1-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴) 에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아 (300.0 mg, 88 %)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =441.2

[1627] **단계 2: 3-에틸-1-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아 (화합물 103)의 합성:**



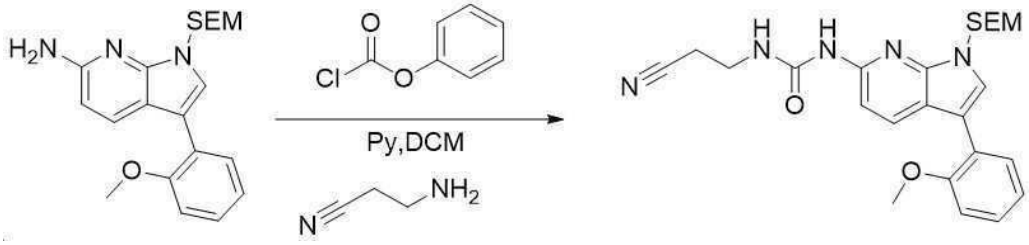
103

[1628]

[1629] DCM (2.0 mL) 중 3-에틸-1-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸] 피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아 (170.0 mg, 0.38 mmol)의 용액에 TFA (1.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 상기 잔류물에 ACN (1.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 정제하여 (컬럼: YMC-Actus Triart C18 30x250 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 41% B에서 9분 후 50% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 3-에틸-1-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아 (43.9 mg, 36%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =311.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.51 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.59 - 8.56 (m, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.30 - 3.21 (m, 2H), 1.19 - 1.14 (m, 3H).

[1630] ***실시예 S104. 화합물 104***

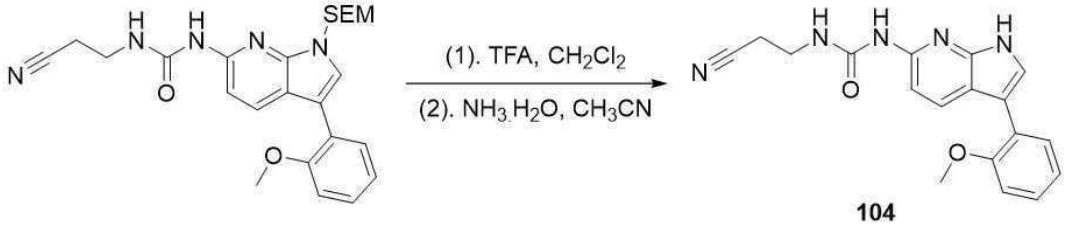
[1631] **단계 1: 3-(2-시아노에틸)-1-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아의 합성:**



[1632]

[1633] CH_2Cl_2 (2.0 mL) 중 3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (100.0 mg, 0.27 mmol)의 용액에 피리딘 (85.6 mg, 1.08 mmol) 및 페닐 클로로포르메이트 (50.8 mg, 0.33 mmol)를 0℃에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔류물에 피리딘 (2.0 mL) 및 3-아미노프로판니트릴 (56.9 mg, 0.81 mmol)을 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (20/80, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(2-시아노에틸)-1-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아 (70.0 mg, 55%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =466.2.

[1634] **단계 2: 3-(2-시아노에틸)-1-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아 (화합물 104)의 합성:**



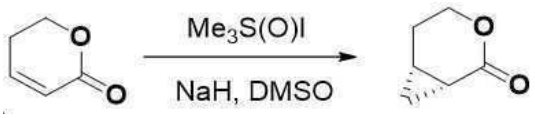
104

[1635]

[1636] CH_2Cl_2 (1.0 mL) 중 3-(2-시아노에틸)-1-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아 (60.0 mg, 0.13 mmol)의 용액에 TFA (1.0 mL)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 ACN (1.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (1.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 32% B에서 7분 후 47% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 3-(2-시아노에틸)-1-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아 (24.5 mg, 56%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 336.1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.48 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.12 - 7.08 (m, 2H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.51 - 3.46 (m, 2H), 2.80 - 2.73 (m, 2H).

[1637] *실시예 S105. 화합물 105*

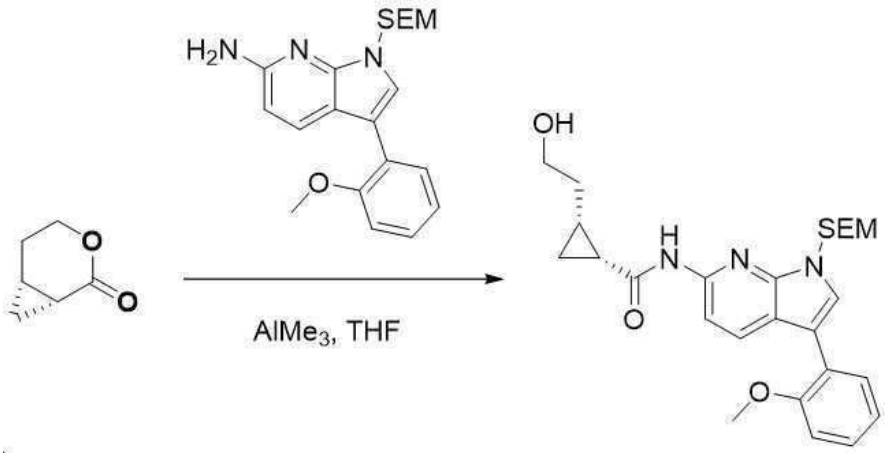
[1638] **단계 1: 시스-3-옥사-바이사이클로[4.1.0]헵탄-2-온의 합성:**



[1639]

[1640] DMSO (10.0 mL) 중 트리메틸설폭소늄 요오다이드 (1.2 g, 5.61 mmol)의 용액에 NaH (224.6 mg, 60%)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반했다. 그 다음, 5,6-디하이드로피란-2-온 (500.0 mg, 5.10 mmol)을 혼합물에 0℃에서 적가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 물로 켄칭하고 Et_2O로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 시스-3-옥사-바이사이클로[4.1.0]헵탄-2-온 (80.0 mg, 조질)을 황색 오일로 수득했다.

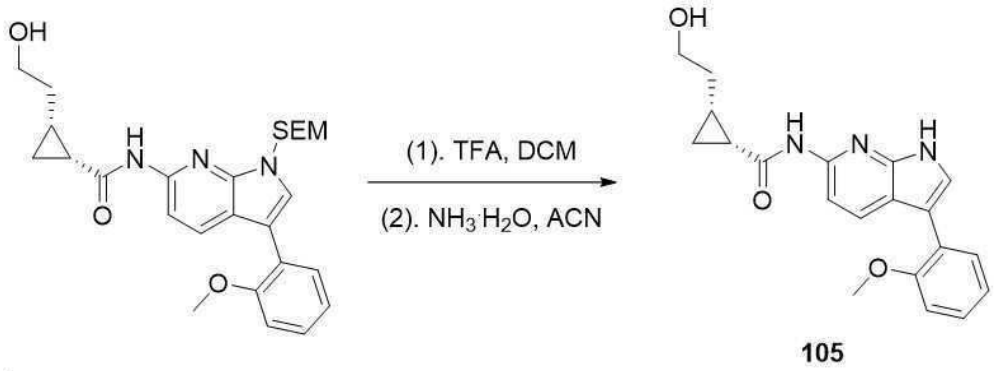
[1641] **단계 2: 시스-2-(2-하이드록시에틸)-N-(3-(2-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드의 합성:**



[1642]

[1643] THF (10.0 mL) 중 3-(2-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (70.0 mg, 0.19 mmol) 및 시스-3-옥사-바이사이클로[4.1.0]헵탄-2-온 (63.7 mg, 조질)의 혼합물에 $AlMe_3$ (0.47 mL, 2 mol/L)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (30/70, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 시스-2-(2-하이드록시에틸)-N-(3-(2-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (40.0 mg, 44%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =482.2.

[1644] **단계 3: 시스-2-(2-하이드록시에틸)-N-(3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 105)의 합성:**



105

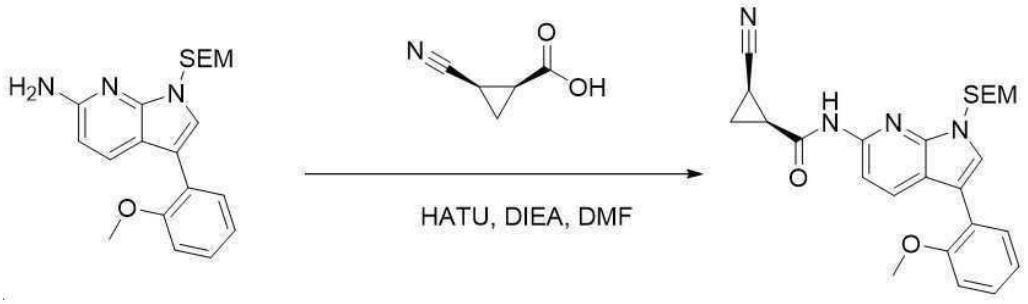
[1645]

[1646] CH_2Cl_2 (1.0 mL) 중 시스-2-(2-하이드록시에틸)-N-(3-(2-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (35.0 mg, 0.07 mmol)의 용액에 TFA (1.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 ACN (1.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (1.0 mL)에 실온에서 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 MeOH/H_2O (70/30, v/v)를 사용한 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 시스-2-(2-하이드록시에틸)-N-(3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판카르복스아미드 (10.3 mg, 40%)를 담황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =352.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 10.47 (s, 1H), 7.98 - 7.88 (m, 2H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 7.03 - 7.00 (m, 1H), 4.44 - 4.40 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.43 - 3.37 (m, 2H), 2.07 - 2.01 (m, 1H), 1.72

- 1.63 (m, 2H), 1.33 - 1.25 (m, 1H), 0.99 - 0.85 (m, 2H).

[1647] *실시예 S106. 화합물 106*

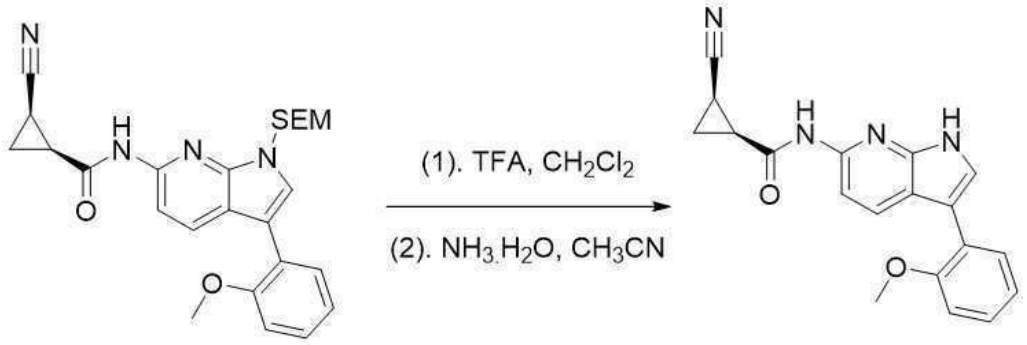
[1648] **단계 1: 시스-2-시아노-N-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1649]

[1650] DMF (10.0 mL) 중 3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (300.0 mg, 0.82 mmol)의 용액에 시스-2-시아노사이클로프로판-1-카르복실산 (90.9 mg, 0.81 mmol), HATU (463.2 mg, 1.21 mmol) 및 DIEA (157.3 mg, 1.28 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 시스-2-시아노-N-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (300.0 mg, 80%)를 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =463.2.

[1651] **단계 2: 시스-2-시아노-N-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 106)의 합성:**



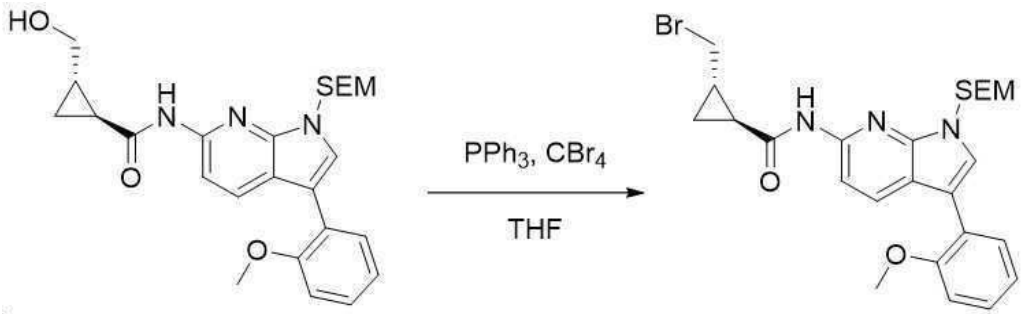
[1652]

[1653] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 시스-2-시아노-N-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (150.0 mg, 0.43 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (3.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (3.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30X150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 55% B에서 10분 후 75% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 시스-2-시아노-N-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (3.7 mg, 3%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =333.1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.66 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.05 - 7.00 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.77 - 2.71 (m, 1H), 2.16 - 2.10 (m, 1H), 1.63 - 1.54 (m,

1H), 1.45 - 1.38 (m, 1H).

[1654] *실시예 S107. 화합물 107*

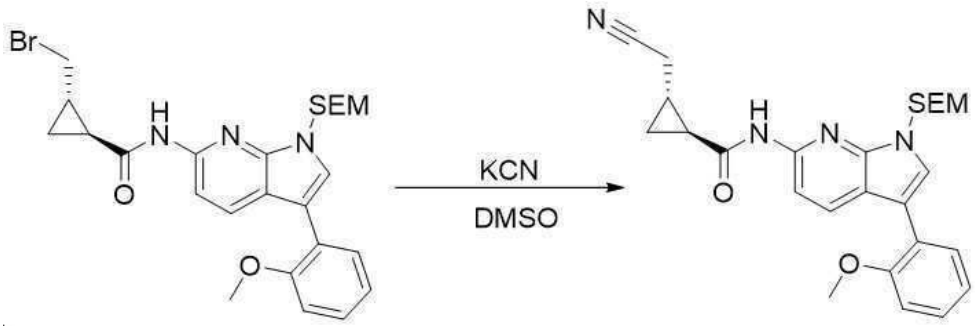
[1655] **단계 1: 트랜스-2-(브로모메틸)-N-(3-(2-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1656]

[1657] THF (10.0 mL) 중 트랜스-2-(하이드록시메틸)-N-(3-(2-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (300.0 mg, 0.64 mmol)의 용액에 PPh_3 (185.0 mg, 0.70 mmol) 및 CBr_4 (319.2 mg, 0.96 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (83/17, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스 -2-(브로모메틸)-N-(3-(2-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (250.0 mg, 40%)를 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =530.1.

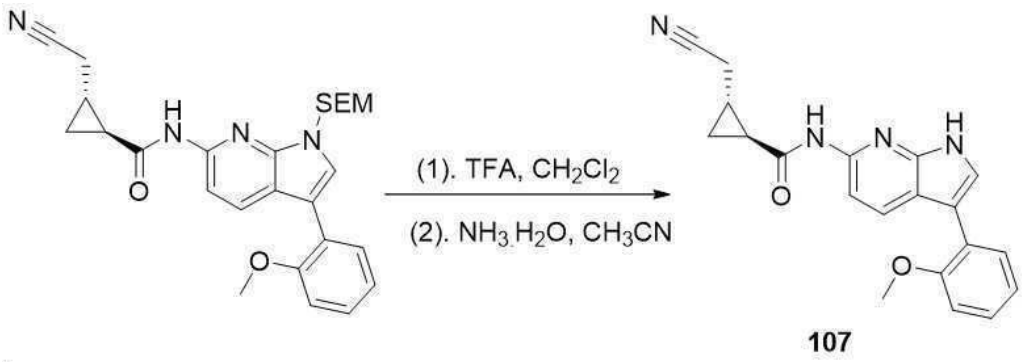
[1658] **단계 2: 트랜스-2-(시아노메틸)-N-(3-(2-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1659]

[1660] DMSO (10.0 mL) 중 트랜스-2-(브로모메틸)-N-(3-(2-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (200.0 mg, 0.39 mmol)의 용액에 KCN (37.7 mg, 0.58 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 수성 $NaHCO_3$로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (72/28, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-2-(시아노메틸)-N-(3-(2-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (150.0 mg, 81%)를 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =477.2.

[1661] **단계 3: 트랜스-2-(시아노메틸)-N-(3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 107)의 합성:**



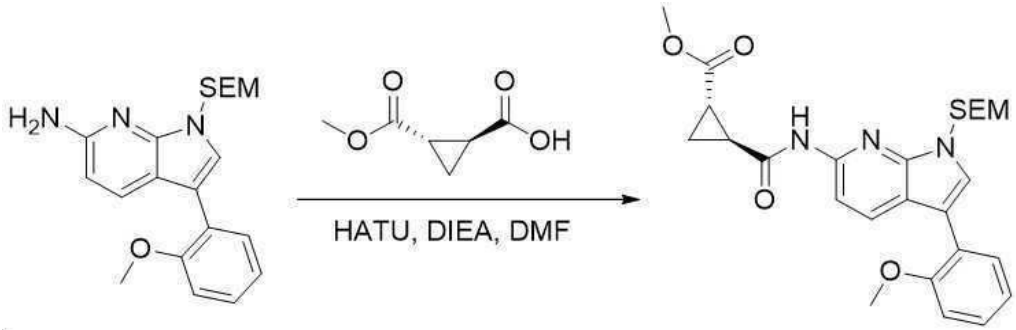
107

[1662]

[1663] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 트랜스-2-(시아노메틸)-N-(3-(2-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (130.0 mg, 0.27 mmol)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (5.0 mL) 및 $NH_3 \cdot H_2O$ (5.0 mL)를 실온에서 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30×≠150 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 42% B에서 8분 후 52% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 트랜스-2-(시아노메틸)-N-(3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (37.2 mg, 39%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =347.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.58 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.05 - 7.00 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.73 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.10 - 2.05 (m, 1H), 1.59 - 1.52 (m, 1H), 1.14 - 1.08 (m, 1H), 0.95 - 0.83 (m, 1H).

[1664] *실시예 S108. 화합물 108*

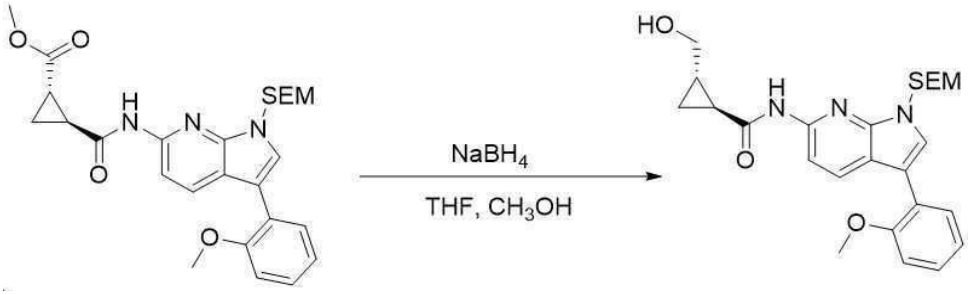
[1665] **단계 1: 트랜스-메틸 2-((3-(2-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)카르바모일)사이클로프로판-1-카르복실레이트의 합성:**



[1666]

[1667] DMF (10.0 mL) 중 3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시] 메틸] 피롤로[2,3-b] 피리딘-6-아민 (600.0 mg, 1.62 mmol)의 용액에 DIEA (1049.2 mg, 8.12 mmol), 트랜스-2-(메톡시카르보닐) 사이클로프로판-1-카르복실산 (280.8 mg, 1.95 mmol) 및 HATU (926.0 mg, 2.44 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (50/50, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-메틸 2-[[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일]사이클로프로판-1-카르복실레이트 (660.0 mg, 82%)를 담황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 496.2.

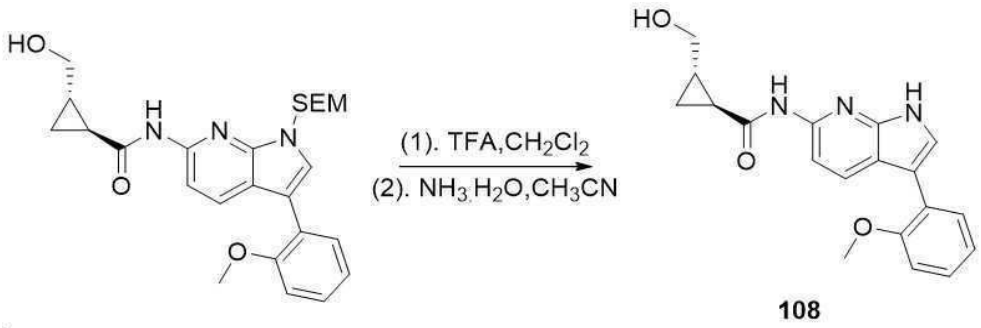
[1668] **단계 2: 트랜스-2-(하이드록실메틸)-N-(3-(2-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일) 사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1669]

[1670] THF/CH_3OH (8.0/2.0 mL) 중 트랜스-메틸 2-[[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴) 에톡시] 메틸] 피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일]사이클로프로판-1-카르복실레이트 (640.0 mg, 1.29 mmol)의 용액에 $NaBH_4$ (488.5 mg, 12.91 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 CH_3OH로 켄칭하고 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (50/50, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-2-(하이드록시메틸)-N-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴) 에톡시]메틸]피롤로[2,3-b] 피리딘-6-일] 사이클로프로판-1-카르복스아미드 (500.0 mg, 82%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 468.2.

[1671] **단계 3: 트랜스-2-(하이드록시메틸)-N-(3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 108)의 합성:**



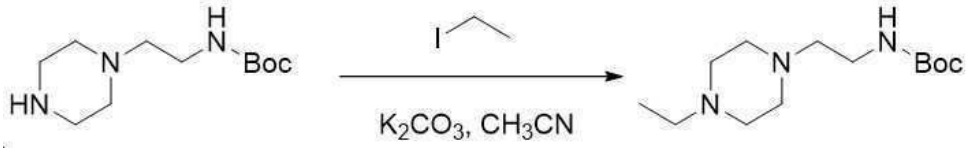
108

[1672]

[1673] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 트랜스-2-(하이드록시메틸)-N-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시] 메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (130.0 mg, 0.28 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (3.0 mL) 및 $NH_3 \cdot H_2O$ (3.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 29% B에서 7분 후 59% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 트랜스-2-(하이드록시메틸)-N-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b] 피리딘-6-일] 사이클로프로판-1-카르복스아미드 (20.3 mg, 21%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =338.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.54 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 4.66 - 4.62 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.49 - 3.42 (m, 1H), 3.31 - 3.27 (m, 1H), 1.97 - 1.93 (m, 1H), 1.49 - 1.43 (m, 1H), 1.01 - 0.95 (m, 1H), 0.80 - 0.75 (m, 1H).

[1674] ***실시예 S109. 화합물 109***

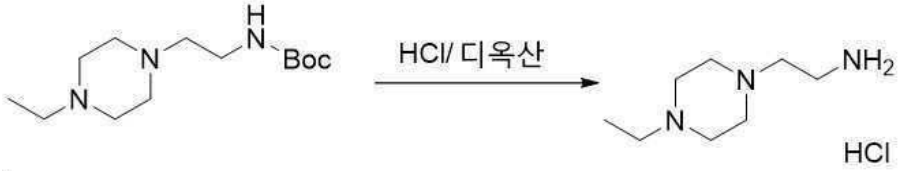
[1675] **단계 1: tert-부틸 N-[2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸]카르바메이트의 합성:**



[1676]

[1677] CH_3CN (20.0 mL) 중 tert-부틸 N-[2-(피페라진-1-일)에틸]카르바메이트 (2.0 g, 8.72 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (2.4 g, 17.44 mmol) 및 에틸 요오다이드 (2.0 g, 13.08 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (88/12, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 N-[2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸]카르바메이트 (400.0 mg, 17%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =258.2.

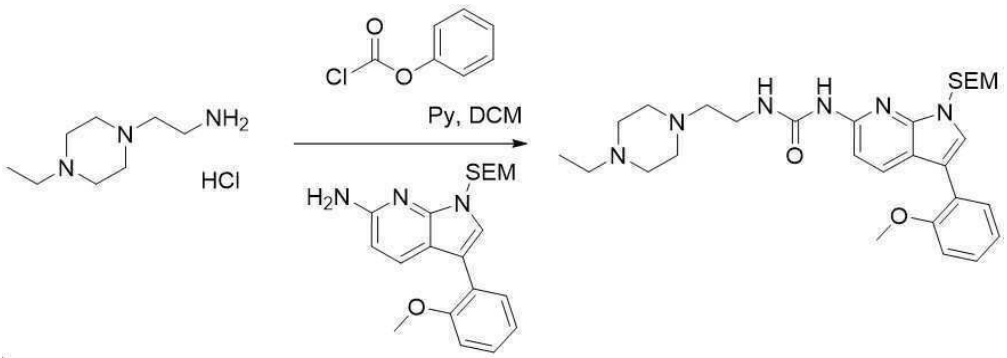
[1678] **단계 2: 2-(4-에틸피페라진-1-일)에탄아민 하이드로클로라이드의 합성:**



[1679]

[1680] HCl/디옥산 (3.0 mL, 4 mol/L) 중 tert-부틸 N-[2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸]카르바메이트 (400.0 mg, 1.55 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 여과했다. 고체를 Et_2O로 세척하고 건조하여 2-(4-에틸피페라진-1-일)에탄아민 하이드로클로라이드 (200.0 mg, 조질)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =158.2.

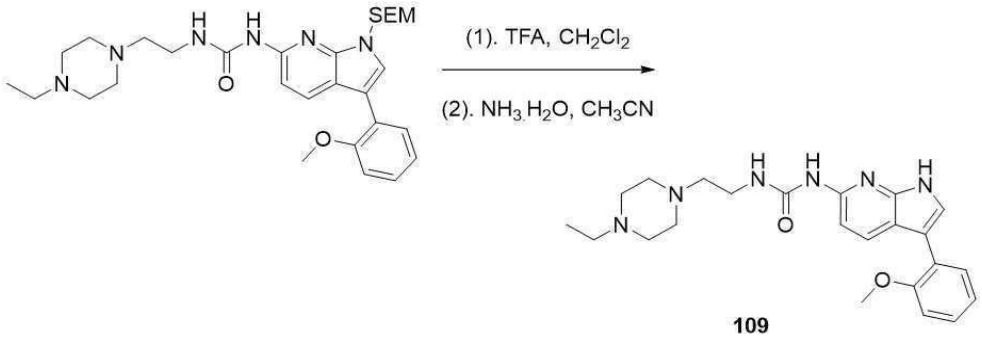
[1681] **단계 3: 1-[2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸]-3-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아의 합성:**



[1682]

[1683] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (150.0 mg, 0.41 mmol)의 용액에 피리딘 (128.4 mg, 1.62 mmol) 및 페닐 클로로포르메이트 (76.3 mg, 0.49 mmol)를 0 ℃에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 상기 잔류물에 피리딘 (3.0 mL) 및 2-(4-에틸피페라진-1-일)에탄아민 하이드로클로라이드 (236.7 mg, 조질)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 추가로 5시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (5/95, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-[2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸]-3-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아 (200.0 mg, 89%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =553.3

[1684] **단계 4: 1-[2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸]-3-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아 (화합물 109)의 합성:**



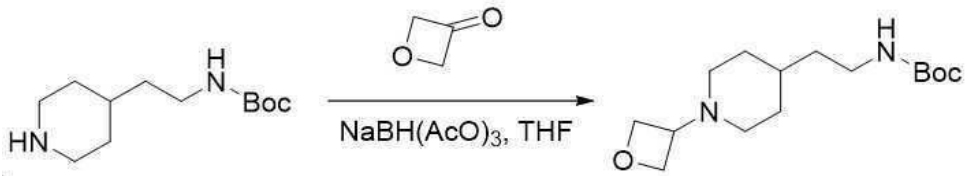
109

[1685]

[1686] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 1-[2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸]-3-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아 (180.0 mg, 0.33 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 상기 잔류물에 ACN (3.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (3.0 mL)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 37% B에서 8분 후 47% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 1-[2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸]-3-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아 (24.6 mg, 17%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 423.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.42 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.49 (m, 1H), 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.47 - 2.44 (m, 6H), 2.36 - 2.26 (m, 6H), 0.99 - 0.96 (m, 3H).

[1687] *실시예 S110. 화합물 110*

[1688] **단계 1: tert-부틸 N-[2-[1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일]에틸]카르바메이트의 합성:**



[1689]

[1690] THF (50.0 mL) 중 tert-부틸 N-[2-(피페리딘-4-일)에틸]카르바메이트 (1.0 g, 4.38 mmol)의 용액에 3-옥세타논 (0.4 g, 5.26 mmol) 및 $NaBH(OAc)_3$ (1.4 g, 6.57 mmol를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 N-[2-[1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일]에틸]카르바메이트 (900.0 mg, 72%)를 갈색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =285.0.

[1691] **단계 2: 2-[1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일]에탄아민의 합성:**

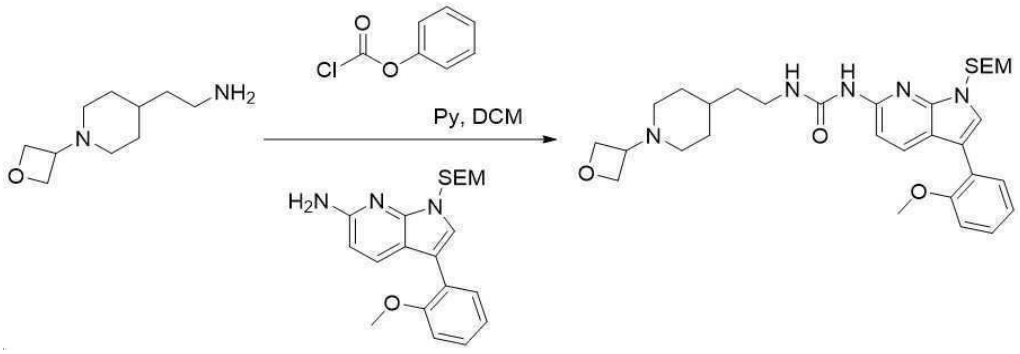


[1692]

[1693] DCM (6.0 mL) 중tert-부틸 N-[2-[1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일]에틸]카르바메이트 (800.0 mg, 2.81 mmol)의 용액에 TFA (6.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 포화 $NaHCO_3$ (aq.)를 사용하여 혼합물을 pH=8로 염기화시켰다. 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 2-[1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일]에탄아민 (500.0 mg, 조질)을 갈색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z):

$[M+H]^+$ =185.2.

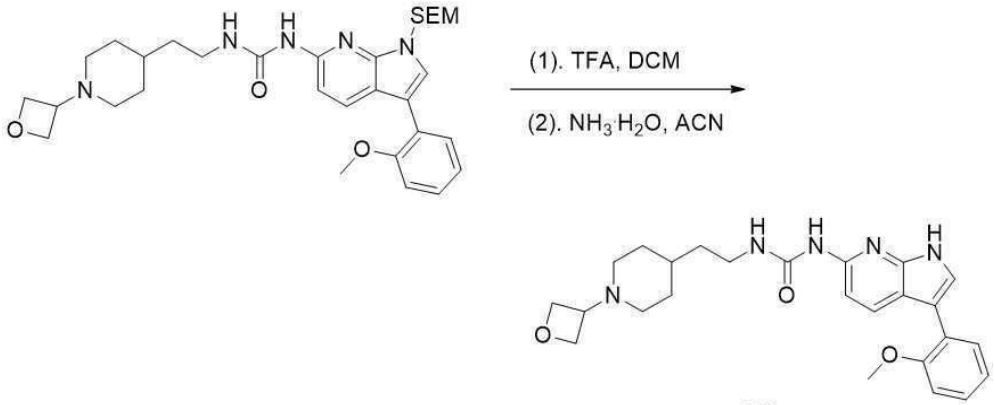
[1694] **단계 3: 3-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-[4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일]에틸]우레아의 합성:**



[1695]

[1696] DCM (5.0 mL) 중 3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (130.0 mg, 0.35 mmol)의 용액에 피리딘 (112.7 mg, 1.41 mmol) 및 페닐 클로로포르메이트 (66.1 mg, 0.42 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 상기 잔류물에 피리딘 (6.0 mL) 및 2-[1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일]에탄아민 (129.7 mg, 0.70 mmol)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (5/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-[4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일]에틸]우레아 (100.0 mg, 49%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =581.3.

[1697] **단계 4: 3-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-[1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일]에틸]우레아 (화합물 110)의 합성:**



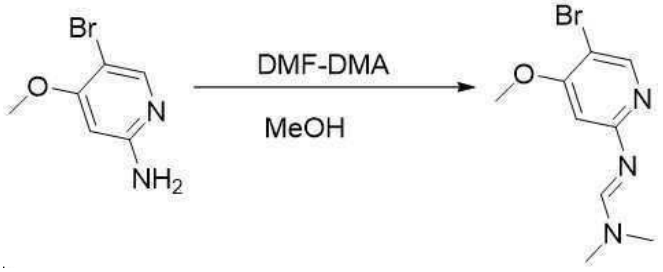
[1698]

[1699] CH_2Cl_2 (4.0 mL) 중 3-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-[4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일]에틸]우레아 (90.0 mg, 0.16 mmol)의 용액에 TFA (4.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (4.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (4.0 mL)에 실온에서 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 컬럼: (XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 25% B에서 9분 후 55% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 3-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-[1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일]에틸]우레아 (2.2 mg, 3%)를 담황색 고체로 수득했

다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =450.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.49 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.11 - 7.08 (m, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 2H), 4.52 - 4.49 (m, 2H), 4.42 - 4.39 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.30 - 3.25 (m, 2H), 2.68 - 2.64 (m, 2H), 1.79 - 1.69 (m, 4H), 1.49 - 1.44 (m, 2H), 1.37 - 1.28 (m, 1H), 1.24 - 1.17 (m, 2H).

[1700] *실시예 S111. 화합물 111*

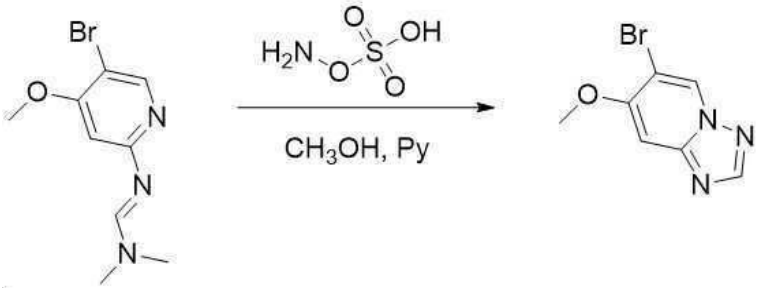
[1701] **단계 1: (E)-N'-(5-브로모-4-메톡시피리딘-2-일)-N,N-디메틸포름이미다미드의 합성:**



[1702]

[1703] MeOH (10.0 mL) 중 5-브로모-4-메톡시피리딘-2-아민 (1.0 g, 4.93 mmol)의 용액에 DMF-DMA (704.2 mg, 5.91 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 75℃에서 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축하여 (E)-N'-(5-브로모-4-메톡시피리딘-2-일)-N,N-디메틸포름이미다미드 (870.0 mg, 조질)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =258.0.

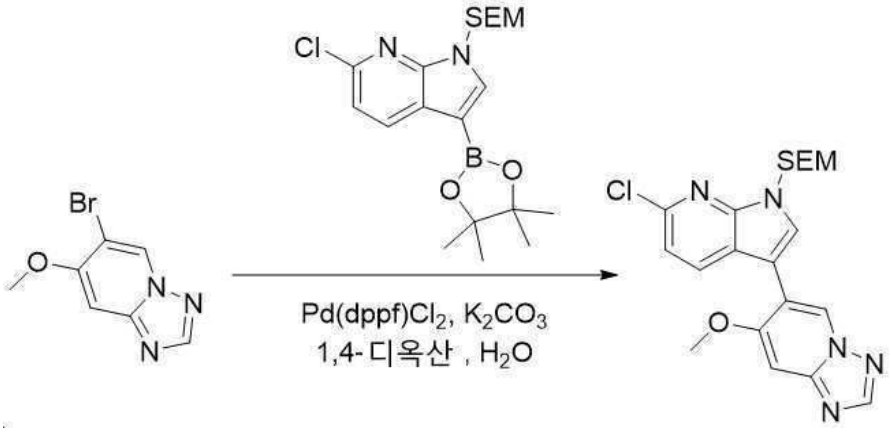
[1704] **단계 2: 6-브로모-7-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘의 합성:**



[1705]

[1706] CH_3OH/피리딘 (5.0/0.5 mL) 중 (E)-N'-(5-브로모-4-메톡시피리딘-2-일)-N,N-디메틸포름이미다미드 (550.0 mg, 2.13 mmol)의 용액에 (아미노옥시)설폰산 (361.5 mg, 3.20 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 수성 $NaHCO_3$로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN/H_2O (1/1, v/v)를 사용한 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-브로모-7-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (100.0 mg, 20%)를 담황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =228.0.

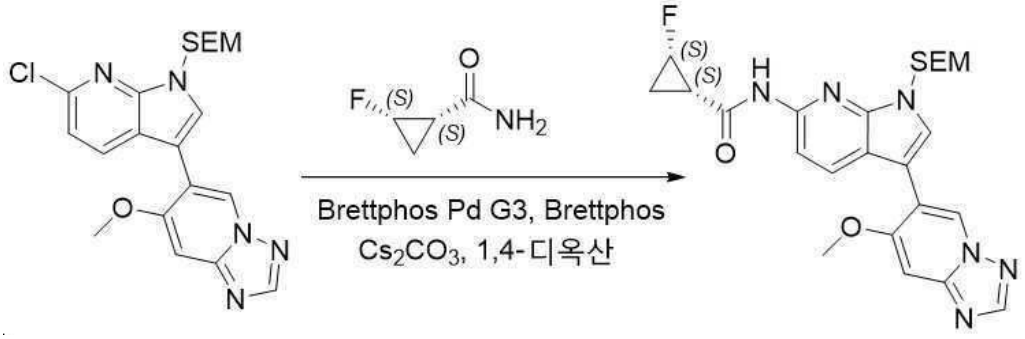
[1707] **단계 3: 6-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-7-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘의 합성:**



[1708]

[1709] 1,4-디옥산/H_2O (5.0/1.0 mL) 중 6-브로모-7-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (150.0 mg, 0.66 mmol)의 용액에 6-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (268.9 mg, 0.66 mmol), K_2CO_3 (272.7 mg, 1.97 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (48.1 mg, 0.07 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (10/90, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-7-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (100.0 mg, 35%)을 담갈색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =430.1.

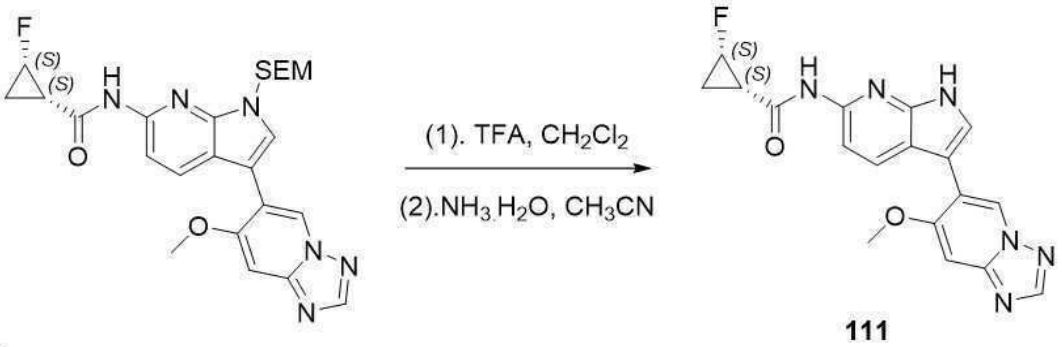
[1710] **단계 4: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(7-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1711]

[1712] 1,4-디옥산 (4.0 mL) 중 6-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-7-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (80.0 mg, 0.19 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (95.9 mg, 0.93 mmol), Cs_2CO_3 (181.9 mg, 0.56 mmol), BrettPhos (20.0 mg, 0.04 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (16.9 mg, 0.02 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (30/70, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(7-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (70.0 mg, 76%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =497.2.

[1713] **단계 5: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(7-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 111)의 합성:**

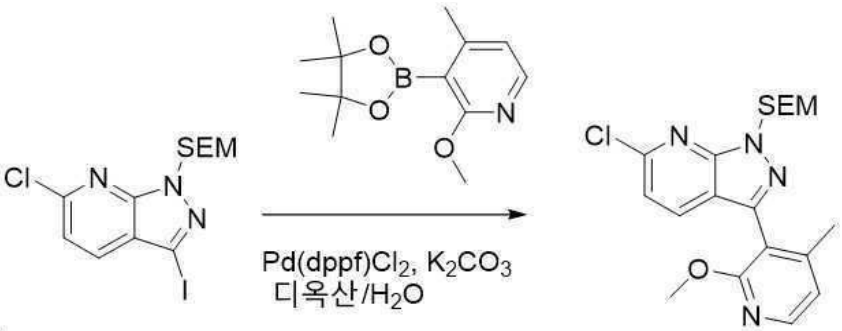


[1714]

[1715] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(7-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (70.0 mg, 0.14 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (3.0 mL) 및 $NH_3 \cdot H_2O$ (3.0 mL)에 실온에서 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30x150 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 23% B에서 8분 후 33% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(7-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (14.3 mg, 27%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =367.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.77 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.02 - 7.91 (m, 2H), 7.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.08 - 4.72 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.30 - 2.13 (m, 1H), 1.78 - 1.55 (m, 1H), 1.23 - 1.04 (m, 1H).

[1716] *실시예 S112. 화합물 112*

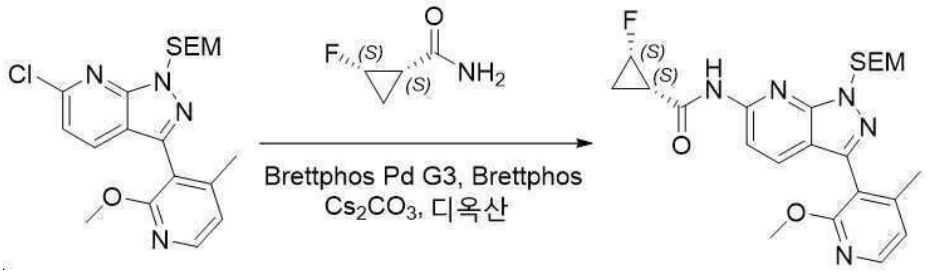
[1717] **단계 1: 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)-2-메톡시-4-메틸피리딘의 합성:**



[1718]

[1719] 디옥산/H_2O (10.0 mL/2.0 mL) 중 6-클로로-3-요오도-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘 (400.0 mg, 0.98 mmol)의 용액에 2-메톡시-4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (243.2 mg, 0.98 mmol), K_2CO_3 (404.8 mg, 2.93 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (71.4 mg, 0.10 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (5/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)-2-메톡시-4-메틸피리딘 (100.0 mg, 25%)를 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =405.1.

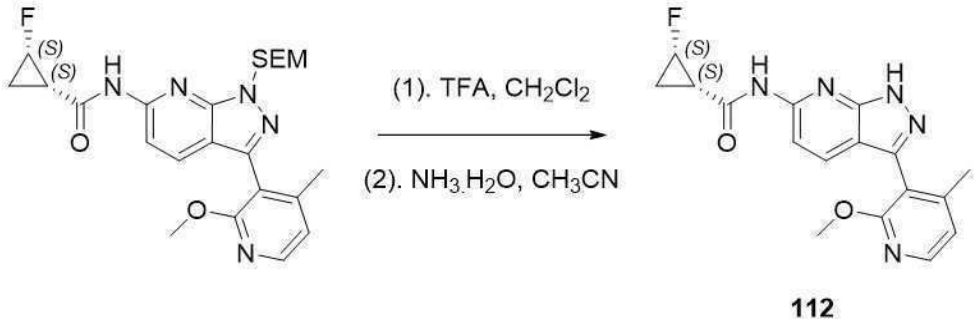
[1720] **단계 2: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(2-메톡시-4-메틸피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1721]

[1722] 1,4-디옥산 (10.0 mL) 중 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)-2-메톡시-4-메틸피리딘 (160.0 mg, 0.40 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (203.7 mg, 1.98 mmol), BrettPhos (42.4 mg, 0.08 mmol), Cs_2CO_3 (386.2 mg, 1.19 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (35.8 mg, 0.04 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 반응 혼합물을 마이크로파를 사용하여 120℃에서 1.5시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(2-메톡시-4-메틸피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (57.0 mg, 31%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =472.2.

[1723] **단계 3: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(2-메톡시-4-메틸피리딘-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 112)의 합성:**



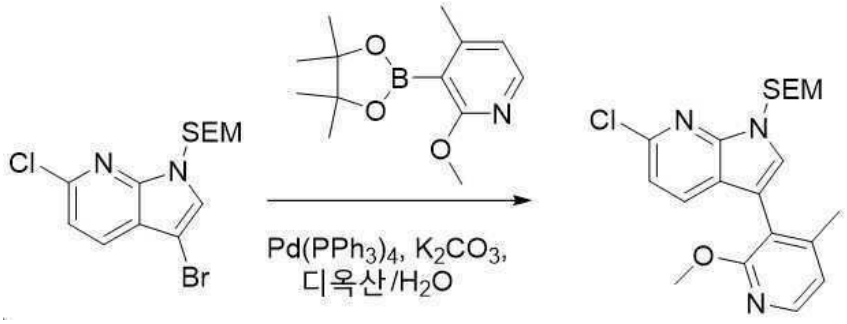
112

[1724]

[1725] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(2-메톡시-4-메틸피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (57.0 mg, 0.12 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (3.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (3.0 mL)에 실온에서 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 컬럼: (Xselect CSH OBD 컬럼 30x150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 33% B에서 8분 후 38% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(2-메톡시-4-메틸피리딘-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (10.9 mg, 26%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =342.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.53 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98 - 7.90 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 5.03 - 4.87 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 4H), 1.70 - 1.64 (m, 1H), 1.30 - 1.15 (m, 1H).

[1726] *실시예 S113. 화합물 113*

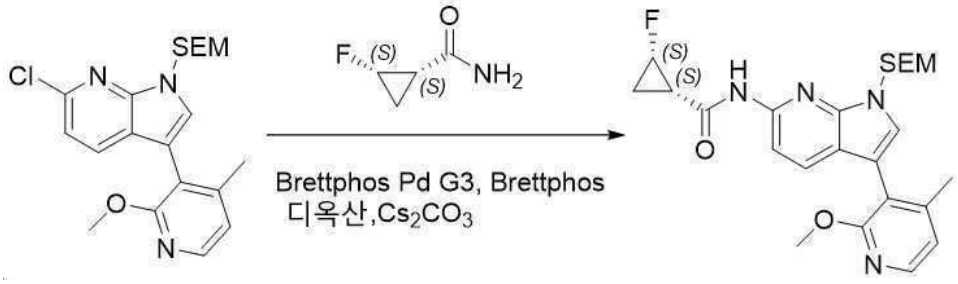
[1727] **단계 1: 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-메톡시-4-메틸피리딘의 합성:**



[1728]

[1729] 1,4-디옥산/H_2O (25.0 mL/5.0 mL) 중 3-브로모-6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (500.0 mg, 1.38 mmol)의 용액에 2-메톡시-4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (413.2 mg, 1.66 mmol), K_2CO_3 (382.1 mg, 2.76 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (159.7 mg, 0.14 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (90/10, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-메톡시-4-메틸피리딘 (160.0 mg, 28%)을 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =404.1.

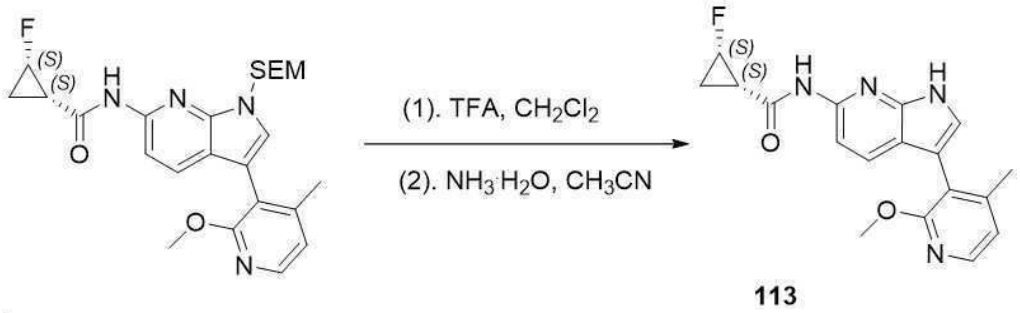
[1730] **단계 2: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(2-메톡시-4-메틸피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1731]

[1732] 1,4-디옥산 (5.0 mL) 중 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-메톡시-4-메틸피리딘 (140.0 mg, 0.35 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (178.6 mg, 1.73 mmol), BrettPhos (37.2 mg, 0.07 mmol), Cs_2CO_3 (338.7 mg, 1.04 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (31.4 mg, 0.04 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 반응 혼합물을 마이크로파를 사용하여 120℃에서 1.5시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (80/20, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(2-메톡시-4-메틸피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (80.0 mg, 49%)를 담황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =471.2.

[1733] **단계 3: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(2-메톡시-4-메틸피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 113)의 합성:**



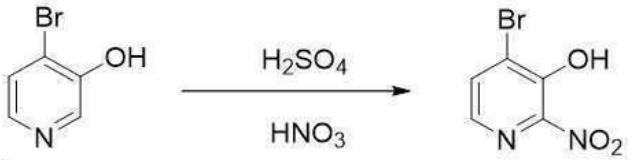
113

[1734]

[1735] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(2-메톡시-4-메틸피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (80.0 mg, 0.17 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (3.0 mL) 및 $NH_3 \cdot H_2O$ (3.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30x150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 34% B에서 8분 후 44% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(2-메톡시-4-메틸피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (6.9 mg, 11%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =341.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.59 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 8.02 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.02 - 4.81 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.23 - 2.18 (m, 4H), 1.68 - 1.61 (m, 1H), 1.19 - 1.14 (m, 1H).

[1736] *실시예 S114. 화합물 114*

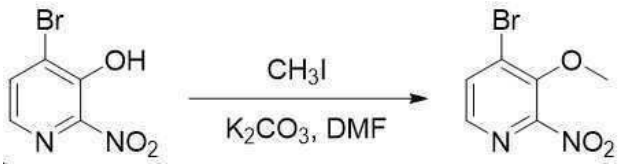
[1737] **단계 1: 4-브로모-2-니트로피리딘-3-올의 합성:**



[1738]

[1739] 황산 (25.0 mL) 중 4-브로모피리딘-3-올 (5.0 g, 28.74 mmol)의 용액에 질산 (5.4 g, 86.21 mmol)을 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (9/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-브로모-2-니트로피리딘-3-올 (2.3 g, 19%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =218.9.

[1740] **단계 2: 4-브로모-3-메톡시-2-니트로피리딘의 합성:**

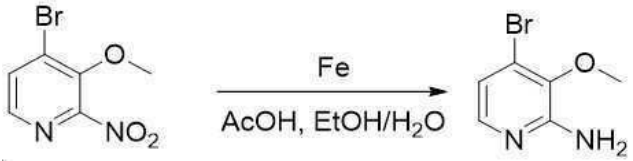


[1741]

[1742] DMF (115.0 mL) 중 4-브로모-2-니트로피리딘-3-올 (2.3 g, 10.50 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (2.9 g, 21.01 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반했다. 그 다음 CH_3I (3.0 g, 21.11 mmol)를 실온에서 혼합물에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고

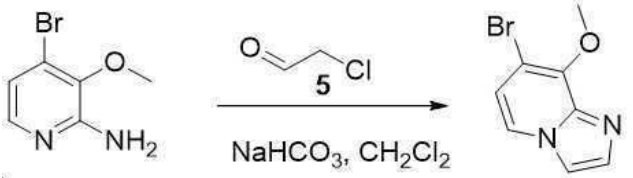
여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (9/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-브로모-3-메톡시-2-니트로피리딘 (1.8 g, 73%)을 백색 고체로 수득했다 LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =232.9.

[1743] **단계 3: 4-브로모-3-메톡시피리딘-2-아민의 합성:**

[1744] 

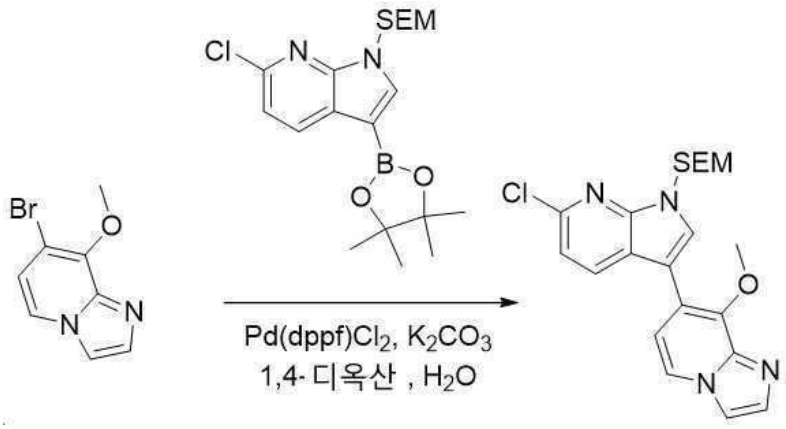
[1745] AcOH (10.0 mL)/EtOH (10.0 mL)/H_2O (5.0 mL) 중 4-브로모-3-메톡시-2-니트로피리딘 (1.8 g, 7.73 mmol)의 용액에 Fe (2.2 g, 38.68 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 석유 에테르/에틸 아세테이트를 4-브로모-3-메톡시피리딘-2-아민 (1.3 g, 83%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =203.1.

[1746] **단계 4: 7-브로모-8-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘의 합성:**

[1747] 

[1748] 포화 $NaHCO_3$ (25.0 mL)/DCM (25.0 mL) 중 4-브로모-3-메톡시피리딘-2-아민 (650.0 mg, 3.20 mmol)의 용액에 클로로아세트알데하이드 (1.6 g, 8.00 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 물로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 7-브로모-8-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘 (450.0 mg, 62%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =227.0.

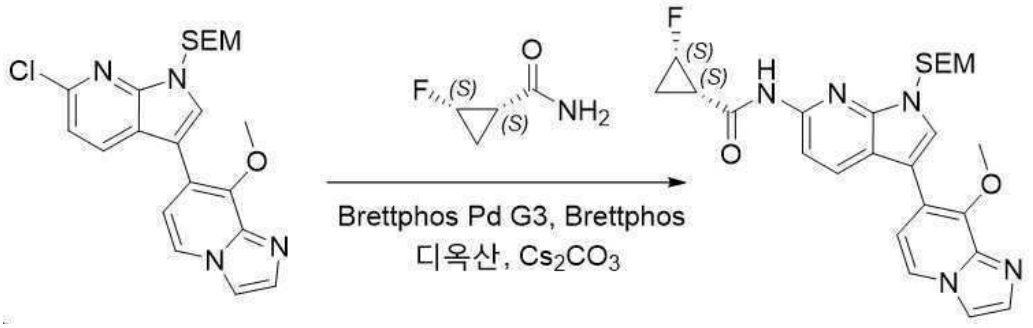
[1749] **단계 5: 6-클로로-3-[8-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘의 합성:**

[1750] 

[1751] 디옥산/H_2O (20.0 mL/4.0 mL) 중 7-브로모-8-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘 (500.0 mg, 2.20 mmol)의 용액에 6-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (900.2 mg, 2.20 mmol), K_2CO_3 (913.0 mg, 6.61 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (161.1 mg, 0.22 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 물로 희

석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-[8-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (140.0 mg, 15%)을 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =429.1.

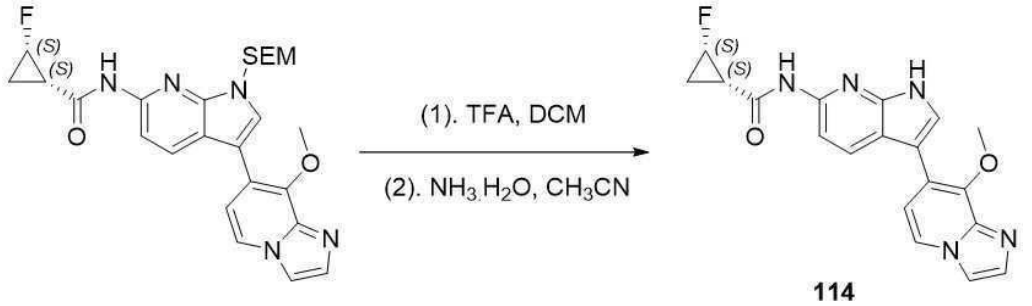
[1752] **단계 6: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-[8-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1753]

[1754] 1,4-디옥산 (10.0 mL) 중 6-클로로-3-[8-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (120.0 mg, 0.28 mmol)의 용액에를 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (144.2 mg, 1.40 mmol), BrettPhos (30.0 mg, 0.06 mmol), Cs_2CO_3 (273.4 mg, 0.84 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (25.4 mg, 0.03 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 마이크로파를 사용하여 120℃에서 90분 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/2, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-[8-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (70.0 mg, 50%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =496.2.

[1755] **단계 7: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-[8-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 114)의 합성:**



114

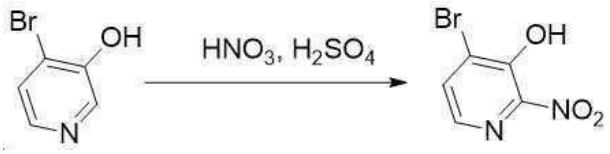
[1756]

[1757] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-[8-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (70.0 mg, 0.14 mmol)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (5.0 mL) 중 잔류물을 $NH_3.H_2O$ (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 컬럼: (Xselect CSH OBD 컬럼 30x150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 26% B에서 8분 후 35% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-[8-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (11.7 mg, 23%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =366.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.78 (s, 1H), 10.67

(s, 1H), 8.35 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.02 - 4.85 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.25 - 2.20 (m, 1H), 1.69 - 1.64 (m, 1H), 1.22 - 1.10 (m, 1H).

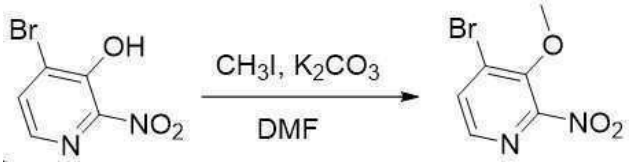
[1758] ***실시예 S115. 화합물 115***

[1759] **단계 1: 4-브로모-2-니트로피리딘-3-올의 합성:**

[1760] 

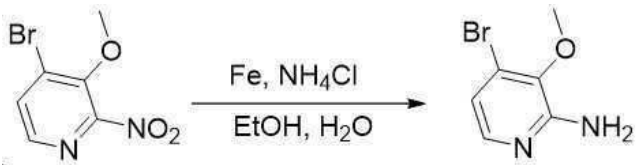
[1761] H_2SO_4 (30.0 mL) 중 4-브로모피리딘-3-올 (10.0 g, 57.47 mmol)의 용액에 HNO_3 (10.0 mL)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 4-브로모-2-니트로피리딘-3-올 (6.3 g, 35%)을 회백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =218.9.

[1762] **단계 2: 4-브로모-3-메톡시-2-니트로피리딘의 합성:**

[1763] 

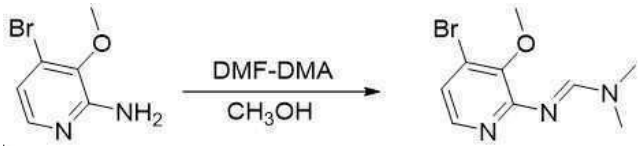
[1764] DMF (20.0 mL) 중 4-브로모-2-니트로피리딘-3-올 (6.3 g, 28.77 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (7.9 g, 56.94 mmol) 및 CH_3I (4.0 g, 28.77 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (93/7, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-브로모-3-메톡시-2-니트로피리딘 (3.2 g, 48%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =232.9.

[1765] **단계 3: 4-브로모-3-메톡시피리딘-2-아민의 합성:**

[1766] 

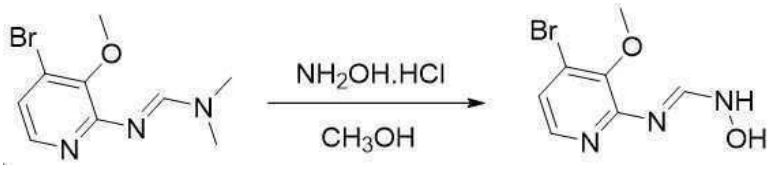
[1767] EtOH/H_2O (25.0/5.0 mL) 중 4-브로모-3-메톡시-2-니트로피리딘 (3.2 g, 13.73 mmol)의 용액에 Fe (3.8 g, 68.66 mmol) 및 NH_4Cl (3.6 g, 68.66 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 DCM/MeOH (95/5, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-브로모-3-메톡시피리딘-2-아민 (2.6 g, 93%)을 자색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =203.0.

[1768] **단계 4: (E)-N'-(4-브로모-3-메톡시피리딘-2-일)-N,N-디메틸메탄이미다미드의 합성:**

[1769] 

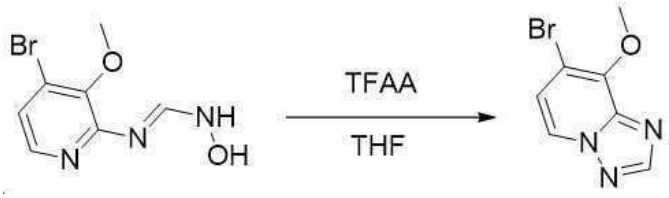
[1770] CH_3OH (40.0 mL) 중 4-브로모-3-메톡시피리딘-2-아민 (2.5 g, 12.31 mmol)의 용액에 DMF-DMA (1.8 g, 14.94 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN/H_2O (45/55, v/v)를 사용한 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (E)-N'-(4-브로모-3-메톡시피리딘-2-일)-N,N-디메틸메탄이미다미드 (2.4 g, 75%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =258.0.

[1771] **단계 5: (E)-N'-(4-브로모-3-메톡시피리딘-2-일)-N-하이드록시메탄이미다미드의 합성:**

[1772] 

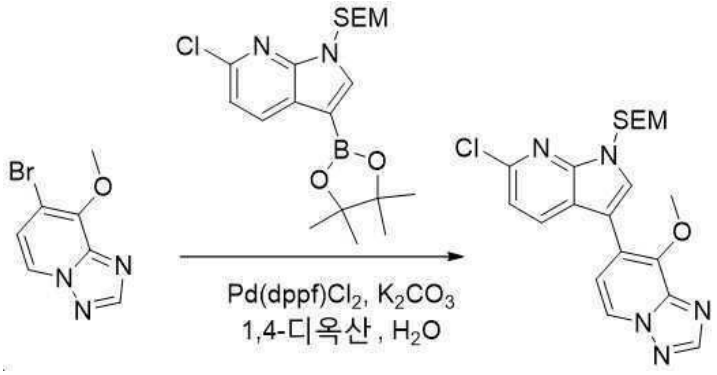
[1773] CH_3OH (20.0 mL) 중 (E)-N'-(4-브로모-3-메톡시피리딘-2-일)-N,N-디메틸메탄이미다미드 (2.4 g, 9.30 mmol)의 용액에 $NH_2OH \cdot HCl$ (2.4 g, 34.51 mmol)을 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (77/23, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (E)-N'-(4-브로모-3-메톡시피리딘-2-일)-N-하이드록시메탄이미다미드 (2.1 g, 92%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =246.0.

[1774] **단계 6: 7-브로모-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘의 합성:**

[1775] 

[1776] THF (5.0 mL) 중 (E)-N'-(4-브로모-3-메톡시피리딘-2-일)-N-하이드록시메탄이미다미드 (1.0 g, 4.06 mmol)의 용액에 TFAA (938.9 mg, 4.47 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 7-브로모-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (1.2 g, 조질)을 갈색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =228.0.

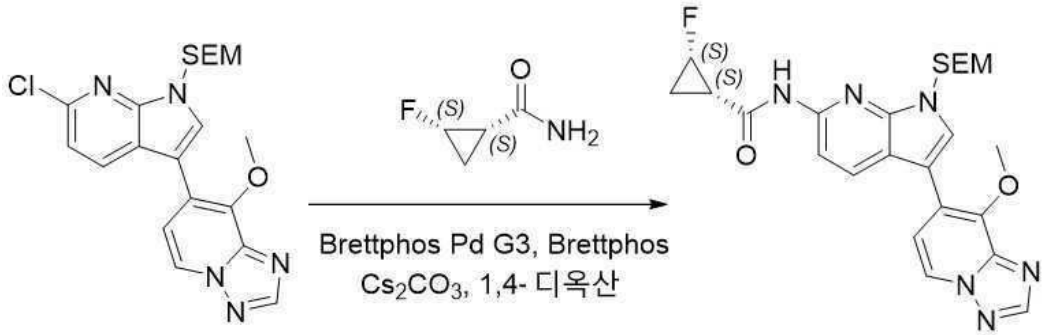
[1777] **단계 7: 6-클로로-3-[8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘의 합성:**



[1778]

[1779] 1,4-디옥산/H_2O (5.0/1.0 mL) 중 7-브로모-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (1.2 g, 5.26 mmol)의 용액에 6-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (2.4 g, 5.87 mmol), K_2CO_3 (2.1 g, 15.19 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (420.0 mg, 0.54 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (80/20, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-[8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (1.2 g, 52%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =430.1.

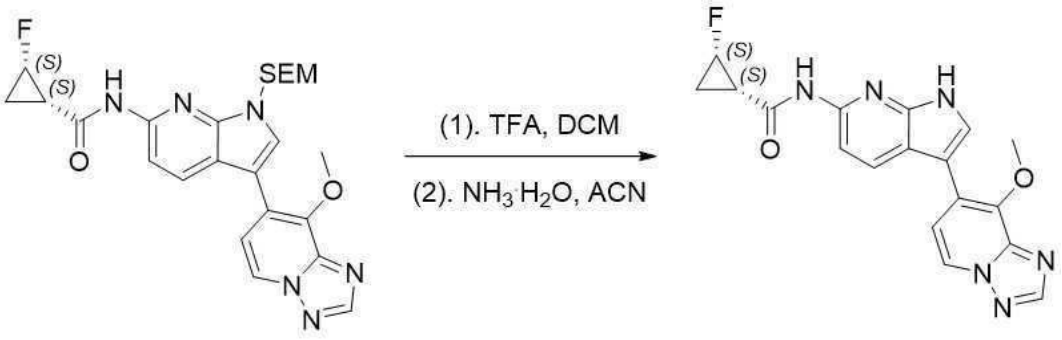
[1780] **단계 8: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-[8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1781]

[1782] 1,4-디옥산 (5.0 mL) 중 6-클로로-3-[8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (300.0 mg, 0.68 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (360.0 mg, 3.49 mmol), Cs_2CO_3 (681.9 mg, 2.01 mmol), Brettphos (75.0 mg, 0.14 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (63.2 mg, 0.07 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (68/32, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-[8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (122.0 mg, 36%)를 회백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =497.2.

[1783] **단계 9: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-[8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 115)의 합성:**



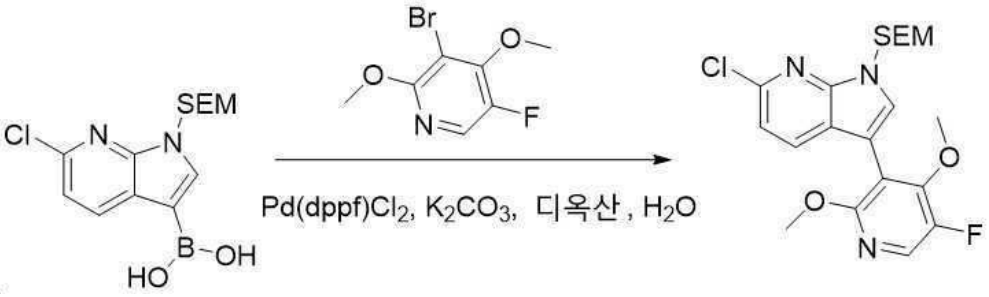
115

[1784]

[1785] DCM (3.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-[8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (60.0 mg, 0.12 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 ACN (3.0 mL) 및 $NH_3 \cdot H_2O$ (3.0 mL)에 실온에서 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배:11% B에서 9분 후 41% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-[8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (14.4 mg, 32%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =367.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.93 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.72 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.04 - 4.83 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 2.26 - 2.23 (m, 1H), 1.71 - 1.64 (m, 1H), 1.26 - 1.10 (m, 1H).

[1786] *실시예 S116. 화합물 116*

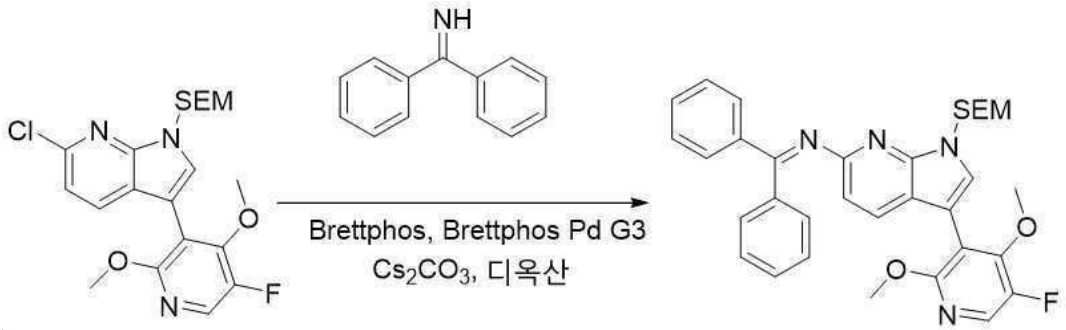
[1787] **단계 1: 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-2,4-디메톡시피리딘의 합성:**



[1788]

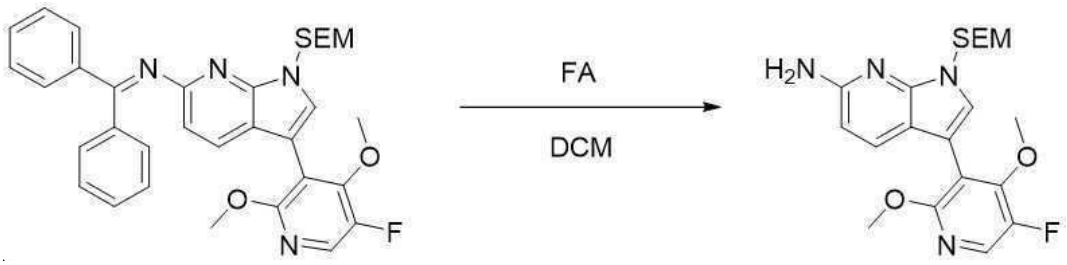
[1789] 1,4-디옥산/H_2O (15.0 mL/3.0 mL) 중 6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일보론산 (300.0 mg, 0.92 mmol)의 용액에 3-브로모-5-플루오로-2,4-디메톡시피리딘 (216.8 mg, 0.92 mmol), K_2CO_3 (253.9 mg, 1.84 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (67.2 mg, 0.09 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (80/20, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-2,4-디메톡시피리딘 (277.9 mg, 69%)을 담황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =438.1.

[1790] **단계 2: N-[3-(5-플루오로-2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1,1-디페닐메탄이민의 합성:**

[1791] 

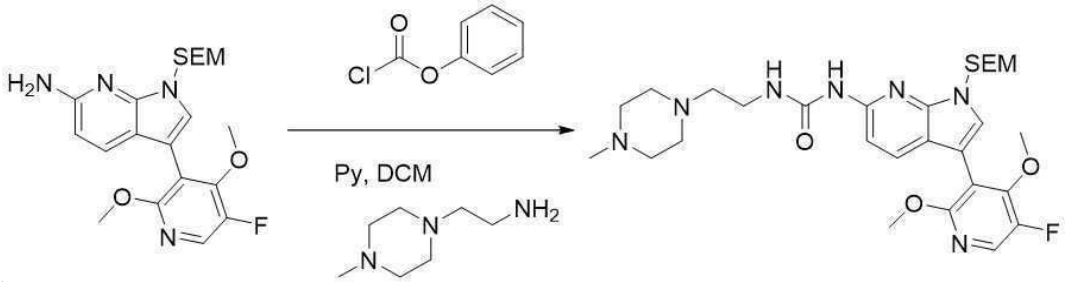
[1792] 1,4-디옥산 (16.0 mL) 중 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-2,4-디메톡시피리딘 (213.0 mg, 0.49 mmol)의 용액에 디페닐메탄이민 (440.7 mg, 2.43 mmol), BrettPhos (52.2 mg, 0.10 mmol), Cs_2CO_3 (475.4 mg, 1.46 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (44.1 mg, 0.05 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (90/10, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-[3-(5-플루오로-2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1,1-디페닐메탄이민 (146.9 mg, 51%)을 담황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =583.2.

[1793] **단계 3: 3-(5-플루오로-2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민의 합성:**

[1794] 

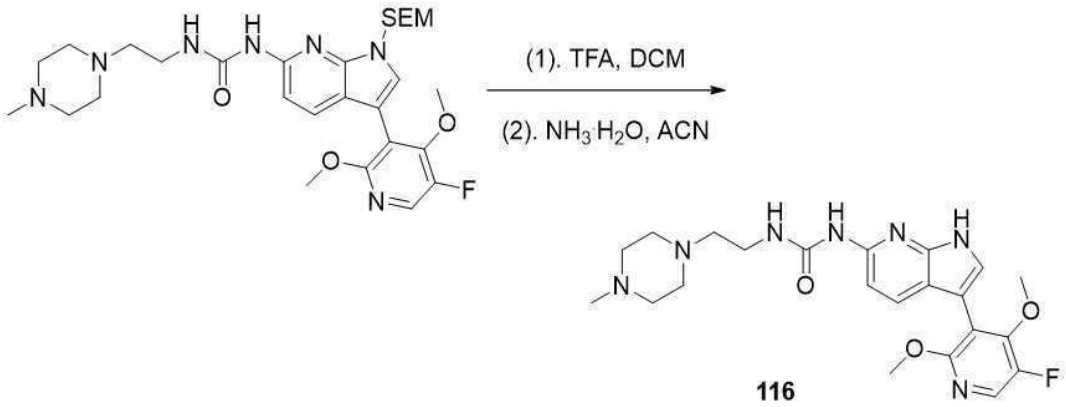
[1795] CH_2Cl_2 (6.0 mL) 중 N-[3-(5-플루오로-2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1,1-디페닐메탄이민 (123.5 mg, 0.21 mmol)의 용액에 FA (6.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 수성 $NaHCO_3$를 사용하여 혼합물의 pH 값을 8로 조정했다. 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (80/20, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(5-플루오로-2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (46.3 mg, 52%)을 담황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =419.2.

[1796] **단계 4: 3-[3-(5-플루오로-2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]우레아의 합성:**

[1797] 

[1798] DCM (9.0 mL) 중 3-(5-플루오로-2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (209.0 mg, 0.50 mmol)의 용액에 피리딘 (158.0 mg, 2.00 mmol) 및 페닐 클로로포르메이트 (93.8 mg, 0.60 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 상기 혼합물에 2-(4-메틸피페라진-1-일)에탄아민 (214.6 mg, 1.50 mmol) 및 피리딘 (9.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 메틸렌 클로라이드/메탄올 (90/10, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-[3-(5-플루오로-2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]우레아 (99.1 mg, 33%)를 담갈색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =588.3.

[1799] **단계 5: 3-[3-(5-플루오로-2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]우레아 (화합물 116)의 합성:**



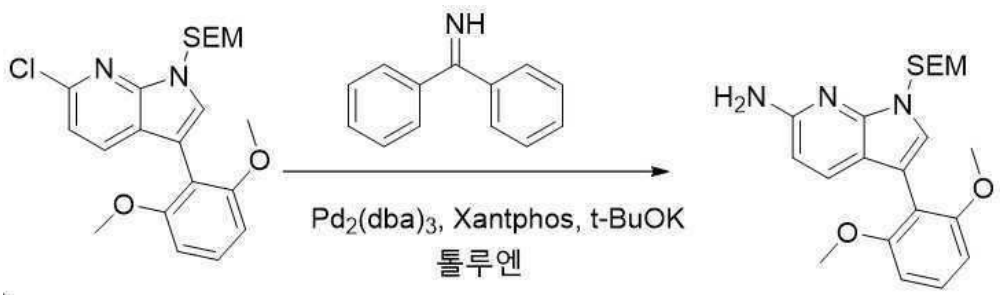
116

[1800]

[1801] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 3-[3-(5-플루오로-2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]우레아 (99.1 mg, 0.169 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 실온에서 CH_3CN (3.0 mL) 및 $NH_3 \cdot H_2O$ (3.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 25% B에서 7분 후 55% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 3-[3-(5-플루오로-2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]우레아 (10.6 mg, 13%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =458.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.55 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.79 - 3.78 (m, 6H), 2.54 - 2.44 (m, 6H), 2.32 (s, 4H), 2.15 (s, 3H).

[1802] ***실시예 S117. 화합물 117***

[1803] **단계 1: 3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민의 합성:**

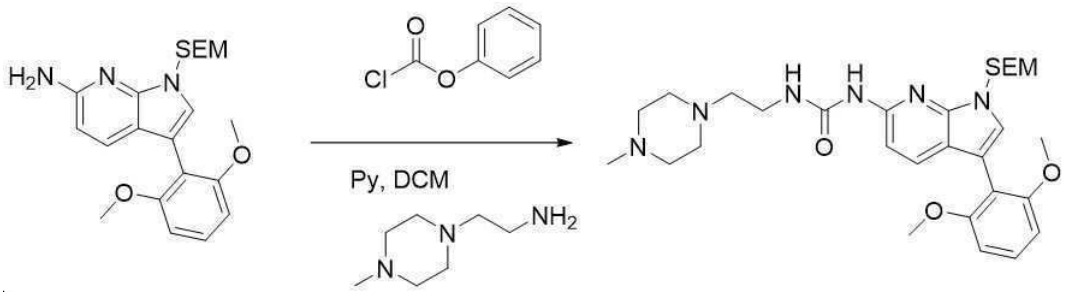


[1804]

[1805] 톨루엔 (12.0 mL) 중 6-클로로-3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리

딘 (270.0 mg, 0.64 mmol)의 용액에 디페닐메탄이민 (350.4 mg, 1.93 mmol), XantPhos (74.6 mg, 0.13 mmol), t-BuOK (216.9 mg, 1.93 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$ (118.0 mg, 0.13 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (3/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (135.5 mg, 53%)을 담갈색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =400.2.

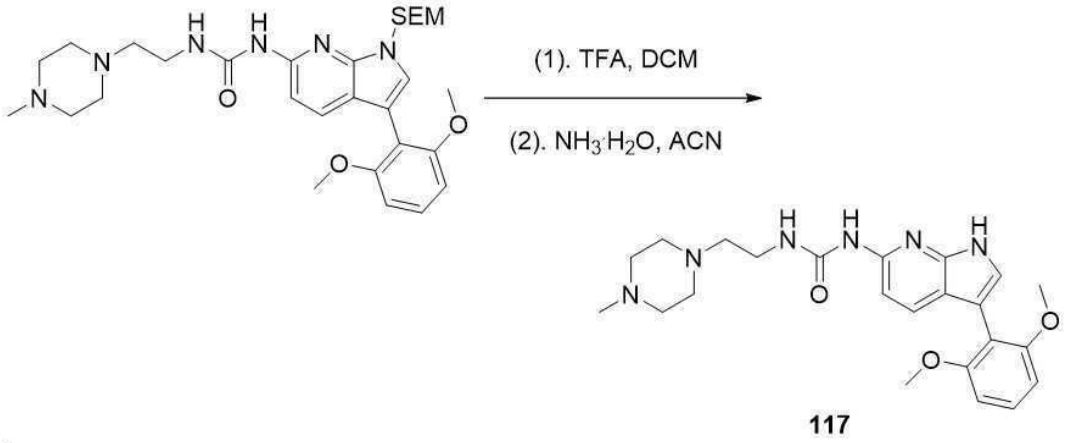
[1806] **단계 2: 3-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]우레아의 합성:**



[1807]

[1808] DCM (8.0 mL) 중 3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (180.0 mg, 0.45 mmol)의 용액에 피리딘 (142.5 mg, 1.80 mmol) 및 페닐 클로로포르메이트 (84.6 mg, 0.54 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 상기 잔류물에 2-(4-메틸피페라진-1-일)에탄아민 (193.6 mg, 1.35 mmol) 및 피리딘 (8.0 mL)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 메틸렌 클로라이드/메탄올 (9/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]우레아 (209.2 mg, 82%)를 담갈색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =569.3.

[1809] **단계 3: 3-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]우레아 (화합물 117)의 합성:**



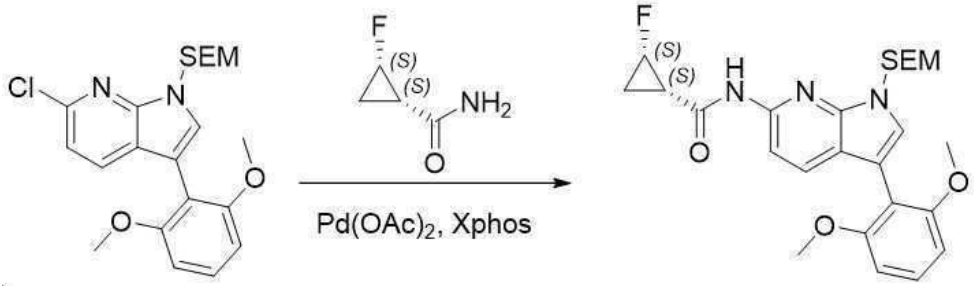
[1810]

[1811] CH_2Cl_2 (6.0 mL) 중 3-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]우레아 (209.2 mg, 0.37 mmol)의 용액에 TFA (6.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (6.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (6.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30X 150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10.0 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 17% B에서 7분 후 47% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 3-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-(4-

메틸피페라진-1-일)에틸]우레아 (14.3 mg, 8%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =439.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.28 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.37(s, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.68 (s, 6H), 2.50 - 2.44 (m, 6H), 2.32 (s, 4H), 2.15 (s, 3H).

[1812] *실시예 S118. 화합물 118*

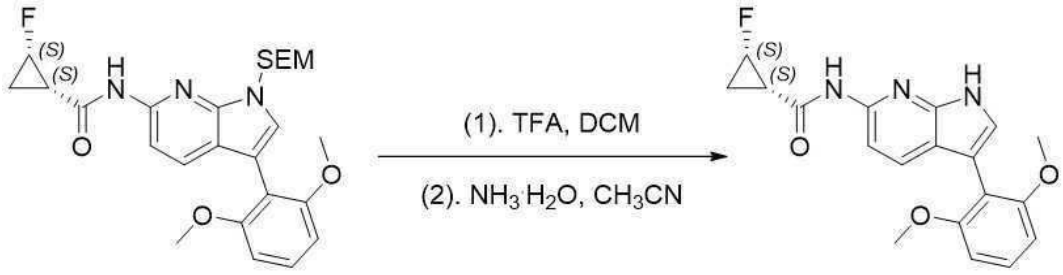
[1813] **단계 1: (1S,2S)-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1814]

[1815] 디옥산 (7.5 mL) 중 6-클로로-3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (280.0 mg, 0.67 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (344.5 mg, 3.34 mmol), K_2CO_3 (277.1 mg, 2.0 mmol), XPhos (63.7 mg, 0.13 mmol) 및 $Pd(OAc)_2$ (15.0 mg, 0.07 mmol)를 N_2 하에 첨가했다. 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc (2/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (129.0 mg, 39%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 486.2.

[1816] **단계 2: (1S,2S)-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 118)의 합성:**



118

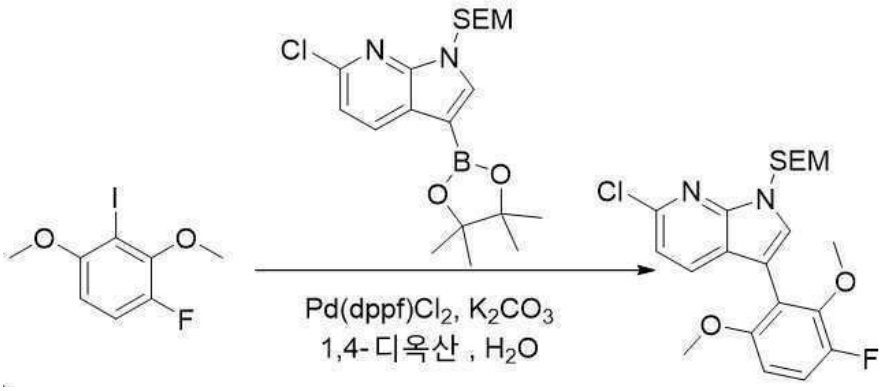
[1817]

[1818] CH_2Cl_2 (6.0 mL) 중 (1S,2S)-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (109.0 mg, 0.22 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (5.0 mL) 및 $NH_3·H_2O$ (5.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건: 컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30X150 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 34% B에서 7분 후 64% B로; 254 nm, RT1: 6.5분 에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (24.9 mg, 30%)를 백색 고체로 수득했다.

LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 356.0. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.43 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 6.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.04 - 4.80 (m, 1H), 3.70 (s, 6H), 2.25 - 2.20 (m, 1H), 1.70 - 1.60 (m, 1H), 1.18 - 1.11 (m, 1H).

[1819] *실시예 S119. 화합물 119*

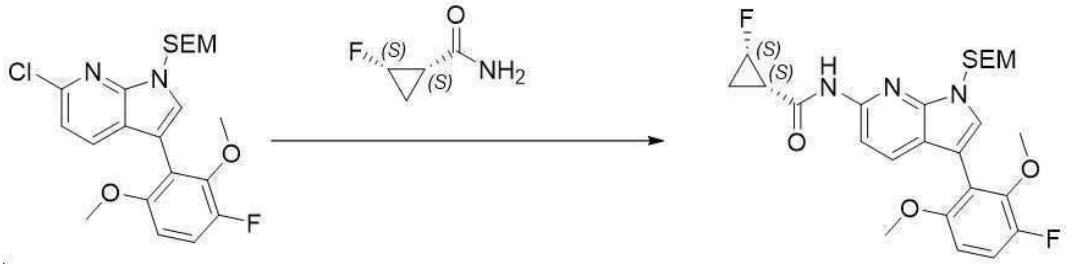
[1820] **단계 1: 6-클로로-3-(3-플루오로-2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘의 합성:**



[1821]

[1822] 1,4-디옥산 (18.0 mL) 및 H_2O (3.6 mL) 중 1-플루오로-3-요오도-2,4-디메톡시벤젠 (1.0 g, 3.55 mmol)의 용액에 6-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (1.5 g, 3.55 mmol), K_2CO_3 (1.0 g, 0.01 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.3 g, 0.36 mmol)를 N_2 하에 첨가했다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/ EtOAc (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-(3-플루오로-2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (1.0 g, 64%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 437.1.

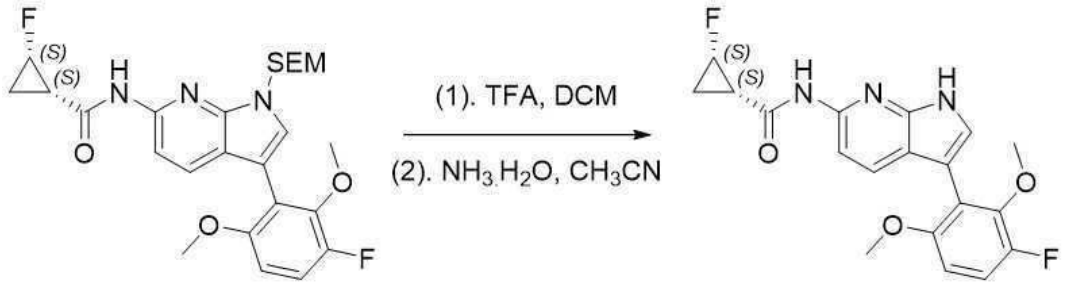
[1823] **단계 2: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(3-플루오로-2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1824]

[1825] *t*-BuOH (10.0 mL) 중 6-클로로-3-(3-플루오로-2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (300.0 mg, 0.69 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (353.9 mg, 3.43 mmol), K_2CO_3 (284.7 mg, 2.06 mmol), XPhos (65.5 mg, 0.14 mmol) 및 $Pd(OAc)_2$ (15.4 mg, 0.07 mmol)를 N_2 하에 첨가했다. 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc (2/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(3-플루오로-2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (279.0 mg, 55%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 504.2.

[1826] **단계 3: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(3-플루오로-2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 119)의 합성:**



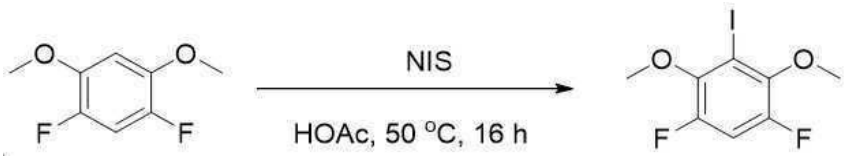
119

[1827]

[1828] CH_2Cl_2 (14.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(3-플루오로-2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (279.0 mg, 0.56 mmol)의 용액에 TFA (14.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (15.0 mL) 및 $NH_3 H_2O$ (15.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건: 컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30x150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 41% B에서 9분 후 51% B로; 254/220 nm;에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(3-플루오로-2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (78.0 mg, 37%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 374.0. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.60 (d, J =1.8 Hz, 1H), 10.62 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 6.85 - 6.80 (m, 1H), 5.06 - 4.78 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.25 - 2.20 (m, 1H), 1.70 - 1.59 (m, 1H), 1.18 - 1.11 (m, 1H)

[1829] ***실시예 S120. 화합물 120***

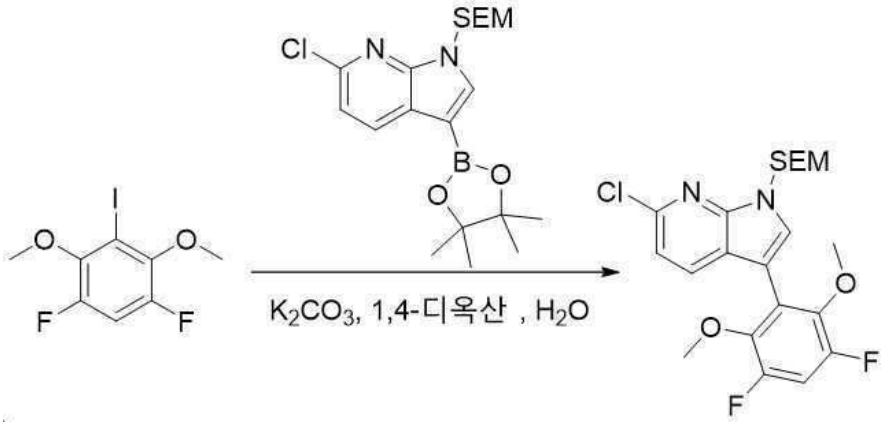
[1830] **단계 1: 1,5-디플루오로-3-요오도-2,4-디메톡시벤젠의 합성:**



[1831]

[1832] HOAc (10.0 mL) 중 1,5-디플루오로-2,4-디메톡시벤젠 (500.0 mg, 2.87 mmol)의 용액에 NIS (1.3 g, 5.74 mmol)를 실온에서 첨가했다. 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc (5/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1,5-디플루오로-3-요오도-2,4-디메톡시벤젠 (386.0 mg, 44%)을 백색 고체로 수득했다.

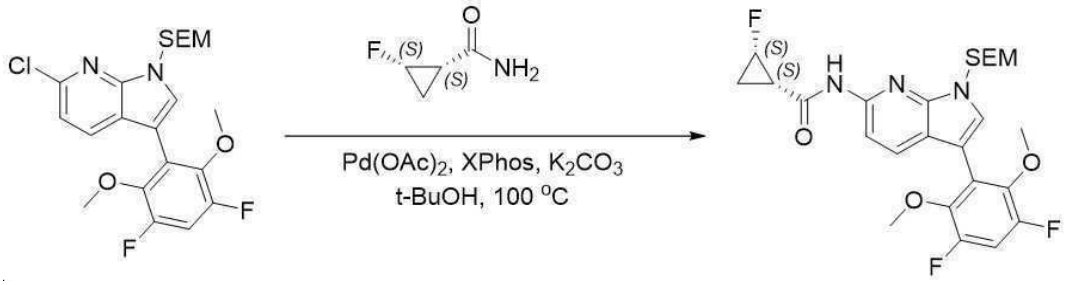
[1833] **단계 2: 6-클로로-3-(3,5-디플루오로-2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘의 합성:**



[1834]

[1835] 1,4-디옥산 (10.0 mL) 및 H_2O (2.0 mL) 중 1,5-디플루오로-3-요오도-2,4-디메톡시벤젠 (500.0 mg, 1.67 mmol)의 용액에 6-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (681.2 mg, 1.67 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (385.1 mg, 0.33 mmol) 및 K_2CO_3 (460.6 mg, 3.33 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-(3,5-디플루오로-2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (321.0 mg, 42%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 455.1.

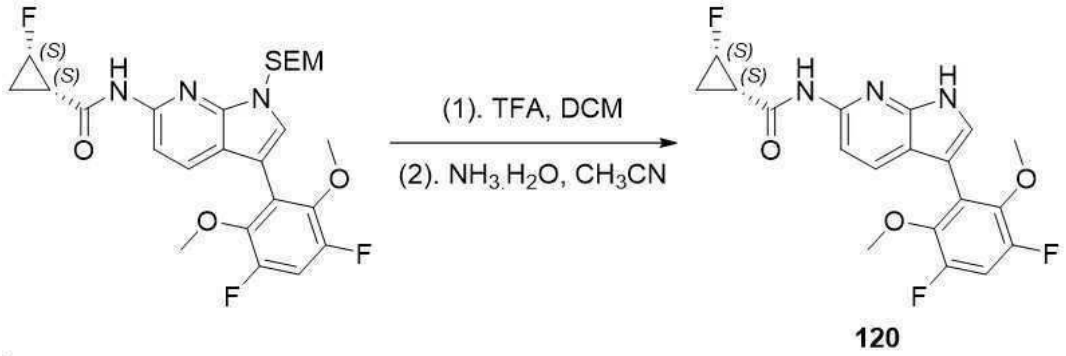
[1836] **단계 3: (1S,2S)-N-[3-(3,5-디플루오로-2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1837]

[1838] t-BuOH (5.5 mL) 중 6-클로로-3-(3,5-디플루오로-2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (260.0 mg, 0.57 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (294.6 mg, 2.86 mmol), K_2CO_3 (236.9 mg, 1.71 mmol), $Pd(OAc)_2$ (12.8 mg, 0.06 mmol) 및 XPhos (54.5 mg, 0.11 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc (2/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-N-[3-(3,5-디플루오로-2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (70.0 mg, 23%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 522.2.

[1839] **단계 4: (1S,2S)-N-[3-(3,5-디플루오로-2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 120)의 합성:**



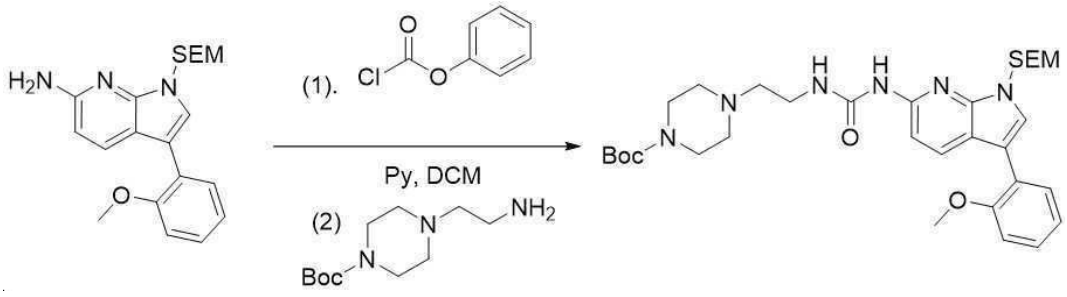
120

[1840]

[1841] CH_2Cl_2 (2.0 mL) 중 (1S,2S)-N-[3-(3,5-디플루오로-2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (60.0 mg, 0.12 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (4.0 mL) 및 $NH_3{\cdot}H_2O$ (4.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건: 컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30x150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 42% B에서 9분 후 52% B로에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-N-[3-(3,5-디플루오로-2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (14.9 mg, 32%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 392.0. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.77 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 5.07 - 4.79 (m, 1H), 3.50 (s, 6H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 1.72 - 1.59 (m, 1H), 1.21 - 1.10 (m, 1H).

[1842] *실시예 S121. 화합물 121*

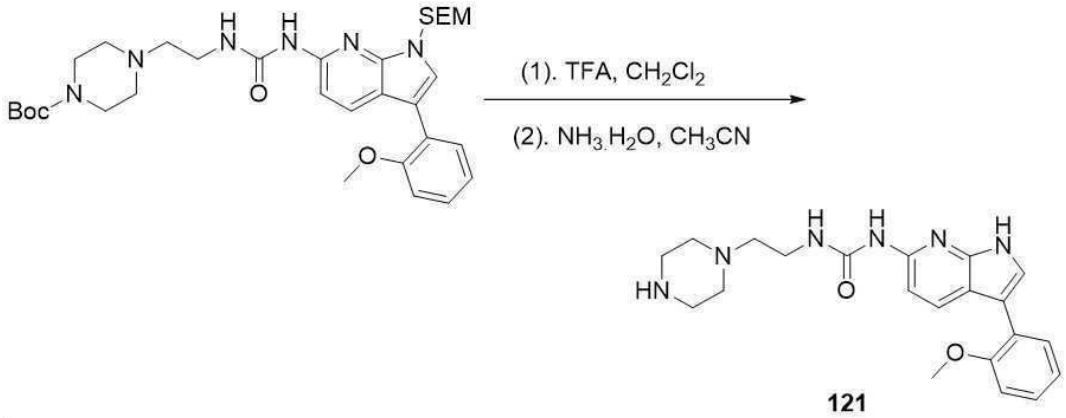
[1843] **단계 1: tert-부틸 4-[2-([[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일]아미노)에틸]피페라진-1-카르복실레이트의 합성:**



[1844]

[1845] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (150.0 mg, 0.41 mmol)의 용액에 피리딘 (128.4 mg, 1.62 mmol) 및 페닐 클로로포르메이트 (76.3 mg, 0.49 mmol)를 0 ℃에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 상기 잔류물에 피리딘 (3.0 mL) 및 tert-부틸 4-(2-아미노에틸)피페라진-1-카르복실레이트 (279.3 mg, 1.22 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (5/95, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-[2-([[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일]아미노)에틸]피페라진-1-카르복실레이트 (190.0 mg, 74%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =625.3.

[1846] **단계 2: 3-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-(피페라진-1-일)에틸]우레아 (화합물 121)의 합성:**

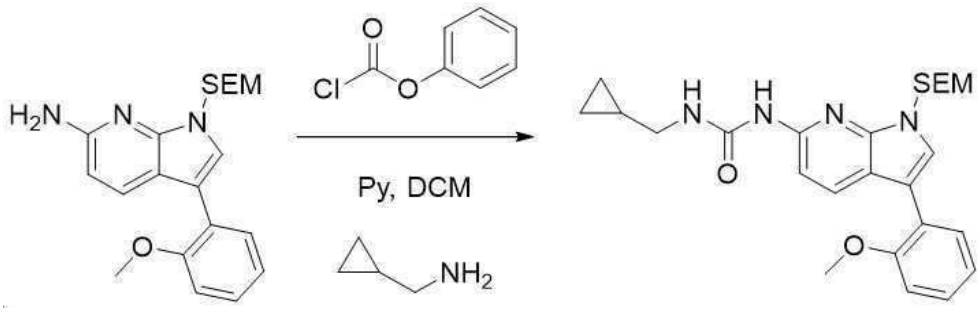


[1847]

[1848] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 tert-부틸 4-[2-([[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일]아미노)에틸]피페라진-1-카르복실레이트 (160.0 mg, 0.26 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 상기 잔류물에 ACN (3.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (3.0 mL)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 25% B에서 7분 후 55% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 3-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-(피페라진-1-일)에틸]우레아 (48.0 mg, 47%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 395.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.43 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.11 - 6.99 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.51 - 2.36 (m, 12H).

[1849] ***실시예 S122. 화합물 122***

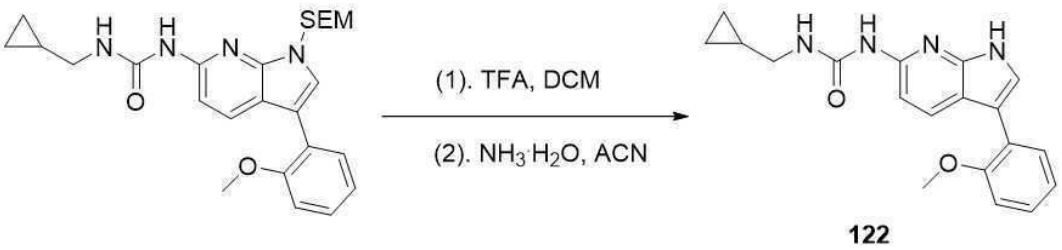
[1850] **단계 1: 3-(사이클로프로필메틸)-1-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아의 합성:**



[1851]

[1852] DCM (10.0 mL) 중 3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (130.0 mg, 0.35 mmol)의 용액에 피리딘 (111.3 mg, 1.41 mmol) 및 페닐 클로로포르메이트 (66.1 mg, 0.42 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 상기 혼합물에 1-사이클로프로필메탄아민 (75.1 mg, 1.06 mmol) 및 피리딘 (10.0 mL)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 70℃에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (50/50, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(사이클로프로필메틸)-1-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아 (160.0 mg, 97%)를 담갈색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =467.2.

[1853] **단계 2: 3-(사이클로프로필메틸)-1-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아 (화합물 122)의 합성:**



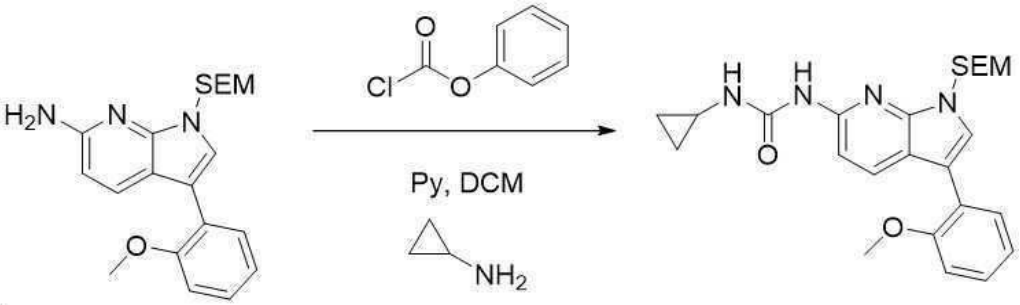
122

[1854]

[1855] CH_2Cl_2 (6.0 mL) 중 3-(사이클로프로필메틸)-1-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아 (165.0 mg, 0.35 mmol)의 용액에 TFA (6.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (6.0 mL) 및 $NH_3 \cdot H_2O$ (6.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30x150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 45% B에서 9분 후 53% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 3-(사이클로프로필메틸)-1-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아 (13.5 mg, 11%)를 담황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =337.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.49 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 - 6.99 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.15 - 3.12 (m, 2H), 1.06 - 0.99 (m, 1H), 0.50 - 0.45 (m, 2H), 0.24 - 0.19 (m, 2H).

[1856] *실시예 S123. 화합물 123*

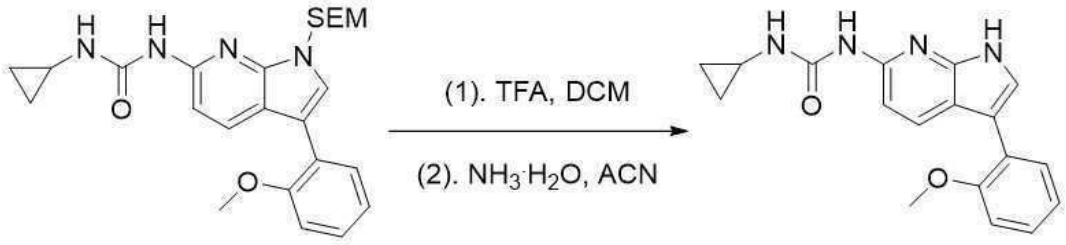
[1857] **단계 1: 3-사이클로프로필-1-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아의 합성:**



[1858]

[1859] DCM (10.0 mL) 중 3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (130.0 mg, 0.35 mmol)의 용액에 피리딘 (111.3 mg, 1.41 mmol) 및 페닐 클로로포르메이트 (66.1 mg, 0.42 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 상기 혼합물에 아미노사이클로프로판 (60.3 mg, 1.06 mmol) 및 피리딘 (10.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 70℃에서 추가로 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (50/50, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-사이클로프로필-1-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아 (120.0 mg, 75%)를 담갈색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =453.2.

[1860] **단계 2: 3-사이클로프로필-1-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아 (화합물 123)의 합성:**



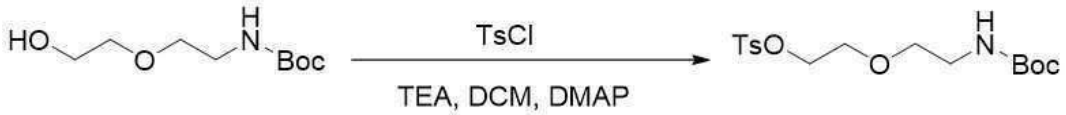
123

[1861]

[1862] CH_2Cl_2 (6.0 mL) 중 3-사이클로프로필-1-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아 (120.0 mg, 0.27 mmol)의 용액에 TFA (6.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (6.0 mL) 및 $NH_3 \cdot H_2O$ (6.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30x150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 41% B에서 8분 후 51% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 3-사이클로프로필-1-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아 (35.8 mg, 41%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =323.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.53 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 - 6.98 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.68 - 2.65 (m, 1H), 0.72 - 0.69 (m, 2H), 0.53 - 0.50 (m, 2H).

[1863] *실시예 S124. 화합물 124*

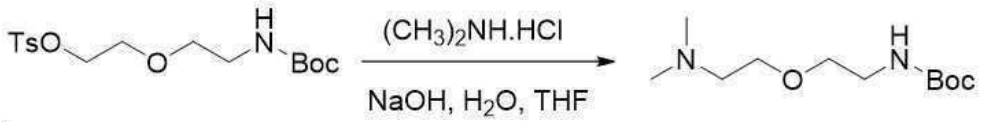
[1864] **단계 1: tert-부틸 N-(2-[2-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]에톡시]에틸)카르바메이트의 합성:**



[1865]

[1866] CH_2Cl_2 (15.0 mL) 중 tert-부틸 N-[2-(2-하이드록시에톡시)에틸]카르바메이트 (2.0 g, 9.74 mmol)의 용액에 p-톨루엔설포닐 클로라이드 (3.7 g, 19.49 mmol), TEA (4.9 g, 48.72 mmol) 및 DMAP (119.0 mg, 0.97 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (45/55, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 N-(2-[2-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]에톡시]에틸)카르바메이트 (2.3 g, 65%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =360.1.

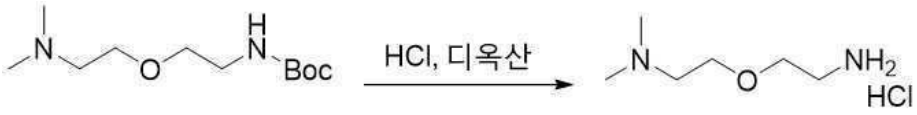
[1867] **단계 2: tert-부틸 N-[2-[2-(디메틸아미노)에톡시]에틸]카르바메이트의 합성:**



[1868]

[1869] THF/H_2O (20.0 mL/3.0 mL) 중 tert-부틸 N-(2-[2-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]에톡시]에틸)카르바메이트 (2.2 g, 6.12 mmol)의 용액에 디메틸아민 하이드로클로라이드 (2.0 g, 24.48 mmol) 및 NaOH (0.9 g, 24.48 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (95/5, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 N-[2-[2-(디메틸아미노)에톡시]에틸]카르바메이트 (1.2 g, 84%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =233.2.

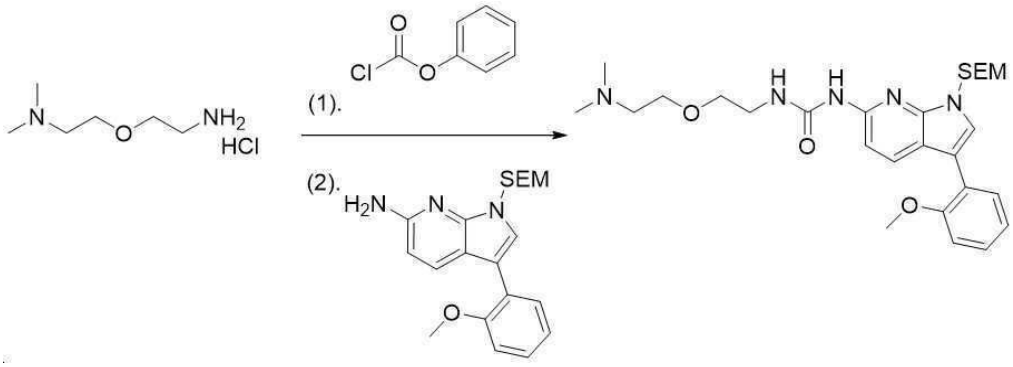
[1870] **단계 3: 2-(2-아미노에톡시)-N,N-디메틸에탄-1-아민 하이드로클로라이드의 합성:**



[1871]

[1872] HCl/1,4-디옥산 (10.0 mL, 4 mol/L) 중 tert-부틸 N-[2-[2-(디메틸아미노)에톡시]에틸]카르바메이트 (1.2 g, 5.16 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축하여 2-(2-아미노에톡시)-N,N-디메틸에탄-1-아민 하이드로클로라이드 (700.0 mg, 조질)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =133.1.

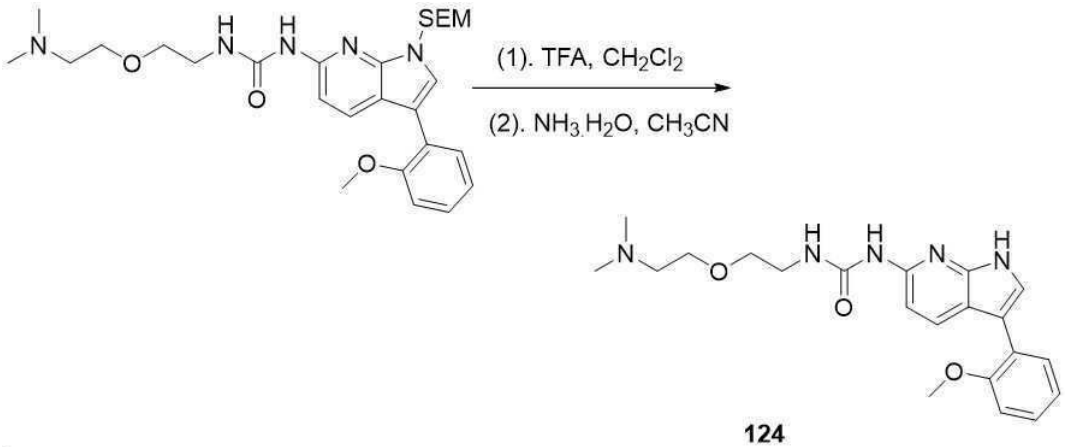
[1873] **단계 4: 3-[2-[2-(디메틸아미노)에톡시]에틸]-1-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아의 합성:**



[1874]

[1875] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (150.0 mg, 0.41 mmol)의 용액에 피리딘 (128.4 mg, 1.62 mmol) 및 페닐 클로로포르메이트 (76.3 mg, 0.49 mmol)를 0 ℃에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 상기 혼합물에 피리딘 (3.0 mL) 및 2-(2-아미노에톡시)-N,N-디메틸에탄-1-아민 하이드로클로라이드 (176.8 mg, 조질)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (96/4, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-[2-[2-(디메틸아미노)에톡시]에틸]-1-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아 (180.0 mg, 84%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =528.3.

[1876] **단계 5: 3-[2-[2-(디메틸아미노)에톡시]에틸]-1-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아 (화합물 124)의 합성:**



124

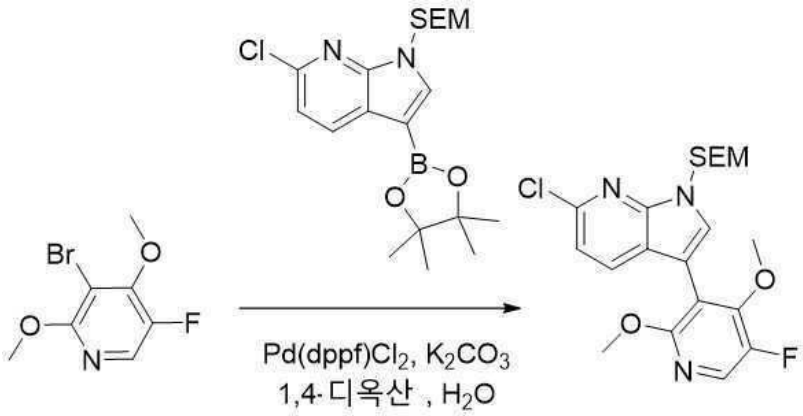
[1877]

[1878] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 3-[2-[2-(디메틸아미노)에톡시]에틸]-1-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아 (150.0 mg, 0.28 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 첨가했다. 혼합물을 실

온에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 상기 혼합물에 ACN (3.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (3.0 mL)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 39% B에서 7분 후 49% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 3-[2-[2-(디메틸아미노)에톡시]에틸]-1-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아 (41.0 mg, 36%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 398.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.63 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.58 - 3.51 (m, 4H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 2.52 - 2.44 (m, 2H), 2.16 (s, 6H).

[1879] *실시예 S125. 화합물 125*

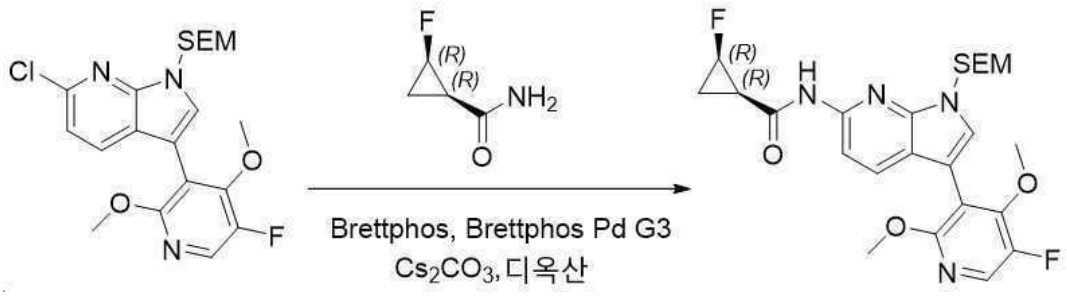
[1880] **단계 1: 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-2,4-디메톡시피리딘의 합성:**



[1881]

[1882] 1,4-디옥산 (7.0 mL) 및 H_2O (1.4 mL) 중 3-브로모-5-플루오로-2,4-디메톡시피리딘 (345.0 mg, 1.46 mmol)의 용액에 6-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (597.5 mg, 1.46 mmol), K_2CO_3 (404.0 mg, 2.92 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (107.0 mg, 0.15 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-2,4-디메톡시피리딘 (350.0 mg, 57%)을 주황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =438.1.

[1883] **단계 2: (1R,2R)-2-플루오로-N-[3-(5-플루오로-2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**

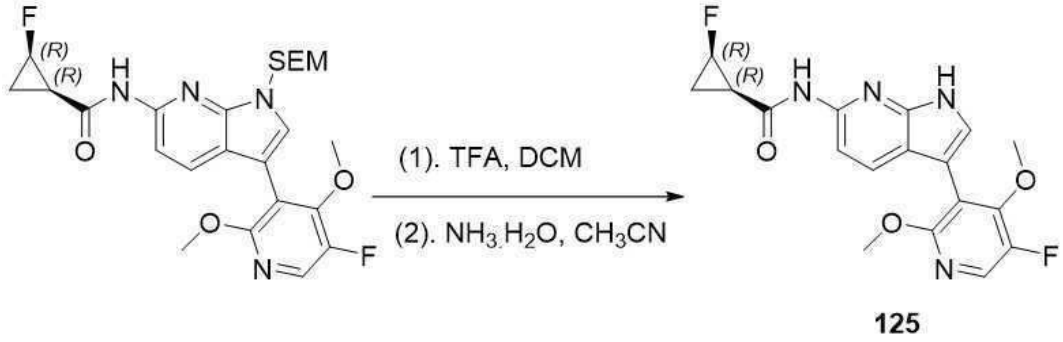


[1884]

[1885] t-BuOH (10.0 mL) 중 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-2,4-디메톡시피리딘 (300.0 mg, 0.69 mmol)의 용액에 (1R,2R)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (353.1 mg, 3.43 mmol), K_2CO_3 (284.0 mg, 2.06 mmol), XPhos (65.3 mg, 0.14 mmol) 및 $Pd(OAc)_2$ (15.4 mg,

0.07 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc (2/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1R,2R)-2-플루오로-N-[3-(5-플루오로-2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (196.0 mg, 64%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 505.2.

[1886] **단계 3: (1R,2R)-2-플루오로-N-[3-(5-플루오로-2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 125)의 합성:**



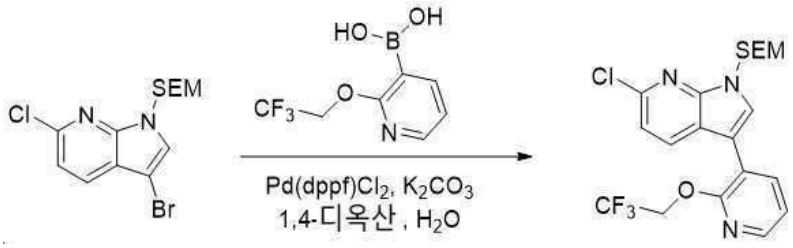
125

[1887]

[1888] CH_2Cl_2 (6.0 mL) 중 (1R,2R)-2-플루오로-N-[3-(5-플루오로-2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (196.0 mg, 0.39 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (10.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (10.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건: 컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30X150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 26% B에서 9분 후56% B로; 254 nm; RT1:8.5분에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1R,2R)-2-플루오로-N-[3-(5-플루오로-2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (42.0 mg, 29%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 375.0. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.70 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.12 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.05 - 4.80 (m, 1H), 3.81 - 3.80 (m, 6H), 2.25 - 2.21 (m, 1H), 1.70 - 1.60 (m, 1H), 1.19 - 1.14 (m, 1H).

[1889] *실시예 S126. 화합물 126*

[1890] **단계 1: 6-클로로-3-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성:**

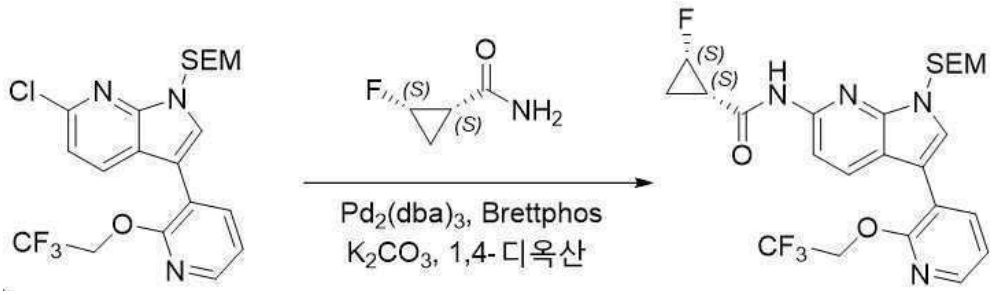


[1891]

[1892] 1,4-디옥산/H_2O (5.0/1.0 mL) 중 3-브로모-6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (500.0 mg, 1.38 mmol)의 용액에 (2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리딘-3-일)보론산 (305.4 mg, 1.38 mmol), K_2CO_3 (573.1 mg, 4.15 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (101.1 mg, 0.14 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추

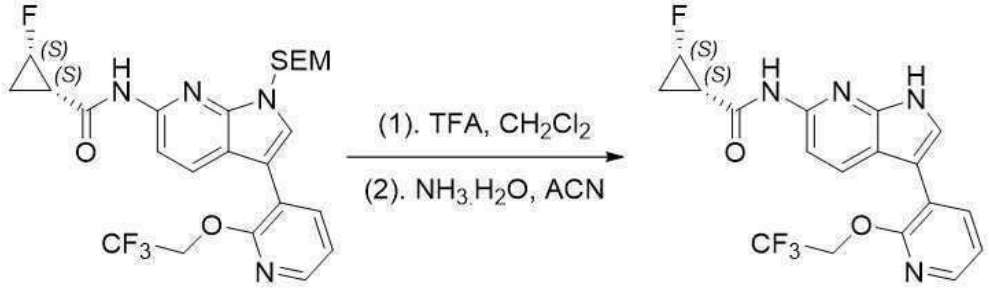
출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (90/10, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (270.0 mg, 42%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =458.1.

[1893] **단계 2: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리딘-3-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**

[1894] 

[1895] 1,4-디옥산 (5.0 mL) 중 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리딘 (126.0 mg, 0.28 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (141.8 mg, 1.38 mmol), K_2CO_3 (268.8 mg, 1.95 mmol), BrettPhos (29.5 mg, 0.06 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$ (25.2 mg, 0.03 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (80/20, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리딘-3-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (115.0 mg, 79%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 525.2.

[1896] **단계 3: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 126)의 합성:**

[1897] 

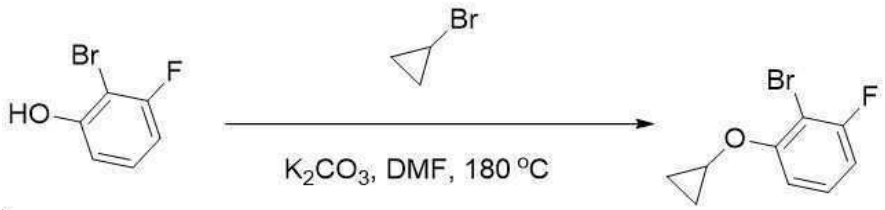
126

[1898] CH_2Cl_2 (2.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리딘-3-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (110.0 mg, 0.21 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 실온에서 ACN (2.0 mL) 및 $NH_3 \cdot H_2O$ (2.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30x150 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 46% B에서 8분 후 53% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (12.8

mg, 15%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 395.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.80 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.14 - 8.10 (m, 2H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 5.10 - 5.05 (m, 2H), 5.02 - 4.84 (m, 1H), 2.25 - 2.19 (m, 1H), 1.69 - 1.62 (m, 1H), 1.19 - 1.16 (m, 1H).

[1899] *실시예 S127. 화합물 127*

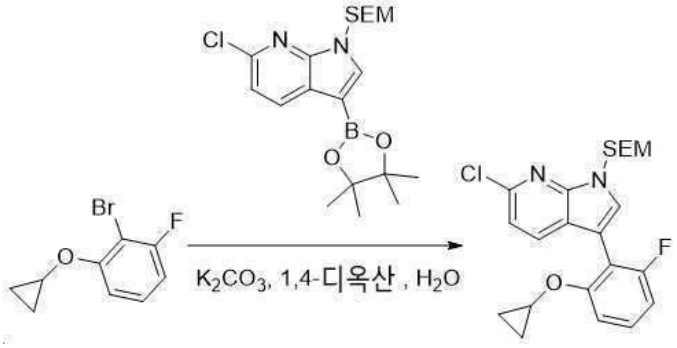
[1900] **단계 1: 2-브로모-1-사이클로프로폭시-3-플루오로벤젠의 합성:**



[1901]

[1902] DMF (50.0 mL) 중 2-브로모-3-플루오로페놀 (2.5 g, 13.09 mmol)의 용액에 브로모사이클로프로판 (9.2 g, 75.89 mmol) 및 K_2CO_3 (8.7 g, 62.83 mmol)를 실온에서 첨가했다. 혼합물을 180℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-브로모-1-사이클로프로폭시-3-플루오로벤젠 (1.4 g, 46%)을 황색 오일로 수득했다.

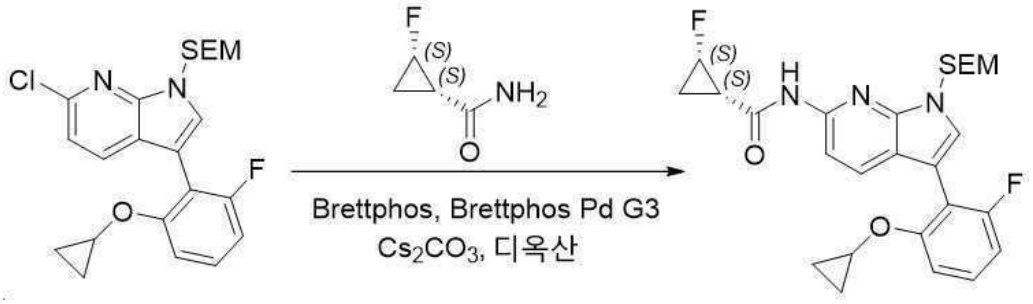
[1903] **단계 2: 6-클로로-3-(2-사이클로프로폭시-6-플루오로페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘의 합성:**



[1904]

[1905] 디옥산 (17.0 mL) 및 H_2O (3.4 mL) 중 2-브로모-1-사이클로프로폭시-3-플루오로벤젠 (850.0 mg, 3.68 mmol)의 용액에 6-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (1503.8 mg, 3.68 mmol), K_2CO_3 (1016.8 mg, 7.36 mmol), XPhos (350.7 mg, 0.74 mmol) 및 XPhos Pd G3 (311.4 mg, 0.37 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-(2-사이클로프로폭시-6-플루오로페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (453.0 mg, 28%)을 담황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 433.1.

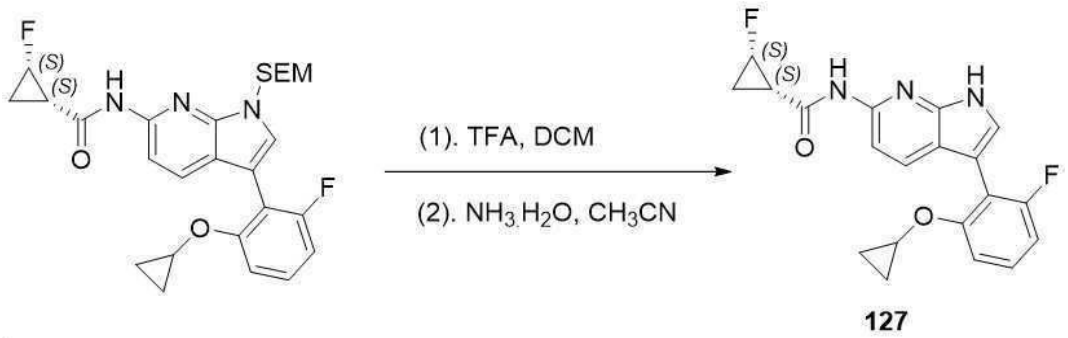
[1906] **단계 3: (1S,2S)-N-[3-(2-사이클로프로폭시-6-플루오로페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1907]

[1908] t-BuOH (8.0 mL) 중 6-클로로-3-(2-사이클로프로폭시-6-플루오로페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (390.0 mg, 0.90 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (464.3 mg, 4.50 mmol), K_2CO_3 (311.2 mg, 2.25 mmol), $Pd(OAc)_2$ (20.2 mg, 0.09 mmol) 및 XPhos (85.9 mg, 0.18 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc (2/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-N-[3-(2-사이클로프로폭시-6-플루오로페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (76.0 mg, 16%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 500.2.

[1909] **단계 4: (1S,2S)-N-[3-(2-사이클로프로폭시-6-플루오로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 127)의 합성:**



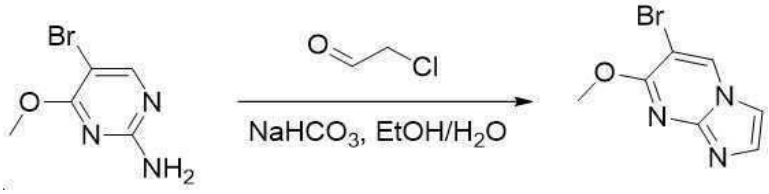
127

[1910]

[1911] CH_2Cl_2 (2.0 mL) 중 (1S,2S)-N-[3-(2-사이클로프로폭시-6-플루오로페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (76.0 mg, 0.15 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (4.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (4.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건: 컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30x150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 46% B에서 8분 후 56% B로, 254/220 nm에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-N-[3-(2-사이클로프로폭시-6-플루오로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (8.3 mg, 14%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 370.0. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.66 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.43 - 7.25 (m, 3H), 6.97 - 6.93 (m, 1H), 5.06 - 4.79 (m, 1H), 3.90 - 3.83 (m, 1H), 2.27 - 2.19 (m, 1H), 1.72 - 1.61 (m, 1H), 1.21 - 1.10 (m, 1H), 0.80 - 0.76 (m, 2H), 0.65 - 0.60 (m, 2H).

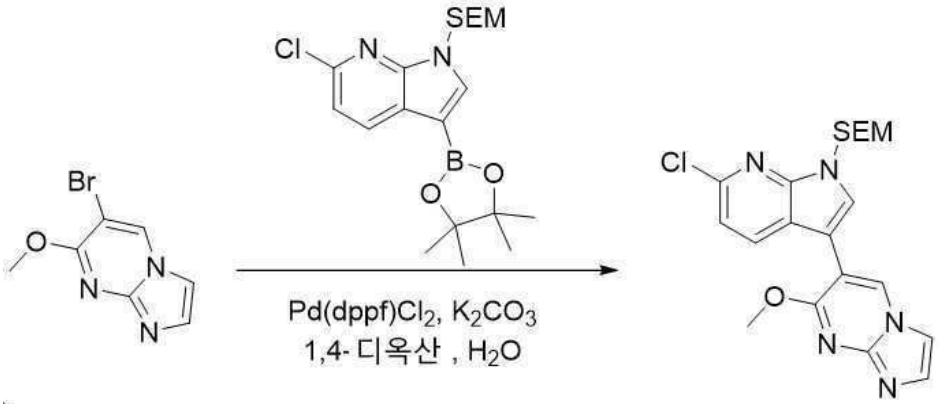
[1912] ***실시예 S128. 화합물 128***

[1913] **단계 1: 6-브로모-7-메톡시이미다조[1,2-a]피리미딘의 합성:**

[1914] 

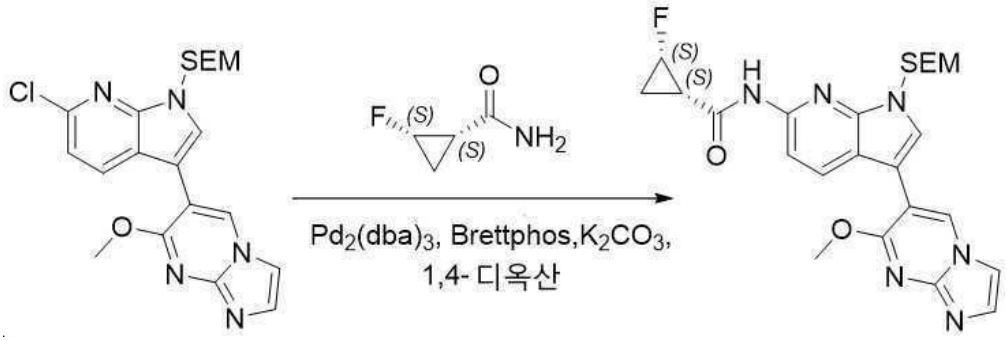
[1915] EtOH/H_2O (10.0 mL/2.5 mL) 중 5-브로모-4-메톡시피리미딘-2-아민 (500.0 mg, 2.45mmol)의 용액에 2-클로로아세트알데하이드 (1.9 g, 9.80 mmol) 및 $NaHCO_3$ (247.1 mg, 2.94 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (84/16, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-브로모-7-메톡시이미다조[1,2-a]피리미딘 (80.0 mg, 14%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =228.0.

[1916] **단계 2: 6-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-7-메톡시이미다조[1,2-a]피리미딘의 합성:**

[1917] 

[1918] 1,4-디옥산/H_2O (10.0 mL/2.0 mL) 중 6-브로모-7-메톡시이미다조[1,2-a]피리미딘 (140.0 mg, 0.61 mmol)의 용액에 6-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (200.5 mg, 0.61 mmol), K_2CO_3 (254.5 mg, 1.84 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (44.9 mg, 0.06 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (9/91, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-7-메톡시이미다조[1,2-a]피리미딘 (200.0 mg, 76%) 을 갈색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =430.1.

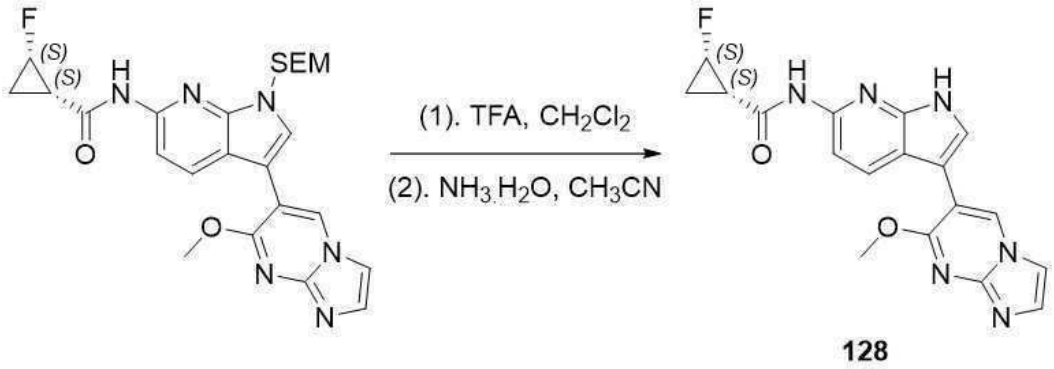
[1919] **단계 3: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(7-메톡시이미다조[1,2-a]피리미딘-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1920]

[1921] 1,4-디옥산 (5.0 mL) 중 6-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-7-메톡시이미다조[1,2-a]피리미딘 (160.0 mg, 0.37 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (191.8 mg, 1.86 mmol), K_2CO_3 (154.3 mg, 1.12 mmol), BrettPhos (40.0 mg, 0.07 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$ (34.1 mg, 0.04 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (30/70, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(7-메톡시이미다조[1,2-a]피리미딘-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (238.0 mg, 90%)를 갈색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =497.2.

[1922] **단계 4: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(7-메톡시이미다조[1,2-a]피리미딘-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 128)의 합성:**



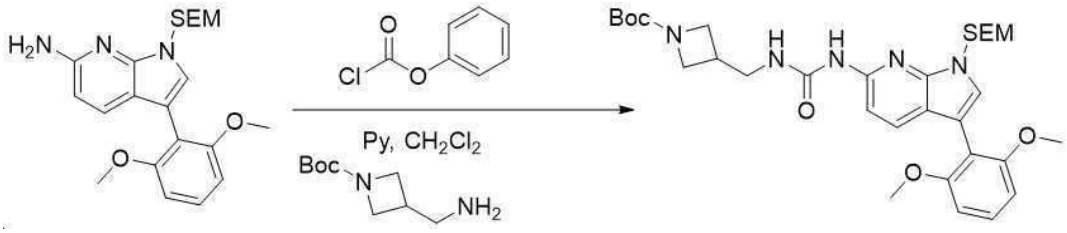
128

[1923]

[1924] CH_2Cl_2 (10.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(7-메톡시이미다조[1,2-a]피리미딘-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (238.0 mg, 0.48 mmol)의 용액에 TFA (10.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (10.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (10.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 21% B에서 9분 후 31% B로, 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(7-메톡시이미다조[1,2-a]피리미딘-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (4.2 mg, 1%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =367.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.80 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.06 - 4.80 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.27 - 2.22 (m, 1H), 1.73 - 1.60 (m, 1H), 1.24 - 1.11 (m, 1H).

[1925] ***실시예 S129. 화합물 129***

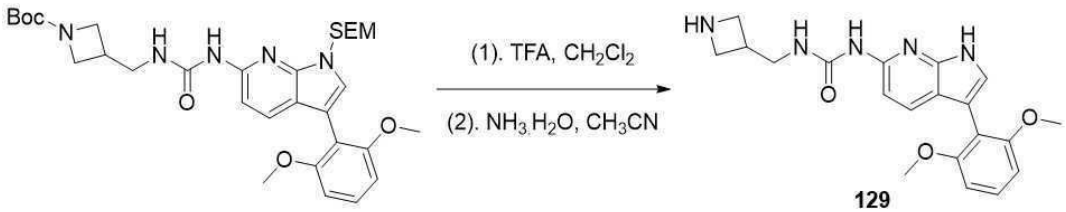
[1926] **단계 1: tert-부틸 3-((3-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)우레이도)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트의 합성:**



[1927]

[1928] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (100.0 mg, 0.25 mmol)의 용액에 페닐 클로로포르메이트 (58.8 mg, 0.38 mmol) 및 피리딘 (80.0 mg, 1.01 mmol)을 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 피리딘 (5.0 mL) 중 상기 혼합물에 tert-부틸 3-(아미노메틸)아제티딘-1-카르복실레이트 (186.5 mg, 1.00 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (90/10, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 3-((3-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)우레이도)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트 (97.0 mg, 63%)를 담황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =612.3.

[1929] **단계 2: 1-(아제티딘-3-일메틸)-3-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)우레아 (화합물 129)의 합성:**

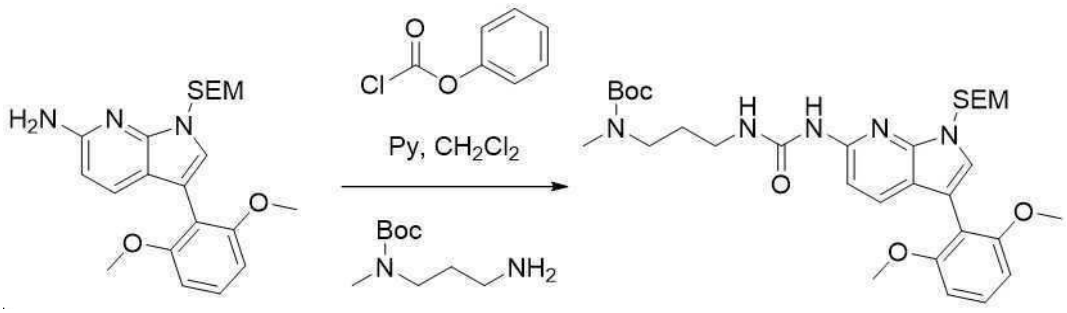


[1930]

[1931] CH_2Cl_2 (1.0 mL) 중 tert-부틸 3-((3-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)우레이도)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트 (120.0 mg, 0.20 mmol)의 용액에 TFA (1.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (1.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3 \cdot H_2O$ (1.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 28% B에서 8분 후 35% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 1-(아제티딘-3-일메틸)-3-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)우레아 (13.0 mg, 17.4%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =382.4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 +D_2O): δ 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.86 - 3.74 (m, 2H), 3.68 - 3.57 (m, 2H), 3.49 - 3.39 (m, 2H), 2.95 - 2.92 (m, 1H).

[1932] *실시예 S130. 화합물 130*

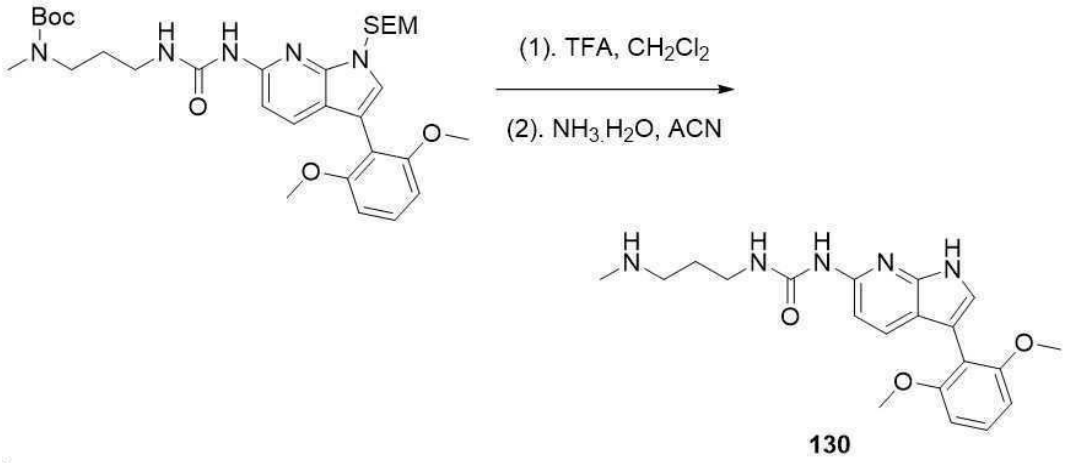
[1933] **단계 1: tert-부틸 N-[3-([[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일]아미노)프로필]-N-메틸카르바메이트의 합성:**



[1934]

[1935] DCM (5.0 mL) 중 3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (130.0 mg, 0.33 mmol)의 용액에 피리딘 (104.23 mg, 1.30 mmol) 및 페닐 클로로포르메이트 (61.1 mg, 0.39 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 상기 혼합물에 tert-부틸 N-(3-아미노프로필)-N-메틸카르바메이트 (183.8 mg, 0.98 mmol) 및 피리딘 (5.0 mL)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (90/10, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 N-[3-([[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일]아미노)프로필]-N-메틸카르바메이트 (180.0 mg, 90%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =614.3.

[1936] **단계 2: 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(메틸아미노)프로필]우레아 (화합물 130)의 합성:**



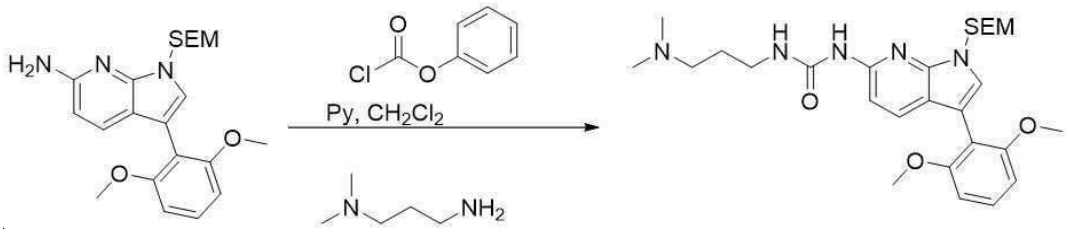
[1937]

[1938] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 tert-부틸 N-[3-([[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일]아미노)프로필]-N-메틸카르바메이트 (160.0 mg, 0.26 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN (3.0 mL) 및 $NH_3 \cdot H_2O$ (3.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30X150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 15% B에서 9분 후 45% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(메틸아미노)프로필]우레아 (29.9 mg, 29%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =384.3. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.39 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.34 - 3.24 (m, 3H), 2.58 - 2.50 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.71 - 1.62 (m, 2H).

[1939] ***실시예 S131. 화합물 131***

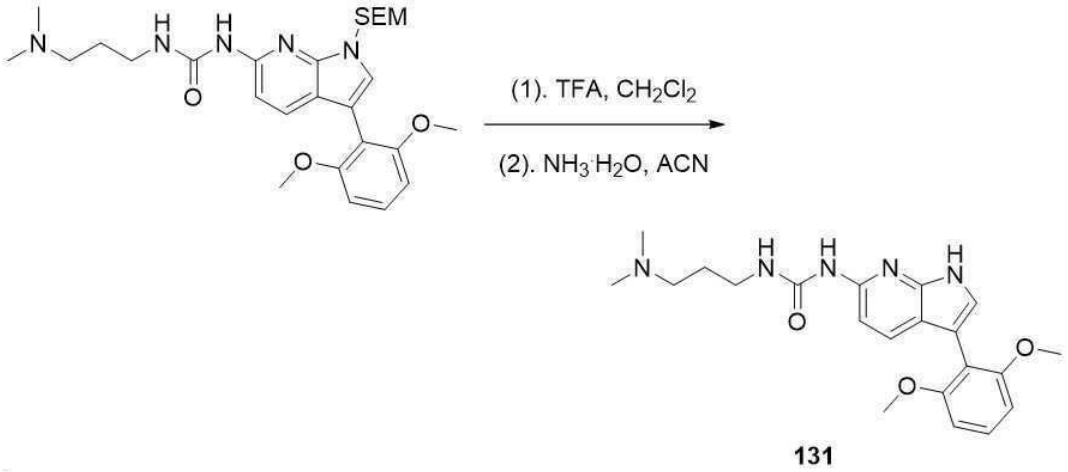
[1940] **단계 1: 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아**

미노)프로필]우레아의 합성:

[1941] 

[1942] DCM (6.0 mL) 중 3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (130.0 mg, 0.33 mmol)의 용액에 피리딘 (102.9 mg, 1.30 mmol) 및 페닐 클로로포르메이트 (61.1 mg, 0.39 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 상기 혼합물에 디메틸아미노프로필아민 (99.7 mg, 0.98 mmol) 및 피리딘 (6.0 mL)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (9/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)프로필]우레아 (166.0 mg, 96%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =528.3.

[1943] **단계 2: 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)프로필]우레아 (화합물 131)의 합성:**



131

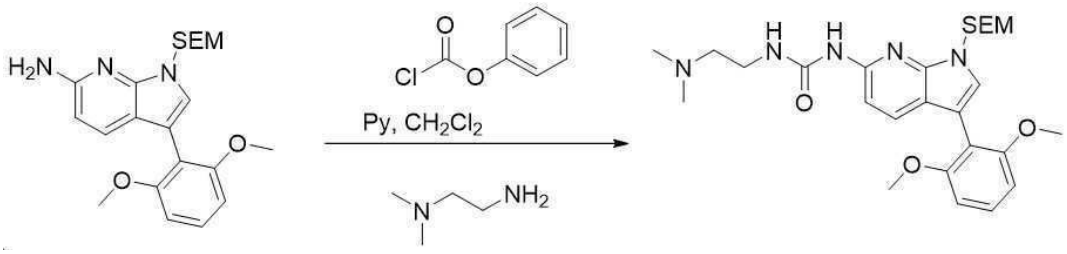
[1944]

[1945] CH_2Cl_2 (6.0 mL) 중 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)프로필]우레아 (172.0 mg, 0.33 mmol)의 용액에 TFA (6.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (6.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3 \cdot H_2O$ (6.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 27% B에서 7분 후 57% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)프로필]우레아 (25.8 mg, 19%)를 담황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =398.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.35 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.26 - 3.21 (m, 2H), 2.29 - 2.25 (m, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.68 - 1.61 (m, 2H).

[1946] *실시예 S132. 화합물 132*

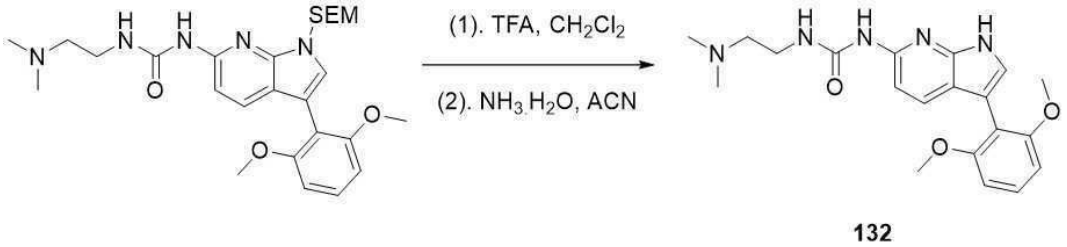
[1947] **단계 1: 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[2-(디메틸아**

미노)에틸]우레아의 합성:

[1948] 

[1949] DCM (13.0 mL) 중 3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (130.0 mg, 0.33 mmol)의 용액에 피리딘 (104.2 mg, 1.30 mmol) 및 페닐 클로로포르메이트 (61.1 mg, 0.39 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 피리딘 (10.0 mL) 중 잔류물에 (2-아미노에틸)디메틸아민 (143.4 mg, 1.63 mmol)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[2-(디메틸아미노)에틸]우레아 (127.0 mg, 76%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =514.3.

[1950] **단계 2: 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[2-(디메틸아미노)에틸]우레아 (화합물 132)의 합성:**

[1951] 

132

[1952] CH_2Cl_2 (8.0 mL) 중 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[2-(디메틸아미노)에틸]우레아 (107.0 mg, 0.21 mmol)의 용액에 TFA (8.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (8.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (8.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 컬럼: (Xselect CSH OBD 컬럼 30x150 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 35% B에서 8분 후 43% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[2-(디메틸아미노)에틸]우레아 (26.4 mg, 33%)를 담록색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =384.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.28 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.33 - 3.28 (m, 2H), 2.41 - 2.38 (m, 2H), 2.21 (s, 6H).

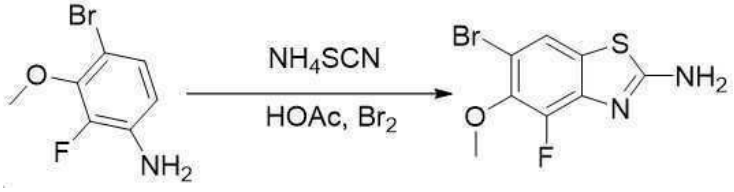
[1953] *실시예 S133. 화합물 133*

[1954] **단계 1: 4-브로모-2-플루오로-3-메톡시아닐린의 합성:**

[1955] 

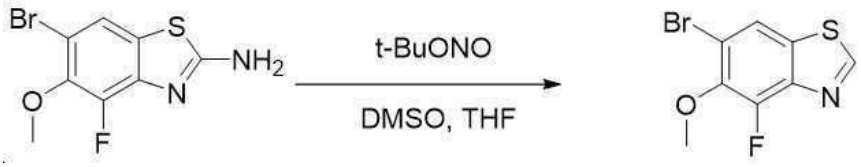
[1956] DMF (20.0 mL) 중 2-플루오로-3-메톡시아닐린 (2.0 g, 14.17 mmol)의 용액에 NBS (2.5 g, 14.17 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 Na_2SO_3 (aq.)로 켄칭했다. 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (5/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-브로모-2-플루오로-3-메톡시아닐린 (2.1 g, 67%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =220.0.

[1957] **단계 2: 6-브로모-4-플루오로-5-메톡시-1,3-벤조티아졸-2-아민의 합성:**

[1958] 

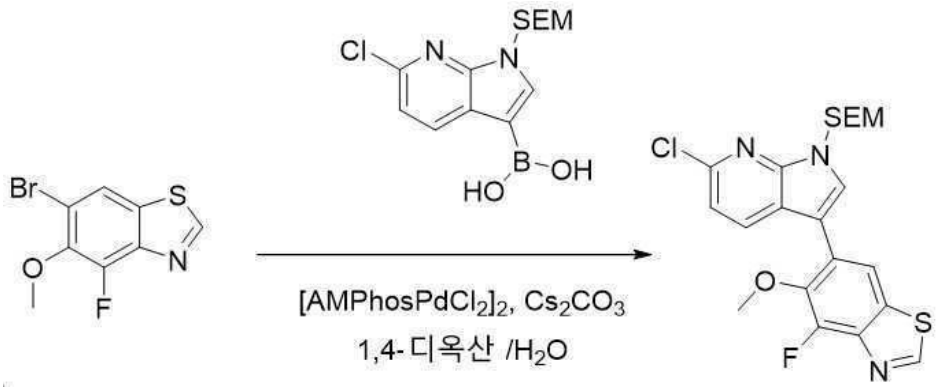
[1959] 아세트산 (40.0 mL) 중 4-브로모-2-플루오로-3-메톡시아닐린 (1.0 g, 4.54 mmol) 및 NH_4SCN (380.5 mg, 5.00 mmol)의 혼합물에 Br_2 (871.5 mg, 5.45 mmol)를 실온에서 적가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 포화 Na_2CO_3 (aq.)를 사용하여 혼합물을 pH=8로 염기화시켰다. 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 6-브로모-4-플루오로-5-메톡시-1,3-벤조티아졸-2-아민 (750.0 mg, 59%)을 회백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =276.9.

[1960] **단계 3: 6-브로모-4-플루오로-5-메톡시-1,3-벤조티아졸의 합성:**

[1961] 

[1962] THF (10.0 mL) 중 6-브로모-4-플루오로-5-메톡시-1,3-벤조티아졸-2-아민 (380.0 mg, 1.37 mmol) 및 2-메틸-2-프로필아질산염(212.1 mg, 2.05 mmol)의 혼합물에 DMSO (10.7 mg, 0.14 mmol)를 적가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-브로모-4-플루오로-5-메톡시-1,3-벤조티아졸 (200.0 mg, 55%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =261.9.

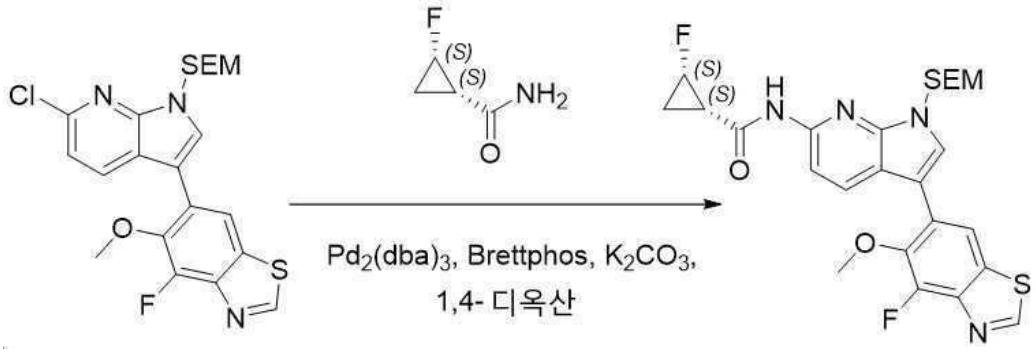
[1963] **단계 4: 6-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-플루오로-5-메톡시-1,3-벤조티아졸의 합성:**

[1964] 

[1965] 디옥산 (10.0 mL) 중 6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일보론산 (548.4 mg, 1.68 mmol) 및 6-브로모-4-플루오로-5-메톡시-1,3-벤조티아졸 (400.0 mg, 1.52 mmol)의 혼합물에

$[AMPhosPdCl_2]_2$ (216.1 mg, 0.31 mmol), Cs_2CO_3 (1491.7 mg, 4.58 mmol) 및 H_2O (1.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-플루오로-5-메톡시-1,3-벤조티아졸 (400.0 mg, 56%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =464.1.

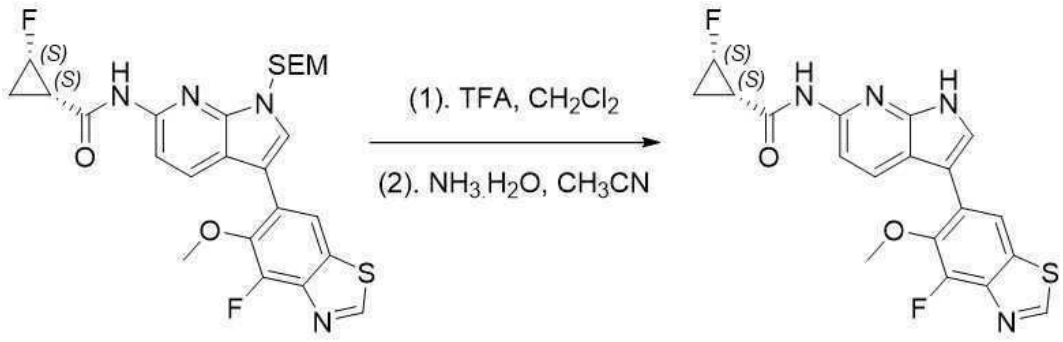
[1966] **단계 5: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(4-플루오로-5-메톡시-1,3-벤조티아졸-6-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1967]

[1968] 1,4-디옥산 (5.0 mL) 중 6-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-플루오로-5-메톡시-1,3-벤조티아졸 (300.0 mg, 0.68 mmol) 및 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (333.3 mg, 3.23 mmol)의 혼합물에 $Pd_2(dba)_3$ (118.4 mg, 0.13 mmol), BrettPhos (138.8 mg, 0.26 mmol) 및 K_2CO_3 (268.0 mg, 1.94 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(4-플루오로-5-메톡시-1,3-벤조티아졸-6-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (50.0 mg, 14%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =531.2.

[1969] **단계 6: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(4-플루오로-5-메톡시-1,3-벤조티아졸-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 133)의 합성:**



133

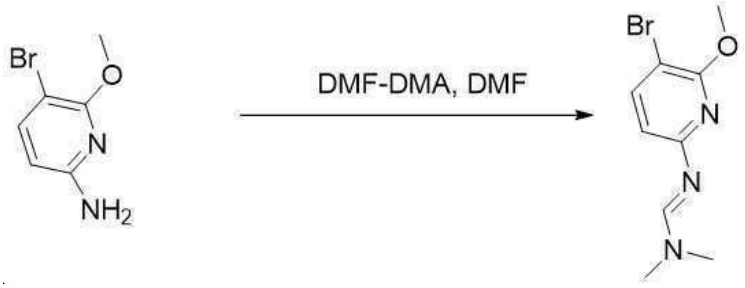
[1970]

[1971] CH_2Cl_2 (2.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(4-플루오로-5-메톡시-1,3-벤조티아졸-6-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (45.0 mg, 0.09 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (2.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안

교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (0.1% FA), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 26% B에서 7분 후 35% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(4-플루오로-5-메톡시-1,3-벤조티아졸-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (11.6 mg, 34%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =401.1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.80 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.19 - 8.17 (m, 2H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.05 - 4.78 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.25 - 2.18 (m, 1H), 1.88 - 1.58 (m, 1H), 1.22 - 1.07 (m, 1H).

[1972] *실시예 S134. 화합물 134*

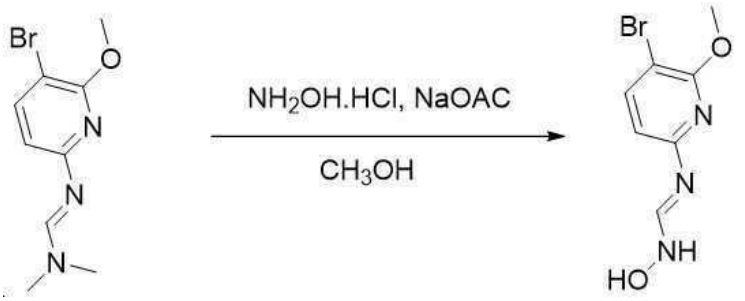
[1973] **단계 1: (E)-N'-(5-브로모-6-메톡시피리딘-2-일)-N,N-디메틸포름이미다미드의 합성:**



[1974]

[1975] DMF (10.0 mL) 중 5-브로모-6-메톡시피리딘-2-아민 (1.5 g, 7.42 mmol)의 용액에 DMF-DMA (972.0 mg, 8.17 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (E)-N'-(5-브로모-6-메톡시피리딘-2-일)-N,N-디메틸포름이미다미드 (1.5 g, 79%)를 회백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =258.0.

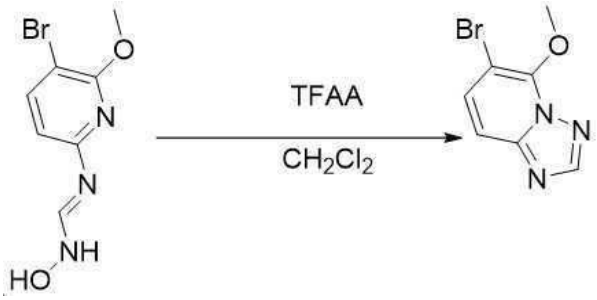
[1976] **단계 2: (E)-N'-(5-브로모-6-메톡시피리딘-2-일)-N-하이드록시메탄이미다미드의 합성:**



[1977]

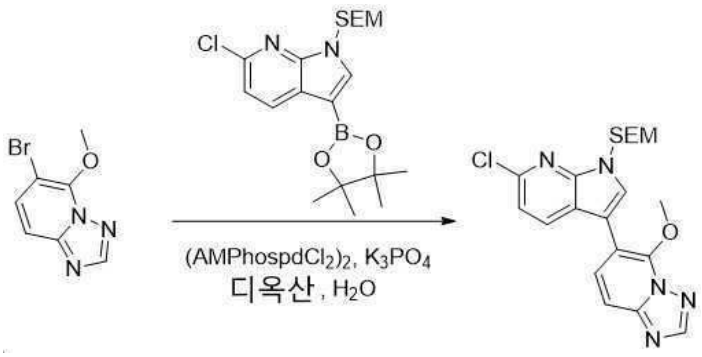
[1978] 메탄올 (10.0 mL) 중 (E)-N'-(5-브로모-6-메톡시피리딘-2-일)-N,N-디메틸포름이미다미드 (1.5 g, 5.81 mmol)의 용액에 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (1.5 g, 21.44 mmol) 및 NaOAc (1.5 g, 18.85 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (E)-N'-(5-브로모-6-메톡시피리딘-2-일)-N-하이드록시메탄이미다미드 (1.4 g, 98%)를 회백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =246.0.

[1979] **단계 3: 6-브로모-5-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘의 합성:**

[1980] 

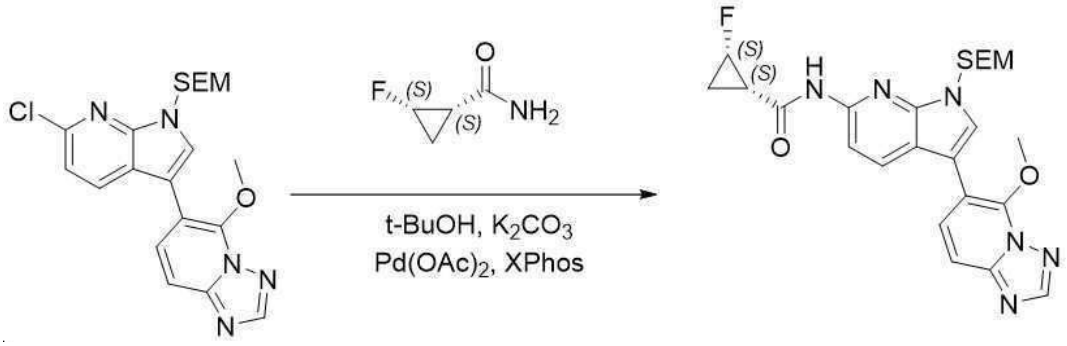
[1981] DCM (10.0 mL) 중 (E)-N'-(5-브로모-6-메톡시피리딘-2-일)-N-하이드록시메탄이미다미드 (1.4 g, 5.69 mmol)의 용액에 TFAA (1.3 g, 6.27 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-브로모-5-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (600.0 mg, 46%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =228.0.

[1982] **단계 4: 6-클로로-3-[5-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘의 합성:**

[1983] 

[1984] 디옥산 (5.0 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중 6-브로모-5-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (300.0 mg, 1.36 mmol)의 용액에 6-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (645.5 mg, 1.59 mmol), $(AMPhospdCl_2)_2$ (93.1 mg, 0.12 mmol) 및 K_3PO_4 (837.7 mg, 3.94 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-[5-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (200.0 mg, 35%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =430.1.

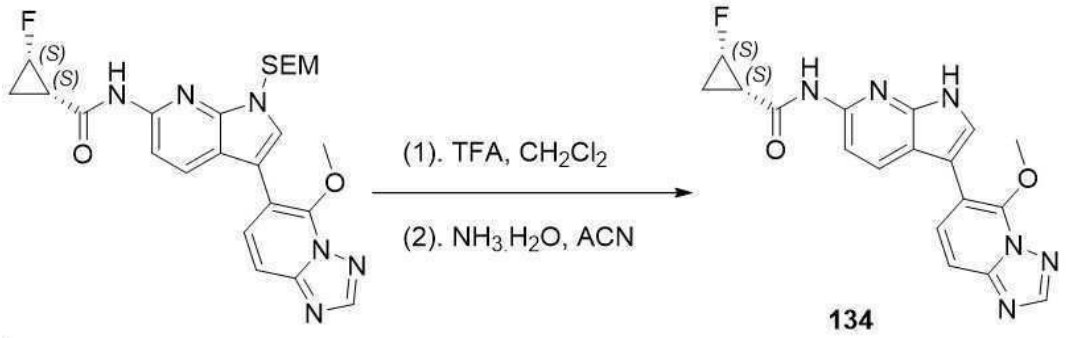
[1985] **단계 5: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(5-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[1986]

[1987] t-BuOH (5.0 mL) 중 6-클로로-3-[5-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (200.0 mg, 0.45 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (479.4 mg, 4.61 mmol), $Pd(OAc)_2$ (20.9 mg, 0.09 mmol), XPhos (22.7 mg, 0.05 mmol) 및 K_2CO_3 (192.8 mg, 1.39 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(5-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (70.0 mg, 30%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =497.2.

[1988] **단계 6: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-[5-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 134)의 합성:**

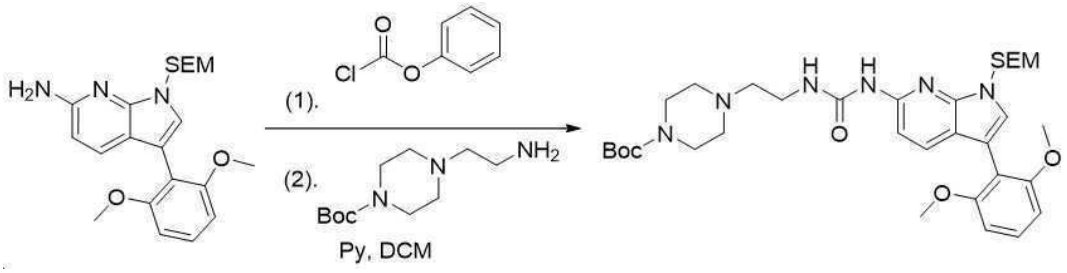


[1989]

[1990] CH_2Cl_2 (2.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-[5-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (70.0 mg, 0.14 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (2.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (0.1% FA), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 24% B에서 7분 후 32% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-[5-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (1.2 mg, 2%)를 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =367.3. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.87 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 2H), 7.73 - 7.70 (m, 2H), 5.05 - 4.82 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 1.70 - 1.60 (m, 1H), 1.23 - 1.13 (m, 1H).

[1991] ***실시예 S135. 화합물 135***

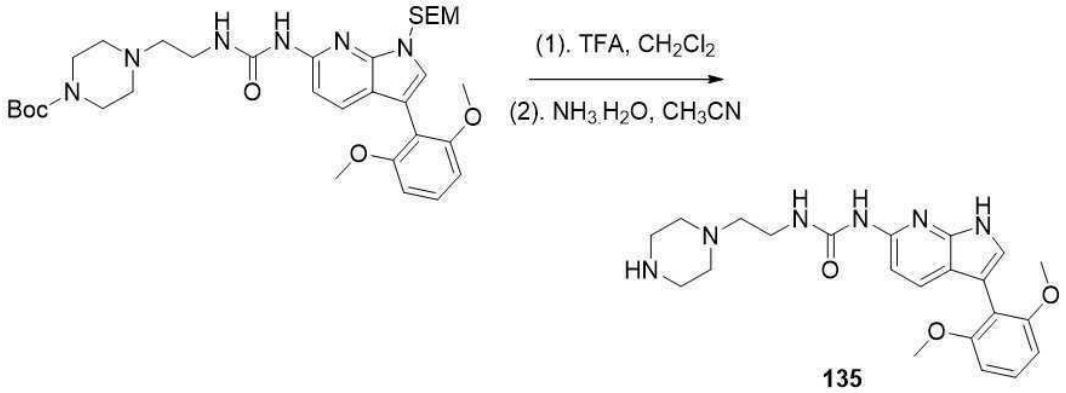
[1992] **단계 1: tert-부틸 4-[2-([[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일]아미노)에틸]피페라진-1-카르복실레이트의 합성:**



[1993]

[1994] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (110.0 mg, 0.28 mmol)의 용액에 피리딘 (87.1 mg, 1.10 mmol) 및 페닐 클로로포르메이트 (51.7 mg, 0.33 mmol)를 0℃에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 상기 혼합물에 피리딘 (2.0 mL) 및 tert-부틸 4-(2-아미노에틸)피페라진-1-카르복실레이트 (189.4 mg, 0.83 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (95/5, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-[2-([[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일]아미노)에틸]피페라진-1-카르복실레이트 (110.0 mg, 61%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =655.4.

[1995] **단계 2: 3-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-(피페라진-1-일)에틸]우레아 (화합물 135)의 합성:**

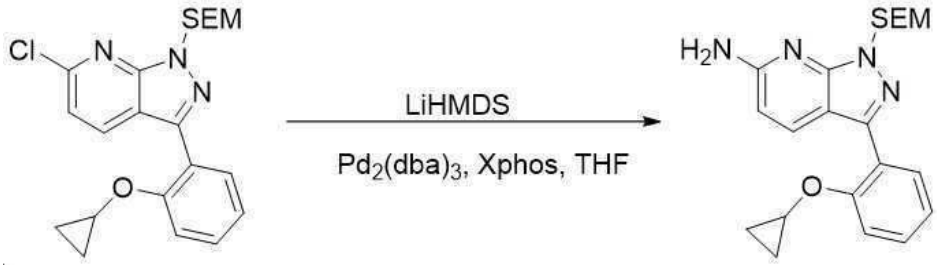


[1996]

[1997] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 tert-부틸 4-[2-([[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일]아미노)에틸]피페라진-1-카르복실레이트 (120.0 mg, 0.18 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 상기 잔류물에 ACN (3.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (3.0 mL)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼, 30X150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 32% B에서 8분 후 42% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 3-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-(피페라진-1-일)에틸]우레아 (24.6 mg, 31%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 425.3. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.30 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.73 - 2.70 (m, 4H), 2.46 - 2.37 (m, 6H).

[1998] ***실시예 S136. 화합물 136***

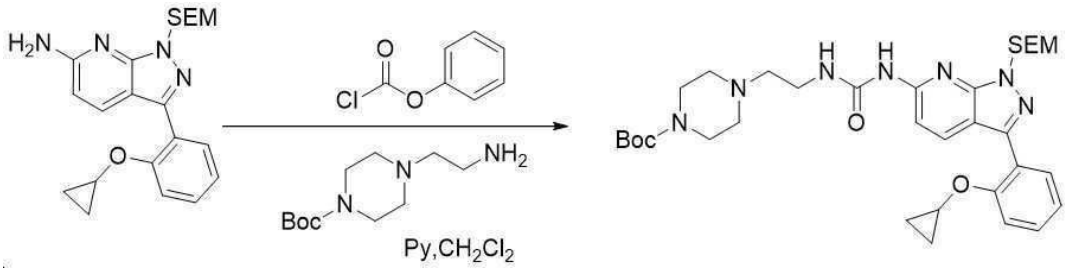
[1999] **단계 1: 3-(2-사이클로프로폭시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-아민의 합성:**



[2000]

[2001] THF (5.0 mL) 중 6-클로로-3-(2-사이클로프로폭시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘 (320.0 mg, 0.77 mmol)의 용액에 X-Phos (73.3 mg, 0.15 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (70.4 mg, 0.08 mmol) 및 LiHMDS (1.2 mL, 1 mol/L)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응을 물로 켄칭했다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (93/7, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(2-사이클로프로폭시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-아민 (120.0 mg, 39%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =397.2.

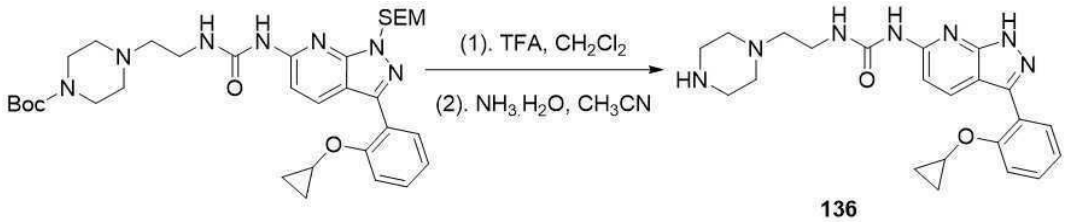
[2002] **단계 2: tert-부틸 4-[2-([[3-(2-사이클로프로폭시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]카르바모일]아미노)에틸]피페라진-1-카르복실레이트의 합성:**



[2003]

[2004] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 3-(2-사이클로프로폭시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-아민 (100.0 mg, 0.25 mmol)의 용액에 피리딘 (79.8 mg, 1.01 mmol) 및 페닐 클로로포르메이트 (47.4 mg, 0.30 mmol)를 0℃에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 상기 잔류물에 피리딘 (2.0 mL) 및 tert-부틸 4-(2-아미노에틸)피페라진-1-카르복실레이트 (173.5 mg, 0.76 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (94/6, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-[2-([[3-(2-사이클로프로폭시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]카르바모일]아미노)에틸]피페라진-1-카르복실레이트 (100.0 mg, 60%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =652.4.

[2005] **단계 3: 3-[3-(2-사이클로프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]-1-[2-(피페라진-1-일)에틸]우레아 (화합물 136)의 합성:**



136

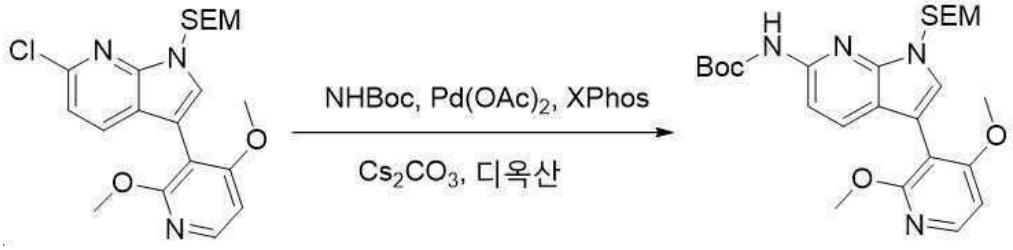
[2006]

[2007] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 tert-부틸 4-[2-([[3-(2-사이클로프로폭시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]카르바모일]아미노)에틸]피페라진-1-카르복실레이트 (80.0 mg, 0.12 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 상기 잔류물에

ACN (3.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (3.0 mL)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼, 19X250 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 47% B에서 9분 후 68% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 3-[3-(2-사이클로프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]-1-[2-(피페라진-1-일)에틸]우레아 (14.0 mg, 27%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 422.3. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 13.30 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.43 - 8.39 (m, 1H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.16 - 7.06 (m, 2H), 3.93 - 3.87 (m, 1H), 3.37 - 3.23 (s, 3H), 2.78 - 2.75 (m, 4H), 2.47 - 2.39 (m, 6H), 0.83 - 0.73 (m, 2H), 0.68 - 0.63 (m, 2H).

[2008] *실시예 S137. 화합물 137*

[2009] **단계 1: tert-부틸 N-[3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바메이트의 합성:**

[2010] 

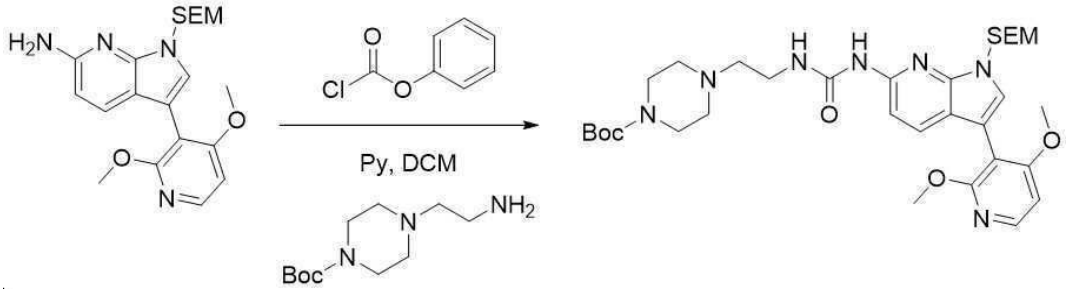
[2011] 디옥산 (5.0 mL) 중 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2,4-디메톡시피리딘 (600.0 mg, 1.43 mmol), Cs_2CO_3 (1.4 g, 4.28 mmol) 및 $BocNH_2$ (836.8 mg, 7.14 mmol)의 혼합물에 $Pd(OAc)_2$ (64.1 mg, 0.28 mmol) 및 X-Phos (272.4 mg, 0.57 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 N-[3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바메이트 (550.0 mg, 77%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =501.2.

[2012] **단계 2: 3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민의 합성:**

[2013] 

[2014] DCM (20.0 mL) 중 tert-부틸 N-[3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바메이트 (250.0 mg, 0.5 mmol) 및 포름산 (10.0 mL)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석했다. 포화 $NaHCO_3$ 용액을 사용하여 혼합물의 pH 값을 8로 조정한 후 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (200.0 mg, 조질)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =401.2.

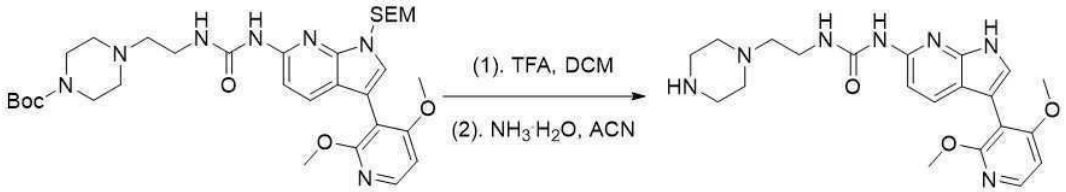
[2015] **단계 3: tert-부틸 4-[2-([[3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일]아미노)에틸]피페라진-1-카르복실레이트의 합성:**



[2016]

[2017] DCM (10.0 mL) 중 3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (100.0 mg, 0.25 mmol) 및 피리딘 (79.9 mg, 1.0 mmol)의 혼합물에 페닐 클로로포르메이트 (46.9 mg, 0.30 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 피리딘 (5.0 mL) 중 잔류물에 tert-부틸 4-(2-아미노에틸)피페라진-1-카르복실레이트 (343.5 mg, 1.50 mmol)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-[2-([[3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일]아미노)에틸]피페라진-1-카르복실레이트 (100.0 mg, 61%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =656.4.

[2018] **단계 4: 3-[3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-(피페라진-1-일)에틸]우레아 (화합물 137)의 합성:**



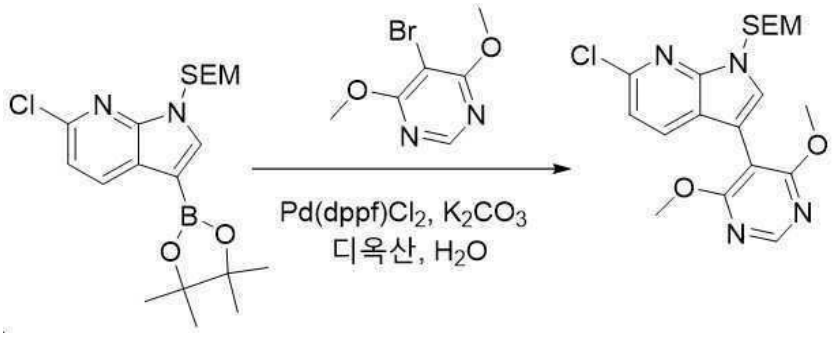
137

[2019]

[2020] CH_2Cl_2 (2.0 mL) 중 tert-부틸 4-[2-([[3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일]아미노)에틸]피페라진-1-카르복실레이트 (170.0 mg, 0.26 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (2.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (0.1% FA), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 24% B에서 7분 후 32% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 3-[3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-(피페라진-1-일)에틸]우레아 (13.2 mg, 11%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =426.2. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.74 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.09 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.66 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.48 - 6.44 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.61 - 3.56 (m, 2H), 3.07 - 3.02 (m, 4H), 2.76 - 2.64 (m, 6H).

[2021] ***실시예 S138. 화합물 138***

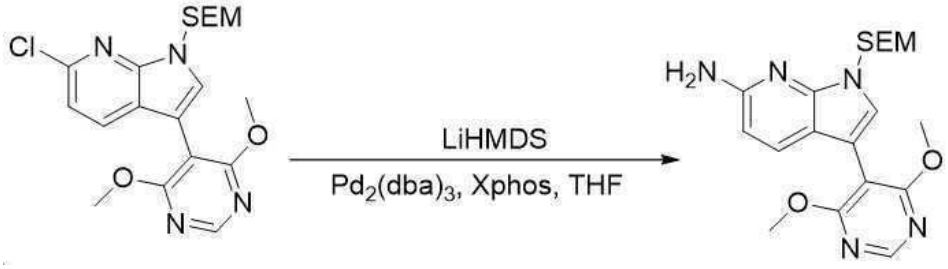
[2022] **단계 1: 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4,6-디메톡시피리미딘의 합성:**



[2023]

[2024] 1,4-디옥산/H_2O (20.0 mL/5.0 mL) 중 6-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (500.0 mg, 1.22 mmol)의 용액에 5-브로모-4,6-디메톡시피리미딘 (267.9 mg, 1.22 mmol), K_2CO_3 (507.1 mg, 3.67 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (89.4 mg, 0.12 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (5/1, v/v)를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제하여 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4,6-디메톡시피리미딘 (240.0 mg, 46%)을 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =421.1.

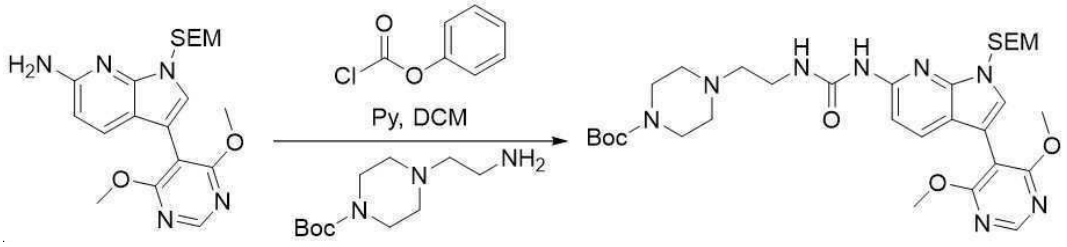
[2025] **단계 2: 3-(4,6-디메톡시피리미딘-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민의 합성:**



[2026]

[2027] THF (8.0 mL) 중 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4,6-디메톡시피리미딘 (110.0 mg, 0.26 mmol)의 용액에 XPhos (24.9 mg, 0.05 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (15.0 mg, 0.03 mmol) 및 LiHMDS (0.4 mL, 1 mol/L)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 65℃에서 0.5시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (3/1, v/v)를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-(4,6-디메톡시피리미딘-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (100.0 mg, 95%)을 황갈색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =402.2.

[2028] **단계 3: tert-부틸 4-[2-([[3-(4,6-디메톡시피리미딘-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일]아미노)에틸]피페라진-1-카르복실레이트의 합성:**

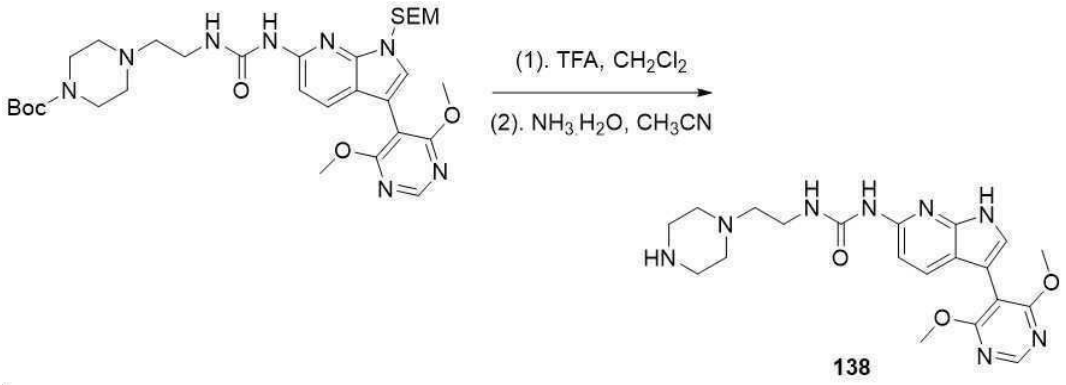


[2029]

[2030] DCM (10.0 mL) 중 3-(4,6-디메톡시피리미딘-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (180.0 mg, 0.45 mmol)의 용액에 피리딘 (143.6 mg, 1.79 mmol) 및 페닐 클로로포르메이트 (84.2 mg, 0.54 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 상기 잔류물에 tert-부틸 4-(2-아미노에틸)피페라진-1-카르복실레이트 (308.4 mg, 1.35 mmol) 및 피리딘 (10.0 mL)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생

성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 DCM/MeOH (20/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-[2-([[3-(4,6-디메톡시피리미딘-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일]아미노)에틸]피페라진-1-카르복실레이트 (200.0 mg, 67%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =657.3.

[2031] **단계 4: 3-[3-(4,6-디메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-(피페라진-1-일)에틸]우레아 (화합물 138)의 합성:**

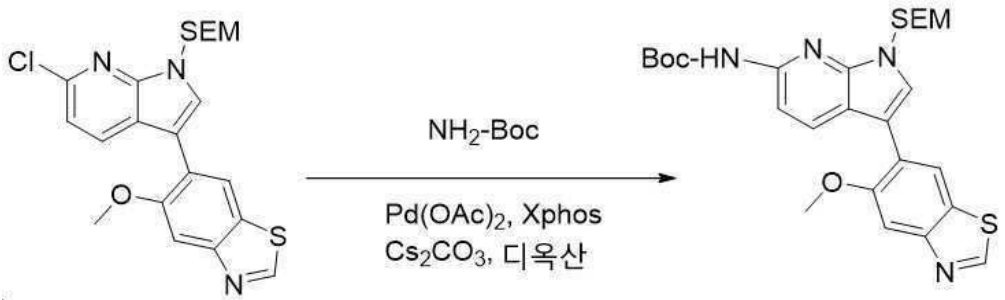


[2032]

[2033] DCM (3.0 mL) 중 tert-부틸 4-[2-([[3-(4,6-디메톡시피리미딘-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일]아미노)에틸]피페라진-1-카르복실레이트 (180.0 mg, 0.27 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (3.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3 \cdot H_2O$ (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30x150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 24% B에서 7분 후 34% B로, 254/220 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 3-[3-(4,6-디메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-(피페라진-1-일)에틸]우레아 (33.5 mg, 28%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =427.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.53 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 6H), 3.39 - 3.30 (m, 3H), 2.71 (s, 4H), 2.51 - 2.50 (m, 2H), 2.45 - 2.37 (m, 4H).

[2034] ***실시예 S139. 화합물 139***

[2035] **단계 1: tert-부틸 N-[3-(5-메톡시-1,3-벤조티아졸-6-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바메이트의 합성:**

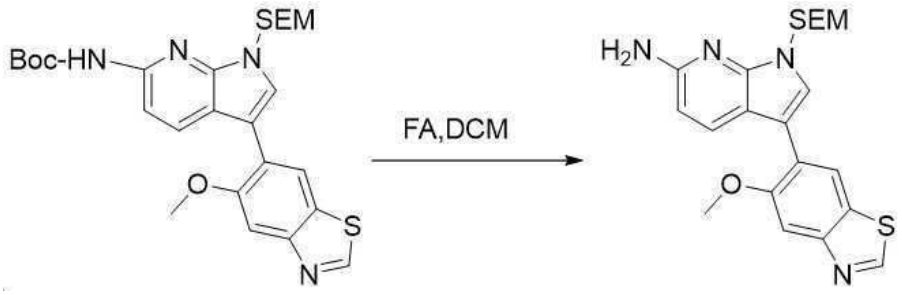


[2036]

[2037] 1,4-디옥산 (10.0 mL) 중 6-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-메톡시-1,3-벤조티아졸 (380.0 mg, 0.85 mmol)의 용액에 tert-부틸 카르바메이트 (139.7 mg, 1.19 mmol), Xphos (81.2 mg, 0.17 mmol), Cs_2CO_3 (694.0 mg, 2.13 mmol) 및 $Pd(OAc)_2$ (19.1 mg, 0.09 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다.

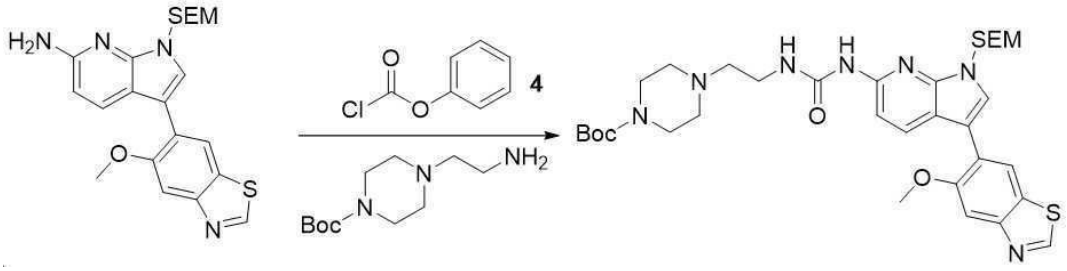
여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (7/3, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 N-[3-(5-메톡시-1,3-벤조티아졸-6-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바메이트 (420.0 mg, 93%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =527.2.

[2038] **단계 2: 3-(5-메톡시-1,3-벤조티아졸-6-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민의 합성:**

[2039] 

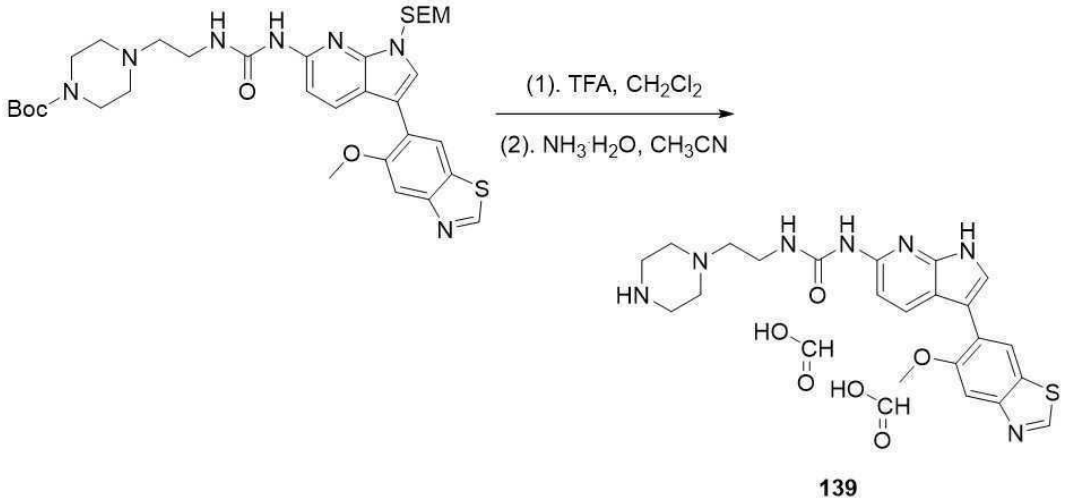
[2040] CH_2Cl_2 (10.0 mL) 중 tert-부틸 N-[3-(5-메톡시-1,3-벤조티아졸-6-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바메이트 (470.0 mg, 0.89 mmol)의 용액에 포름산 (FA, 10.0 mL)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, $NaHCO_3$ 용액을 사용하여 혼합물의 pH 값을 8로 조정했다. 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 3-(5-메톡시-1,3-벤조티아졸-6-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (380.0 mg, 조질)을 갈색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =427.2.

[2041] **단계 3: tert-부틸 4-[2-([[3-(5-메톡시-1,3-벤조티아졸-6-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일]아미노)에틸]피페라진-1-카르복실레이트의 합성:**

[2042] 

[2043] DCM (8.0 mL) 중 3-(5-메톡시-1,3-벤조티아졸-6-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (290.0 mg, 조질)의 용액에 피리딘 (215.1 mg, 2.72 mmol) 및 페닐 클로로포르메이트 (255.4 mg, 1.63 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 상기 혼합물에 tert-부틸 4-(2-아미노에틸)피페라진-1-카르복실레이트 (935.3 mg, 4.08 mmol) 및 피리딘 (8.0 mL)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (15/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-[2-([[3-(5-메톡시-1,3-벤조티아졸-6-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일]아미노)에틸]피페라진-1-카르복실레이트 (155.0 mg, 33%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =682.3.

[2044] **단계 4: 3-[3-(5-메톡시-1,3-벤조티아졸-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-(피페라진-1-일)에틸]우레아; 비스(포름산) (화합물 139)의 합성:**



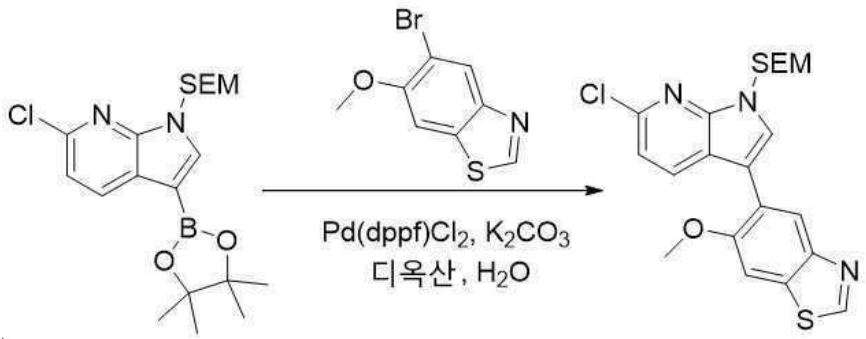
139

[2045]

[2046] CH_2Cl_2 (8.0 mL) 중 tert-부틸 4-[2-([[3-(5-메톡시-1,3-벤조티아졸-6-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일]아미노)에틸]피페라진-1-카르복실레이트 (155.0 mg, 0.23 mmol)의 용액에 TFA (8.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (8.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3 \cdot H_2O$ (8.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30x150 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (0.1% FA), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7% B에서 8분 후 20% B로; 254/220 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 3-[3-(5-메톡시-1,3-벤조티아졸-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-(피페라진-1-일)에틸]우레아; 비스(포름산) (12.9 mg, 9%)을 백색 반고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =452.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.58 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.37 - 3.32 (m, 2H), 3.02 - 2.91 (m, 4H), 2.67 - 2.55 (m, 5H).

[2047] *실시예 S140. 화합물 140*

[2048] **단계 1: 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-메톡시-1,3-벤조티아졸의 합성:**

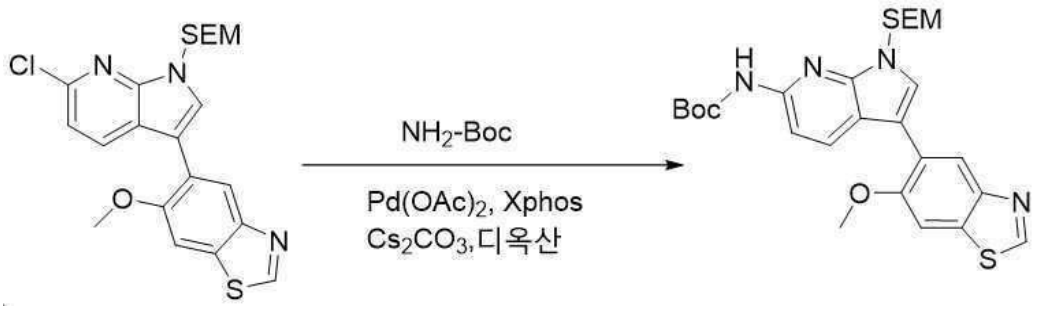


[2049]

[2050] 디옥산/H_2O (20.0 mL/4.0 mL) 중 6-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (500.0 mg, 1.22 mmol)의 용액에 5-브로모-6-메톡시-1,3-벤조티아졸 (298.6 mg, 1.22 mmol), K_2CO_3 (507.1 mg, 3.67 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (89.5 mg, 0.12 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (2/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-메

톡시-1,3-벤조티아졸 (250.0 mg, 48%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =446.1.

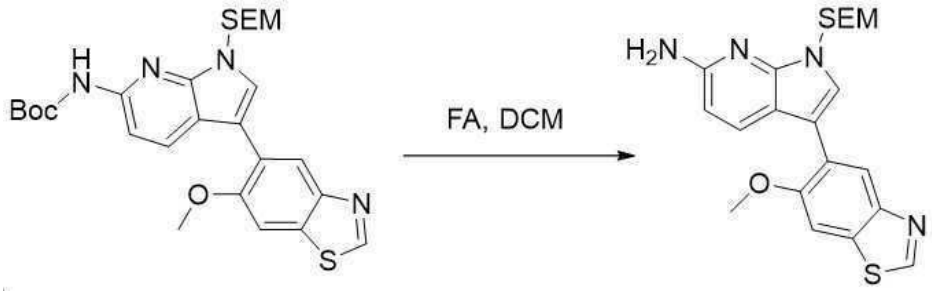
[2051] **단계 2: tert-부틸 N-[3-(6-메톡시-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바메이트의 합성:**



[2052]

[2053] 1,4-디옥산 (24.0 mL) 중 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-메톡시-1,3-벤조티아졸 (230.0 mg, 0.52 mmol)의 용액에 tert-부틸 카르바메이트 (84.6 mg, 0.72 mmol), XPhos (49.2 mg, 0.11 mmol), Cs_2CO_3 (420.0 mg, 1.29 mmol) 및 $Pd(OAc)_2$ (11.6 mg, 0.05 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 ACN/H_2O (1/3, v/v)를 사용한 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 N-[3-(6-메톡시-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바메이트 (160.0 mg, 59%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =527.2.

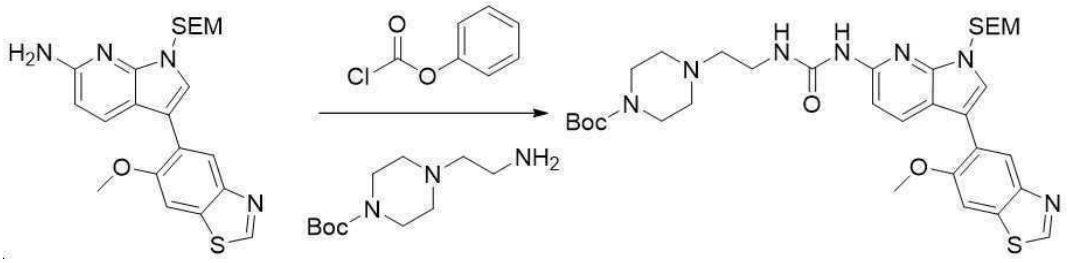
[2054] **단계 3: 3-(6-메톡시-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민의 합성:**



[2055]

[2056] DCM (15.0 mL) 중 tert-부틸 N-[3-(6-메톡시-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바메이트 (140.0 mg, 0.27 mmol)의 용액에 HCOOH (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석했다. 포화 $NaHCO_3$ 용액을 사용하여 혼합물의 pH 값을 8로 조정했다. 혼합물을 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공에서 증발시켜 3-(6-메톡시-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (110.0 mg, 조질)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =427.2.

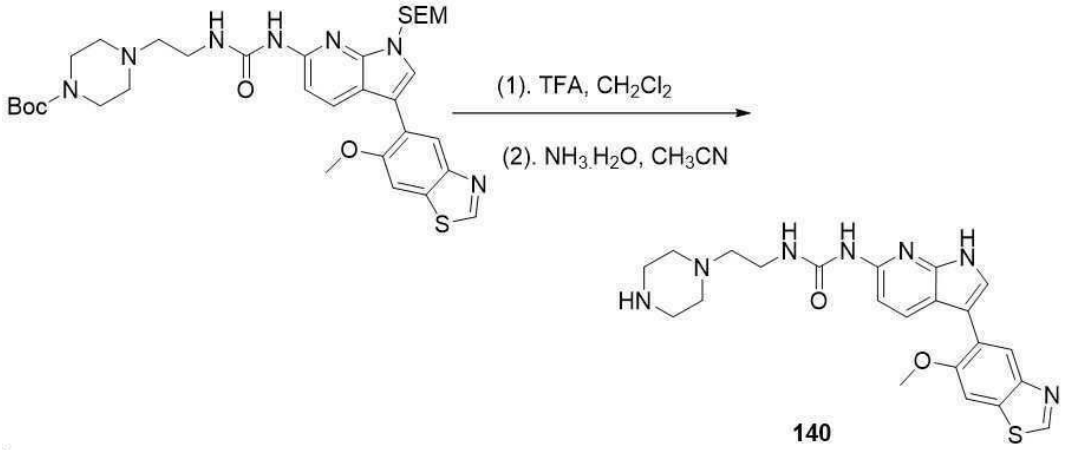
[2057] **단계 4: tert-부틸 4-[2-([[3-(6-메톡시-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일]아미노)에틸]피페라진-1-카르복실레이트의 합성:**



[2058]

[2059] DCM (8.0 mL) 중 3-(6-메톡시-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (80.0 mg, 조질)의 용액에 피리딘 (60.1 mg, 0.75 mmol) 및 페닐 클로로포르메이트 (35.2 mg, 0.23 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 피리딘 (8.0 mL) 중 잔류물에 tert-부틸 4-(2-아미노에틸)피페라진-1-카르복실레이트 (215.0 mg, 0.94 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 추가로 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-[2-([[3-(6-메톡시-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일]아미노)에틸]피페라진-1-카르복실레이트 (120.0 mg, 94%)를 갈색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =682.3.

[2060] **단계 5: 3-[3-(6-메톡시-1,3-벤조티아졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-(피페라진-1-일)에틸]우레아 (화합물 140)의 합성:**



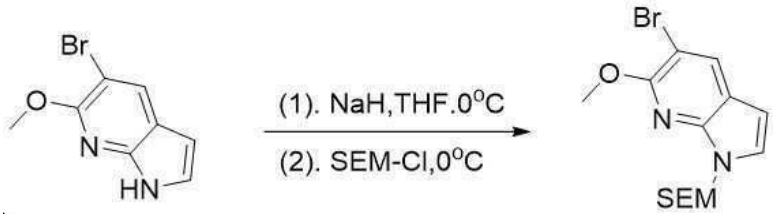
140

[2061]

[2062] CH_2Cl_2 (10.0 mL) 중 tert-부틸 4-[2-([[3-(6-메톡시-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일]아미노)에틸]피페라진-1-카르복실레이트 (120.0 mg, 0.18 mmol)의 용액에 TFA (10.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (10.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (10.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 컬럼: (XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 12% B에서 9분 후 42% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 3-[3-(6-메톡시-1,3-벤조티아졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-(피페라진-1-일)에틸]우레아 (22.4 mg, 28%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =452.3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.09 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.02 - 8.00 (m, 1H), 7.74 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.57 - 3.49 (m, 2H), 2.94 - 2.92 (m, 4H), 2.79 - 2.60 (m, 6H).

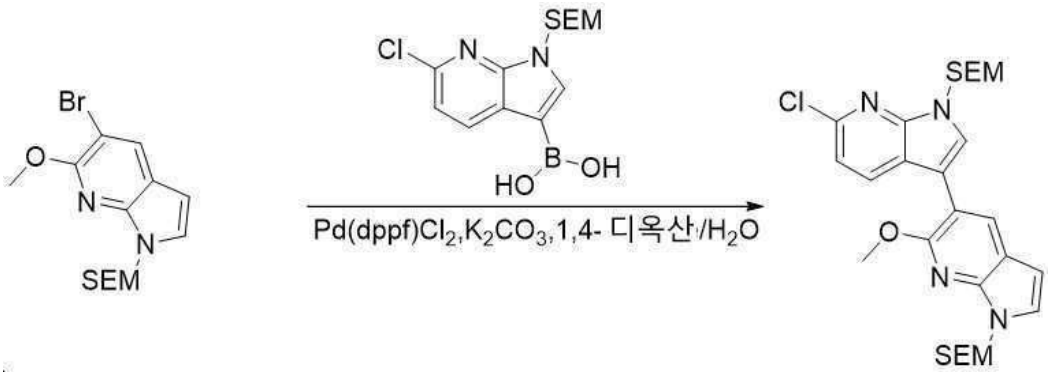
[2063] ***실시예 S141. 화합물 141***

[2064] **단계 1: 5-브로모-6-메톡시-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성:**

[2065] 

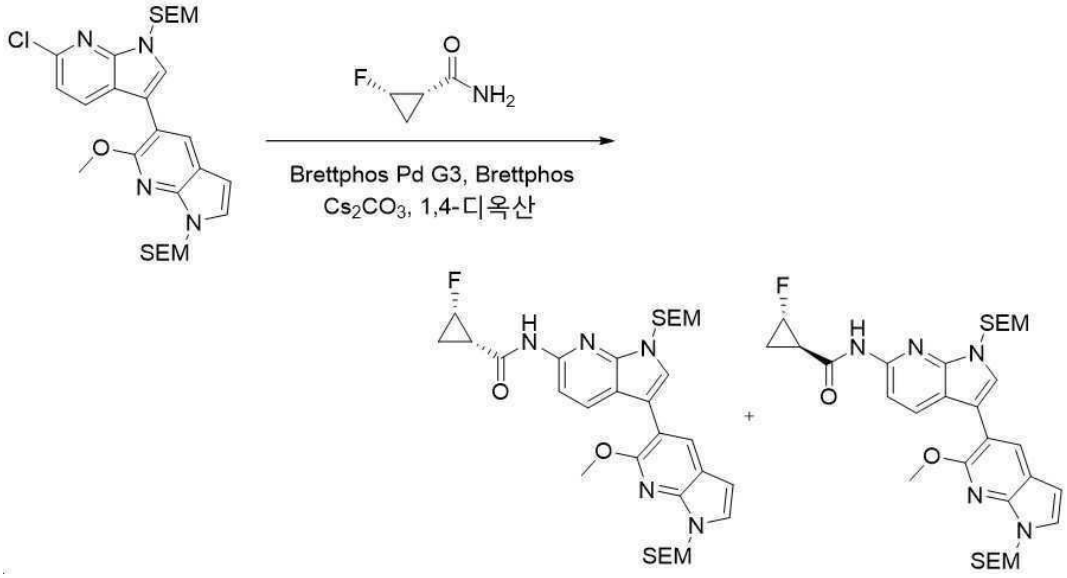
[2066] THF (5.0 mL) 중 5-브로모-6-메톡시-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (500.0 mg, 2.20 mmol) 의 용액에 NaH (158.5 mg, 60%)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 N_2 하에 교반했다. 그 다음 SEM-Cl (440.5 mg, 2.64 mmol)를 혼합물에 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 추가로 1시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (93/7, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-6-메톡시-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (620.0 mg, 80%)을 담황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =357.1.

[2067] **단계 2: 6-클로로-6'-메톡시-1,1'-비스((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H,1'H-3,5'-바이피롤로[2,3-b]피리딘의 합성:**

[2068] 

[2069] 1,4-디옥산/H_2O (10.0/2.0 mL) 중 5-브로모-6-메톡시-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (320.0 mg, 0.90 mmol)의 용액에 (6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)보론산 (366.1 mg, 0.90 mmol), K_2CO_3 (371.3 mg, 2.69 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (65.5 mg, 0.09 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (93/7, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-6'-메톡시-1,1'-bis ((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H,1'H-3,5'-바이피롤로[2,3-b]피리딘 (210.0 mg, 41%)을 담황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =559.2.

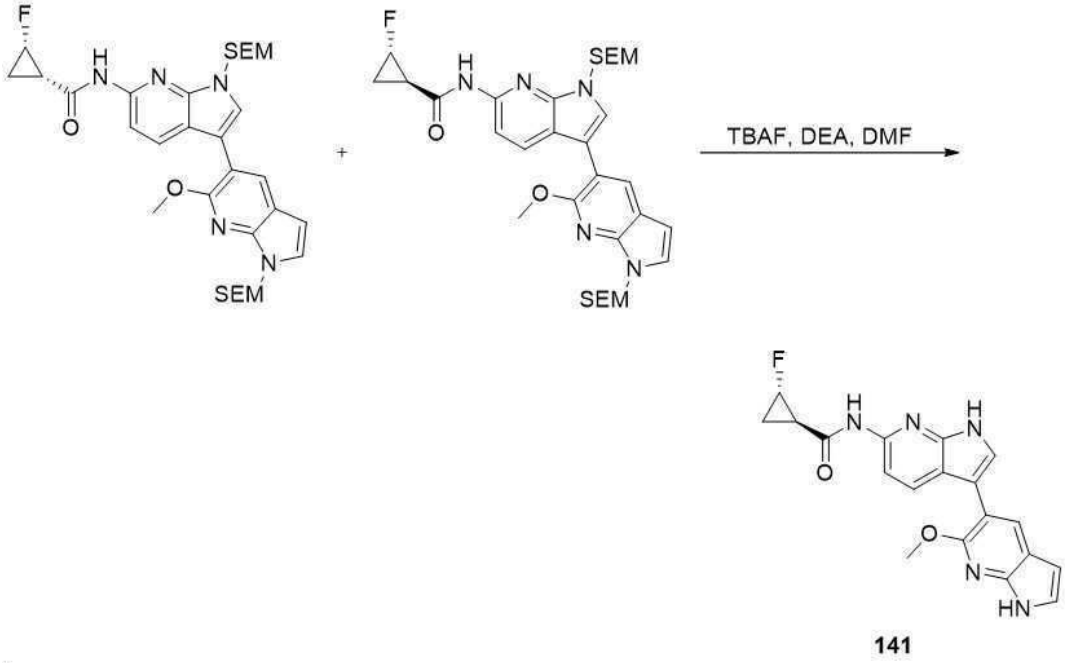
[2070] **단계 3: (1S,2S)-2-플루오로-N-(6'-메톡시-1,1'-비스((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H,1'H-[3,5'-바이피롤로[2,3-b]피리딘]-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드와 (1R,2S)-2-플루오로-N-(6'-메톡시-1,1'-비스((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H,1'H-[3,5'-바이피롤로[2,3-b]피리딘]-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 혼합물의 합성:**



[2071]

[2072] 1,4-디옥산 (10.0 mL) 중 6-클로로-6'-메톡시-1,1'-bis ((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H,1'H-3,5'-바이피롤로[2,3-b]피리딘 (210.0 mg, 0.38 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (193.6 mg, 1.87 mmol), Cs_2CO_3 (367.0 mg, 1.13 mmol), BrettPhos (40.3 mg, 0.08 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (34.0 mg, 0.04 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (83/17, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(6'-메톡시-1,1'-비스((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H,1'H-[3,5'-바이피롤로[2,3-b]피리딘]-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드와 (1R,2S)-2-플루오로-N-(6'-메톡시-1,1'-비스((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H,1'H-[3,5'-바이피롤로[2,3-b]피리딘]-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (110.0 mg, 49%)의 혼합물을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =626.3.

[2073] **단계 4: (1R,2S)-2-플루오로-N-(6'-메톡시-1H,1'H-[3,5'-바이피롤로[2,3-b]피리딘]-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 141)의 합성:**



141

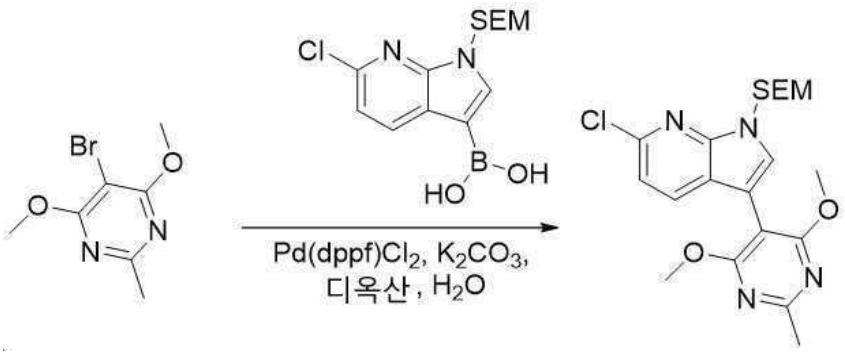
[2074]

[2075] DMF (2.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-(6'-메톡시-1,1'-비스((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H,1'H-[3,5'-바

이피롤로[2,3-b]피리딘]-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드와 (1R,2S)-2-플루오로-N-(6'-메톡시-1,1'-비스((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H,1'H-[3,5'-바이피롤로[2,3-b]피리딘]-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (50.0 mg, 0.08 mmol)의 혼합물의 용액에 TBAF (62.7 mg, 0.24 mmol) 및 DEA (24.1 mg, 0.40 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (50/50, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제한후 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30x150 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (0.1% FA), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 30% B에서 11분 후 40% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1R,2S)-2-플루오로-N-(6'-메톡시-1H,1'H-[3,5'-바이피롤로[2,3-b]피리딘]-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (3.1 mg, 10%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =366.1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.56 - 11.46 (m, 2H), 10.76 (s, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 2H), 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.22 - 7.20 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.01 - 4.79 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 1.57 - 1.45 (m, 1H), 1.31 - 1.20 (m, 1H).

[2076] *실시예 S142. 화합물 142*

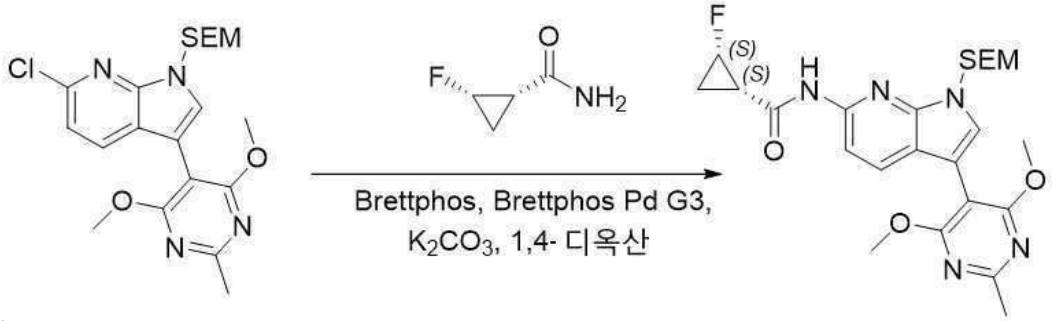
[2077] **단계 1: 6-클로로-3-(4,6-디메톡시-2-메틸피리미딘-5-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성:**



[2078]

[2079] 디옥산/H_2O (16.0/4.0 mL) 중 5-브로모-4,6-디메톡시-2-메틸피리미딘 (400.0 mg, 1.72 mmol)의 용액에 (6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)보론산 (560.6 mg, 1.72 mmol), K_2CO_3 (711.6 mg, 5.15 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (125.6 mg, 0.17 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (3/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-(4,6-디메톡시-2-메틸피리미딘-5-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (270.0 mg, 20%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 435.2.

[2080] **단계 2: (1S,2S)-N-(3-(4,6-디메톡시-2-메틸피리미딘-5-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**

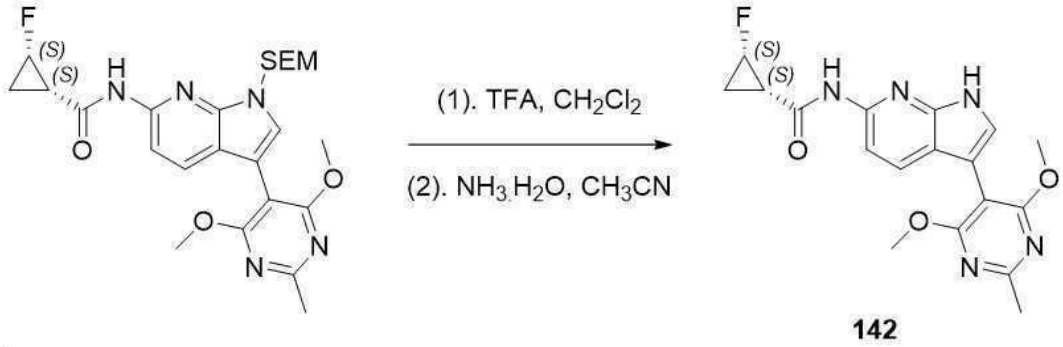


[2081]

[2082] 1,4-디옥산 (5.0 mL) 중 6-클로로-3-(4,6-디메톡시-2-메틸피리미딘-5-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-

1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (100.0 mg, 0.23 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (118.5 mg, 1.15 mmol), K_2CO_3 (95.3 mg, 0.69 mmol), Brettphos (24.7 mg, 0.05 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (20.8 mg, 0.02 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-N-(3-(4,6-디메톡시-2-메틸피리미딘-5-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (60.0 mg, 52%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =502.2.

[2083] **단계 3: (1S,2S)-N-(3-(4,6-디메톡시-2-메틸피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 142)의 합성:**



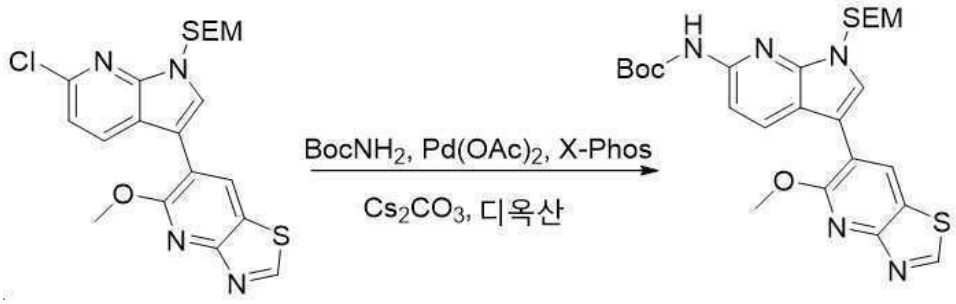
142

[2084]

[2085] CH_2Cl_2 (2.0 mL) 중 (1S,2S)-N-(3-(4,6-디메톡시-2-메틸피리미딘-5-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (50.0 mg, 0.10 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (2.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3 \cdot H_2O$ (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 36%에서 8분 후 46%로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-N-(3-(4,6-디메톡시-2-메틸피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (13.6 mg, 36%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =372.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.59 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.05 - 4.78 (m, 1H), 3.88 (s, 6H), 2.52 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 1H), 1.72 - 1.60 (m, 1H), 1.25 - 1.08 (m, 1H).

[2086] ***실시예 S143. 화합물 143***

[2087] **단계 1: tert-부틸 N-(3-[5-메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)카르바메이트의 합성:**

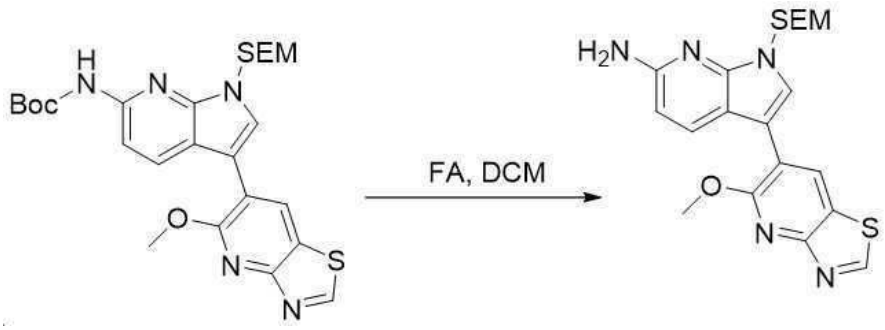


[2088]

[2089] 디옥산 (5.0 mL) 중 6-클로로-3-[5-메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메

틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (300.0 mg, 0.67 mmol), $BocNH_2$ (235.8 mg, 2.01 mmol) 및 Cs_2CO_3 (655.9 mg, 2.01 mmol)의 혼합물에 $Pd(OAc)_2$ (15.1 mg, 0.07 mmol) 및 X-Phos (63.9 mg, 0.14 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 N-(3-[5-메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)카르바메이트 (330.0 mg, 93%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =528.2.

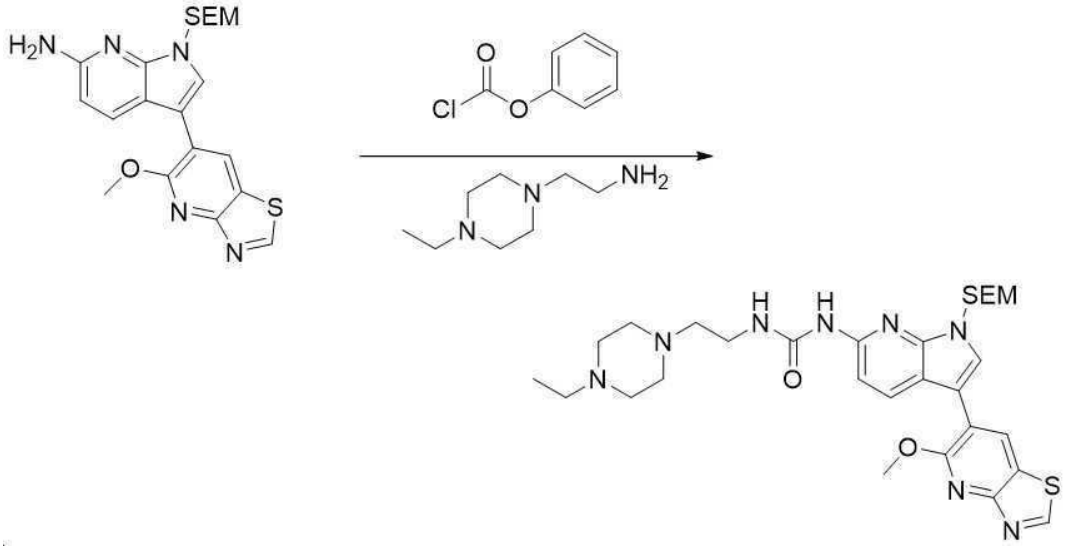
[2090] **단계 2: 3-(5-메톡시티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민의 합성:**



[2091]

[2092] DCM (20.0 mL) 중 tert-부틸 N-(3-[5-메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)카르바메이트 (300.0 mg, 0.57 mmol) 및 포름산 (10.0 mL)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, $NaHCO_3$ 용액을 사용하여 혼합물의 pH 값을 7로 조정했다. 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 3-(5-메톡시티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (200.0 mg, 조질)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =428.1.

[2093] **단계 3: 1-(2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸)-3-(3-(5-메톡시티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)우레아의 합성:**

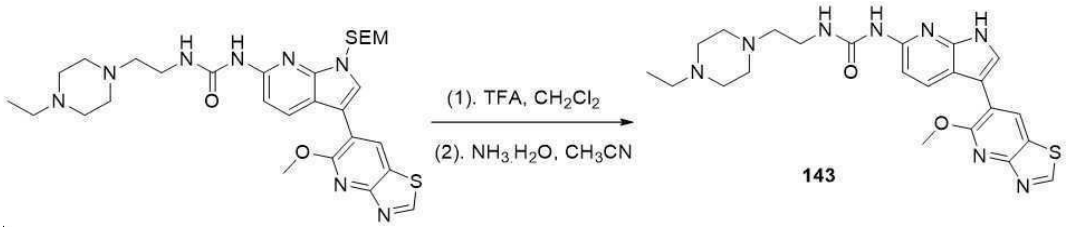


[2094]

[2095] DCM (2.0 mL) 중 3-[5-메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (100.0 mg, 0.23 mmol) 및 피리딘 (74.0 mg, 0.94 mmol)의 혼합물에 페닐 클로로포르메이트 (73.2 mg, 0.46 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 증발시켰다. 상기 잔류물에 피리딘 (4.0 mL) 및 2-(4-에틸피페라진-1-일)에탄아민 (183.9 mg, 1.17 mmol)을 첨가

했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/5, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-(2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸)-3-(3-(5-메톡시티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)우레아 (35.0 mg, 25%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =611.3.

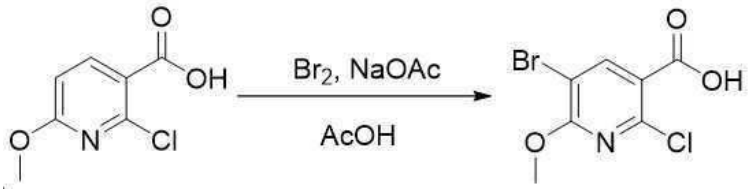
[2096] **단계 4: 1-(2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸)-3-(3-(5-메톡시티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)우레아 (화합물 143)의 합성:**

[2097] 

[2098] CH_2Cl_2 (2.0 mL) 중 1-(2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸)-3-(3-(5-메톡시티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)우레아 (35.0 mg, 0.06 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물에 CH_3CN (2.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30X150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (0.1% FA), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 26% B에서 7분 후 35% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 1-(2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸)-3-(3-(5-메톡시티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)우레아 (3.8 mg, 13%)를 담황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =481.4. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.38 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.58 - 3.55 (m, 2H), 2.94 - 2.84 (m, 4H), 2.82 - 2.74 (m, 8H), 1.25 - 1.21 (m, 3H).

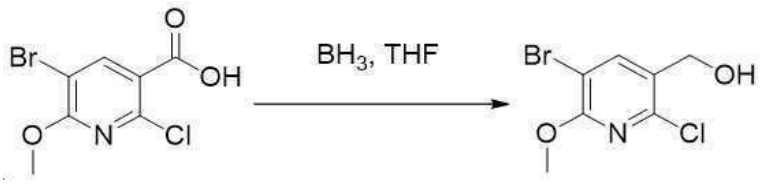
[2099] ***실시예 S144. 화합물 144***

[2100] **단계 1: 5-브로모-2-클로로-6-메톡시피리딘-3-카르복실산의 합성:**

[2101] 

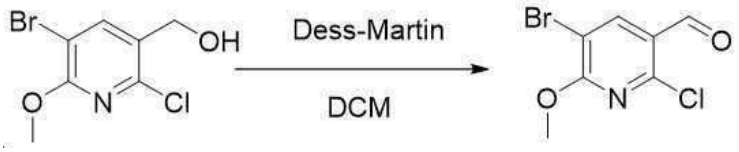
[2102] AcOH (50.0 mL) 중 2-클로로-6-메톡시피리딘-3-카르복실산 (5.0 g, 26.6 mmol) 및 NaOAc (4.3 g, 53.27 mmol)의 혼합물에 Br_2 (17.04 g, 106.62 mmol)를 실온에서 적가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응을 실온에서 물로 켄칭한 후 여과했다. 고체를 물 및 석유 에테르로 세척하여 5-브로모-2-클로로-6-메톡시피리딘-3-카르복실산 (2.0 g, 조질)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =265.9

[2103] **단계 2: (5-브로모-2-클로로-6-메톡시피리딘-3-일)메탄올의 합성:**

[2104] 

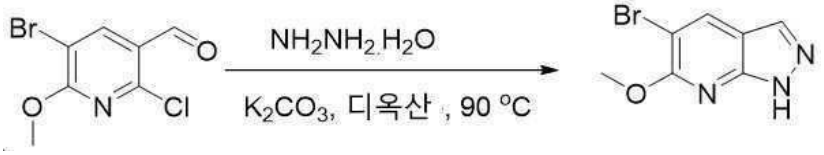
[2105] BH_3.THF (30.0 mL, 1 mol/L) 중 5-브로모-2-클로로-6-메톡시피리딘-3-카르복실산 (2.0 g, 7.50 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 MeOH로 켄칭한 후 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (5/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (5-브로모-2-클로로-6-메톡시피리딘-3-일)메탄올 (1.4 g, 73%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =251.9.

[2106] **단계 3: 5-브로모-2-클로로-6-메톡시피리딘-3-카르브알데하이드의 합성:**

[2107] 

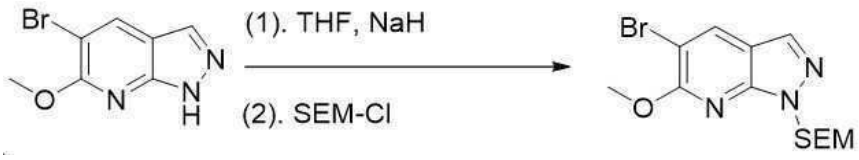
[2108] DCM (20.0 mL) 중 (5-브로모-2-클로로-6-메톡시피리딘-3-일)메탄올 (1.4 g, 5.54 mmol)의 용액에 Dess-Martin 시약 (2.3 g, 5.54 mmol)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (5/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-2-클로로-6-메톡시피리딘-3-카르브알데하이드 (1.2 g, 86%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$= 249.9.

[2109] **단계 4: 5-브로모-6-메톡시-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 합성:**

[2110] 

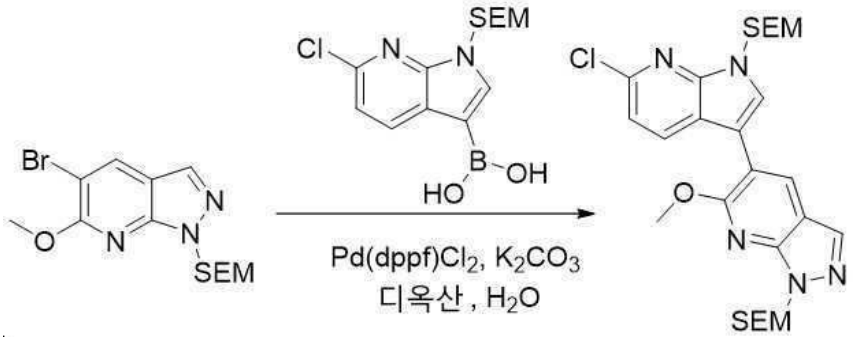
[2111] 디옥산 (5.0 mL) 중 5-브로모-2-클로로-6-메톡시피리딘-3-카르브알데하이드 (400.0 mg, 1.59 mmol) 및 K_2CO_3 (882.8 mg, 6.38 mmol)의 혼합물에 $NH_2NH_2.H_2O$ (2.3 g, 80%)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (5/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-6-메톡시-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (130.0 mg, 35%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$=228.0.

[2112] **단계 5: 5-브로모-6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘의 합성:**

[2113] 

[2114] THF (2.0 mL) 중 5-브로모-6-메톡시-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (130.0 mg, 0.57 mmol)의 용액에 NaH (27.3 mg, 60%)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 N_2 하에 교반했다. 그 다음 SEM-Cl (142.5 mg, 0.85 mmol)를 혼합물에 0℃에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액으로 켄칭한 후 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (5/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘 (200.0 mg, 97%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$=358.1.

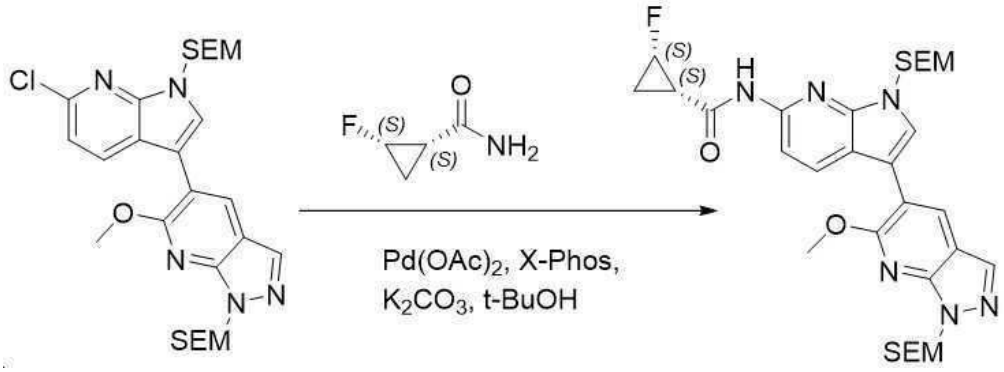
[2115] **단계 6: 6-클로로-3-(6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘의 합성:**



[2116]

[2117] 디옥산/H_2O (5.0/0.5 mL) 중 5-브로모-6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘 (200.0 mg, 0.55 mmol)의 용액에 6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일보론산 (182.3 mg, 0.55 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (40.8 mg, 0.05 mmol) 및 K_2CO_3 (231.4 mg, 1.67 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (2/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-(6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (150.0 mg, 47%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$=560.2.

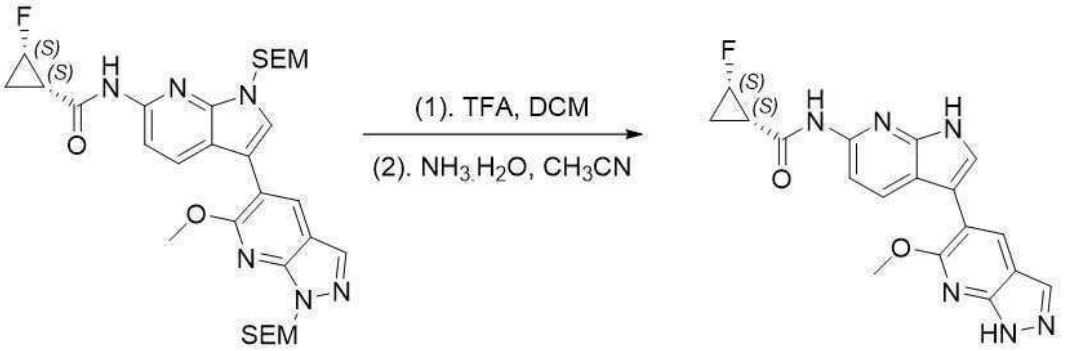
[2118] **단계 7: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[2119]

[2120] BuOH (5.0 mL) 중 6-클로로-3-(6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (110.0 mg, 0.19 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (101.2 mg, 0.98 mmol), Pd($OAc)_2$ (4.4 mg, 0.02 mmol), K_2CO_3 (81.4 mg, 0.58 mmol) 및 Xphos (18.7 mg, 0.03 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (2/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (65.0 mg, 52%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$=627.3

[2121] **단계 8: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-[6-메톡시-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 144)의 합성:**



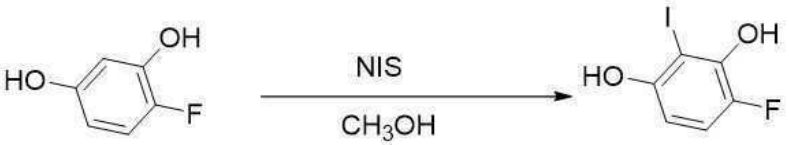
144

[2122]

[2123] DCM (3.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(6-메톡시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (110.0 mg, 0.17 mmol)의 용액에 TFA (1.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (2.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: YMC-Actus Triart C18 30x250 mm,5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 24% B에서 9분 후 42% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-[6-메톡시-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일) 사이클로프로판-1-카르복스아미드 (6.0 mg, 9%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 367.1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 13.36 (s, 1H), 11.63 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 - 7.90 (m, 3H), 7.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.07-4.80 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.44 - 2.31 (m, 1H), 1.73 - 1.60 (m, 1H), 1.24 - 1.12 (m, 1H).

[2124] *실시예 S145. 화합물 145*

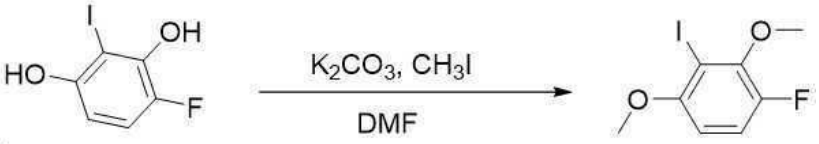
[2125] **단계 1: 4-플루오로-2-요오도벤젠-1,3-디올의 합성:**



[2126]

[2127] CH_3OH (100.0 mL) 중 4-플루오로벤젠-1,3-디올 (10.0 g, 78.06 mmol)의 용액에 NIS (8.8 g, 39.03 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 16 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응을 0℃에서 포화 $Na_2S_2O_3$ 용액으로 켄칭했다. 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (93/7, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-플루오로-2-요오도벤젠-1,3-디올 (9.7 g, 49%)을 백색 고체로 수득했다.

[2128] **단계 2: 1-플루오로-3-요오도-2,4-디메톡시벤젠의 합성:**

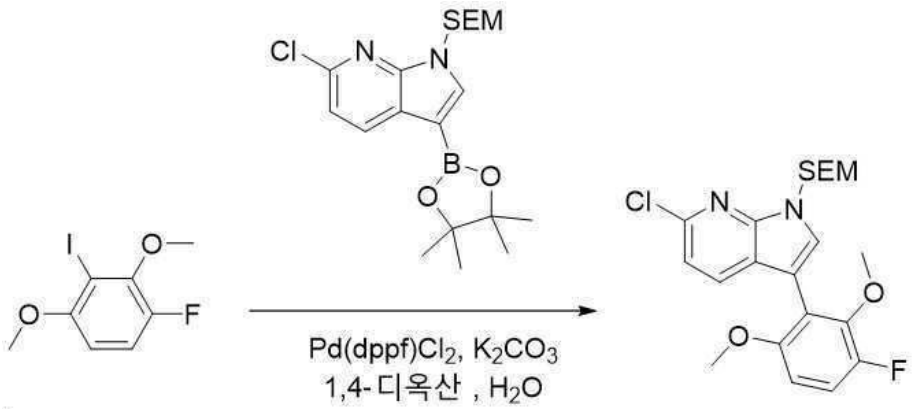


[2129]

[2130] DMF (20.0 mL) 중 4-플루오로-2-요오도벤젠-1,3-디올 (9.7 g, 38.19 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (15.8 g, 114.32 mmol) 및 CH_3I (11.9 g, 83.63 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반

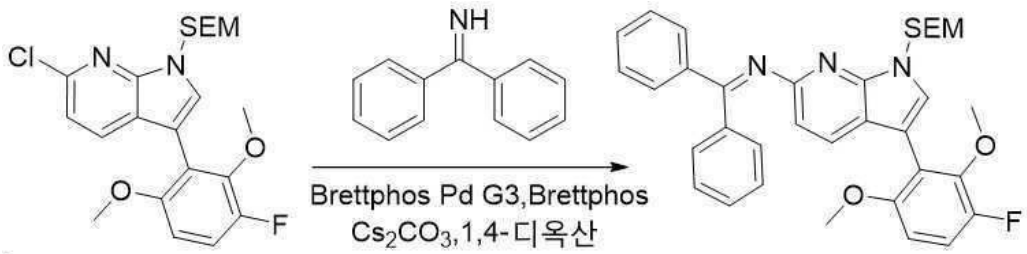
했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (100/0, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-플루오로-3-요오도-2,4-디메톡시벤젠 (5.8 g, 54%)을 백색 고체로 수득했다.

[2131] **단계 3: 6-클로로-3-(3-플루오로-2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘의 합성:**

[2132] 

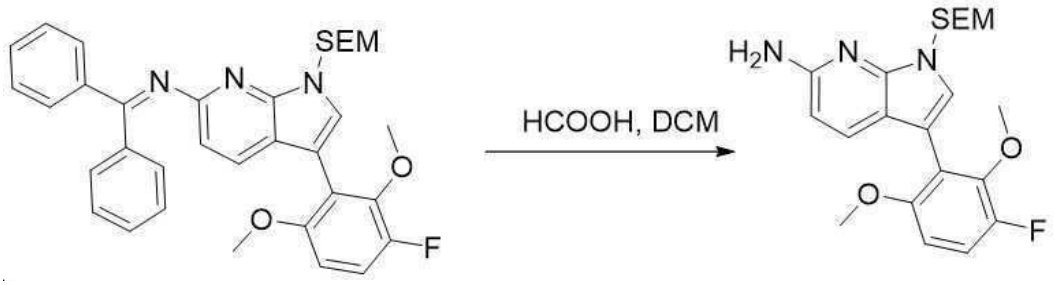
[2133] 1,4-디옥산/H_2O (5.0/1.0 mL) 중 1-플루오로-3-요오도-2,4-디메톡시벤젠 (2.0 g, 7.09 mmol)의 용액에 6-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (3.5 g, 8.51 mmol), K_2CO_3 (2.9 g, 21.27 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (518.8 mg, 0.71 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (94/6, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-(3-플루오로-2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (2.3 g, 74%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =437.1.

[2134] **단계 4: N-(3-(3-플루오로-2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1,1-디페닐메탄이민의 합성:**

[2135] 

[2136] 1,4-디옥산 (5.0 mL) 중 6-클로로-3-(3-플루오로-2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (500.0 mg, 1.14 mmol)의 용액에 디페닐메탄이민 (622.1 mg, 3.43 mmol), Cs_2CO_3 (1.1 g, 3.43 mmol), BrettPhos (122.8 mg, 0.23 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (103.7 mg, 0.11 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (56/44, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-(3-(3-플루오로-2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1,1-디페닐메탄이민 (200.0 mg, 30%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =582.3.

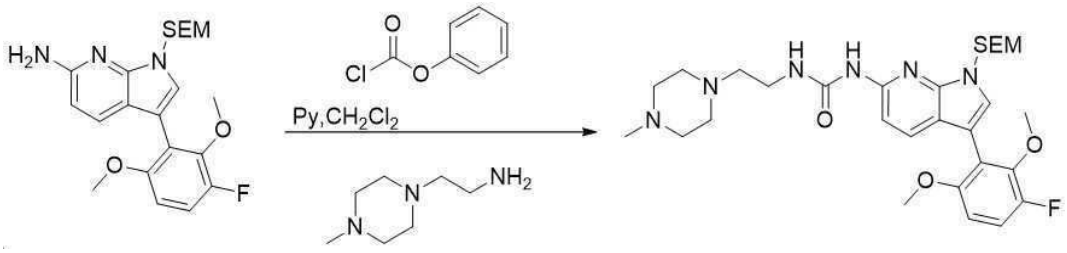
[2137] **단계 5: 3-(3-플루오로-2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민의 합성:**



[2138]

[2139] DCM (5.0 mL) 중 N-[3-(3-플루오로-2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1,1-디페닐메탄이민 (200.0 mg, 0.34 mmol)의 용액에 HCOOH (0.5 ml)을 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (47/53, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(3-플루오로-2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (100.0 mg, 69%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =418.2.

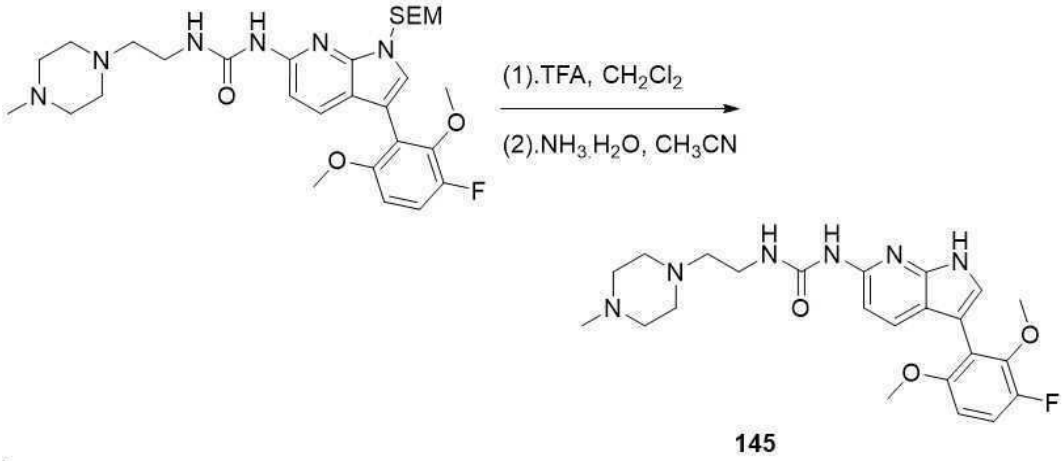
[2140] **단계 6: 3-[3-(3-플루오로-2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]우레아의 합성:**



[2141]

[2142] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 3-(3-플루오로-2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (100.0 mg, 0.24 mmol)의 용액에 피리딘 (75.7 mg, 0.96 mmol) 및 페닐 클로로포르메이트 (37.5 mg, 0.24 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 피리딘 (5.0 mL) 중 상기 혼합물에 2-(4-메틸피페라진-1-일)에탄아민 (137.4 mg, 0.96 mmol)을 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 추가로 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (88/12, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-[3-(3-플루오로-2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]우레아 (100.0 mg, 71%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =587.3.

[2143] **단계 7: 3-[3-(3-플루오로-2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]우레아 (화합물 145)의 합성:**



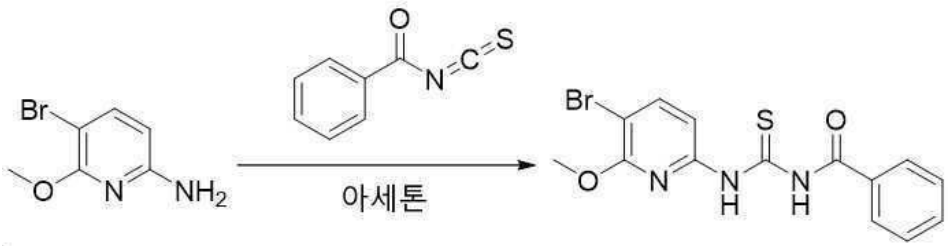
145

[2144]

[2145] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 3-[3-(3-플루오로-2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]우레아 (140.0 mg, 0.24 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (2.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3 \cdot H_2O$ (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XSelect CSH 플루오로 페닐, 30 X 250 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: MeOH-----분취; 유속: 25 mL/분; 구배: 63% B에서 7분 후 87% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 3-[3-(3-플루오로-2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]우레아 (27.4 mg, 25%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =457.3. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.18 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 6.69 - 6.66 (m, 1H), 6.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.64 - 3.61 (m, 5H), 2.90 - 2.78 (m, 6H), 2.64 - 2.61 (m, 4H), 2.41 (s, 3H).

[2146] *실시예 S146. 화합물 146*

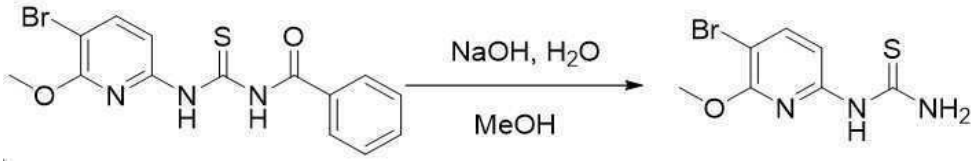
[2147] **단계 1: 1-벤조일-3-(5-브로모-6-메톡시피리딘-2-일)티오우레아의 합성:**



[2148]

[2149] 아세톤 (40.0 mL) 중 5-브로모-6-메톡시피리딘-2-아민 (3.0 g, 14.77 mmol)의 용액에 벤조일 이소티오시아네이트 (2.9 g, 17.73 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 30분 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축하여 1-벤조일-3-(5-브로모-6-메톡시피리딘-2-일)티오우레아 (5.7 g, 조질)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =366.0.

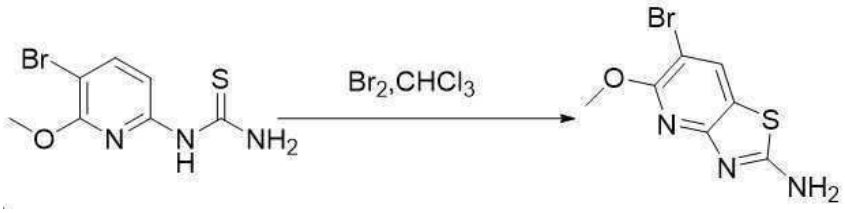
[2150] **단계 2: 5-브로모-6-메톡시피리딘-2-일티오우레아의 합성:**



[2151]

[2152] MeOH/H_2O (20.0/10.0 mL) 중 1-벤조일-3-(5-브로모-6-메톡시피리딘-2-일)티오우레아 (5.2 g, 조질)의 용액에 NaOH (1.1 g, 28.54 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 5-브로모-6-메톡시피리딘-2-일 티오우레아 (3.5 g, 조질)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =262.0.

[2153] **단계 3: 6-브로모-5-메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-아민의 합성:**



[2154]

[2155] $CHCl_3$ (15.0 mL) 중 5-브로모-6-메톡시피리딘-2-일티오우레아 (1.5 g, 조질)의 용액에 Br_2 (0.9 g, 5.72 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응을 포화 NH_4Cl (aq.)로 켄칭하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (88/12, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-브로모-5-메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-아민 (690.0 mg, 46%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =259.9.

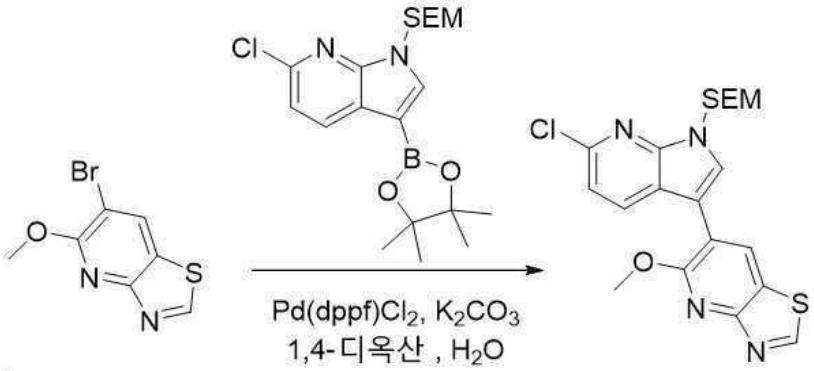
[2156] **단계 4: 6-브로모-5-메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘의 합성:**



[2157]

[2158] THF (10.0 mL) 중 6-브로모-5-메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-아민 (690.0 mg, 2.65 mmol)의 용액에 DMSO (18.6 mg, 0.24 mmol) 및 t-BuONO (410.3 mg, 3.98 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 30℃에서 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (92/8, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-브로모-5-메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘 (120.0 mg, 18%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =244.9.

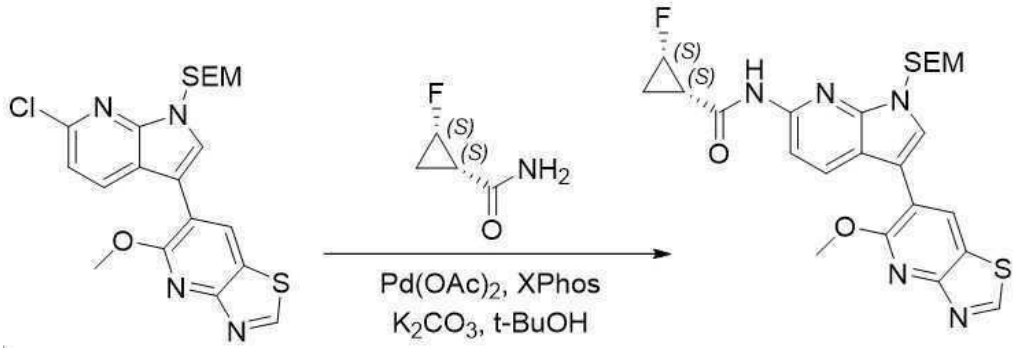
[2159] **단계 5: 6-클로로-3-[5-메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘의 합성:**



[2160]

[2161] 1,4-디옥산/H_2O (5.0/1.0 mL) 중 6-브로모-5-메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘 (120.0 mg, 0.49 mmol)의 용액에 6-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (240.2 mg, 0.58 mmol), K_2CO_3 (203.0 mg, 1.46 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (79.5 mg, 0.05 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (65/35, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-[5-메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (130.0 mg, 32%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =447.1.

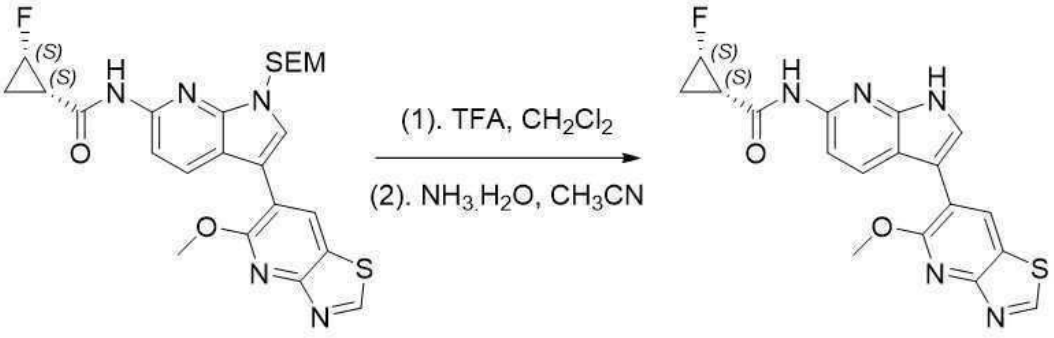
[2162] **단계 6: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-[5-메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[2163]

[2164] t-BuOH (5.0 mL) 중 6-클로로-3-[5-메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (100.0 mg, 0.22 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (115.3 mg, 1.12 mmol), XPhos (21.3 mg, 0.04 mmol), K_2CO_3 (92.7 mg, 0.61 mmol) 및 $Pd(OAc)_2$ (5.0 mg, 0.02 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (65/35, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-[5-메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (47.0 mg, 41%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =514.2.

[2165] **단계 7: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-[5-메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 146)의 합성:**



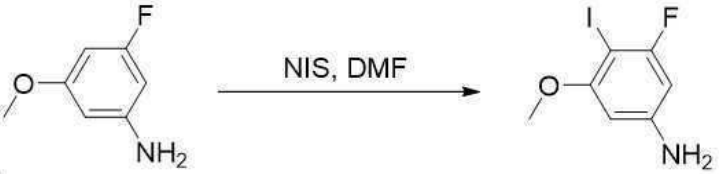
146

[2166]

[2167] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-[5-메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (47.0 mg, 0.09 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL) 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (3.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3 \cdot H_2O$ (3 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 17% B에서 10분 후 47% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-[5-메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (5.9 mg, 16%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =384.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.80 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.04 - 4.83 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.26 - 2.23 (m, 1H), 1.72 - 1.63 (m, 1H), 1.24 - 1.12 (m, 1H).

[2168] *실시예 S147. 화합물 147*

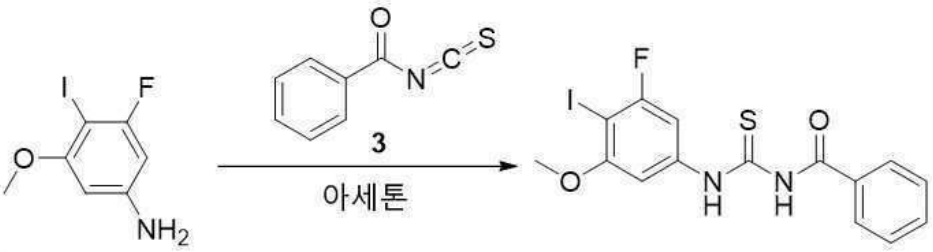
[2169] **단계 1: 3-플루오로-4-요오도-5-메톡시아닐린의 합성:**



[2170]

[2171] DMF (20.0 mL) 중 3-플루오로-5-메톡시아닐린 (2.0 g, 14.17 mmol)의 용액에 NIS (3.2 g, 14.17 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (5/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-플루오로-4-요오도-5-메톡시아닐린 (2.5 g, 66%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =268.0.

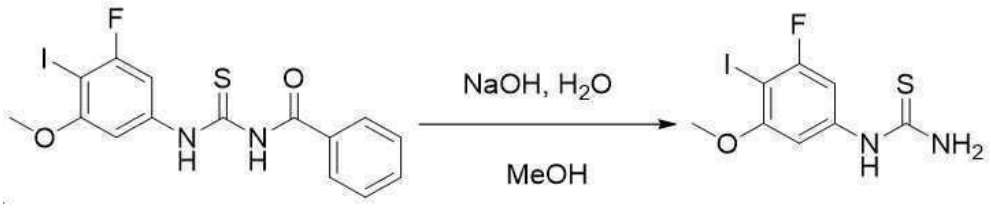
[2172] **단계 2: N-((3-플루오로-4-요오도-5-메톡시페닐)카르바모티오일)벤즈아미드의 합성:**



[2173]

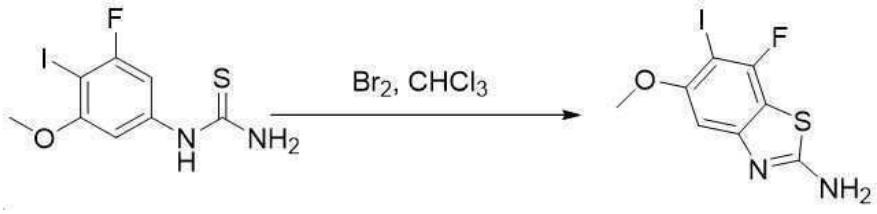
[2174] 아세톤 (50.0 mL) 중 3-플루오로-4-요오도-5-메톡시아닐린 (2.5 g, 9.36 mmol)의 용액에 벤조일 이소티오시아네이트 (1.5 g, 9.36 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 30분 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과했다. 고체를 수집하고 건조하여 N-((3-플루오로-4-요오도-5-메톡시페닐)카르바모티오일)벤즈아미드 (3.8 g, 조질)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =431.0.

[2175] **단계 3: 1-(3-플루오로-4-요오도-5-메톡시페닐)티오우레아의 합성:**

[2176] 

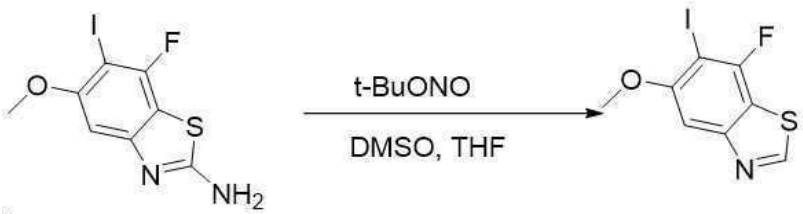
[2177] MeOH/H_2O (30.0/30.0 mL) 중 N-((3-플루오로-4-요오도-5-메톡시페닐)카르바모티오일)벤즈아미드 (3.8 g, 8.83 mmol)의 용액에 NaOH (0.4 g, 9.7 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 1-(3-플루오로-4-요오도-5-메톡시페닐)티오우레아 (1.9 g, 65%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =326.9.

[2178] **단계 4: 7-플루오로-6-요오도-5-메톡시벤조[d]티아졸-2-아민의 합성:**

[2179] 

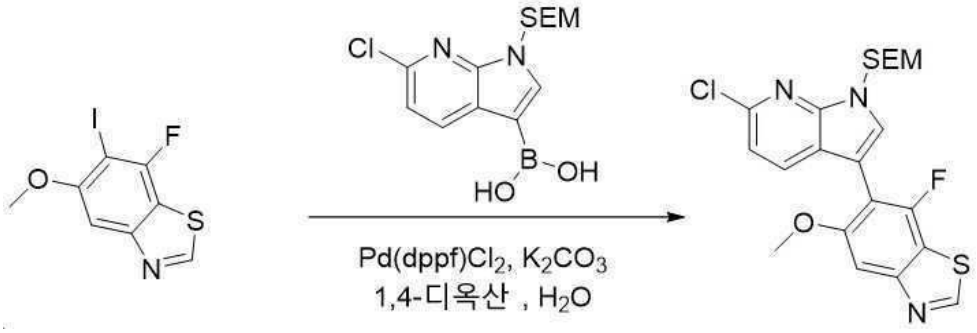
[2180] $CHCl_3$ (30.0 mL) 중 1-(3-플루오로-4-요오도-5-메톡시페닐)티오우레아 (1.9 g, 5.83 mmol)의 용액에 Br_2 (1.0 g, 6.41 mmol)를 0℃에서 적가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 aq. $NaHSO_3$로 켄칭하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 7-플루오로-6-요오도-5-메톡시벤조[d]티아졸-2-아민 (1.3 g, 조질)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =324.9.

[2181] **단계 5: 7-플루오로-6-요오도-5-메톡시벤조[d]티아졸의 합성:**

[2182] 

[2183] THF (30.0 mL) 중 7-플루오로-6-요오도-5-메톡시벤조[d]티아졸-2-아민 (1.3 g, 4.01 mmol)의 용액에 t-BuONO (0.6 g, 6.02 mmol) 및 DMSO (25.1 mg, 0.32 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 7-플루오로-6-요오도-5-메톡시벤조[d]티아졸 (1.2 g, 조질)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =309.9.

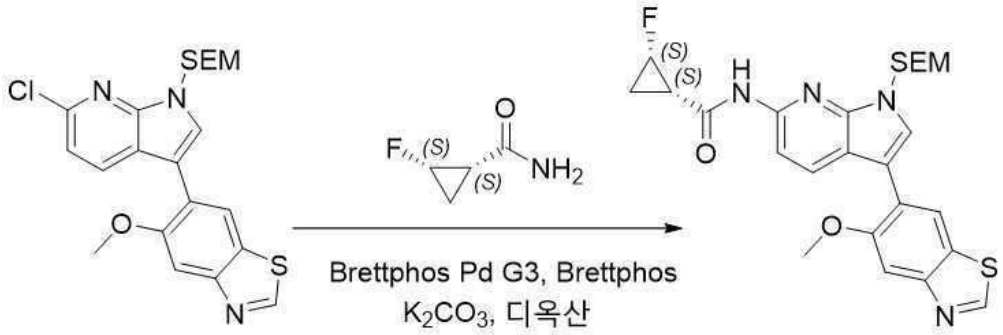
[2184] **단계 6: 6-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-7-플루오로-5-메톡시벤조[d]티아졸의 합성:**



[2185]

[2186] 1,4-디옥산/H_2O (16.0/4.0 mL) 중 7-플루오로-6-요오도-5-메톡시벤조[d]티아졸 (300.0 mg, 0.97 mmol)의 용액에 (6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)보론산 (317.0 mg, 0.97 mmol), K_2CO_3 (402.4 mg, 2.91 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (71.0 mg, 0.10 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-7-플루오로-5-메톡시벤조[d]티아졸 (270.0 mg, 59%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =464.1.

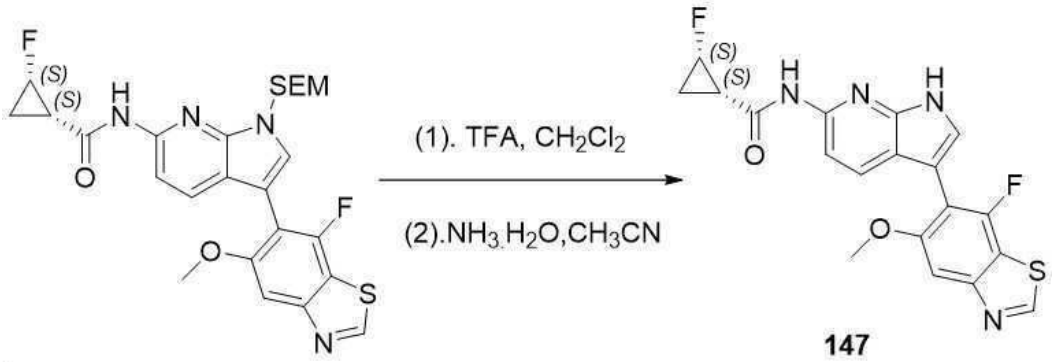
[2187] **단계 7: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(7-플루오로-5-메톡시벤조[d]티아졸-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[2188]

[2189] 디옥산 (10.0 mL) 중 6-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-7-플루오로-5-메톡시벤조[d]티아졸 (210.0 mg, 0.45 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (233.3 mg, 2.27 mmol), K_2CO_3 (187.6 mg, 1.36 mmol), Brettphos (48.6 mg, 0.09 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (41.0 mg, 0.05 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(7-플루오로-5-메톡시벤조[d]티아졸-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (160.0 mg, 66%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =531.2.

[2190] **단계 8: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(7-플루오로-5-메톡시벤조[d]티아졸-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 147)의 합성:**

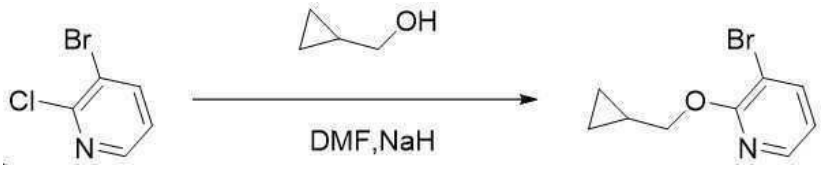


[2191]

[2192] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(7-플루오로-5-메톡시벤조[d]티아졸-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (140.0 mg, 0.26 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (5.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3 \cdot H_2O$ (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼 30X150 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 23%에서 10분 후 53%로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(7-플루오로-5-메톡시벤조[d]티아졸-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (33.5 mg, 31%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =401.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.80 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 5.05 - 4.82 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 1.70 - 1.62 (m, 1H), 1.22 - 1.11 (m, 1H).

[2193] ***실시예 S148. 화합물 148 및 화합물 149***

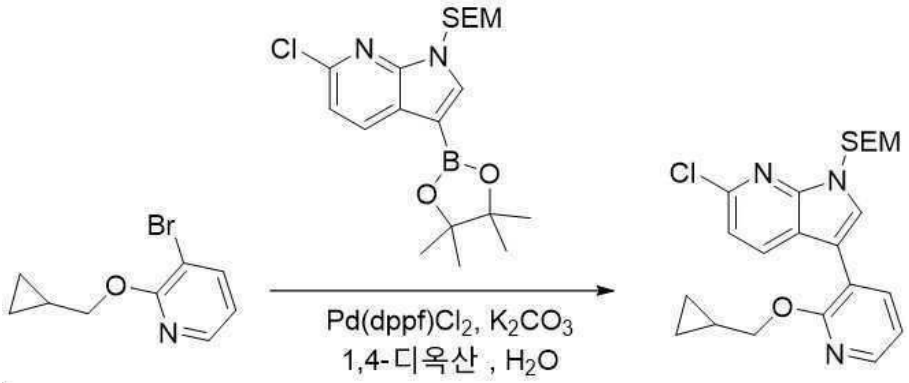
[2194] **단계 1: 3-브로모-2-(사이클로프로필메톡시)피리딘의 합성:**



[2195]

[2196] DMF (50.0 mL) 중 사이클로프로필메탄올 (2.1 g, 28.58 mmol)의 용액에 NaH (1.9 g, 60%)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 N_2 하에 교반했다. 그 다음 3-브로모-2-클로로피리딘 (5.0 g, 25.98 mmol)를 혼합물에 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 70℃에서 추가로 6시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 0℃에서 H_2O로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (5/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-브로모-2-(사이클로프로필메톡시)피리딘 (3.0 g, 50%)을 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =228.0.

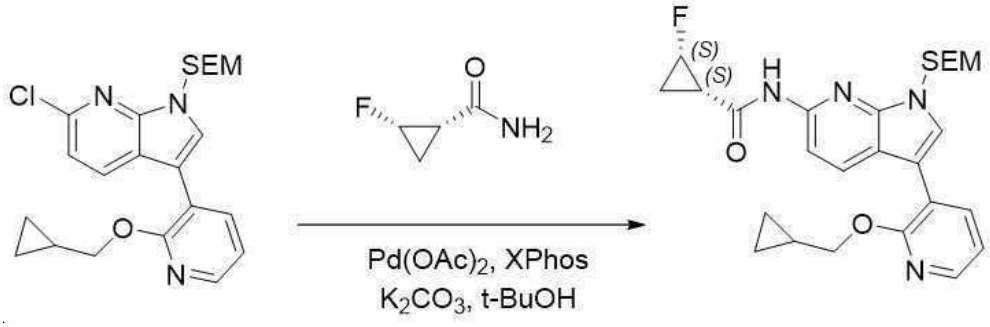
[2197] **단계 2: 6-클로로-3-(2-(사이클로프로필메톡시)피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성:**



[2198]

[2199] 1,4-디옥산/H_2O (16.0/4.0 mL) 중 3-브로모-2-(사이클로프로필메톡시)피리딘 (500.0 mg, 2.19 mmol)의 용액에 6-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (896.2 mg, 2.19 mmol), K_2CO_3 (908.9 mg, 6.58 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (160.4 mg, 0.22 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (5/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-(2-(사이클로프로필메톡시)피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (500.0 mg, 53%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =430.2.

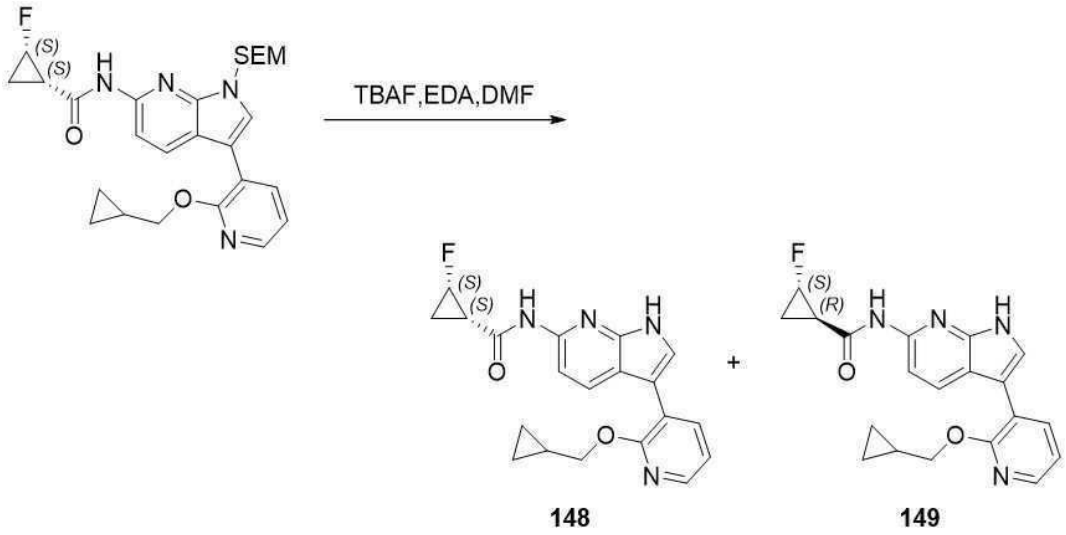
[2200] **단계 3: (1S,2S)-N-(3-(2-(사이클로프로필메톡시)피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[2201]

[2202] t-BuOH (20.0 mL) 중 6-클로로-3-(2-(사이클로프로필메톡시)피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (400.0 mg, 0.93 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (479.5 mg, 4.65 mmol), K_2CO_3 (385.7 mg, 2.79 mmol), $Pd(OAc)_2$ (20.9 mg, 0.09 mmol) 및 XPhos (88.7 mg, 0.19 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (5/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-N-(3-(2-(사이클로프로필메톡시)피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (160.0 mg, 34%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =497.2.

[2203] **단계 4: (1S,2S)-N-(3-(2-(사이클로프로필메톡시)피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1R,2S)-N-(3-(2-(사이클로프로필메톡시)피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 148 및 화합물 149)의 합성:**



[2204]

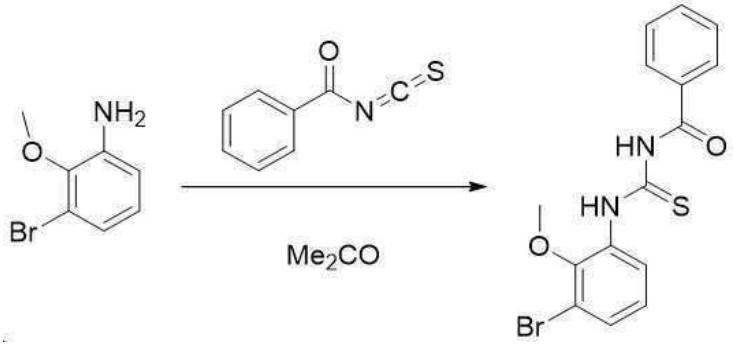
[2205] DMF (5.0 mL) 중 (1S,2S)-N-(3-(2-(사이클로프로필메톡시)피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (150.0 mg, 0.18 mmol)의 용액에 에틸렌디아민 (90.8 mg, 1.51 mmol) 및 TBAF (236.9 mg, 0.91 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제한 후 다음 조건에서 Prep-HPLC로 정제하여 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 44%에서 8분 후 54%로; 254 nm) N-(3-(2-(사이클로프로필메톡시)피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체1 (5.2 mg, 4%, 체류 시간: 7.38 분)을 백색 고체로 수득하고 N-(3-(2-(사이클로프로필메톡시)피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2 (10.2 mg, 9%, 체류 시간, 7.79 분)를 백색 고체로 수득했다. 거울상이성질체 1과 2의 절대 입체화학은 할당되지 않았다. 상기 기재된 바와 같은 거울상이성질체 혼합물의 키랄 분리를 통해 얻을 수 있는 두 개의 거울상이성질체 구조는 표 1의 화합물 148 및 149로 나타내었다.

[2206] **N-(3-(2-(사이클로프로필메톡시)피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1:** LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =367.2. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.73 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.05 - 7.92 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 5.04 - 4.82 (m, 1H), 4.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.26 - 2.22 (m, 1H), 1.78 - 1.55 (m, 1H), 1.31 - 1.13 (m, 2H), 0.59 - 0.53 (m, 2H), 0.39 - 0.34 (m, 2H).

[2207] **N-(3-(2-(사이클로프로필메톡시)피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2:** LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =367.2. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.75 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.07 - 7.03 (m, 1H), 5.02 - 4.78 (m, 1H), 4.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.69 - 2.55 (m, 1H), 1.55 - 1.48 (m, 1H), 1.29 - 1.22 (m, 2H), 0.57 - 0.52 (m, 2H), 0.38 - 0.35 (m, 2H).

[2208] ***실시예 S149. 화합물 150***

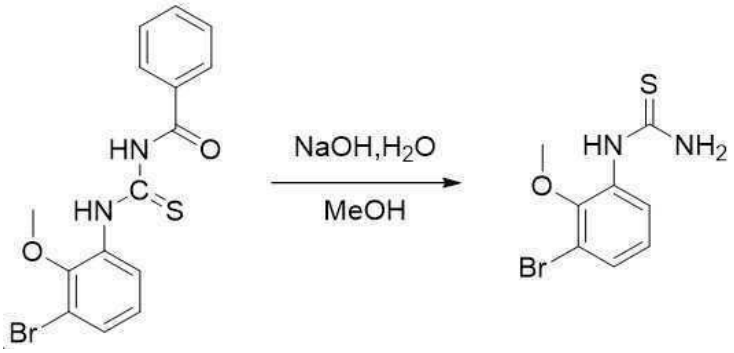
[2209] **단계 1: 1-벤조일-3-(3-브로모-2-메톡시페닐)티오우레아의 합성**



[2210]

[2211] 아세톤 (125.0 mL) 중 3-브로모-2-메톡시아닐린 (5.0 g, 24.75 mmol)의 용액에를 벤조일 이소티오시아네이트 (4.0 g, 24.76 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 0.5시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 에틸 에테르로 세척한 후 여과했다. 고체를 수집하고 건조하여 1-벤조일-3-(3-브로모-2-메톡시페닐)티오우레아 (7.8 g, 조질)를 담황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =365.0.

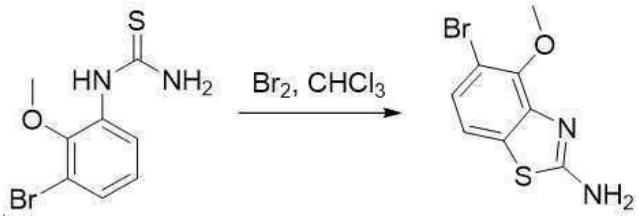
[2212] **단계 2: 3-브로모-2-메톡시페닐티오우레아의 합성**



[2213]

[2214] MeOH/H_2O (130.0 mL/26.0 mL) 중 1-벤조일-3-(3-브로모-2-메톡시페닐)티오우레아 (7.8 g, 조질)의 용액에 NaOH (4.3 g, 106.76 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 3-브로모-2-메톡시페닐티오우레아 (5.0 g, 조질)를 연분홍색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =261.0

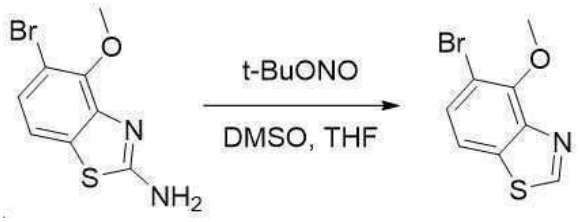
[2215] **단계 3: 5-브로모-4-메톡시-1,3-벤조티아졸-2-아민의 합성**



[2216]

[2217] $CHCl_3$ (300.0 mL) 중 3-브로모-2-메톡시페닐티오우레아 (5.0 g, 19.15 mmol)의 용액에 Br_2 (3.7 g, 22.98 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 적가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 $NaHSO_3$ (aq.)로 0℃에서 켄칭했다. 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 아세토니트릴/물 (1/1, v/v)를 사용한 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-4-메톡시-1,3-벤조티아졸-2-아민 (4.0 g, 80%)을 담갈색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =258.9.

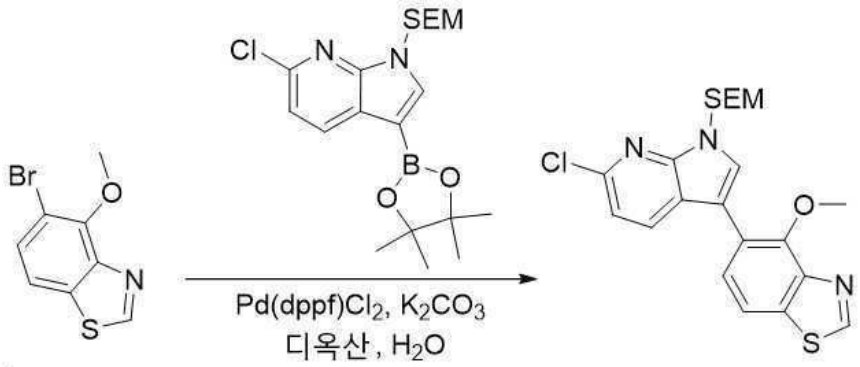
[2218] **단계 4: 5-브로모-4-메톡시-1,3-벤조티아졸의 합성**



[2219]

[2220] THF (60.0 mL) 중 5-브로모-4-메톡시-1,3-벤조티아졸-2-아민 (4.0 g, 15.45 mmol)의 용액에 tert-부틸 아질산염 (2.4 g, 23.16 mmol) 및 DMSO (96.5 mg, 1.24 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (7/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-4-메톡시-1,3-벤조티아졸 (1.6 g, 42%)을 갈색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =243.9.

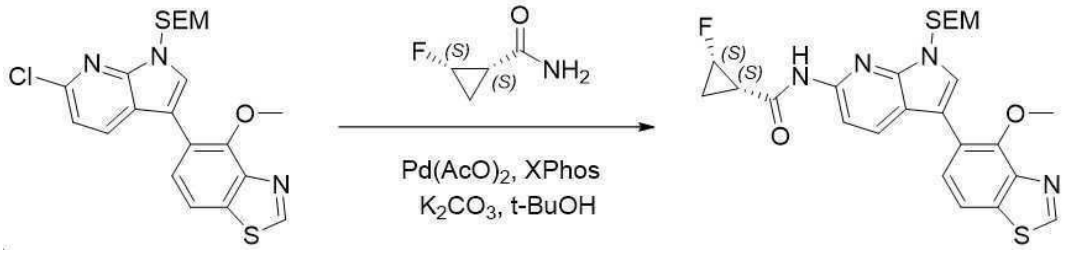
[2221] **단계 5: 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-메톡시-1,3-벤조티아졸의 합성**



[2222]

[2223] 1,4-디옥산/H_2O (10.0 mL/2.0 mL) 중 5-브로모-4-메톡시-1,3-벤조티아졸 (124.1 mg, 0.51 mmol)의 용액에 6-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (250.0 mg, 0.61 mmol), K_2CO_3 (140.5 mg, 1.02 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (37.2 mg, 0.05 mmol)을 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-메톡시-1,3-벤조티아졸 (220.0 mg, 97%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =446.1.

[2224] **단계 6: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(4-메톡시-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**

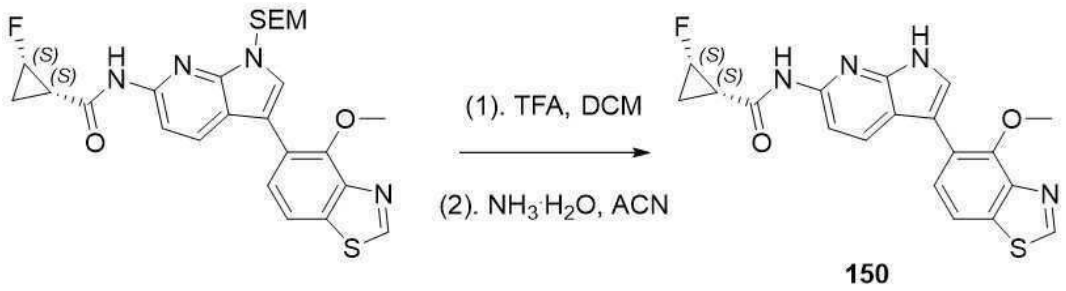


[2225]

[2226] t-BuOH (20.0 mL) 중 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-메톡시-1,3-벤조티아졸 (190.0 mg, 0.43 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (219.6 mg, 2.13 mmol), XPhos (40.6 mg, 0.09 mmol), K_2CO_3 (176.6 mg, 1.28 mmol) 및 $Pd(OAc)_2$ (9.6 mg, 0.04 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성

된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (2/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(4-메톡시-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (114.0 mg, 52%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =513.2.

[2227] **단계 7: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(4-메톡시-1,3-벤조티아졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 150)의 합성**



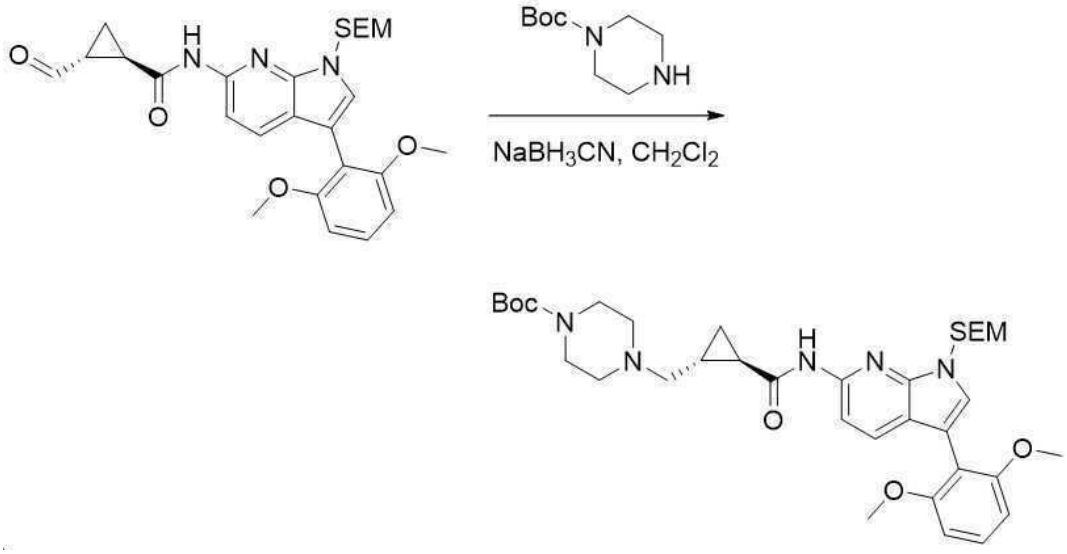
150

[2228]

[2229] CH_2Cl_2 (6.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(4-메톡시-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (114.0 mg, 0.22 mmol)의 용액에 TFA (6.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (6.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3 \cdot H_2O$ (6.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30x150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 38% B에서 8분 후 47% B로; 254/220 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(4-메톡시-1,3-벤조티아졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (16.7 mg, 19%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =383.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.69 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.71 - 7.67 (m, 2H), 5.01 - 4.84 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 1.70 - 1.62 (m, 1H), 1.23 - 1.17 (m, 1H).

[2230] ***실시예 S150. 화합물 151 및 화합물 152***

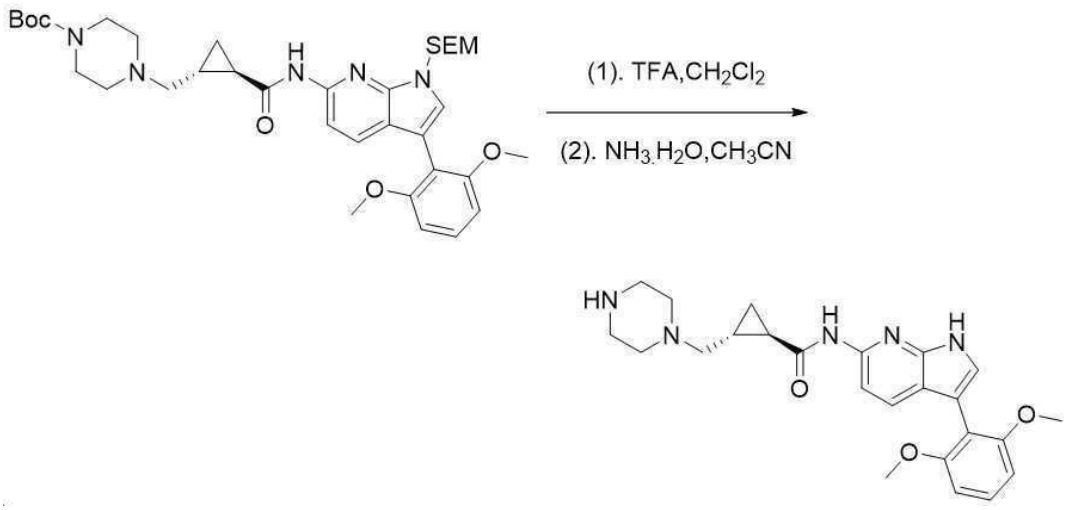
[2231] **단계 1: tert-부틸 4-[[트랜스-2-[[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일]사이클로프로필]메틸]피페라진-1-카르복실레이트의 합성**



[2232]

[2233] DCM (26.0 mL) 중 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-포르밀사이클로프로판카르복스아미드 (260.0 mg, 0.53 mmol)의 용액에 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (293.1 mg, 1.57 mmol) 및 $NaBH_3CN$ (98.9 mg, 1.57 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-[[트랜스-2-[[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일]사이클로프로필]메틸]피페라진-1-카르복실레이트 (180.0 mg, 52%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =666.4.

[2234] **단계 2: 트랜스-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-(피페라진-1-일메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**

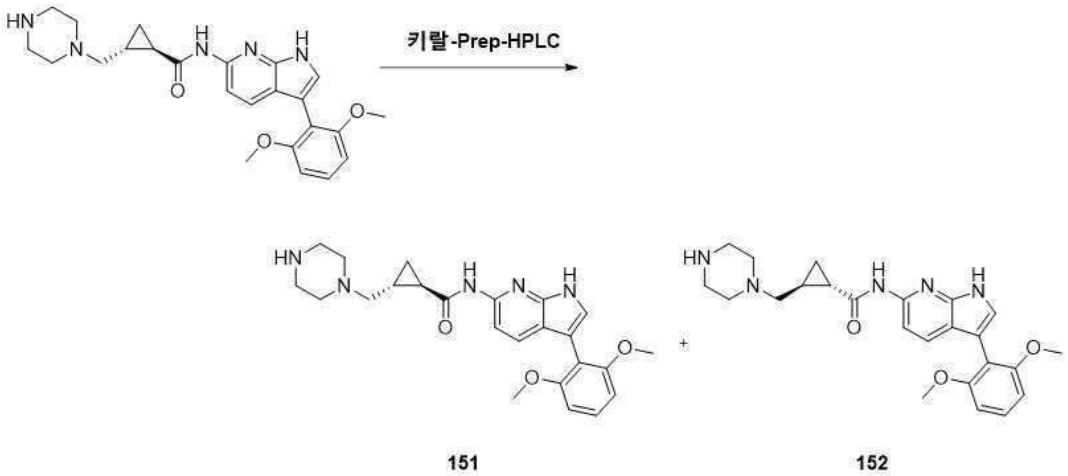


[2235]

[2236] CH_2Cl_2 (10.0 mL) 중 tert-부틸 4-[[트랜스-2-[[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일]사이클로프로필]메틸]피페라진-1-카르복실레이트 (350.0 mg, 0.53 mmol)의 용액에 TFA (10.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (20.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3 \cdot H_2O$ (20.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 컬럼: (XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 17% B에서 43% B로 9분 후; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 트랜스-

N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-(피페라진-1-일메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (80.0 mg, 39%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =436.2.

[2237] **단계 3: (1R,2R)-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-(피페라진-1-일메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1S,2S)-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-(피페라진-1-일메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 151 및 화합물 152)의 합성**



[2238]

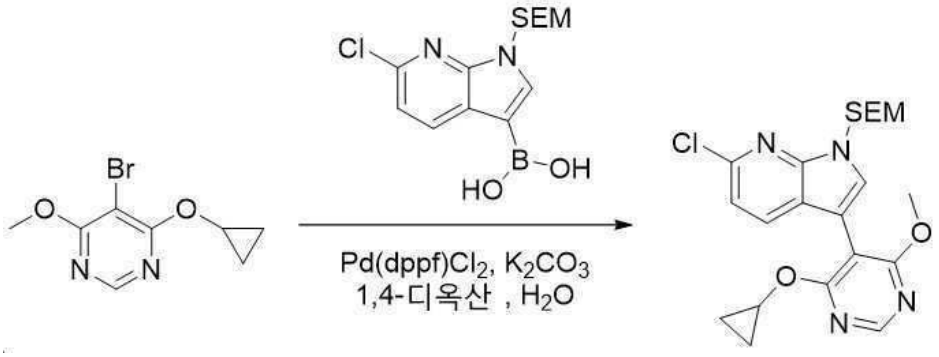
[2239] 라세미체 트랜스-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-(피페라진-1-일메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (80.0 mg, 0.18 mmol)를 다음 조건 (컬럼: CHIRALPAK IE, 2x25 cm, 5 um; 이동상 A:MTBE (0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B:MeOH--HPLC; 유속:20 mL/분; 구배:15% B에서 13분 후 15% B로; 220/254 nm)에서 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-(피페라진-1-일메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1 (12.4 mg, 15%, 체류 시간 1: 7.557분)을 백색 고체로 수득하고 N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-(피페라진-1-일메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2 (12.5 mg, 15%, 체류 시간 2: 9.866분)를 백색 고체로 수득했다. 거울상이성질체 1과 2의 절대 입체화학은 할당되지 않았다. 상기 기재된 바와 같은 거울상이성질체 혼합물의 키랄 분리를 통해 얻을 수 있는 두 개의 거울상이성질체 구조는 표 1의 화합물 151 및 152로 나타내었다.

[2240] **N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-(피페라진-1-일메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1:** LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =436.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.40 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 2H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.68 (s, 6H), 2.73 - 2.67 (m, 4H), 2.38 - 2.32 (m, 5H), 2.22 - 2.18 (m, 1H), 1.89 - 1.87 (m, 1H), 1.35 - 1.31 (m, 1H), 1.04 - 0.98 (m, 1H), 0.78 - 0.61 (m, 1H).

[2241] **N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-(피페라진-1-일메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2:** LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =436.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.40 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 2H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.68 (s, 6H), 2.73 - 2.67 (m, 4H), 2.38 - 2.32 (m, 5H), 2.22 - 2.18 (m, 1H), 1.89 - 1.87 (m, 1H), 1.35 - 1.31 (m, 1H), 1.04 - 0.98 (m, 1H), 0.78 - 0.61 (m, 1H).

[2242] ***실시예 S151. 화합물 153***

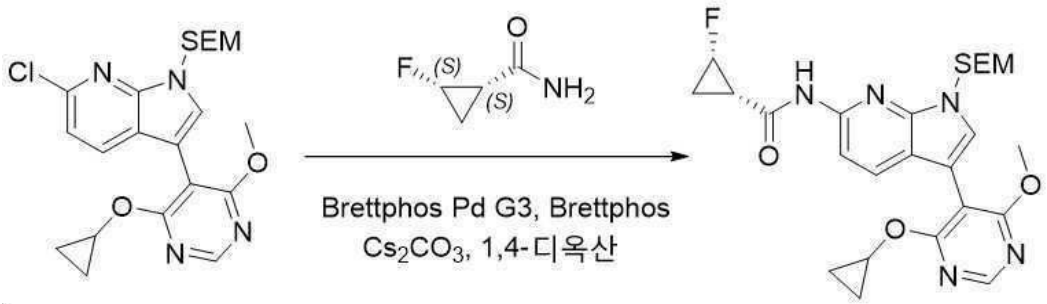
[2243] **단계 1: 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘의 합성**



[2244]

[2245] 디옥산/H_2O (20.0 mL/4.0 mL) 중 5-브로모-4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘 (500.0 mg, 2.04 mmol)의 용액에 6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일보론산 (666.5 mg, 2.04 mmol), K_2CO_3 (845.9 mg, 6.12 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (149.3 mg, 0.20 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (2/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘 (260.0 mg, 29%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =447.2.

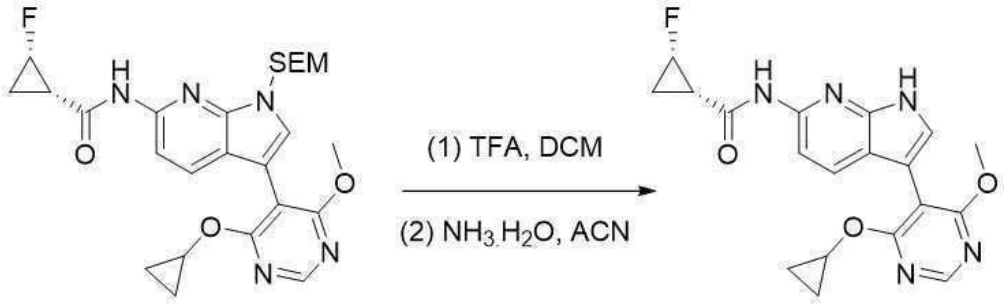
[2246] **단계 2: (1S,2S)-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[2247]

[2248] 1,4-디옥산 (10.0 mL) 중 5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘 (240.0 mg, 0.54 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (276.8 mg, 2.68 mmol), BrettPhos (57.6 mg, 0.11 mmol), Cs_2CO_3 (524.8 mg, 1.61 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (48.67 mg, 0.054 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (150.0 mg, 54%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =514.2.

[2249] **단계 3: (1S,2S)-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 153)의 합성**



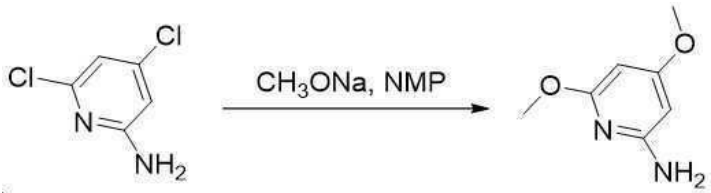
153

[2250]

[2251] CH_2Cl_2 (10.0 mL) 중 (1S,2S)-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (150.0 mg, 0.12 mmol)의 용액에 TFA (10.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시켰다. CH_3CN (10.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (10.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 컬럼: (Xselect CSH OBD 컬럼 30x150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 31% B에서 8분 후 41% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (17.2 mg, 20%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =384.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.65 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.01 - 4.83 (m, 1H), 4.38 - 4.34 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.28 - 2.22 (m, 1H), 1.68 - 1.61 (m, 1H), 1.18 - 1.14 (m, 1H), 0.82 - 0.71 (m, 2H), 0.69 - 0.61 (m, 2H).

[2252] *실시예 S152. 화합물 154*

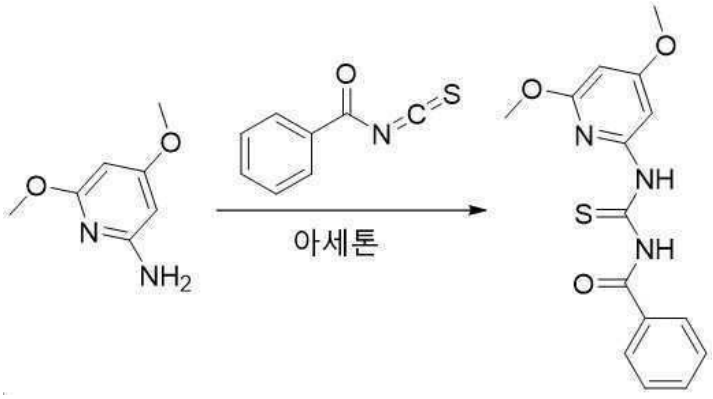
[2253] **단계 1: 4,6-디메톡시피리딘-2-아민의 합성**



[2254]

[2255] NMP (30.0 mL) 중 4,6-디클로로피리딘-2-아민 (5.0 g, 30.68 mmol)의 용액에 CH_3ONa (8.3 g, 153.38 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (70/30, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4,6-디메톡시피리딘-2-아민 (2.7 g, 57%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =155.1.

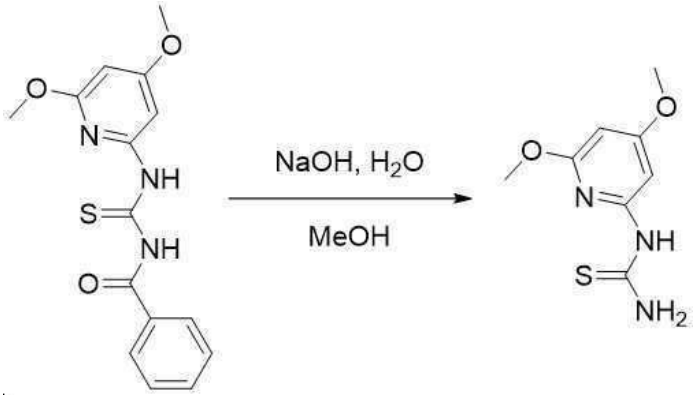
[2256] **단계 2: 3-벤조일-1-(4,6-디메톡시피리딘-2-일)티오우레아의 합성**



[2257]

[2258] 아세톤 (10.0 mL) 중 4,6-디메톡시피리딘-2-아민 (1.0 g, 6.49 mmol)의 용액에 벤조일 이소티오시아네이트 (1.2 g, 7.14 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 여과시켰다. 고체를 수집하고 건조하여 3-벤조일-1-(4,6-디메톡시피리딘-2-일)티오우레아 (1.8 g, 조질)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =318.1.

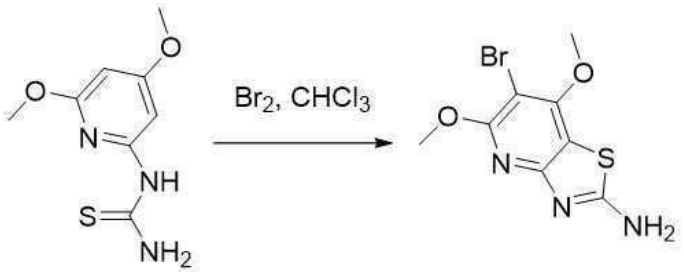
[2259] **단계 3: 4,6-디메톡시피리딘-2-일티오우레아의 합성**



[2260]

[2261] MeOH/H_2O (15.0 mL/3.0 mL) 중 3-벤조일-1-(4,6-디메톡시피리딘-2-일)티오우레아 (1.7 g, 5.36 mmol)의 용액에 NaOH (428.5 mg, 10.71 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 여과했다. 고체를 H_2O로 세척하고 건조하여 4,6-디메톡시피리딘-2-일티오우레아 (1.1 g, 조질)를 담황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =214.1.

[2262] **단계 4: 6-브로모-5,7-디메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-아민의 합성**

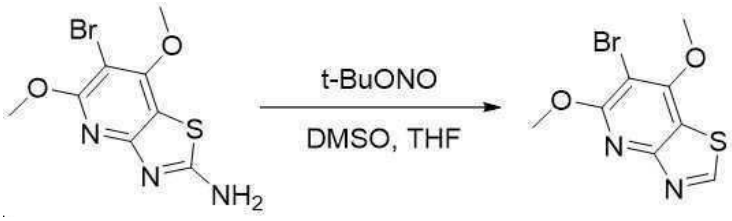


[2263]

[2264] $CHCl_3$ (10.0 mL) 중 4,6-디메톡시피리딘-2-일티오우레아 (1.0 g, 4.69 mmol)의 용액에 Br_2 (1.5 g, 9.38 mmol)를 0℃에서 적가했다. 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (90/10, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-브로모-5,7-디메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-아민 (1.2 g, 88%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$

=290.0.

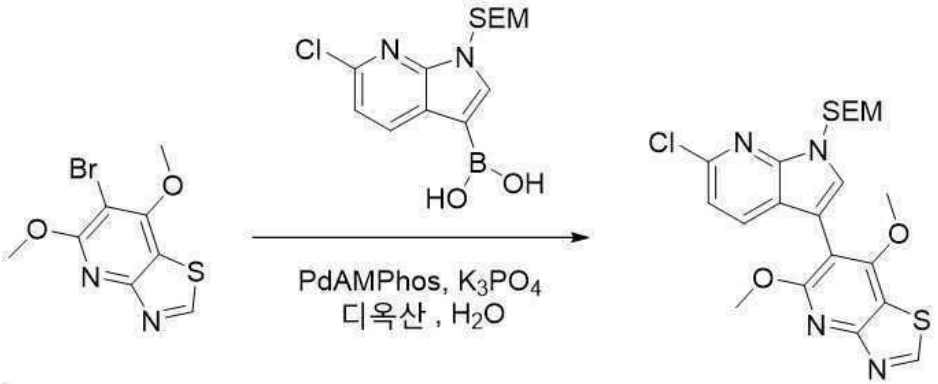
[2265] **단계 5: 6-브로모-5,7-디메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘의 합성**



[2266]

[2267] THF (10.0 mL) 중 6-브로모-5,7-디메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-아민 (1.1 g, 3.79 mmol)의 용액에 2-메틸-2-프로필아질산염 (469.2 mg, 4.55 mmol) 및 DMSO (50.0 uL)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (90/10, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-브로모-5,7-디메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘 (320.0 mg, 30%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =274.9.

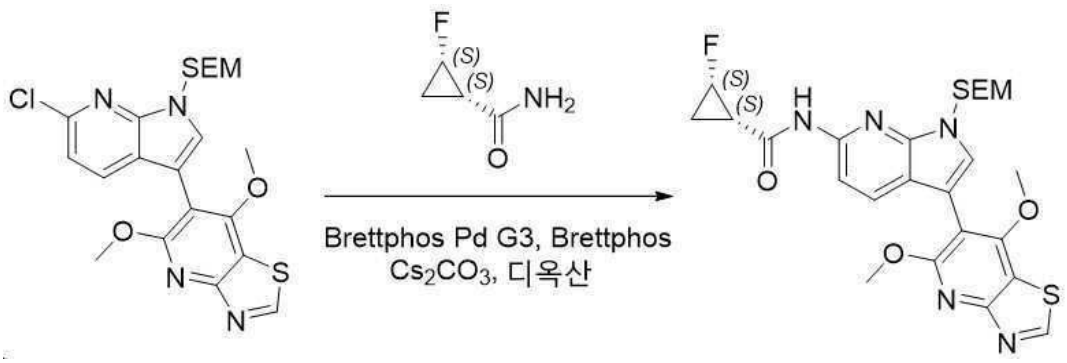
[2268] **단계 6: 6-(6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5,7-디메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘의 합성**



[2269]

[2270] 1,4-디옥산/H_2O (5.0 mL/1.0 mL) 중 6-브로모-5,7-디메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘 (260.0 mg, 0.95 mmol)의 용액에 6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일보론산 (308.7 mg, 0.95 mmol), K_3PO_4 (601.8 mg, 2.84 mmol) 및 PdAMPHOS (66.9 mg, 0.10 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (75/25, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-(6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5,7-디메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘 (220.0 mg, 48%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =477.1.

[2271] **단계 7: (1S,2S)-N-(3-{5,7-디메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일}-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**

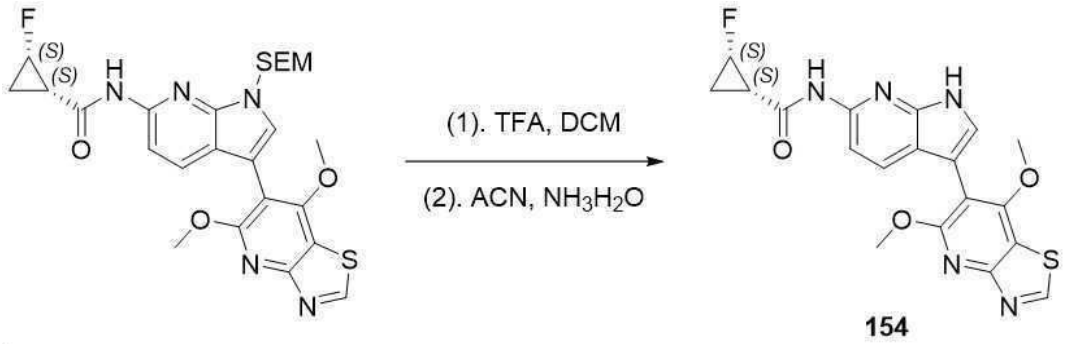


[2272]

[2273] 1,4-디옥산 (5.0 mL) 중 6-(6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5,7-디메톡

시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘 (200.0 mg, 0.42 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (216.1 mg, 2.10 mmol), Cs_2CO_3 (409.7 mg, 1.257 mmol), BrettPhos (45.0 mg, 0.08 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (38.0 mg, 0.04 mmol)를 N_2 하에 첨가했다. 혼합물을 마이크로파를 사용하여 120℃에서 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (90/10, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-N-(3-{5,7-디메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일}-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (160.0 mg, 70%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =544.2.

[2274] **단계 8: (1S,2S)-N-(3-{5,7-디메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 154)의 합성**



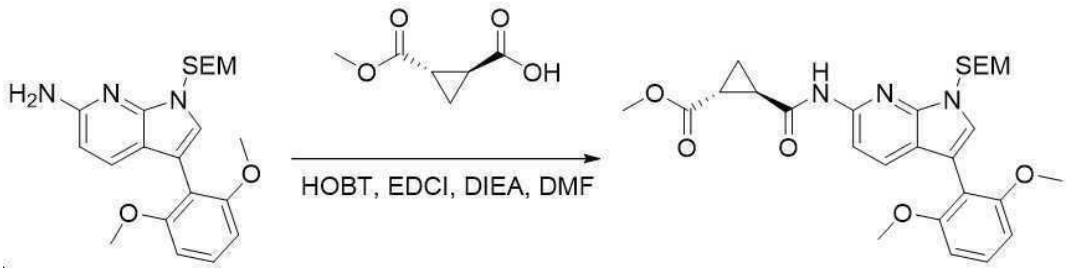
154

[2275]

[2276] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 (1S,2S)-N-(3-{5,7-디메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일}-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (140.0 mg, 0.26 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 상기 혼합물에 ACN (3.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (3.0 mL)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD 컬럼, 30X150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 26% B에서 9분 후 35% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-N-(3-{5,7-디메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (31.0 mg, 29%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 414.1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.68 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.06 - 4.78 (m, 1H), 3.90 (s, 6H), 2.28 - 2.23 (m, 1H), 1.72 - 1.58 (m, 1H), 1.18 - 1.05 (m, 1H).

[2277] ***실시예 S153. 화합물 155 및 화합물 156***

[2278] **단계 1: 트랜스-메틸 2-[[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일]사이클로프로판-1-카르복실레이트의 합성**

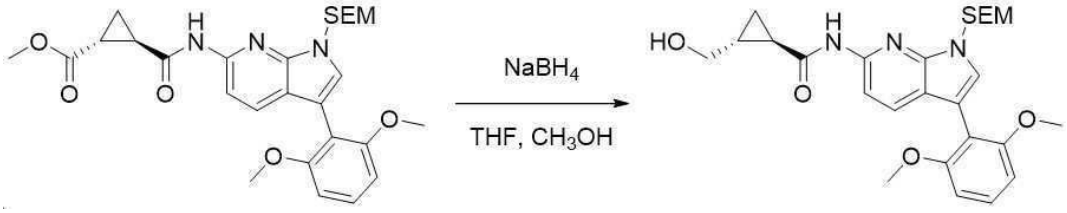


[2279]

[2280] DMF (20.0 mL) 중 트랜스-2-(메톡시카르보닐)사이클로프로판-1-카르복실산 (144.3 mg, 1.00 mmol)의 용액에 EDCI (287.9 mg, 1.50 mmol) 및 HOBT (202.9 mg, 1.50 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반했다. 그 다음 DIEA (517.5 mg, 4.00 mmol) 및 3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (400.0 mg, 1.00 mmol)을 혼합물에 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O/CH_3CN (1/1, v/v)를 사용한 역상 플래시 크로

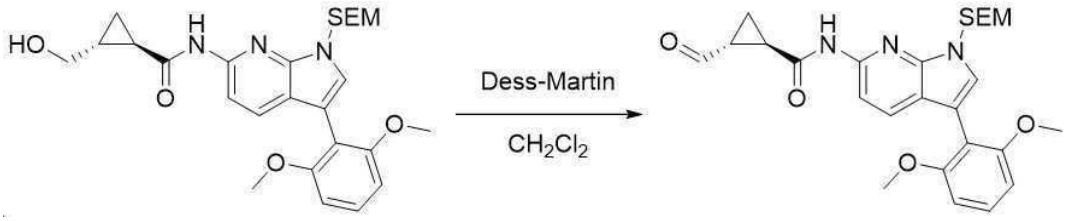
마토그래피로 정제하여 트랜스-메틸 2-[[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일]사이클로프로판-1-카르복실레이트 (280.0 mg, 53%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =526.2.

[2281] **단계 2: 트랜스-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**

[2282] 

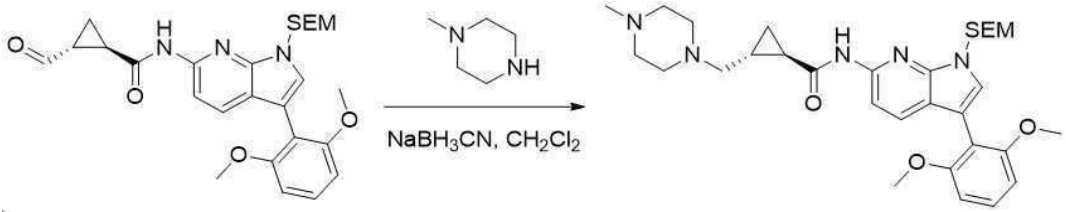
[2283] THF (33.0 mL)/CH_3OH (33.0 mL) 중 트랜스-메틸 2-[[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일]사이클로프로판-1-카르복실레이트 (330.0 mg, 0.63 mmol)의 용액에 $NaBH_4$ (712.5 mg, 18.83 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 트랜스-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (300.0 mg, 96%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =498.2.

[2284] **단계 3: 트랜스-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**

[2285] 

[2286] CH_2Cl_2 (30.0 mL) 중 트랜스-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (300.0 mg, 0.60 mmol)의 용액에 Dess-Martin (767.0 mg, 1.81 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 트랜스-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드 (260.0 mg, 조질)를 갈색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =496.2.

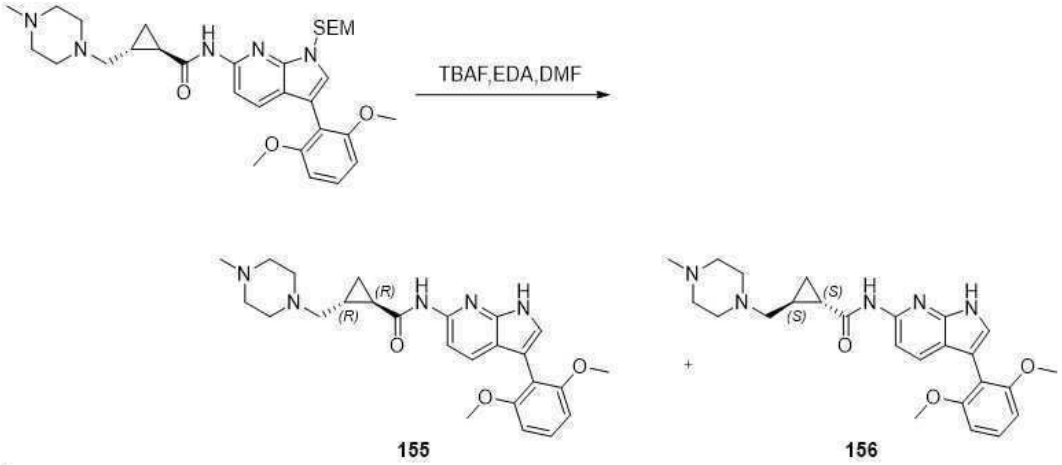
[2287] **단계 4: 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**

[2288] 

[2289] CH_2Cl_2 (20.0 mL) 중 트랜스-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드 (350.0 mg, 조질)의 용액에 1-메틸피페라진 (212.2 mg, 2.12 mmol) 및 $NaBH_3CN$ (133.1 mg, 2.12 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안

교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 CH_3OH로 켄칭했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (86/14, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (180.0 mg, 43%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =580.3.

[2290] **단계 5: (1R,2R)-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1S,2S)-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 155 및 화합물 156)의 합성**



[2291]

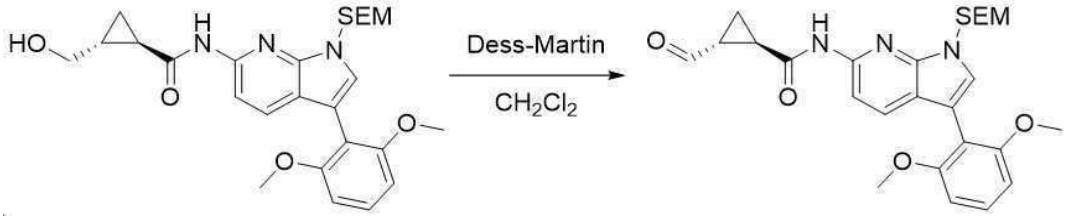
[2292] DMF (5.0 mL) 중 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (180.0 mg, 0.31 mmol)의 용액에 에틸렌디아민 (93.3 mg, 1.55mmol) 및 TBAF (243.5 mg, 0.93 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (75/25, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제한 후 다음 조건 (컬럼: CHIRALPAK IE, 2X25 cm, 5 um; 이동상 A: Hex (0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 10%에서 46분 후 10%로; 220/254 nm)에서 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1 (10.3 mg, 7%, 체류 시간 1: 16.876분)을 백색 고체로 수득하고 N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1 (12.3 mg, 8%, 체류 시간 2: 30.093분)를 백색 고체로 수득했다. 거울상이성질체 1과 2의 절대 입체화학은 할당되지 않았다. 상기 기재된 바와 같은 거울상이성질체 혼합물의 키랄 분리를 통해 얻을 수 있는 두 개의 거울상이성질체 구조는 표 1의 화합물 155 및 156으로 나타내었다.

[2293] **N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1:** LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =450.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.42 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 2H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.49 - 2.26 (m, 8H), 2.14 (s, 3H), 1.97 - 1.89 (m, 1H), 1.33 - 1.23 (m, 1H), 1.04 - 1.02 (m, 1H), 0.73 - 0.65 (m, 1H).

[2294] **N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2**: LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =450.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.42 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 2H), 6.75 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.49 - 2.24 (m, 8H), 2.14 (s, 3H), 1.97 - 1.89 (m, 1H), 1.33 - 1.23 (m, 1H), 1.04 - 1.02 (m, 1H), 0.73 - 0.65 (m, 1H).

[2295] *실시예 S154. 화합물 157 및 화합물 158*

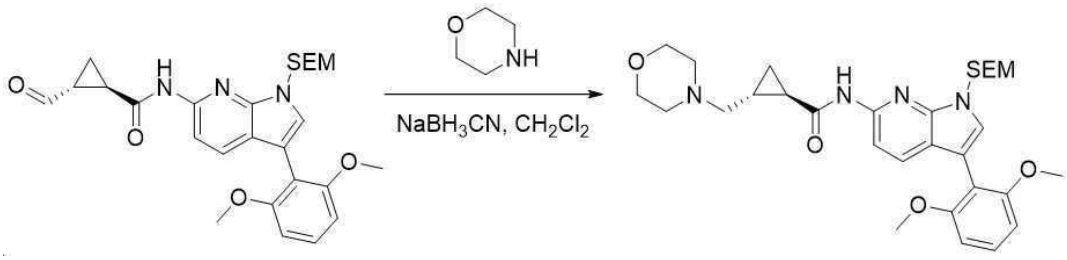
[2296] **단계 1: 트랜스-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[2297]

[2298] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 트랜스-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (400.0 mg, 0.80 mmol)의 용액에 Dess-Martin (1022.7 mg, 2.41 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 트랜스-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드 (500.0 mg, 조질)를 갈색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =496.2.

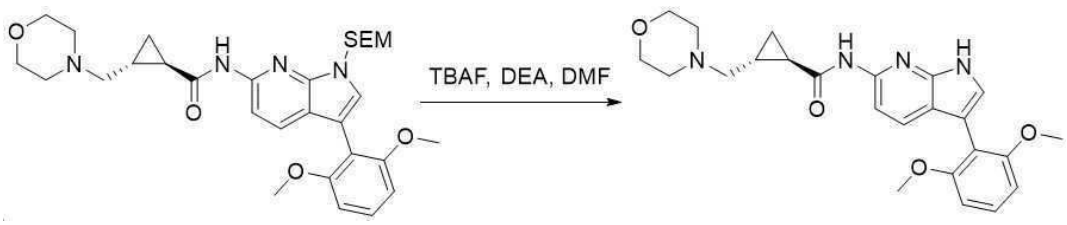
[2299] **단계 2: 트랜스-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-(모르폴린-4-일메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[2300]

[2301] CH_2Cl_2 (10.0 mL) 중 트랜스-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드 (500.0 mg, 조질)의 용액에 모르폴린 (262.6 mg, 3.03 mmol) 및 $NaBH_3CN$ (189.4 mg, 3.03 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 켄칭하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 CH_2Cl_2/MeOH (95/5, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-(모르폴린-4-일메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (410.0 mg, 59%)를 갈색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =567.3.

[2302] **단계 3: 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(모르폴리노메틸)사이클로프로판카르복스아미드의 합성**

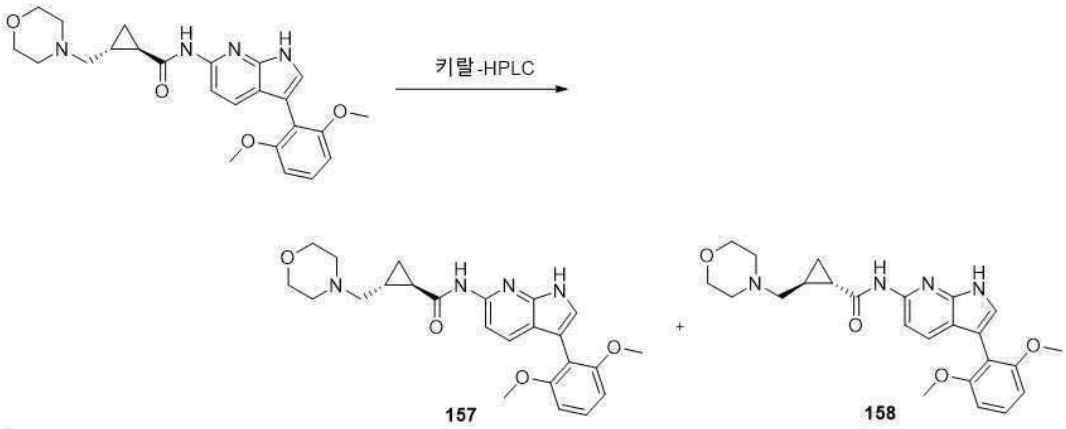


[2303]

[2304] DMF (5.0 mL) 중 트랜스-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-(모르폴린-4-일메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (390.0 mg, 0.69 mmol)의 용액에 TBAF (539.7 mg, 2.06 mmol) 및

DEA (206.8 mg, 3.44 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 CH_2Cl_2/MeOH (90/10, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제한 후 ACN/H_2O (50/50, v/v)를 사용한 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(모르폴리노메틸)사이클로프로판카르복스아미드 (100.0 mg, 30%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =437.2.

[2305] **단계 4: (1R,2R)-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(모르폴리노메틸)사이클로프로판카르복스아미드 및 (1S,2S)-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(모르폴리노메틸)사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 157 및 화합물 158)의 합성**

[2306] 

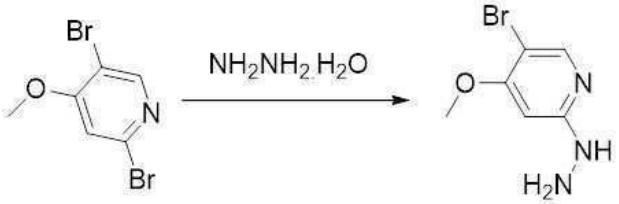
[2307] 라세미체 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(모르폴리노메틸)사이클로프로판카르복스아미드 (100.0 mg, 0.23 mmol)를 다음 조건 (컬럼: CHIRALPAK IE, 2X25 cm, 5 um; 이동상 A: Hex (0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 18 mL/분; 구배: 50% B에서 23분 후 50% B로; 254/220 nm)에서 Prep-키랄-HPLC로 분리하여N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-(모르폴린-4-일메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1 (22.2 mg, 44%, 체류 시간 1: 11.1분)을 백색 고체로 수득하고 (1S,2S)-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-(모르폴린-4-일메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2 (추정함, 28.4 mg, 56%, 체류 시간 2: 15.904분)를 백색 고체로 수득했다. 거울상이성질체 1과 2의 절대 입체화학은 할당되지 않았다. 상기 기재된 바와 같은 거울상이성질체 혼합물의 키랄 분리를 통해 얻을 수 있는 두 개의 거울상이성질체 구조는 표 1의 화합물 157 및 158로 나타내었다.

[2308] **N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-(모르폴린-4-일메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1**: LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =437.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.42 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.59 - 3.57 (m, 4H), 2.50 - 2.43 (m, 4H), 2.38 - 2.33 (m, 1H), 2.27 - 2.25 (m, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 1H), 1.41 - 1.32 (m, 1H), 1.11 - 0.99 (m, 1H), 0.77 - 0.65 (m, 1H).

[2309] **N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-(모르폴린-4-일메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2**: LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =437.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.42 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.59 - 3.57 (m, 4H), 2.50 - 2.43 (m, 4H), 2.38 - 2.33 (m, 1H), 2.27 - 2.25 (m, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 1H), 1.41 - 1.32 (m, 1H), 1.11 - 0.99 (m, 1H), 0.77 - 0.65 (m, 1H).

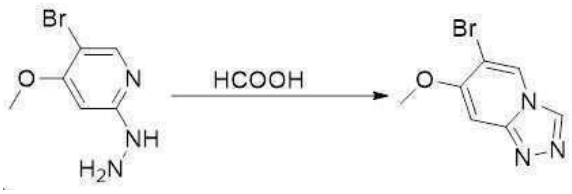
[2310] ***실시예 S155: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-[7-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 159)의 합성***

[2311] **단계 1: 5-브로모-2-히드라지닐-4-메톡시피리딘의 합성**

[2312] 

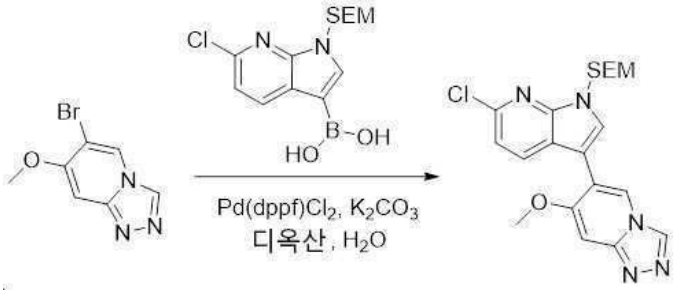
[2313] $NH_2NH_2.H_2O$ (50.0 mL, 80%) 중 2,5-디브로모-4-메톡시피리딘 (500.0 mg, 2.24 mmol)의 용액을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN/H_2O (1/4, v/v)를 사용한 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-2-히드라지닐-4-메톡시피리딘 (60.0 mg, 12%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =218.0

[2314] **단계 2: 6-브로모-7-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘의 합성**

[2315] 

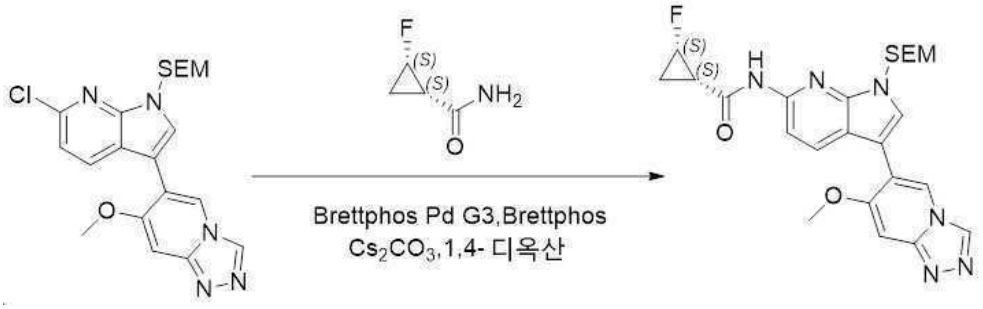
[2316] 포름산 (10.0 mL) 중 5-브로모-2-히드라지닐-4-메톡시피리딘 (600.0 mg, 2.75 mmol)의 용액을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 $MeOH/H_2O$ (1/10, v/v)를 사용한 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 6-브로모-7-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 (120.0 mg, 19%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =228.0

[2317] **단계 3: 6-클로로-3-[7-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘의 합성**

[2318] 

[2319] 디옥산/H_2O (5.0/1.0 mL)중 6-브로모-7-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 (100.0 mg, 0.43 mmol) 및 6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일보론산 (214.8 mg, 0.65 mmol)의 혼합물에 $Pd(dppf)Cl_2$ (32.0 mg, 0.04 mmol,) 및 K_2CO_3 (181.8 mg, 1.31 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 잔류물을 MeOH/DCM (1/10,v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-클로로-3-[7-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (110.0 mg, 58%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =430.1

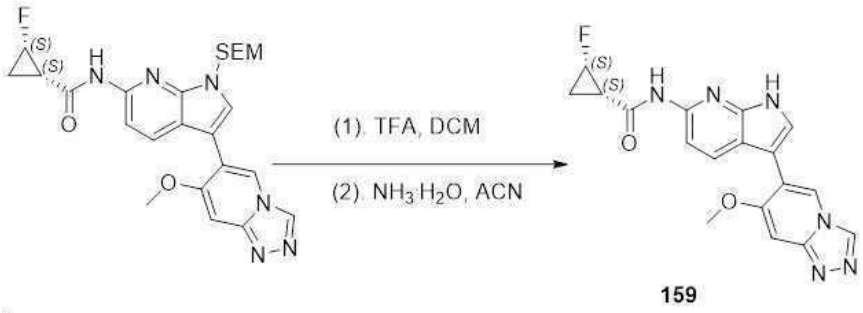
[2320] **단계 4: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-[7-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[2321]

[2322] 디옥산 (4.0 mL) 중 6-클로로-3-[7-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (90.0 mg, 0.20 mmol) 및 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (107.9 mg, 1.04 mmol)의 혼합물에 BrettPhos Pd G3 (37.5 mg, 0.04 mmol), BrettPhos (44.9 mg, 0.08 mmol) 및 Cs_2CO_3 (204.0 mg, 0.62 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 MeOH/DCM (1/10,v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-[7-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (40.0 mg, 38%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =497.2

[2323] **단계 5: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-[7-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 159)의 합성**



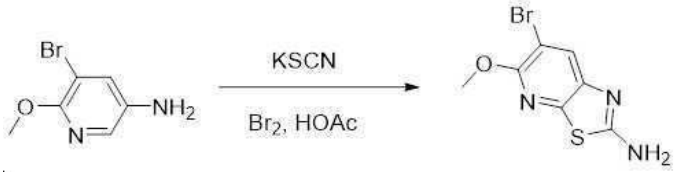
159

[2324]

[2325] DCM (1.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-[7-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (30.0 mg, 0.06 mmol)의 용액에 TFA (1.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 상기 잔류물에 ACN (2.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 16% B에서 8분 후 26% B로, 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-[7-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 **(화합물 159)** (5.0 mg, 22%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =367.1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.77 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.07 - 4.80 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.27 - 2.24 (m, 1H), 1.73 - 1.60 (m, 1H), 1.22 - 1.10 (m, 1H).

[2326] ***실시예 S156: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-[5-메톡시-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-6-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 160)의 합성***

[2327] **단계 1: 6-브로모-5-메톡시-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-아민의 합성**



[2328]

[2329] AcOH (20.0 mL) 중 5-브로모-6-메톡시피리딘-3-아민 (1.0 g, 4.92 mmol) 및 KSCN (238.8 mg, 2.46 mmol)의 혼합물에 Br_2 (390.0 mg, 2.46 mmol)를 0℃에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 수성$NaHCO_3$를 사용하여 혼합물의 pH 값을 9로 조정했다. 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 6-브로모-5-메톡시-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-아민 (2.0 g, 조질)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =259.9

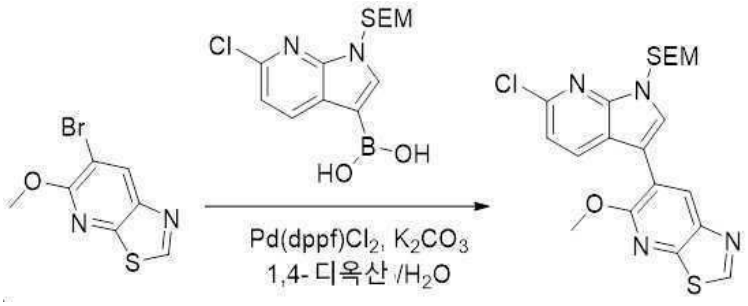
[2330] **단계 2: 6-브로모-5-메톡시-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘의 합성**



[2331]

[2332] THF (20.0 mL) 중 6-브로모-5-메톡시-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-아민 (1.3 g, 4.99 mmol) 및 DMSO (312.4 mg, 3.99 mmol)의 혼합물에 2-메틸-2-프로필아질산염 (1.5 g, 15.00 mmol)을 실온에서 적가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (5/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-브로모-5-메톡시-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘 (800.0 mg, 65%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =244.9

[2333] **단계 3: 6-클로로-3-[5-메톡시-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-6-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘의 합성**

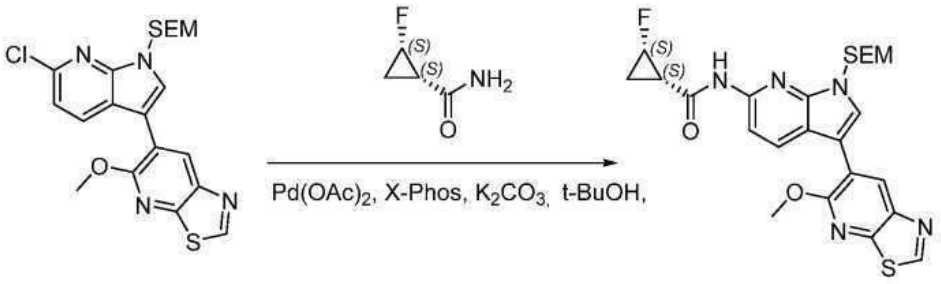


[2334]

[2335] 디옥산/H_2O (10.0/1.0 mL) 중 6-브로모-5-메톡시-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘 (400.0 mg, 1.63 mmol) 및 6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일보론산 (1.0 g, 2.44 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (676.6 mg, 4.89 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (119.4 mg, 0.16 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (9/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-[5-메톡시-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-6-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (370.0 mg, 50%)을 자색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =447.1

[2336] **단계 4: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-[5-메톡시-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-6-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]**

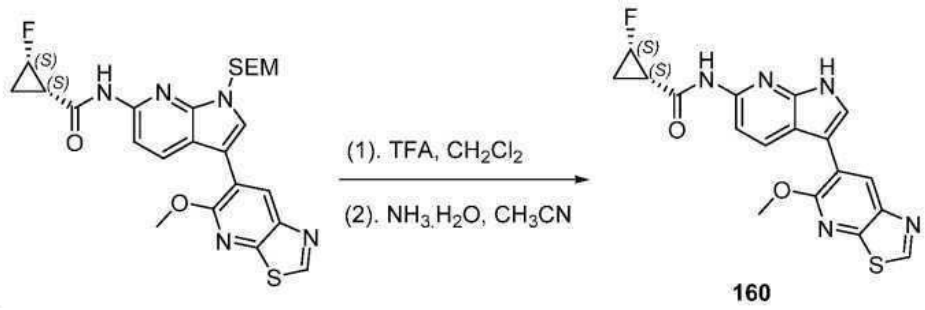
메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성



[2337]

[2338] BuOH (5.0 mL) 중 6-클로로-3-[5-메톡시-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-6-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (350.0 mg, 0.78 mmol) 및 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (403.5 mg, 3.91 mmol)의 혼합물에 $Pd(OAc)_2$ (35.1 mg, 0.15 mmol), K_2CO_3 (324.6 mg, 2.34 mmol) 및 X-Phos (37.3 mg, 0.07 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-[5-메톡시-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-6-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (50.0 mg, 12%)를 녹색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =514.2

[2339] **단계 5: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-[5-메톡시-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-6-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 160)의 합성**



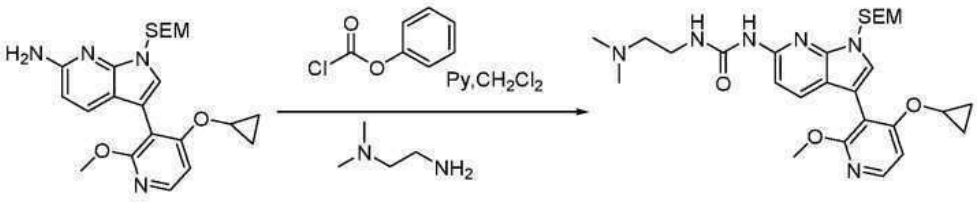
[2340]

[2341] DCM (1.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-[5-메톡시-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-6-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (40.0 mg, 0.07 mmol)의 용액에 TFA (1.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 상기 잔류물에 ACN (1.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (2.0 mL)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30x150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 37% B에서 8분 후 46% B로, 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-[5-메톡시-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-6-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 **(화합물 160)** (9.2 mg, 31%)를 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =384.1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.81 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.10 - 4.80 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 1.78 - 1.60 (m, 1H), 1.27 - 1.10 (m, 1H).

[2342] ***실시예 S157: 1-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-(2-(디메틸아미노)에틸)우레아 (화합물 161)의 합성***

[2343] **단계 1: 1-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리**

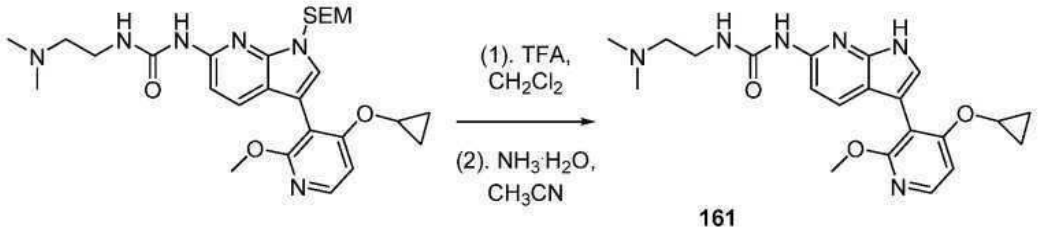
딘-6-일]-3-[2-(디메틸아미노)에틸]우레아의 합성



[2344]

[2345] DCM (13.0 mL) 중 3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (180.0 mg, 0.42 mmol)의 용액에 피리딘 (133.5 mg, 1.69 mmol) 및 페닐 클로로포르메이트 ((132.1 mg, 0.84 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 피리딘 (13.0 mL) 중 잔류물에 (2-아미노에틸)디메틸아민 (372.0 mg, 4.22 mmol)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (9/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[2-(디메틸아미노)에틸]우레아 (180.0 mg, 79%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =541.3.

[2346] **단계 2: 1-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-(2-(디메틸아미노)에틸)우레아 (화합물 161)의 합성**



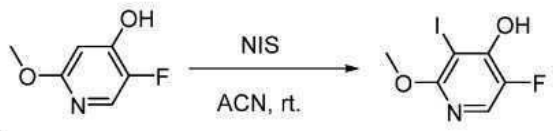
161

[2347]

[2348] CH_2Cl_2 (8.0 mL) 중 1-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[2-(디메틸아미노)에틸]우레아 (180.0 mg, 0.33 mmol)의 용액에 TFA (8.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (8.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (8.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 컬럼 (XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30x150 mm, 5 μm; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3). 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 20% B에서 8분 후 36% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 1-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-(2-(디메틸아미노)에틸)우레아 **(화합물 161)** (49.6 mg, 36%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =411.4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.40 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.06 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.94 - 3.90 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.34 - 3.28 (m, 2H), 2.42 - 2.34 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 0.81 - 0.76 (m, 2H), 0.65 - 0.61 (m, 2H).

[2349] ***실시예 S158: (1S,2S)-N-[3-(4-에톡시-5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 162)의 합성***

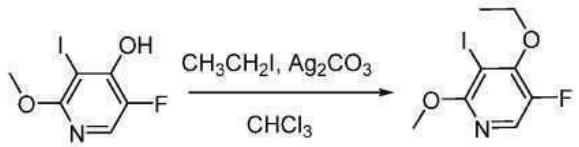
[2350] **단계 1: 5-플루오로-3-요오도-2-메톡시피리딘-4-올의 합성**



[2351]

[2352] MeCN (5.0 mL) 중 5-플루오로-2-메톡시피리딘-4-올 (400.0 mg, 2.79 mmol)의 용액에 NIS (628.8 mg, 2.79mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 5-플루오로-3-요오도-2-메톡시피리딘-4-올 (450.0 mg, 조질)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =269.9

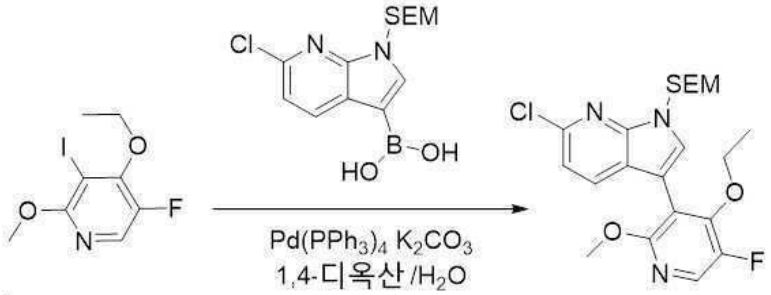
[2353] **단계 2: 4-에톡시-5-플루오로-3-요오도-2-메톡시피리딘의 합성**



[2354]

[2355] $CHCl_3$ (15.0 mL) 중 5-플루오로-3-요오도-2-메톡시피리딘-4-올 (700.0 mg, 조질) 및 Ag_2CO_3 (2.8 g, 10.40 mmol)의 혼합물에 CH_3CH_2I (1.5 g, 10.40 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (3/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-에톡시-5-플루오로-3-요오도-2-메톡시피리딘 (700.0 mg, 90%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =298.0.

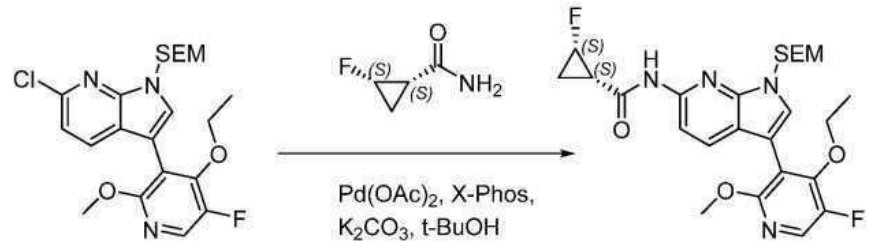
[2356] **단계 3: 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-에톡시-5-플루오로-2-메톡시피리딘의 합성**



[2357]

[2358] 디옥산/H_2O (5.0/0.5 mL) 중 4-에톡시-5-플루오로-3-요오도-2-메톡시피리딘 (200.0 mg, 0.67 mmol) 및 6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일보론산 (263.9 mg, 0.80 mmol)의 혼합물에 $Pd(PPh_3)_4$ (155.6 mg, 0.13 mmol) 및 K_2CO_3 (279.1 mg, 2.02 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (5/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-에톡시-5-플루오로-2-메톡시피리딘 (140.0 mg, 46%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =452.1

[2359] **단계 4: (1S,2S)-N-[3-(4-에톡시-5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**

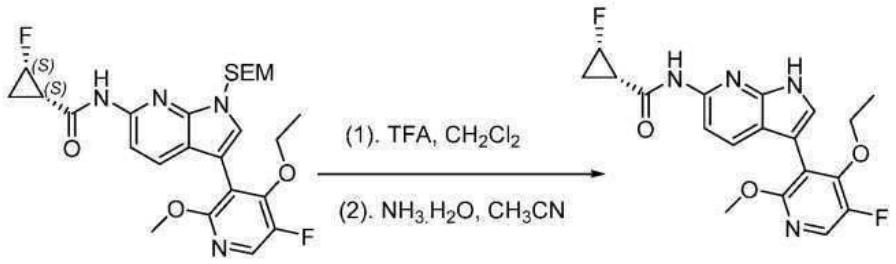


[2360]

[2361] t-BuOH (4.0 mL) 중 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-에톡시-5-플

루오로-2-메톡시피리딘 (100.0 mg, 0.22 mmol) 및 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (114.0 mg, 1.10 mmol)의 혼합물에 X-Phos (42.1 mg, 0.08 mmol), $Pd(OAc)_2$ (9.93 mg, 0.044 mmol) 및 K_2CO_3 (91.7 mg, 0.66 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-N-[3-(4-에톡시-5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (80.0 mg, 69%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =519.2

[2362] **단계 5: (1S,2S)-N-[3-(4-에톡시-5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 162)의 합성**



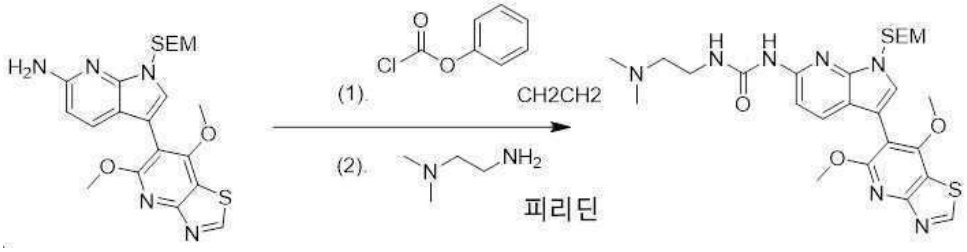
162

[2363]

[2364] DCM (2.0 mL) 중 (1S,2S)-N-[3-(4-에톡시-5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (70.0 mg, 0.13 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 상기 잔류물에 ACN (2.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30X150 mm, 5 um, 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3, 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 39% B에서 9분 후 49% B로, 254/220 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-N-[3-(4-에톡시-5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 **(화합물 162)** (5.4 mg, 10%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =389.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.71 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.05 - 4.81 (m, 1H), 4.07 - 4.00 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 1H), 1.72 - 1.62 (m, 1H), 1.22 - 1.18 (m, 1H), 1.11 - 1.02 (m, 3H).

[2365] ***실시예 S159: 1-(3-(5,7-디메톡시티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-(2-(디메틸아미노)에틸)우레아 디포르메이트 (화합물 163)의 합성***

[2366] **단계 1: 1-(3-(5,7-디메톡시티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-(2-(디메틸아미노)에틸)우레아의 합성**

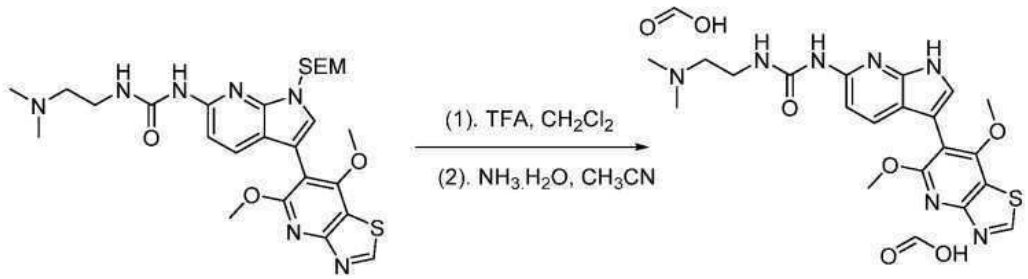


[2367]

[2368] CH_2Cl_2 (2.0 mL) 중 3-{5,7-디메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일}-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (150.0 mg, 0.33 mmol)의 용액에 페닐 카르보노클로리데이트 (77.0 mg, 0.49 mmol) 및

피리딘 (1.0 mL)을 0℃에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반했다. 그 다음 피리딘 (3.0 mL) 중 (2-아미노에틸)디메틸아민 (260.6 mg, 2.95 mmol)의 용액을 혼합물에 0℃에서 적가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 추가로 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (50/50, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-(3-(5,7-디메톡시티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-(2-(디메틸아미노)에틸)우레아 (100.0 mg, 86%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =572.2.

[2369] **단계 2: 1-(3-(5,7-디메톡시티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-(2-(디메틸아미노)에틸)우레아 디포르메이트 (화합물 163)의 합성**



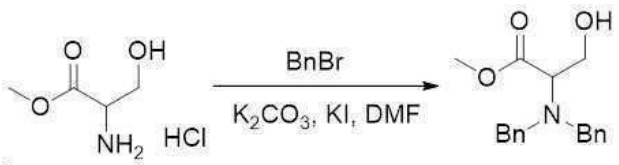
163

[2370]

[2371] CH_2Cl_2 (2.0 mL) 중 1-(3-(5,7-디메톡시티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-(2-(디메틸아미노)에틸)우레아 (100.0 mg, 0.21 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (2.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30X150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L FA), 이동상 B: MeOH; 유속: 25 mL/분; 구배: 26% B에서 15분 후 26% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 1-(3-(5,7-디메톡시티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-(2-(디메틸아미노)에틸)우레아 디포르메이트 **(화합물 163)** (16.5 mg, 14%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 442.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.56 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.92 - 3.89 (m, 6H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 2.51 - 2.45 (m, 2H), 2.25 (s, 6H).

[2372] ***실시예 S160: 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[(2S)-3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 및 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[(2R)-3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 (화합물 164 및 화합물 165)의 합성***

[2373] **단계 1: 메틸 2-(디벤질아미노)-3-하이드록시프로파노에이트의 합성**

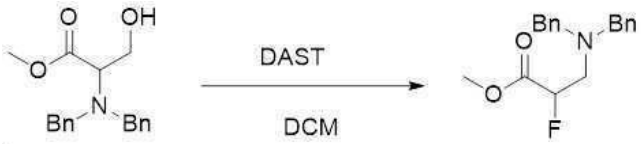


[2374]

[2375] DMF (600.0 mL) 중 메틸 2-아미노-3-하이드록시프로파노에이트 하이드로클로라이드 (10.0 g, 64.28 mmol)의 용액에 KI (5.3 g, 32.14 mmol), K_2CO_3 (26.7 g, 192.83 mmol) 및 벤질 브로마이드 (23.1 g, 134.98 mmol)를 실온에서 적가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고,

무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (11/4, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 2-(디벤질아미노)-3-하이드록시프로파노에이트 (15.1 g, 78%)를 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =300.2.

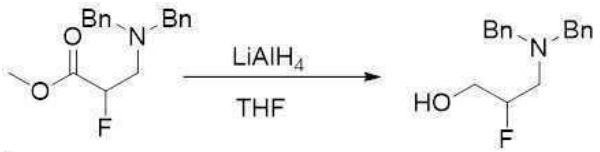
[2376] **단계 2: 메틸 3-(디벤질아미노)-2-플루오로프로파노에이트의 합성**



[2377]

[2378] DCM (300.0 mL) 중 메틸 2-(디벤질아미노)-3-하이드록시프로파노에이트 (7.0 g, 23.38 mmol)의 용액에 DAST (9.4 g, 58.46 mmol)를 -40℃에서 N_2 하에 적가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl (aq.)로 0℃에서 켄칭했다. 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (9/2, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 3-(디벤질아미노)-2-플루오로프로파노에이트 (4.9 g, 68%)를 담황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =302.1.

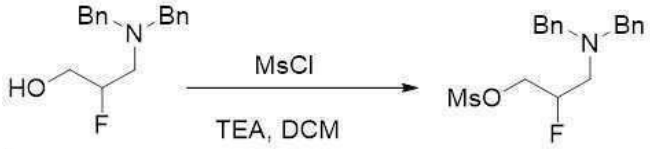
[2379] **단계 3: 3-(디벤질아미노)-2-플루오로프로판-1-올의 합성**



[2380]

[2381] THF (200.0 mL) 중 $LiAlH_4$ (1.9 g, 49.77 mmol)의 용액에 THF 중 메틸 3-(디벤질아미노)-2-플루오로프로파노에이트 (5 g, 16.59 mmol)의 용액을 0℃에서 N_2 하에 적가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응을 0℃에서 물로 켄칭했다. HCl (aq.)을 사용하여 혼합물의 pH 값을 5로 조정했다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (7/3, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(디벤질아미노)-2-플루오로프로판-1-올 (3.4 g, 74%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =274.2.

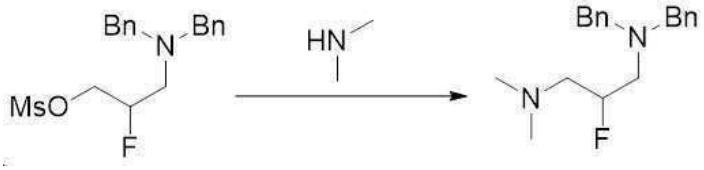
[2382] **단계 4: 3-(디벤질아미노)-2-플루오로프로필 메탄설포네이트의 합성**



[2383]

[2384] CH_2Cl_2 (300.0 mL) 중 3-(디벤질아미노)-2-플루오로프로판-1-올 (5.2 g, 19.02 mmol)의 용액에 TEA (2.9 g, 28.54 mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드 (2.4 g, 20.93 mmol)를 0℃에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 3-(디벤질아미노)-2-플루오로프로필 메탄설포네이트 (6.6 g, 조질)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =352.1.

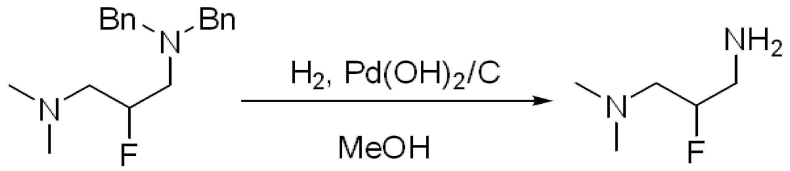
[2385] **단계 5: [3-(디벤질아미노)-2-플루오로프로필]디메틸아민의 합성**



[2386]

[2387] 디메틸아민/물 (120.0 mL, 30%) 중 3-(디벤질아미노)-2-플루오로프로필 메탄설포네이트 (4.0 g, 조질)의 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 [3-(디벤질아미노)-2-플루오로프로필]디메틸아민 (3.3 g, 조질)을 담황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =301.2.

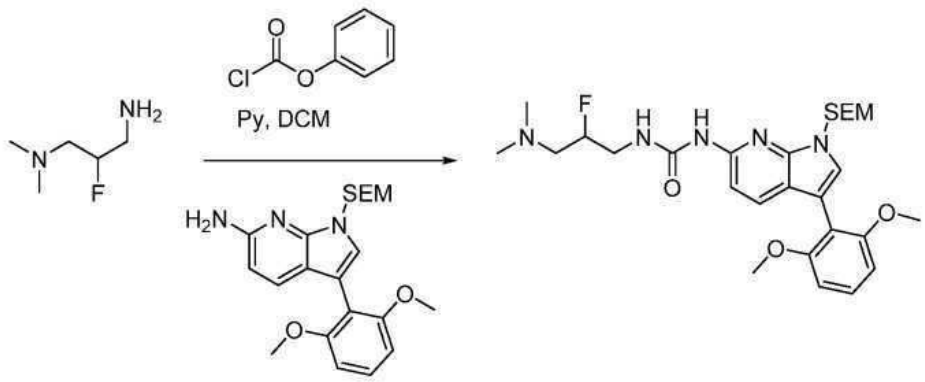
[2388] **단계 6: (3-아미노-2-플루오로프로필)디메틸아민의 합성**



[2389]

[2390] MeOH (200.0 mL) 중 [3-(디벤질아미노)-2-플루오로프로필]디메틸아민 (3.8 g, 12.65 mmol)의 용액에 $Pd(OH)_2/C$ (1.1 g, 습식)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 H_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 (3-아미노-2-플루오로프로필)디메틸아민 (1.4 g, 조질)을 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =121.1.

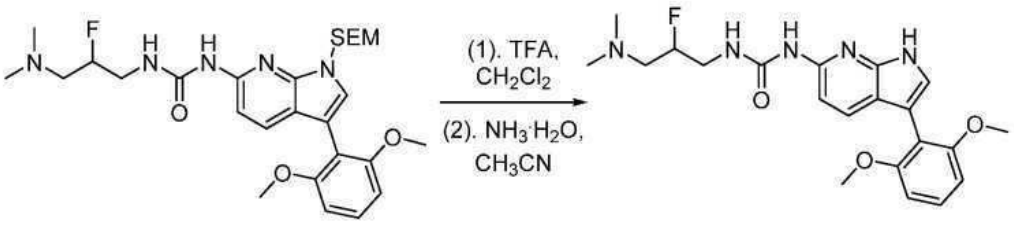
[2391] **단계 7: 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아의 합성**



[2392]

[2393] DCM (12.0 mL) 중 3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (300.0 mg, 0.75 mmol)의 용액에 피리딘 (237.6 mg, 3.00 mmol) 및 페닐 클로로포르메이트 (235.1 mg, 1.50 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 상기 잔류물에 (3-아미노-2-플루오로프로필)디메틸아민 (902.3 mg, 7.51 mmol) 및 피리딘 (20.0 mL)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (13/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 (336.0 mg, 82%)를 담황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =546.3.

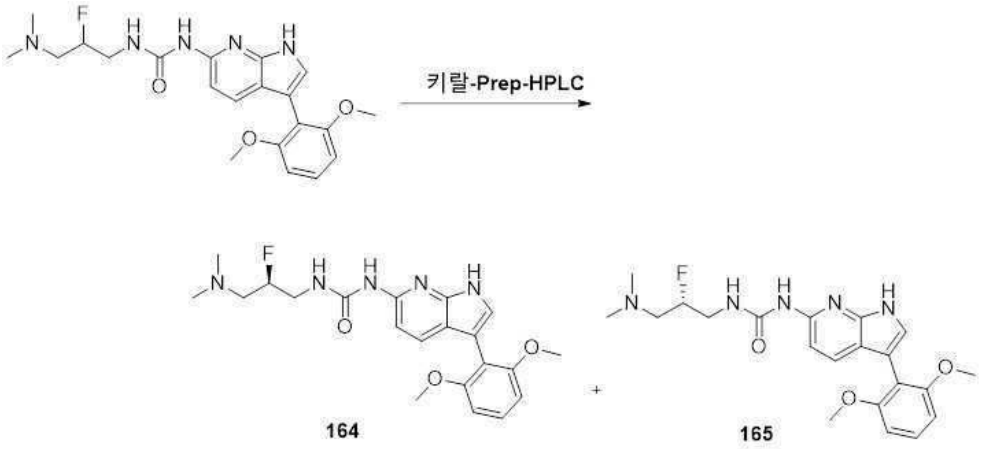
[2394] **단계 8: 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아의 합성**



[2395]

[2396] CH_2Cl_2 (10.0 mL) 중 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 (300.0 mg, 0.55 mmol)의 용액에 TFA (10.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (10.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3·H_2O$ (10.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 아세토니트릴/물 (7/4, v/v)를 사용한 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 (106.0 mg, 46%)를 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =416.2.

[2397] **단계 9: 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[(2S)-3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 및 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[(2R)-3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 (화합물 164 및 화합물 165)의 합성**



[2398]

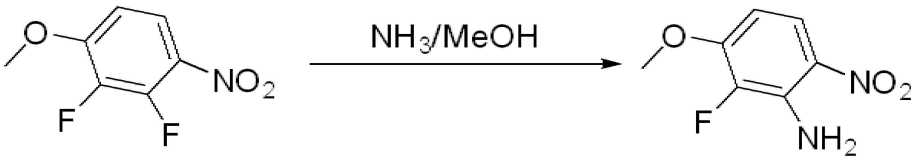
[2399] 라세미체 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 (90.0 mg, 0.22 mmol)를 다음 조건 (컬럼: CHIRALPAK IA, 2x25 cm, 20 um; 이동상 A:Hex (0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 50% B에서 14분 후 50% B로; 220/254 nm;)에서 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 거울상이성질체 1 (12.6 mg, 14%)을 백색 고체로 수득하고 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 거울상이성질체 2 (16.9 mg, 18%)를 백색 고체로 수득했다. 거울상이성질체 1과 2의 절대 입체화학은 할당되지 않았다. 상기 기재된 바와 같은 거울상이성질체 혼합물의 키랄 분리를 통해 얻을 수 있는 두 개의 거울상이성질체 구조는 표 1의 **화합물 164 및 165**로 나타내었다.

[2400] **1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 거울상이성질체 1:** 체류 시간 1: 7.811분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =416.1. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.59 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.00 - 4.80 (m, 1H), 3.77 - 3.71 (m, 7H), 3.69 - 3.50 (m, 1H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 2.69 - 2.50 (m, 1H), 2.36 (s, 6H).

[2401] **1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 거울상이성질체 2:** 체류 시간 2: 11.45분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 416.1. ^{1}H NMR(300 MHz, CD_3OD): δ 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.00 - 4.80 (m, 1H), 3.77 - 3.71 (m, 6H), 3.69 - 3.50 (m, 2H), 2.79 - 2.71 (m, 1H), 2.69 - 2.50 (m, 1H), 2.36 (s, 6H).

[2402] ***실시예 S161: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(7-플루오로-6-메톡시-3H-1,3-벤조디아졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 166)의 합성***

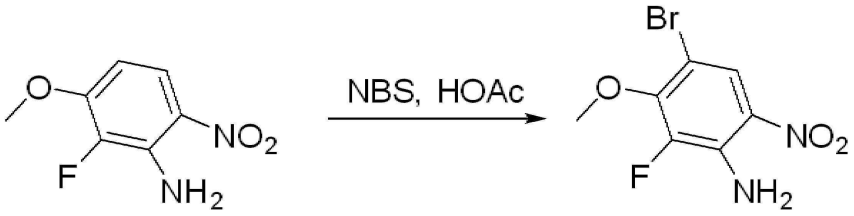
[2403] **단계 1: 2-플루오로-3-메톡시-6-니트로아닐린의 합성**



[2404]

[2405] NH_3/MeOH (20.0 mL, 7 mol/L) 중 2,3-디플루오로-1-메톡시-4-니트로벤젠 (2.0 g, 10.57 mmol)의 용액을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (5/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-플루오로-3-메톡시-6-니트로아닐린 (1.8 g, 91%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =187.0

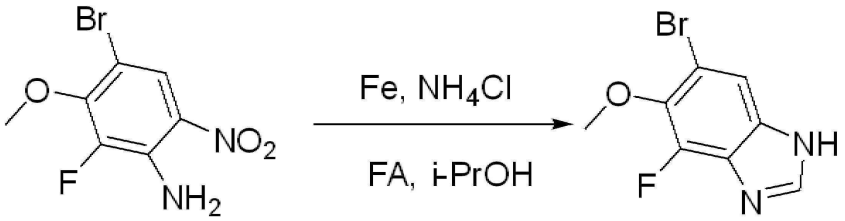
[2406] **단계 2: 4-브로모-2-플루오로-3-메톡시-6-니트로아닐린의 합성**



[2407]

[2408] AcOH (20.0 mL) 중 2-플루오로-3-메톡시-6-니트로아닐린 (1.5 g, 8.05 mmol) 및 NBS (2.1 g, 12.08 mmol)의 혼합물을 90℃에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 물로 희석하고 여과했다. 고체를 H_2O로 세척한 후 수집하여 4-브로모-2-플루오로-3-메톡시-6-니트로아닐린 (2.5 g, 조질)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =265.0

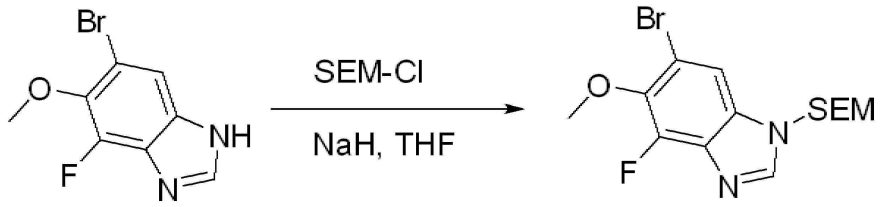
[2409] **단계 3: 6-브로모-4-플루오로-5-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸의 합성**



[2410]

[2411] i-PrOH (10.0 mL) 중 4-브로모-2-플루오로-3-메톡시-6-니트로아닐린 (1.5 g, 5.66 mmol) 및 Fe (3.1 g, 56.60 mmol)의 혼합물에 NH_4Cl (2.1 g, 39.62 mmol) 및 포름산 (10.0 mL)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (4/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-브로모-4-플루오로-5-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸 (620.0 mg, 44%)을 갈색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =245.0.

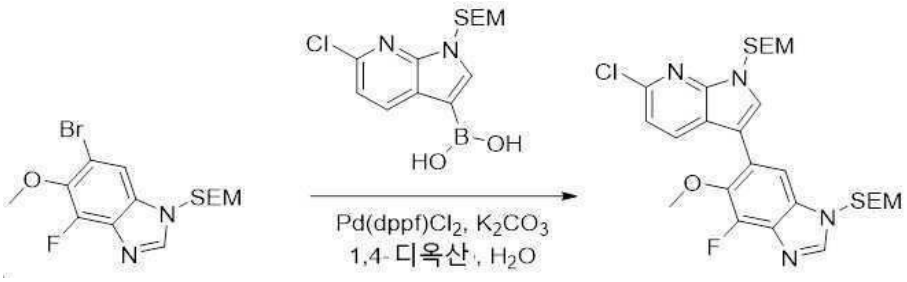
[2412] **단계 4: 6-브로모-4-플루오로-5-메톡시-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1,3-벤조디아졸의 합성**



[2413]

[2414] THF (5.0 mL) 중 6-브로모-4-플루오로-5-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸 (500.0 mg, 2.04 mmol)의 용액에 NaH (146.8 mg, 60%)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반했다. 그 다음 [2-(클로로메톡시)에틸]트리메틸실란 (510.2 mg, 3.06 mmol)를 혼합물에 0℃에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (4/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-브로모-4-플루오로-5-메톡시-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1,3-벤조디아졸 (700.0 mg, 91%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =375.0

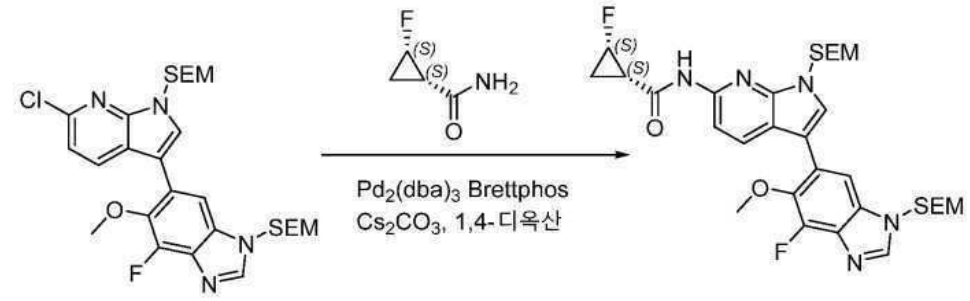
[2415] **단계 5: 6-(6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-플루오로-5-메톡시-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1,3-벤조디아졸의 합성**



[2416]

[2417] 1,4-디옥산/H_2O (5.0/0.5 mL) 중 6-브로모-4-플루오로-5-메톡시-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1,3-벤조디아졸 (350.0 mg, 0.93 mmol) 및 6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일보론산 (609.2 mg, 1.86 mmol)의 혼합물에 $Pd(dppf)Cl_2$ (136.4 mg, 0.18 mmol) 및 K_2CO_3 (386.6 mg, 2.79 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-(6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-플루오로-5-메톡시-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1,3-벤조디아졸 (200.0 mg, 37%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =577.2.

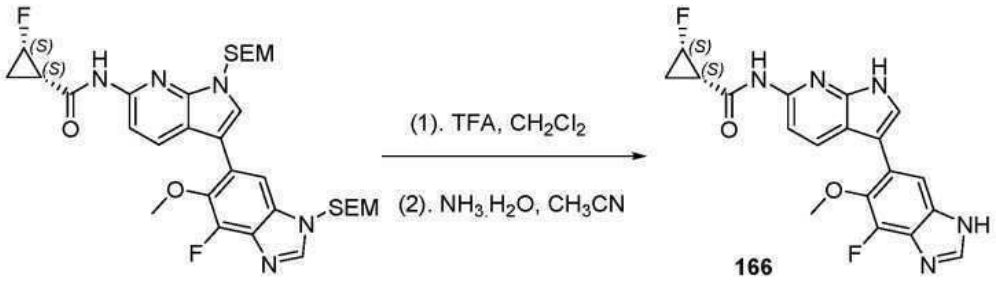
[2418] **단계 6: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(7-플루오로-6-메톡시-3-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1,3-벤조디아졸-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[2419]

[2420] 1,4-디옥산 (4.0 mL) 중 6-(6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-플루오로-5-메톡시-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1,3-벤조디아졸 (190.0 mg, 0.32 mmol) 및 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (169.6 mg, 1.64 mmol)의 혼합물에 $Pd_2(dba)_3$ (60.2 mg, 0.06 mmol), BrettPhos (70.7 mg, 0.13 mmol) 및 Cs_2CO_3 (321.7 mg, 0.98 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/2, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(7-플루오로-6-메톡시-3-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1,3-벤조디아졸-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (100.0 mg, 47%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =644.3.

[2421] **단계 7: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(7-플루오로-6-메톡시-3H-1,3-벤조디아졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 166)의 합성**

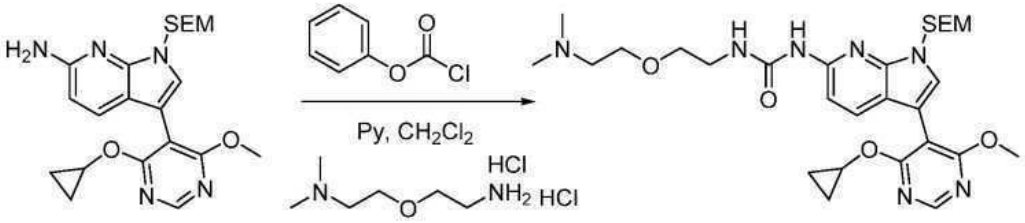


[2422]

[2423] DCM (1.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(7-플루오로-6-메톡시-3-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1,3-벤조디아졸-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (100.0 mg, 0.15 mmol)의 용액에 TFA (1.0 mL)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 상기 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (2.0 mL) 및 ACN (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 14% B에서 9분 후 34% B로, 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(7-플루오로-6-메톡시-3H-1,3-벤조디아졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 **(화합물 166)** (5.2 mg, 9%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =384.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.73 - 12.68 (br, 1H), 11.70 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.02 - 4.85 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 1.70 - 1.64 (m, 1H), 1.23 - 1.16 (m, 1H).

[2424] ***실시예 S162: 1-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-{2-[2-(디메틸아미노)에톡시]에틸}우레아; 포름산 (화합물 167)의 합성***

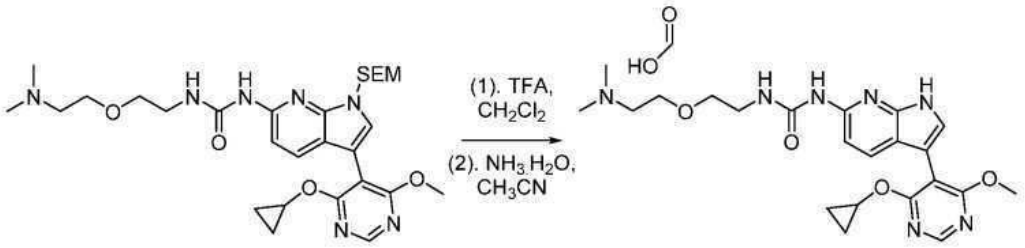
[2425] **단계 1: 1-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-{2-[2-(디메틸아미노)에톡시]에틸}우레아의 합성**



[2426]

[2427] DCM (4.0 mL) 중 3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (200.0 mg, 0.47 mmol)의 용액에 페닐 클로로포르메이트 (87.9 mg, 0.56 mmol) 및 피리딘 (148.0 mg, 1.87 mmol)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 피리딘 (4.0 mL) 중 잔류물에 [2-(2-아미노에톡시)에틸]디메틸아민 (185.5 mg, 1.40 mmol)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN/H_2O (80/20, v/v)를 사용한 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 1-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-{2-[2-(디메틸아미노)에톡시]에틸}우레아 (100.0 mg, 36%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =586.3.

[2428] **단계 2: 1-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-{2-[2-(디메틸아미노)에톡시]에틸}우레아; 포름산 (화합물 167)의 합성**



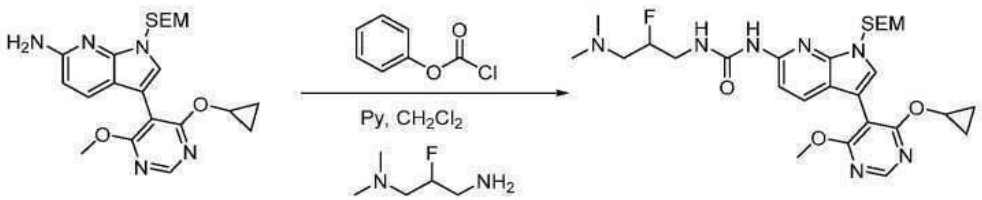
167

[2429]

[2430] DCM (1.0 mL) 중 1-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-{2-[2-(디메틸아미노)에톡시]에틸}우레아 (100 mg, 0.17 mmol)의 용액에 TFA (1.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. ACN (1.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3 \cdot H_2O$ (1.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (0.1% FA), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 5% B에서 7분 후30% B로, 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여1-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-{2-[2-(디메틸아미노)에톡시]에틸}우레아; 포름산 **(화합물 167)** (3.9 mg, 4%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =456.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.74 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.22 - 8.19 (m, 1H) 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.37 - 4.34 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.63 - 3.59 (m, 2H), 3.54 - 3.45 (m, 2H), 3.39 - 3.34 (m, 2H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.34 - 2.14 (m, 7H), 0.77 - 0.69 (m, 2H), 0.65 - 0.61 (m, 2H).

[2431] ***실시예 S163: 1-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[(2R)-3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 및 1-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[(2S)-3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 (화합물 168 및 화합물 169)의 합성***

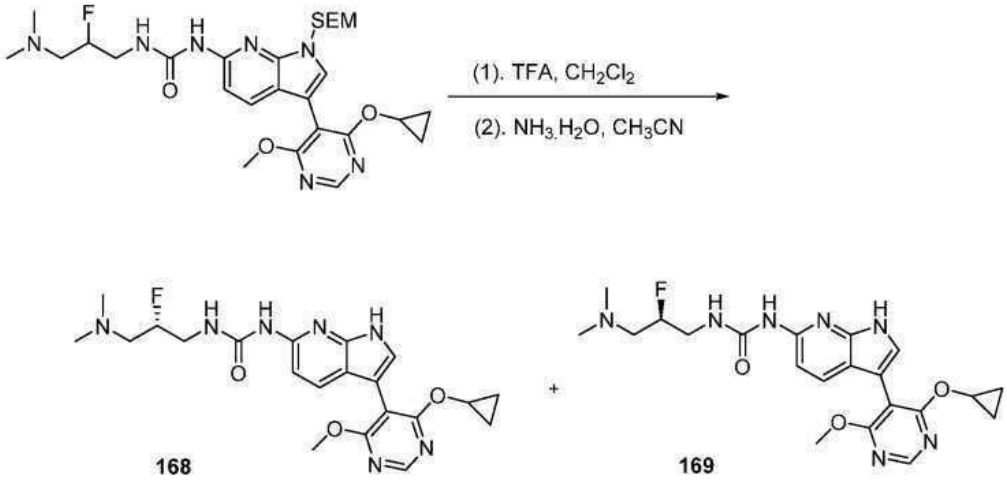
[2432] **단계 1: 1-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아의 합성**



[2433]

[2434] CH_2Cl_2 (4.0 mL) 중 3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (190.0 mg, 0.44 mmol)의 용액에 피리딘 (140.6 mg, 1.78 mmol) 및 페닐 클로로포르메이트 (83.5 mg, 0.53 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 피리딘 (4.0 mL) 중 잔류물에 (3-아미노-2-플루오로프로필)디메틸아민 (534.0 mg, 4.44 mmol)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 추가로 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 CH_2Cl_2/CH_3OH (95/5, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 (160.0 mg, 62%)를 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =574.3.

[2435] **단계 2: 1-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[(2R)-3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 및 1-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[(2S)-3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 (화합물 168 및 화합물 169)의 합성**



[2436]

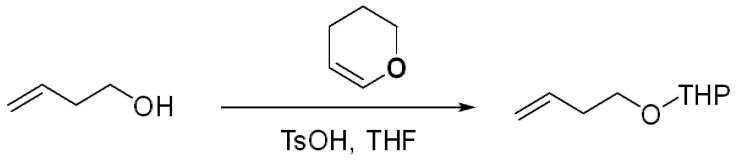
[2437] CH_2Cl_2 (4.0 mL) 중 1-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 (150.0 mg, 0.26 mmol)의 용액에 TFA (4.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (4.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (4.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물은 다음 조건 (컬럼: CHIRAL ART Amylose-SA, 2X25 cm, 5 um; 이동상 A: Hex (0.5% 2M NH_3-MeOH) -- HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 50% B에서 10.5분 후 50% B로; 254 nm)을 갖는 Prep-키랄-HPLC으로 1-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 거울상이성질체 1 (10.2 mg, 8%)을 백색 고체로 수득하고 1-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 거울상이성질체 2 (11.0 mg, 9%)를 백색 고체로 수득했다. 거울상이성질체 1과 2의 절대 입체화학은 할당되지 않았다. 상기 기재된 바와 같은 거울상이성질체 혼합물의 키랄 분리를 통해 얻을 수 있는 두 개의 거울상이성질체 구조는 표 1의 화합물 **화합물 168 및 169**로 나타내었다.

[2438] **1-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 거울상이성질체 1:** 체류 시간 1: 5.876분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 444.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.59 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.81 - 4.70 (m, 1H), 4.37 - 4.33 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.64 - 3.52 (m, 1H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 2.22 (s, 6H), 0.86 - 0.82 (m, 2H), 0.69 - 0.62 (m, 2H).

[2439] **1-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 거울상이성질체 2:** 체류 시간 2: 9.106분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =444.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.60 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.81 - 4.68 (m, 1H), 4.37 - 4.33 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.64 - 3.52 (m, 1H), 3.43 - 3.34 (m, 1H), 2.21 (s, 6H), 0.85 - 0.72 (m, 2H), 0.72 - 0.62 (m, 2H).

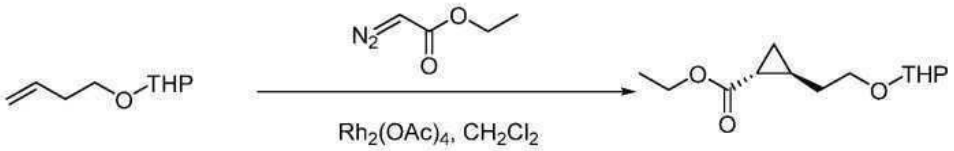
[2440] ***실시예 S164: 트랜스-2-(2-하이드록시에틸)-N-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 170)의 합성***

[2441] **단계 1: 2-(부트-3-엔-1-일옥시)테트라하이드로-2H-피란의 합성**

[2442] 

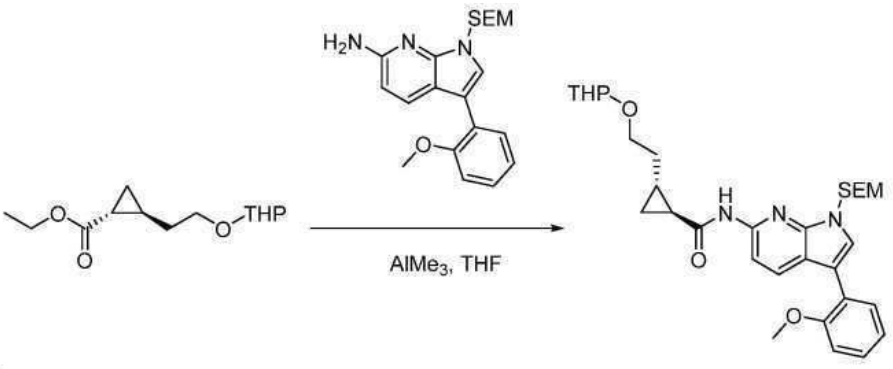
[2443] 테트라하이드로푸란 (100.0 mL) 중 3-부텐-1-올 (10.0 g, 138.68 mmol)의 용액에 3,4-디하이드로-2H-피란 (2.4 g, 13.88 mmol) 및 4-메틸벤젠설폰산 (17.5 g, 208.01 mmol)을 0℃에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(부트-3-엔-1-일옥시)테트라하이드로-2*H*-피란 (9.3 g, 43%)을 무색 오일로 수득했다.

[2444] **단계 2: 트랜스-에틸 2-[2-(옥산-2-일옥시)에틸]사이클로프로판-1-카르복실레이트의 합성**

[2445] 

[2446] CH2C12 (5.0 mL) 중 2-(부트-3-엔-1-일옥시)테트라하이드로-2*H*-피란 (800.0 mg, 5.11 mmol) 및 $Rh_2(OAc)_4$ (22.63 mg, 0.05 mmol)의 혼합물에 에틸 디아조아세테이트 (1.1 g, 10.22 mmol)를 실온에서 8시간 동안 N_2 하에 적가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (5/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-에틸 2-[2-(옥산-2-일옥시)에틸]사이클로프로판-1-카르복실레이트 (300.0 mg, 24%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =243.2.

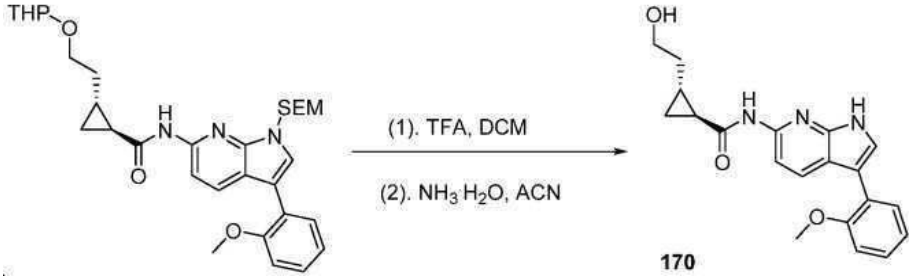
[2447] **단계 3: 트랜스-N-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[2-(옥산-2-일옥시)에틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**

[2448] 

[2449] THF (5.0 mL) 중 트랜스-에틸 2-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에틸)사이클로프로판-1-카르복실레이트

(300.0 mg, 0.82 mmol)의 용액에 3-(2-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (590.15 mg, 2.43 mmol) 및 $AlMe_3$ (0.2 mL, 2 mol/L)를 0℃에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 MeOH/H_2O (5/80, v/v)를 사용한 역 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[2-(옥산-2-일옥시)에틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (100.0 mg, 33%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =566.3.

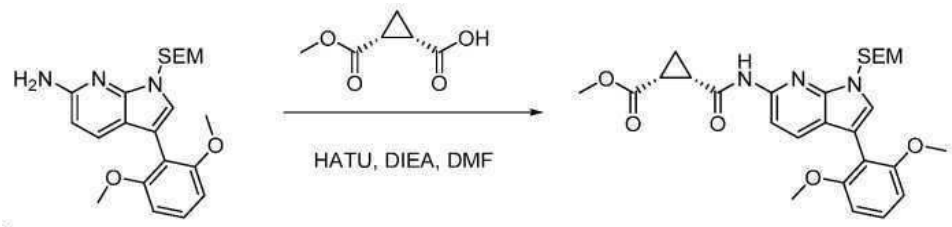
[2450] **단계 4: 트랜스-2-(2-하이드록시에틸)-N-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 170)의 합성**

[2451] 

[2452] CH_2Cl_2 (2.0 mL) 중 트랜스-N-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[2-(옥산-2-일옥시)에틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (100.0 mg, 0.17 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (2.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3 \cdot H_2O$ (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 36% B에서 8분 후 46% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 트랜스-2-(2-하이드록시에틸)-N-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 **(화합물 170)** (8.7 mg, 14%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =352.1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 10.50 (s, 1H), 7.99 - 7.89 (m, 2H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.11 - 7.00 (m, 2H), 4.55 - 4.52 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.54 - 3.48 (m, 2H), 1.86 - 1.84 (m, 1H), 1.48 - 1.42 (m, 2H), 1.34 - 1.28 (m, 1H), 1.04 - 1.01 (m, 1H), 0.71 - 0.68 (m, 1H).

[2453] ***실시예 S165: (1S,2R)-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(피페라진-1-일메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1R,2S)-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(피페라진-1-일메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 171 및 화합물 172)의 합성***

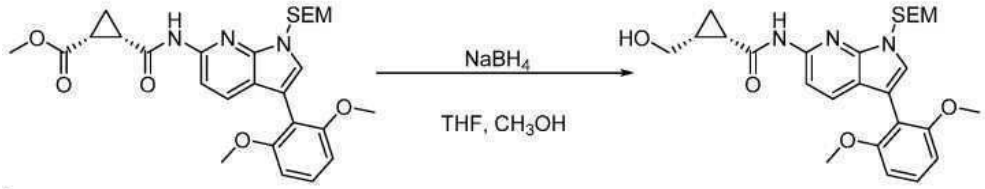
[2454] **단계 1: 메틸 시스-2-((3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)카르바모일)사이클로프로판-1-카르복실레이트의 합성**

[2455] 

[2456] DMF (10.0 mL) 중 3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (500.0 mg, 1.25 mmol)의 용액에 시스-2-(메톡시카르보닐)사이클로프로판-1-카르복실산 (180.4 mg, 1.25 mmol), DIEA (808.6 mg, 6.26 mmol) 및 HATU (570.9 mg, 1.50 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추

출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (62/38, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸
시스-2-((3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)카르바모일)사이클로프로판-1-카르복실레이트 (640.0 mg, 97%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =526.2.

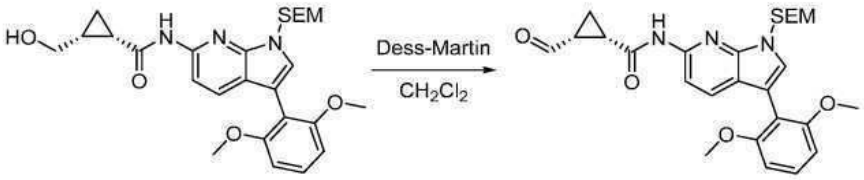
[2457] **단계 2: 시스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[2458]

[2459] THF/CH_3OH (10.0 mL/10.0 mL) 중 메틸 시스-2-((3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)카르바모일)사이클로프로판-1-카르복실레이트 (640.0 mg, 1.21 mmol)의 용액에 $NaBH_4$ (460.6 mg, 12.17 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 0℃에서 H_2O로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 시스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (510.0 mg, 조질)를 담황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =498.2.

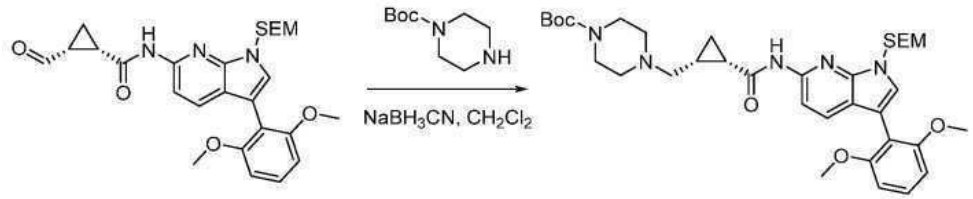
[2460] **단계 3: 시스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[2461]

[2462] CH_2Cl_2 (20.0 mL) 중 시스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (510.0 mg, 조질)의 용액에 Dess-Martin (869.3 mg, 2.06 mmol)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 시스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드 (840.0 mg, 조질)를 갈색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =496.2.

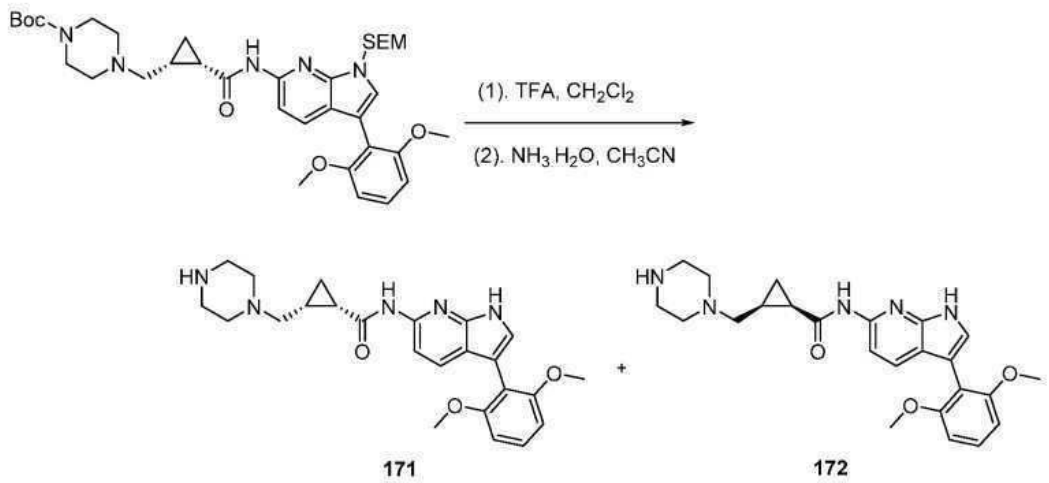
[2463] **단계 4: tert-부틸 4-((시스-2-((3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)카르바모일)사이클로프로필)메틸)피페라진-1-카르복실레이트의 합성**



[2464]

[2465] CH_2Cl_2 (20.0 mL) 중 시스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드 (840.0 mg, 1.69 mmol)의 용액에 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (631.3 mg, 3.39 mmol) 및 $NaBH_3CN$ (213.0 mg, 3.39 mmol)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 CH_3OH로 켄칭했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (20/80, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-((시스-2-((3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)카르바모일)사이클로프로필)메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (660.0 mg, 58%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =666.4.

[2466] **단계 5: (1S,2R)-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(피페라진-1-일메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1R,2S)-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(피페라진-1-일메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 171 및 화합물 172)의 합성**



[2467]

[2468] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 tert-부틸 4-((시스-2-((3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)카르바모일)사이클로프로필)메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (75.0 mg, 0.16 mmol)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. ACN (5.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Lux 5 um Cellulose-2, 2.12X25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex (0.5% 2M NH3-MeOH) -- HPLC, 이동상 B:EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 30% B에서 24분 후 30% B로; 254 nm)에서 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(피페라진-1-일메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1 (5.1 mg, 2%)을 백색 고체로 수득하고 N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(피페라진-1-일메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2 (3.2 mg, 1%)를 백색 고체로 수득했다. 거울상이성질체 1과 2의 절대 입체화학은 할당되지 않았다. 상기 기재된 바와 같은 거울상이성질체 혼합물의 키랄 분리를 통해 얻을 수 있는 두 개의 거울상이성질체 구조는 표 1의 **화합물 171 및 172**로 나타내었다.

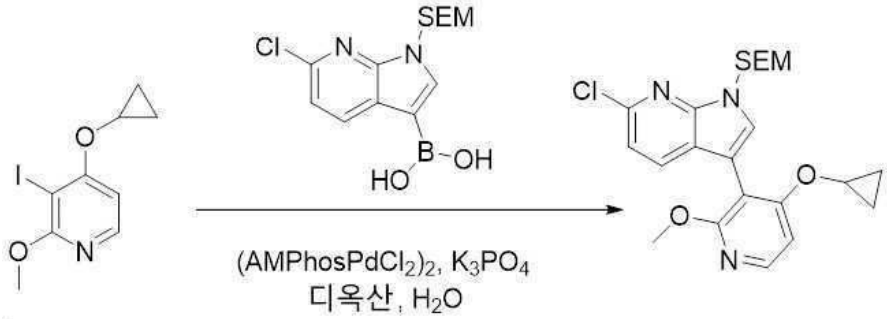
[2469] **N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(피페라진-1-일메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1:** 체류 시간 1: 15.594분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =436.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.39 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 2H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.67 - 2.62 (m, 3H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.38 - 2.21 (m, 4H), 2.10 - 2.06 (m, 1H), 1.36 - 1.30 (m, 1H), 1.04 - 0.91 (m, 1H), 0.89 - 0.82 (m, 1H).

[2470] **N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(피페라진-1-일메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미**

드 거울상이성질체 2: 체류 시간 2: 21.022분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =436.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.39 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.25 (m, 2H), 6.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.67 - 2.61 (m, 3H), 2.47 - 2.30 (m, 4H), 2.10 - 2.06 (m, 1H), 1.35 - 1.32 (m, 1H), 0.98- 0.91 (m, 1H), 0.89 - 0.82 (m, 1H)

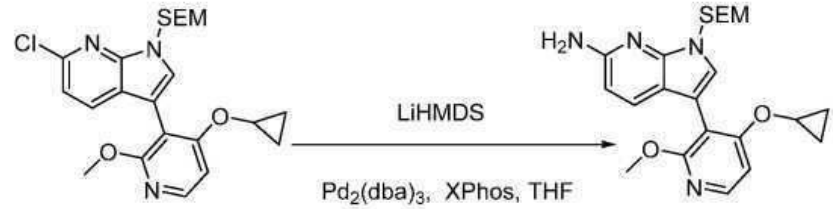
[2471] ***실시예 S166: 1-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)프로필]우레아 (화합물 173)의 합성***

[2472] **단계 1: 3-(6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘의 합성**

[2473] 

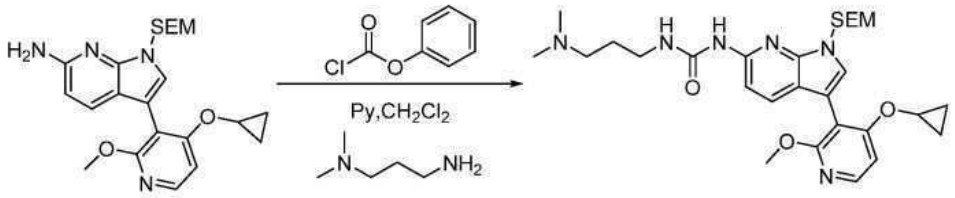
[2474] 1, 4 - 디옥산 (20.0 mL)/H_2O (5.0 mL) 중 4-사이클로프로폭시-3-요오도-2-메톡시피리딘 (500.0 mg, 1.72 mmol)의 용액에 K_3PO_4 (1093.8 mg, 5.15 mmol), 6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일보론산 (561.1 mg, 1.72 mmol) 및 $(AMPhosPdCl_2)_2$ (243.3 mg, 0.34 mmol)을 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (5/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘 (650.0 mg, 84%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =446.2.

[2475] **단계 2: 3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민의 합성**

[2476] 

[2477] THF (20.0 mL) 중 3-(6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘 (524.0 mg, 1.2 mmol)의 용액에 $Pd_2(dba)_3$ (107.6 mg, 0.12 mmol), LiHMDS (3.5 mL, 1.0 mol/L) 및 XPhos (112.0 mg, 0.24 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (3/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (440.0 mg, 87%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =427.2.

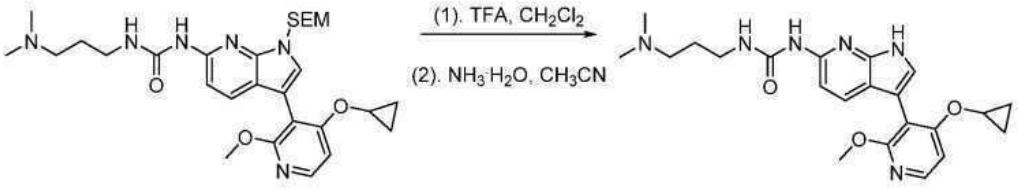
[2478] **단계 3: 1-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)프로필]우레아의 합성**



[2479]

[2480] CH_2Cl_2 (15.0 mL) 중 3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (200.0 mg, 0.47 mmol)의 용액에 피리딘 (148.3 mg, 1.88 mmol) 및 페닐 클로로포르메이트 (146.8 mg, 0.94 mmol)를 0℃에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 상기 잔류물에 N^1, N^1-디메틸프로판-1,3-디아민 (335.3 mg, 3.28 mmol) 및 피리딘 (10.0 mL)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 60 C에서 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (20/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)프로필]우레아 (140.0 mg, 53%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =555.3.

[2481] **단계 4: 1-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)프로필]우레아 (화합물 173)의 합성**



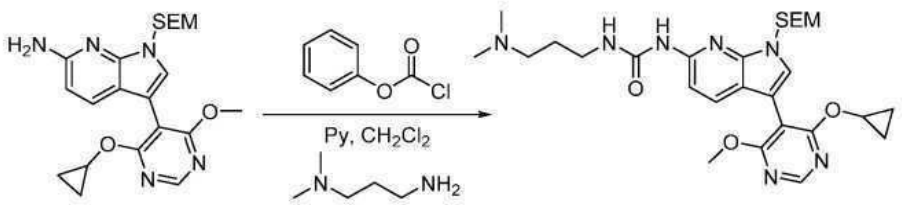
173

[2482]

[2483] CH_2Cl_2 (8.0 mL) 중 1-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)프로필]우레아 (120.0 mg, 0.22 mmol)의 용액에 TFA (8.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 상기 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (8.0 mL) 및 CH_3CN (8.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C_{18} 컬럼, 30x150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60.0 mL/분; 구배: 18% B에서 8분 후 35% B로; 파장: 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 1-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)프로필]우레아 (화합물 173) (37.4 mg, 39%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 425.4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.43 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.53 (s, 1H); 8.06 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.94 - 3.90 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.27 - 3.22 (m, 2H), 2.29 - 2.26 (m, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.69 - 1.62 (m, 2H), 0.81 - 0.78 (m, 2H), 0.66 - 0.61 (m, 2H).

[2484] ***실시예 S167: 1-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)프로필]우레아 (화합물 174)의 합성***

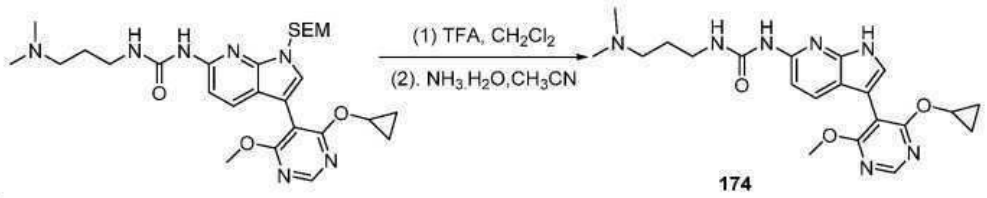
[2485] **단계 1: 1-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)프로필]우레아의 합성**



[2486]

[2487] CH_2Cl_2 (6.0 mL) 중 3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (600.0 mg, 1.40 mmol)의 용액에 페닐 클로로포르메이트 (263.7 mg, 1.68 mmol) 및 피리딘 (444.0 mg, 5.61 mmol)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 피리딘 (6.0 mL) 중 잔류물에 N^1,N^1-디메틸프로판-1,3-디아민 (430.2 mg, 4.21 mmol)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (90/10, v/v)를 사용한 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 1-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)프로필]우레아 (390.0 mg, 50%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =556.3.

[2488] **단계 2: 1-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)프로필]우레아 (화합물 174)의 합성**

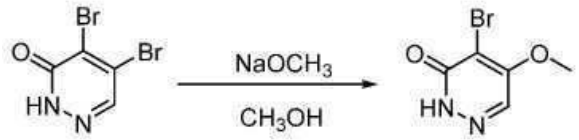


[2489]

[2490] CH_2Cl_2 (4.0 mL) 중 1-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)프로필]우레아 (200.0 mg, 0.36 mmol)의 용액에 TFA (4.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (4.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3 \cdot H_2O$ (4.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 18% B에서 8분 후 38% B로, 38% B; 파장: 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 1-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)프로필]우레아 **(화합물 174)** (56.7 mg, 36%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =426.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.56 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.38 - 4.33 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.26 - 3.21 (m, 2H), 2.29 - 2.25 (m, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.69 - 1.62 (m, 2H), 0.77 - 0.74 (m, 2H), 0.69 - 0.59 (m, 2H).

[2491] ***실시예 S168: (1S,2S)-N-[3-(3,5-디메톡시피리다진-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 175)의 합성***

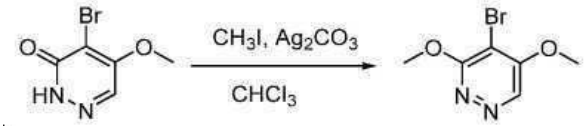
[2492] **단계 1: 4-브로모-5-메톡시-2H-피리다진-3-온의 합성**



[2493]

[2494] CH_3OH (80.0 mL) 중 4,5-디브로모-2H-피리다진-3-온 (5.0 g, 19.69 mmol)의 용액에 NaOMe (3.2 g, 59.08 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응 용액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 ACN/H_2O (1/10, v/v)를 사용한 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 4-브로모-5-메톡시-2H-피리다진-3-온 (150.0 mg, 4%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =205.0.

[2495] **단계 2: 4-브로모-3,5-디메톡시피리다진의 합성**



[2496]

[2497] $CHCl_3$ (30.0 mL)중 4-브로모-5-메톡시-2H-피리다진-3-온 (2.0 g, 9.76 mmol)의 용액에 Ag_2CO_3 (10.8 g, 39.02 mmol) 및 CH_3I (11.1 g, 78.04 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 ACN/H_2O (1/2, v/v)를 사용한 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 4-브로모-3,5-디메톡시피리다진 (100.0 mg, 4%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =219.0.

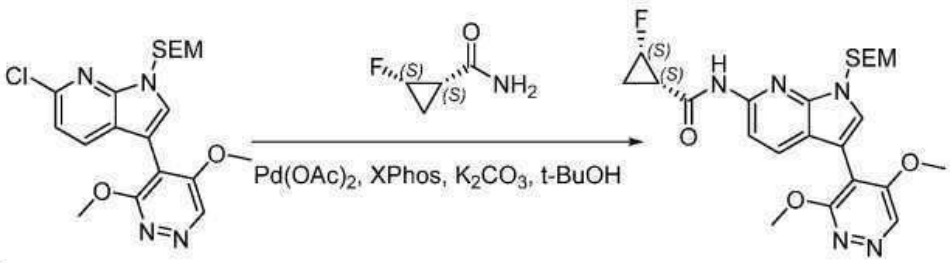
[2498] **단계 3: 4-(6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-3,5-디메톡시피리다진의 합성**



[2499]

[2500] 디옥산/H_2O (10.0 mL/2.0 mL) 중 4-브로모-3,5-디메톡시피리다진 (130.0 mg, 0.59 mmol)의 용액에 6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일보론산 (193.9 mg, 0.59 mmol), K_2CO_3 (246.1 mg, 1.78 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (43.4 mg, 0.06 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-3,5-디메톡시피리다진 (70.0 mg, 28%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 421.1.

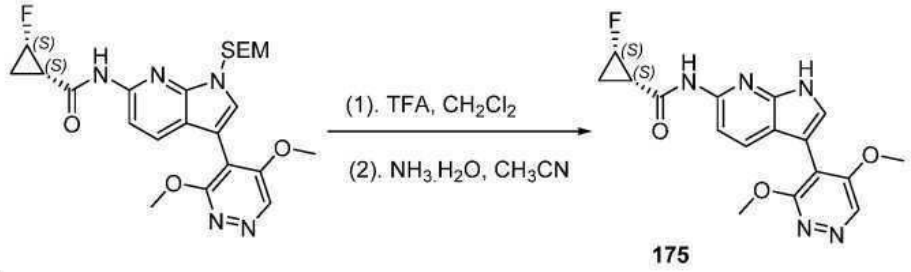
[2501] **단계 4: (1S,2S)-N-[3-(3,5-디메톡시피리다진-4-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[2502]

[2503] t-BuOH (6.0 mL) 중 4-(6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-3,5-디메톡시피리다진 (80.0 mg, 0.19 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (97.9 mg, 0.95 mmol), X-Phos (18.1 mg, 0.04 mmol), K_2CO_3 (78.8 mg, 0.57 mmol) 및 $Pd(OAc)_2$ (4.3 mg, 0.02 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 ACN/ H_2O (1/2, v/v)를 사용한 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-N-[3-(3,5-디메톡시피리다진-4-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (30.0 mg, 32%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =488.2.

[2504] **단계 5: (1S,2S)-N-[3-(3,5-디메톡시피리다진-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 175)의 합성**

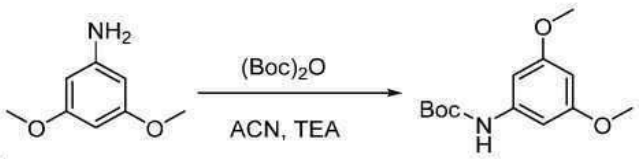


[2505]

[2506] CH_2Cl_2 (2.0 mL) 중 (1S,2S)-N-[3-(3,5-디메톡시피리다진-4-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (50.0 mg, 0.12 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (2.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 컬럼 (YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30x150 mm, 5 μm; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B:ACN; 유속:60 mL/분; 구배:15% B에서 8분 후 40% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-N-[3-(3,5-디메톡시피리다진-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 **(화합물 175)** (6.6 mg, 17%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =358.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.84 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.01 - 4.84 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 2.26 - 2.22 (m, 1H), 1.70 - 1.63 (m, 1H), 1.19 - 1.13 (m, 1H).

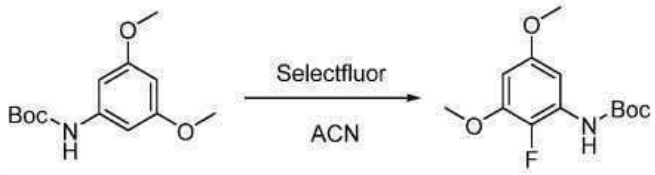
[2507] ***실시예 S169: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(4-플루오로-5,7-디메톡시벤조[d]티아졸-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 176)의 합성***

[2508] **단계 1: tert-부틸 N-(3,5-디메톡시페닐)카르바메이트의 합성**

[2509] 

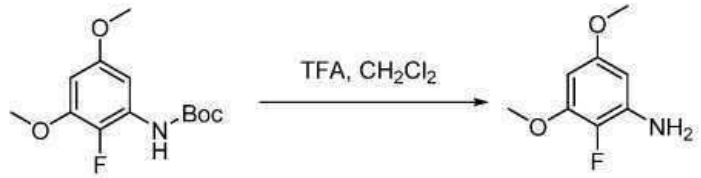
[2510] ACN (10.0 mL) 중 3,5-디메톡시아닐린 (10.0 g, 6.52 mmol)의 용액에 Boc_2O (21.3 g, 97.93 mmol) 및 TEA (19.8 g, 195.84 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 N-(3,5-디메톡시페닐)카르바메이트 (5.0 g, 30%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =254.1.

[2511] **단계 2: tert-부틸 N-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)카르바메이트의 합성:**

[2512] 

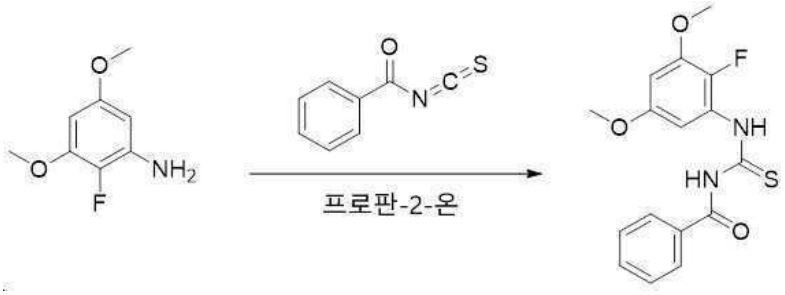
[2513] ACN (50.0 mL) 중 Selectfluor (5.0 g, 15.72 mmol)의 용액에 tert-부틸 N-(3,5-디메톡시페닐)카르바메이트 (4.0 g, 15.72 mmol)를 0℃에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 N-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)카르바메이트 (1.2 g, 28%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =272.1.

[2514] **단계 3: 2-플루오로-3,5-디메톡시아닐린의 합성**

[2515] 

[2516] DCM (5.0 mL) 중 tert-부틸 N-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)카르바메이트 (1.0 g, 3.66 mmol)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석했다. 수성 $NaHCO_3$를 사용하여 혼합물의 pH 값을 7로 조정했다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-플루오로-3,5-디메톡시아닐린 (500.0 mg, 79%)을 적색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =172.1.

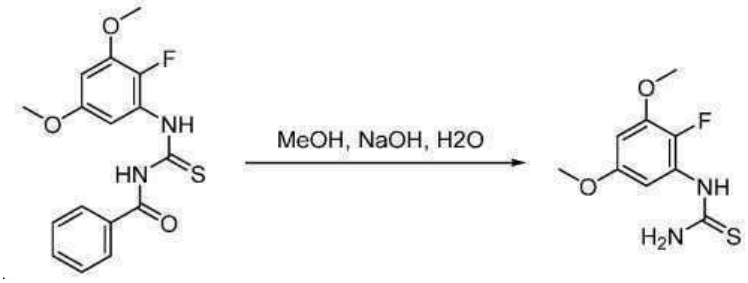
[2517] **단계 4: 1-벤조일-3-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)티오우레아의 합성**



[2518]

[2519] 프로판-2-온 (5.0 mL) 중 2-플루오로-3,5-디메톡시아닐린 (500.0 mg, 2.91 mmol)의 용액에 벤조일 이소티오시아네이트 (441.6 mg, 2.91 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 여과했다. 고체를 수집하고 건조하여 1-벤조일-3-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)티오우레아 (500.0 mg, 조질)를 적색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =335.1.

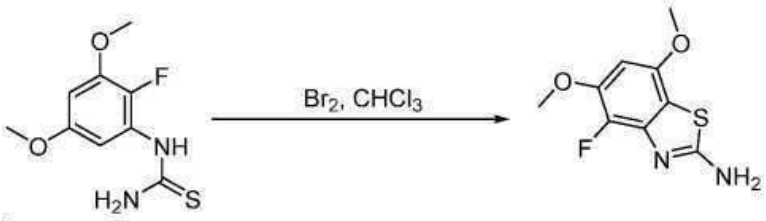
[2520] **단계 5: 2-플루오로-3,5-디메톡시페닐티오우레아의 합성**



[2521]

[2522] MeOH (5.0 mL) 및 H_2O (5.0 mL) 중 1-벤조일-3-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)티오우레아 (500.0 mg, 조질)의 용액에 NaOH (39.6 mg, 1.65 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 여과했다. 고체를 CH_3OH로 세척한 후 건조하여 2-플루오로-3,5-디메톡시페닐티오우레아 (300.0 mg, 조질)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =231.1.

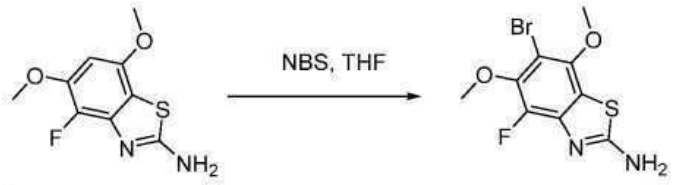
[2523] **단계 6: 4-플루오로-5,7-디메톡시-1,3-벤조티아졸-2-아민의 합성**



[2524]

[2525] $CHCl_3$ (5.0 mL) 중 2-플루오로-3,5-디메톡시페닐티오우레아 (300.0 mg, 1.34 mmol)의 용액에 Br_2 (417.4 mg, 1.5 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 여과했다. 고체를 수집하고 건조하여 4-플루오로-5,7-디메톡시-1,3-벤조티아졸-2-아민 (250.0 mg, 조질)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =229.0.

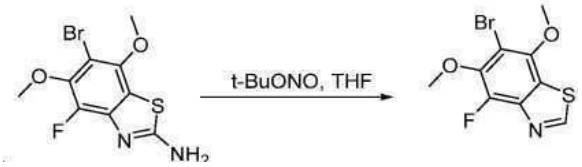
[2526] **단계 7: 6-브로모-4-플루오로-5,7-디메톡시-1,3-벤조티아졸-2-아민의 합성**



[2527]

[2528] THF (5.0 mL) 중 4-플루오로-5,7-디메톡시-1,3-벤조티아졸-2-아민 (250.0 mg, 1.10 mmol)의 용액에 NBS (300.0 mg, 1.64 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 여과했다. 고체를 수집하고 건조하여 6-브로모-4-플루오로-5,7-디메톡시-1,3-벤조티아졸-2-아민 (250.0 mg, 조질)을 회백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =306.9.

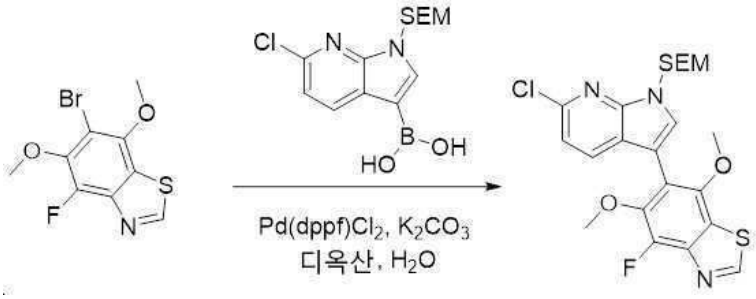
[2529] **단계 8: 6-브로모-4-플루오로-5,7-디메톡시-1,3-벤조티아졸의 합성**



[2530]

[2531] THF (5.0 mL) 중 6-브로모-4-플루오로-5,7-디메톡시-1,3-벤조티아졸-2-아민 (250.0 mg, 조질)의 용액에 tert-부틸 아질산염 (125.9 mg, 1.36 mmol)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 디클로로메탄으로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-브로모-4-플루오로-5,7-디메톡시-1,3-벤조티아졸 (200.0 mg, 84%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =291.9.

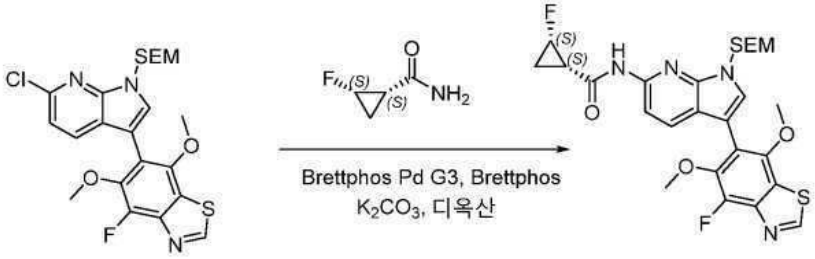
[2532] **단계 9: 6-(6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-플루오로-5,7-디메톡시-1,3-벤조티아졸의 합성**



[2533]

[2534] 디옥산 (5.0 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중 6-브로모-4-플루오로-5,7-디메톡시-1,3-벤조티아졸 (200.0 mg, 0.69 mmol)의 용액에 6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일보론산 (268.4 mg, 0.82 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (50.2 mg, 0.07 mmol) 및 K_2CO_3 (283.9 mg, 2.07 mmol)를 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-(6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-플루오로-5,7-디메톡시-1,3-벤조티아졸 (200.0 mg, 59%)을 녹색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =494.1.

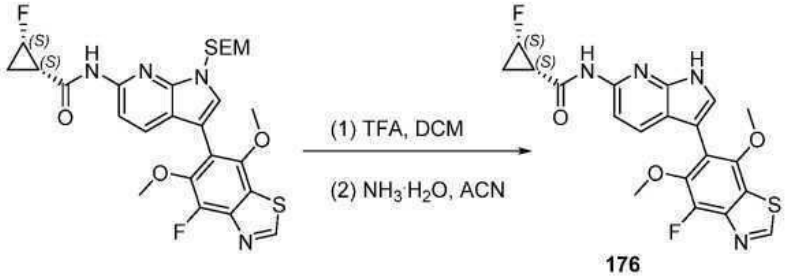
[2535] **단계 10: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(4-플루오로-5,7-디메톡시-1,3-벤조티아졸-6-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[2536]

[2537] 디옥산 (5.0 mL) 중 6-(6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-플루오로-5,7-디메톡시-1,3-벤조티아졸 (200.0 mg, 0.45 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (125.2 mg, 1.25 mmol), K_2CO_3 (167.8 mg, 1.25 mmol), BrettPhos (43.4 mg, 0.08 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (36.7 mg, 0.04 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(4-플루오로-5,7-디메톡시-1,3-벤조티아졸-6-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (100.0 mg, 44%)를 녹색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =561.2.

[2538] **단계 11: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(4-플루오로-5,7-디메톡시벤조[d]티아졸-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 176)의 합성**

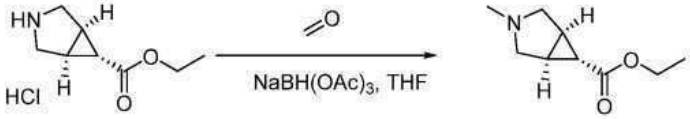


[2539]

[2540] CH_2Cl_2 (2.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(4-플루오로-5,7-디메톡시-1,3-벤조티아졸-6-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (100.0 mg, 0.18 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (2.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3·H_2O$ (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 49% B에서 10분 후 63% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(4-플루오로-5,7-디메톡시벤조[d]티아졸-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 **(화합물 176)** (2.3 mg, 2%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =431.1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.79 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.03 - 4.79 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.26 - 2.20 (m, 1H), 1.68 - 1.59 (m, 1H), 1.17 - 1.08 (m, 1H).

[2541] ***실시예 S170: (1R,5S,6R)-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카르복스아미드 (화합물 177)의 합성***

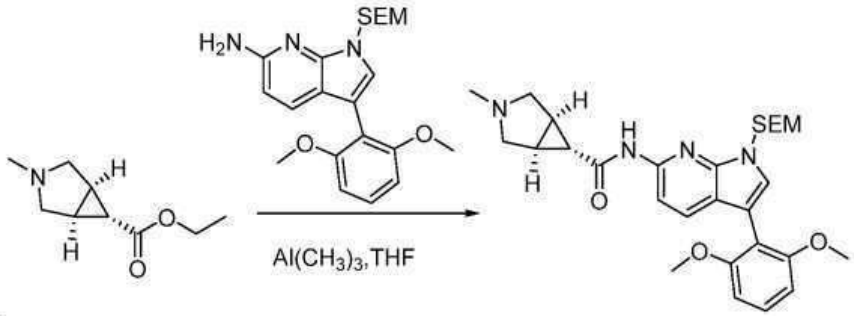
[2542] **단계 1: 에틸 (1R,5S,6R)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카르복실레이트의 합성**



[2543]

[2544] THF (5.0 mL) 중 에틸 (1R,5S,6R)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카르복실레이트 하이드로클로라이드 (200.0 mg, 1.04 mmol)의 용액에 포름 알데하이드 (522.2 mg, 5.22 mmol) 및 $NaBH(OAc)_3$ (442.3 mg, 2.09 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 MeOH로 켄칭했다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (90/10, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸 (1R,5S,6R)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카르복실레이트 (140.0 mg, 79%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =170.1.

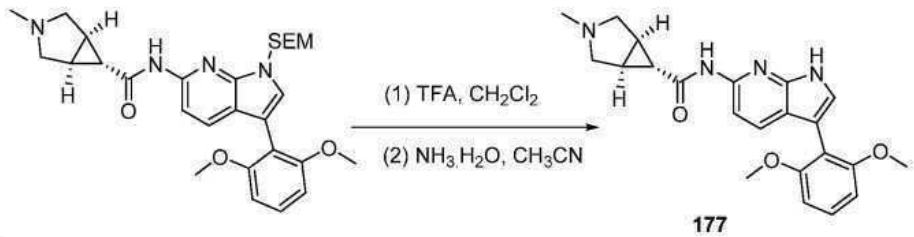
[2545] **단계 2: (1R,5S,6R)-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카르복스아미드의 합성**



[2546]

[2547] THF (3.0 mL) 중 에틸 (1R,5S,6R)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카르복실레이트 (120.0 mg, 0.71 mmol) 및 3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (141.7 mg, 0.35 mmol)의 혼합물에 $AlMe_3$ (1.8 mL, 2 mol/L)를 0℃에서 적가했다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 물로 켄칭했다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (90/10, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1R,5S,6R)-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카르복스아미드 (80.0 mg, 21%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =523.3.

[2548] **단계 3: (1R,5S,6R)-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카르복스아미드 (화합물 177)의 합성**



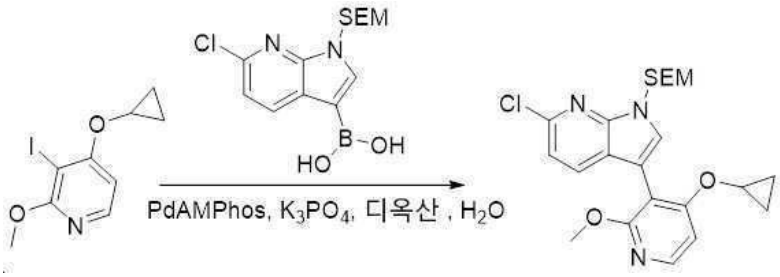
[2549]

[2550] CH_2Cl_2 (2.0 mL) 중 (1R,5S,6R)-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카르복스아미드 (60.0 mg, 0.12 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 상기 잔류물에 ACN (2.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (2.0 mL)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30X150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 34% B에서 8분 후48% B로; 254

nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1R,5S,6R)-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카르복스아미드 **(화합물 177)** (15.5 mg, 34%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 393.2. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.42 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.50 (m, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 2H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.00 - 2.98 (m, 2H), 2.36 - 2.31 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.85 (s, 2H).

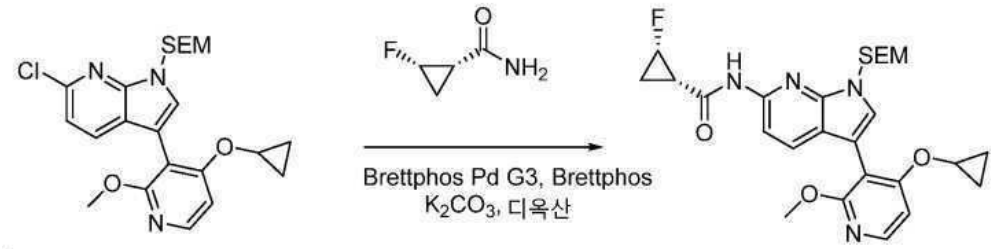
[2551] ***실시예 S171: (1S,2S)-N-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 178)의 합성***

[2552] **단계 1: 3-(6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘의 합성**

[2553] 

[2554] 1,4-디옥산/H_2O (8.0 mL/1.6 mL) 중 4-사이클로프로폭시-3-요오도-2-메톡시피리딘 (268.0 mg, 0.92 mmol)의 용액에 6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일보론산 (300.8 mg, 0.92 mmol), K_3PO_4 (390.9 mg, 1.84 mmol) 및 PdAMPhos (130.4 mg, 0.18 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘 (253.0 mg, 61%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =446.2.

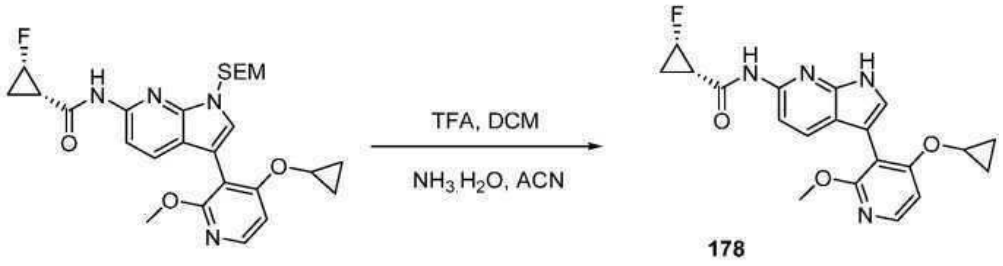
[2555] **단계 2: (1S,2S)-N-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**

[2556] 

[2557] 디옥산 (6.0 mL) 중 3-(6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘 (170.0 mg, 0.38 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (117.9 mg, 1.14 mmol), K_2CO_3 (158.0 mg, 1.14 mmol), Brettphos (40.9 mg, 0.08 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (34.6 mg, 0.04 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르 / 에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-N-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (80.0 mg, 41%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =513.2.

[2558] **단계 3: (1S,2S)-N-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사**

이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 178)의 합성

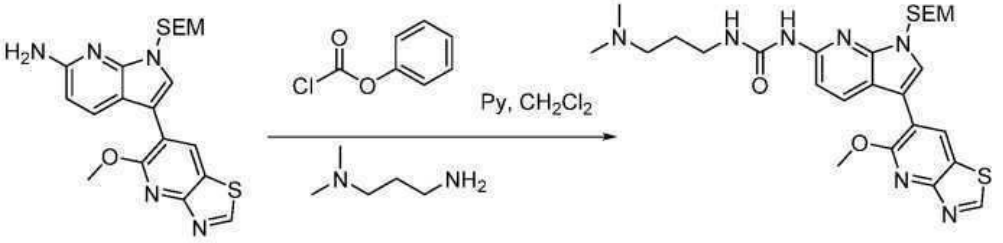


[2559]

[2560] DCM (3.0 mL) 중 (1S,2S)-N-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (80.0 mg, 0.16 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 상기 잔류물에 $NH_3 \cdot H_2O$ (3.0 mL) 및 ACN (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (4/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제한 후 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30x150 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10% B에서 8분 후 40% B로, 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-N-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 **(화합물 178)** (10.3 mg, 16%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =383.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.55 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.08 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.02 - 4.83 (m, 1H), 3.95 - 3.92 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 1.72 - 1.55 (m, 1H), 1.16 - 1.13 (m, 1H), 0.80 - 0.76 (m, 2H), 0.66 - 0.61 (m, 2H).

[2561] ***실시예 S172: 3-[3-(디메틸아미노)프로필]-1-(3-{5-메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)우레아 (화합물 179)의 합성***

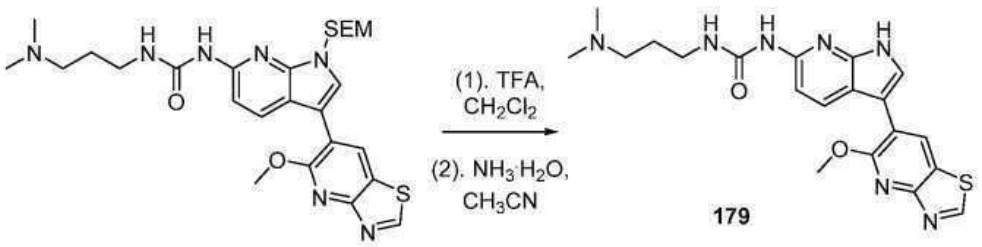
[2562] **단계 1: 3-[3-(디메틸아미노)프로필]-1-(3-{5-메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일}-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)우레아의 합성**



[2563]

[2564] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 3-{5-메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일}-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (170.0 mg, 0.40 mmol)의 용액에 피리딘 (125.8 mg, 1.59 mmol) 및 페닐 클로로포르메이트 (74.7 mg, 0.48 mmol)를 0℃에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 상기 잔류물에 피리딘 (3.0 mL) 및 N1,N1-디메틸프로판-1,3-디아민 (121.9 mg, 1.19 mmol)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (85/15, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-[3-(디메틸아미노)프로필]-1-(3-{5-메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일}-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)우레아 (100.0 mg, 45%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =556.2.

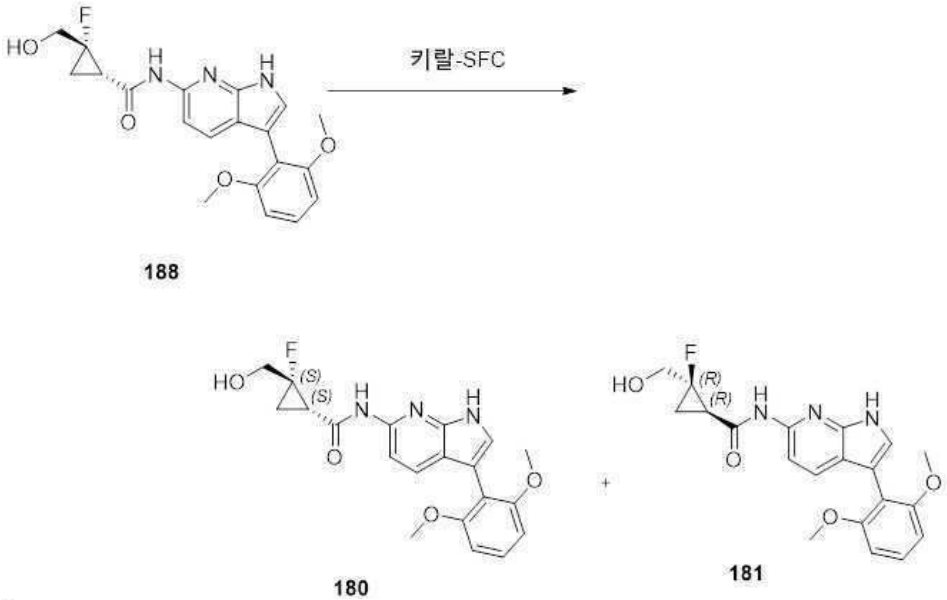
[2565] **단계 2: 3-[3-(디메틸아미노)프로필]-1-(3-{5-메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)우레아 (화합물 179)의 합성**



[2566]

[2567] CH_2Cl_2 (2.0 mL) 중 3-[3-(디메틸아미노)프로필]-1-(3-{5-메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일}-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)우레아 (80.0 mg, 0.14 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 상기 잔류물에 ACN (2.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30X250 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 20% B에서 11분 후 30% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 3-[3-(디메틸아미노)프로필]-1-(3-{5-메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)우레아 **(화합물 179)** (19.8 mg, 32%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 426.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.71 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.27 - 3.22 (m, 2H), 2.34 - 2.27 (m, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.70 - 1.64 (m, 2H).

[2568] ***실시예 S173: (1S,2S)-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판카르복스아미드 및 (1R,2R)-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 180 및 화합물 181)의 합성***



[2569]

[2570] 시스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판카르복스아미드 (94.0 mg, 0.24 mmol)를 다음 조건 (컬럼: CHIRAL ART Amylose-SA, 2x25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.5% 2M NH3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 50% B에서 17분 후 50% B로; 파장: 220/254 nm)에서 키랄-HPLC로 분리하여 N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판카르복스아미드 거울상이성질체 1 (18.2 mg, 19%)을 백색 고체로 수득하고 N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판카르복스아미드 거울상이성질체 2 (22.6 mg, 24%)를 백색 고체로 수득했다. 거울상이성질체 1과 2의 절대 입체화학은 할당되지 않았다. 상기 기재된 바와 같은 거울상이성질체 혼합물의 키랄 분리를 통해 얻을 수 있는 두 개의 거

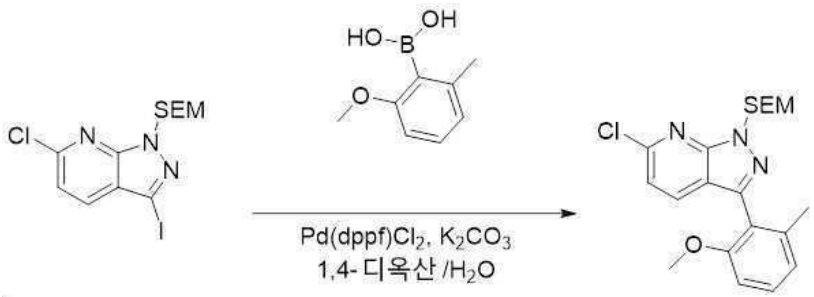
울상이성질체 구조는 표 1의 **화합물 180 및 181**로 나타내었다.

[2571] **N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판카르복스아미드 거울상이성질체 1:** 체류 시간 1=7.02분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 386.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 10.43 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.15 - 5.12 (m, 1H), 3.72 - 3.66 (m, 8H), 2.33 - 2.29 (m, 1H), 1.76 - 1.68 (m, 1H), 1.25 - 1.22 (m, 1H).

[2572] **N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판카르복스아미드 거울상이성질체 2:** 체류 시간 2=14.64분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 386.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.41 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 6.75 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.13 - 5.10 (m, 1H), 3.73 - 3.66 (m, 8H), 2.33 - 2.29 (m, 1H), 1.77 - 1.69 (m, 1H), 1.29 - 1.18 (m, 1H).

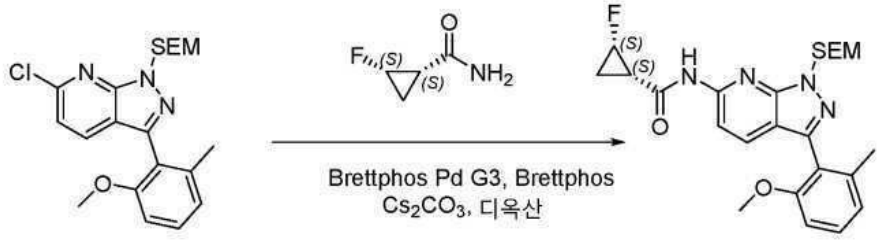
[2573] ***실시예 S174: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(2-메톡시-6-메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 182)의 합성***

[2574] **단계 1: 6-클로로-3-(2-메톡시-6-메틸페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피라졸로[3,4-b]피리딘의 합성**

[2575] 

[2576] 디옥산/H_2O (10.0 mL/2.0 mL) 중 6-클로로-3-요오도-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피라졸로[3,4-b]피리딘 (400.0 mg, 0.98 mmol)의 용액에 2-메톡시-6-메틸페닐보론산 (162.0 mg, 0.97 mmol), K_2CO_3 (404.8 mg, 2.93 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (71.4 mg, 0.10 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여to afford 6-클로로-3-(2-메톡시-6-메틸페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피라졸로[3,4-b]피리딘 (120.0 mg, 30%)을 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =404.1.

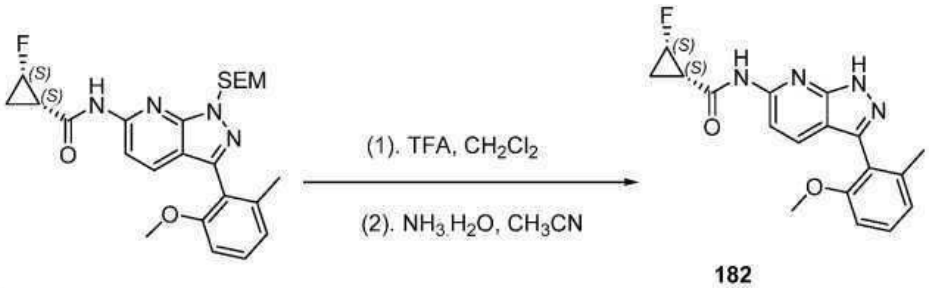
[2577] **단계 2: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(2-메톡시-6-메틸페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**

[2578] 

[2579] 1,4-디옥산 (16.0 mL) 중 6-클로로-3-(2-메톡시-6-메틸페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피라졸로[3,4-b]피리딘 (210.0 mg, 0.52 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (267.9 mg, 2.60 mmol), BrettPhos (55.8 mg, 0.10 mmol), Cs_2CO_3 (508.1 mg, 1.56 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (47.1 mg, 0.05 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완

료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(2-메톡시-6-메틸페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (120.0 mg, 49%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =471.2.

[2580] **단계 3: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(2-메톡시-6-메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 182)의 합성**



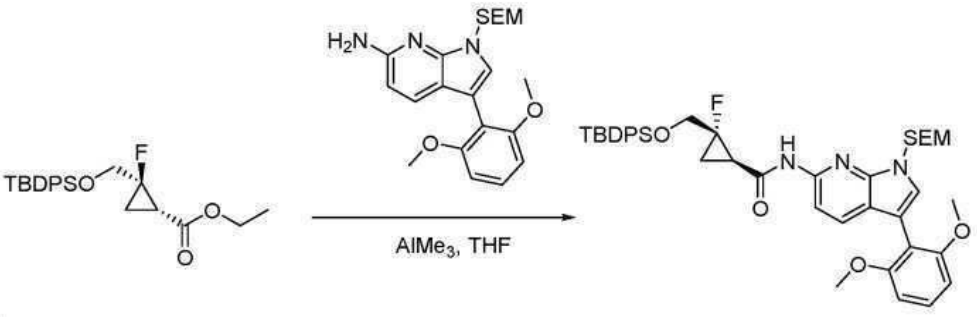
182

[2581]

[2582] CH_2Cl_2 (10.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(2-메톡시-6-메틸페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (120.0 mg 0.12 mmol)의 용액에 TFA (10.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (8.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (8.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 컬럼: (XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B:ACN; 유속:60 mL/분; 구배:33% B에서 8분 후 43% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(2-메톡시-6-메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 **(화합물 182)** (16.9 mg, 14%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =341.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.39 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 2H), 5.05 - 4.85 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.28 - 2.25 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.70 - 1.62 (m, 1H), 1.23 - 1.16 (m, 1H).

[2583] ***실시예 S175: 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 183)의 합성***

[2584] **단계 1: 트랜스-2-((tert-부틸디페닐실릴옥시)메틸)-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판카르복스아미드의 합성**

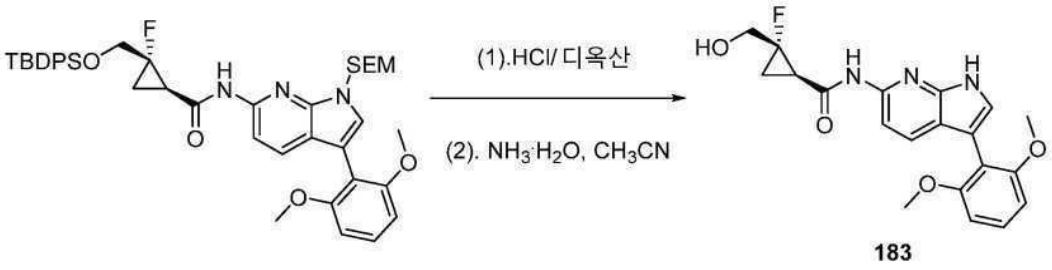


[2585]

[2586] THF (10.0 mL) 중 3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (300.0 mg, 0.75 mmol)의 용액에 트랜스-에틸 2-((tert-부틸디페닐실릴옥시)메틸)-2-플루오로사이클로프로판카르복실레이트 (902 mg, 2.25 mmol) 및 $AlMe_3$ (1.9 mL, 2 mol/L)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 5시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로

추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (30/70, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-2-((tert-부틸디페닐실릴옥시)메틸)-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판카르복스아미드 (200.0 mg, 35%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =754.3.

[2587] **단계 2: 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 183)의 합성**



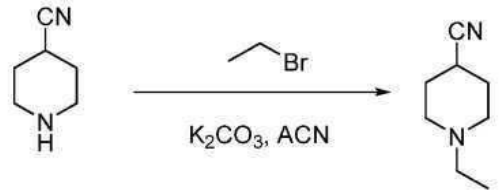
183

[2588]

[2589] HCl/디옥산 (5.0 mL, 4 mol/L) 중 트랜스-2-((tert-부틸디페닐실릴옥시)메틸)-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판카르복스아미드 (150.0 mg, 0.20 mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. ACN (5.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 MeOH/H_2O (70/30, v/v)를 사용하는 역 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판카르복스아미드 **(화합물 183)** (1.2 mg, 2%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =386.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.47 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.06 - 5.03 (m, 1H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.86 - 3.74 (m, 1H) 3.69 (s, 6H) 2.69 - 2.62 (m, 1H), 1.53 - 1.47 (m, 1H), 1.35 - 1.30 (m, 1H).

[2590] ***실시예 S176: 1-[2-(4-시아노-1-에틸피페리딘-4-일)에틸]-3-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일] 우레아 (화합물 184)의 합성***

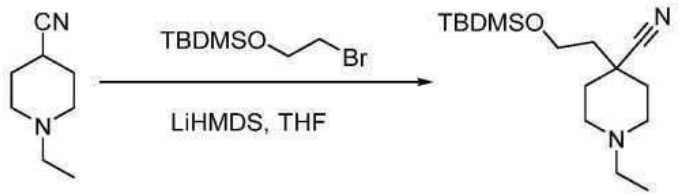
[2591] **단계 1: 1-에틸피페리딘-4-카르보니트릴의 합성**



[2592]

[2593] MeCN (10.0 mL) 중 피페리딘-4-카르보니트릴 (1.0 g, 9.07 mmol) 및 K_2CO_3 (3.7 g, 27.20 mmol)의 혼합물에 브로모에탄 (1.0 g, 9.08 mmol)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (5/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-에틸피페리딘-4-카르보니트릴 (750.0 mg, 59%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =139.1

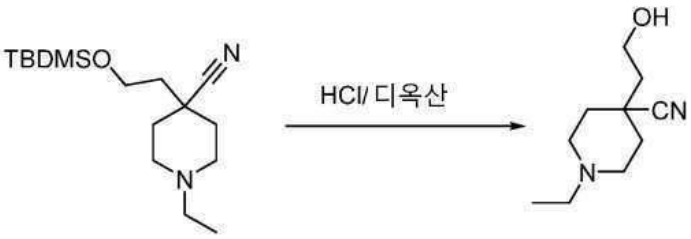
[2594] **단계 2: 4-[2-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]에틸]-1-에틸피페리딘-4-카르보니트릴의 합성**



[2595]

[2596] THF (20.0 mL) 중 1-에틸피페리딘-4-카르보니트릴 (2.2 g, 15.91 mmol)의 용액에 LiHMDS (31.0 mL, 1 mol/L)를 -10℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 -10℃에서 1시간 동안 N_2 하에 교반했다. 그 다음 2-브로모에톡시(tert-부틸)디메틸실란 (7.6 g, 31.85 mmol)를 혼합물을 -10℃에서 적가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[2-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]에틸]-1-에틸피페리딘-4-카르보니트릴 (3.0 g, 63%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 297.2

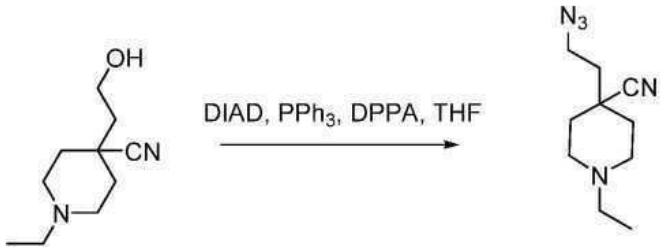
[2597] **단계 3: 1-에틸-4-(2-하이드록시에틸)피페리딘-4-카르보니트릴의 합성**



[2598]

[2599] HCl/1,4-디옥산 (20.0 mL, 4 mol/L) 중 4-[2-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]에틸]-1-에틸피페리딘-4-카르보니트릴 (3.0 g, 10.11 mmol) 의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 진공에서 증발시켰다. $NaHCO_3$ (aq)를 사용하여 잔류물의 PH를 8로 조정한 후 에틸 아세테이트로 추출했다. 수성층을 감압 하에 농축하여 1-에틸-4-(2-하이드록시에틸)피페리딘-4-카르보니트릴 (2.3 g, 조질)을 황색 고체로 수득했다 LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$=183.1

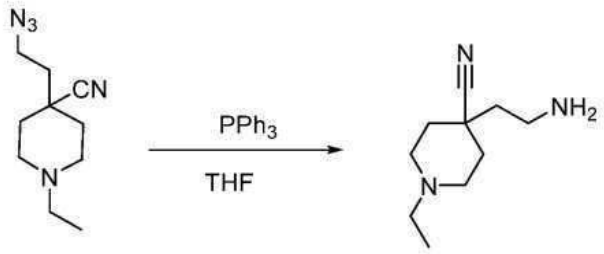
[2600] **단계 4: 4-(2-아지도에틸)-1-에틸피페리딘-4-카르보니트릴의 합성**



[2601]

[2602] THF (5.0 mL) 중 1-에틸-4-(2-하이드록시에틸)피페리딘-4-카르보니트릴 (300.0 mg, 1.64 mmol) 및 PPh_3 (863.4 mg, 3.29 mmol)의 혼합물에 DIAD (665.6 mg, 3.29 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 15분 동안 N_2 하에 교반했다. 그 다음 DPPA (905.9 mg, 3.29 mmol)를 혼합물에 0℃에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(2-아지도에틸)-1-에틸피페리딘-4-카르보니트릴 (300.0 mg, 87%)를 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$=208.1

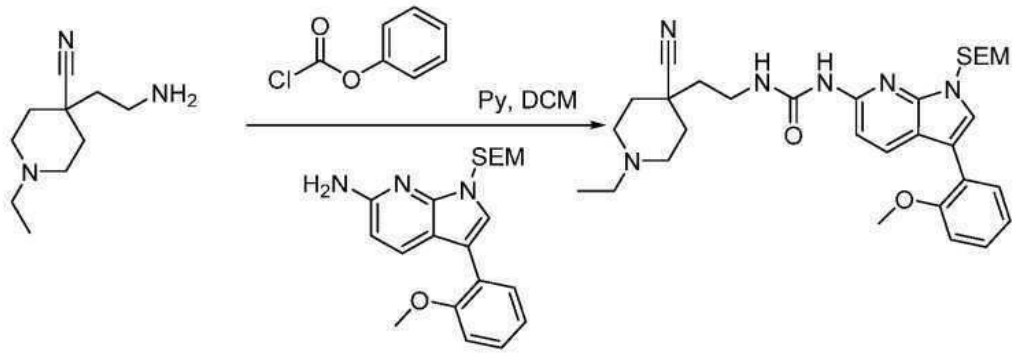
[2603] **단계 5: 4-(2-아미노에틸)-1-에틸피페리딘-4-카르보니트릴의 합성**



[2604]

[2605] THF (20.0 mL) 중 4-(2-아지도에틸)-1-에틸피페리딘-4-카르보니트릴 (1.4 g, 6.75 mmol)의 용액에 트리페닐포스핀 (2.6 g, 10.13 mmol)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 수성층을 감압 하에 농축하여 4-(2-아미노에틸)-1-에틸피페리딘-4-카르보니트릴 (1.1 g, 조질)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$=182.2

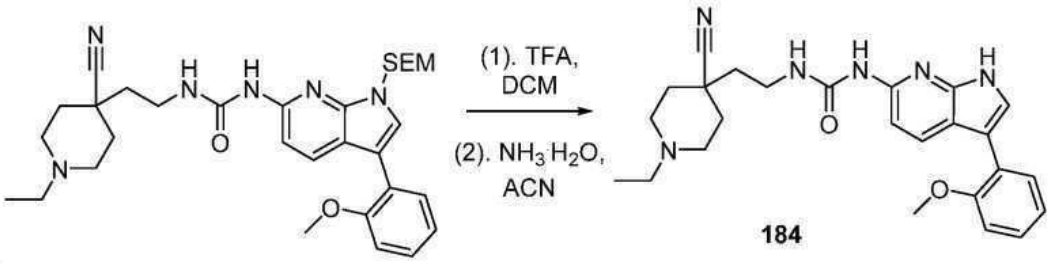
[2606] **단계 6: 1-[2-(4-시아노-1-에틸피페리딘-4-일)에틸]-3-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아의 합성**



[2607]

[2608] DCM (10.0 mL) 중 3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (1.0 g, 2.75 mmol) 및 피리딘 (872.6 mg, 11.03 mmol)의 혼합물에 페닐 클로로포르메이트 (518.2 mg, 3.31 mmol)를 0℃에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 상기 혼합물에 피리딘 (10.0 mL) 및 4-(2-아미노에틸)-1-에틸피페리딘-4-카르보니트릴 (500.0 mg, 2.75 mmol)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (8/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-[2-(4-시아노-1-에틸피페리딘-4-일)에틸]-3-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아 (450.0 mg, 28%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$=577.3

[2609] **단계 7: 1-[2-(4-시아노-1-에틸피페리딘-4-일)에틸]-3-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아 (화합물 184)의 합성**

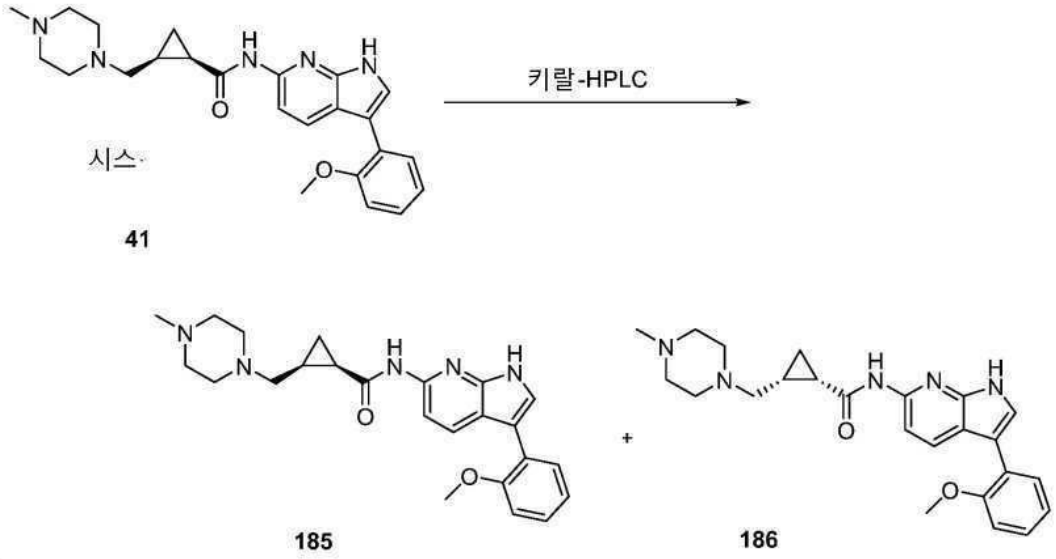


[2610]

[2611] DCM (5.0 mL) 중 1-[2-(4-시아노-1-메틸피페리딘-4-일)에틸]-3-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-

b]피리딘-6-일]우레아 (450.0 mg, 0.80 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 상기 혼합물에 $NH_3.H_2O$ (2.0 mL) 및 ACN (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30x150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (0.1% FA), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 11% B에서 8분 후 20% B로, 254/220 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 1-[2-(4-시아노-1-에틸피페리딘-4-일)에틸]-3-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아 **(화합물 184)** (77.3 mg, 22%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$=447.2. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.41 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 7.99 - 7.89 (m, 2H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.05 - 7.00 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.62 - 3.48 (m, 2H), 3.34 - 2.73 (m, 3H), 2.08 - 1.76 (m, 6H), 1.29 - 1.19 (m, 3H).

[2612] ***실시예 S177: (1R,2S)-N-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1S,2R)-N-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 185 및 화합물 186)의 합성***



[2613]

[2614] 시스-N-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (**화합물 41**) (33.0 mg, 0.08 mmol)를 다음 조건 (컬럼: CHIRALPAK IH, 2x25 cm, 5 um; 이동상 A: MTBE (0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 10% B에서 22분 후 10% B로; 파장: 254/220 nm)에서 키랄-HPLC로 분리하여 N-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1 (10.4 mg, 31%)을 백색 고체로 수득하고 N-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2 (10.0 mg, 30%)를 백색 고체로 수득했다. 거울상이성질체 1과 2의 절대 입체화학은 할당되지 않았다. 상기 기재된 바와 같은 거울상이성질체 혼합물의 키랄 분리를 통해 얻을 수 있는 두 개의 거울상이성질체 구조는 표 1의 **화합물 185 및 186**로 나타내었다.

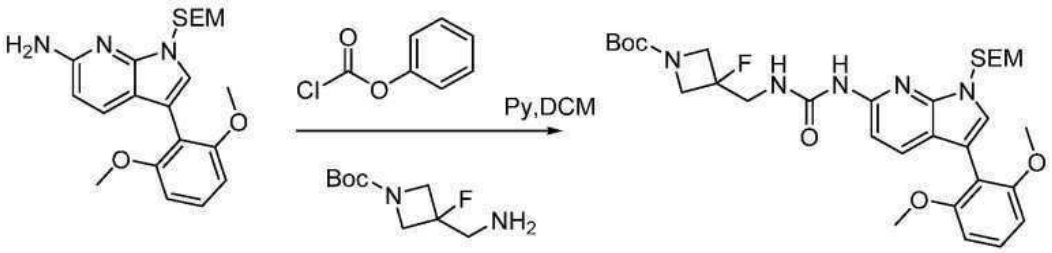
[2615] **N-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1:** 체류 시간 1: 7.772분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 420.3. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.53 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 10.51 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.05 - 7.00 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.60 - 2.52 (m, 2H), 2.51 - 2.46 (m, 1H), 2.44 - 2.32 (m, 3H), 2.31 - 2.17 (m, 4H), 2.16 - 2.10 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.35 - 1.30 (m, 1H), 1.03 - 0.99 (m, 1H), 0.91 - 0.82 (m, 1H).

[2616] **N-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스**

아미드 거울상이성질체 2: 체류 시간 2: 17.229분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 420.3. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.53 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 10.51 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.05 - 7.00 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.60 - 2.52 (m, 2H), 2.51 - 2.46 (m, 1H), 2.44 - 2.32 (m, 3H), 2.31 - 2.17 (m, 4H), 2.16 - 2.10 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.38 - 1.31 (m, 1H), 1.03 - 0.99 (m, 1H), 0.91 - 0.82 (m, 1H).

[2617] ***실시예 S178: 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[(3-플루오로-1-메틸아제티딘-3-일)메틸]우레아 (화합물 187)의 합성***

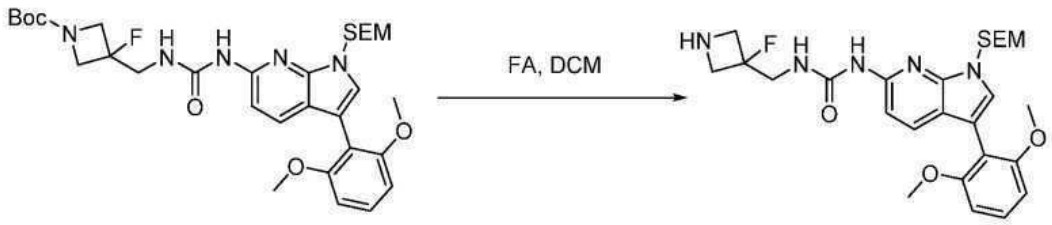
[2618] **단계 1: tert-부틸 3-[({[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일}아미노)메틸]-3-플루오로아제티딘-1-카르복실레이트의 합성**



[2619]

[2620] DCM (10.0 mL) 중 용액에 3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (450.0 mg, 1.13 mmol)의 피리딘 (356.3 mg, 4.50 mmol) 및 페닐 클로로포르메이트 (211.6 mg, 1.35 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 피리딘 (10 mL) 중 잔류물에 tert-부틸 3-(아미노메틸)-3-플루오로아제티딘-1-카르복실레이트 (690.1 mg, 3.38 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 3-[({[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일}아미노)메틸]-3-플루오로아제티딘-1-카르복실레이트 (600.0 mg, 85%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =630.3.

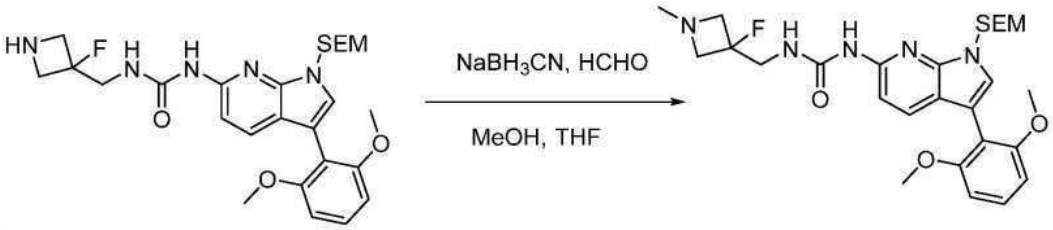
[2621] **단계 2: 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[(3-플루오로아제티딘-3-일)메틸]우레아의 합성**



[2622]

[2623] DCM (5.0 mL) 중 tert-부틸 3-[({[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일}아미노)메틸]-3-플루오로아제티딘-1-카르복실레이트 (580.0 mL, 0.92 mmol)의 용액에 HCOOH (10.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, $NaHCO_3$ (aq)를 사용하여 혼합물의 pH 값을 8로 조정했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[(3-플루오로아제티딘-3-일)메틸]우레아 (420.0 mg, 조질)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =530.3.

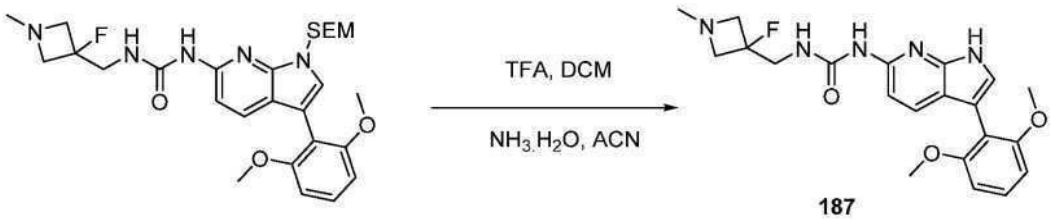
[2624] **단계 3: 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[(3-플루오로-1-메틸아제티딘-3-일)메틸]우레아의 합성**



[2625]

[2626] THF/CH_3OH (20.0 mL/4.0 mL) 중 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[(3-플루오로아제티딘-3-일)메틸]우레아 (420.0 mg, 조질)의 용액에 $NaBH_3CN$ (149.5 mg, 2.38 mmol) 및 HCHO (238.1 mg, 7.93 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[(3-플루오로-1-메틸아제티딘-3-일)메틸]우레아 (400.0 mg, 조질)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =544.3.

[2627] **단계 4: 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[(3-플루오로-1-메틸아제티딘-3-일)메틸]우레아 (화합물 187)의 합성**

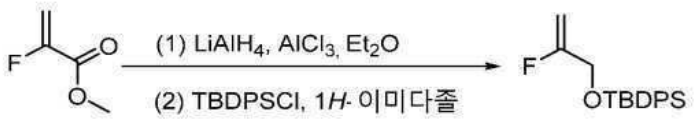


[2628]

[2629] CH_2Cl_2 (20.0 mL) 중 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[(3-플루오로-1-메틸아제티딘-3-일)메틸]우레아 (400.0 mg, 조질)의 용액에 TFA (20.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (20.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (20.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 컬럼: (XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30X150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B:ACN; 유속: 60 mL/분; 구배:23% B에서 9분 후 53% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[(3-플루오로-1-메틸아제티딘-3-일)메틸]우레아 **(화합물 187)** (12.9 mg, 4%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =414.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.40 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.75 - 3.67 (m, 10H), 3.46 - 3.31 (m, 2H), 2.45 (s, 3H).

[2630] ***실시예 S179: 시스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 188)의 합성***

[2631] **단계 1: tert-부틸(2-플루오로알릴옥시)디페닐실란의 합성**

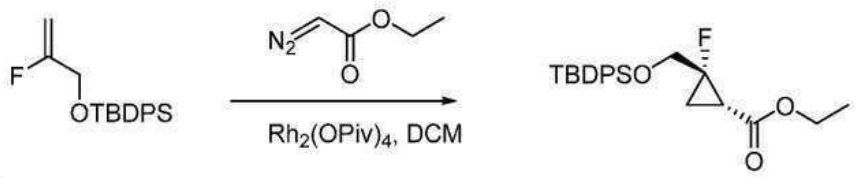


[2632]

[2633] Et_2O (100.0 mL) 중 $LiAlH_4$ (5.5 g, 114.12 mmol)의 용액에 $AlCl_3$ (6.4 g, 48.04 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반했다. 그 다음 메틸 2-플루오로아크릴레이트 (5.0 g, 48.04 mmol)를 혼합물을 0℃에서 적가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성

된 혼합물을 여과했다. 상기 여액에 TBDPSCl (19.8 g, 72.12 mmol) 및 1H-이미다졸 (11.3 g, 96.15 mmol)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (95/5, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸(2-플루오로알릴옥시)디페닐실란 (4.0 g, 19%)을 황색 오일로 수득했다.

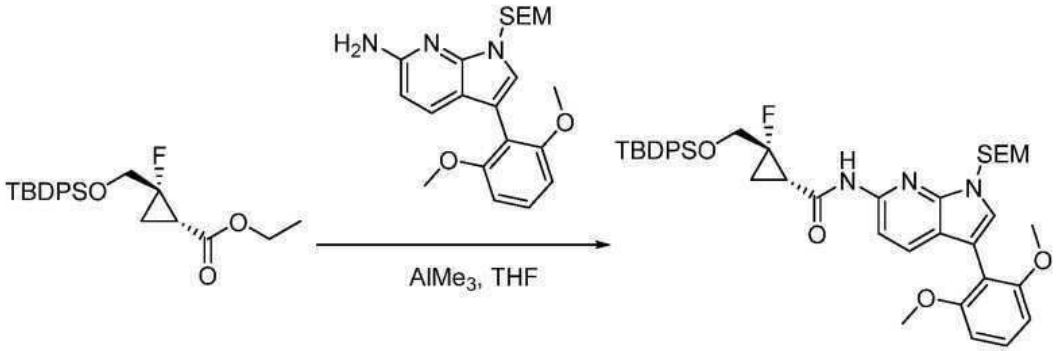
[2634] **단계 2: 시스-에틸 2-((tert-부틸디페닐실릴옥시)메틸)-2-플루오로사이클로프로판카르복실레이트 & 트랜스-에틸 2-((tert-부틸디페닐실릴옥시)메틸)-2-플루오로사이클로프로판카르복실레이트의 합성**



[2635]

[2636] DCM (5.0 mL) 중 tert-부틸(2-플루오로알릴옥시)디페닐실란 (1.0 g, 3.18 mmol)의 용액에 에틸 2-디아조아세테이트 (1.1 g, 9.54 mmol)를 0℃에서 8시간 동안 적가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (90/10, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 시스-에틸 2-((tert-부틸디페닐실릴옥시)메틸)-2-플루오로사이클로프로판카르복실레이트 (300.0 mg, 24%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =401.2. 또한 트랜스-에틸 2-((tert-부틸디페닐실릴옥시)메틸)-2-플루오로사이클로프로판카르복실레이트. (400.0 mg, 31%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =401.2.

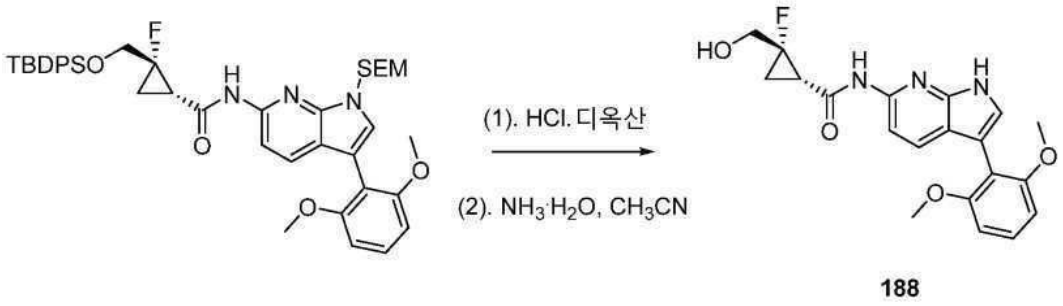
[2637] **단계 3: 시스-2-((tert-부틸디페닐실릴옥시)메틸)-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판카르복스아미드의 합성**



[2638]

[2639] THF (10.0 mL) 중 3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (400.0 mg, 1.00 mmol)의 용액에 시스-에틸 2-((tert-부틸디페닐실릴옥시)메틸)-2-플루오로사이클로프로판카르복실레이트 (1.2 g, 3.00 mmol) 및 $AlMe_3$ (2.5 mL, 2 mol/L)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 5시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (30/70, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 시스-2-((tert-부틸디페닐실릴옥시)메틸)-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판카르복스아미드 (150.0 mg, 20%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =754.3.

[2640] **단계 4: 시스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 188)의 합성**



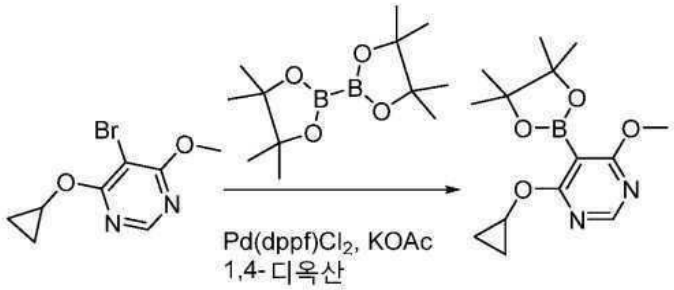
188

[2641]

[2642] HCl/디옥산 (5.0 mL, 4 mol/L) 중 시스-2-((tert-부틸디페닐실릴옥시)메틸)-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로사이클로프로판카르복스아미드 (90.0 mg, 0.07 mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. ACN (5.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 MeOH/H_2O (70/30, v/v)를 사용하는 역 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 시스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-플루오로-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판카르복스아미드 **(화합물 188)** (4.2 mg, 9%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =386.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 10.40 (s, 1H), 7.81 ((d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 ((d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.13 - 5.10 (m, 1H), 3.73 - 3.66 (m, 8H), 2.34 - 2.29 (m, 1H), 1.77 - 1.70 (m, 1H), 1.29 - 1.08 (m, 1H).

[2643] ***실시예 S180: (1S,2S)-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 189)의 합성***

[2644] **단계 1: 4-사이클로프로폭시-6-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리미딘의 합성**



[2645]

[2646] 1,4-디옥산 (10.0 mL) 중 5-브로모-4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘 (500.0 mg, 2.04 mmol)의 용액에 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란) (1.6 g, 6.12 mmol), KOAc (400.5 mg, 4.08 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (149.3 mg, 0.20 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (3/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-사이클로프로폭시-6-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리미딘 (240.0 mg, 40%)을 담갈색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 293.2.

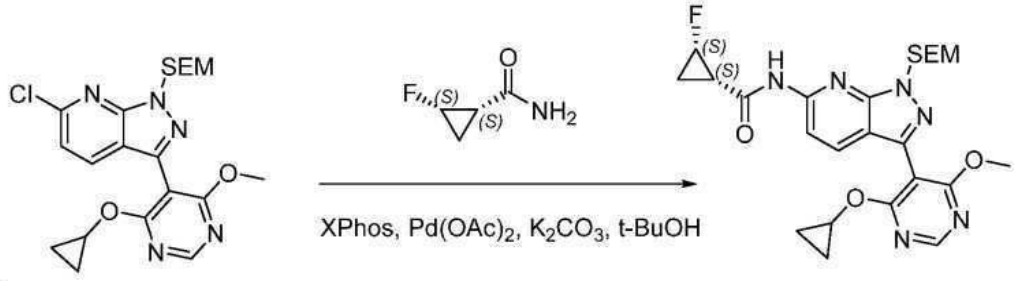
[2647] **단계 2: 5-(6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)-4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘의 합성**



[2648]

[2649] 1,4-디옥산/H_2O (30.0 mL/6.0 mL) 중 4-사이클로프로폭시-6-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리미딘 (320.0 mg, 1.10 mmol)의 용액에 6-클로로-3-요오도-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피라졸로[3,4-b]피리딘 (372.5 mg, 0.91 mmol), K_2CO_3 (302.8 mg, 2.19 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (126.6 mg, 0.11 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르 / 에틸 아세테이트 (7/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-(6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)-4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘 (295.0 mg, 60%)을 담황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 448.1.

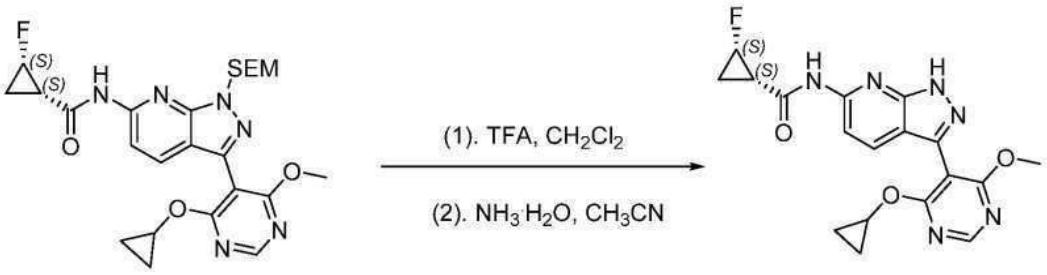
[2650] **단계 3: (1S,2S)-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[2651]

[2652] t-BuOH (25.0 mL) 중 5-(6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)-4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘 (255.0 mg, 0.57 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (293.4 mg, 2.85 mmol), XPhos (54.3 mg, 0.11 mmol), K_2CO_3 (236.0 mg, 1.71 mmol) 및 $Pd(OAc)_2$ (12.8 mg, 0.06 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 최종 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (3/2, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (85.0 mg, 29%)를 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 515.2.

[2653] **단계 4: (1S,2S)-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 189)의 합성**



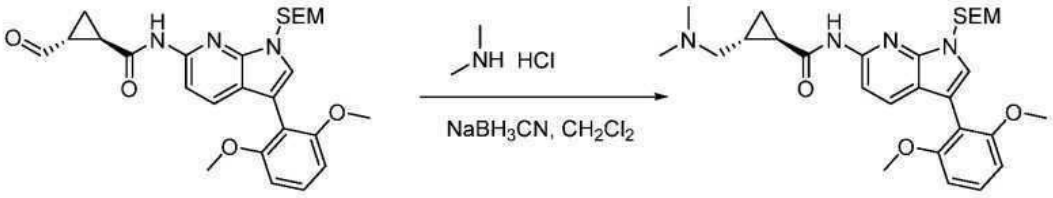
189

[2654]

[2655] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 (1S,2S)-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (85.0 mg, 0.17 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (3.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3 \cdot H_2O$ (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30x150 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 25% B에서 9분 후 35% B로; 254/220 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 **(화합물 189)** (13.5 mg, 21%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 385.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.55 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.98 - 7.90 (m, 2H), 5.04 - 4.87 (m, 1H), 4.37 - 4.34 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 1H), 1.70 - 1.63 (m, 1H), 1.22 - 1.16 (m, 1H), 0.77 - 0.72 (m, 2H), 0.57 - 0.52 (m, 2H).

[2656] ***실시예 S181: (1R,2R)-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1S,2S)-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 190 및 화합물 191)의 합성***

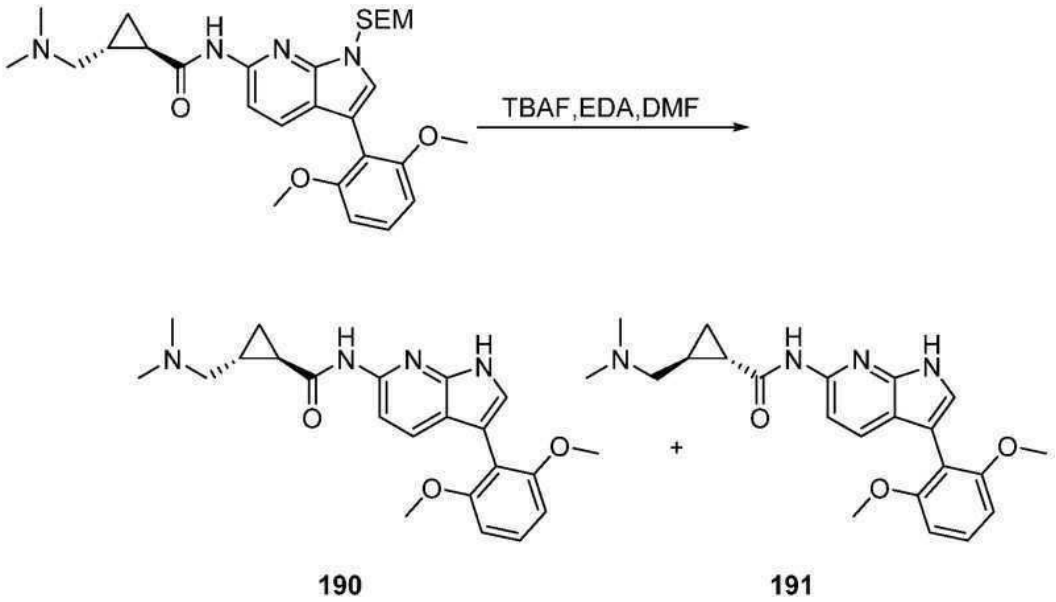
[2657] **단계 1: 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[2658]

[2659] CH_2Cl_2 (20.0 mL) 중 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드 (500.0 mg, 1.01 mmol)의 용액에 디메틸아민 하이드로클로라이드 (246.8 mg, 3.03 mmol) 및 $NaBH_3CN$ (190.2 mg, 3.03 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 CH_3OH로 켄칭했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (80/20, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (210.0 mg, 39%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 525.3.

[2660] **단계 2: (1R,2R)-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1S,2S)-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 190 및 화합물 191)의 합성**



[2661]

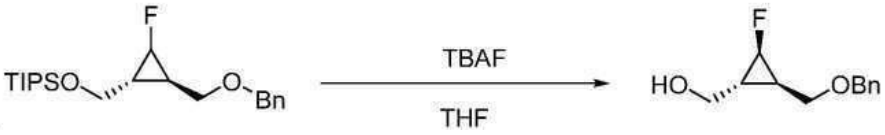
[2662] DMF (5.0 mL) 중 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (210.0 mg, 0.40 mmol)의 용액에 에틸렌디아민 (120.3 mg, 2.00 mmol) 및 TBAF (313.9 mg, 1.20 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (75/25, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제한 후 다음 조건 (컬럼: CHIRALPAK ID, 2X25 cm, 5 um; 이동상 A: Hex (0.2% IPA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 30%에서 23분 후 30%로; 220/254 nm)에서 Prep-키랄-HPLC를 분리하여 N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1 (19.8 mg, 12%)을 백색 고체로 수득하고 N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2 (33.3 mg, 21%)를 백색 고체로 수득했다. 거울상이성질체 1과 2의 절대 입체화학은 할당되지 않았다. 상기 기재된 바와 같은 거울상이성질체 혼합물의 키랄 분리를 통해 얻을 수 있는 두 개의 거울상이성질체 구조는 표 1의 **화합물 190 및 191**로 나타내었다.

[2663] **N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1:** 체류 시간 1:14.6분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 395.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.42 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 6.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.19 - 2.12 (m, 7H), 1.92 - 1.86 (m, 1H), 1.36 - 1.32 (m, 1H), 1.07 - 1.04 (m, 1H), 0.74 - 0.65 (m, 1H).

[2664] **N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2:** 체류 시간 2:18.357분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 395.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.41 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 6.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.19 - 2.12 (m, 7H), 1.92 - 1.86 (m, 1H), 1.36 - 1.31 (m, 1H), 1.07 - 1.04 (m, 1H), 0.74 - 0.65 (m, 1H).d

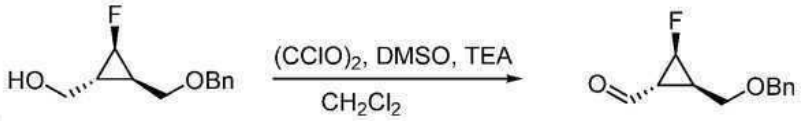
[2665] ***실시예 S182: 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3(S)-플루오로-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 192)의 합성***

[2666] **단계 1: 트랜스-(2-((벤질옥시)메틸)-3(R)-플루오로사이클로프로필)메탄올의 합성**

[2667] 

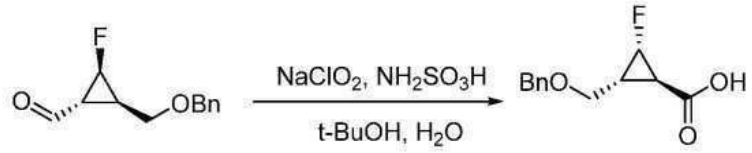
[2668] THF (200.0 mL) 중 (트랜스-(2-((벤질옥시)메틸)-3-플루오로사이클로프로필)메톡시)트리이소프로필실란 (23.0 g, 62.74 mmol)의 용액에 TBAF (19.7 g, 75.39 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN/H_2O (40/60, v/v)를 사용한 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-(2-((벤질옥시)메틸)-3(R)-플루오로사이클로프로필)메탄올 (1.6 g, 12%)을 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =211.1.

[2669] **단계 2: 트랜스-(2-((벤질옥시)메틸)-3(S)-플루오로사이클로프로필)-1-카르브알데하이드의 합성**

[2670] 

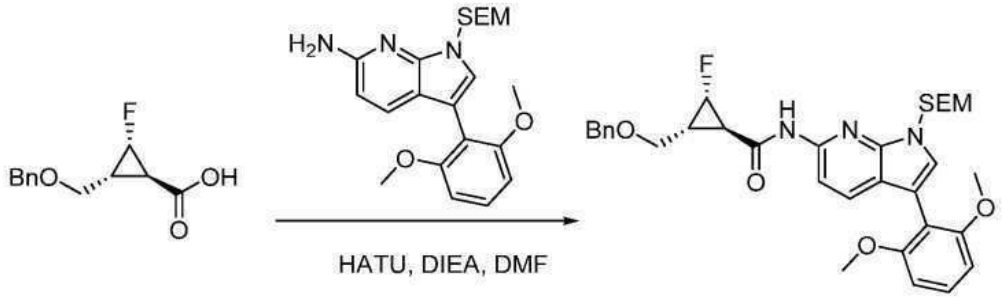
[2671] CH_2Cl_2 (20.0 mL) 중 $(CClO)_2$ (1.9 g, 15.22 mmol)의 용액에 CH_2Cl_2 (20.0 mL) 중 DMSO (4.8 g, 60.88 mmol)의 용액을 -78℃에서 N_2 하에 적가했다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 N_2 하에 교반했다. 그 다음 CH_2Cl_2 (20.0 mL) 중 트랜스-(2-((벤질옥시)메틸)-3(R)-플루오로사이클로프로필)메탄올 (1.6 g, 7.61 mmol)의 용액을 혼합물을 -78℃에서 N_2 하에 적가했다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반했다. 그 다음 TEA (6.2 g, 60.88 mmol)를 혼합물에 -78℃에서 N_2 하에 적가했다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 0℃에서 수성 NH_4Cl로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (90/10, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-(2-((벤질옥시)메틸)-3(S)-플루오로사이클로프로필)-1-카르브알데하이드 (1.1 g, 69%)를 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =209.1.

[2672] **단계 3: 트랜스-(2-((벤질옥시)메틸)-3(S)-플루오로사이클로프로필)-1-카르복실산의 합성**

[2673] 

[2674] t-BuOH/H_2O (2.0/18.0 mL) 중 트랜스-(2-((벤질옥시)메틸)-3(S)-플루오로사이클로프로필)-1-카르브알데하이드 (1.1 g, 5.28 mmol) 및 NH_2SO_3H (5.1 g, 52.83 mmol)의 혼합물에 $NaClO_2$ (4.8 g, 52.83 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN/H_2O (50/50, v/v)를 사용한 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-(2-((벤질옥시)메틸)-3(S)-플루오로사이클로프로필)-1-카르복실산 (800.0 mg, 67%)을 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =225.1.

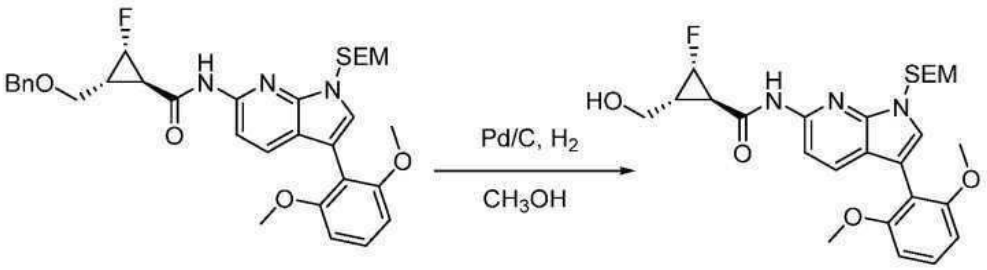
[2675] **단계 4: 트랜스-2-((벤질옥시)메틸)-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3(S)-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[2676]

[2677] DMF (20.0 mL) 중 3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (1.4 g, 3.57 mmol) 및 DIEA (1.4 g, 10.70 mmol)의 혼합물에 트랜스-(2-((벤질옥시)메틸)-3(S)-플루오로사이클로프로필)-1-카르복실산 (800.0 mg, 3.57 mmol) 및 HATU (1.6 g, 4.28 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN/H_2O (90/10, v/v)를 사용한 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-2-((벤질옥시)메틸)-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3(S)-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (1.4 g, 65%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =606.3.

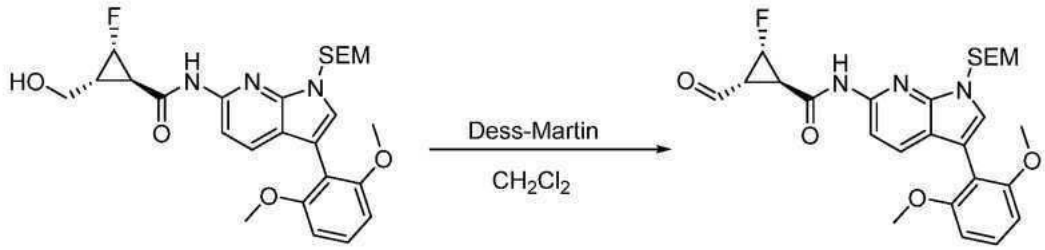
[2678] **단계 5: 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3(S)-플루오로-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[2679]

[2680] CH_3OH (15.0 mL) 중 트랜스-2-((벤질옥시)메틸)-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3(S)-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (1.3 g, 2.15 mmol)의 용액에 Pd/C (228.4 mg, 건조)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 H_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 CH_3CN/H_2O (28/72, v/v)를 사용한 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3(S)-플루오로-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (570.0 mg, 25%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =516.2.

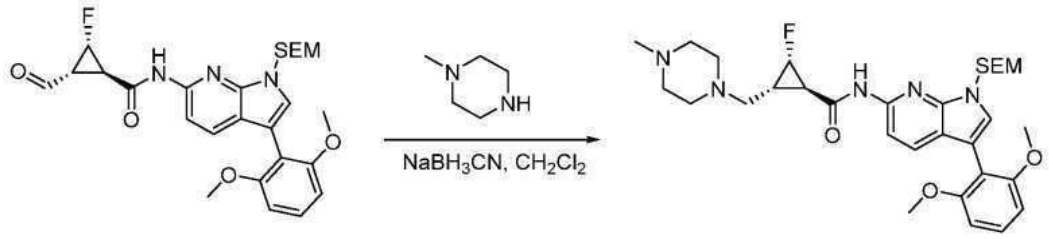
[2681] **단계 6: 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3(S)-플루오로-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[2682]

[2683] CH_2Cl_2 (10.0 mL) 중 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3(S)-플루오로-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (570.0 mg, 1.11 mmol)의 용액에 Dess-Martin (701.1 mg, 1.62 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 수성 $NaHCO_3$, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3(S)-플루오로-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드 (600.0 mg, 조질)를 갈색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =514.2.

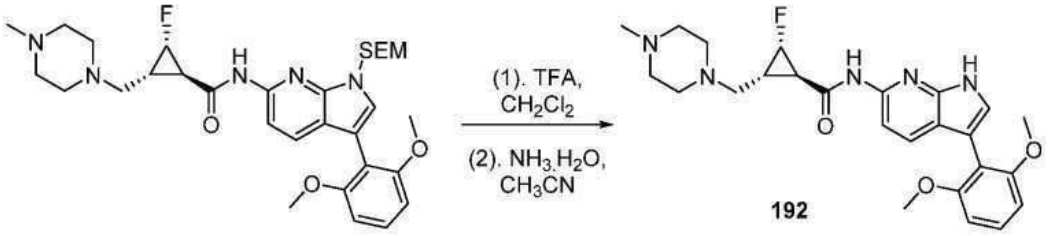
[2684] **단계 7: 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3(S)-플루오로-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[2685]

[2686] CH_2Cl_2 (10.0 mL) 중 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3(S)-플루오로-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드 (600.0 mg, 조질) 및 1-메틸피페라진 (351.0 mg, 3.51 mmol)의 혼합물에 $NaBH_3CN$ (330.3 mg, 3.51 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (20/1, v/v)를 사용한 Prep-TLC로 정제하여 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3(S)-플루오로-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (200.0 mg, 34%)를 갈색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =598.3.

[2687] **단계 8: 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3(S)-플루오로-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 192)의 합성**



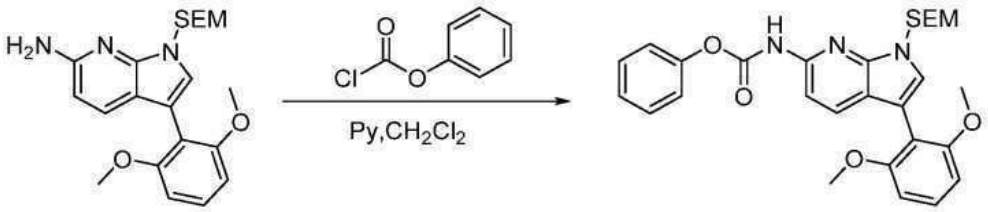
[2688]

[2689] CH_2Cl_2 (4.0 mL) 중 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3(S)-플루오로-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (180.0 mg, 0.30 mmol)의 용액에 TFA (4.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (4.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (4.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 30 X 150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 25% B에서 8분 후 50% B로; 파장: 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3(S)-플루오로-2-((4-메틸피

페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 **(화합물 192)** (5.2 mg, 4%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =468.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.45 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 6.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.99 - 4.82 (m, 1H), 3.69 (s, 6H), 2.73 - 2.66 (m, 1H), 2.62 - 2.50 (m, 1H), 2.47 - 2.26 (m, 8H), 2.09 (s, 3H), 2.06 - 1.99 (m, 1H).

[2690] ***실시예 S183: 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-(2-{6-메틸-3,6-디아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}에틸)우레아 (화합물 193)의 합성***

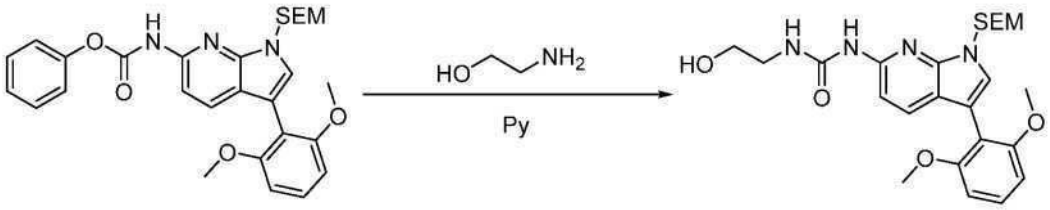
[2691] **단계 1: 페닐 (3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)카르바메이트의 합성**



[2692]

[2693] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (300.0 mg, 0.75 mmol)의 용액에 피리딘 (224.0 mg, 3.00 mmol) 및 페닐 클로로포르메이트 (140.4 mg, 0.90 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공에서 증발시켜 페닐 (3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)카르바메이트 (400.0 mg, 조질)를 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 520.2

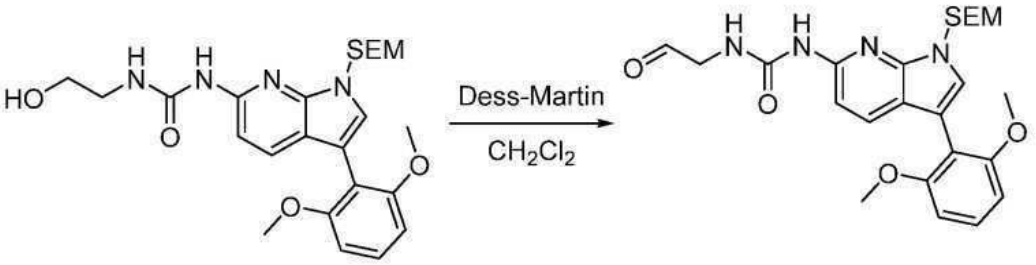
[2694] **단계 2: 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-(2-하이드록시에틸)우레아의 합성**



[2695]

[2696] 피리딘 (3.0 mL) 중 페닐 N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바메이트 (300.0 mg, 0.57 mmol)의 용액에 에탄올아민 (42.3 mg, 0.69 mmol)을 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (92/8, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-(2-하이드록시에틸)우레아 (250.0 mg, 78%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =487.2

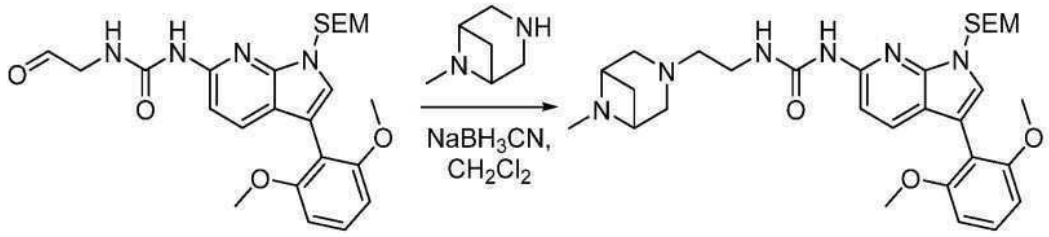
[2697] **단계 3: 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-(2-옥소에틸)우레아의 합성**



[2698]

[2699] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-(2-하이드록시에틸)우레아 (100.0 mg, 0.21 mmol)의 용액에 Dess-Martin (348.6 mg, 0.82 mmol)을 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-(2-옥소에틸)우레아 (100.0 mg, 조질)를 흑색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =485.2

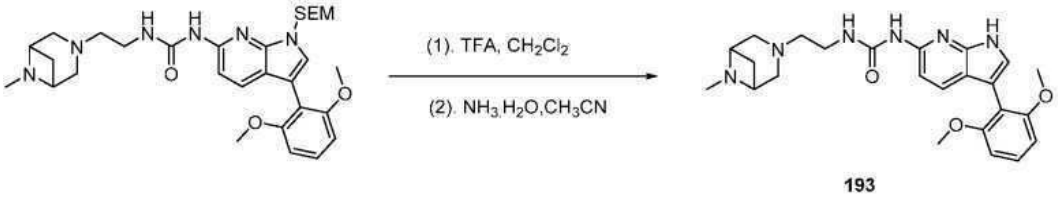
[2700] **단계 4: 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-(2-{6-메틸-3,6-디아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}에틸)우레아의 합성**



[2701]

[2702] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-(2-옥소에틸)우레아 (100.0 mg, 조질)의 용액에 6-메틸-3,6-디아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (69.4 mg, 0.61 mmol) 및 $NaBH_3CN$ (13.0 mg, 0.20 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 CH_3CN/H_2O (60/40, v/v)를 사용한 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-(2-{6-메틸-3,6-디아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}에틸)우레아 (30.0 mg, 25%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 581.3.

[2703] **단계 5: 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-(2-{6-메틸-3,6-디아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}에틸)우레아 (화합물 193)의 합성**



193

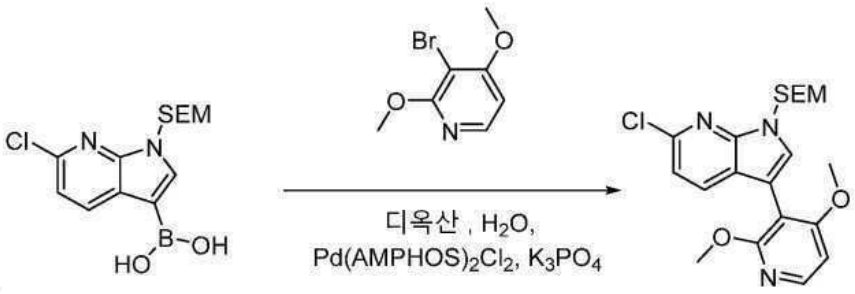
[2704]

[2705] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-(2-{6-메틸-3,6-디아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}에틸)우레아 (30.0 mg, 0.06 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했

다. CH_3CN (3.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 17% B에서 9분 후 47% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-(2-{6-메틸-3,6-디아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}에틸)우레아 **(화합물 193)** (1.4 mg, 6%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 451.4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.27 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.68 (s, 6H), 2.93 - 2.83 (m, 4H), 2.76 - 2.73 (m, 2H), 2.26 - 2.12 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.87 - 1.82 (m, 1H).

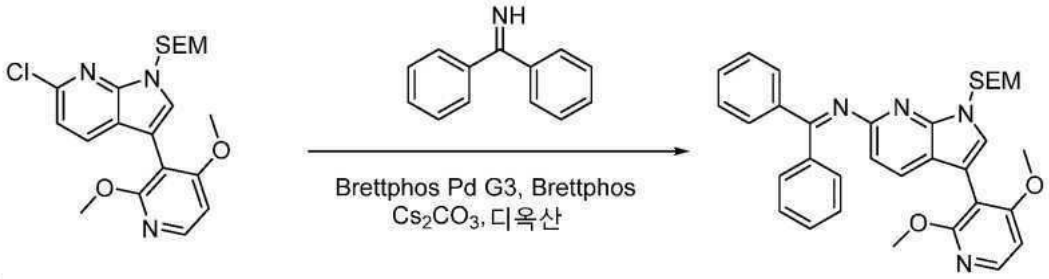
[2706] ***실시예 S184: 3-[3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸]우레아 (화합물 194)의 합성***

[2707] **단계 1: 6-클로로-3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성**

[2708] 

[2709] H_2O (1.5 mL) 및 디옥산 (15.0 mL) 중 6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일보론산 (1.20 g, 3.67 mmol)의 용액에 3-브로모-2,4-디메톡시피리딘 (961.2 mg, 4.48 mmol), $Pd(AMPHOS)_2Cl_2$ (260.1 mg, 0.37 mmol) 및 K_3PO_4 (2.4 g, 11.24 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-피롤로[2,3-b]피리딘 (830.0 mg, 54%)을 적색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 420.1.

[2710] **단계 2: N-(3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1,1-디페닐메탄이민의 합성**

[2711] 

[2712] 디옥산 (10.0 mL) 중 6-클로로-3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-피롤로[2,3-b]피리딘 (830.0 mg, 1.98 mmol)의 용액에 디페닐메탄이민 (1.0 g, 5.94 mmol), Brettphos Pd G3 (194.5 mg, 0.20 mmol), Brettphos (216.4 mg, 0.40 mmol) 및 Cs_2CO_3 (1936.4 mg, 5.94 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가

했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/2, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-(3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1,1-디페닐메탄이민 (1.0 g, 89%)를 담적색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 565.3.

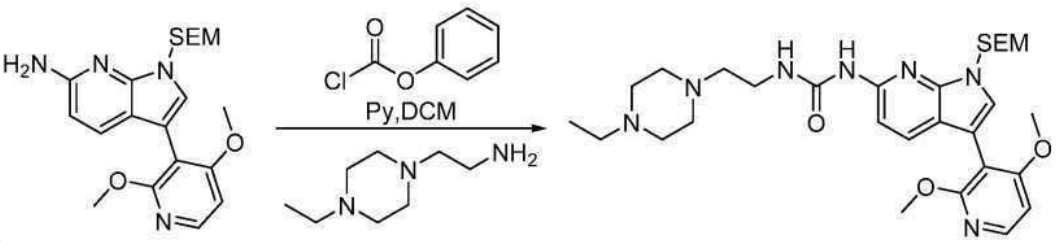
[2713] **단계 3: 3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민의 합성**



[2714]

[2715] DCM (10.0 mL) 중 N-(3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1,1-디페닐메탄이민 (1.0 g, 0.47 mmol)의 용액에 FA (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석했다. $NaHCO_3$ 용액을 사용하여 혼합물의 pH 값을 7로 조정했다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (530.0 mg, 75%)을 적색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 401.2.

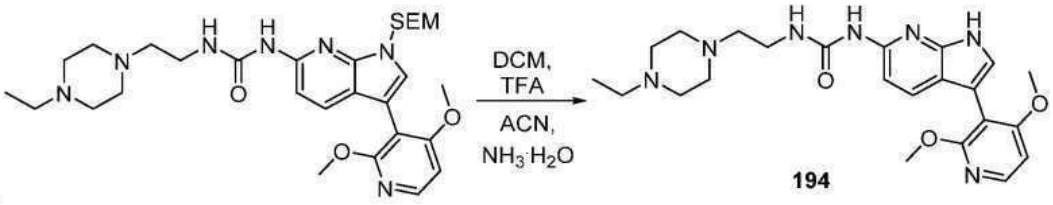
[2716] **단계 4: 3-[3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸]우레아의 합성**



[2717]

[2718] 피리딘/DCM (10.0 mL/5.0 mL) 중 3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (200.0 mg, 0.50 mmol)의 용액에 페닐 클로로포르메이트 (78.18 mg, 0.499 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 상기 혼합물에 피리딘 (10.0 mL) 중 2-(4-에틸피페라진-1-일)에탄-1-아민 (235.7 mg, 1.49 mmol)의 용액을 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 CH_3CN/H_2O (9/1, v/v)를 사용한 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-[3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸]우레아 (90.0 mg, 31%)를 회백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 584.3.

[2719] **단계 5: 3-[3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸]우레아 (화합물 194)의 합성**

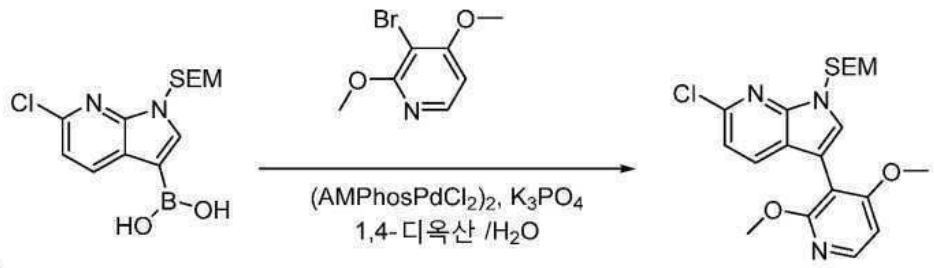


[2720]

[2721] CH_2Cl_2 (2.0 mL) 중 3-[3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸]우레아 (70.0 mg, 0.12 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (2.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10% B에서 9분 후 40% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 3-[3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸]우레아 **(화합물 194)** (6.8 mg, 13%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 454.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.40 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.52 - 2.44 (m, 5H), 2.36 - 2.26 (m, 5H), 0.99 - 0.96 (m, 3H).

[2722] ***실시예 S185: 1-(3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-(3-(디메틸아미노)프로필)우레아 (화합물 195)의 합성***

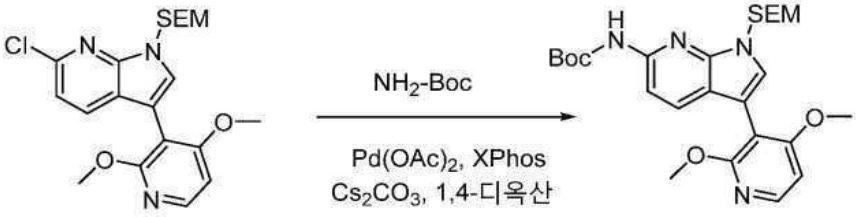
[2723] **단계 1: 6-클로로-3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성**



[2724]

[2725] 1,4-디옥산/H_2O (10.0 mL/2.0 mL) 중 3-브로모-2,4-디메톡시피리딘 (380.0 mg, 1.74 mmol)의 용액에 (6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)보론산 (683.1 mg, 2.09 mmol), K_3PO_4 (1109.8 mg, 5.23 mmol) 및 $(AMPhosPdCl_2)_2$ (123.4 mg, 0.17 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (60/40, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (220.0 mg, 30%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 420.1.

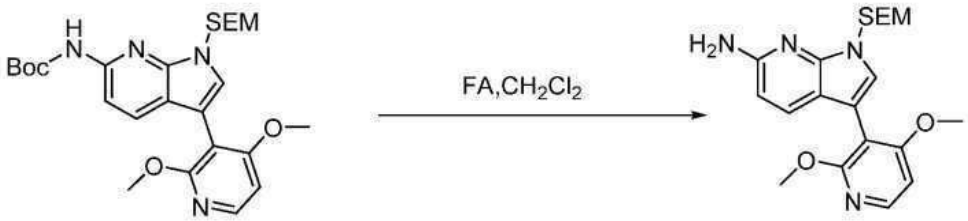
[2726] **단계 2: Tert-부틸 (3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)카르바메이트의 합성**



[2727]

[2728] 1,4-디옥산 (10.0 mL) 중 6-클로로-3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (180.0 mg, 0.43 mmol)의 용액에 NH_2-Boc (65.3 mg, 0.56 mmol), Cs_2CO_3 (418.9 mg, 1.29 mmol), XPhos (40.9 mg, 0.09 mmol) 및 $Pd(OAc)_2$ (9.6 mg, 0.04 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (50/50, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 (3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)카르바메이트 (200.0 mg, 93%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 501.2.

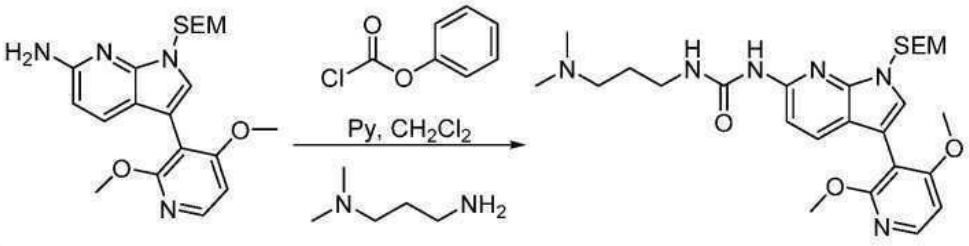
[2729] **단계 3: 3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민의 합성**



[2730]

[2731] CH_2Cl_2 (10.0 mL) 중 tert-부틸 (3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)카르바메이트 (180.0 mg, 0.45 mmol)의 용액에 FA (15.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (140.0 mg, 조질)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 401.2.

[2732] **단계 4: 1-(3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-(3-(디메틸아미노)프로필)우레아의 합성**

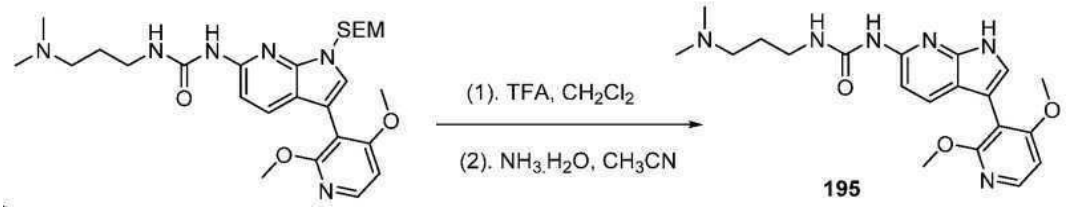


[2733]

[2734] CH_2Cl_2 (10.0 mL) 중 3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (100.0 mg, 0.25 mmol)의 용액에 페닐 카르보노클로리데이트 (117.3 mg, 0.75 mmol) 및 피리딘 (80.0 mg, 1.00 mmol)을 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 피리딘 (10.0 mL)에 용해시켰다. 그 다음 N^1, N^1-디메틸프로판-1,3-디아민 (30.6 mg, 0.30 mmol)를 혼합물에 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료

된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (86/14, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-(3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-(3-(디메틸아미노)프로필)우레아 (72.0 mg, 55%)를 담황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 529.3.

[2735] **단계 5: 1-(3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-(3-(디메틸아미노)프로필)우레아 (화합물 195)의 합성**

[2736] 

[2737] CH_2Cl_2 (4.0 mL) 중 1-(3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-(3-(디메틸아미노)프로필)우레아 (120.0 mg, 0.23 mmol)의 용액에 TFA (4.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (4.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (4.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 17% B에서 9분 후 47% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여1-(3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-(3-(디메틸아미노)프로필)우레아 **(화합물 195)** (14.6 mg, 16%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 399.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.45 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.05 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.33 - 3.21 (m, 1H), 3.25 - 3.23 (m, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.68 - 1.62 (m, 2H).

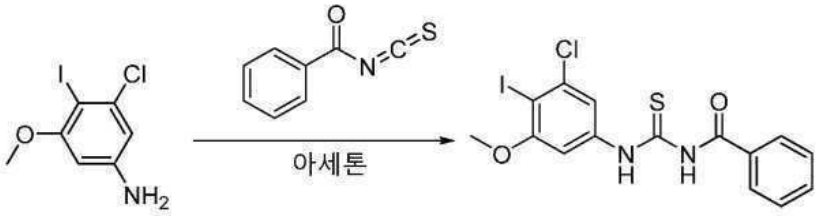
[2738] ***실시예 S186: (1S,2S)-N-[3-(7-클로로-5-메톡시-1,3-벤조티아졸-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 196)의 합성***

[2739] **단계 1: 3-클로로-4-요오도-5-메톡시아닐린의 합성**

[2740] 

[2741] DMF (10.0 mL) 중 3-클로로-5-메톡시아닐린 (2.0 g, 12.69 mmol)의 용액에 NIS (2.6 g, 11.42 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (85/15, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-클로로-4-요오도-5-메톡시아닐린 (1.6 g, 44%)를 회백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 283.9.

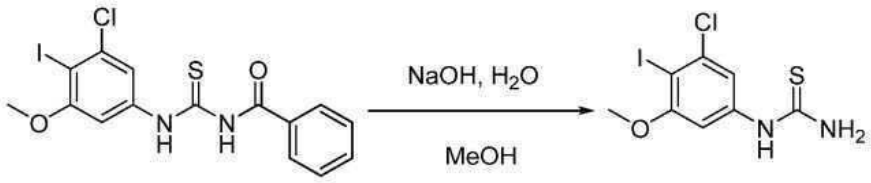
[2742] **단계 2: 1-벤조일-3-(3-클로로-4-요오도-5-메톡시페닐)티오우레아의 합성**



[2743]

[2744] 아세톤 (24.0 mL) 중 3-클로로-4-요오도-5-메톡시아닐린 (1.6 g, 5.64 mmol)의 용액에 벤조일 이소티오시아네이트 (921.6 mg, 5.64 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 0.5시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 여과시켰다. 고체를 수집하고 건조하여 1-벤조일-3-(3-클로로-4-요오도-5-메톡시페닐)티오우레아 (2.0 g, 조질)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 446.9.

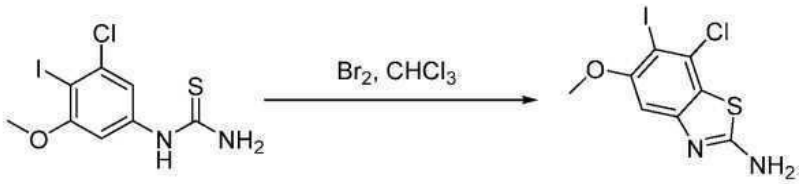
[2745] **단계 3: 3-클로로-4-요오도-5-메톡시페닐티오우레아의 합성**



[2746]

[2747] MeOH/H_2O (10.0/10.0 mL) 중 1-벤조일-3-(3-클로로-4-요오도-5-메톡시페닐)티오우레아 (2.0 g, 4.38 mmol)의 용액에 NaOH (193.3 mg, 4.83 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 여과했다. 고체를 수집하고 건조하여 3-클로로-4-요오도-5-메톡시페닐티오우레아 (1.4 g, 조질)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 342.9.

[2748] **단계 4: 7-클로로-6-요오도-5-메톡시-1,3-벤조티아졸-2-아민의 합성**



[2749]

[2750] $CHCl_3$ (8.0 mL) 중 3-클로로-4-요오도-5-메톡시페닐티오우레아 (700.0 mg, 2.04 mmol)의 용액에 Br_2 (359.2 mg, 2.25 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응을 포화 $NaHSO_3$ 용액으로 0℃에서 켄칭했다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 7-클로로-6-요오도-5-메톡시-1,3-벤조티아졸-2-아민 (560.0 mg, 조질)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 340.9.

[2751] **단계 5: 7-클로로-6-요오도-5-메톡시-1,3-벤조티아졸의 합성**

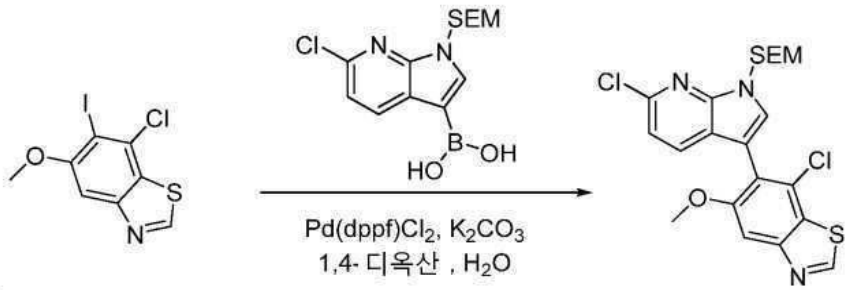


[2752]

[2753] THF (10.0 mL) 중 7-클로로-6-요오도-5-메톡시-1,3-벤조티아졸-2-아민 (560.0 mg, 1.72 mmol)의 용액에 t-BuONO (265.3 mg, 2.57 mmol) 및 DMSO (10.7 mg, 0.14 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한

유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (85/15, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 7-클로로-6-요오도-5-메톡시-1,3-벤조티아졸 (250.0 mg, 44%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 325.9.

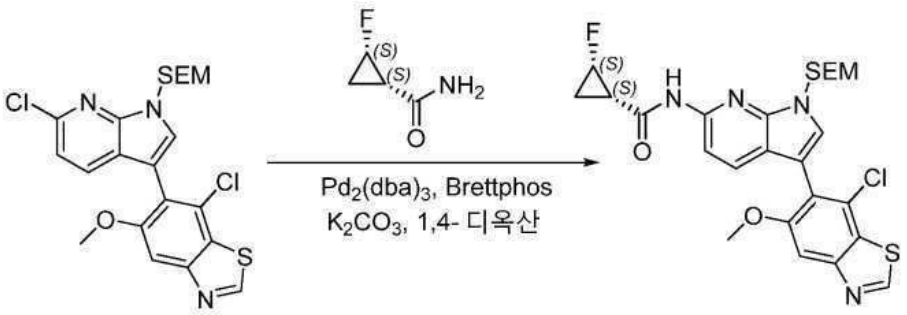
[2754] **단계 6: 7-클로로-6-(6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-메톡시-1,3-벤조티아졸의 합성**



[2755]

[2756] 1,4-디옥산/H_2O (8.0 mL/1.6 mL) 중 7-클로로-6-요오도-5-메톡시-1,3-벤조티아졸 (220.0 mg, 0.68 mmol)의 용액에 6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일보론산 (264.9 mg, 0.81 mmol), K_2CO_3 (280.2 mg, 2.03 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (55.0 mg, 0.07 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (80/20, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 7-클로로-6-(6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-메톡시-1,3-벤조티아졸 (218.0 mg, 67%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 480.1.

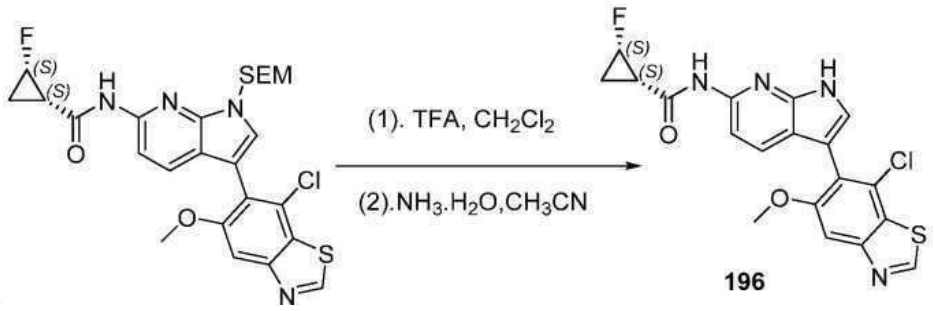
[2757] **단계 7: (1S,2S)-N-[3-(7-클로로-5-메톡시-1,3-벤조티아졸-6-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[2758]

[2759] 1,4-디옥산 (5.0 mL) 중 7-클로로-6-(6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-메톡시-1,3-벤조티아졸 (188.0 mg, 0.39 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (201.7 mg, 1.96 mmol), K_2CO_3 (162.2 mg, 1.17 mmol), BrettPhos (42.0 mg, 0.08 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$ (35.8 mg, 0.04 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 CH_2Cl_2/CH_3OH (95/5, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-N-[3-(7-클로로-5-메톡시-1,3-벤조티아졸-6-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (140.0 mg, 52%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 547.1.

[2760] **단계 8: (1S,2S)-N-[3-(7-클로로-5-메톡시-1,3-벤조티아졸-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 196)의 합성**

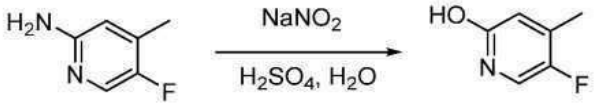


[2761]

[2762] CH_2Cl_2 (2.0 mL) 중 (1S,2S)-N-[3-(7-클로로-5-메톡시-1,3-벤조티아졸-6-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (130.0 mg, 0.24 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (2.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3 \cdot H_2O$ (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN/H_2O (70/30, v/v)를 사용한 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-N-[3-(7-클로로-5-메톡시-1,3-벤조티아졸-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 **(화합물 196)** (12.3 mg, 11%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 417.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.77 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (s 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.03 - 4.82 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 1.70 - 1.62 (m, 1H), 1.23 - 1.11 (m, 1H).

[2763] ***실시예 S187: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(5-플루오로-2-메톡시-4-메틸피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 197)의 합성***

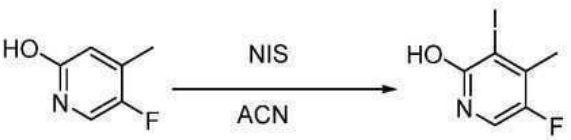
[2764] **단계 1: 5-플루오로-4-메틸피리딘-2-올의 합성**



[2765]

[2766] H_2SO_4 (12.0 mL)/H_2O (24.0 mL) 중 5-플루오로-4-메틸피리딘-2-아민 (600.0 mg, 4.76 mmol)의 용액에 H_2O (12.0 mL) 중 $NaNO_2$ (1641.0 mg, 23.78 mmol)의 용액을 0℃에서 적가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 5-플루오로-4-메틸피리딘-2-올 (200.0 mg, 조질)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =128.0.

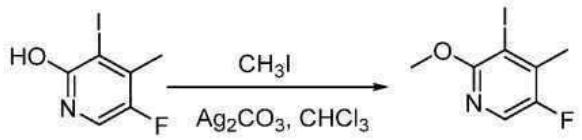
[2767] **단계 2: 5-플루오로-3-요오도-4-메틸피리딘-2-올의 합성**



[2768]

[2769] ACN (30.0 mL) 중 5-플루오로-4-메틸피리딘-2-올 (820.0 mg, 6.45 mmol)의 용액에를 NIS (1.6 g, 7.10 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/4, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-플루오로-3-요오도-4-메틸피리딘-2-올 (1.6 g, 98%)을 갈색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =253.9.

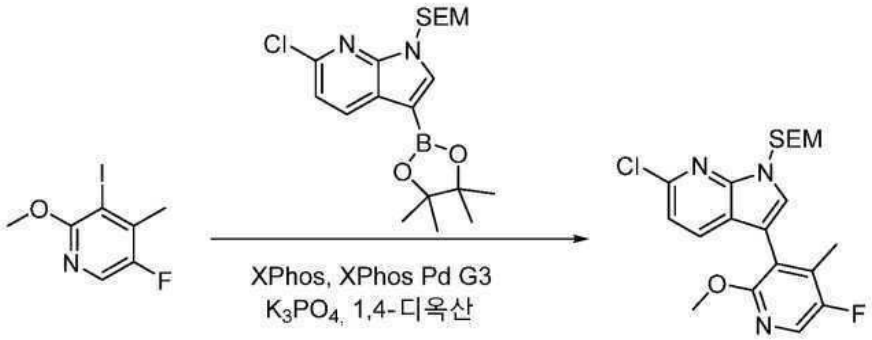
[2770] **단계 3: 5-플루오로-3-요오도-2-메톡시-4-메틸피리딘의 합성**



[2771]

[2772] $CHCl_3$ (20.0 mL) 중 5-플루오로-3-요오도-4-메틸피리딘-2-올 (900.0 mg, 3.56 mmol)의 용액에 Ag_2CO_3 (3923.4 mg, 14.23 mmol) 및 CH_3I (2019.6 mg, 14.23 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-플루오로-3-요오도-2-메톡시-4-메틸피리딘 (130.0 mg, 13%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 268.0

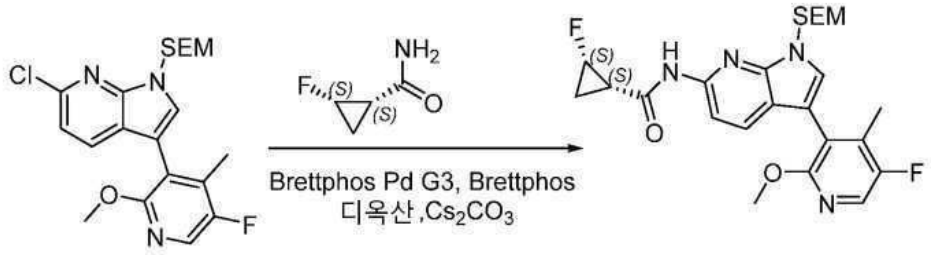
[2773] **단계 4: 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-2-메톡시-4-메틸피리딘의 합성**



[2774]

[2775] 1,4-디옥산/H_2O (10.0/2.0 mL) 중 5-플루오로-3-요오도-2-메톡시-4-메틸피리딘 (380.0 mg, 1.42 mmol)의 용액에 6-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (581.7 mg, 1.42 mmol), XPhos (135.7 mg, 0.29 mmol), K_3PO_4 (906.2 mg, 4.27 mmol) 및 XPhos Pd G3 (120.5 mg, 0.14 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-2-메톡시-4-메틸피리딘 (320.0 mg, 53%)을 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =422.1.

[2776] **단계 5: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(5-플루오로-2-메톡시-4-메틸피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**

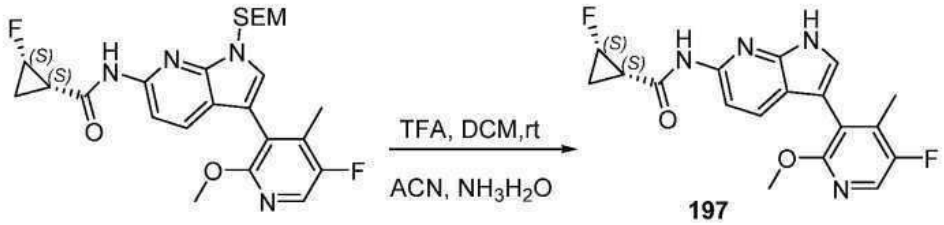


[2777]

[2778] 1,4-디옥산 (10.0 mL) 중 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-2-메톡시-4-메틸피리딘 (320.0 mg, 0.76 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (390.9 mg, 3.79 mmol), BrettPhos (81.4 mg, 0.15 mmol), Cs_2CO_3 (741.3 mg, 2.28 mmol) 및 BrettPhos Pd

G3 (68.7 mg, 0.07 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (2/3, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(5-플루오로-2-메톡시-4-메틸피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (180.0 mg, 48%)를 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =489.2.

[2779] **단계 6: (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(5-플루오로-2-메톡시-4-메틸피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 197)의 합성**

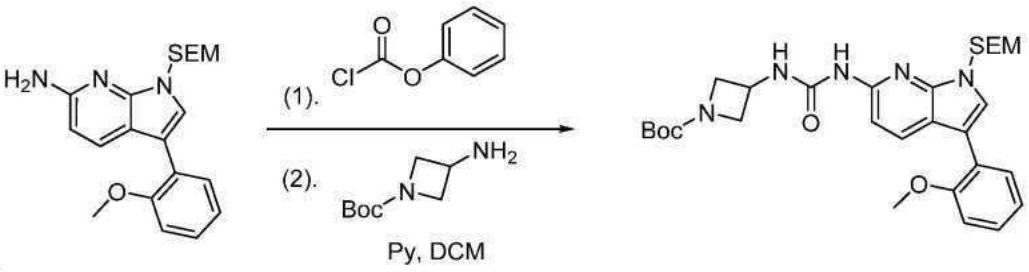


[2780]

[2781] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(5-플루오로-2-메톡시-4-메틸피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (180.0 mg, 0.37 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (3.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B:ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 26% B에서 12분 후 56% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-[3-(5-플루오로-2-메톡시-4-메틸피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판-1-카르복스아미드 **(화합물 197)** (27.0 mg, 20%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 359.1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.74 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.05 - 4.81 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.25 - 2.16 (m, 4H), 1.70 - 1.61 (m, 1H), 1.19 - 1.12 (m, 1H).

[2782] ***실시예 S188: 3-[1-[2-(디메틸아미노)에틸]아제티딘-3-일]-1-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아 (화합물 198)의 합성***

[2783] **단계 1: tert-부틸 3-([[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일]아미노)아제티딘-1-카르복실레이트의 합성**

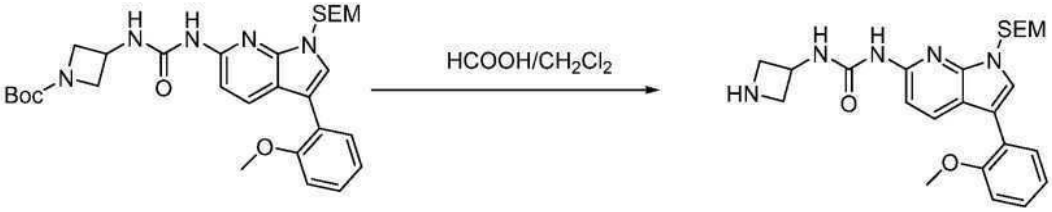


[2784]

[2785] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (500.0 mg, 1.35 mmol)의 용액에 피리딘 (428.1 mg, 5.41 mmol) 및 페닐 클로로포르메이트 (254.2 mg, 1.62 mmol)를 0℃에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 상기 잔류물에 피리딘 (5.0 mL) 및 tert-부틸 3-아미노아제티딘-1-카르복실레이트 (699.1 mg, 4.06 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (97/3, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 3-([[3-(2-메톡시페닐)-

1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일]아미노)아제티딘-1-카르복실레이트 (600.0 mg, 78%)를 갈색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 568.3.

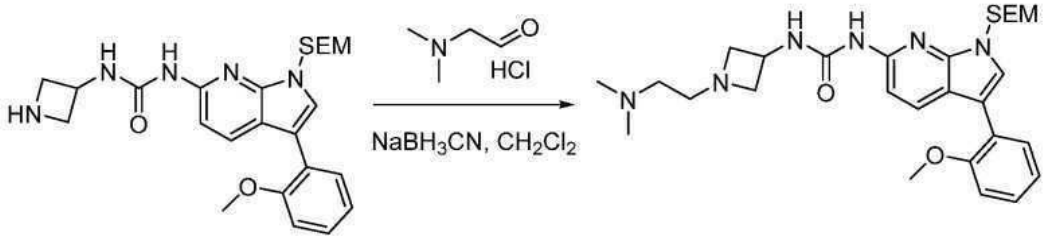
[2786] **단계 2: 3-(아제티딘-3-일)-1-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일] 우레아의 합성**



[2787]

[2788] CH_2Cl_2 (2.0 mL) 중 tert-부틸 3-([[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일]아미노)아제티딘-1-카르복실레이트 (600.0 mg, 1.06 mmo)의 용액에 HCOOH (4.0 mL)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서6시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 수성$NaHCO_3$를 사용하여 혼합물의 pH 값을 7로 조정했다. 생성된 혼합물을 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공에서 농축하여 3-(아제티딘-3-일)-1-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아 (480.0 mg, 조질)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 468.2.

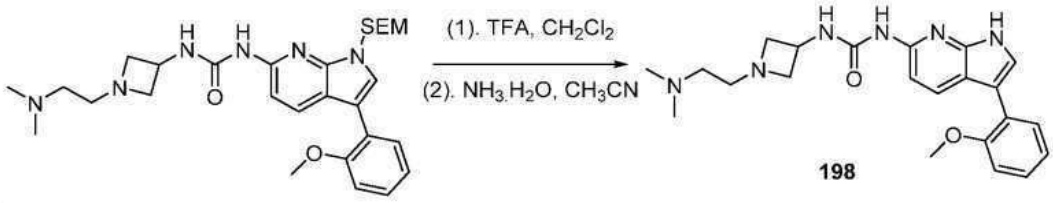
[2789] **단계 3: 3-[1-[2-(디메틸아미노)에틸]아제티딘-3-일]-1-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아의 합성**



[2790]

[2791] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 3-(아제티딘-3-일)-1-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아 (480.0 mg, 조질)의 용액에 2-(디메틸아미노)아세트알데하이드 하이드로클로라이드 (380.5 mg, 3.08 mmol) 및 $NaBH_3CN$ (193.5 mg, 3.08 mmol)를 실온에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 물로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (97/3, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-[1-[2-(디메틸아미노)에틸]아제티딘-3-일]-1-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아 (150.0 mg, 27%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 539.3.

[2792] **단계 4: 3-[1-[2-(디메틸아미노)에틸]아제티딘-3-일]-1-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아 (화합물 198)의 합성**

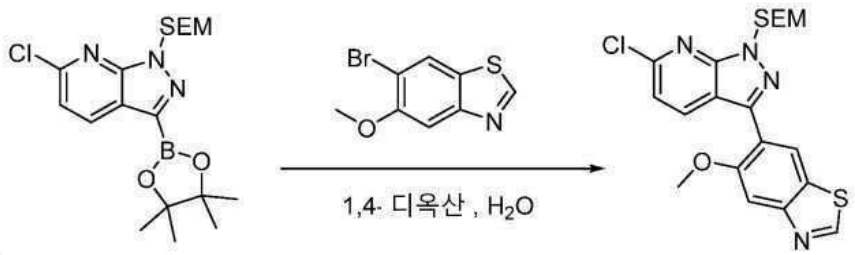


[2793]

[2794] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 3-[1-[2-(디메틸아미노)에틸]아제티딘-3-일]-1-[3-(2-메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]우레아 (150.0 mg, 0.28 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 상기 잔류물에 ACN (3.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (3.0 mL)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 다음 조건 정제하여 (컬럼: XBridge Prep OBD 컬럼, 30X150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 26% B에서 8분 후 48% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 3-[1-[2-(디메틸아미노)에틸]아제티딘-3-일]-1-[3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일] 우레아 **(화합물 198)** (11.4 mg, 10%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 409.3. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.62 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.98 - 8.95 (m, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 2H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.68 - 3.57 (m, 2H), 3.00 - 2.95 (m, 2H), 2.63 - 2.55 (m, 2H), 2.36 - 2.27 (m, 2H), 2.22 (s, 6H).

[2795] ***실시예 S189: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(5-메톡시벤조[d]티아졸-6-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 199)의 합성***

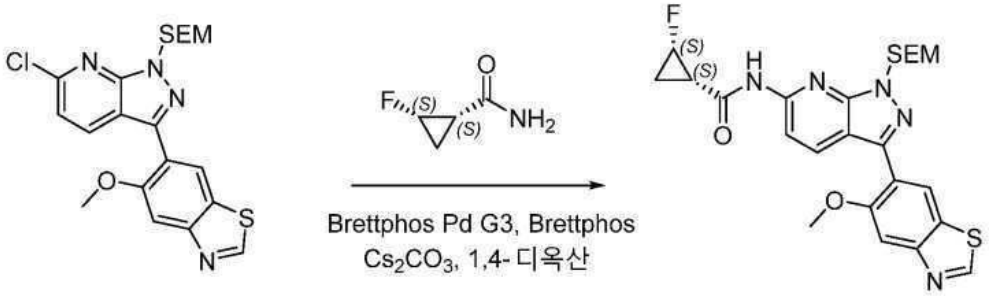
[2796] **단계 1: 6-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)-5-메톡시벤조[d]티아졸의 합성**



[2797]

[2798] 1,4-디옥산 (2.0 mL) 중 6-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (350.0 mg, 1.07 mmol)의 용액에 6-브로모-5-메톡시-1,3-벤조티아졸 (260.8 mg, 1.07 mmol), K_3PO_4 (680.2 mg, 3.21 mmol), $Pd(AMPHOS)_2Cl_2$ (90.8 mg, 0.13 mmol) 및 H_2O (0.5 mL)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (60/40, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)-5-메톡시벤조[d]티아졸 (195.0 mg, 41%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 447.1.

[2799] **단계 2: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(5-메톡시벤조[d]티아졸-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**

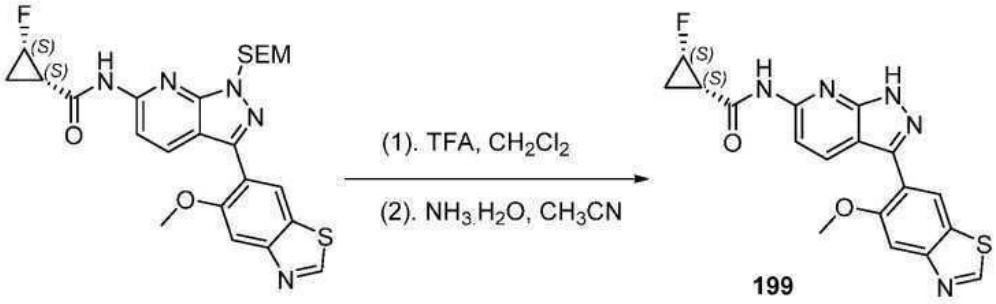


[2800]

[2801] 1,4-디옥산 (5.0 mL) 중 6-(6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)-5-메톡시벤조[d]티아졸 (150.0 mg, 0.34 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드

(173.0 mg, 1.68 mmol), K_2CO_3 (139.1 mg, 1.01 mmol) BrettPhos (36.0 mg, 0.07 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (30.4 mg, 0.03 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (70/30, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(5-메톡시벤조[d]티아졸-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (66.0 mg, 38%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =514.2.

[2802] **단계 3: (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(5-메톡시벤조[d]티아졸-6-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 199)의 합성**

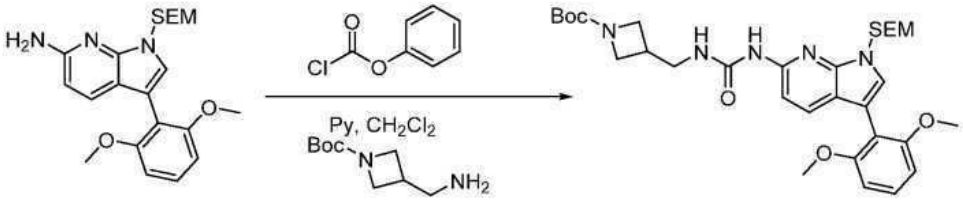


[2803]

[2804] DCM (1.0 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(5-메톡시벤조[d]티아졸-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (46.0 mg, 0.09 mmol)의 용액에 TFA (1.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. ACN (1.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3 \cdot H_2O$ (1.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30x150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 ml/분; 구배: 28% B에서 8분 후 35% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-2-플루오로-N-(3-(5-메톡시벤조[d]티아졸-6-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 **(화합물 199)** (15.3 mg, 44%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 384.1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 13.57 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 5.05 - 4.87 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.29 - 2.26 (m, 1H), 1.72 - 1.64 (m, 1H), 1.22 - 1.15 (m, 1H).

[2805] ***실시예 S190: 1-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-((1-메틸아제티딘-3-일)메틸)우레아 (화합물 200)의 합성***

[2806] **단계 1: Tert-부틸 3-((3-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)우레이도)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트의 합성**

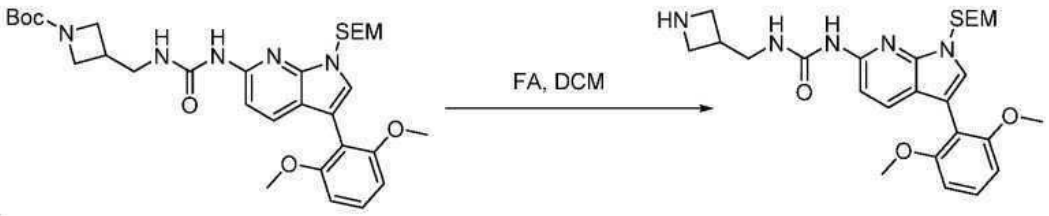


[2807]

[2808] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (200.0 mg, 0.50 mmol)의 용액에 피리딘 (80.0 mg, 2.50 mmol) 및 페닐 클로로포르메이트 (156.7 mg, 1.0 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에

농축했다. 피리딘 (5.0 mL) 중 상기 혼합물에 tert-부틸 3-(아미노메틸)아제티딘-1-카르복실레이트 (372.9 mg, 2.00 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (90/10, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 3-((3-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)우레이도)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트 (150.0 mg, 49%)를 담황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 612.3.

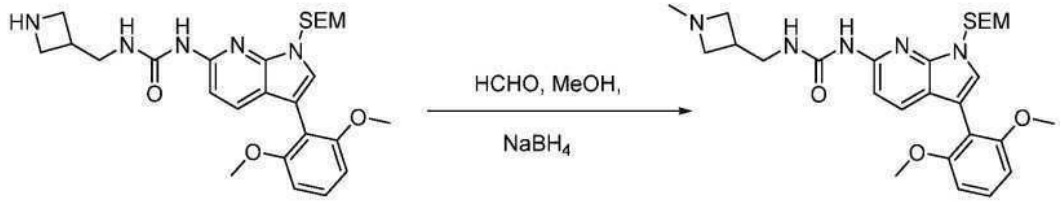
[2809] **단계 2: 1-(아제티딘-3-일메틸)-3-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)우레아의 합성**



[2810]

[2811] DCM (2.0 mL) 중 tert-부틸 3-((3-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)우레이도)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트 (100.0 mg, 0.16 mmol)의 용액에 FA (4.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 수성 $NaHCO_3$를 사용하여 혼합물의 pH 값을 7로 조정한 후 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 1-(아제티딘-3-일메틸)-3-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)우레아 (170.0 mg, 조질)를 갈색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 512.3.

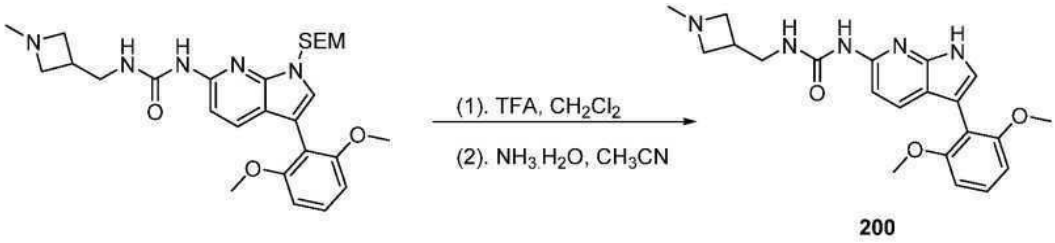
[2812] **단계 3: 1-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-((1-메틸아제티딘-3-일)메틸)우레아의 합성**



[2813]

[2814] MeOH (3.0 mL) 중 1-(아제티딘-3-일메틸)-3-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)우레아 (170.0 mg, 0.33 mmol)의 용액에 HCHO (50.0 mg, 0.67 mmol) 및 $NaBH_4$ (75.4 mg, 1.99 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 1-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-((1-메틸아제티딘-3-일)메틸)우레아 (190.0 mg, 조질)를 갈색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 526.3.

[2815] **단계 4: 1-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-((1-메틸아제티딘-3-일)메틸)우레아 (화합물 200)의 합성**



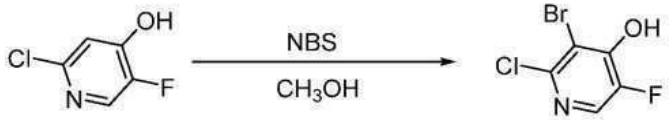
200

[2816]

[2817] CH_2Cl_2 (2.0 mL) 중 1-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-((1-메틸아제티딘-3-일)메틸)우레아 (200.0 mg, 0.38 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (2.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3 \cdot H_2O$ (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 31% B에서 8분 후 40% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여1-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-((1-메틸아제티딘-3-일)메틸)우레아 **(화합물 200)** (5.2 mg, 3%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 396.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.37 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.40 - 3.37 (m, 3H), 3.30 - 3.24 (m, 2H), 2.92 - 2.85 (m, 2H), 2.18 (s, 3H).

[2818] ***실시예 S191: (1S,2S)-N-[3-(2-에톡시-5-플루오로-4-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 201)의 합성***

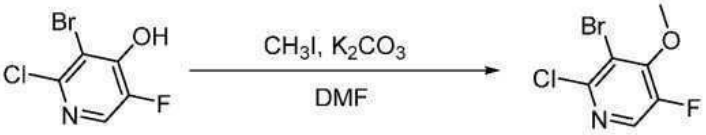
[2819] **단계 1: 3-브로모-2-클로로-5-플루오로피리딘-4-올의 합성**



[2820]

[2821] CH_3OH (10.0 mL) 중 2-클로로-5-플루오로피리딘-4-올 (2.0 g, 13.55 mmol)의 용액에 NBS (2.9 g, 16.26 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (92/8, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-브로모-2-클로로-5-플루오로피리딘-4-올 (3.0 g, 97%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =225.9.

[2822] **단계 2: 3-브로모-2-클로로-5-플루오로-4-메톡시피리딘의 합성**

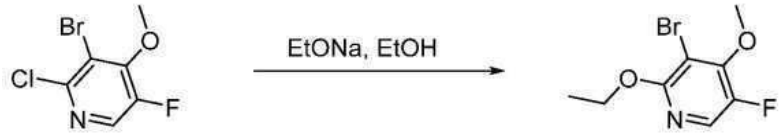


[2823]

[2824] DMF (5.0 mL) 중 3-브로모-2-클로로-5-플루오로피리딘-4-올 (1.5 g, 6.62 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (1.8 g, 13.25 mmol) 및 CH_3I (1.1 g, 7.95 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN/H_2O

(60/40, v/v)를 사용한 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-브로모-2-클로로-5-플루오로-4-메톡시피리딘 (600.0 mg, 37%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =239.9.

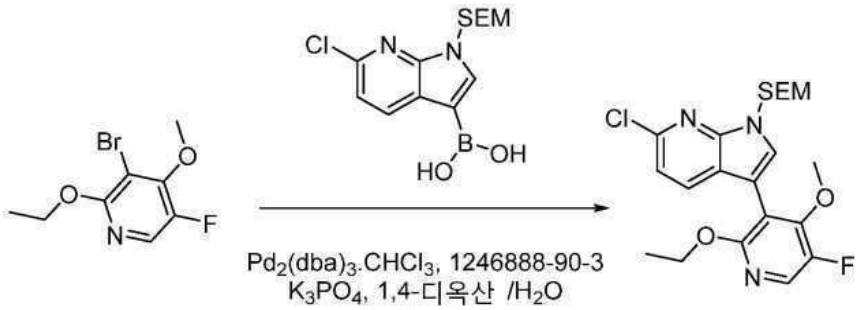
[2825] **단계 3: 3-브로모-2-에톡시-5-플루오로-4-메톡시피리딘의 합성**



[2826]

[2827] EtOH (5.0 mL) 중 3-브로모-2-클로로-5-플루오로-4-메톡시피리딘 (600.0 mg, 2.50 mmol)의 용액에 EtONa (203.6 mg, 3.00 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN/H_2O (65/35, v/v)를 사용한 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-브로모-2-에톡시-5-플루오로-4-메톡시피리딘 (500.0 mg, 80%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =250.0.

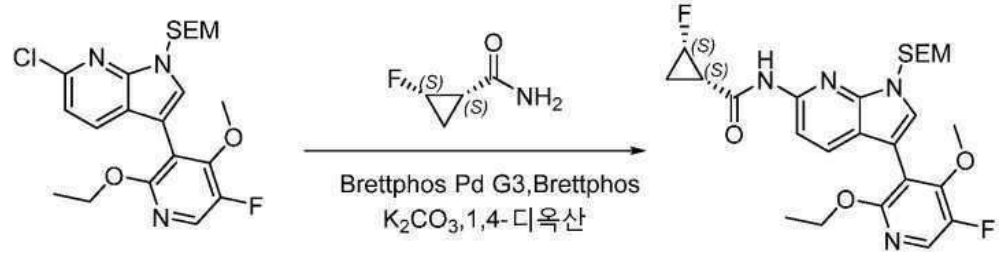
[2828] **단계 4: 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-에톡시-5-플루오로-4-메톡시피리딘의 합성**



[2829]

[2830] 1,4-디옥산/H_2O (5.0/1.0 mL) 중 3-브로모-2-에톡시-5-플루오로-4-메톡시피리딘 (400.0 mg, 1.60 mmol)의 용액에 6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일보론산 (627.0 mg, 1.92 mmol), K_3PO_4 (679.2 mg, 3.20 mmol), 3-tert-부틸-4-(2,6-디메톡시페닐)-2,3-디하이드로[d]-[1,3]-옥사포스폴 (CAS 1246888-90-3) (52.8 mg, 0.16 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (80.0 mg, 0.08 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (0/100, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-에톡시-5-플루오로-4-메톡시피리딘 (300.0 mg, 55%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =452.1.

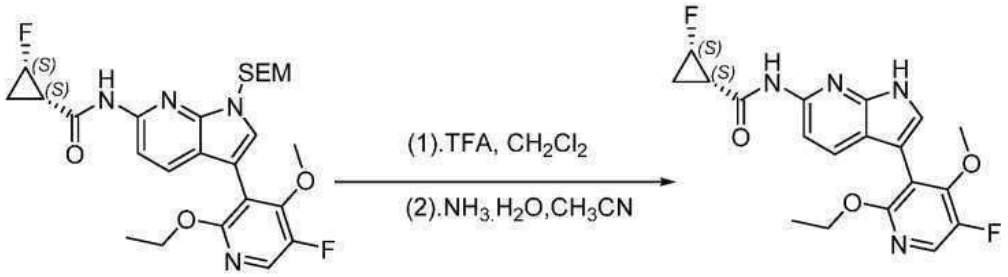
[2831] **단계 5: (1S,2S)-N-[3-(2-에톡시-5-플루오로-4-메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[2832]

[2833] 1,4-디옥산 (5.0 mL) 중 3-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-에톡시-5-플루오로-4-메톡시피리딘 (300.0 mg, 0.66 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (342.1 mg, 3.32 mmol), Cs_2CO_3 (648.7 mg, 1.99 mmol), BrettPhos (71.1 mg, 0.13 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (60.6 mg, 0.07 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (0/100, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-N-[3-(2-에톡시-5-플루오로-4-메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (160.0 mg, 46%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =519.2.

[2834] **단계 6: (1S,2S)-N-[3-(2-에톡시-5-플루오로-4-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 201)의 합성**

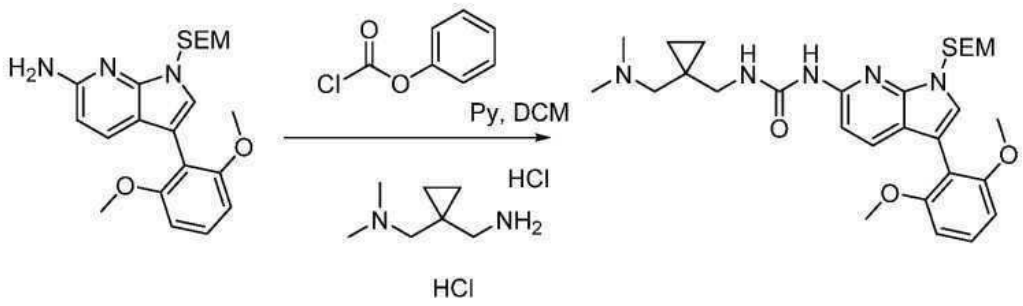


[2835] **201**

[2836] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 (1S,2S)-N-[3-(2-에톡시-5-플루오로-4-메톡시피리딘-3-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (160.0 mg, 0.31 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (3.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3 \cdot H_2O$ (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 17% B에서 9분 후 27% B로, 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-N-[3-(2-에톡시-5-플루오로-4-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 **(화합물 201)** (37.5 mg, 31%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =389.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.58 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.00 - 4.83 (m, 1H), 3.63 - 3.57 (m, 5H), 2.27 - 2.18 (m, 1H), 1.67 - 1.61 (m, 1H), 1.17 - 1.12 (m, 1H), 0.96 - 0.90 (m, 3H).

[2837] ***실시예 S192: 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-([1-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로필]메틸)우레아 (화합물 202)의 합성***

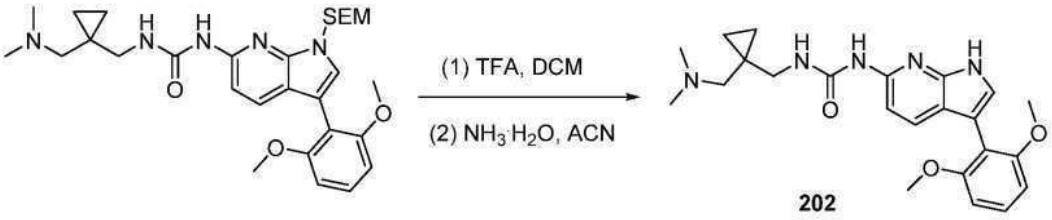
[2838] **단계 1: 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-([1-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로필]메틸)우레아의 합성**



[2839]

[2840] DCM (10.0 mL) 중 3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (180.0 mg, 0.45 mmol)의 용액에 피리딘 (142.5 mg, 1.80 mmol) 및 페닐 클로로포르메이트 (141.1 mg, 0.90 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 상기 혼합물에 1-[1-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로필]메탄아민 디하이드로클로라이드 (453.1 mg, 2.25 mmol) 및 피리딘 (10.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/메탄올 (6/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-([1-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로필]메틸)우레아 (174.0 mg, 69%)를 담갈색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =554.3.

[2841] **단계 2: 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-([1-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로필]메틸)우레아 (화합물 202)의 합성**

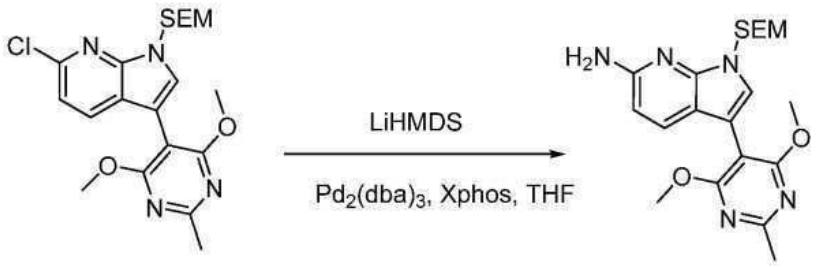


[2842]

[2843] CH_2Cl_2 (8.0 mL) 중 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-([1-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로필]메틸)우레아 (174.0 mg, 0.31 mmol)의 용액에 TFA (8.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (8.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3 \cdot H_2O$ (8.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30X150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 25% B에서 10분 후 47% B로; 254/220 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 1-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-([1-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로필]메틸)우레아 **(화합물 202)** (30.6 mg, 22%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 424.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.26 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.33 - 3.24 (m, 2H), 2.20 - 2.18 (m, 8H), 0.54 - 0.51 (m, 2H), 0.29 - 0.26 (m, 2H).

[2844] ***실시예 S193: 1-(3-(4,6-디메톡시-2-메틸피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-(2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸)우레아 (화합물 203)의 합성***

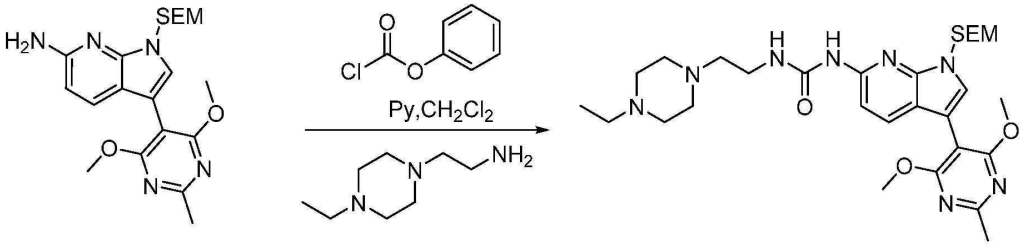
[2845] **단계 1: 3-(4,6-디메톡시-2-메틸피리미딘-5-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민의 합성**



[2846]

[2847] THF (10.0 mL) 중 6-클로로-3-(4,6-디메톡시-2-메틸피리미딘-5-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (200.0 mg, 0.46 mmol)의 용액에 LiHMDS (0.9 mL, 1 mol/L), Xphos (43.8 mg, 0.09 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$ (42.1 mg, 0.05 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (3/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(4,6-디메톡시-2-메틸피리미딘-5-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (160.0 mg, 83%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 416.2.

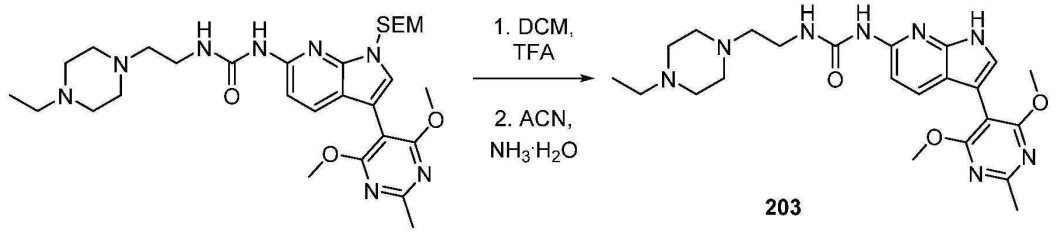
[2848] **단계 2: 1-(3-(4,6-디메톡시-2-메틸피리미딘-5-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-(2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸)우레아의 합성**



[2849]

[2850] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 3-(4,6-디메톡시-2-메틸피리미딘-5-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (130.0 mg, 0.31 mmol)의 용액에 페닐 카르보노클로리데이트 (146.9 mg, 0.94 mmol) 및 피리딘 (100.2 mg, 1.25 mmol)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 피리딘 (5.0 mL) 중 잔류물에 2-(4-에틸피페라진-1-일)에탄-1-아민 (59.0 mg, 0.38 mmol)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-(3-(4,6-디메톡시-2-메틸피리미딘-5-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-(2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸)우레아 (80.0 mg, 42%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =599.3.

[2851] **단계 3: 1-(3-(4,6-디메톡시-2-메틸피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-(2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸)우레아 (화합물 203)의 합성**



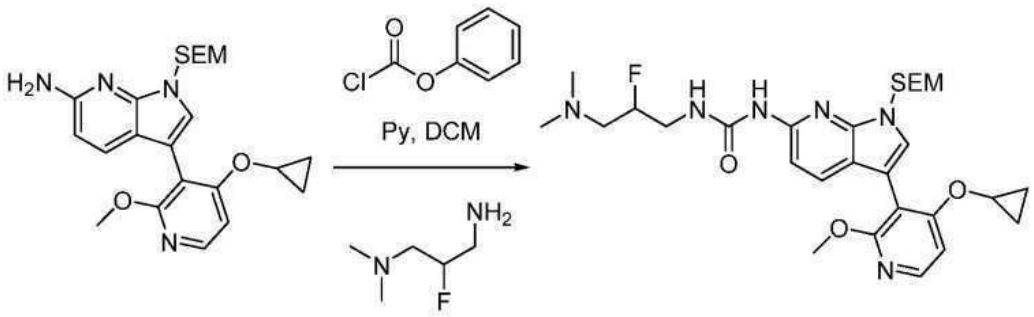
[2852]

[2853] DCM (2.0 mL) 중 1-(3-(4,6-디메톡시-2-메틸피리미딘-5-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-

b]피리딘-6-일)-3-(2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸)우레아 (70.0 mg, 0.12 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. ACN (2.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3 \cdot H_2O$ (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 31%에서 8분 후 41%로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 1-(3-(4,6-디메톡시-2-메틸피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-(2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸)우레아 **(화합물 203)** (12.1 mg, 22%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =469.4. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 10.14 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 6H), 3.66 - 3.60 (m, 2H), 2.90 - 2.83 (m, 6H), 2.66 - 2.52 (m, 9H), 1.21 - 1.16 (m, 3H).

[2854] ***실시예 S194: 1-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[(2R)-3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 및 1-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[(2S)-3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 (화합물 204 및 화합물 205)의 합성***

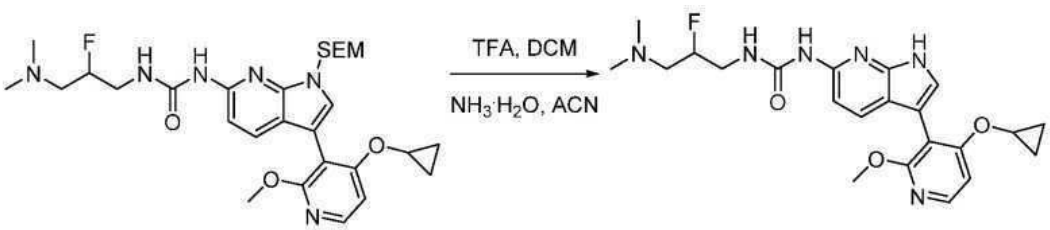
[2855] **단계 1: 1-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아의 합성**



[2856]

[2857] DCM (15.0 mL) 중 3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (375.0 mg, 0.88 mmol)의 용액에 피리딘 (278.1 mg, 3.52 mmol) 및 페닐 클로로포르메이트 (275.3 mg, 1.76 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 상기 잔류물에 (3-아미노-2-플루오로프로필)디메틸아민 (950.7 mg, 7.91 mmol) 및 피리딘 (15.0 mL)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (11/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 (420.0 mg, 83%)를 담황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =573.3.

[2858] **단계 2: 1-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아의 합성**

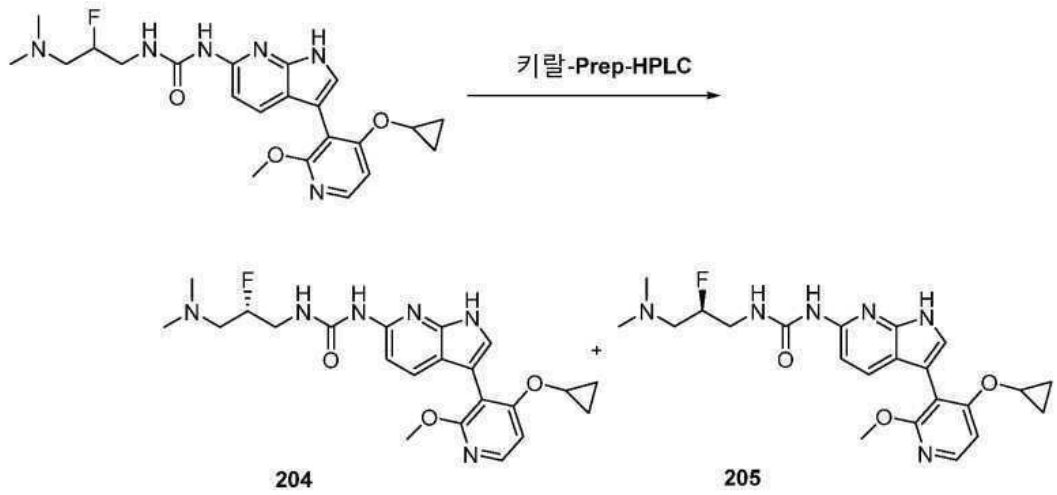


[2859]

[2860] CH_2Cl_2 (10.0 mL) 중 1-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 (270.0 mg, 0.47 mmol)의 용액에 TFA

(10.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (10.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3 \cdot H_2O$ (10.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 아세토니트릴/물 (1/1, v/v)을 사용한 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 1-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 (95.0 mg, 45%)를 담황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =443.2.

[2861] **단계 3: 1-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[(2R)-3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 및 1-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[(2S)-3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 (화합물 204 및 화합물 205)의 합성**



[2862]

[2863] 라세미체 1-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 (95.0 mg, 0.22 mmol)를 다음 조건 (컬럼: CHIRAL ART Amylose-SA, 2x25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex (0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 50% B에서 21분 후 50% B로; 파장: 220/254 nm)에서 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 1-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 거울상이성질체 1 (31.4 mg, 66%)을 백색 고체로 수득하고 1-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 거울상이성질체 2 (35.4 mg, 74%)를 백색 고체로 수득했다. 거울상이성질체 1과 2의 절대 입체화학은 할당되지 않았다. 상기 기재된 바와 같은 거울상이성질체 혼합물의 키랄 분리를 통해 얻을 수 있는 두 개의 거울상이성질체 구조는 표 1의 **화합물 204 및 205**로 나타내었다.

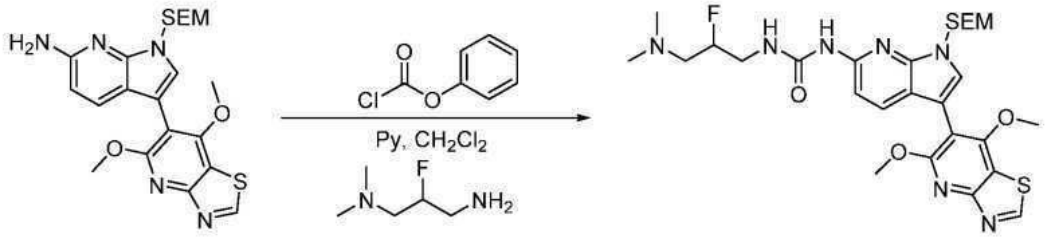
[2864] **1-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 거울상이성질체 1:** 체류 시간 1 = 6.66분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =443.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.49 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.07 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.81 - 4.68 (m, 1H), 3.94 - 3.91 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.65 - 3.52 (m, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 2.56 - 2.51 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 0.81 - 0.76 (m, 2H), 0.63 - 0.58 (m, 2H).

[2865] **1-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 거울상이성질체 2:** 체류 시간 2 = 14.70분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 443.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.49 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.06 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.82 - 4.69 (m, 1H), 3.93 - 3.90 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.63 - 3.52 (m, 1H), 3.45 - 3.34 (m, 1H), 2.57 - 2.51 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 0.81 - 0.76 (m, 2H), 0.65 - 0.63 (m, 2H).

[2866] ***실시예 S195: 1-(3-{5,7-디메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-[(2R)-***

3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 및 1-(3-{5,7-디메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-[(2S)-3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 (화합물 206 및 화합물 207)의 합성

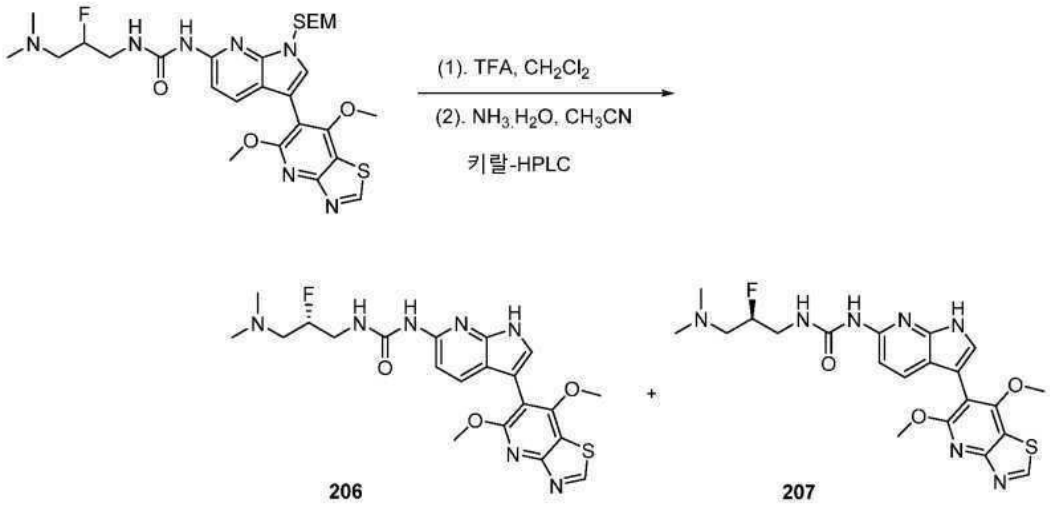
[2867] **단계 1: 1-(3-{5,7-디메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일}-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-[3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아의 합성**



[2868]

[2869] CH_2Cl_2 (4.0 mL) 중 3-{5,7-디메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일}-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (300.0 mg, 0.66 mmol)의 용액에 피리딘 (207.4 mg, 2.62 mmol) 및 페닐 클로로포르메이트 (123.2 mg, 0.79 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 피리딘 (6.0 mL) 중 잔류물에 (3-아미노-2-플루오로프로필)디메틸아민 (787.8 mg, 6.56 mmol)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 CH_2Cl_2/CH_3OH (90/10, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-(3-{5,7-디메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일}-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-[3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 (250.0 mg, 63%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =604.2.

[2870] **단계 2: 1-(3-{5,7-디메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-[(2R)-3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 및 1-(3-{5,7-디메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-[(2S)-3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 (화합물 206 및 화합물 207)의 합성**



[2871]

[2872] CH_2Cl_2 (2.0 mL) 중 1-(3-{5,7-디메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일}-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-[3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 (250.0 mg, 0.41 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (2.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 ACN/H_2O (52/48, v/v)를 사용한 역상 플래시 크로마토그래피로 정제한 후 다음 조건 (컬럼: CHIRAL ART

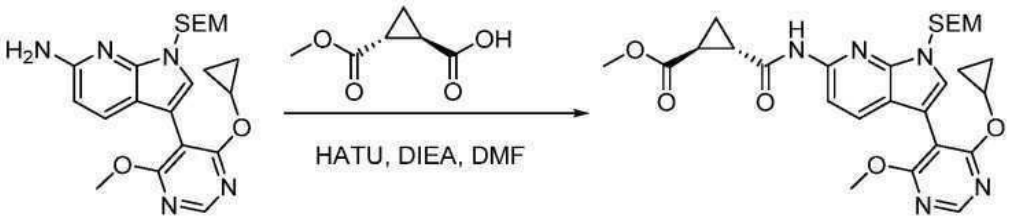
Amylose-SA, 2X25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex (0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 50% B에서 10.5분 후 50% B로; 파장: 220/254 nm)에서 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 1-(3-{5,7-디메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-[3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 거울상이성질체 1 (30.9 mg, 31%)을 백색 고체로 수득하고 1-(3-{5,7-디메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-[3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 거울상이성질체 2 (40.4 mg, 41%)를 백색 고체로 수득했다. 거울상이성질체 1과 2의 절대 입체화학은 할당되지 않았다. 상기 기재된 바와 같은 거울상이성질체 혼합물의 키랄 분리를 통해 얻을 수 있는 두 개의 거울상이성질체 구조는 표 1의 **화합물 206 및 207**로 나타내었다.

[2873] **1-(3-{5,7-디메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-[3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 거울상이성질체 1:** 체류 시간 1=5.876분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =474.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.62 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.82 - 4.69 (m, 1H), 3.91 - 3.86 (m, 6H), 3.65 - 3.53 (m, 1H), 3.46 - 3.33 (m, 1H), 2.56 - 2.51 (m, 2H), 2.21 (s, 6H).

[2874] **1-(3-{5,7-디메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-[3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 거울상이성질체 2:** 체류 시간 2=9.106분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =474.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.62 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.82 - 4.69 (m, 1H), 3.91 및 3.89 (s, 총 6H), 3.62 - 3.54 (m, 1H), 3.44 - 3.33 (m, 1H), 2.67 - 2.46 (m, 2H), 2.21 (s, 6H).

[2875] ***실시예 S196: (1S,2S)-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1R,2R)-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 208 및 화합물 209)의 합성***

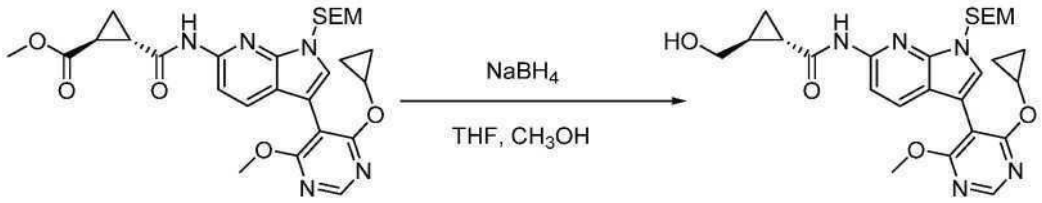
[2876] **단계 1: 메틸 (트랜스)-2-((3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)카르바모일)사이클로프로판-1-카르복실레이트의 합성**



[2877]

[2878] DMF (20.0 mL) 중 3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (1.0 g, 2.34 mmol)의 용액에 트랜스-2-(메톡시카르보닐)사이클로프로판-1-카르복실산 (404.5 mg, 2.81 mmol), DIEA (1.5 g, 11.70 mmol) 및 HATU (1.3 g, 3.51 mmol)를 0 C에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (86/14, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 (트랜스)-2-{[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일}사이클로프로판-1-카르복실레이트 (510.0 mg, 39%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =554.2.

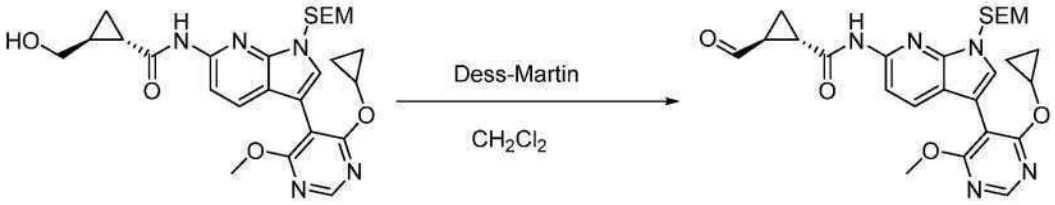
[2879] **단계 2: 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[2880]

[2881] THF/CH_3OH (12.0/3.0 mL) 중 메틸 (트랜스)-2-{[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일}사이클로프로판-1-카르복실레이트 (460.0 mg, 0.83 mmol)의 용액에 $NaBH_4$ (3.1 g, 83.10 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 30℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 H_2O로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN/H_2O (57/43, v/v)를 사용한 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (265.0 mg, 61%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =526.2.

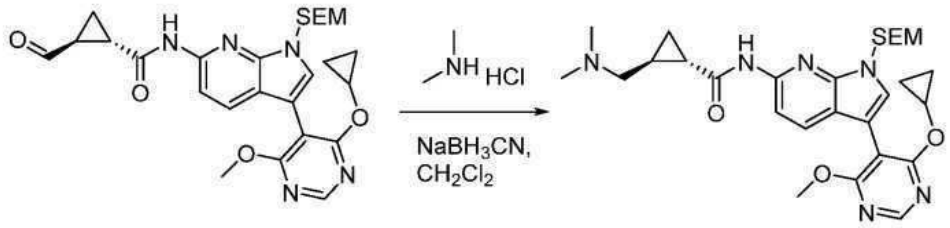
[2882] **단계 3: 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[2883]

[2884] CH_2Cl_2 (10.0 mL) 중 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (250.0 mg, 0.48 mmol)의 용액에 Dess-Martin (302.6 mg, 0.71 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 물로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드 (250.0 mg, 조질)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =524.2.

[2885] **단계 4: 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**

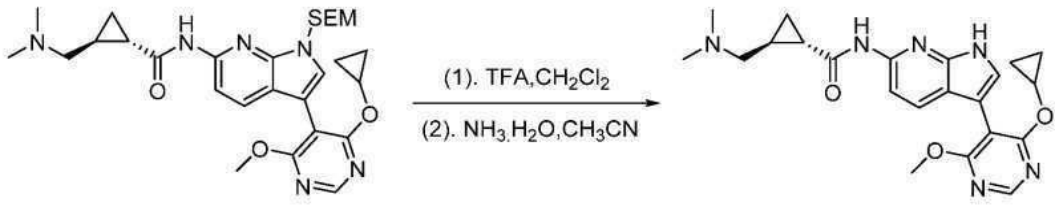


[2886]

[2887] in CH_2Cl_2 (10.0 mL) 중 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드 (250.0 mg, 조질)의 용액에 디메틸아민 하이드로클로라이드 (116.8 mg, 1.43 mmol) 및 $NaBH_3CN$ (90.0 mg, 1.43 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 물로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기

층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 CH_2Cl_2/CH_3OH (10/01, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (150.0 mg, 57%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =553.3.

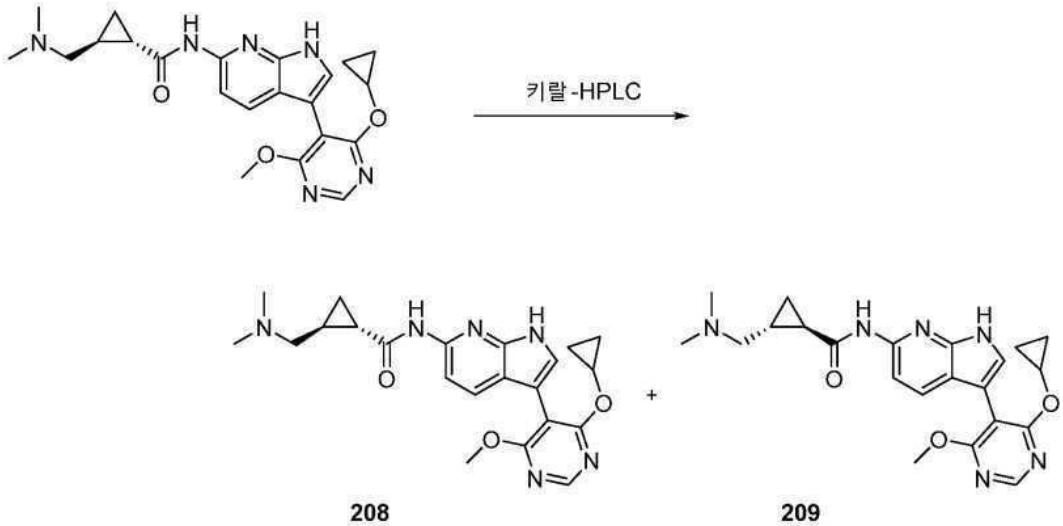
[2888] **단계 5: 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[2889]

[2890] CH_2Cl_2 (2.0 mL) 중 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (130.0 mg, 0.24 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (2.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3 \cdot H_2O$ (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30X150 mm, 5μm; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 20% B에서 8분 후 30% B로, 30% B; 파장: 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (50.0 mg, 50%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =423.2.

[2891] **단계 6: (1S,2S)-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1R,2R)-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 208 및 화합물 209)의 합성**



[2892]

[2893] 생성물 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (50.0 mg, 0.12 mmol)를 다음 조건 (컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SC, 2X25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: MeOH: EtOH=1: 1--HPLC; 유속: 20

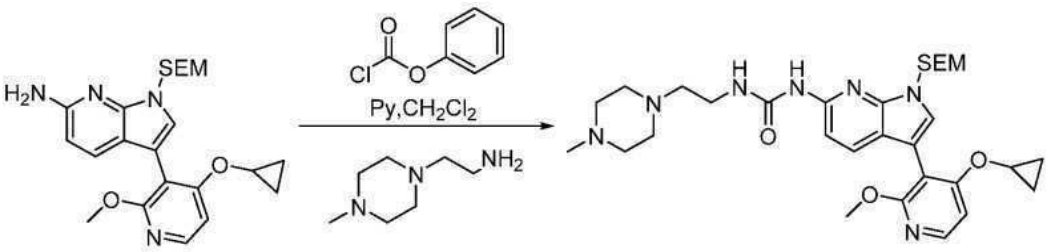
mL/분; 구배: 30% B에서 12.5분 후 30% B로; 파장: 220/254 nm)에서 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1 (6.6 mg, 26%) 및 N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2 (5.4 mg, 22%)를 백색 고체로 수득했다. 거울상이성질체 1과 2의 절대 입체화학은 할당되지 않았다. 상기 기재된 바와 같은 거울상이성질체 혼합물의 키랄 분리를 통해 얻을 수 있는 두 개의 거울상이성질체 구조는 표 1의 **화합물 208 및 209**로 나타내었다.

[2894] **N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1:** 체류 시간 1=9.02분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 423.4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.62 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.38 - 4.35 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.31 - 2.27 (m, 1H), 2.19 - 2.14 (m, 7H), 1.90 - 1.87 (m, 1H), 1.35 - 1.33 (m, 1H), 1.07 - 1.03 (m, 1H), 0.76 - 0.70 (m, 3H), 0.69 - 0.62 (m, 2H).

[2895] **N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2:** 체류 시간 2=11.39분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 423.4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.62 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.38 - 4.35 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.31 - 2.26 (m, 1H), 2.19 - 2.13 (m, 7H), 1.91 - 1.88 (m, 1H), 1.35 - 1.33 (m, 1H), 1.07 - 1.03 (m, 1H), 0.78 - 0.62 (m, 5H).$$

[2896] ***실시예 S197: 1-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)우레아 포르메이트 (화합물 210)의 합성***

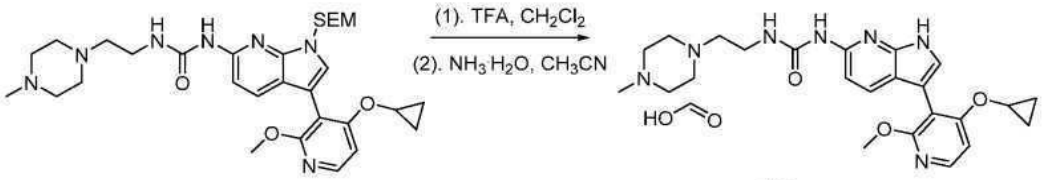
[2897] **단계 1: 3-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]우레아의 합성**



[2898]

[2899] 피리딘/DCM (3.0 mL/25.0 mL) 중 3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (170.0 mg, 0.40 mmol)의 용액에 페닐 클로로포르메이트 (124.8 mg, 0.80 mmol)를 0℃에서 첨가했다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 상기 잔류물에 피리딘 (10.0 mL) 중 2-(4-메틸피페라진-1-일)에탄아민 (285.4 mg, 2.00 mmol)의 용액을 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]우레아 (110.0 mg, 46%)를 적색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =596.3.

[2900] **단계 2: 1-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)우레아 포르메이트 (화합물 210)의 합성**



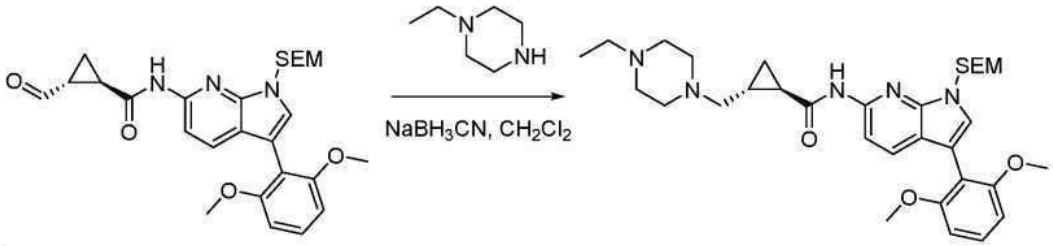
210

[2901]

[2902] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 3-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]우레아 (100.0 mg, 0.168 mmol)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (5.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (0.1% FA), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 5% B에서 8분 후 25% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 1-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)우레아 포르메이트 **(화합물 210)** (55.7 mg, 71%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =466.4. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4): δ 8.27 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.93 - 3.89 (m, 4H), 3.59 - 3.56 (m, 2H), 3.21 - 3.17 (m, 4H), 2.92 (s, 3H), 2.83 - 2.80 (m, 6H), 0.85 - 0.81 (m, 2H), 0.70 - 0.65 (m, 2H).

[2903] ***실시예 S198: (1S,2S)-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1R,2R)-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 211 및 화합물 212)의 합성***

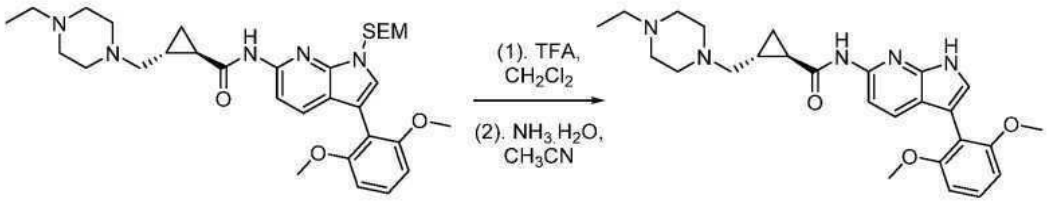
[2904] **단계 1: 트랜스-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[2905]

[2906] CH_2Cl_2 (20.0 mL) 중 트랜스-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드 (400.0 mg, 조질)의 용액에 1-에틸피페라진 (276.5 mg, 2.42 mmol) 및 $NaBH_3CN$ (152.1 mg, 2.42 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 MeOH로 켄칭했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN/H_2O (8/1, v/v)를 사용한 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (180.0 mg, 38%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =594.3.

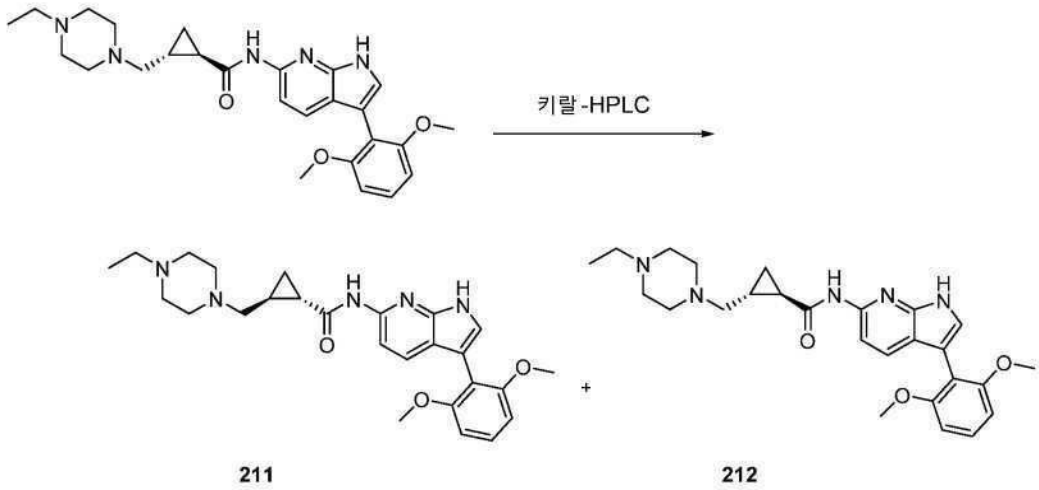
[2907] **단계 2: 트랜스-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[2908]

[2909] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 트랜스-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (150.0 mg, 0.26 mmol)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (5.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3 \cdot H_2O$ (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3OH/H_2O (7/1, v/v)를 사용한 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (65.7 mg, 55%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =464.3.

[2910] **단계 3: (1S,2S)-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1R,2R)-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 211 및 화합물 212)의 합성**



[2911]

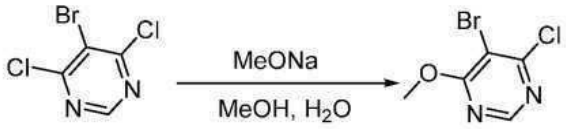
[2912] 생성물 트랜스-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (65.7 mg, 0.14 mmol) 를 다음 조건 (컬럼: CHIRALPAK IG, 2x25 cm, 5 μm; 이동상 A:Hex:DCM=3:1 (0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B:EtOH--HPLC; 유속:20 mL/분; 구배: 20% B에서 14분 후 20% B로; 파장: 220/254 nm)에서 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1 (10.7 mg, 16%)을 백색 고체로 수득하고 N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2 (8.5 mg, 13%)를 백색 고체로 수득했다. 거울상이성질체 1과 2의 절대 입체화학은 할당되지 않았다. 상기 기재된 바와 같은 거울상이성질체 혼합물의 키랄 분리를 통해 얻을 수 있는 두 개의 거울상이성질체 구조는 표 1의 **화합물 211 및 212**로 나타내었다.

[2913] **N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1:** 체류 시간 1=7.55분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 464.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 10.52 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 2H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.46 - 2.21 (m, 10H), 1.91 - 1.88 (m, 1H), 1.36 - 1.31 (m, 1H), 1.05 - 0.97 (m, 4H), 0.78 - 0.65 (m, 1H).

[2914] **N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2:** 체류 시간 2=11.05분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 464.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.40 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 10.52 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 6.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.46 - 2.21 (m, 10H), 1.90 - 1.88 (m, 1H), 1.36 - 1.31 (m, 1H), 1.05 - 0.97 (m, 4H), 0.78 - 0.65 (m, 1H).

[2915] ***실시예 S199: (1R,2R)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1S,2S)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 213 및 화합물 214)의 합성***

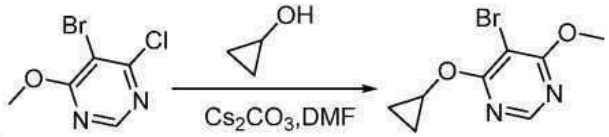
[2916] **단계 1: 5-브로모-4-클로로-6-메톡시피리미딘의 합성**



[2917]

[2918] MeOH/H_2O (200.0/200.0 mL) 중 5-브로모-4,6-디클로로피리미딘 (30.0 g, 131.64 mmol)의 용액에 MeONa (6.4 g, 118.47 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 5-브로모-4-클로로-6-메톡시피리미딘 (31.0 g, 조질)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =222.9.

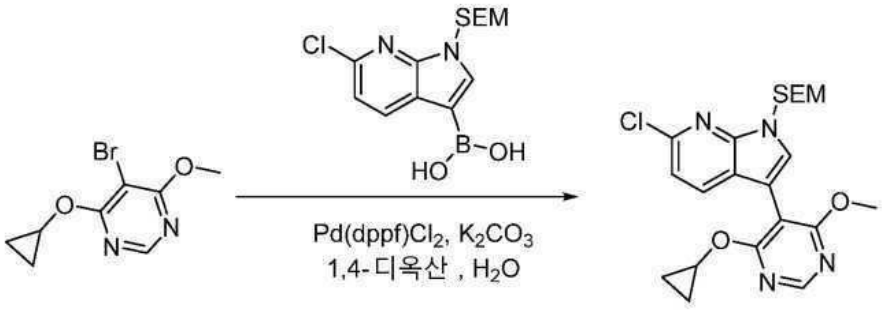
[2919] **단계 2: 5-브로모-4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘의 합성:**



[2920]

[2921] DMF (120.0 mL) 중 5-브로모-4-클로로-6-메톡시피리미딘 (31.0 g, 조질)의 용액에 Cs_2CO_3 (57.2 g, 175.59 mmol) 및 사이클로프로판올 (8.5 g, 146.31 mmol)을 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 반응 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (91/9, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘 (9.0 g, 12%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =245.0.

[2922] **단계 3: 5-(6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘의 합성**

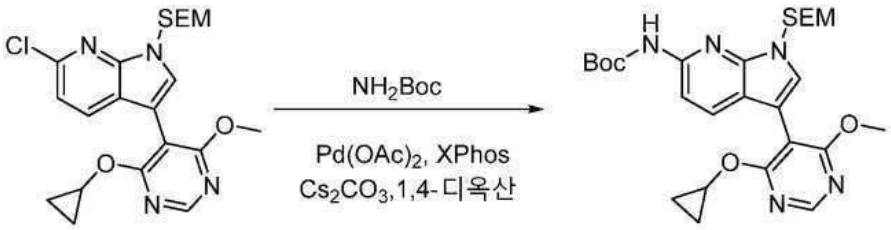


[2923]

[2924] 1.4-디옥산/H_2O (100.0/20.0 mL) 중 5-브로모-4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘 (8.0 g, 24.48 mmol)의 용

액에 6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일보론산 (12.8 g, 39.17 mmol), K_2CO_3 (13.6 g, 97.92 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (5.3 g, 6.51 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (86/14, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-(6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘 (5.8 g, 39%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =447.2.

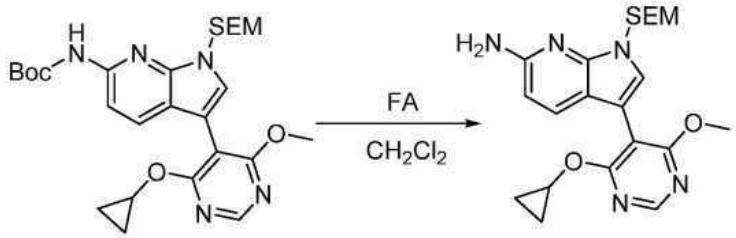
[2925] **단계 4: Tert-부틸 N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바메이트의 합성**



[2926]

[2927] 1,4-디옥산 (120.0 mL) 중 5-(6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘 (5.0 g, 11.18 mmol)의 용액에 NH_2Boc (6.5 g, 55.82 mmol), Cs_2CO_3 (27.8 g, 33.54 mmol), XPhos (1.7 g, 2.23 mmol) 및 $Pd(OAc)_2$ (251.2 mg, 1.11 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (92/8, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바메이트 (5.0 g, 70%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =528.3.

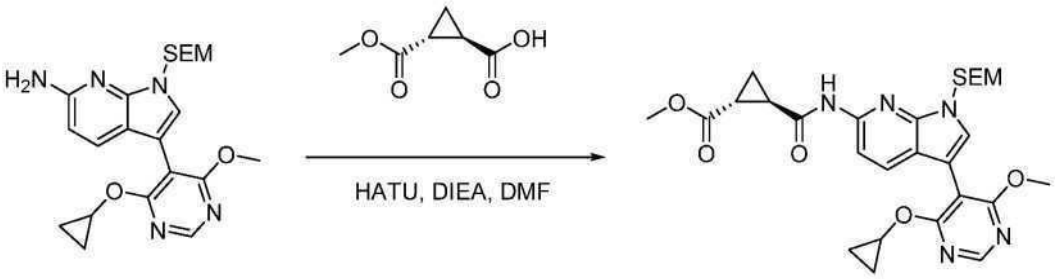
[2928] **단계 5: 3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민의 합성**



[2929]

[2930] FA/CH_2Cl_2 (20.0/20.0 mL) 중 tert-부틸 N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바메이트 (5.0 g, 7.56 mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 수성 $NaHCO_3$를 사용하여 생성된 혼합물의 pH를 7로 조정한 후 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (3.0 g, 조질)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =428.2.

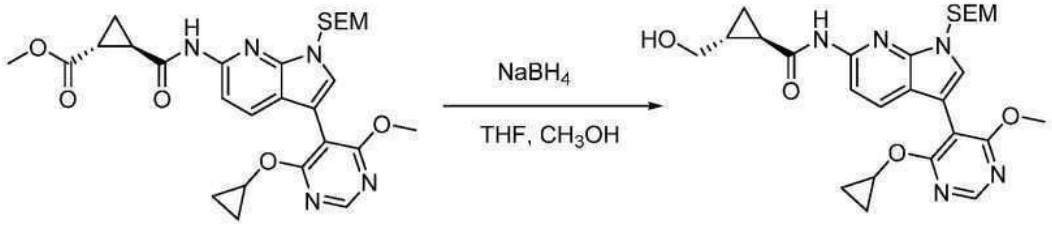
[2931] **단계 6: 메틸 (트랜스)-2-{[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일}사이클로프로판-1-카르복실레이트의 합성**



[2932]

[2933] DMF (40.0 mL) 중 3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (2.0 g, 조질)의 용액에 트랜스-2-(메톡시카르보닐)사이클로프로판-1-카르복실산 (2.1 g, 4.54 mmol), DIEA (2.4 g, 18.94 mmol) 및 HATU (2.2 g, 5.68 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (88/12, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 (트랜스)-2-{[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일}사이클로프로판-1-카르복실레이트 (1.0 g, 47%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =554.2.

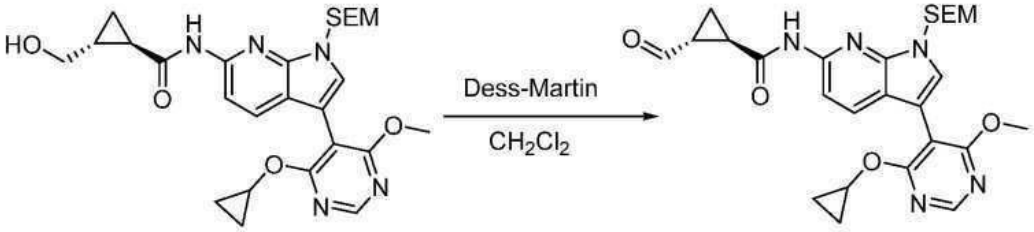
[2934] **단계 7: 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[2935]

[2936] THF/MeOH (5.0/5.0 mL) 중 메틸 (트랜스)-2-{[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일}사이클로프로판-1-카르복실레이트 (1.0 g, 1.80 mmol)의 용액에 $NaBH_4$ (2.1 g, 54.18 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후. 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 석유 CH_3CN/H_2O (60/40, v/v)를 사용한 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (560.0 mg, 70%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =526.2.

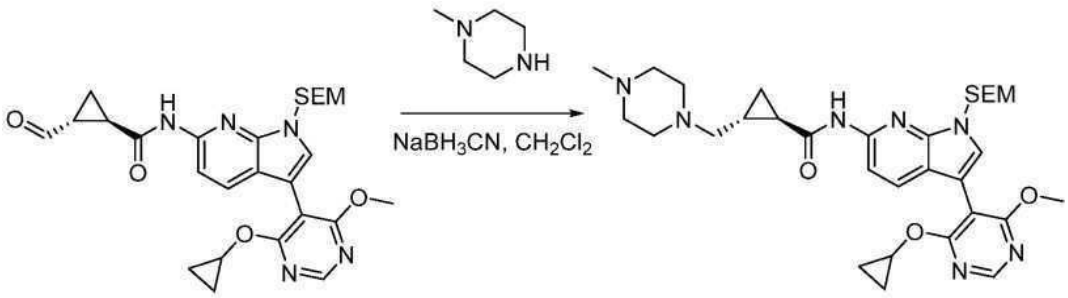
[2937] **단계 8: 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[2938]

[2939] CH_2Cl_2 (8.0 mL) 중 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (560.0 mg, 1.23 mmol)의 용액에 Dess-Martin (1.2 g, 3.00 mmol)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공에서 농축하여 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드 (400.0 mg, 조질)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =524.2.

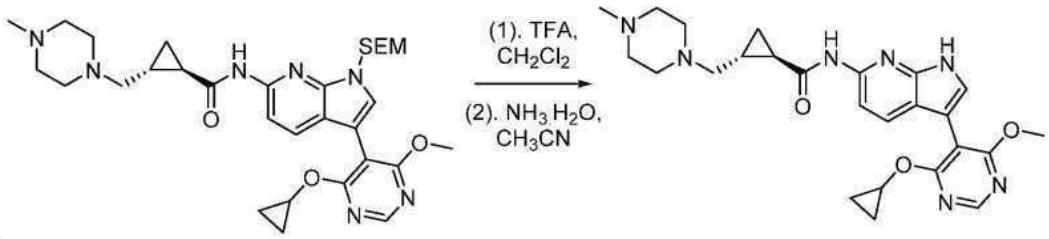
[2940] **단계 9: 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[2941]

[2942] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드 (400.0 mg, 조질)의 용액에 1-메틸피페라진 (400.0 mg, 3.99 mmol) 및 $NaBH_3CN$ (150.0 mg, 2.40 mmol)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN/H_2O (60/40, v/v)를 사용한 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (200.0 mg, 62%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =608.3.

[2943] **단계 10: 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**

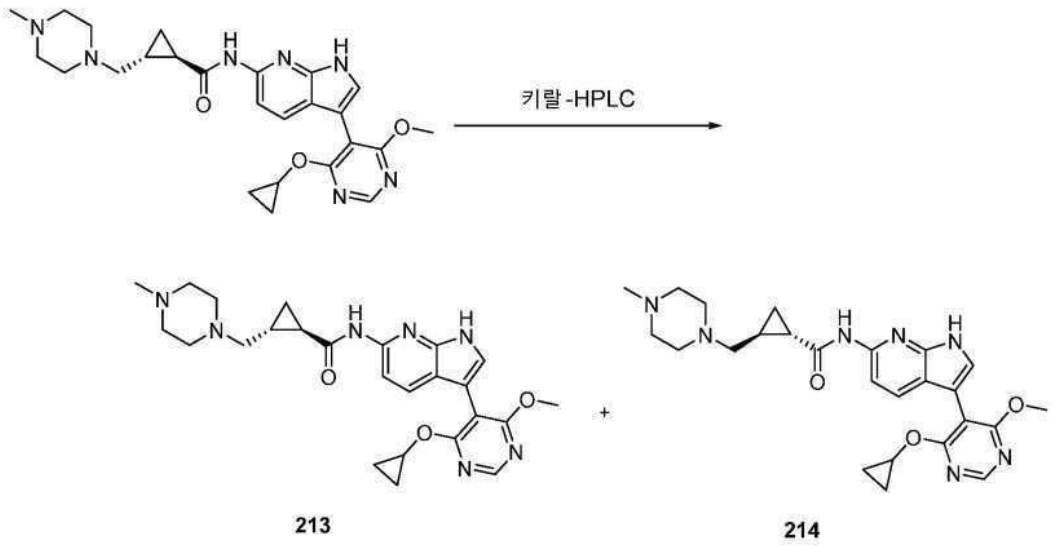


[2944]

[2945] CH_2Cl_2 (2.0 mL) 중 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (200.0 mg, 0.33 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (2.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3 \cdot H_2O$ (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN/H_2O (7/4, v/v)를 사용한 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]사이클

로프로판-1-카르복스아미드 (110.0 mg, 46%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =478.2.

[2946] **단계 11: (1R,2R)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1S,2S)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 213 및 화합물 214)의 합성**



[2947]

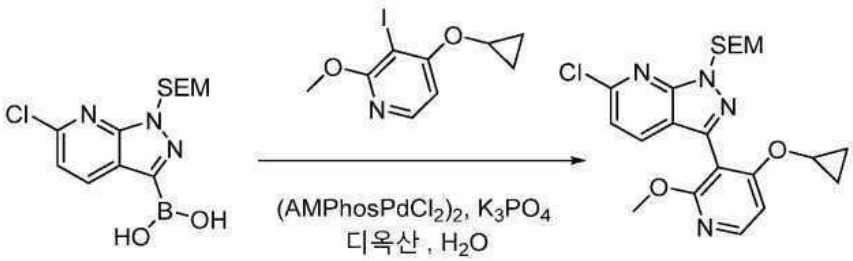
[2948] 생성물 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (110.0 mg, 0.20 mmol)를 다음 조건 (컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SC, 2X25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex (0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 30% B에서 15분 후 30% B로; 파장: 220/254 nm)에서 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 N-(3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1 (8.4 mg, 10%)을 백색 고체로 수득하고 N-(3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2 (9.0 mg, 14%)를 백색 고체로 수득했다. 거울상이성질체 1과 2의 절대 입체화학은 할당되지 않았다. 상기 기재된 바와 같은 거울상이성질체 혼합물의 키랄 분리를 통해 얻을 수 있는 두 개의 거울상이성질체 구조는 표 1의 **화합물 213 및 214**로 나타내었다.

[2949] **N-(3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1:** 체류 시간 1=11.427분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =478.4. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.41 (s, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 4.42 - 4.39 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.81 - 2.53 (m, 7H), 2.43 - 2.23 (m, 5H), 1.83 - 1.78 (m, 1H), 1.64 - 1.54 (m, 1H), 1.43 - 1.21 (m, 2H), 0.98 - 0.52 (m, 5H).

[2950] **N-(3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2:** 체류 시간 2=13.695분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =478.4. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.41 (s, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 4.40 - 4.37 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.80 - 2.51 (m, 7H), 2.39 - 2.29 (m, 5H), 1.81 - 1.76 (m, 1H), 1.62 - 1.52 (m, 1H), 1.33 - 1.24 (m, 2H), 0.90 - 0.66 (m, 5H).

[2951] ***실시예 S200: (1S,2S)-N-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 215)의 합성***

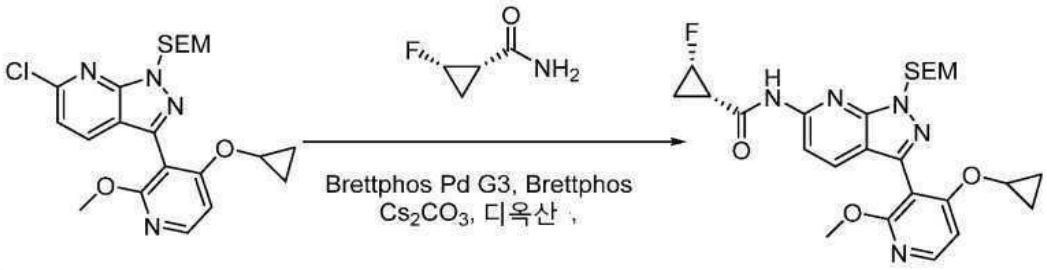
[2952] **단계 1: 3-(6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)-4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘의 합성**



[2953]

[2954] 디옥산/H_2O (10.0/2.0 mL) 중 4-사이클로프로폭시-3-요오도-2-메톡시피리딘 (300.0 mg, 1.03 mmol)의 용액에 6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일보론산 (337.7 mg, 1.03 mmol), K_3PO_4 (656.3 mg, 3.09 mmol), $(AMPhosPdCl_2)_2$ (145.9 mg, 0.20 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 ACN/H_2O (2/1, v/v)를 사용한 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-(6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)-4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘 (80.0 mg, 16%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =447.2.

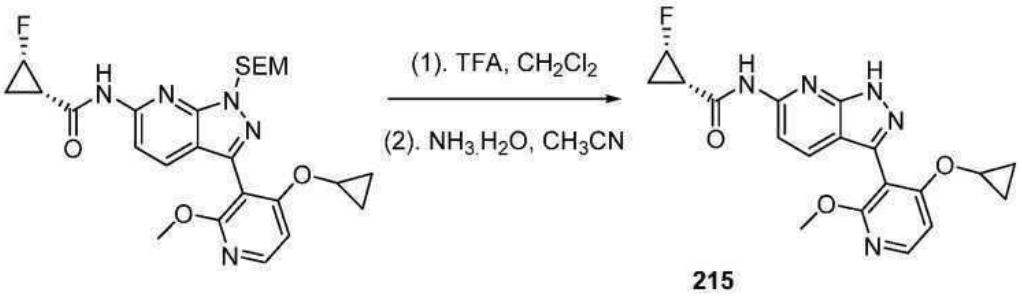
[2955] **단계 2: (1S,2S)-N-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[2956]

[2957] 1,4-디옥산 (10.0 mL) 중 3-(6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)-4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘 (110.0 mg, 0.25 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (126.8 mg, 1.23 mmol), BrettPhos (26.4 mg, 0.05 mmol), Cs_2CO_3 (240.5 mg, 0.74 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (22.3 mg, 0.03 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-N-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (80.0 mg, 63%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =514.2.

[2958] **단계 3: (1S,2S)-N-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 215)의 합성**



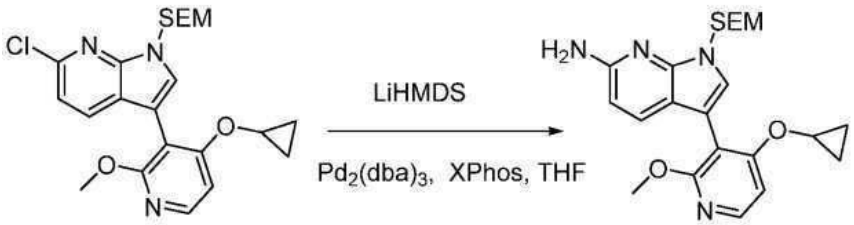
215

[2959]

[2960] DCM (4.0 mL) 중 (1S,2S)-N-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (70.0 mg, 0.14 mmol)의 용액에 TFA (4.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 그 다음 $NH_3.H_2O$ (4.0 mL) 및 ACN (4.0 mL)를 잔류물에 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 컬럼 (Xselect CSH OBD 컬럼 30x150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B:ACN; 유속:60 mL/분; 구배:30% B에서 8분 후 40% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-N-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 **(화합물 215)** (12.5 mg, 24%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =384.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.41 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 8.22 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.06 - 4.85 (m, 1H), 4.02 - 3.93 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.28 - 2.25 (m, 1H), 1.71 - 1.64 (m, 1H), 1.22 - 1.20 (m, 1H), 0.83 - 0.74 (m, 2H), 0.59 - 0.51 (m, 2H).

[2961] ***실시예 S201: (1S,2S)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판카르복스아미드 및 (1R,2R)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 216 및 화합물 217)의 합성***

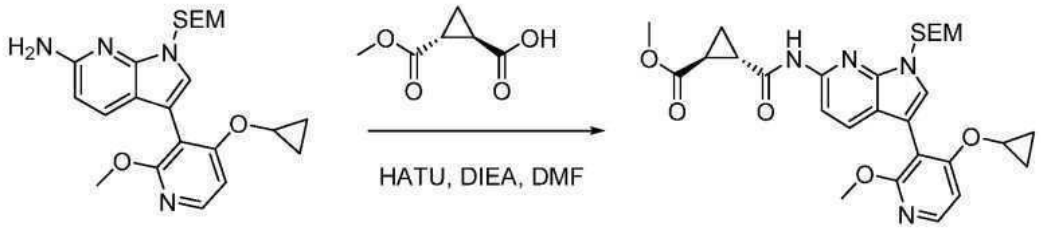
[2962] **단계 1: 3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민의 합성**



[2963]

[2964] THF (30.0 mL) 중 3-(6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘 (950.0 mg, 2.13 mmol)의 용액에 LiHMDS (6.4 mL, 2 mol/L), XPhos (203.1 mg, 0.43 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$ (122.5 mg, 0.13 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl (aq.)를 첨가하여 켄칭했다. 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (2/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (690.0 mg, 76%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =427.2.

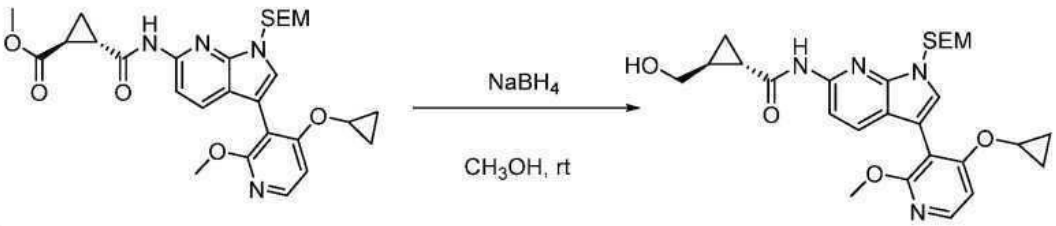
[2965] **단계 2: 메틸 (트랜스)-2-{[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일}사이클로프로판-1-카르복실레이트의 합성**



[2966]

[2967] DMF (20.0 mL) 중 3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (640.0 mg, 1.50 mmol)의 용액에 DIEA (969.5 mg, 7.50 mmol), HATU (855.7 mg, 2.25 mmol) 및 트랜스-2-(메톡시카르보닐)사이클로프로판-1-카르복실산 (259.5 mg, 1.80 mmol)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 ACN/H_2O (2/1, v/v)를 사용한 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 메틸 (트랜스)- 2-{[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일}사이클로프로판-1-카르복실레이트 (720.0 mg, 87 %)를 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =553.2.

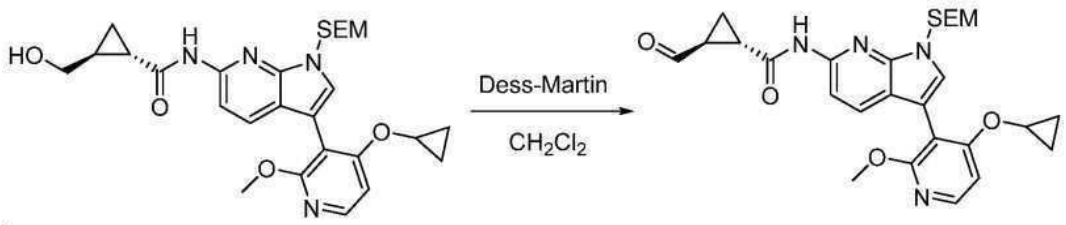
[2968] **단계 3: 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[2969]

[2970] THF (6.0 mL)/CH_3OH(4.0 mL) 중 메틸 (트랜스) -2-{[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일}사이클로프로판-1-카르복실레이트 (700.0 mg, 1.27 mmol)의 용액에 $NaBH_4$ (958.3 mg, 25.34 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 40℃에서 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 ACN/H_2O (2/1, v/v)를 사용한 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (600.0 mg, 90%)를 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =525.2.

[2971] **단계 4: 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**

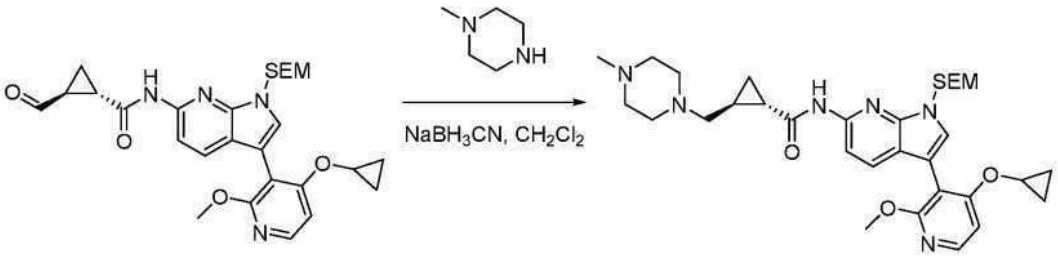


[2972]

[2973] DCM (10.0 mL) 중 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (200.0 mg, 0.38 mmol)의 용액에 Dess-Martin (242.5 mg, 0.57 mmol)을 0℃에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 포화 $NaHCO_3$ (aq.)를 첨가하여 반응 혼합물을 켄칭했다. 혼합물을 H_2O로 희석하고 CH_2Cl_2로 추

출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드 (190.0 mg, 조질)를 녹색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =523.2.

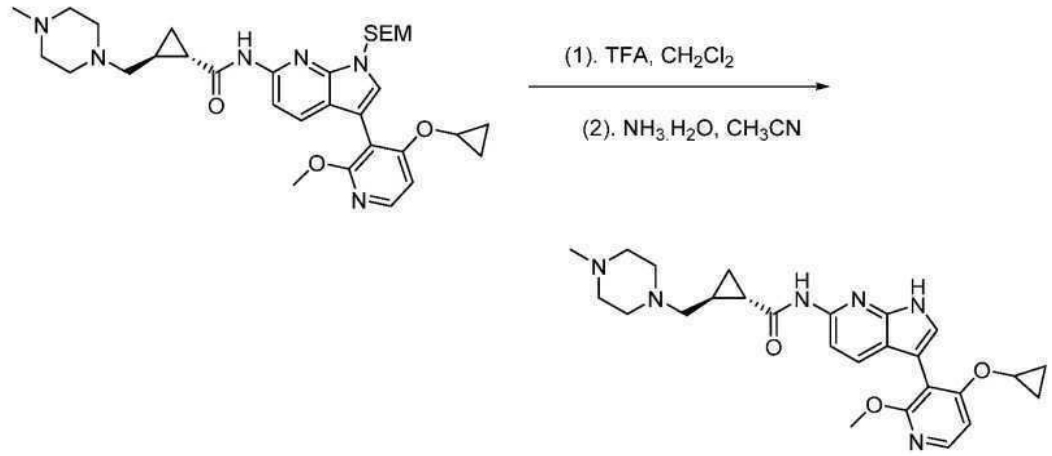
[2974] **단계 5: 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[2975]

[2976] DCM (6.0 mL) 중 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드 (190.0 mg, 조질)의 용액에 1-메틸피페라진 (109.2 mg, 1.09 mmol) 및 $NaBH_3CN$ (68.5 mg, 1.09 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (100.0 mg, 45%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =607.3.

[2977] **단계 6: 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**

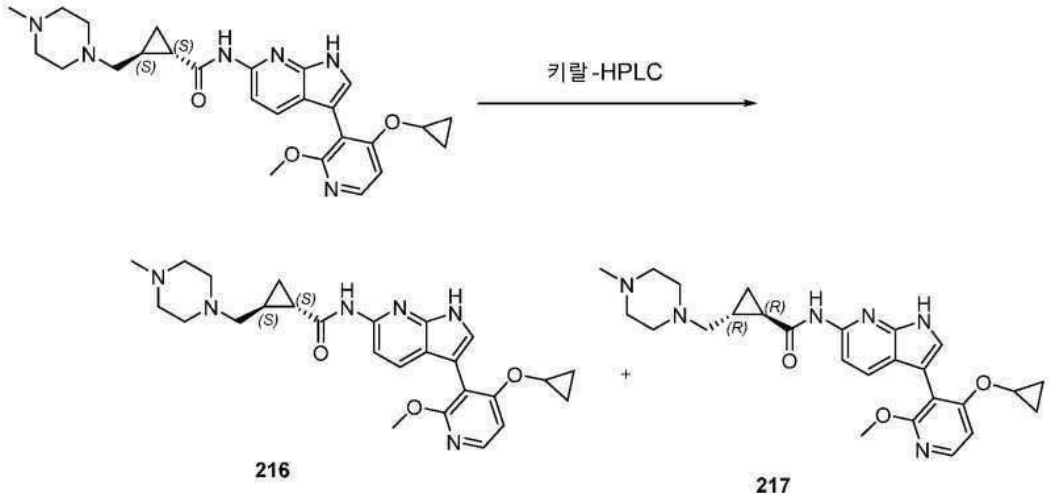


[2978]

[2979] CH_2Cl_2 (10.0 mL) 중 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (280.0 mg, 0.46 mmol)의 용액에 TFA (10.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (10.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3 \cdot H_2O$ (10.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 ACN/H_2O (2/1, v/v)를 사용한 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드

(100.0 mg, 45%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =477.3.

[2980] **단계 7: (1S,2S)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판카르복스아미드 및 (1R,2R)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 216 및 화합물 217)의 합성**



[2981]

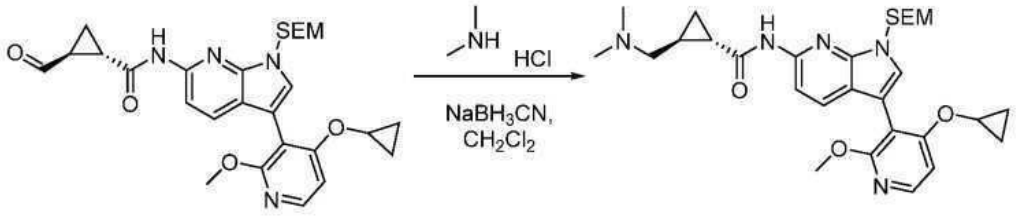
[2982] 생성물 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (100.0 mg, 0.18 mmol)를 다음 조건 컬럼: 컬럼 (CHIRAL ART Cellulose-SC, 2x25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex (0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: MeOH: EtOH=1:1--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 40% B에서 20분 후 40% B로; 파장: 220/254 nm)에서 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 N-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1 (26.5 mg, 29%)을 백색 고체로 수득하고 N-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2 (20.4 mg, 22%)를 백색 고체로 수득했다. 거울상이성질체 1과 2의 절대 입체화학은 할당되지 않았다. 상기 기재된 바와 같은 거울상이성질체 혼합물의 키랄 분리를 통해 얻을 수 있는 두 개의 거울상이성질체 구조는 표 1의 **화합물 216 및 217**로 나타내었다.

[2983] **N-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1:** 체류 시간 1=18.75분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =477.4. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.50 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.94 - 3.91 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.44 - 2.22 (m, 7H), 2.14 (s, 3H), 1.90 - 1.88 (m, 1H), 1.34 - 1.31 (m, 1H), 1.06 - 1.03 (m, 1H), 0.79 - 0.76 (m, 2H), 0.71 - 0.64 (m, 3H).

[2984] **N-[3-(4-시클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]시클로프로판-1-카르복스아미드 거울상 이성질체 2:** 체류 시간 2=23.58 분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =477.4. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.50 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.94 - 3.91 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.45 - 2.22 (m, 9H), 2.14 (s, 3H), 1.90 - 1.88 (m, 1H), 1.34 - 1.31 (m, 1H), 1.06 - 1.03 (m, 1H), 0.79 - 0.76 (m, 2H), 0.71 - 0.64 (m, 3H).

[2985] ***실시예 S202: (1R,2R)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1S,2S)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 218 및 화합물 219)의 합성***

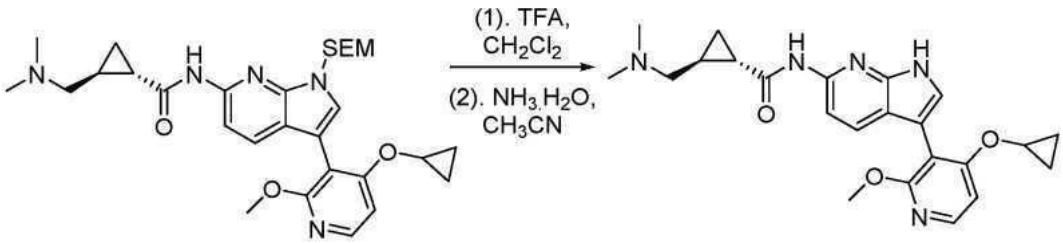
[2986] **단계 1: 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[2987]

[2988] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드 (400.0 mg, 조질)의 용액에 디메틸아민 하이드로클로라이드 (103.5 mg, 1.27 mmol) 및 $NaBH_3CN$ (144.3 mg, 3.30 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 아세토니트릴/물 (16/84, v/v)를 사용한 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (168.0 mg, 40%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 552.3.

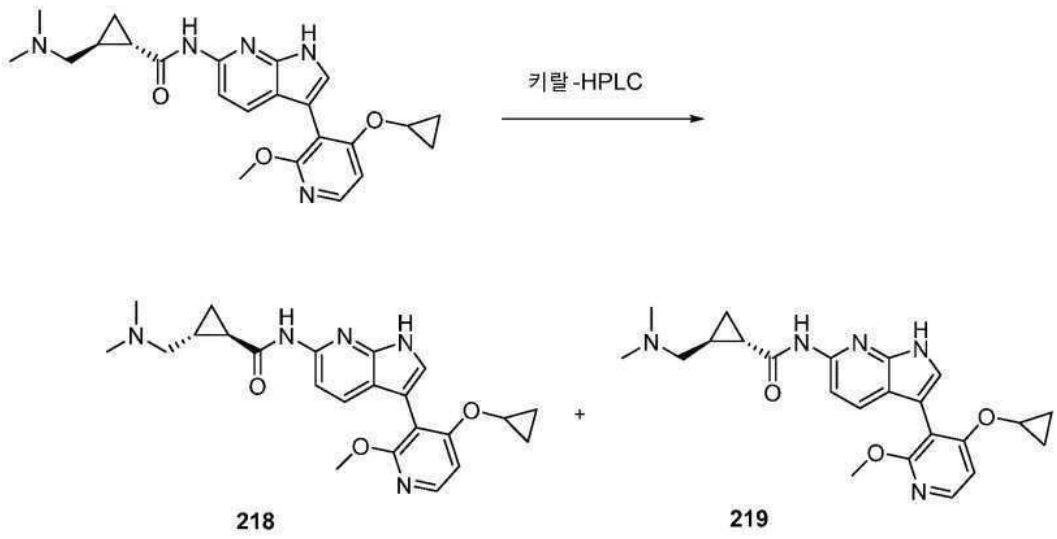
[2989] **단계 2: 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[2990]

[2991] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (158.0 mg, 0.29 mmol)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (5.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 아세토니트릴/물 (65/35, v/v)를 사용한 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (51.0 mg, 41%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 422.4.

[2992] **단계 3: (1R,2R)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1S,2S)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 218 및 화합물 219)의 합성**



[2993]

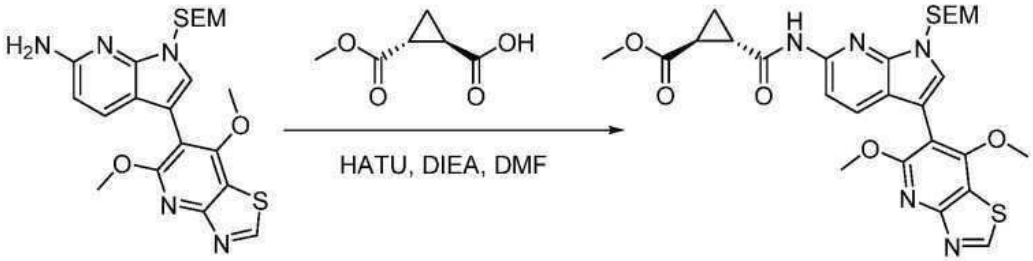
[2994] 생성물 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (100.0 mg, 0.23 mmol)를 다음 조건 (컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SC, 2 X 25 cm, 5 um; 이동상 A: Hex (0.5% 2M NH_3-MeOH) -- HPLC, 이동상 B: MeOH:EtOH = 1:1--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 30% B에서 14분 후 30% B로; 254 nm)에서 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1 (11.1 mg, 9%)을 백색 고체로 수득하고 N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2 (19.1 mg, 16%)를 백색 고체로 수득했다. 거울상이성질체 1과 2의 절대 입체화학은 할당되지 않았다. 상기 기재된 바와 같은 거울상이성질체 혼합물의 키랄 분리를 통해 얻을 수 있는 두 개의 거울상이성질체 구조는 표 1의 **화합물 218 및 219**로 나타내었다.

[2995] **N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1**: 체류 시간 1=9.93분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 422.4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.50 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.97 - 3.91 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.41 - 2.22 (m, 8H), 1.93 - 1.87 (m, 1H), 1.35 - 1.24 (m, 1H), 1.10 - 1.02 (m, 1H), 0.88 - 0.62 (m, 5H).

[2996] **N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2**: 체류 시간 2=12.38분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =422.3. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.50 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.93 - 3.90 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.33 - 2.16 (m, 8H), 1.91 - 1.88 (m, 1H), 1.34 - 1.30 (m, 1H), 1.06 - 1.02 (m, 1H), 0.84 - 0.60 (m, 5H).

[2997] ***실시예 S203: (1S,2S)-N-(3-(5,7-디메톡시티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1R,2R)-N-(3-(5,7-디메톡시티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 220 및 화합물 221)의 합성***

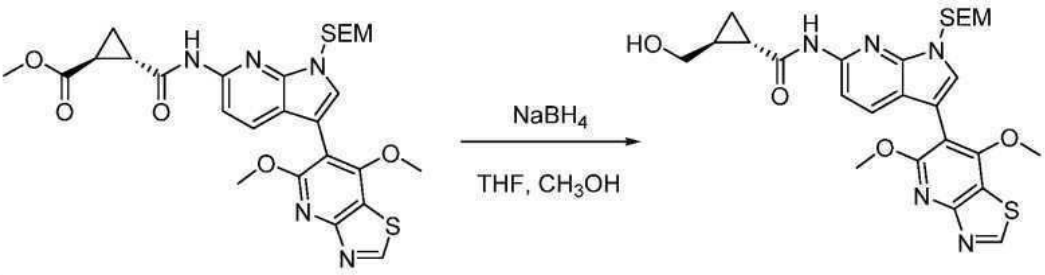
[2998] **단계 1: 메틸 (트랜스)-2-((3-(5,7-디메톡시티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)카르바모일)사이클로프로판-1-카르복실레이트의 합성**



[2999]

[3000] DMF (20.0 mL) 중 3-(5,7-디메톡시티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (1.9 g, 4.09 mmol)의 용액에 0℃에서 N_2 하에 DIEA (2.6 g, 20.4 mmol), 트랜스-2-(메톡시카르보닐)사이클로프로판-1-카르복실산 (588.9 mg, 4.09 mmol) 및 HATU (1.9 g, 4.90 mmol)가 있다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN/H_2O (66/34, v/v)를 사용한 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 (트랜스)-2-((3-(5,7-디메톡시티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)카르바모일)사이클로프로판-1-카르복실레이트 (1.6 g, 67%)를 담황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =584.2.

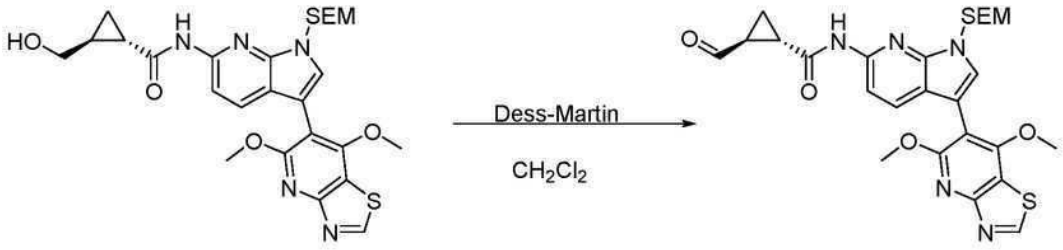
[3001] **단계 2: 트랜스-N-(3-(5,7-디메톡시티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[3002]

[3003] THF/CH_3OH (20.0/5.0 mL) 중 메틸 (트랜스)-2-((3-(5,7-디메톡시티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)카르바모일)사이클로프로판-1-카르복실레이트 (1.5 g, 2.57 mmol)의 용액에 실온에서 $NaBH_4$ (2.9 g, 77.2 mmol)가 있다. 생성된 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN/H_2O (60/40, v/v)를 사용한 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-(3-(5,7-디메톡시티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (800.0 mg, 50%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =556.2.

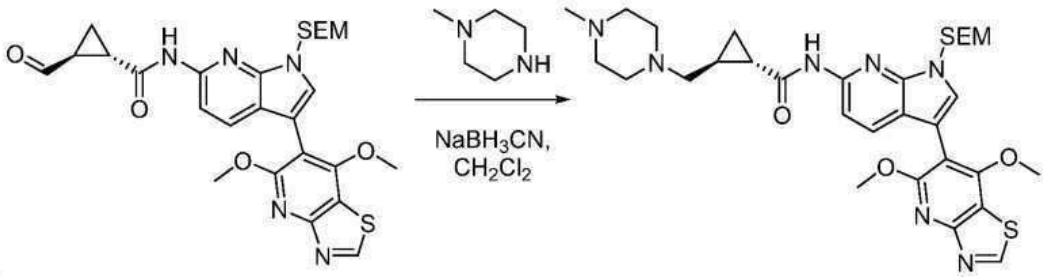
[3004] **단계 3: 트랜스-N-(3-(5,7-디메톡시티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[3005]

[3006] CH_2Cl_2 (15.0 mL) 중 트랜스-N-(3-(5,7-디메톡시티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (660.0 mg, 1.19 mmol)의 용액에 실온에서 Dess-Martin (755.6 mg, 1.78 mmol)이 있다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 수성 $NaHCO_3$, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 트랜스-N-(3-(5,7-디메톡시티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드 (850.0 mg, 조질)를 갈색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =554.2.

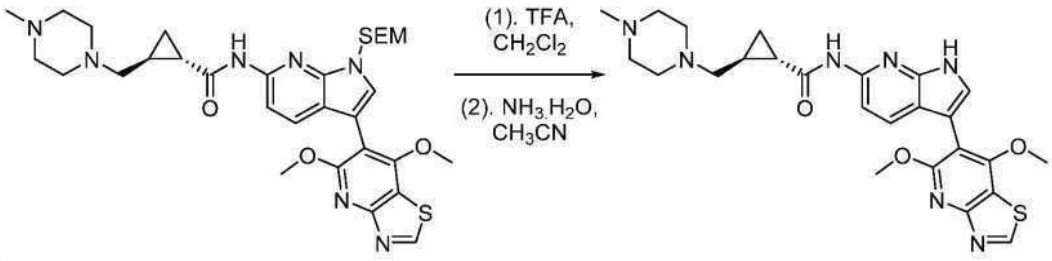
[3007] **단계 4: 트랜스-N-(3-(5,7-디메톡시티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[3008]

[3009] CH_2Cl_2 (20.0 mL) 중 트랜스-N-(3-(5,7-디메톡시티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드 (850.0 mg, 1.54 mmol)의 용액에 1-메틸피페라진 (307.5 mg, 3.07 mmol) 및 $NaBH_3CN$ (192.9 mg, 3.07 mmol)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 켄칭하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-(3-(5,7-디메톡시티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (170.0 mg, 17%)를 갈색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =638.3.

[3010] **단계 5: 트랜스-N-(3-(5,7-디메톡시티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**

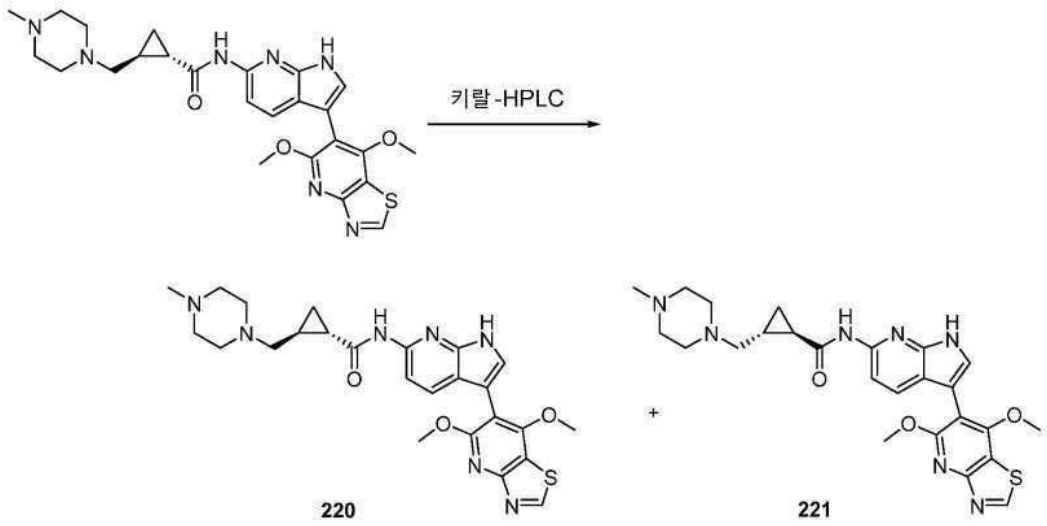


[3011]

[3012] CH_2Cl_2 (2.0 mL) 중 트랜스-N-(3-(5,7-디메톡시티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (170.0 mg, 0.27 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (2.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-(3-(5,7-디메톡시티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이

클로프로판-1-카르복스아미드 (100.0 mg, 70%)를 담황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =508.2.

[3013] **단계 6: (1S,2S)-N-(3-(5,7-디메톡시티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1R,2R)-N-(3-(5,7-디메톡시티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 220 및 화합물 221)의 합성**



[3014]

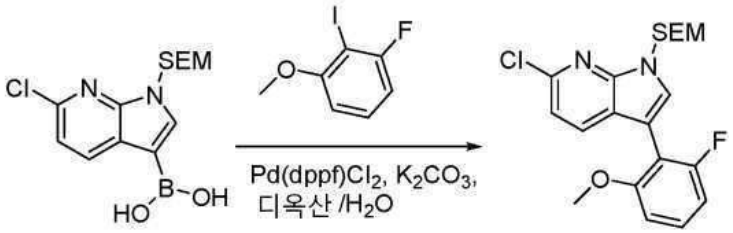
[3015] 생성물 트랜스-N-(3-(5,7-디메톡시티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (100.0 mg, 0.20 mmol)를 다음 조건 (컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SC, 2X25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex (0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: MeOH: EtOH = 1:1 --HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 50% B에서 14.5분 후 50% B로; 파장: 220/254 nm)에서 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 N-(3-(5,7-디메톡시티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1 (20.7 mg, 41%)을 백색 고체로 수득하고 N-(3-(5,7-디메톡시티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2 (19.7 mg, 39%)를 백색 고체로 수득했다. 거울상이성질체 1과 2의 절대 입체화학은 할당되지 않았다. 상기 기재된 바와 같은 거울상이성질체 혼합물의 키랄 분리를 통해 얻을 수 있는 두 개의 거울상이성질체 구조는 표 1의 **화합물 220 및 221**로 나타내었다.

[3016] **N-(3-(5,7-디메톡시티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1:** 체류 시간 1: 10.25분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =508.4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.65 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 9.57 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 3.91 (s, 6H), 2.44 - 2.11 (m, 9H), 2.10 - 2.01 (m, 4H), 1.91 - 1.89 (m, 1H), 1.37 - 1.33 (m, 1H), 1.11 - 1.00 (m, 1H), 0.77 - 0.64 (m, 1H).

[3017] **N-(3-(5,7-디메톡시티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2:** 체류 시간 2: 12.63분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =508.4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.65 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 3.91 (s, 6H), 2.44 - 2.20 (m, 10H), 2.14 (s, 3H), 1.91 - 1.89 (m, 1H), 1.35 - 1.32 (m, 1H), 1.11 - 1.00 (m, 1H), 0.77 - 0.64 (m, 1H).

[3018] ***실시예 S204: (1S,2S)-N-[3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1R,2R)-N-[3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 222 및 화합물 223)의 합성***

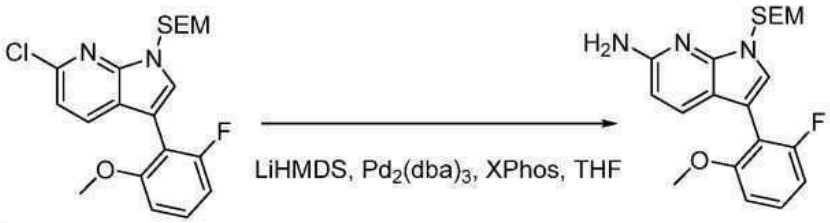
[3019] **단계 1: 6-클로로-3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘의 합성**



[3020]

[3021] 1,4 - 디옥산/H_2O (40.0 mL/8.0 mL) 중 6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일보론산 (2.0 g, 6.12 mmol)의 용액에 1-플루오로-2-요오도-3-메톡시벤젠 (1.5 g, 6.12 mmol), K_2CO_3 (1.7 g, 12.25 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (448.0 mg, 0.61 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (3/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘 (2.3 g, 92%)을 갈색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =407.1.

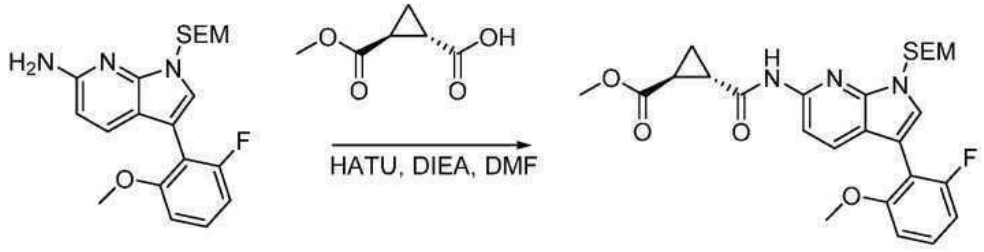
[3022] **단계 2: 3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민의 합성**



[3023]

[3024] THF (10.0 mL) 중 6-클로로-3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘 (1.0 g, 2.46 mmol)의 용액에 XPhos (351.4 mg, 0.74 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (225.0 mg, 0.25 mmol) 및 LiHMDS (7.4 mL, 1 mol/L)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 실온에서 포화 NH_4Cl (aq.)를 첨가하여 반응 혼합물을 켄칭했다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (4/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (790.0 mg, 82%)을 갈색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =388.2.

[3025] **단계 3: 메틸 트랜스-2-{[3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일}사이클로프로판-1-카르복실레이트의 합성**

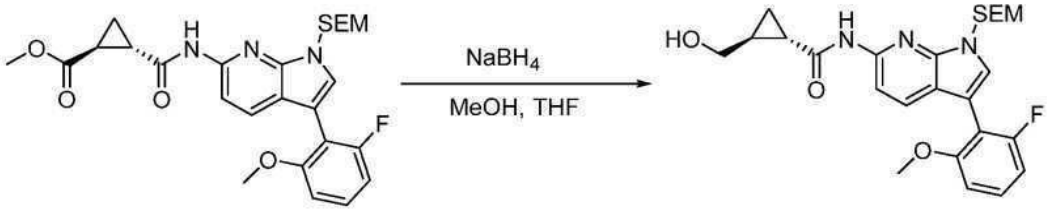


[3026]

[3027] DMF (20.0 mL) 중 3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (770.0 mg, 1.99 mmol)의 용액에 DIEA (1.2 g, 9.94 mmol), 트랜스-2-(메톡시카르보닐)사이클로프로판-1-카르복실산 (429.6 mg, 2.98 mmol) 및 HATU (1.4 g, 3.58 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 1

시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 아세토니트릴/물 (4/1, v/v)를 사용한 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 메틸 트랜스-2-{[3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일}사이클로프로판-1-카르복실레이트 (760.0 mg, 74%)를 담갈색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =514.2.

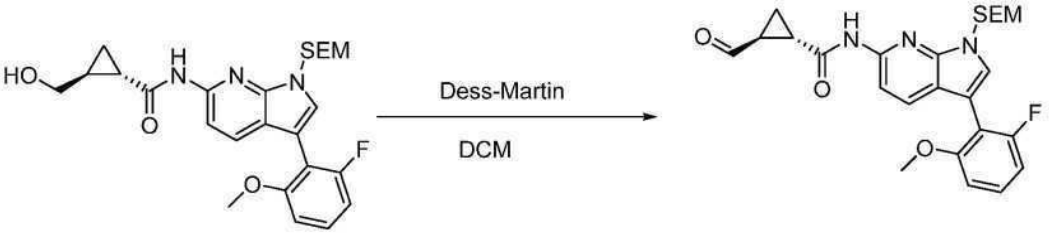
[3028] **단계 4: 트랜스-N-[3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[3029]

[3030] THF/MeOH (12.0 mL/8.0 mL) 중 메틸 트랜스-2-{[3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일}사이클로프로판-1-카르복실레이트 (750.0 mg, 1.46 mmol)의 용액에 $NaBH_4$ (1.7 g, 43.8 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 40℃에서 0.5시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 아세토니트릴/물 (7/3, v/v)을 사용한 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-[3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (365.0 mg, 51%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =486.2.

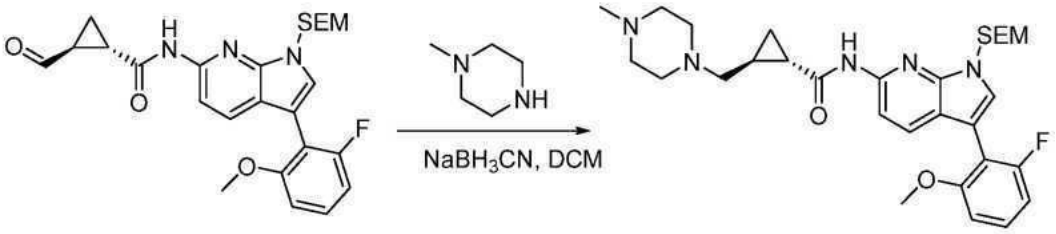
[3031] **단계 5: 트랜스-N-[3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[3032]

[3033] CH_2Cl_2 (10.0 mL) 중 트랜스-N-[3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (340.0 mg, 0.70 mmol)의 용액에 Dess-Martin (445.4 mg, 1.05 mmol)을 0℃에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 트랜스-N-[3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드 (330.0 mg, 조질)를 녹색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =484.2.

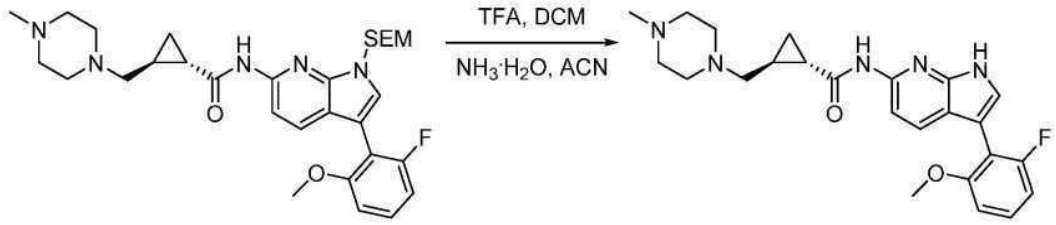
[3034] **단계 6: 트랜스-N-[3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[3035]

[3036] DCM (10.0 mL) 중 트랜스-N-[3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드 (650.0 mg, 조질)의 용액에 1-메틸피페라진 (403.9 mg, 4.03 mmol) 및 $NaBH_3CN$ (253.4 mg, 4.03 mmol)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 물로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (9/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-[3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (150.0 mg, 19%)를 담갈색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =568.3.

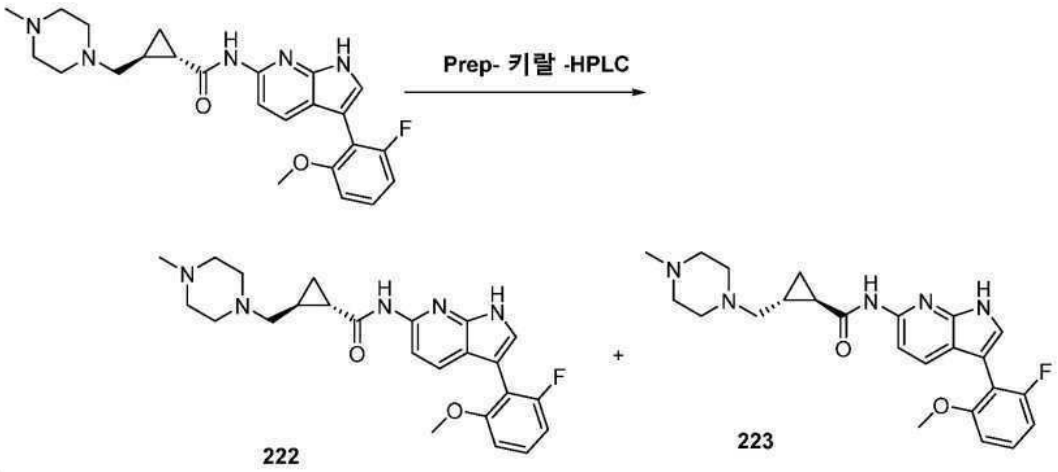
[3037] **단계 7: 트랜스-N-[3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[3038]

[3039] CH_2Cl_2 (6.0 mL) 중 트랜스-N-[3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (140.0 mg, 0.25 mmol)의 용액에 TFA (6.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (6.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3 \cdot H_2O$ (6.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 아세토니트릴/물 (1/4, v/v)을 사용한 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-[3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (80.0 mg, 74%)를 담황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =438.2.

[3040] **단계 8: (1S,2S)-N-[3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1R,2R)-N-[3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 222 및 화합물 223)의 합성**



[3041]

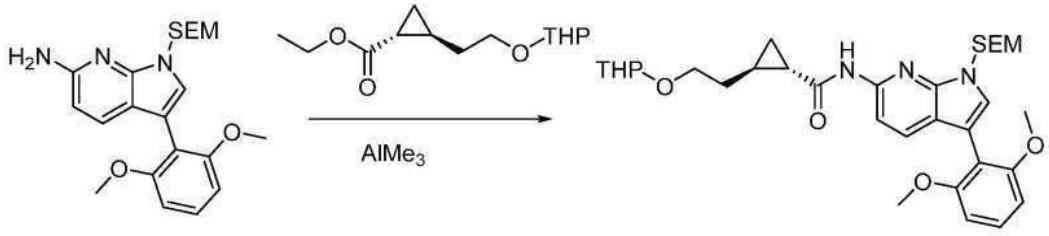
[3042] 생성물 트랜스-N-[3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (80.0 mg, 0.18 mmol)를 다음 조건 (컬럼: CHIRALPAK IE, 2x25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex (0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: MeOH: EtOH=1: 1--HPLC; 유속: 16 mL/분; 구배: 60% B에서 29분 후 60% B로; 파장: 220/254 nm)에서 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 N-[3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1 (13.2 mg, 15%)을 백색 고체로 수득하고 N-[3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2 (12.3 mg, 15%)를 백색 고체로 수득했다. 거울상이성질체 1과 2의 절대 입체화학은 할당되지 않았다. 상기 기재된 바와 같은 거울상이성질체 혼합물의 키랄 분리를 통해 얻을 수 있는 두 개의 거울상이성질체 구조는 표 1의 **화합물 222 및 223**로 나타내었다.

[3043] **N-[3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1:** 체류 시간 1=15.57분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =438.4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.63 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.45 - 2.22 (m, 8H), 2.14 (s, 3H), 1.95 - 1.89 (m, 1H), 1.36 - 1.32 (m, 1H), 1.06 - 1.04 (m, 1H), 0.74 - 0.66 (m, 1H).

[3044] **N-[3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2:** 체류 시간 2=22.25분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 438.4. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.63 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.38 - 2.22 (m, 8H), 2.14 (s, 3H), 1.94 - 1.89 (m, 1H), 1.38 - 1.32 (m, 1H), 1.06 - 1.01 (m, 1H), 0.72 - 0.66 (m, 1H).

[3045] ***실시예 S205: (1S,2R)-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-(디메틸아미노)에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1R,2S)-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-(디메틸아미노)에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 224 및 화합물 225)의 합성***

[3046] **단계 1: 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**

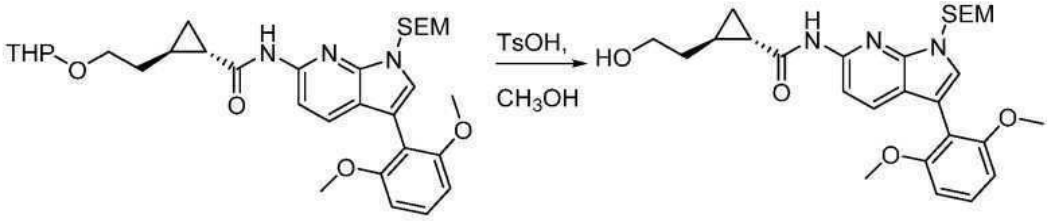


[3047]

[3048] THF (10.0 mL) 중 3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민

(900.0 mg, 2.52 mmol)의 용액에 트랜스-에틸-2-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에틸)사이클로프로판-1-카르복실레이트 (818.7 mg, 3.38 mmol) 및 $AlMe_3$ (1.5 mL, 2 mol/L)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (90/10, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (1.3 g, 87%)를 갈색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =596.3.

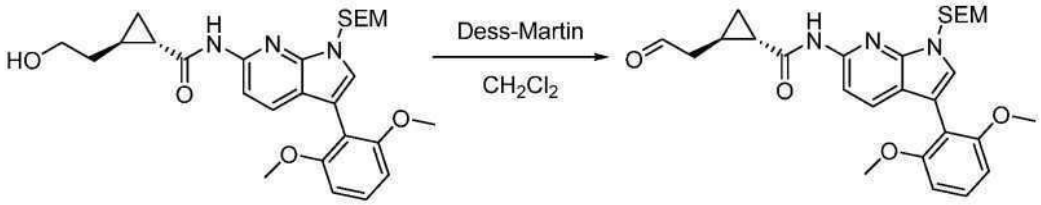
[3049] **단계 2: 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-하이드록시에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[3050]

[3051] CH_3OH (10.0 mL) 중 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (1.1 g, 1.84 mmol)의 용액에 TsOH (158.9 mg, 0.92 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 H_2O로 의석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (88/12, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-하이드록시에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (930.0 mg, 88%)를 갈색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =512.3.

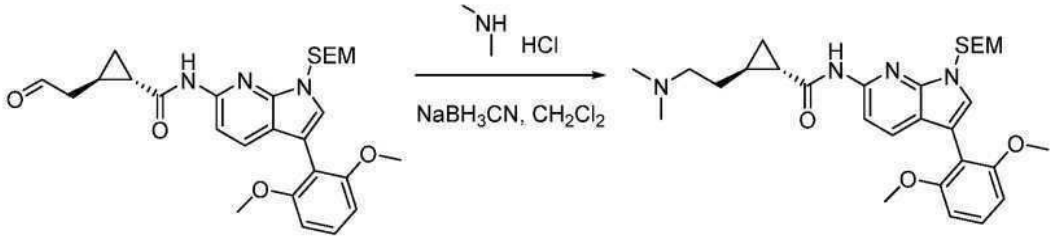
[3052] **단계 3: 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-옥소에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[3053]

[3054] CH_2Cl_2 (10.0 mL) 중 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-하이드록시에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (790.0 mg, 1.54 mmol)의 용액에 Dess-Martin (982.2 mg, 2.32 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-옥소에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (790.0 mg, 조질)를 갈색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =510.2.

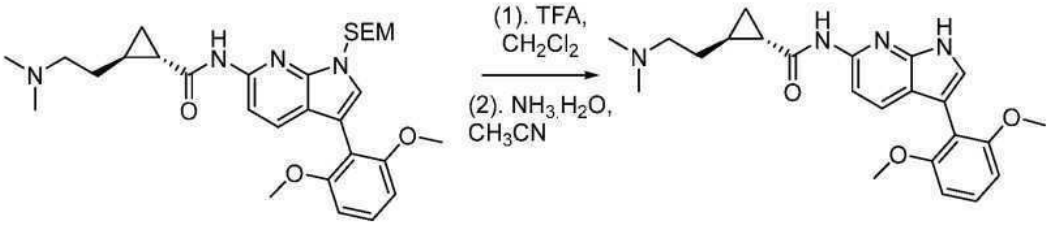
[3055] **단계 4: 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-(디메틸아미노)에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[3056]

[3057] CH_2Cl_2 (10.0 mL) 중 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-옥소에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (790.0 mg, 조질)의 용액에 디메틸아민 하이드로클로라이드 (376.2 mg, 4.61 mmol) 및 $NaBH_3CN$ (290.0 mg, 4.61 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 켄칭하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (90/10, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-(디메틸아미노)에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (750.0 mg, 81%)를 갈색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =539.3.

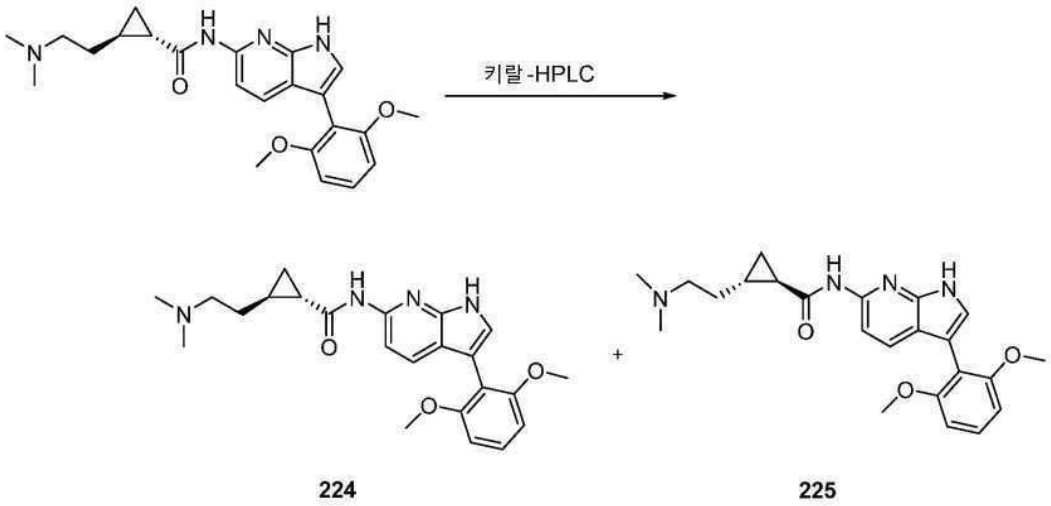
[3058] **단계 5: 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-(디메틸아미노)에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[3059]

[3060] CH_2Cl_2 (4.0 mL) 중 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-(디메틸아미노)에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (750.0 mg, 1.26 mmol)의 용액에 TFA (4.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (4.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (4.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-(디메틸아미노)에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (200.0 mg, 27%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =409.2.

[3061] **단계 6: (1S,2R)-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-(디메틸아미노)에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1R,2S)-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-(디메틸아미노)에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 224 및 화합물 225)의 합성**



[3062]

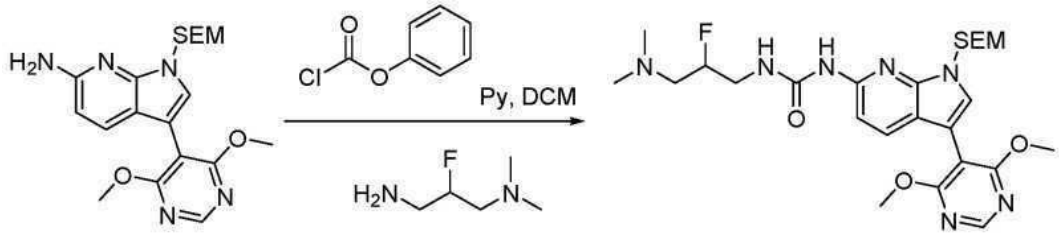
[3063] 생성물 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-(디메틸아미노)에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (200.0 mg, 0.48 mmol) 를 다음 조건 (컬럼: CHIRALPAK IH, 2x25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex (0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: MeOH: EtOH=1: 1--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 20% B에서 19분 후 20% B로; 파장: 220/254 nm)에서 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-(디메틸아미노)에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1 (23.0 mg, 23%)을 백색 고체로 수득하고 N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-(디메틸아미노)에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2 (20.6 mg, 20%)를 백색 고체로 수득했다. 거울상이성질체 1과 2의 절대 입체화학은 할당되지 않았다. 상기 기재된 바와 같은 거울상이성질체 혼합물의 키랄 분리를 통해 얻을 수 있는 두 개의 거울상이성질체 구조는 표 1의 **화합물 224 및 225**로 나타내었다.

[3064] **N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-(디메틸아미노)에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1:** 체류 시간 1(분): 10.06; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =409.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.38 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 2H), 6.80 - 6.74 (m, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.36 - 2.29 (m, 2H), 2.20 - 2.13 (m, 6H), 1.85 - 1.82 (m, 1H), 1.50 - 1.36 (m, 2H), 1.24 - 1.21 (m, 1H), 1.02 - 0.98 (m, 1H), 0.70 - 0.66 (m, 1H).

[3065] **N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-(디메틸아미노)에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2:** 체류 시간 2(분): 14.10; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =409.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.38 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 2H), 6.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.33 - 2.28 (m, 2H), 2.13 (s, 6H), 1.85 - 1.82 (m, 1H), 1.49 - 1.35 (m, 2H), 1.24 - 1.21 (m, 1H), 1.02 - 0.98 (m, 1H), 0.70 - 0.66 (m, 1H).

[3066] ***실시예 S206: (R)-1-(3-(4,6-디메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-(3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필)우레아 및 (S)-1-(3-(4,6-디메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-(3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필)우레아 (화합물 226 및 화합물 227)의 합성***

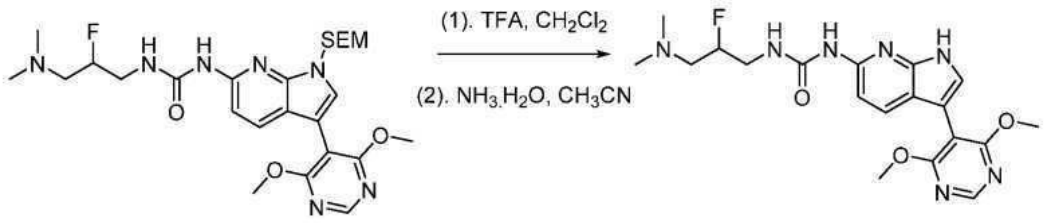
[3067] **단계 1: 1-[3-(4,6-디메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아의 합성**



[3068]

[3069] DCM (10.0 mL) 중 3-(4,6-디메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (474.0 mg, 1.18 mmol) 피리딘 (373.5 mg, 4.72 mmol) 및 페닐 클로로포르메이트 (369.7 mg, 2.36 mmol)의 용액에 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 상기 잔류물에 피리딘 (10.0 mL) 및 (3-아미노-2-플루오로프로필)디메틸아민 (1418.6 mg, 11.80 mmol)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (20/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-[3-(4,6-디메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 (440.0 mg, 68%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =548.3.

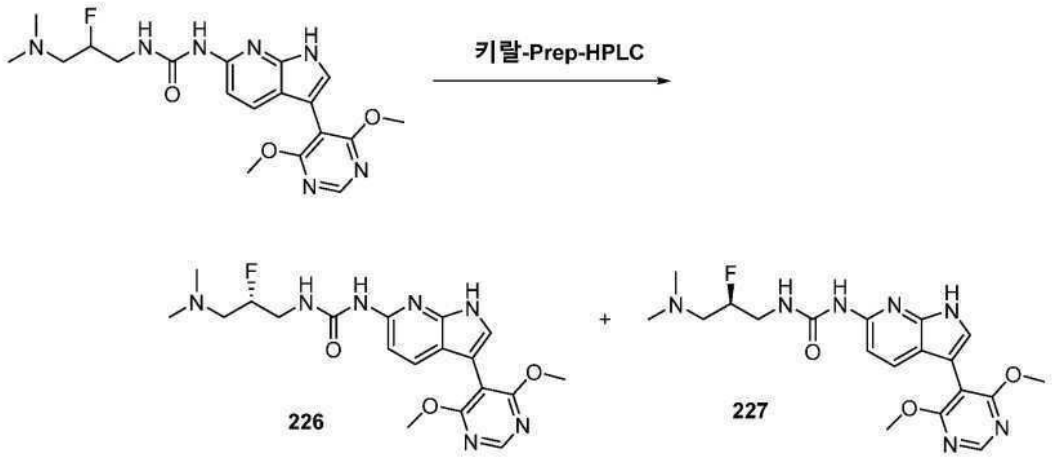
[3070] **단계 2: 1-(3-(4,6-디메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-(3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필)우레아의 합성**



[3071]

[3072] CH_2Cl_2 (8.0 mL) 중 1-[3-(4,6-디메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-3-[3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필]우레아 (410.0 mg, 0.75 mmol)의 용액에 TFA (8.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 상기 잔류물에 CH_3CN (8.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (8.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 메탄올/H_2O (3/2, v/v)로 용리하는 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 1-(3-(4,6-디메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-(3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필)우레아 (95.0 mg, 30%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =418.2.

[3073] **단계 3: (R)-1-(3-(4,6-디메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-(3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필)우레아 및 (S)-1-(3-(4,6-디메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-(3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필)우레아 (화합물 226 및 화합물 227)의 합성**



[3074]

[3075] 라세미체 1-(3-(4,6-디메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-(3-(디메틸아미노)-2-플루오로프

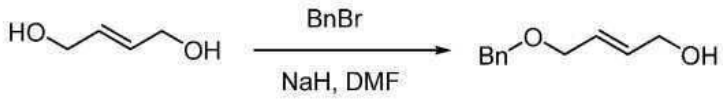
로필)우레아 (95.0 mg, 0.23 mmol)를 다음 조건 (컬럼: CHIRAL ART Amylose-SA, 2x25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex (0.5% 2M NH_3-MeOH) --HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 30% B에서 22분 후 30% B로; 파장: 220/254 nm)에서 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 1-(3-(4,6-디메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-(3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필)우레아 거울상이성질체 1 (18.9 mg, 20%)을 백색 고체로 수득하고 1-(3-(4,6-디메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-(3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필)우레아 거울상이성질체 2 (11.5 mg, 18%)를 백색 고체로 수득했다. 거울상이성질체 1과 2의 절대 입체화학은 할당되지 않았다. 상기 기재된 바와 같은 거울상이성질체 혼합물의 키랄 분리를 통해 얻을 수 있는 두 개의 거울상이성질체 구조는 표 1의 화합물 **화합물 226 및 227**로 나타내었다.

[3076] **1-(3-(4,6-디메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-(3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필)우레아 거울상이성질체 1:** 체류 시간 1=10.16분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =418.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.61 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.81 - 4.69 (m, 1H), 3.91 (s, 6H), 3.74 - 3.55 (m, 1H), 2.21 (s, 6H).

[3077] **1-(3-(4,6-디메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-(3-(디메틸아미노)-2-플루오로프로필)우레아 거울상이성질체 2:** 체류 시간 2=17.388분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 418.3. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.62 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.81 - 4.69 (m, 1H), 3.91 (s, 6H), 3.60 - 3.54 (m, 1H), 2.21 (s, 6H).

[3078] ***실시예 S207: 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3(R)-플루오로-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 228)의 합성***

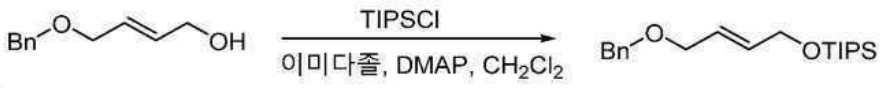
[3079] **단계 1: (*E*)-4-(벤질옥시)부트-2-엔-1-올의 합성**



[3080]

[3081] DMF (250.0 mL) 중 NaH (16.3 g, 60% 순도)의 용액에 DMF (250.0 mL) 중 (*E*)-부트-2-엔-1,4-디올 (50.0 g, 567.50 mmol)의 용액을 0℃에서 N_2 하에 적가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 N_2 하에 교반했다. 그 다음 DMF (100.0 mL) 중 BnBr (97.1 g, 567.50 mmol)의 용액을 혼합물에 0℃에서 N_2 하에 적가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 추가로 1시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (75/25, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*E*)-4-(벤질옥시)부트-2-엔-1-올 (70.0 g, 69%)을 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =179.1.

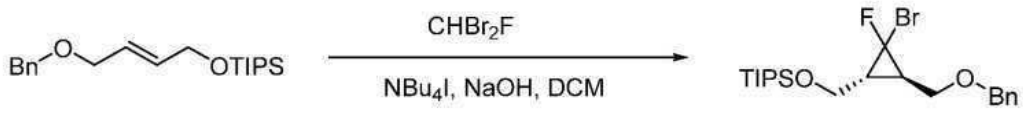
[3082] **단계 2: (*E*)-((4-(벤질옥시)부트-2-엔-1-일)옥시)트리이소프로필실란의 합성**



[3083]

[3084] CH_2Cl_2 (500.0 mL) 중 (*E*)-4-(벤질옥시)부트-2-엔-1-올 (50.0 g, 280.54 mmol)의 용액에 이미다졸 (42.0 g, 617.17 mmol), DMAP (6.9 g, 56.11 mmol) 및 TIPSCl (108.2 g, 561.07 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (96/4, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*E*)-((4-(벤질옥시)부트-2-엔-1-일)옥시)트리이소프로필실란 (90.0 g, 95%)을 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =335.2.

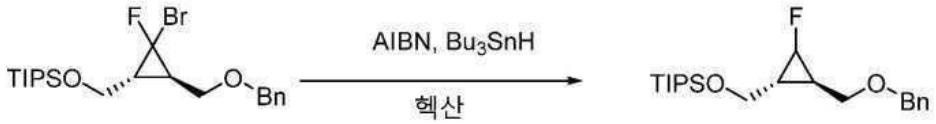
[3085] **단계 3: (((1S/R,3S/R)-3-((벤질옥시)메틸)-2-브로모-2-플루오로사이클로프로필)메톡시)트리이소프로필실란의 합성**



[3086]

[3087] DCM (300.0 mL) 및 NaOH (300.0 mL, 50%) 중 (*E*)-((4-(벤질옥시)부트-2-엔-1-일)옥시)트리이소프로필실란 (59.0 g, 132.88 mmol)의 용액에 NBu_4I (4.90 g, 13.29 mmol) 및 $CHBr_2F$ (50.3 g, 199.32 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 0℃에서 H_2O로 켄칭하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (80/20, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (((1S/R,3S/R)-3-((벤질옥시)메틸)-2-브로모-2-플루오로사이클로프로필)메톡시)트리이소프로필실란 (50.0 g, 조질)을 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =445.1.

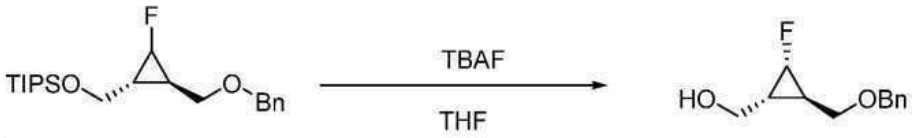
[3088] **단계 4: (트랜스-(2-((벤질옥시)메틸)-3-플루오로사이클로프로필)메톡시)트리이소프로필실란의 합성**



[3089]

[3090] 헥산 (500.0 mL) 중 (((1S/R,3S/R)-3-((벤질옥시)메틸)-2-브로모-2-플루오로사이클로프로필)메톡시)트리이소프로필실란 (50.0 g, 112.24 mmol)의 용액에 Bu_3SnH (35.9 g, 123.4 mmol) 및 AIBN (1.8 g, 11.22 mmol)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 90℃에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (88/12, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (트랜스-(2-((벤질옥시)메틸)-3-플루오로사이클로프로필)메톡시)트리이소프로필실란 (50.0 g, 조질)을 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =367.2.

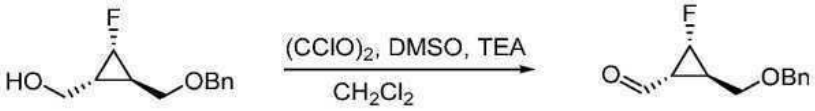
[3091] **단계 5: 트랜스-(2-((벤질옥시)메틸)-3(S)-플루오로사이클로프로필)메탄올의 합성**



[3092]

[3093] THF (500.0 mL) 중 (트랜스-(2-((벤질옥시)메틸)-3-플루오로사이클로프로필)메톡시)트리이소프로필실란 (50.0 g, 136.39 mmol)의 용액에 TBAF (42.8 g, 163.67 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN/H_2O (40/60, v/v)를 사용한 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-(2-((벤질옥시)메틸)-3(S)-플루오로사이클로프로필)메탄올 (1.5 g, 10%)을 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =211.1.

[3094] **단계 6: 트랜스-(2-((벤질옥시)메틸)-3(R)-플루오로사이클로프로필)-1-카르브알데하이드의 합성**

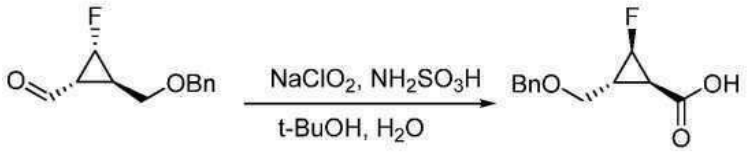


[3095]

[3096] CH_2Cl_2 (10.0 mL) 중 $(COCl)_2$ (1.8 g, 14.27 mmol)의 용액에 CH_2Cl_2 (10.0 mL) 중 DMSO (4.5 g, 57.08 mmol)의 용액을 -78℃에서 N_2 하에 적가했다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 N_2 하에 교반했다. 그 다음 CH_2Cl_2 (10.0 mL) 중 트랜스-(2-((벤질옥시)메틸)-3(S)-플루오로사이클로프로필)메탄올 (1.5 g, 7.13 mmol)의 용액을

혼합물에 -78℃에서 N_2 하에 적가했다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 추가로 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, TEA (5.8 g, 57.08 mmol)를 혼합물에 -78℃에서 N_2 하에 적가했다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 추가로 0.5시간 동안 N_2 하에 교반했다. 생성된 혼합물을 수성 NH_4Cl로 켄칭하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (90/10, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-(2-((벤질옥시)메틸)-3(R)-플루오로사이클로프로필)-1-카르브알데하이드 (410.0 mg, 25%)를 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =209.1.

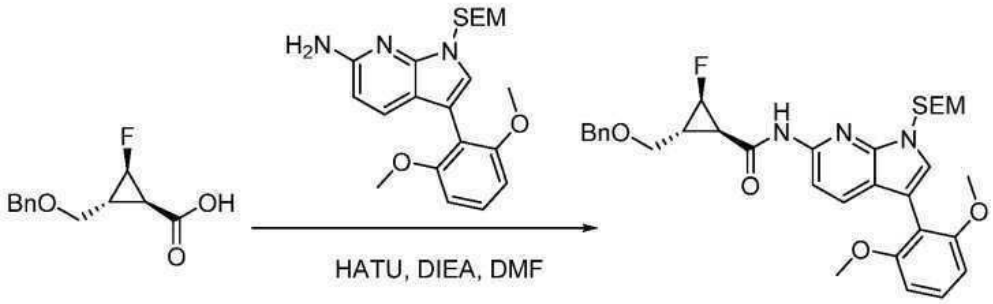
[3097] **단계 7: 트랜스-(2-((벤질옥시)메틸)-3(R)-플루오로사이클로프로필)-1-카르복실산의 합성**



[3098]

[3099] t-BuOH/H_2O (1.0/8.0 mL) 중 트랜스-(2-((벤질옥시)메틸)-3(R)-플루오로사이클로프로필)-1-카르브알데하이드 (360.0 mg, 1.73 mmol) 및 NH_2SO_3H (1.7 g, 17.29 mmol)의 혼합물에 $NaClO_2$ (1.6 g, 17.29 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN/H_2O (50/50, v/v)를 사용한 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-(2-((벤질옥시)메틸)-3(R)-플루오로사이클로프로필)-1-카르복실산 (80.0 mg, 20%)을 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =225.1.

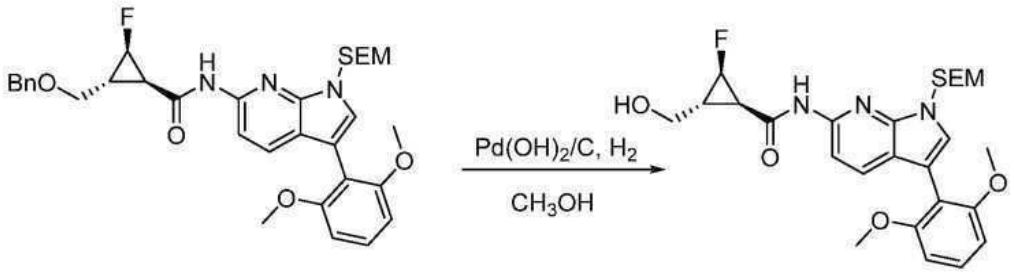
[3100] **단계 8: 트랜스-2-((벤질옥시)메틸)-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3(R)-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[3101]

[3102] DMF (6.0 mL) 중 3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (231.7 mg, 0.58 mmol)의 용액에 트랜스-(2-((벤질옥시)메틸)-3(R)-플루오로사이클로프로필)-1-카르복실산 (130.0 mg, 0.58 mmol), DIEA (224.8 mg, 1.74 mmol) 및 HATU (264.5 mg, 0.70 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN/H_2O (90/10, v/v)를 사용한 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-2-((벤질옥시)메틸)-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3(R)-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (270.0 mg,77%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =606.3.

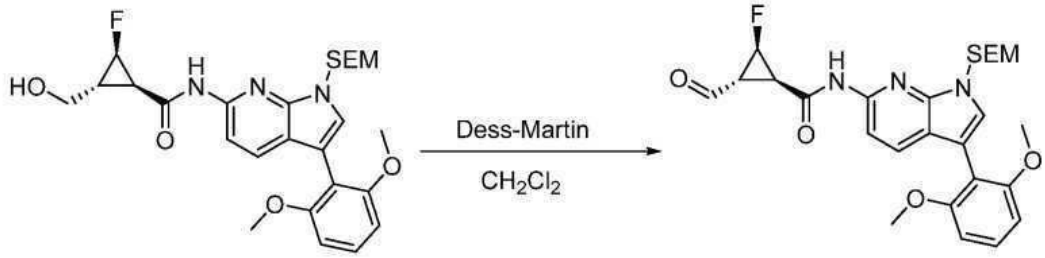
[3103] **단계 9: 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3(R)-플루오로-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[3104]

[3105] CH_3OH (5.0 mL) 중 트랜스-2-((벤질옥시)메틸)-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3(R)-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (230.0 mg, 0.38 mmol)의 용액에 실온에서 N_2 하에 $Pd(OH)_2/C$ (106.1 mg, 건조)가 있다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 H_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN/H_2O (28/72, v/v)를 사용하는 역 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3(R)-플루오로-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (200.0 mg, 97%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =516.2.

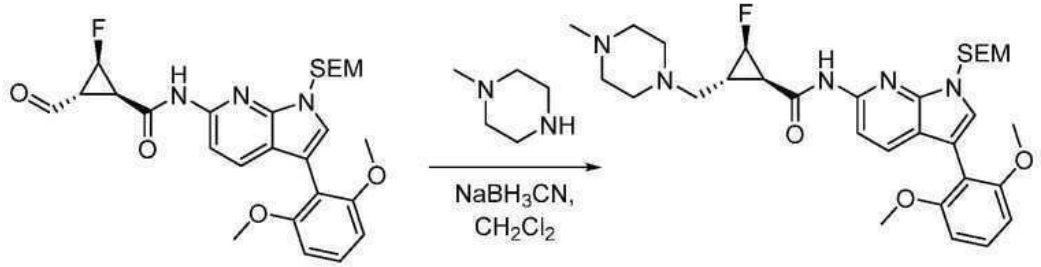
[3106] **단계 10: 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3(R)-플루오로-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[3107]

[3108] CH_2Cl_2 (10.0 mL) 중 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3(R)-플루오로-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (200.0 mg, 0.39 mmol)의 용액에 Dess-Martin (246.8 mg, 0.58 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 수성 $NaHCO_3$, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3(R)-플루오로-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드 (200.0 mg, 조질)를 갈색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =514.2.

[3109] **단계 11: 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3(R)-플루오로-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**

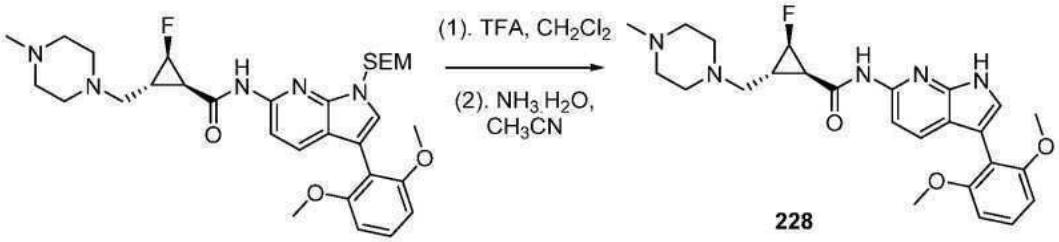


[3110]

[3111] CH_2Cl_2 (10.0 mL) 중 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3(R)-플루오로-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드 (200.0 mg, 조질)의 용액에 1-메틸피페라진

(117.0 mg, 1.17 mmol) 및 $NaBH_3CN$ (110.1 mg, 1.17 mmol)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 켄칭하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (20/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3(R)-플루오로-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (75.0 mg, 34%)를 갈색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =598.3.

[3112] **단계 12: 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3(R)-플루오로-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 228)의 합성**

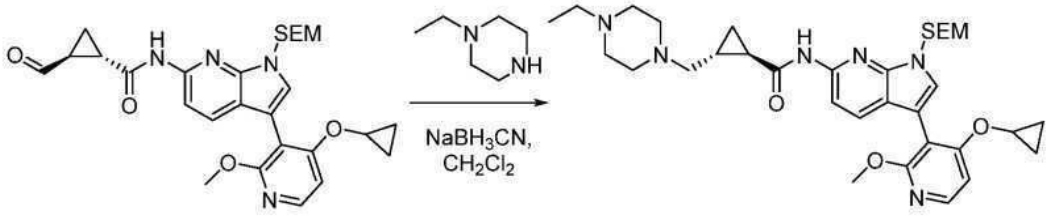


[3113]

[3114] CH_2Cl_2 (4.0 mL) 중 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3(R)-플루오로-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (70.0 mg, 0.27 mmol)의 용액에 TFA (4.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (4.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (4.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 8시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30X150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 27% B에서 8분 후 37% B로; 파장: 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 트랜스-N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3(R)-플루오로-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 **(화합물 228)** (3.6 mg, 7%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =468.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.37 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.07 - 4.87 (m, 1H), 3.70 (s, 6H), 2.90 - 2.79 (m, 2H), 2.72 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.23 (m, 5H), 2.21 - 2.10 (m, 4H), 1.56 - 1.39 (m, 1H).

[3115] ***실시예 S208: (1S,2S)-N-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1R,2R)-N-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 229 및 화합물 230)의 합성***

[3116] **단계 1: 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**

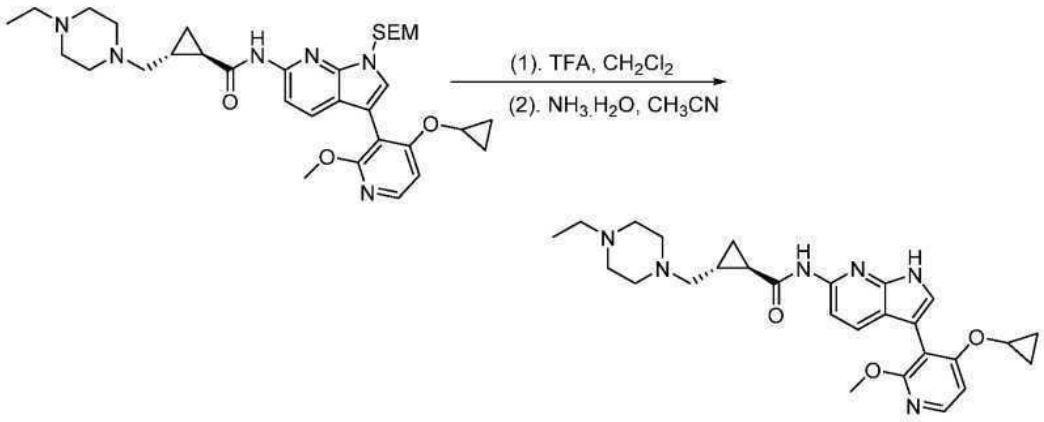


[3117]

[3118] DCM (4.0 mL) 중 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드 (250.0 mg, 0.47 mmol)의 용액에

$NaBH_3CN$ (90.1 mg, 1.43 mmol) 및 1-에틸피페라진 (163.8 mg, 1.43 mmol)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (75.0 mg, 25%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =621.4

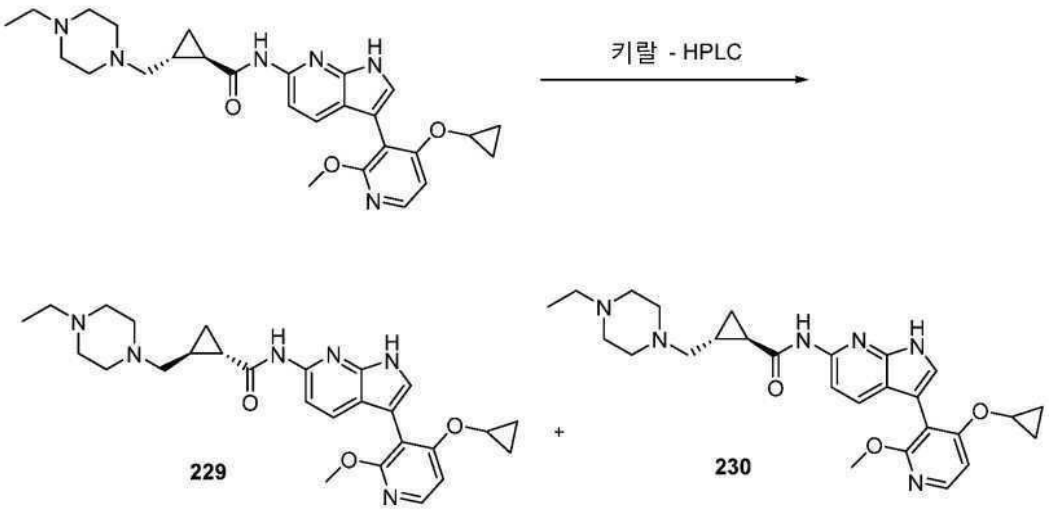
[3119] **단계 2: 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[3120]

[3121] DCM (2.0 mL) 중 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (150.0 mg, 0.09 mmol)의 용액에 TFA (1.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 상기 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (1.0 mL) 및 ACN (1.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 ACN/H_2O (2/1, v/v)를 사용한 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (60.0 mg, 51%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =491.3

[3122] **단계 3: (1S,2S)-N-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1R,2R)-N-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 229 및 화합물 230)의 합성**



[3123]

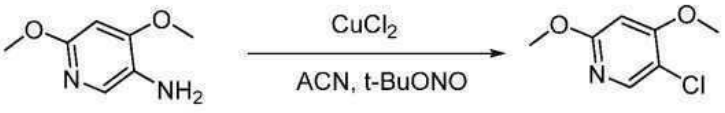
[3124] 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (60.0 mg)를 다음 조건 (컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SC, 2x25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex (0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 30% B에서 11분 후 30% B로; 파장: 220/254 nm)에서 Prep-키랄 HPLC로 분리하여 N-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1 (11.8 mg, 39%) 및 N-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2 (17.4 mg, 56%)를 백색 고체로 수득했다. 거울상이성질체 1과 2의 절대 입체화학은 할당되지 않았다. 상기 기재된 바와 같은 거울상이성질체 혼합물의 키랄 분리를 통해 얻을 수 있는 두 개의 거울상이성질체 구조는 표 1의 **화합물 229 및 230**으로 나타내었다.

[3125] **N-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1:** 체류 시간 1=7.61분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =491.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.50 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.51 - 2.08 (m, 10H), 1.96 - 1.90 (m, 1H), 1.34 - 1.24 (m, 1H), 1.15 - 0.96 (m, 4H), 0.81 - 0.76 (m, 2H), 0.72 - 0.59 (m, 3H).

[3126] **N-[3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2:** 체류 시간 2=9.31분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =491.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.50 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.94 - 3.91 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.68 - 2.21 (m, 10H), 1.91 - 1.88 (m, 1H), 1.34 - 1.30 (m, 1H), 1.06 - 0.96 (m, 4H), 0.81 - 0.76 (m, 2H), 0.72 - 0.64 (m, 3H).

[3127] ***실시예 S209: (1S,2S)-N-[3-(5-클로로-2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 231)의 합성***

[3128] **단계 1: 5-클로로-2,4-디메톡시피리딘의 합성**

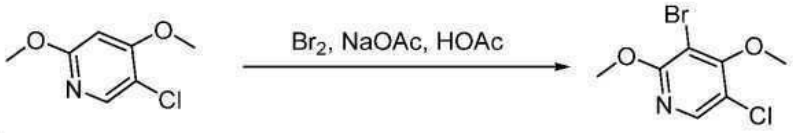


[3129]

[3130] MeCN (20.0 mL) 중 4,6-디메톡시피리딘-3-아민 (2.0 g, 12.97 mmol)의 용액에 t-BuONO (2.0 g, 19.46 mmol), $CuCl_2$ (0.8 g, 6.48 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료

된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (9/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-클로로-2,4-디메톡시피리딘 (900.0 mg, 39%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =174.0

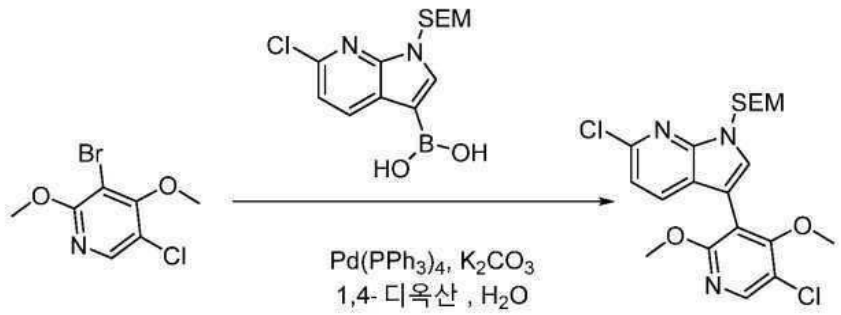
[3131] **단계 2: 3-브로모-5-클로로-2,4-디메톡시피리딘의 합성**



[3132]

[3133] AcOH (8.0 mL) 중 5-클로로-2,4-디메톡시피리딘 (500.0 mg, 2.88 mmol)의 용액에 NaOAc (236.2 mg, 2.88 mmol) 및 Br_2 (690.4 mg, 4.32 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 수성 $NaHCO_3$를 사용하여 혼합물의 pH 값을 7로 조정했다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-브로모-5-클로로-2,4-디메톡시피리딘 (450.0 mg, 61%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =251.9

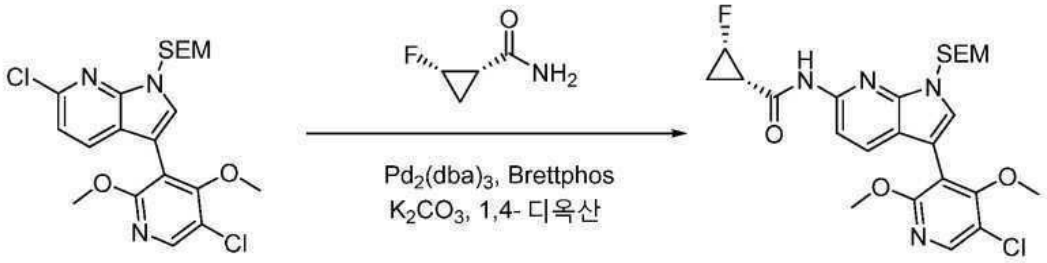
[3134] **단계 3: 5-클로로-3-(6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2,4-디메톡시피리딘의 합성**



[3135]

[3136] 1,4-디옥산/H_2O (10.0/2.0 mL) 중 3-브로모-5-클로로-2,4-디메톡시피리딘 (400.0 mg, 1.67 mmol)의 용액에 $Pd(PPh_3)_4$ (387.6 mg, 0.33 mmol), 6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일보론산 (657.5 mg, 2.01 mmol) 및 K_2CO_3 (695.4 mg, 5.03 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 ACN/H_2O (6/1, v/v)를 사용한 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 5-클로로-3-(6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2,4-디메톡시피리딘 (250.0 mg, 32%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =454.1.

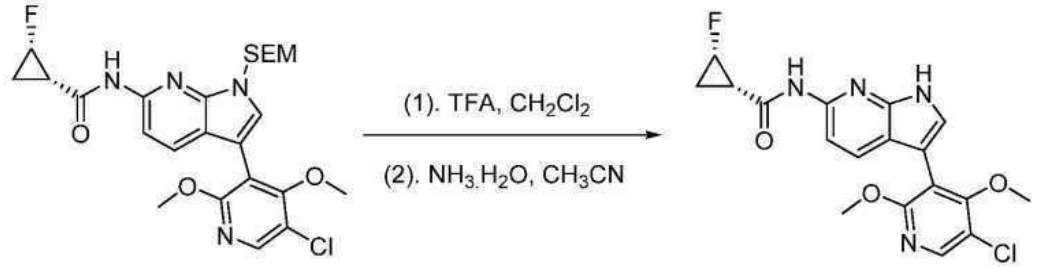
[3137] **단계 4: (1S,2S)-N-[3-(5-클로로-2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[3138]

[3139] 디옥산 (10.0 mL) 중 5-클로로-3-(6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2,4-디메톡시피리딘 (300.0 mg, 0.66 mmol)의 용액에 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (0.3 g, 3.30 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0.1 g, 0.13 mmol), K_2CO_3 (0.3 g, 2.64 mmol) 및 BrettPhos (0.1 g, 0.26 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (3/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1S,2S)-N-[3-(5-클로로-2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (150.0 mg, 43%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =521.2

[3140] **단계 5: (1S,2S)-N-[3-(5-클로로-2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 231)의 합성**



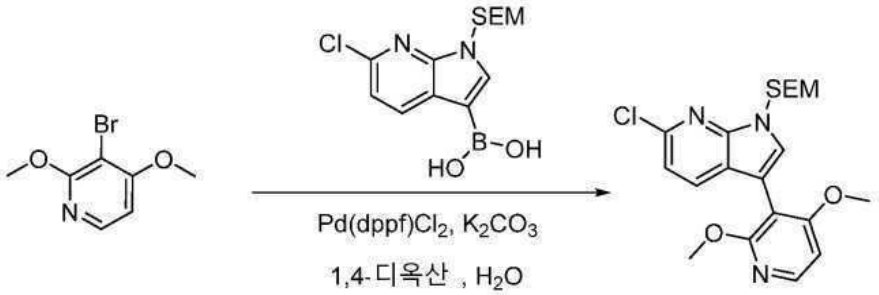
231

[3141]

[3142] DCM (2.0 mL) 중 (1S,2S)-N-[3-(5-클로로-2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 (150.0 mg, 0.29 mmol)의 용액에 TFA (1.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 상기 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (2.0 mL) 및 ACN (1.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 (컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 19x250 mm,10 μm; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 25 mL/분; 구배: 45% B에서 8분 후 60% B로, 파장: 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 (1S,2S)-N-[3-(5-클로로-2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복스아미드 **(화합물 231)** (10.6 mg, 9%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =391.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.75 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.01 - 4.84 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 1.69 - 1.63 (m, 1H), 1.19 - 1.08 (m, 1H).

[3143] ***실시예 S210: (1R,2R)-N-[3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1S,2S)-N-[3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 232 및 화합물 233)의 합성***

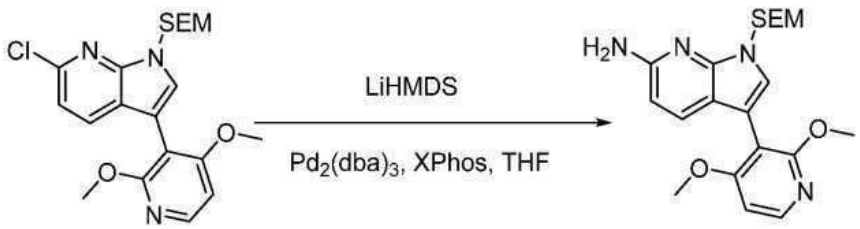
[3144] **단계 1: 3-(6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2,4-디메톡시피리딘의 합성**



[3145]

[3146] 1,4-디옥산 (20.0 mL)/H_2O (5.0 mL) 중 3-브로모-2,4-디메톡시피리딘 (2.0 g, 9.17 mmol)의 용액에 6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일보론산 (3.6 g, 11.00 mmol), K_2CO_3 (3.8 g, 27.52 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (671.1 mg, 0.92 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (2/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2,4-디메톡시피리딘 (1.2 g, 31%)을 갈색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =420.1.

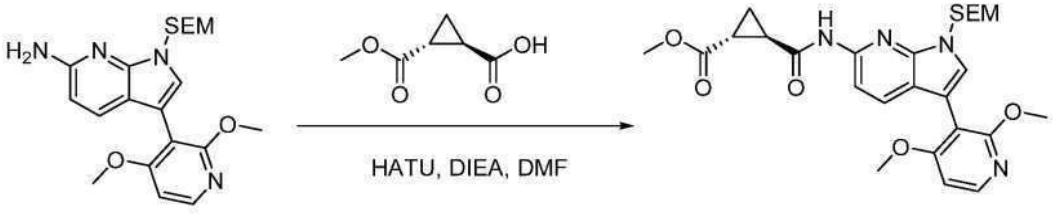
[3147] **단계 2: 3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민의 합성**



[3148]

[3149] THF (40.0 mL) 중 3-(6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2,4-디메톡시피리딘 (1.0 g, 2.38 mmol)의 용액에 XPhos (454.0 mg, 0.95 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (436.1 mg, 0.48 mmol) 및 LiHMDS (4.7 mL, 1 mol/L)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 실온에서 NH_4Cl (aq)로 켄칭했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (800.0 mg, 83%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =401.2.

[3150] **단계 3: 메틸 (트랜스)-2-{[3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일}사이클로프로판-1-카르복실레이트의 합성**

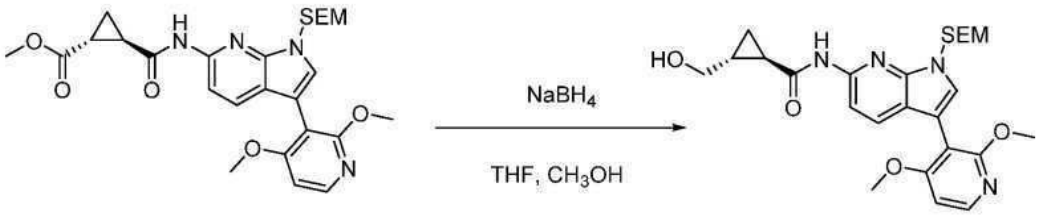


[3151]

[3152] DMF (20.0 mL) 중 3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (750.0 mg, 1.87 mmol)의 용액에 트랜스-2-(메톡시카르보닐)사이클로프로판-1-카르복실산 (323.2 mg, 2.24 mmol), DIEA (363.0 mg, 2.81 mmol) 및 HATU (1.1 g, 2.81 mmol)를 0℃에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한

유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (2/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 (트랜스)-2-{[3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일}사이클로프로판-1-카르복실레이트 (860.0 mg, 87%)를 갈색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =527.2.

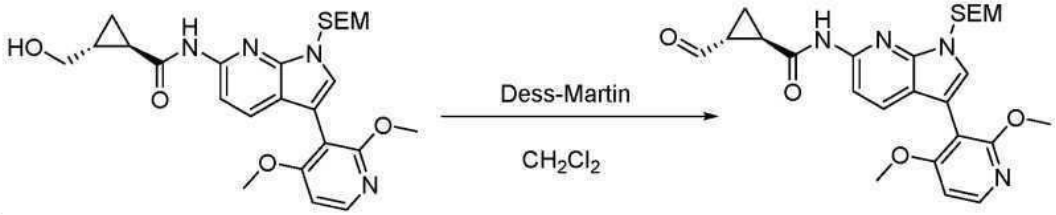
[3153] **단계 4: 트랜스-N-[3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[3154]

[3155] THF (20.0 mL)/MeOH (30.0 mL) 중 메틸 (트랜스)-2-{[3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일}사이클로프로판-1-카르복실레이트 (850.0 mg, 1.61 mmol)의 용액에 $NaBH_4$ (3.1 g, 80.70 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/99, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-[3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (530.0 mg, 65%)를 갈색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =499.2.

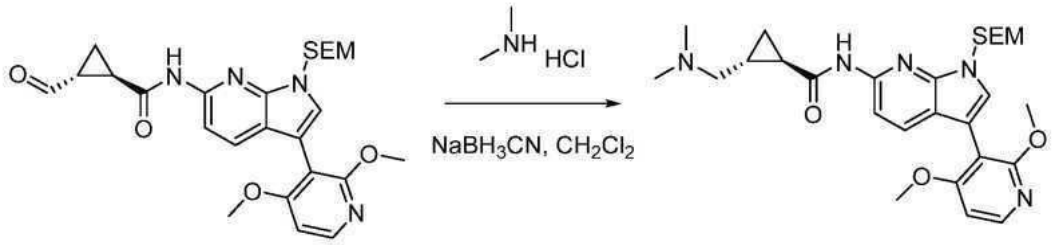
[3156] **단계 5: 트랜스-N-[3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[3157]

[3158] CH_2Cl_2 (20.0 mL) 중 트랜스-N-[3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (500.0 mg, 1.00 mmol)의 용액에 Dess-Martin (637.9 mg, 1.50 mmol)을 0℃에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 물로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 트랜스-N-[3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드 (495.0 mg, 조질)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =497.2.

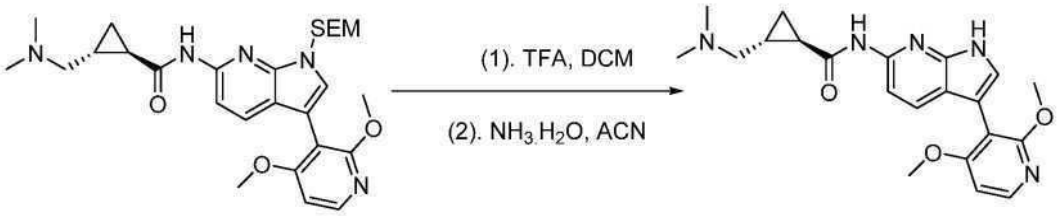
[3159] **단계 6: 트랜스-N-(3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[3160]

[3161] DCM (20.0 mL) 중 트랜스-N-[3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드 (495.0 mg, 0.99 mmol)의 용액에 디메틸아민 하이드로클로라이드 (245.0 mg, 3.02 mmol) 및 $NaBH_3CN$ (68.5 mg, 3.02 mmol)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응을 실온에서 물로 켄칭했다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (2/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-(3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (170.0 mg, 32%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =526.3.

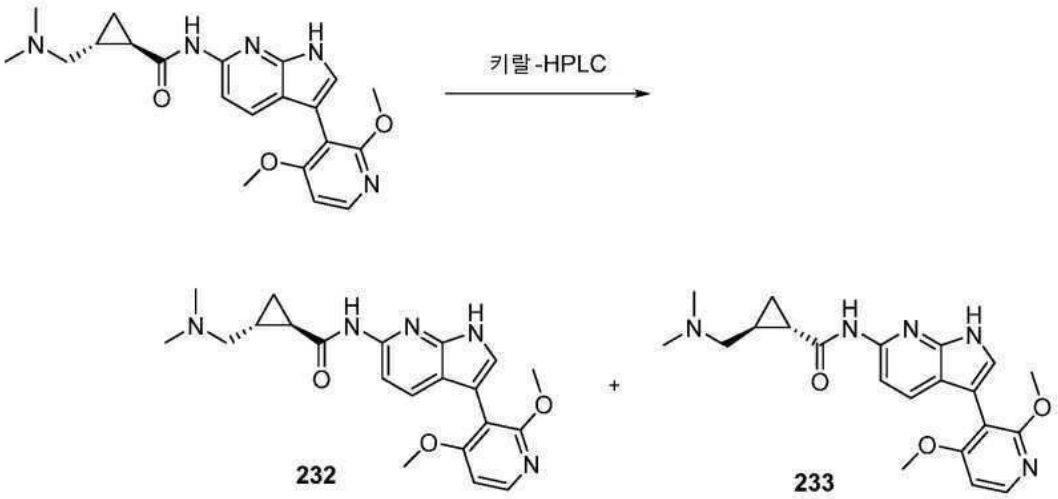
[3162] **단계 7: 트랜스-N-(3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[3163]

[3164] CH_2Cl_2 (8.0 mL) 중 트랜스-N-(3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (150.0 mg, 0.29 mmol)의 용액에 TFA (8.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. ACN (5.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN/H_2O (66/34, v/v)를 사용한 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-(3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (80.0 mg, 70%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =396.1.

[3165] **단계 8: (1R,2R)-N-[3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1S,2S)-N-[3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 232 및 화합물 233)의 합성**



[3166]

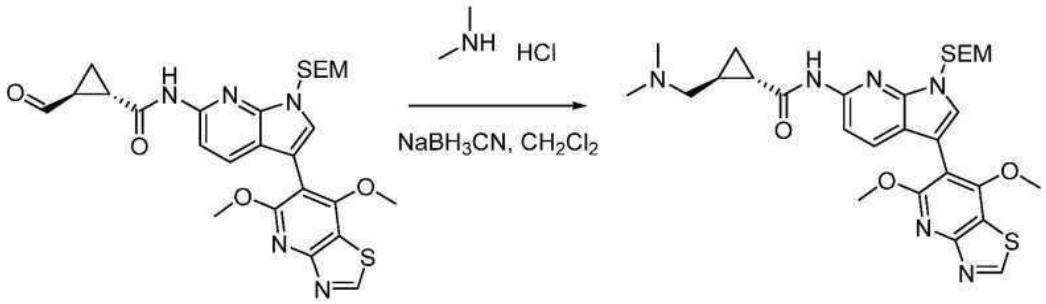
[3167] 생성물 트랜스-N-(3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (80.0 mg, 0.20 mmol) 를 다음 조건 (컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SC, 2x25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex (0.5% 2M NH_3-MeOH) -- HPLC, 이동상 B: MeOH: EtOH=1:1--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 30% B에서 14.5분 후 30% B로; 파장: 220/254 nm)에서 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 N-[3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1 (8.7 mg, 21%)을 백색 고체로 수득하고 N-[3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2 (7.8 mg, 20%)를 백색 고체로 수득했다. 거울상이성질체 1과 2의 절대 입체화학은 할당되지 않았다. 상기 기재된 바와 같은 거울상이성질체 혼합물의 키랄 분리를 통해 얻을 수 있는 두 개의 거울상이성질체 구조는 표 1의 **화합물 232 및 233**로 나타내었다.

[3168] **N-[3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1:** 체류 시간 1=10.43분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =396.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.51 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.89 - 6.82 (m, 1H), 3.98 - 3.80 (m, 6H), 2.35 - 2.27 (m, 1H), 2.19 - 2.15 (m, 7H), 1.96 - 1.89 (m, 1H), 1.36 - 1.28 (m, 1H), 1.11 - 1.04 (m, 1H), 0.72 -0.68 (m, 1H).

[3169] **N-[3-(2,4-디메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2:** 체류 시간 2=13.15분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =396.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.50 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.99 - 3.72 (m, 6H), 2.35 - 2.27 (m, 1H), 2.19 - 2.14 (m, 7H), 1.90 - 1.85 (m, 1H), 1.34 - 1.24 (m, 1H), 1.06 - 1.03 (m, 1H), 0.72 - 0.70 (m, 1H).

[3170] ***실시예 S211: (1S,2S)-N-(3-{5,7-디메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1R,2R)-N-(3-{5,7-디메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 234 및 화합물 235)의 합성***

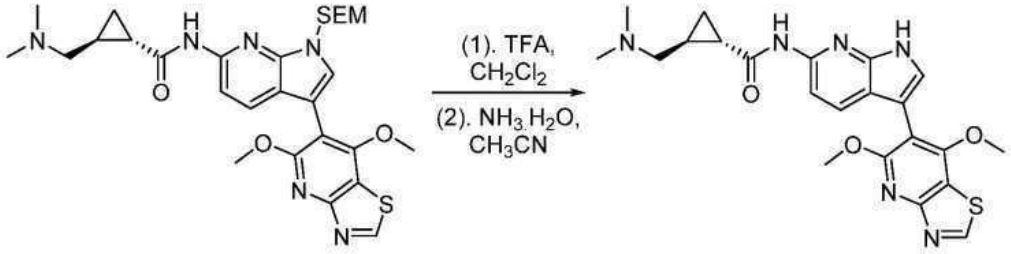
[3171] **단계 1: 트랜스-N-(3-{5,7-디메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일}-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[3172]

[3173] CH_2Cl_2 (4.0 mL) 중 트랜스-N-(3-{5,7-디메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일}-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드 (400.0 mg, 0.72 mmol)의 용액에 디메틸아민 하이드로클로라이드 (176.7 mg, 2.17 mmol) 및 $NaBH_3CN$ (136.2 mg, 2.17 mmol)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (12/1, v/v))를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-(3-{5,7-디메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일}-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (300.0 mg, 75%)를 갈색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =583.2.

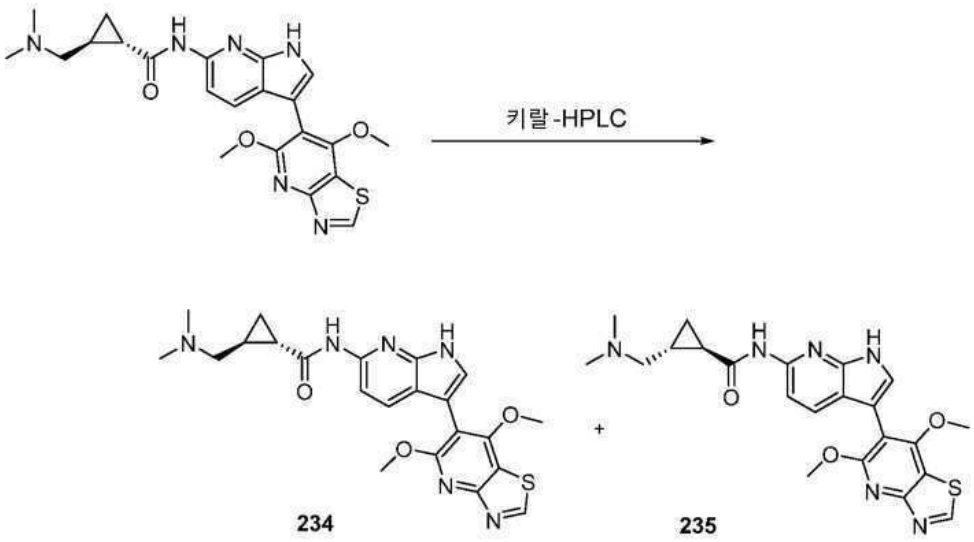
[3174] **단계 2: 트랜스-N-(3-{5,7-디메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[3175]

[3176] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중 트랜스-N-(3-{5,7-디메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일}-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (300.0 mg, 0.52 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (3.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 H_2O/ACN (46/54, v/v)를 사용한 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-(3-{5,7-디메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (60.0 mg, 25%)를 녹색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =453.2.

[3177] **단계 3: (1S,2S)-N-(3-{5,7-디메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1R,2R)-N-(3-{5,7-디메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 234 및 화합물 235)의 합성**



[3178]

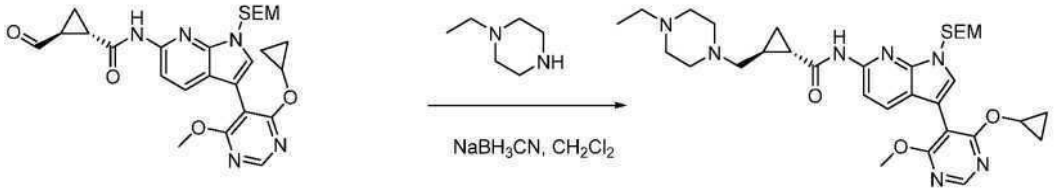
[3179] 트랜스-N-(3-{5,7-디메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (60.0 mg, 0.13 mmol)의 생성물을 다음 조건 분리하여 (컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SC, 2x25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=3:1 (0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 30% B에서 13분 후 30% B로; 파장: 220/254 nm)에서 Prep-키랄-HPLC로 N-(3-{5,7-디메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1 (17.6 mg, 58%)을 녹색 고체로 수득하고 N-(3-{5,7-디메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2 (18.3 mg, 60%)를 녹색 고체로 수득했다. 거울상이성질체 1과 2의 절대 입체화학은 할당되지 않았다. 상기 기재된 바와 같은 거울상이성질체 혼합물의 키랄 분리를 통해 얻을 수 있는 두 개의 거울상이성질체 구조는 표 1의 **화합물 234 및 235**로 나타내었다.

[3180] **N-(3-{5,7-디메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1:** 체류 시간 1: 8.92분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =453.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 10.58 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.91 - 3.87 (m, 6H), 2.33 - 2.15 (m, 8H), 1.91 - 1.85 (m, 1H), 1.36 - 1.32 (m, 1H), 1.07 - 1.01 (m, 1H), 0.72 - 0.65 (m, 1H).

[3181] **N-(3-{5,7-디메톡시-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2:** 체류 시간 2: 12.18분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =453.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 10.59 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 6H), 2.39 - 2.20 (m, 8H), 1.93 - 1.88 (m, 1H), 1.38 - 1.33 (m, 1H), 1.08 - 1.05 (m, 1H), 0.76 - 0.65 (m, 1H).

[3182] ***실시예 S212: (1S,2S)-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1R,2R)-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 236 및 화합물 237)의 합성***

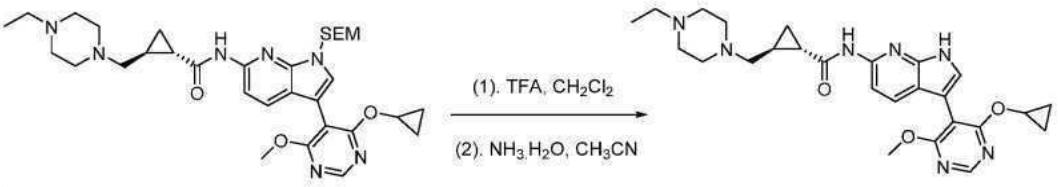
[3183] **단계 1: 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[3184]

[3185] DCM (15.0 mL) 중 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드 (170.0 mg, 0.33 mmol)의 용액에 1-에틸피페라진 (111.2 mg, 0.98 mmol) 및 $NaBH_3CN$ (61.2 mg, 0.98 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (5/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (100.0 mg, 49%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =622.3.

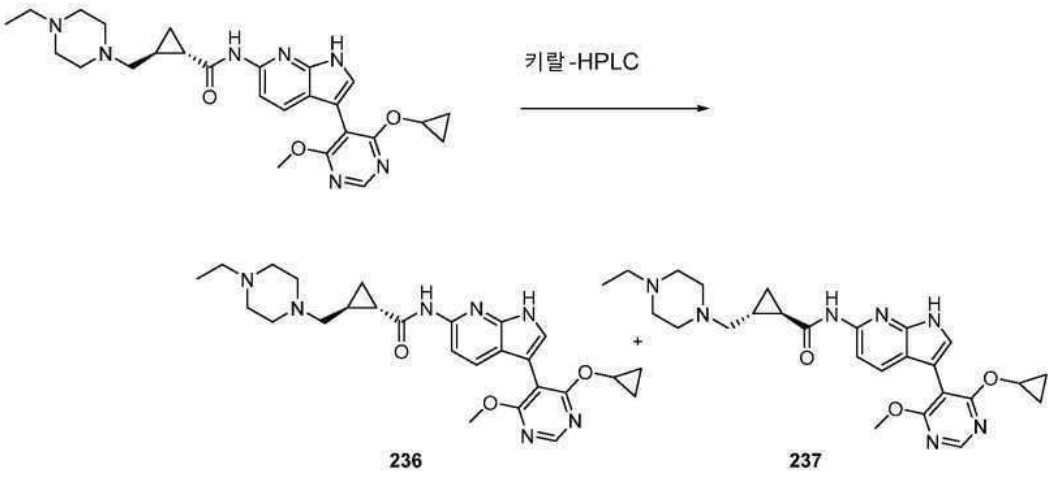
[3186] **단계 2: 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[3187]

[3188] CH_2Cl_2 (6.0 mL) 중 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (300.0 mg, 0.48 mmol)의 용액에 TFA (6.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (6.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3 \cdot H_2O$ (6.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 ACN/H_2O (1/1, v/v)를 사용한 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (100.0 mg, 42%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =492.3.

[3189] **단계 3: (1S,2S)-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1R,2R)-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 236 및 화합물 237)의 합성**



[3190]

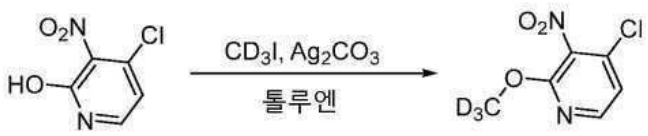
[3191] 트랜스-N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (100.0 mg, 0.20 mmol)를 다음 조건 컬럼: 컬럼 (CHIRAL ART Cellulose-SC, 2x25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex (0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 20% B에서 17분 후 20% B로; 파장: 220/254 nm)에서 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1 (21.5 mg, 42%)을 백색 고체로 수득하고 N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2 (20.6 mg, 41%)를 백색 고체로 수득했다. 거울상이성질체 1과 2의 절대 입체화학은 할당되지 않았다. 상기 기재된 바와 같은 거울상이성질체 혼합물의 키랄 분리를 통해 얻을 수 있는 두 개의 거울상이성질체 구조는 표 1의 **화합물 236 및 237**로 나타내었다.

[3192] **N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1:** 체류 시간 1: 18.75분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =492.3. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.62 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.39 - 4.34 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.51 - 2.21 (m, 10H), 1.91 - 1.89 (m, 1H), 1.34 - 1.32 (m, 1H), 1.06 - 0.96 (m, 4H), 0.78 - 0.62 (m, 5H).

[3193] **N-[3-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2:** 체류 시간 2: 14.10분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =492.3. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.62 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.39 - 4.34 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.51 - 2.21 (m, 7H), 1.91 - 1.89 (m, 1H), 1.34 - 1.32 (m, 1H), 1.06 - 0.96 (m, 4H), 0.78 - 0.62 (m, 5H).

[3194] ***실시예 S213: (1R,2R)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-(메톡시-d3)피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1S,2S)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-(메톡시-d3)피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 238 및 화합물 239)의 합성***

[3195] **단계 1: 4-클로로-2-(메톡시-d3)-3-니트로피리딘의 합성**

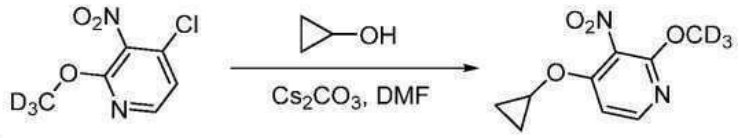


[3196]

[3197] 톨루엔 (150.0 mL) 중 4-클로로-3-니트로피리딘-2-올 (12.0 g, 68.97 mmol)의 용액에 CD_3I (20.0 g, 137.94 mmol) 및 Ag_2CO_3 (28.6 g, 103.46 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반했다.

반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (66/34, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-클로로-2-(메톡시-d3)-3-니트로피리딘 (8.0 g, 60%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =192.0.

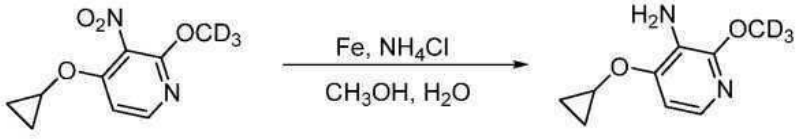
[3198] **단계 2: 4-사이클로프로폭시-2-(메톡시-d3)-3-니트로피리딘의 합성**



[3199]

[3200] DMF (100.0 mL) 중 4-클로로-2-(메톡시-d3)-3-니트로피리딘 (8.0 g, 41.76 mmol)의 용액에 사이클로프로판올 (3.6 g, 62.63 mmol) 및 Cs_2CO_3 (20.4 g, 62.63 mmol)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (74/26, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-사이클로프로폭시-2-(메톡시-d3)-3-니트로피리딘 (4.7 g, 52%) 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =214.1.

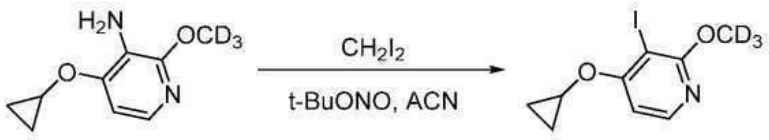
[3201] **단계 3: 4-사이클로프로폭시-2-(메톡시-d_3)피리딘-3-아민의 합성**



[3202]

[3203] MeOH (30.0 mL)/H_2O (6.0 mL) 중 4-사이클로프로폭시-2-(메톡시-d3)-3-니트로피리딘 (4.7 g, 22.04 mmol)의 용액에 NH_4Cl (4.7 g, 88.18 mmol)를 실온에서 첨가했다. 그 다음 Fe (3.7 g, 66.13 mmol)를 혼합물에 80℃에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (78/22, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-사이클로프로폭시-2-(메톡시-d_3)피리딘-3-아민 (3.1 g, 76%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =184.1.

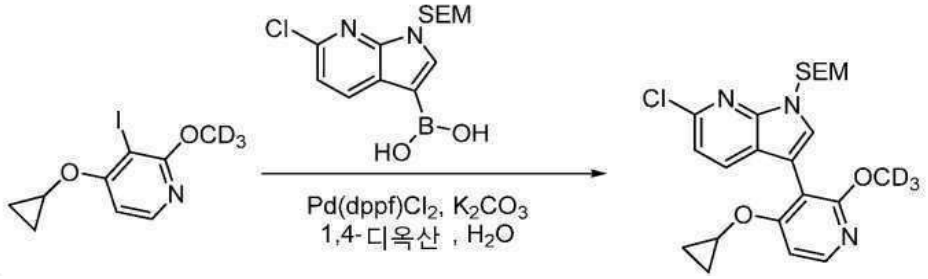
[3204] **단계 4: 4-사이클로프로폭시-3-요오도-2-(메톡시-d3)피리딘의 합성**



[3205]

[3206] MeCN (35.0 mL) 중 4-사이클로프로폭시-2-(메톡시-d3)피리딘-3-아민 (3.1 g, 16.92 mmol)의 용액에 CH_2I_2 (4.5 g, 16.92 mmol) 및 tert-부틸 아질산염 (5.2 g, 50.76 mmol)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 80 C에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (82/18, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-사이클로프로폭시-3-요오도-2-(메톡시-d3)피리딘 (2.8 g, 56%)을 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =295.0.

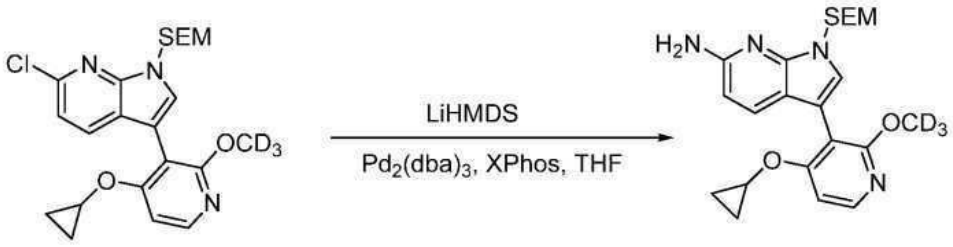
[3207] **단계 5: 6-클로로-3-(4-사이클로프로폭시-2-(메톡시-d3)피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성**



[3208]

[3209] 1,4-디옥산 (24.0 mL) 및 H_2O (6.0 mL) 중 4-사이클로프로폭시-3-요오도-2-(메톡시-d3)피리딘 (2.8 g, 9.52 mmol)의 용액에 (6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)보론산 (3.1 g, 9.52 mmol), K_2CO_3 (3.9 g, 28.56 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (1.3 g, 1.90 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (81/19, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-(4-사이클로프로폭시-2-(메톡시-d3)피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (2.0 g, 46%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =449.2.

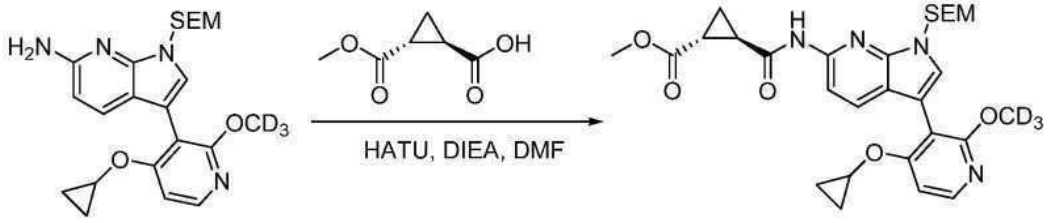
[3210] **단계 6: 3-(4-사이클로프로폭시-2-(메톡시-d3)피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민의 합성**



[3211]

[3212] THF (20.0 mL) 중 6-클로로-3-(4-사이클로프로폭시-2-(메톡시-d3)피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (2.0 g, 4.45 mmol)의 용액에 $Pd_2(dba)_3$ (815.7 mg, 0.89 mmol), XPhos (849.3 mg, 1.78 mmol) 및 LiHMDS (8.9 mL, 1.0 mol/L)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (87/13, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(4-사이클로프로폭시-2-(메톡시-d3)피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (1.2 g, 62%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =430.2.

[3213] **단계 7: 메틸 (트랜스)-2-((3-(4-사이클로프로폭시-2-(메톡시-d3)피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)카르바모일)사이클로프로판-1-카르복실레이트의 합성**

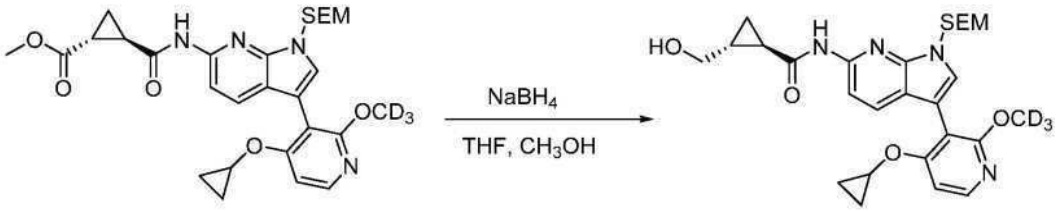


[3214]

[3215] DMF (15.0 mL) 중 3-(4-사이클로프로폭시-2-(메톡시-d3)피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (1.2 g, 2.79 mmol)의 용액에 트랜스-2-(메톡시카르보닐)사이클로프로판-1-카르복실

산 (483.1 mg, 3.35 mmol), DIEA (1.8 g, 13.97 mmol) 및 HATU (1.6 g, 4.19 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (80/20, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 (트랜스)-2-((3-(4-사이클로프로폭시-2-(메톡시-d3)피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)카르바모일)사이클로프로판-1-카르복실레이트 (1.2 g, 77%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =556.3.

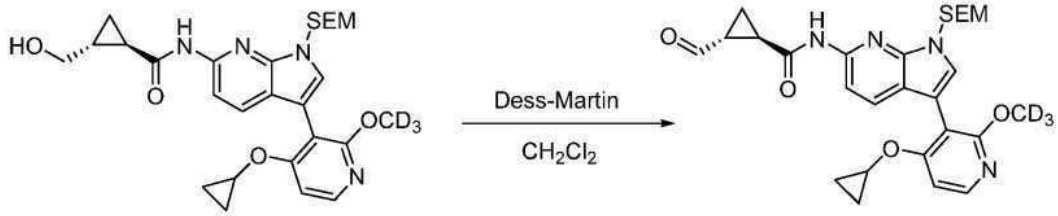
[3216] **단계 8: 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-(메톡시-d3)피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성:**



[3217]

[3218] THF (12.0 mL)/CH_3OH (3.0 mL) 중 메틸 (트랜스)-2-((3-(4-사이클로프로폭시-2-(메톡시-d3)피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)카르바모일)사이클로프로판-1-카르복실레이트 (1.2 g, 2.16 mmol)의 용액에 $NaBH_4$ (1.6 g, 43.18 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 0℃에서 물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN/H_2O (55/45, v/v)를 사용한 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-(메톡시-d3)피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (750.0 mg, 65%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =528.3.

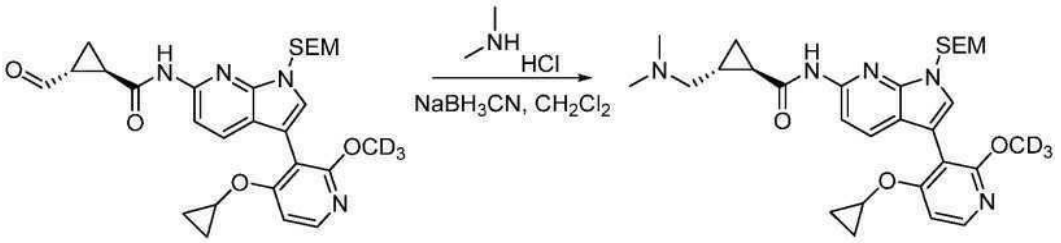
[3219] **단계 9: 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-(메톡시-d3)피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[3220]

[3221] CH_2Cl_2 (10.0 mL) 중 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-(메톡시-d3)피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (750.0 mg, 1.42 mmol)의 용액에 Dess-Martin (904.2 mg, 2.13 mmol)를 0 C에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 물로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 $NaHCO_3$(aq), 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-(메톡시-d3)피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드 (700.0 mg, 조질)를 갈색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =526.2.

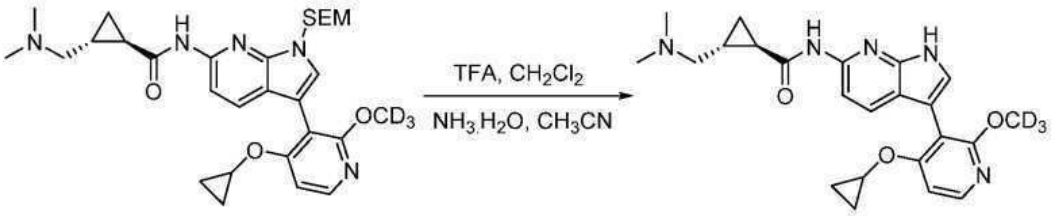
[3222] **단계 10: 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-(메톡시-d3)피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[3223]

[3224] CH_2Cl_2 (10.0 mL) 중 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-(메톡시-d3)피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드 (700.0 mg, 조질)의 용액에 디메틸아민 하이드로클로라이드 (325.7 mg, 4.00 mmol) 및 $NaBH_3CN$ (251.0 mg, 4.00 mmol)을 0 C에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 물로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 CH_2Cl_2/CH_3OH (10/01, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-(메톡시-d3)피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (200.0 mg, 23%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =555.3.

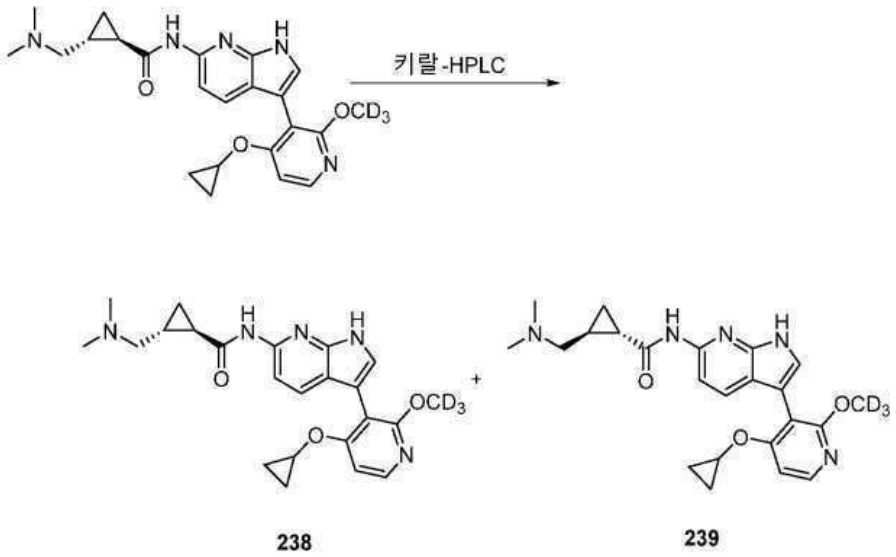
[3225] **단계 11: 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-(메톡시-d3)피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[3226]

[3227] CH_2Cl_2 (1.5 mL) 중 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-(메톡시-d3)피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (200.0 mg, 0.36 mmol)의 용액에 TFA (1.5 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (1.5 mL) 중 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (1.5 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN/H_2O (55/45, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-(메톡시-d3)피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (50.0 mg, 32%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =425.2.

[3228] **단계 12: (1R,2R)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-(메톡시-d3)피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1S,2S)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-(메톡시-d3)피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 238 및 화합물 239)의 합성**



[3229]

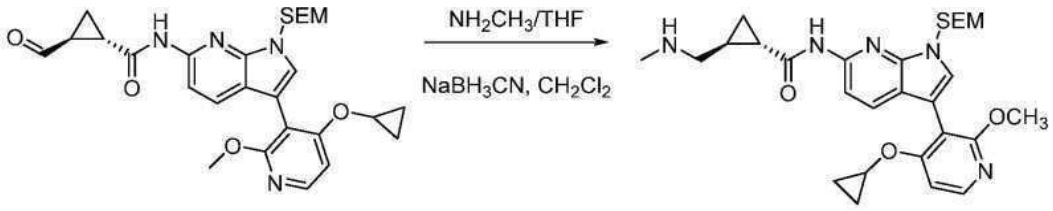
[3230] 생성물 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-(메톡시-d3)피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (50.0 mg, 0.12 mmol)를 다음 조건 (컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SC, 2x25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=3:1 (0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 10% B에서 12.5분 후 10% B로; 파장: 220/254 nm)에서 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-(메톡시-d3)피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1 (14.4 mg, 57%)을 백색 고체로 수득하고 N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-(메톡시-d3)피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2 (13.3 mg, 52%)를 백색 고체로 수득했다. 거울상이성질체 1과 2의 절대 입체화학은 할당되지 않았다. 상기 기재된 바와 같은 거울상이성질체 혼합물의 키랄 분리를 통해 얻을 수 있는 두 개의 거울상이성질체 구조는 표 1의 **화합물 238 및 239**로 나타내었다.

[3231] **N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-(메톡시-d3)피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1:** 체류 시간 1: 8.39분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 425.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.94 - 3.91 (m, 1H), 2.35 - 2.30 (m, 1H), 2.24 - 2.19 (m, 7H), 1.91 - 1.88 (m, 1H), 1.37 - 1.33 (m, 1H), 1.07 - 1.03 (m, 1H), 0.81 - 0.76 (m, 2H), 0.74 - 0.69 (m, 1H), 0.66 - 0.62 (m, 2H).

[3232] **N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-(메톡시-d3)피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((디메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2:** 체류 시간 2: 11.34분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 425.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.94 - 3.91 (m, 1H), 2.34 - 2.29 (m, 1H), 2.21 - 2.18 (m, 7H), 1.91 - 1.89 (m, 1H), 1.37 - 1.32 (m, 1H), 1.07 - 1.03 (m, 1H), 0.81 - 0.76 (m, 2H), 0.73 - 0.69 (m, 1H), 0.66 - 0.62 (m, 2H).

[3233] ***실시예 S214: (1R,2R)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((메틸아미노)메틸)사이클로프로판카르복스아미드 및 (1S,2S)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((메틸아미노)메틸)사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 240 및 화합물 241)의 합성***

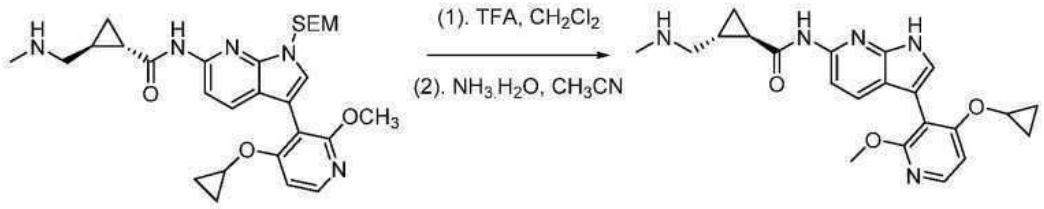
[3234] **단계 1: 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[3235]

[3236] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드 (450.0 mg, 0.87 mmol)의 용액에 메탄아민 (0.2 mL, THF 중 2 mol/L) 및 $NaBH_3CN$ (162.3 mg, 2.58 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 물/MeOH (60/40, v/v)를 사용한 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (100.0 mg, 22%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =538.3.

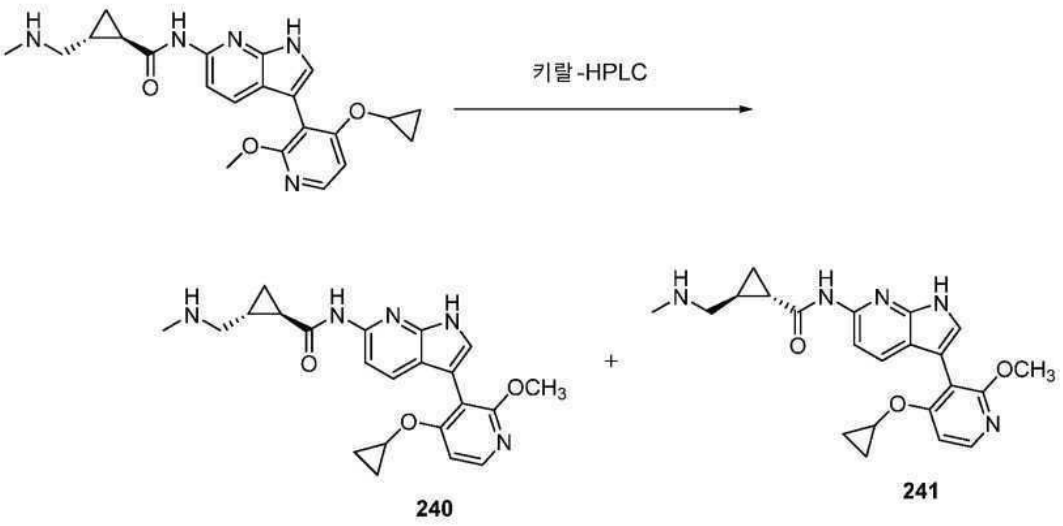
[3237] **단계 2: 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[3238]

[3239] CH_2Cl_2 (2.0 mL) 중 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (130.0 mg, 0.24mmol)의 용액에 TFA (4.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (2.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (4.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 물/MeOH (0/100, v/v)를 사용한 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (70.0 mg, 71%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =408.2.

[3240] **단계 3: (1R,2R)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((메틸아미노)메틸)사이클로프로판카르복스아미드 및 (1S,2S)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((메틸아미노)메틸)사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 240 및 화합물 241)의 합성**



240 241

[3241]

[3242] 화합물

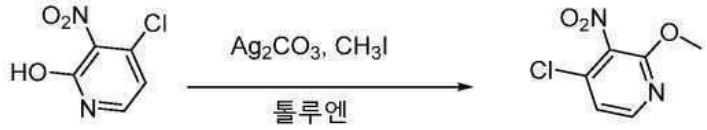
트랜스--N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((메틸아미노)메틸)사이클로프로판카르복스아미드 (70.0 mg, 0.17 mmol)를 다음 조건 (컬럼: CHIRAL ART Amylose-SA, 2 X 25 cm, 5 um; 이동상 A: Hex: DCM=3: 1 (0.5% 2M NH_3-MeOH) -- HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 20% B에서 19분 후 20% B로; 254 nm)에서 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1 (5.5 mg, 15%)을 백색 고체로 수득하고 N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2 (6.1 mg, 18%)를 백색 고체로 수득했다. 거울상이성질체 1과 2의 절대 입체화학은 할당되지 않았다. 상기 기재된 바와 같은 거울상이성질체 혼합물의 키랄 분리를 통해 얻을 수 있는 두 개의 거울상이성질체 구조는 표 1의 **화합물 240 및 241**로 나타내었다.

[3243] **N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1:** 체류 시간 1: 22.47분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =408.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.55 (s, 1H), 10.49 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.14 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.96 - 1.93 (m, 1H), 1.49 - 1.42 (m, 1H), 1.05 - 1.03 (m, 1H), 0.88 - 0.78 (m, 3H), 0.72 - 0.64 (m, 2H).

[3244] **N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-((메틸아미노)메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2:** 체류 시간 2: 26.92분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =408.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.55 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.07 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.14 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.95 - 3.91 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.97 - 1.91 (m, 1H), 1.49 - 1.42 (m, 1H), 1.05 - 1.02 (m, 1H), 0.81 - 0.74 (m, 3H), 0.70 - 0.64 (m, 2H).

[3245] ***실시예 S215: (1S,2S)-N-[3-(4-사이클로부톡시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1R,2R)-N-[3-(4-사이클로부톡시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 242 및 화합물 243)의 합성***

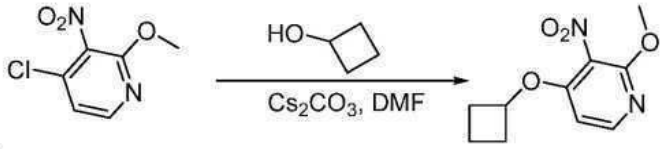
[3246] **단계 1: 4-클로로-2-메톡시-3-니트로피리딘의 합성**



[3247]

[3248] 톨루엔 (900.0 mL) 중 4-클로로-3-니트로피리딘-2-올 (30.0 g, 171.88 mmol)의 용액에 Ag_2CO_3 (71.1 g, 257.82 mmol) 및 CH_3I (48.8 g, 343.76 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/9, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여4-클로로-2-메톡시-3-니트로피리딘 (18.7 g, 58%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =189.0.

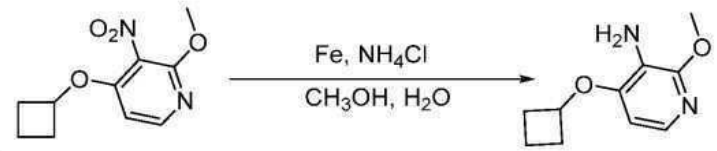
[3249] **단계 2: 4-사이클로부톡시-2-메톡시-3-니트로피리딘의 합성**



[3250]

[3251] DMF (600.0 mL) 중 4-클로로-2-메톡시-3-니트로피리딘 (18.7 g, 99.17 mmol)의 용액에 사이클로부탄올 (10.7 g, 148.75 mmol) 및 Cs_2CO_3 (48.5 g, 148.75 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/9, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-사이클로부톡시-2-메톡시-3-니트로피리딘 (13.8 g, 62%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =225.1

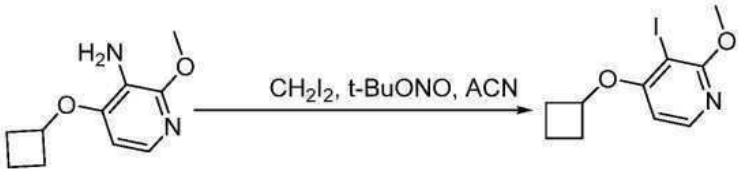
[3252] **단계 3: 4-사이클로부톡시-2-메톡시피리딘-3-아민의 합성**



[3253]

[3254] 메탄올/H_2O (100.0 mL/100 mL) 중 4-사이클로부톡시-2-메톡시-3-니트로피리딘 (13.8 g, 61.55 mmol)의 용액에 NH_4Cl (13.2 g, 246.19 mmol) 및 Fe (10.3 g, 184.64 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/10, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-사이클로부톡시-2-메톡시피리딘-3-아민 (8.5 g, 71%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =195.1.

[3255] **단계 4: 4-사이클로부톡시-3-요오도-2-메톡시피리딘의 합성**

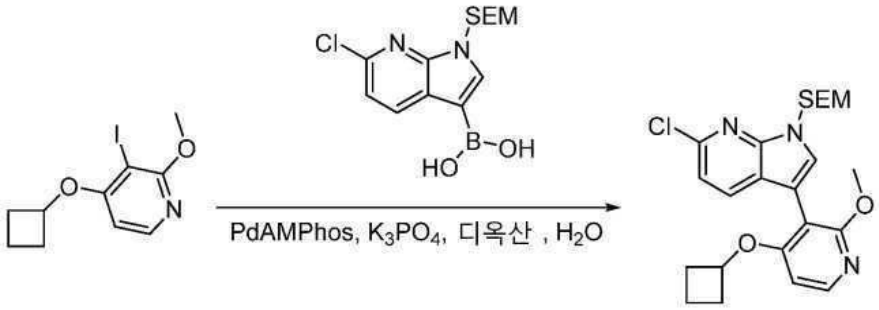


[3256]

[3257] CAN (300.0 mL) 중 4-사이클로부톡시-2-메톡시피리딘-3-아민 (8.5 g, 43.76 mmol)의 용액에 CH_2I_2 (11.7 g, 43.76 mmol) 및 t-$BuNO_2$ (20.3 g, 196.93 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교

반했다. 반응이 완료된 후, 반응을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/9, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여4-사이클로부톡시-3-요오도-2-메톡시피리딘 (4.2 g, 32%)을 갈색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =306.0.

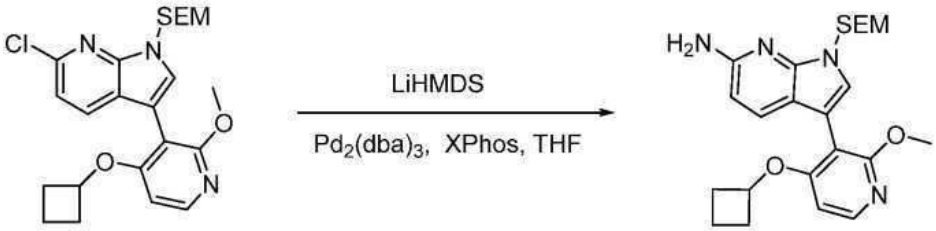
[3258] **단계 5: 3-(6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-사이클로부톡시-2-메톡시피리딘의 합성**



[3259]

[3260] 1,4-디옥산/ H_2O (100.0 mL/20.0 mL) 중 4-사이클로부톡시-3-요오도-2-메톡시피리딘 (2.1 g, 10.94 mmol)의 용액에 6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일보론산 (1.9 g, 5.77 mmol), K_3PO_4 (3.8 g, 17.30 mmol) 및 PdAMPhos (0.8 g, 1.15 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/9, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여3-(6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-사이클로부톡시-2-메톡시피리딘 (2.0 g, 73%)을 갈색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =460.2.

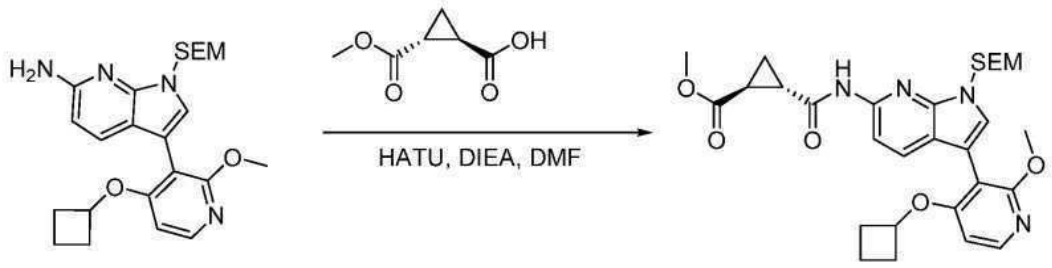
[3261] **단계 6: 3-(4-사이클로부톡시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민의 합성**



[3262]

[3263] THF (60.0 mL) 중 3-(6-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-사이클로부톡시-2-메톡시피리딘 (2.0 g, 4.35 mmol)의 용액에 $Pd_2(dba)_3$ (0.4 g, 0.44 mmol), XPhos (0.6 g, 1.30 mmol) 및 LiHMDS (13.0 mL, 1 mol/L)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 0℃에서 수성 NH_4Cl를 첨가하여 반응을 켄칭한 후 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/4, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(4-사이클로부톡시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (1.7 g, 89%)을 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =441.2.

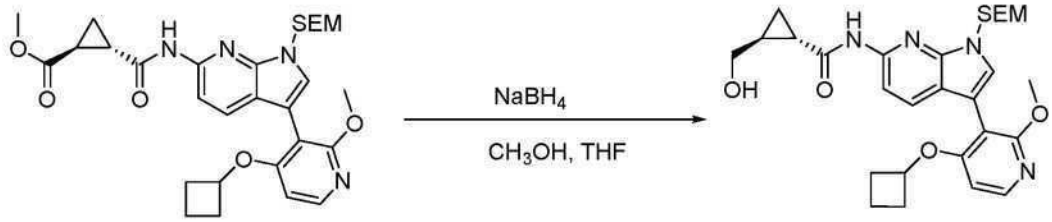
[3264] **단계 7: 메틸 트랜스-2-{[3-(4-사이클로부톡시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일}사이클로프로판-1-카르복실레이트의 합성**



[3265]

[3266] DMF (40.0 mL) 중 3-(4-사이클로부톡시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (1.7 g, 3.86 mmol)의 용액에 DIEA (2.5 g, 19.29 mmol), 트랜스-2-(메톡시카르보닐)사이클로프로판-1-카르복실산 (0.7 g, 4.63 mmol) 및 HATU (1.8 g, 4.63 mmol)를 0℃에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN/H_2O (7/1, v/v)를 사용한 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 트랜스-2-{[3-(4-사이클로부톡시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일}사이클로프로판-1-카르복실레이트 (853.0 mg, 46%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =567.3.

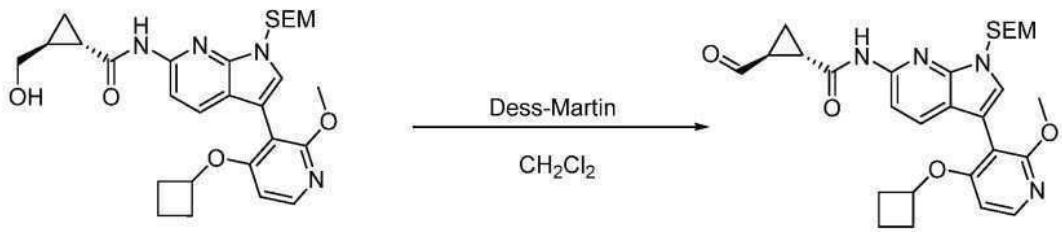
[3267] **단계 8: 트랜스-N-[3-(4-사이클로부톡시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[3268]

[3269] CH_3OH/THF (6.0 mL/9.0 mL) 중 메틸 트랜스-2-{[3-(4-사이클로부톡시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일}사이클로프로판-1-카르복실레이트 (800.0 mg, 1.41 mmol)의 용액에 $NaBH_4$ (534.1 mg, 14.12 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN/H_2O (6/1, v/v)를 사용한 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-[3-(4-사이클로부톡시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (651.4 mg, 86%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =539.3.

[3270] **단계 9: 트랜스-N-[3-(4-사이클로부톡시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**

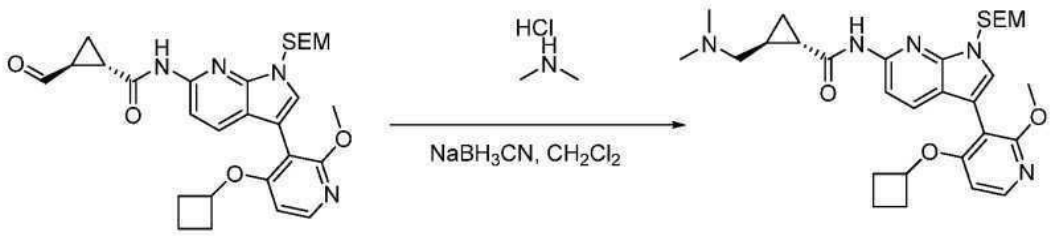


[3271]

[3272] CH_2Cl_2 (18.0 mL) 중 트랜스-N-[3-(4-사이클로부톡시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (600.0 mg, 1.11 mmol)의 용액에 Dess-Martin (708.6 mg, 1.67 mmol)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다.

반응이 완료된 후, 반응을 수성 $NaHCO_3$로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 트랜스-N-[3-(4-사이클로부톡시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드 (800.0 mg, 조질)를 백색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =537.2.

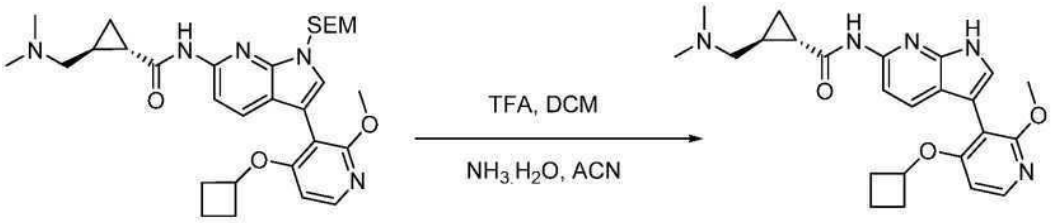
[3273] **단계 10: 트랜스-N-[3-(4-사이클로부톡시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[3274]

[3275] CH_2Cl_2 (15.0 mL) 중 트랜스-N-[3-(4-사이클로부톡시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드 (480.0 mg, 0.89 mmol)의 용액에 디메틸아민 하이드로클로라이드 (218.8 mg, 2.68 mmol) 및 $NaBH_3CN$ (168.6 mg, 2.68 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (6/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-[3-(4-사이클로부톡시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (400.0 mg, 79%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =566.3.

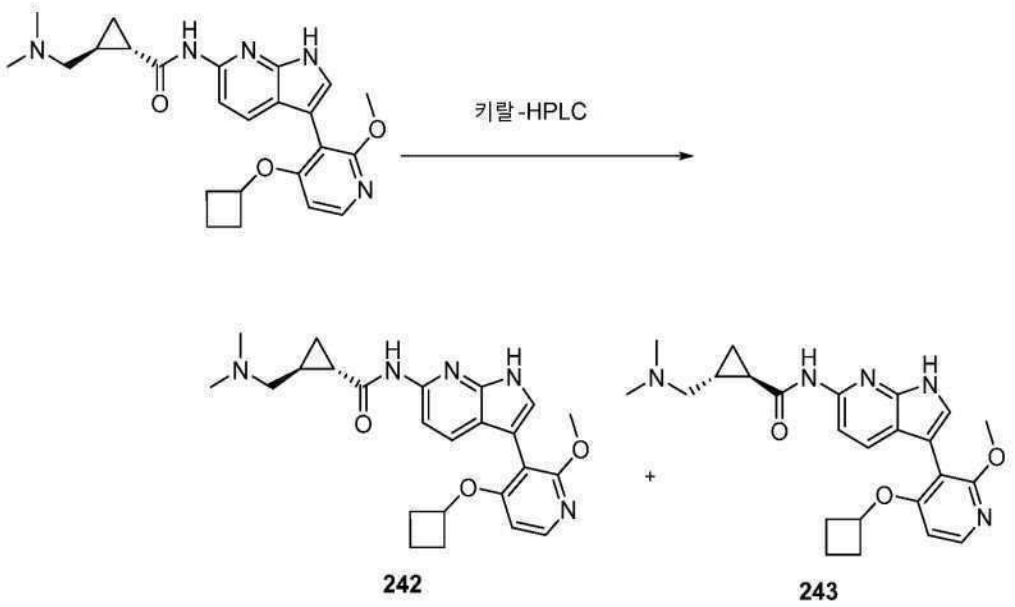
[3276] **단계 11: 트랜스-N-[3-(4-사이클로부톡시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[3277]

[3278] DCM (6.0 mL) 중 트랜스-N-[3-(4-사이클로부톡시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (400.0 mg, 0.71 mmol)의 용액에 TFA (6.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 혼합물을 감압 하에 증발시켰다. 상기 혼합물에 ACN/$NH_3.H_2O$ (6.0 mL/6.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN/H_2O (3/7, v/v)를 사용한 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-[3-(4-사이클로부톡시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (75.0 mg, 24%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =436.2.

[3279] **단계 12: (1S,2S)-N-[3-(4-사이클로부톡시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1R,2R)-N-[3-(4-사이클로부톡시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 242 및 화합물 243)의 합성**



[3280]

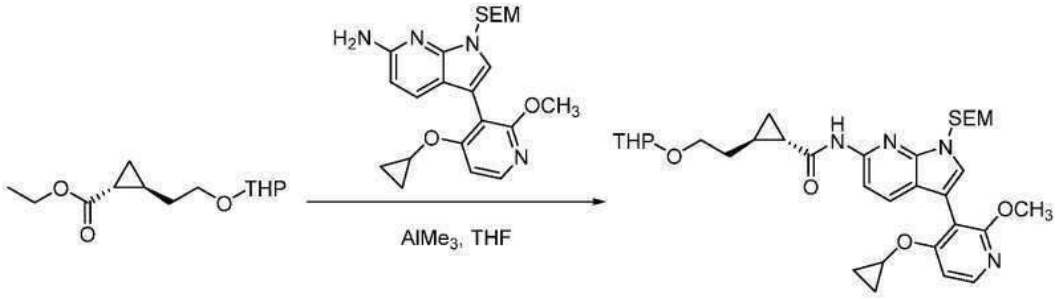
[3281] 생성물 트랜스-N-[3-(4-사이클로부톡시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 (75.0 mg, 0.17 mmol) 를 다음 조건 (컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SC, 2x25 cm, 5 μm; 이동상 A:Hex:DCM=3:1 (0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B:EtOH--HPLC; 유속:20 mL/분; 구배: 15% B에서 8분 후 15% B로; 파장: 220/254 nm)에서 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 N-[3-(4-사이클로부톡시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1 (7.2 mg, 19%)을 백색 고체로 수득하고 N-[3-(4-사이클로부톡시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2 (5.8 mg, 15%)를 백색 고체로 수득했다. 거울상이성질체 1과 2의 절대 입체화학은 할당되지 않았다. 상기 기재된 바와 같은 거울상이성질체 혼합물의 키랄 분리를 통해 얻을 수 있는 두 개의 거울상이성질체 구조는 표 1의 **화합물 242 및 243**로 나타내었다.

[3282] **N-[3-(4-사이클로부톡시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1:** 체류 시간 1(분): 5.14; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 436.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.52 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.80 - 4.76 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.43 - 2.37 (m, 2H), 2.33 - 2.28 (m, 1H), 2.20 - 2.15 (m, 6H), 1.98 - 1.91 (m, 4H), 1.77 - 1.74 (m, 1H), 1.65 - 1.60 (m, 1H), 1.37 - 1.28 (m, 1H), 1.09 - 1.01 (m, 1H), 0.72 - 0.68 (m, 1H).

[3283] **N-[3-(4-사이클로부톡시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-2-[(디메틸아미노)메틸]사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2:** 체류 시간 2(분): 6.57; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 436.2. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.53 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.79 - 4.76 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.43 - 2.37 (m, 2H), 2.32 - 2.27 (m, 1H), 2.20 - 2.15 (m, 6H), 1.98 - 1.89 (m, 4H), 1.76 - 1.74 (m, 1H), 1.65 - 1.60 (m, 1H), 1.36 - 1.24 (m, 1H), 1.07 - 1.02 (m, 1H), 0.73 - 0.68 (m, 1H).

[3284] ***실시예 S216: (1S,2R)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-(디메틸아미노)에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1R,2S)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-(디메틸아미노)에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 244 및 화합물 245)의 합성***

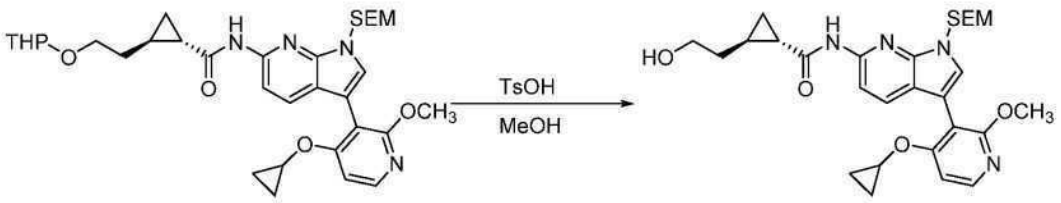
[3285] **단계 1: 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[3286]

[3287] THF (40.0 mL) 중 에틸 트랜스-2-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에틸)사이클로프로판-1-카르복실레이트 (0.9 g, 3.52 mmol) 및 3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (1.0 g, 2.34 mmol)의 혼합물에 $AlMe_3$ (3.5 mL, 2 mol/L)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 켄칭했다. 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (1.6 g, 87%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 623.3.

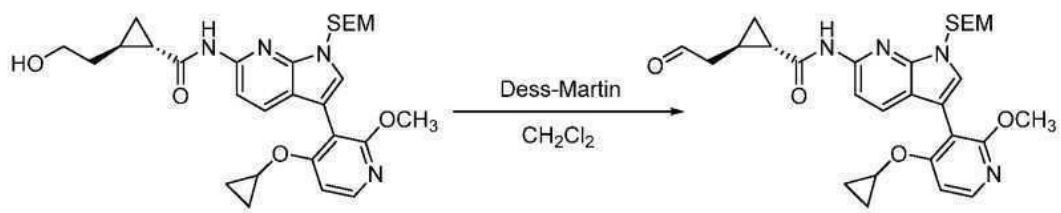
[3288] **단계 2: 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-하이드록시에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[3289]

[3290] MeOH (30.0 mL) 중 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (1.6 g, 2.57 mmol)의 용액에 TsOH (0.4 g, 2.57 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (5/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-하이드록시에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (450.0 mg, 32%)를 갈색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 539.3.

[3291] **단계 3: 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-옥소에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**

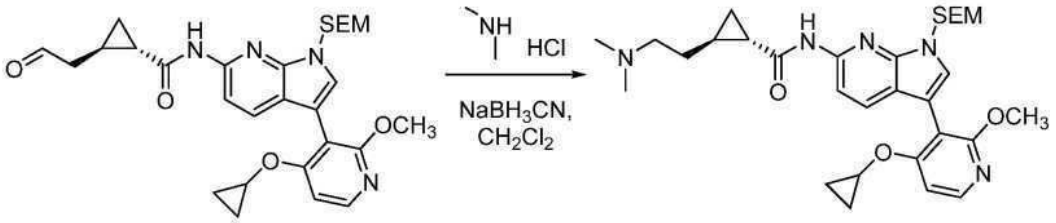


[3292]

[3293] CH_2Cl_2 (30.0 mL) 중 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-하이드록시에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (400.0 mg, 0.74 mmol)의 용액에 Dess-Martin (472.4 mg, 1.12 mmol)을 0℃에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 반응이 완

료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-옥소에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (400.0 mg, 조질)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =537.3.

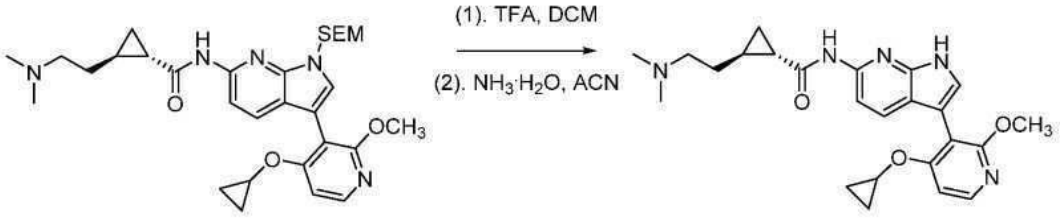
[3294] **단계 4: 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-(디메틸아미노)에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[3295]

[3296] CH_2Cl_2 (20.0 mL) 중 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-옥소에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (400.0 mg, 조질)의 용액에 디메틸아민 하이드로클로라이드 (182.3 mg, 2.24 mmol) 및 $NaBH_3CN$ (140.5 mg, 2.24 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 CH_3OH로 켄칭했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (5/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-(디메틸아미노)에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (90.0 mg, 21%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =566.3.

[3297] **단계 5: 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-(디메틸아미노)에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**

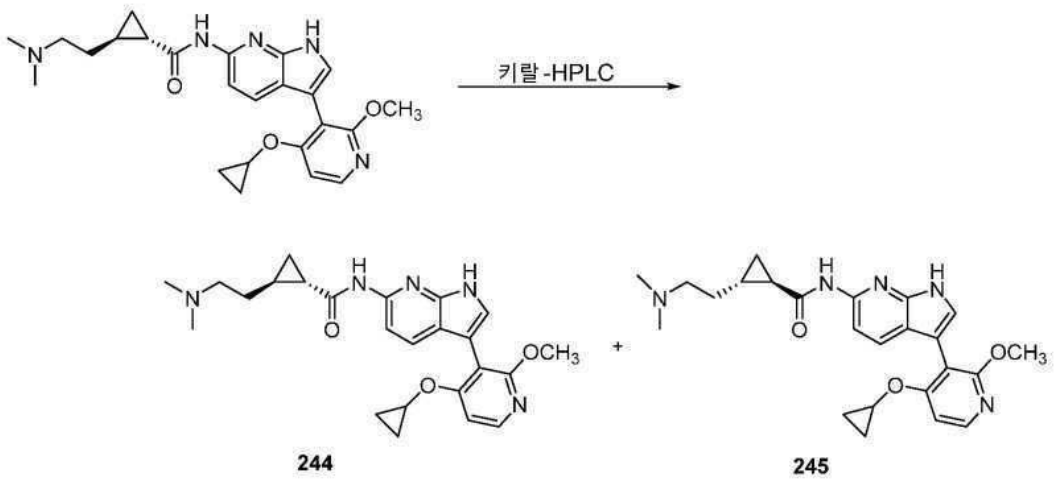


[3298]

[3299] CH_2Cl_2 (2.0 mL) 중 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-(디메틸아미노)에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (90.0 mg, 0.16 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (2.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3 \cdot H_2O$ (2.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (5/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-(디메틸아미노)에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (50.0 mg, 72%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =436.2.

[3300] **단계 6: (1S,2R)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-(디메틸아미노)에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1R,2S)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-(디메틸아미노)에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 244 및 화합물**

245)의 합성



[3301]

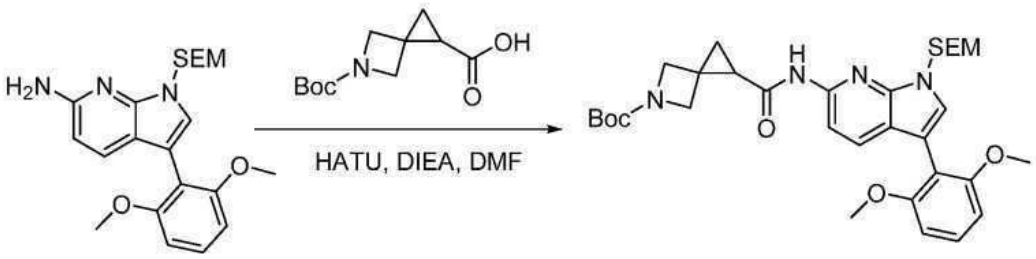
[3302] 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-(디메틸아미노)에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (50.0 mg, 0.11 mmol)의 생성물을 다음 조건 (컬럼: CHIRALPAK IE, 2X25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex (0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 12 mL/분; 구배: 50%에서 27분 후 50%로; 파장: 220/254 nm)에서 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-(디메틸아미노)에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1 (5.3 mg, 10%)을 백색 고체로 수득하고 N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-(디메틸아미노)에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2 (5.1 mg, 10%)를 백색 고체로 수득했다. 거울상이성질체 1과 2의 절대 입체화학은 할당되지 않았다. 상기 기재된 바와 같은 거울상이성질체 혼합물의 키랄 분리를 통해 얻을 수 있는 두 개의 거울상이성질체 구조는 표 1의 **화합물 244 및 245**로 나타내었다.

[3303] **N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-(디메틸아미노)에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1**: 체류 시간 1(분): 12.79; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =436.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.49 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.33 - 2.30 (m, 2H), 2.13 (s, 6H), 1.88 - 1.82 (m, 1H), 1.47 - 1.37 (m, 2H), 1.24 - 1.16 (m, 1H), 1.09 - 0.91 (m, 1H), 0.89 - 0.75 (m, 2H), 0.73 - 0.58 (m, 3H).

[3304] **N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-(디메틸아미노)에틸)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2:** 체류 시간 2(분): 18.32; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =436.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.49 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.99 - 3.93 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.34 - 2.31 (m, 2H), 2.13 (s, 6H), 1.89 - 1.84 (m, 1H), 1.47 - 1.35 (m, 2H), 1.24 - 1.16 (m, 1H), 1.12 - 1.00 (m, 1H), 0.86 - 0.73 (m, 2H), 0.68 - 0.64 (m, 3H).

[3305] ***실시예 S217: (1R)-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-5-메틸-5-아자스피로[2.3]헥산-1-카르복스아미드 및 (1S)-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-5-메틸-5-아자스피로[2.3]헥산-1-카르복스아미드 (화합물 246 및 화합물 247)의 합성***

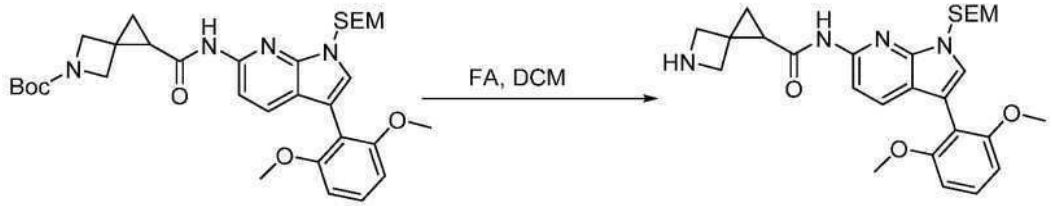
[3306] **단계 1: tert-부틸 1-{[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일}-5-아자스피로[2.3]헥산-5-카르복실레이트의 합성**



[3307]

[3308] DMF (30.0 mL) 중 3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (1.8 g, 4.41 mmol)의 용액에 5-(tert-부톡시카르보닐)-5-아자스피로[2.3]헥산-1-카르복실산 (1.0 g, 4.41 mmol), DIEA (2.3 g, 17.64 mmol) 및 HATU (2.4 g, 6.17 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (3/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 1-{[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일}-5-아자스피로[2.3]헥산-5-카르복실레이트 (2.2 g, 83%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =609.3.

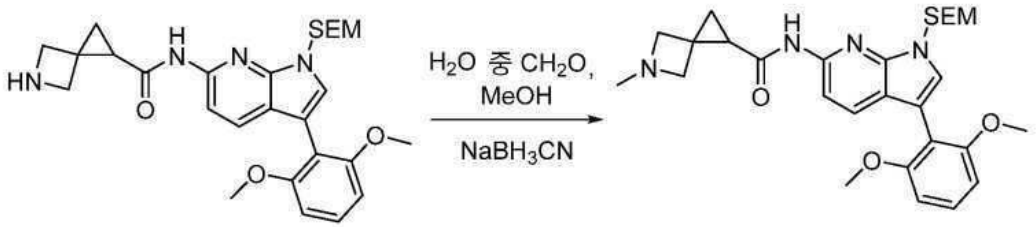
[3309] **단계 2: N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-5-아자스피로[2.3]헥산-1-카르복스아미드의 합성**



[3310]

[3311] DCM (10.0 mL) 중 tert-부틸 1-{[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]카르바모일}-5-아자스피로[2.3]헥산-5-카르복실레이트 (1.0 g, 1.64 mmol)의 용액에 HCOOH (20.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 물로 희석했다. 수성 $NaHCO_3$를 사용하여 혼합물의 pH 값을 8로 조정했다. 생성된 혼합물을 DCM으로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (4/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-5-아자스피로[2.3]헥산-1-카르복스아미드 (0.4 g, 45%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =509.3.

[3312] **단계 3: N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-5-메틸-5-아자스피로[2.3]헥산-1-카르복스아미드의 합성**

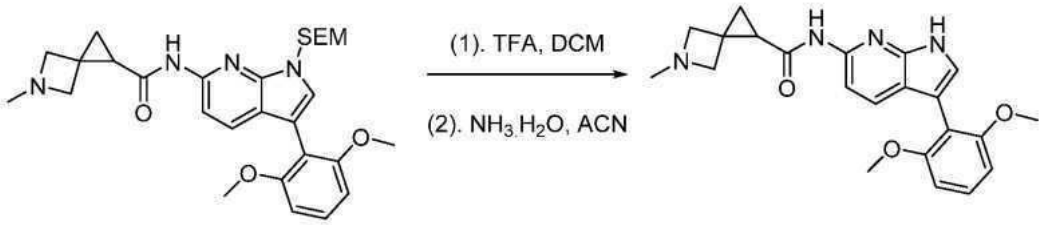


[3313]

[3314] CH_3OH (20.0 mL) 중 N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-5-아자스피로[2.3]헥산-1-카르복스아미드 (550.0 mg, 1.08 mmol)의 용액에 H_2O 중 HCHO의 용액 (1.1 mL, 37%)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반했다. 그 다음 $NaBH_3CN$ (203.8 mg, 3.24 mmol)를

혼합물에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 아세토니트릴/물 (2/3, v/v)을 사용한 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-5-메틸-5-아자스피로[2.3]헥산-1-카르복스아미드 (130.0 mg, 23%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =523.3.

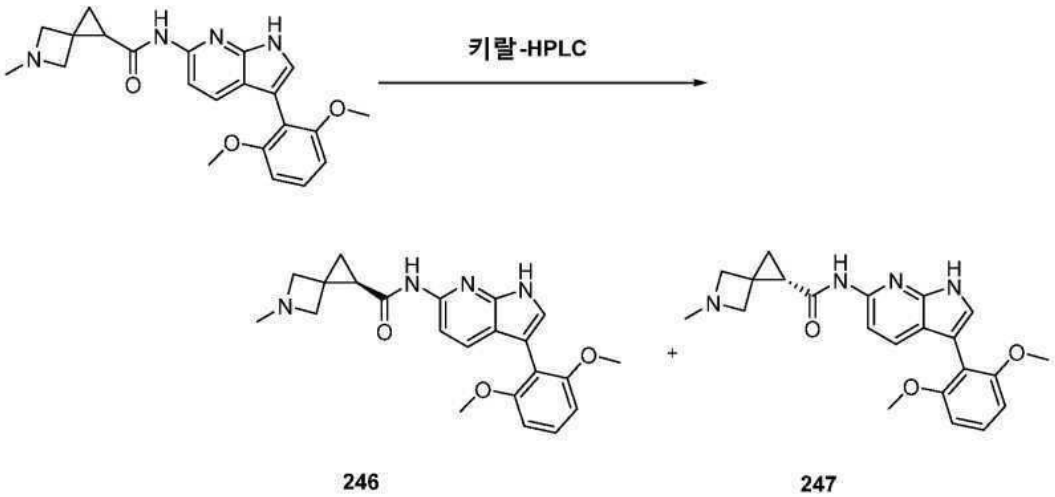
[3315] **단계 4: N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-5-메틸-5-아자스피로[2.3]헥산-1-카르복스아미드의 합성**



[3316]

[3317] DCM (10.0 mL) 중 N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-5-메틸-5-아자스피로[2.3]헥산-1-카르복스아미드 (176.0 mg, 0.34 mmol)의 용액에 TFA (10.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 상기 혼합물에 CH_3CN (6.0 mL) 및 $NH_3.H_2O$ (6.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_3CN/H_2O (2/3, v/v)를 사용한 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-5-메틸-5-아자스피로[2.3]헥산-1-카르복스아미드 (130.0 mg, 98%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =393.2.

[3318] **단계 5: (1R)-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-5-메틸-5-아자스피로[2.3]헥산-1-카르복스아미드 및 (1S)-N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-5-메틸-5-아자스피로[2.3]헥산-1-카르복스아미드 (화합물 246 및 화합물 247)의 합성**



[3319]

[3320] 라세미체 N-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-5-메틸-5-아자스피로[2.3]헥산-1-카르복스아미드 (130.0 mg, 0.33 mmol)를 다음 조건 (컬럼: CHIRALPAK IG, 2x25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=1: 1 (0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 17 mL/분; 구배: 50% B에서 14.5분 후 50% B로; 파장: 220/254 nm)에서 키랄-Prep-HPLC로 분리하여 N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-5-메틸-5-아자스피로[2.3]헥산-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1 (13.5 mg, 13%)을 황색 고체로 수득하고 N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-5-메틸-5-아자스피로[2.3]헥산-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2 (14.0 mg, 12%)를 백색 고체로 수득했다. 거울상이성질체 1과 2의 절대 입체화학은 할당되지 않았다. 상

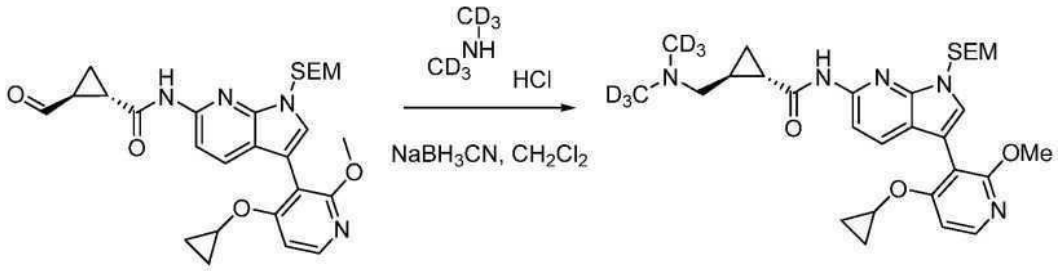
기 기재된 바와 같은 거울상이성질체 혼합물의 키랄 분리를 통해 얻을 수 있는 두 개의 거울상이성질체 구조는 표 1의 **화합물 246 및 247**로 나타내었다.

[3321] **N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-5-메틸-5-아자스피로[2.3]헥산-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1:** 체류 시간 1: 4.65분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$=393.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.41 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 2H), 6.76 - 6.72 (m, 2H), 3.67 (s, 6H), 3.36 - 3.24 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.13 - 2.10 (m, 1H), 1.10 - 1.04 (m, 2H).

[3322] **N-[3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]-5-메틸-5-아자스피로[2.3]헥산-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2:** 체류 시간 2: 10.92분; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$= 393.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.41 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 6.76 - 6.70 (m, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.34 - 3.21 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.15 - 2.02 (m, 1H), 1.12 - 1.03 (m, 2H).

[3323] ***실시예 S218: (1R,2R)-2-((비스(메틸-d3)아미노)메틸)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1S,2S)-2-((비스(메틸-d3)아미노)메틸)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 248 및 화합물 249)의 합성***

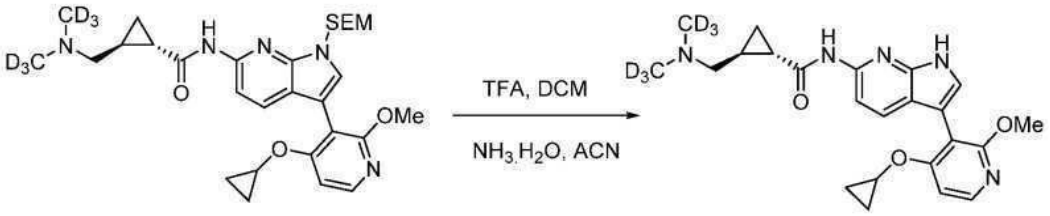
[3324] **단계 1: 트랜스-2-((비스(메틸-d3)아미노)메틸)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[3325]

[3326] CH_2Cl_2 (20.0 mL) 중 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-포르밀사이클로프로판-1-카르복스아미드 (670.0 mg, 1.28 mmol)의 용액에 디메틸-D6-아민 하이드로클로라이드 (336.8 mg, 3.85 mmol) 및 $NaBH_3CN$ (241.7 mg, 3.87 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응을 H_2O로 켄칭하고 디클로로메탄으로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 H_2O/CH_3CN (3/7, v/v)를 사용한 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-2-((비스(메틸-d3)아미노)메틸)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (200.0 mg, 27%)를 녹색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =558.3.

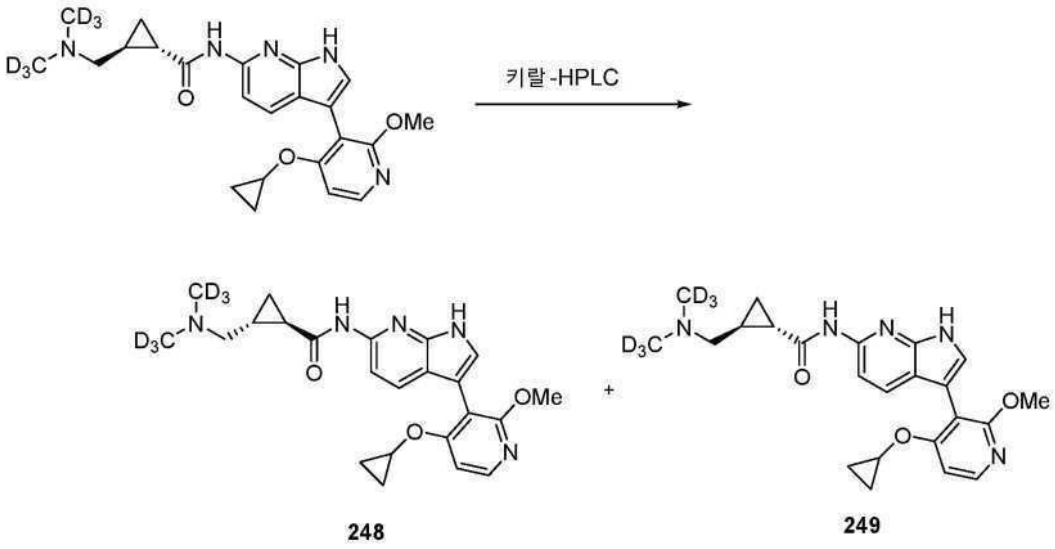
[3327] **단계 2: 트랜스-2-((비스(메틸-d3)아미노)메틸)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[3328]

[3329] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 트랜스-2-((비스(메틸-d3)아미노)메틸)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (300.0 mg, 0.54 mmol)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (5.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 H_2O/CH_3CN (1/1, v/v)를 사용한 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-2-((비스(메틸-d3)아미노)메틸)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (190.0 mg, 82%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): [M+H]+ =428.3.

[3330] **단계 3: (1R,2R)-2-((비스(메틸-d3)아미노)메틸)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1S,2S)-2-((비스(메틸-d3)아미노)메틸)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 248 및 화합물 249)의 합성**



[3331]

[3332] 생성물 트랜스-2-((비스(메틸-d3)아미노)메틸)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (190.0 mg, 0.34 mmol)를 다음 조건 (컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SC, 2X25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex (0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: MeOH: EtOH= 1: 1--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 20%에서 17분 후 20%로; 파장: 220/254 nm)에서 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 2-((비스(메틸-d3)아미노)메틸)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1 (44.7 mg, 60%)을 백색 고체로 수득하고 2-((비스(메틸-d3)아미노)메틸)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2 (30.1 mg, 40%)를 백색 고체로 수득했다. 거울상이성질체 1과 2의 절대 입체화학은 할당되지 않았다. 상기 기재된 바와 같은 거울상이성질체 혼합물의 키랄 분리를 통해 얻을 수 있는 두 개의 거울상이성질체 구조는 표 1의 **화합물 248 및 249**로 나타내었다.

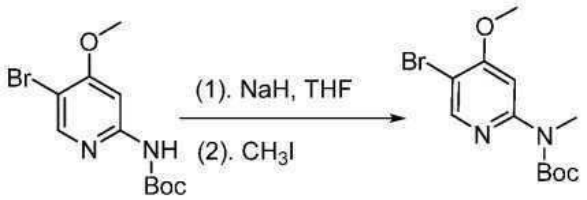
[3333] **2-((비스(메틸-d3)아미노)메틸)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-**

일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1: 체류 시간 1 (분): 11.48; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =428.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.50 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.07 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.94 - 3.91 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.32 - 2.28 (m, 1H), 2.21 - 2.16 (m, 1H), 1.91 - 1.89 (m, 1H), 1.38 - 1.30 (m, 1H), 1.07 - 1.03 (m, 1H), 0.87 - 0.76 (m, 2H), 0.73 - 0.64 (m, 3H).

[3334] **2-((비스(메틸-d3)아미노)메틸)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2:** 체류 시간 2 (분): 15.63; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =428.4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.50 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.07 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.29 - 2.25 (m, 1H), 2.18 - 2.13 (m, 1H), 1.90 - 1.88 (m, 1H), 1.37 - 1.32 (m, 1H), 1.08 - 1.02 (m, 1H), 0.81 - 0.76 (m, 2H), 0.71 - 0.63 (m, 3H).

[3335] ***실시예 S219: N-[3-[4-메톡시-6-(메틸아미노)피리딘-3-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 250)의 합성***

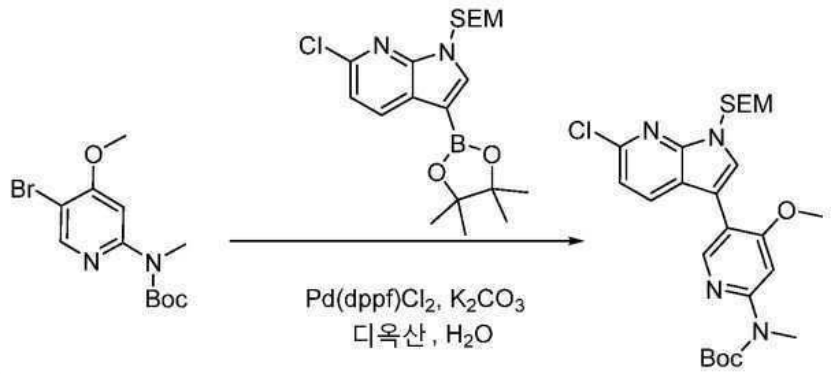
[3336] **단계 1: tert-부틸 N-(5-브로모-4-메톡시피리딘-2-일)-N-메틸카르바메이트의 합성**



[3337]

[3338] THF (20.0 mL) 중 tert-부틸 N-(5-브로모-4-메톡시피리딘-2-일)카르바메이트 (635.0 mg, 2.10 mmol)의 용액에 NaH (251.3 mg, 60%)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 N_2 하에 교반했다. 그 다음 요오드화메틸 (1.5 g, 10.47 mmol)을 혼합물에 0℃에서 N_2 하에 적가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 N-(5-브로모-4-메톡시피리딘-2-일)-N-메틸카르바메이트 (500.0 mg, 75%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =317.0.

[3339] **단계 2: tert-부틸 N-[5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-메톡시피리딘-2-일]-N-메틸카르바메이트의 합성**

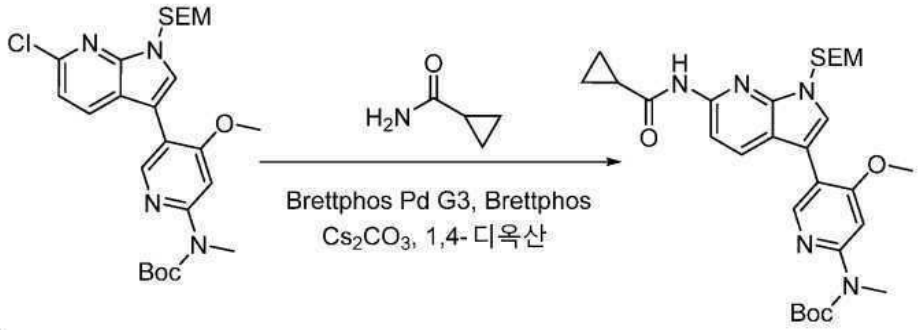


[3340]

[3341] 디옥산/H_2O (10.0 mL/2.0 mL) 중 tert-부틸 N-(5-브로모-4-메톡시피리딘-2-일)-N-메틸카르바메이트 (460.0 mg, 1.45 mmol)의 용액에 6-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (592.9 mg, 1.45 mmol), K_2CO_3 (601.3 mg, 4.35 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (118.4 mg,

0.15 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 반응을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (2/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 N-[5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-메톡시피리딘-2-일]-N-메틸카르바메이트 (278.0 mg, 37%)를 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =519.2.

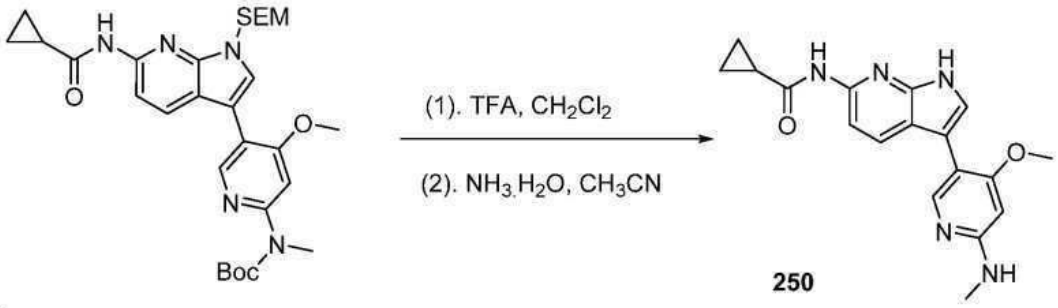
[3342] **단계 3: tert-부틸 (5-(6-(사이클로프로판카르복스아미도)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-메톡시피리딘-2-일)(메틸)카르바메이트의 합성**



[3343]

[3344] 1,4-디옥산 (8.0 mL) 중 tert-부틸 N-[5-(6-클로로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-메톡시피리딘-2-일]-N-메틸카르바메이트 (258.0 mg, 0.50 mmol)의 용액에 사이클로프로판카르복스아미드 (211.5 mg, 2.49 mmol), BrettPhos (53.4 mg, 0.10 mmol), Cs_2CO_3 (485.8 mg, 1.49 mmol) 및 BrettPhos Pd G3 (45.1 mg, 0.05 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 마이크로파를 사용하여 120℃에서 1.5시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (2/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 (5-(6-(사이클로프로판카르복스아미도)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-메톡시피리딘-2-일)(메틸)카르바메이트 (168.0 mg, 72%)를 백색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =568.3.

[3345] **단계 4: N-[3-[4-메톡시-6-(메틸아미노)피리딘-3-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (화합물 250)의 합성**



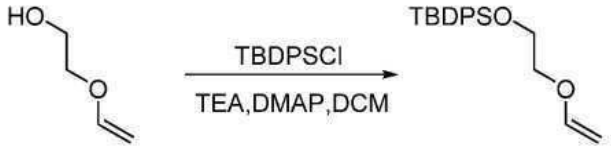
[3346]

[3347] DCM (3.0 mL) 중 tert-부틸 N-[5-(6-사이클로프로판아미도-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-메톡시피리딘-2-일]-N-메틸카르바메이트 (168.0 mg, 0.30 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (3.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3.H_2O$ (3.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 다음 조건 컬럼: (XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150 mm, 5 um; 이동상 A:물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B:ACN; 유속:60

mL/분; 구배:23% B에서 7분 후 53% B로; 254 nm)에서 Prep-HPLC로 정제하여 N-[3-[4-메톡시-6-(메틸아미노)피리딘-3-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]사이클로프로판카르복스아미드 (16.1 mg, 16%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =338.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.39 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 2H), 7.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.38 - 6.34 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.81 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 0.82 - 0.74 (m, 4H).

[3348] ***실시예 S220: (1R,2R)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-(디메틸아미노)에톡시)사이클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1S,2S)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-(디메틸아미노)에톡시)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 251 및 화합물 252)의 합성***

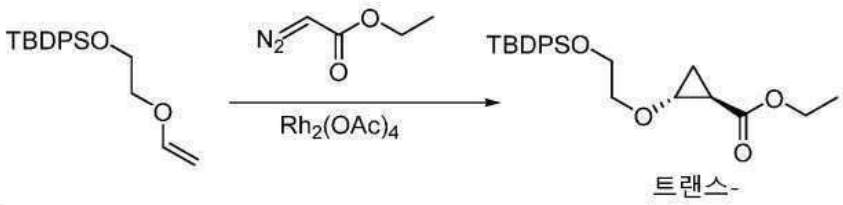
[3349] **단계 1: tert-부틸디페닐(2-(비닐옥시)에톡시)실란의 합성**



[3350]

[3351] DCM (200.0 mL) 중 2-(비닐옥시)에탄-1-올 (20.0 g, 227.0 mmol)의 용액에 TEA (68.9 g, 681.00 mmol), DMAP (2.8 g, 22.70 mmol) 및 tert-부틸클로로디페닐실란 (74.9 g, 272.40 mmol)을 실온에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸디페닐(2-(비닐옥시)에톡시)실란 (40.0 g, 53%)을 황색 오일로 수득했다.

[3352] **단계 2: 에틸 (트랜스)-2-(2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에톡시)사이클로프로판-1-카르복실레이트의 합성**



[3353]

[3354] tert-부틸디페닐(2-(비닐옥시)에톡시)실란 (5.0 g, 15.31 mmol) 중 $Rh_2(OAc)_4$ (0.2 g, 0.46 mmol)의 혼합물에 에틸 2-디아조아세테이트 (8.7 g, 76.57 mmol)를 실온에서 N_2 하에 10시간 동안 적가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸 (트랜스)-2-(2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에톡시)사이클로프로판-1-카르복실레이트 (2.3 g, 36%)를 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 413.2.

[3355] **단계 3: 에틸 (트랜스)-2-(2-하이드록시에톡시)사이클로프로판-1-카르복실레이트의 합성**

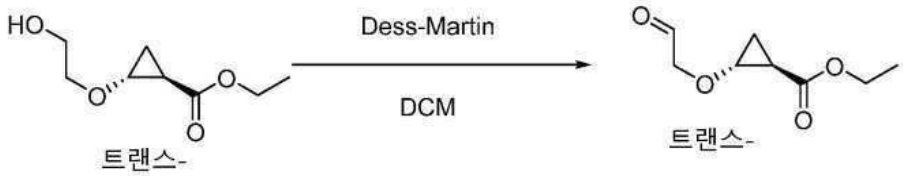


[3356]

[3357] DMF (20.0 mL) 중 에틸 (트랜스)-2-(2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에톡시)사이클로프로판-1-카르복실레이트

(2.2 g, 5.33 mmol)의 용액에 TEA (1.6 g, 16.00 mmol) 및 TBAF (4.2 g, 16.00 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 에틸 (트랜스)-2-(2-하이드록시에톡시)사이클로프로판-1-카르복실레이트 (1.3 g, 조질)를 무색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 175.1.

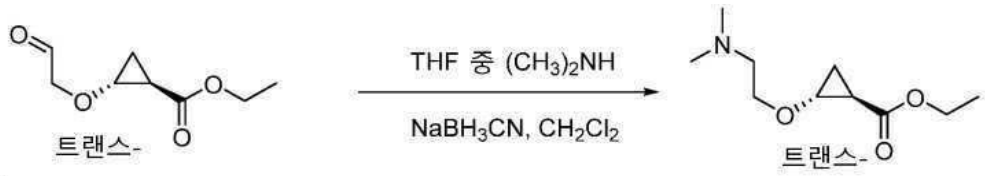
[3358] **단계 4: 에틸 (트랜스)-2-(2-옥소에톡시)사이클로프로판-1-카르복실레이트의 합성**



[3359]

[3360] CH_2Cl_2 (30.0 mL) 중 에틸 (트랜스)-2-(2-하이드록시에톡시)사이클로프로판-1-카르복실레이트 (1.2 g, 조질)의 용액에 Dess-Martin (4.4 g, 10.33 mmol)을 0℃에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축하여 에틸 (트랜스)-2-(2-옥소에톡시)사이클로프로판-1-카르복실레이트 (1.1 g, 조질)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =173.1.

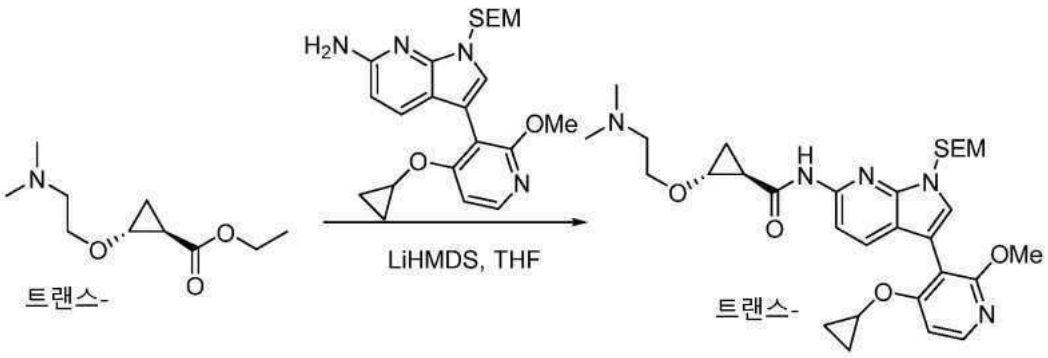
[3361] **단계 5: 에틸 (트랜스)-2-(2-(디메틸아미노)에톡시)사이클로프로판-1-카르복실레이트의 합성**



[3362]

[3363] CH_2Cl_2 (20.0 mL) 중 에틸 (트랜스)-2-(2-옥소에톡시)사이클로프로판-1-카르복실레이트 (1.1 g, 조질)의 용액에 THF 중 $(CH_3)_2NH$ (9.6 mL, 2 mol/L) 및 $NaBH_3CN$ (1.2 g, 19.17 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 CH_3OH로 켄칭했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸 (트랜스)-2-(2-(디메틸아미노)에톡시)사이클로프로판-1-카르복실레이트 (300.0 mg, 23%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =202.1.

[3364] **단계 6: (트랜스)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-(디메틸아미노)에톡시)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**

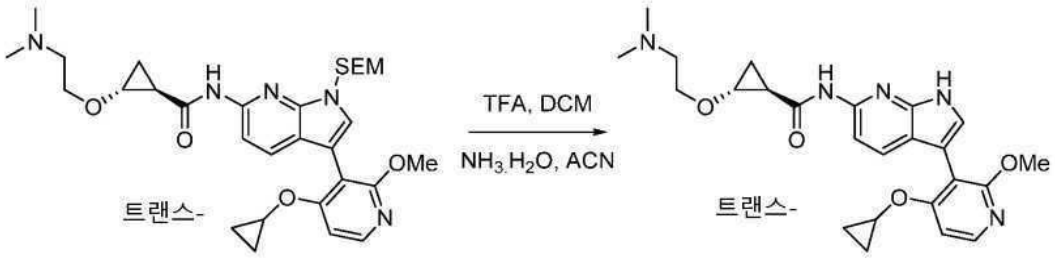


[3365]

[3366] THF (20.0 mL) 중 에틸 (트랜스)-2-(2-(디메틸아미노)에톡시)사이클로프로판-1-카르복실레이트 (471.8 mg, 2.34 mmol)의 용액에 3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤

로[2,3-b]피리딘-6-아민 (500.0 mg, 1.17 mmol) 및 LiHMDS (3.5 mL, 1 mol/L)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (트랜스)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-(디메틸아미노)에톡시)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (180.0 mg, 26%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 582.3.

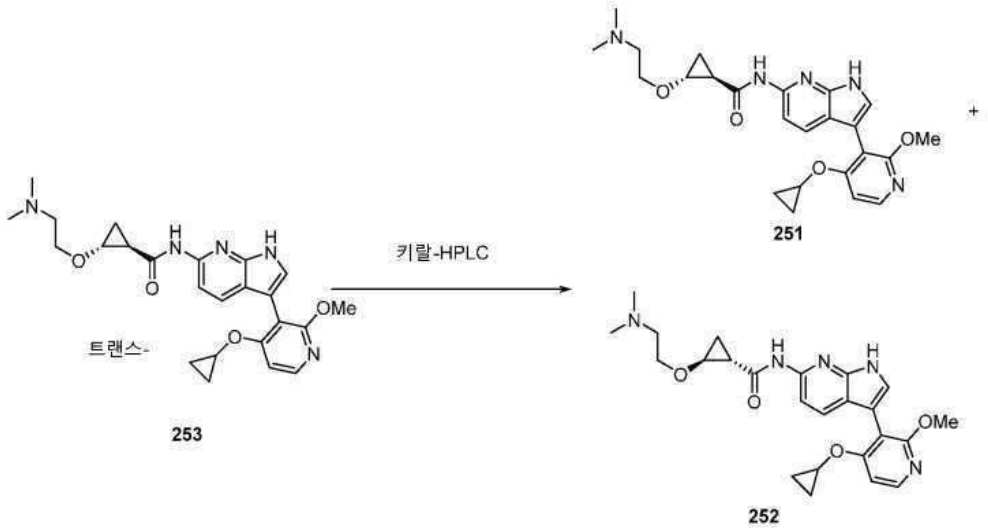
[3367] **단계 7: 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-(디메틸아미노)에톡시)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[3368]

[3369] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 (트랜스)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-(디메틸아미노)에톡시)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (500.0 mg, 0.86 mmol)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (5.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3 \cdot H_2O$ (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 H_2O/CH_3OH (2/3, v/v)를 사용한 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-(디메틸아미노)에톡시)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (220.0 mg, 56%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 452.2.

[3370] **단계 8: (1R,2R)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-(디메틸아미노)에톡시)사이클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1S,2S)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-(디메틸아미노)에톡시)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 251 및 252)의 합성**



[3371]

[3372] 트랜스-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-(디메틸아미노)에

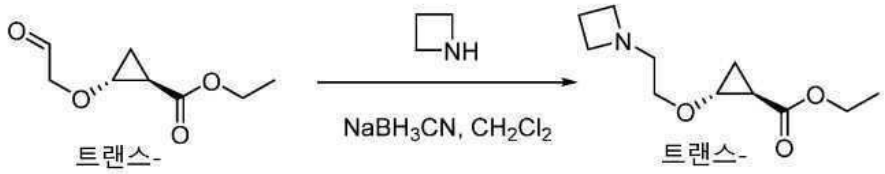
톡시)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (220.0 mg, 0.49 mmol)의 생성물을 다음 조건 (컬럼: CHIRALPAK IG, 2 X25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex (0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: MeOH: EtOH= 1:1--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 80%에서 21분 후 80%로; 파장: 220/254 nm; RT1(분): 10.36; RT2(분): 15.92)에서 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-(디메틸아미노)에톡시)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1 (RT1: 10.36분, 58.7 mg, 53%)을 백색 고체로 수득하고 N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-(디메틸아미노)에톡시)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2 (RT2: 15.92분, 57.5 mg, 52%)를 백색 고체로 수득했다. 거울상이성질체 1과 2의 절대 입체화학은 할당되지 않았다. 상기 기재된 바와 같은 거울상이성질체 혼합물의 키랄 분리를 통해 얻을 수 있는 두 개의 거울상이성질체 구조는 표 1의 **화합물 251 및 252**로 나타내었다.

[3373] **N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-(디메틸아미노)에톡시)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1**: RT1(분): 10.36; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =452.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.53 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.95 - 3.91 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.64 - 3.52 (m, 3H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.22 - 2.18 (m, 7H), 1.16 - 1.13 (m, 2H), 0.82 - 0.78 (m, 2H), 0.68 - 0.59 (m, 2H).

[3374] **N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-2-(2-(디메틸아미노)에톡시)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2**: RT2(분): 15.92; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =452.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.53 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.95 - 3.91 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.63 - 3.52 (m, 3H), 2.49 - 2.47 (m, 2H), 2.21 - 2.15 (m, 7H), 1.16 - 1.13 (m, 2H), 0.82 - 0.73 (m, 2H), 0.68 - 0.59 (m, 2H).

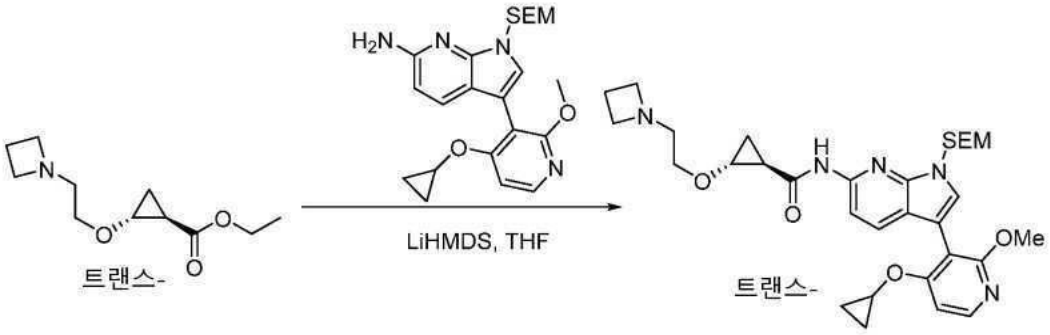
[3375] ***실시예 S221: (1R,2R)-2-(2-(아제티딘-1-일)에톡시)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1S,2S)-2-(2-(아제티딘-1-일)에톡시)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 254 및 화합물 255)의 합성***

[3376] **단계 1: 에틸 (트랜스)-2-(2-(아제티딘-1-일)에톡시)사이클로프로판-1-카르복실레이트의 합성**

[3377] 

[3378] CH_2Cl_2 (20.0 mL) 중 에틸 (트랜스)-2-(2-옥소에톡시)사이클로프로판-1-카르복실레이트 (1.1 g, 6.39 mmol)의 용액에 아제티딘 (1.1 g, 19.17 mmol) 및 $NaBH_3CN$ (1.2 g, 19.17 mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 CH_3OH로 켄칭했다. 생성된 혼합물을 감압하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸 (트랜스)-2-(2-(아제티딘-1-일)에톡시)사이클로프로판-1-카르복실레이트 (500.0 mg, 36%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =214.1.

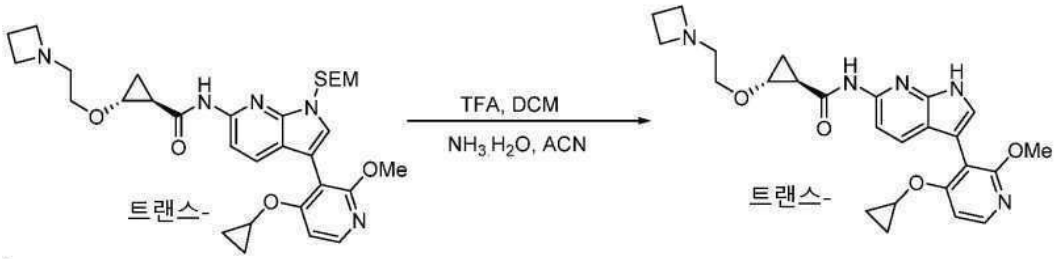
[3379] **단계 2: (트랜스)-2-(2-(아제티딘-1-일)에톡시)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[3380]

[3381] THF (20.0 mL) 중 에틸 (트랜스)-2-(2-(아제티딘-1-일)에톡시)사이클로프로판-1-카르복실레이트 (440.0 mg, 2.06 mmol)의 용액에 3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민 (220.0 mg, 0.52 mmol) 및 LiHMDS (1.6 mL, 1 mol/L)를 0℃에서 N_2 하에 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH (10/1, v/v)를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (트랜스)-2-(2-(아제티딘-1-일)에톡시)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (130.0 mg, 42%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 594.3.

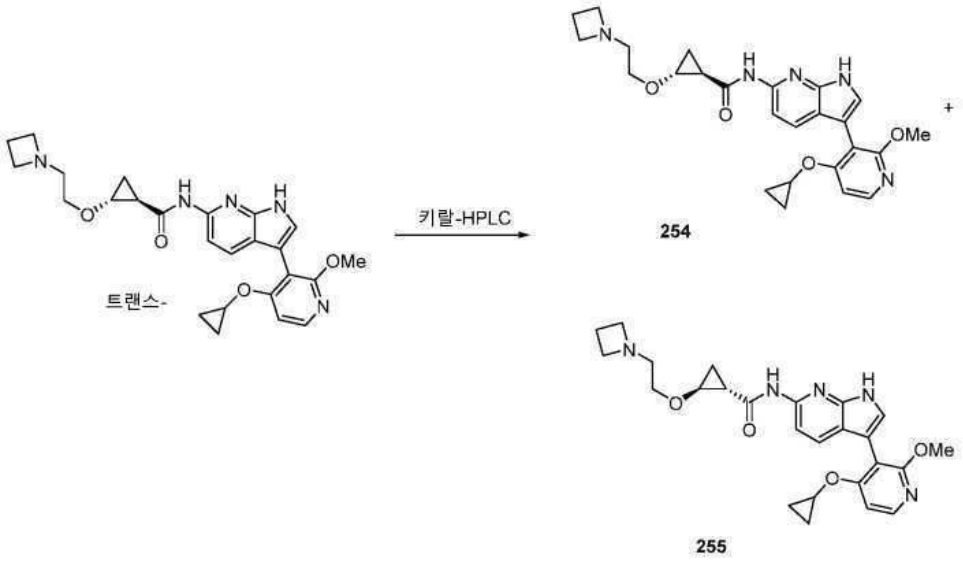
[3382] **단계 3: 트랜스-2-(2-(아제티딘-1-일)에톡시)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드의 합성**



[3383]

[3384] CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 (트랜스)-2-(2-(아제티딘-1-일)에톡시)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (180.0 mg, 0.30 mmol)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. CH_3CN (5.0 mL) 중 잔류물에 $NH_3 \cdot H_2O$ (5.0 mL)를 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H_2O로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 H_2O/CH_3CN (3/2, v/v)를 사용한 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스-2-(2-(아제티딘-1-일)에톡시)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (49.0 mg, 34%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 464.2.

[3385] **단계 4: (1R,2R)-2-(2-(아제티딘-1-일)에톡시)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1S,2S)-2-(2-(아제티딘-1-일)에톡시)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 254 및 화합물 255)의 합성**



[3386]

[3387] 트랜스-2-(2-(아제티딘-1-일)에톡시)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 (48.0 mg, 0.10 mmol)의 생성물을 다음 조건 (컬럼: CHIRALPAK IG, 2X 25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex (0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH: DCM=1: 1--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 45% B에서 24.5분 후 45% B로; 파장: 220/254 nm; RT1(분): 9.43; RT2(분): 17.99)에서 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 2-(2-(아제티딘-1-일)에톡시)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1 (12.8 mg, 53%)을 백색 고체로 수득하고 2-(2-(아제티딘-1-일)에톡시)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2 (11.6 mg, 48%)를 백색 고체로 수득했다. 거울상이성질체 1과 2의 절대 입체화학은 할당되지 않았다. 상기 기재된 바와 같은 거울상이성질체 혼합물의 키랄 분리를 통해 얻을 수 있는 두 개의 거울상이성질체 구조는 표 1의 **화합물 254 및 255**로 나타내었다.

[3388] **2-(2-(아제티딘-1-일)에톡시)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 1**: RT1(분): 9.43; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =464.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.54 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.08 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.94 - 3.92 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.58 - 3.45 (m, 4H), 3.19 - 3.13 (m, 4H), 2.24 - 2.18 (m, 1H), 1.99 - 1.92 (m, 2H), 1.14 - 1.11 (m, 2H), 0.81 - 0.77 (m, 2H), 0.67 - 0.63 (m, 2H).

[3389] **2-(2-(아제티딘-1-일)에톡시)-N-(3-(4-사이클로프로폭시-2-메톡시피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)사이클로프로판-1-카르복스아미드 거울상이성질체 2:** RT2(분): 17.99; LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =464.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.54 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.08 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.94 - 3.92 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.52 - 3.44 (m, 3H), 3.18 - 3.11 (m, 4H), 2.24 - 2.18 (m, 1H), 1.98 - 1.91 (m, 2H), 1.14 - 1.11 (m, 2H), 0.81 - 0.77 (m, 2H), 0.74 - 0.64 (m, 2H).

[3390] *생물학적 실시예*

[3391] *K562 및 HL60 세포 증식 검정*

[3392] 10% FBS를 첨가한 Iscove의 변형 둘베코 배지(Modified Dulbecco's Media, IMDM)에서 배양한 K562 및 HL60 세포를 50 내지 80% 농도에서 수확하여 384웰 조직 배양 플레이트에 웰당 2,000세포 (K562) 또는 웰당 1,500세포 (HL60)로 플레이트화했다. 웰의 하위 집합에는 배지만 포함되어 있다 (저대조군, LC). 화합물을 DMSO에 연속 희석했다. Echo 550 액체 처리기 (Labcyte)를 사용하여 각 웰에 40 nL의 화합물 또는 DMSO만 (고대조군, HC)을 첨가했다. 배양 접시를 5% CO_2가 있는 37℃ 인큐베이터에 72시간 동안 두었다. 세포 내 ATP 농도의 발광 기반 측정을 통해 대사 활성 세포를 상대 정량화할 수 있는 CellTiter-Glo 발광 세포 생존 검정법 (Promega)을 사용하여 세포 생존율을 측정했다. 간단히 말해서, 인큐베이터에서 플레이트를 꺼내 실온에서 15분 동안 평형화시킨

후 40 μL의 CellTiter-Glo 시약을 추가했다. 그런 다음 플레이트를 실온에서 30분간 인큐베이션했다. 발광은 EnSpire 플레이트 판독기 (Perkin Elmer)를 사용하여 측정했다. 위에서 언급한 바와 같이, DMSO만 또는 세포가 없는 배지가 있는 웰의 발광 값을 각각 고대조군 및 저대조군 (HC 및 LC)으로 사용했다. 정규화된 생존율 백분율은 다음과 같이 계산되었다: 생존율 백분율 = 100 x ($Lum_{샘플}$ - Lum_{LC}) / (Lum_{HC} - Lum_{LC}). IC_{50} 값은 XLFit 소프트웨어를 사용하여 계산되었으며 표 2에 나와 있다.

표 2.

화합물	세포주 (IC_{50}, nM)	
No.	K562	HL60
1	101	> 10.0E+03
2	176	> 10.0E+03
3	80.3	> 10.0E+03
4	223	> 10.0E+03
5	713	> 10.0E+03
6	452	> 10.0E+03
13	202	4450
14	416	> 10.0E+03
15	181	1710
17	229	> 10.0E+03
19	147	287
21	286	1570
22	421	> 10.0E+03
26	220	> 10.0E+03
27	156	> 10.0E+03
28	62.1	385
29	454	470
37	231	> 10.0E+03
41	654	> 10.0E+03
42	254	> 10.0E+03
43	779	> 10.0E+03
44	151	> 10.0E+03
45	52.7	> 10.0E+03
47	292	> 10.0E+03
48	777	9210
49	295	> 10.0E+03
50	120	> 10.0E+03
51	668	> 10.0E+03
52	829	> 10.0E+03
53	267	3110

화합물	세포주 (IC_{50}, nM)	
No.	K562	HL60
54	88.4	> 10.0E+03
56	183	120
58	132	> 10.0E+03
60	5170	> 10.0E+03
61	36.9	> 10.0E+03
62	137	> 10.0E+03
63	255	> 10.0E+03
64	610	> 10.0E+03
66	603	> 10.0E+03
67	1140	> 10.0E+03
68	607	3690
69	162	> 10.0E+03
70	312	> 10.0E+03
71	292	334
72	1020	> 10.0E+03
74	351	> 10.0E+03
75	54.6	> 10.0E+03
76	35.8	> 10.0E+03
77	727	> 10.0E+03
78	94.8	> 10.0E+03
79	719	> 10.0E+03
81	96.2	> 10.0E+03
82	437	> 10.0E+03
83	48.8	> 10.0E+03
84	150	> 10.0E+03
85	46	7250
86	30.5	> 10.0E+03
87	94.1	> 10.0E+03
88	84.1	> 10.0E+03
90	1100	> 10.0E+03

[3393]

화합물 No.	세포주 (IC_{50}, nM)	
	K562	HL60
91	1080	> 10.0E+03
92	248	> 10.0E+03
94	55.6	7580
95	221	> 10.0E+03
96	862	> 10.0E+03
98	106	> 10.0E+03
99	129	> 10.0E+03
101	94.2	> 10.0E+03
102	48	> 10.0E+03
103	751	> 10.0E+03
105	489	> 10.0E+03
106	275	> 10.0E+03
108	419	> 10.0E+03
109	278	> 10.0E+03
110	382	> 10.0E+03
111	321	> 10.0E+03
112	1860	> 10.0E+03
113	174	> 10.0E+03
115	382	> 10.0E+03
116	142	> 10.0E+03
117	67.1	> 10.0E+03
118	24.4	> 10.0E+03
119	32.2	> 10.0E+03
121	365	> 10.0E+03
124	359	> 10.0E+03
125	104	> 10.0E+03
126	2010	> 10.0E+03
127	100	> 10.0E+03
130	169	> 10.0E+03
131	83.3	> 10.0E+03
132	234	> 10.0E+03
133	9.36	4040

화합물 No.	세포주 (IC_{50}, nM)	
	K562	HL60
135	165	> 10.0E+03
136	333	> 10.0E+03
137	733	> 10.0E+03
138	527	> 10.0E+03
139	1380	> 10.0E+03
142	34.5	> 10.0E+03
144	32	> 10.0E+03
145	120	> 10.0E+03
146	9.9	> 10.0E+03
147	16.1	> 10.0E+03
실시예 S150, 거울상이성질체 1	40.5	--
153	8.67	> 10.0E+03
실시예 S205, 거울상이성질체 1	21.5	--
실시예 S205, 거울상이성질체 2	55.3	--
실시예 S220, 거울상이성질체 1	24.9	> 10.0E+03
실시예 S220, 거울상이성질체 2	57.3	> 10.0E+03
253	30.8	> 10.0E+03
실시예 S221, 거울상이성질체 1	11.1	6590
실시예 S221, 거울상이성질체 2	39.7	8660

[3394]

[3395] *발광 기반 ABL 키나제 검정 (300 μM ATP)*

[3396] ABL1의 키나제 활성은 발광 기반 방법을 사용하여 ADP 형성을 측정하는 ADP-Glo 시스템(Promega)을 사용하여 측정했다. 화합물을 DMSO에 연속 희석했다. Echo550 액체 처리기 (Labcyte)를 사용하여 384웰 플레이트 (OptiPlate-384, PerkinElmer)에 20 nL의 화합물 또는 DMSO만 (고대조군, HC)을 추가했다. 15 μL의 키나제 용액 (10 mM $MgCl_2$, 0.01% Brij-35, 2 mM DTT, 0.05% BSA, 1 mM EGTA, 50 mM HEPES pH 7.5, 및 3.325 nM ABL1 [Carna Biosciences])을 화합물을 함유하는 384웰 플레이트의 각 웰에 첨가했다. 효소 대조군 웰은 포함되지 않았다 (저대조군, LC). 플레이트를 실온에서 30분간 인큐베이션했다. 10 mM $MgCl_2$, 0.01% Brij-35, 2 mM DTT, 0.05% BSA, 1 mM EGTA, 50 mM HEPES pH 7.5, 6 M 펩타이드 2 (Perkin Elmer, Cat No 760346) 및 1.2 mM ATP를 함유한 제2 용액 5 μL를 각 웰에 첨가하여 키나제 반응을 시작했다. 플레이트를 실온에서 90분간 인큐베이션했다. 20 μL의 ADP-Glo 시약 (Promega)을 각 웰에 첨가하고 실온에서 40분 동안 인큐베이션했다. 각 웰에 40 μL의 키나제 검출 시약 (Promega)을 첨가하고 실온에서 45분간 추가로 인큐베이션했다. 이 단계에서 ADP는 루시퍼라제의 기질인 ATP로 변환되어 발광 신호를 생성한다. 발광은 Envision 플레이트 판독기 (Perkin Elmer)에서 측정했다. 발광 신호는 키나제 활성과 양의 상관관계가 있다. 키나제 활성 백분율은 다음과 같이 계산했다: 키나

제 활성 백분율 = 100 x ($Lum_{샘플}$ - Lum_{LC}) / (Lum_{HC} - Lum_{LC}). 위에서 언급한 바와 같이, 고대조군과 저대조군으로 각각 DMSO만 사용하거나 효소가 없는 웰을 사용했다. IC50 값은 XLFit 소프트웨어를 사용하여 계산했다.

[3397] 본원에 공개된 특정 화합물에 대해 위에서 설명한 스크리닝 절차를 사용하여 얻은 IC_{50} 데이터는 표 3에 나열되어 있다.

표 3.

화합물 No.	키나제, IC_{50} (nM)		화합물 No.	키나제, IC_{50} (nM)	
	ABL1	ABL1 (T315I)		ABL1	ABL1 (T315I)
1	37.9	11.3	**36**	202	690
2	22.2	9.96	**37**	46.1	103
3	8.17	0.896	**38**	689	332
4	113	32.3	**39**	195	245
5	119	32.9	**40**	121	170
6	123	65.6	**41**	106	26.8
13	96.6	9.74	**42**	45.4	12.7
14	91.2	52.8	**43**	91.1	15.6
15	12.1	2.78	**44**	23.1	39.8
16	> 10.0E+03	> 10.0E+03	**45**	4.64	4.62
			46	86.4	20.6
17	55.1	28.6	**47**	7.47	0.705
18	33	14.5	**48**	94.9	244
19	11.2	4.57	**49**	4.33	3.04
20	110	27.7	**50**	3.9	2.51
21	94.8	8.74	**51**	15.4	4.41
22	78.9	7.17	**52**	8.95	13.7
24	149	33	**53**	6.92	5.63
25	776	74.3	**54**	14.3	16.3
26	62.9	68.4	**55**	114	1030
27	29	20.2	**56**	30.3	53.5
28	7.58	2.84	**57**	1090	3870
29	41.8	10.5	**58**	2.92	3.4
30	148	90.2	**59**	8.62	11
31	169	359	**60**	218	417
32	135	183	**61**	3.28	5.08
33	319	603	**62**	20.8	43
34	159	731	**63**	40.7	64.5
35	599	774	**64**	56.9	140

[3398]

[3399]

화합물 No.	키나제, IC_{50} (nM)	
	ABL1	ABL1 (T315I)
65	158	8700
66	91.5	38.7
67	157	37.7
68	78.2	19.2
69	27.6	27.4
70	60.3	140
71	48	55.2
72	70.2	162
73	2460	> 10.0E+03
74	55.6	63
75	15.1	17.6
76	5.14	7.38
77	106	137
78	17.8	139
79	143	108
80	1050	659
81	12.2	12.9
82	13.5	20.5
83	1.52	1.74
84	37	14.9
85	5.34	27.8
86	5.97	5.48
87	9.54	6.59
88	18.6	30.9
89	337	219
90	21.7	15
91	166	24.6
92	39.4	27.3
93	5.3	2.94
94	10.8	6.36

화합물 No.	키나제, IC_{50} (nM)	
	ABL1	ABL1 (T315I)
95	6.32	2.14
96	8.87	8.93
97	199	61.6
98	16.4	12.9
99	14.9	25.7
100	98.2	105
101	16.4	15.3
102	12.5	17.8
103	99.2	32.5
104	102	29.1
105	109	19.9
106	78.1	26.1
107	151	19.5
108	78.6	17.8
109	39	7.08
110	74.8	18.2
111	14.3	151
112	271	157
113	20.9	15.9
114	51.4	150
115	124	151
116	49.4	59.3
117	11.3	9.08
118	3.73	1.48
119	4.67	2.57
120	65.5	60.8
121	31.8	5.98
122	73.4	19.9
123	56.5	17.6
124	317	30.6
125	22.2	39.5

화합물 No.	키나제, IC_{50} (nM)	
	ABL1	ABL1 (T315I)
126	2580	3860
127	22.1	0.745
128	24.9	97.1
129	32.9	35.8
130	67	33.7
131	42.7	28.1
132	143	97.5
133	3.57	6.1
134	64.8	227
135	24.9	15.8
136	27.4	54.5
137	36	40.6
138	51.2	140
139	18.6	16.8
140	30.6	82.5
141	45.5	31.2
142	14.6	14.3
145	51.6	44.3
146	3.74	14
147	5.54	1.71

화합물 No.	키나제, IC_{50} (nM)	
	ABL1	ABL1 (T315I)
실시예 S148, 거울상이성질체 1	408	1810
실시예 S150, 거울상이성질체 1	5.42	1.73
실시예 S150, 거울상이성질체 2	30	27.2
153	4.65	1.37
실시예 S205, 거울상이성질체 1	10.6	15
실시예 S205, 거울상이성질체 2	15	20.9
250	411	408
253	6.71	8.81

[3400]

[3401] *pCRKL ELISA 검정:*

[3402] K562 또는 Ba/F3 ABL T315I 세포($2.0*10^5$ 세포/100μl/웰)를 96 웰 (Corning, cat # 3799)에 시딩했다. 화합물을 DMSO에 용해하고, DMSO로 연속 희석한 다음 첨가, 혼합 및 37℃, 5% CO_2에서 90분 동안 인큐베이션했다. 90분 인큐베이션 후, 플레이트를 3000 RPM에서 5분간 원심분리하고 각 웰에서 상층액을 제거했다. 세포를 150μl PBS로 3회 세척한 후 1x 완전한 ULTRA 칵테일 억제제 (ROCHe, 05892791001) 및 1x PhosSTOP 포스파타제 억제제 칵테일 정제 (ROCHe,04906837001)가 공급된 100μl 세포 RIPA 용해 완충액 (Boston BioProducts, cat # BP-115D)을 첨가했다. 세포를 4℃에서 1시간 동안 용해 완충액으로 인큐베이션한 후 -80℃에서 보관했다.

[3403] 인산화 및 비인산화 CRKL을 검출할 수 있는 포획 항체 (R&D Systems, cat # AF5127)를 Meso Scale Discovery (MSD) 표준 결합 플레이트 (MSD, cat# L15XA-3)에 5ug/mL로 첨가하고 4℃에서 밤새 인큐베이션했다. 다음 날, PBS+ 0.05% Tween20 (PBST)으로 플레이트를 세척하고 실온에서 1시간 동안 진탕하면서 5% BSA 차단 용액 150μl를 추가했다. 플레이트를 PBST로 세척했다. 용해물을 해동하고 용해물 30μl를 MSD 플레이트에 추가한 후 진탕하면서 실온에서 2시간 동안 인큐베이션했다. MSD 플레이트를 PBST로 세척하고 인산화 pCRKL에 결합하는 검출 항체 (R&D Systems, cat # MAB6910) 30μl를 각 웰에 1ug/mL로 첨가했다. 플레이트를 진탕하면서 실온에서 1시간 동안 인큐베이션했다. 플레이트를 PBST로 세척한 후 설포 태그된 염소 항마우스 검출 항체 (MSD cat# R32AC-1) 30μl를 첨가했다. 플레이트를 진탕하면서 실온에서 1시간 동안 인큐베이션했다. 플레이트를 PBST로 세척한 후 1x MSD 판독 완충액 T (MSD, cat #R92TC-2) 150ul을 첨가했다. 전기화학발광 (ECLU)은 MSD 플레이트 판독기 (Meso Scale Discovery)로 판독했다. 잔여 활성은 다음과 같이 계산한다: 상대 활성% = 100 x ($ECLU_{샘플}$ - $ECLU_{LC}$) / ($ECLU_{HC}$ - $ECLU_{LC}$). 저대조군 및 고대조군 (LC/HC)은 각각 세포가 없는 웰 또는 0.1% DMSO로 처리된 세포가 있는 웰의 용해물에서 생성된다. IC50 값은 XLFit 소프트웨어를 사용하여 시그모이드 용량 반응으로 비선형 회귀 모델을 사용하여 계산되었으며 아래 표 4 및 표 5에 나와 있다.

표 4.

화합물 No.	pCRKL ELISA, 세포주 IC_{50} (nM)
	K562
3	174
15	468
26	680
27	164
42	88.3
44	275
47	685
49	585
50	151
51	1350
52	3120
53	584
54	95.8
56	745
58	281
61	88.4
62	171
63	328
66	702
74	572
75	86.3
76	65.4
77	1120
82	1050
95	656
98	174
131	272
133	278
135	1210
145	399
146	32
147	35.7
실시예 S150, 거울상이성질체 1	453

[3404]

표 5.

화합물 No.	pCRKL ELISA, 세포주 IC_{50} (nM)
	Ba/F3 ABL1 (T315I)
27	183
54	198
75	162
76	50.1
86	84.2
95	429
98	241
116	1060
117	124
146	112
147	35.7
실시예 S150, 거울상이성질체 1	1460

[3405]

[3406] 전술한 본 발명은 이해를 명확히 하기 위해 예시 및 실시예를 통해 일부 상세히 설명되었지만, 당업자에게는 상기의 교시에 비추어 특정 사소한 변경 및 수정이 실행될 것임이 명백하다. 따라서, 설명 및 실시예가 본 발명의 범위를 한정하는 것으로 해석되어서는 안 된다.