(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0120732
(43) 공개일자 2024년08월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/12 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01) *A61P 29/00* (2023.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
C07D 471/18 (2006.01) *C07D 495/04* (2006.01)
C07D 498/18 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 403/12 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7022401
(22) 출원일자(국제) 2022년12월16일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년07월04일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2022/139649
(87) 국제공개번호 WO 2023/109954
국제공개일자 2023년06월22일
(30) 우선권주장
PCT/CN2022/106876 2022년07월20일 중국(CN)
PCT/CN2021/138744 2021년12월16일 중국(CN)

(71) 출원인
링크 파마슈티컬스 컴퍼니 리미티드
중국, 저장310018, 항저우, 항저우 이코노믹 앤드 테크놀로지컬 디벨롭먼트 존, 빌딩 5-4층, 291 푸첸 로드
(72) 발명자
완, 자오쿠이
중국, 저장 310018, 항저우, 항저우 이코노믹 앤드 테크놀로지컬 디벨롭먼트 존, 빌딩 5-4층, 291 푸첸 로드
바스케스, 마이클 로렌스
중국, 저장 310018, 항저우, 항저우 이코노믹 앤드 테크놀로지컬 디벨롭먼트 존, 빌딩 5-4층, 291 푸첸 로드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
정영수

전체 청구항 수 : 총 242 항

(54) 발명의 명칭 **TYK2 억제제, 이의 조성물 및 방법**

(57) 요 약

본 발명은 다양한 TYK2 매개 질환 및 장애를 위한, 안전하고 효과적인 TYK2 억제제인 신규한 클래스의 치료제 및 이들 화합물의 제약 조성물, 및 이의 제조 방법 및 용도를 제공한다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/53 (2013.01)
A61P 29/00 (2023.02)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 471/04 (2022.08)
C07D 471/18 (2013.01)
C07D 495/04 (2013.01)
C07D 498/18 (2013.01)

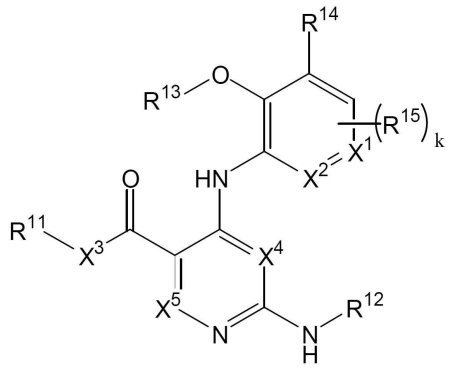
(72) 발명자
그레왈, 구르밋
중국, 저장 310018, 항저우, 항저우 이코노믹 앤드 테크놀로지컬 디벨롭먼트 존, 빌딩 5-4층, 291 푸첸 로드
리, 샤오동
중국, 저장 310018, 항저우, 항저우 이코노믹 앤드 테크놀로지컬 디벨롭먼트 존, 빌딩 5-4층, 291 푸첸 로드
수, 린
중국, 저장 310018, 항저우, 항저우 이코노믹 앤드 테크놀로지컬 디벨롭먼트 존, 빌딩 5-4층, 291 푸첸 로드
우, 징유
중국, 저장 310018, 항저우, 항저우 이코노믹 앤드 테크놀로지컬 디벨롭먼트 존, 빌딩 5-4층, 291 푸첸 로드

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 구조식 (I)을 갖는 화합물:



(I)

또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 이들의 동위원소 유도체,

여기서,

X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 CH 및 N으로부터 선택되고;

X^4 및 X^5는 각각 독립적으로 CH, CF 및 N으로부터 선택되고;

X^3은 NR, O, CH_2 또는 CF_2이고;

R^{11}은 H, F, C_1-C_3 알킬 또는 CD_3이고, 다만 X^3이 NR 또는 O인 경우, R^{11}은 F가 아니고;

R^{12}는 $C(=O)R^{12'}$ 또는 $R^{12'}$이고, 여기서 $R^{12'}$는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 R^{12a}로 치환됨)이고, 여기서 R^{12a}는 할로겐, CF_3, CN, OR, 아미노, 알킬, 시클로알킬, 헤테로사이클릭, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

R^{13}은 C_1-C_3 알킬, CD_3 또는 CF_3이고;

R^{14}는 H, C_1-C_6 알킬 또는 헤테로알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로 원자를 포함하는 5-원 또는 6-원 헤테로아릴 기이거나, 또는 R^{14}는 $OR^{14'}$이고, 여기서 $R^{14'}$는 C_1-C_6 알킬 또는 헤테로알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬(각각 0-2개의 R^{14a}로 치환됨)이고, 여기서 R^{14a}는 할로겐, R, OR, 아미노, CF_3 및 CN으로 구성된 군으로부터 선택되고;

각 경우의 R^{15}는 F, Cl, CN, OR, NRR' 및 C_1-C_3 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

각 경우의 R은 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고; 및

k는 0, 1, 2 또는 3이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^{12}가 $C(=O)R^{12'}$인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R^{12}가 $R^{12'}$인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R^{12}가 아릴인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, R^{12}가 헤테로아릴인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, R^{12}가 비치환 또는 치환된 페닐, 피리디닐, 피라졸릴 또는 피미디닐 기인 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 및 X^2가 각각 CH인 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, X^4 및 X^5가 각각 CH인 화합물.

청구항 9

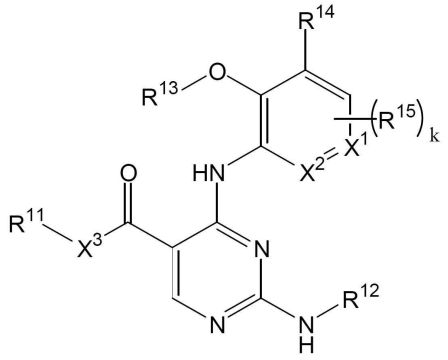
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, X^4가 CF인 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, X^4가 CH이고, X^5가 N인 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, X^4가 N이고, X^5가 CH이고, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(I^a)

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, X^3이 NR인 화합물.

청구항 13

제12항에 있어서, X^3이 NH인 화합물.

청구항 14

제12항에 있어서, X^3이 O인 화합물.

청구항 15

제7항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^{12}가 $R^{12'}$이고, $R^{12'}$가 비치환 또는 치환된 페닐인 화합물.

청구항 16

제7항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^{12}가 $R^{12'}$이고, $R^{12'}$가 비치환 또는 치환된 피라졸릴인 화합물.

청구항 17

제7항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^{12}가 $R^{12'}$이고, $R^{12'}$가 비치환 또는 치환된 피리디닐인 화합물.

청구항 18

제7항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^{12}가 $R^{12'}$이고, $R^{12'}$가 비치환 또는 치환된 피리미딜인 화합물.

청구항 19

제5항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, $R^{12'}$가 아미노 또는 모르폴리노 기로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R^{13}이 CH_3인 화합물.

청구항 21

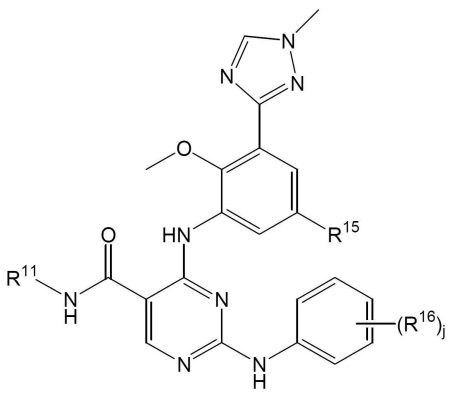
제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R^{13}이 CD_3인 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R^{13}이 CF_3인 화합물.

청구항 23

제1항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(I^b)

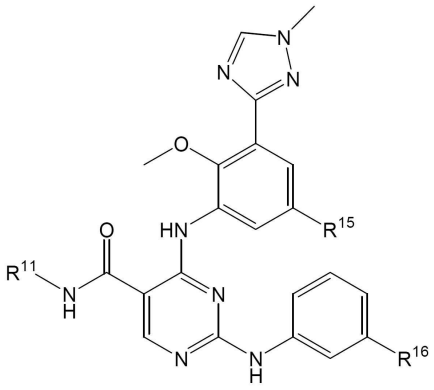
여기서,

각각의 R^{16}은 CN, Cl, F, C_1-C_3 알킬, C_{3-6} 헤테로사이클릭 및 OR로부터 독립적으로 선택되고,

j는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

청구항 24

제23항에 있어서, j가 1이고, R^{16}이 메타 위치에 있는 화합물:



(I^c)

청구항 25

제23항에 있어서, j가 2인 화합물.

청구항 26

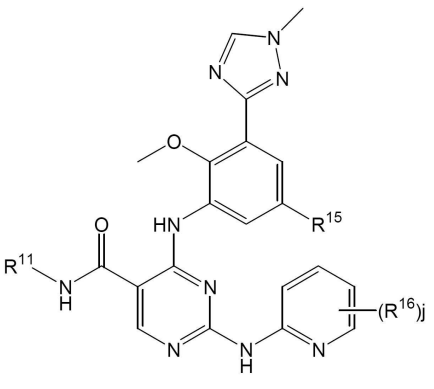
제25항에 있어서, 각각의 R^{16}이 F, Cl, CN 및 CF_3으로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 27

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^{16}이 치환 또는 비치환된 모르폴리노 기인 화합물.

청구항 28

제1항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(I^d)

여기서,

각각의 R^{16}은 CN, Cl, F, C_1-C_3 알킬 및 OR로부터 독립적으로 선택되고, j는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

청구항 29

제28항에 있어서, j가 1인 화합물.

청구항 30

제28항에 있어서, j가 2인 화합물.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R^{11}이 CH_3인 화합물.

청구항 32

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R^{11}이 CD_3인 화합물.

청구항 33

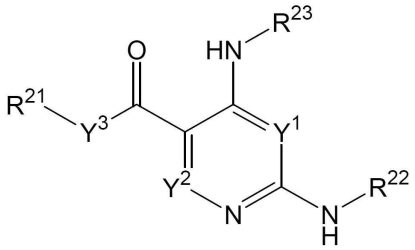
제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, R^{15}가 F인 화합물.

청구항 34

제23항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, R^{16}이 CN인 화합물.

청구항 35

하기 구조식 (II)를 갖는 화합물:



(II)

또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 이들의 동위원소 유도체,

여기서,

Y^1은 CH, CF 또는 N이고;

Y^2는 CH 또는 N이고;

Y^3은 NR, O, CH_2 또는 CF_2이고;

R^{21}은 H, F, C_1-C_3 알킬 및 CD_3이고, 다만 Y^3이 N 또는 O인 경우, R^{21}은 F가 아니고;

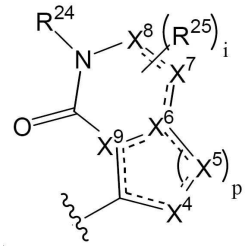
R^{22}는,

$R^{22'}$, 여기서 $R^{22'}$는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 R^{22a}로 치환됨)이고, 여기서 R^{22a}는 할로겐, CN, OR, 아미노, 알킬, 시클로알킬, 헤테로사이클릭으로 구성된 군으로부터 선택되고;

아릴 또는 헤테로아릴 기(각각 0-2개의 R^{22a}로 치환됨); 또는

(C=O)R^{27}이고;

R^{23}은,



이고,

여기서,

X^4, X^5, X^6, X^7, X^8 및 X^9는 각각 독립적으로 O, C, CH, S, N 및 NR^{26}으로부터 선택되고;

R^{24}는 H 및 C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{24a}로 치환됨), 또는 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴 또는 헤테로아릴, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 10-원 헤테로사이클이고, 각각의 기는 0-4개의 R^{24b}로 치환되고;

각 경우의 R^{24a}는 독립적으로 H, D, 할로, OH, OR, CH_3, CF_3, CH_2CF_3 또는 CN, NRR', $(CH_2)_nNRR'$ 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 6-원 헤테로사이클이고;

각 경우의 R^{24b}는 독립적으로 H, 할로, CN, OR, NRR', OCF_3, CF_3, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-3개의 R^{24a}로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐(0-3개의 R^{24a}로 치환됨), C_{2-6} 알키닐(0-3개의 R^{24a}로 치환됨)이고;

R^{25}는 F, Cl, CN, CD_3, CH_2CF_3, CF_3, OR, NRR', C_1-C_3 알킬, C_3-C_5 시클로알킬(0-2개의 R^{24b}로 치환됨)이고;

R^{26}은 H, C_1-C_6 알킬, CD_3, 또는 C_3-C_6 시클로알킬(0-3개의 R^{24a}로 치환됨)이고;

R^{27}은 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 R^{24b}로 치환됨)이고;

R 및 R'는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이거나, 또는 R 및 R'는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, O, NR, S 및 SO_2로부터 선택된 0-2개의 헤테로원자를 포함하는 4-원 내지 7-원 고리를 형성하고;

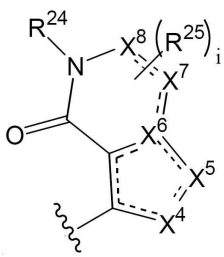
n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

i는 0, 1 또는 2이고; 및

p는 1 또는 2이다.

청구항 36

제35항에 있어서, p는 1이고, R^{23}은:



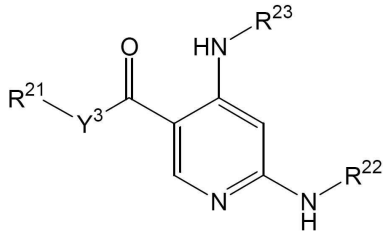
인 화합물.

청구항 37

제35항에 있어서, p가 2인 화합물.

청구항 38

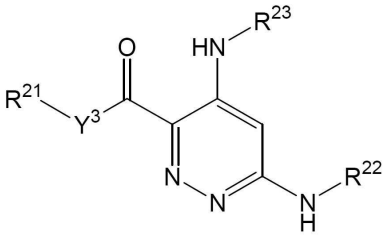
제35항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, Y^1이 CH이고, Y^2가 CH인 화합물:



(II^a)

청구항 39

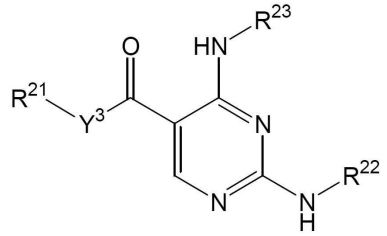
제35항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, Y^1이 CH이고, Y^2가 N인 화합물:



(II^b)

청구항 40

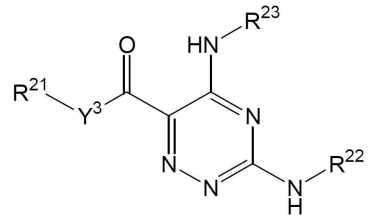
제35항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, Y^1이 N이고, Y^2가 CH인 화합물:



(II^c)

청구항 41

제35항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, Y^1이 N이고, Y^2가 N인 화합물:



(II^d)

청구항 42

제35항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, Y^1이 CF인 화합물.

청구항 43

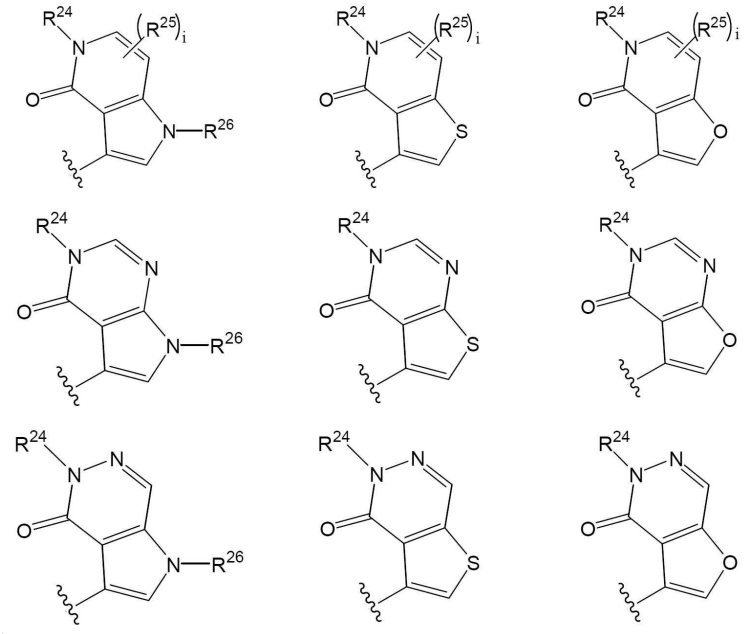
제35항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, Y^3이 NR인 화합물.

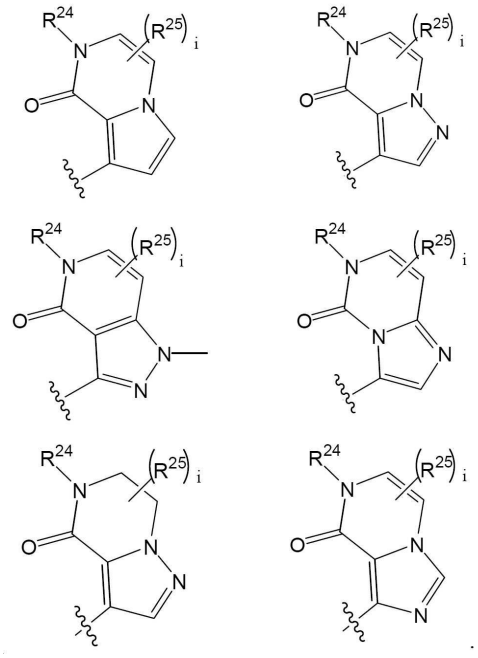
청구항 44

제43항에 있어서, Y^3이 NH인 화합물.

청구항 45

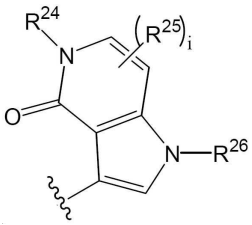
제35항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, R^{23}은 하기로 부터 선택되는 화합물:





청구항 46

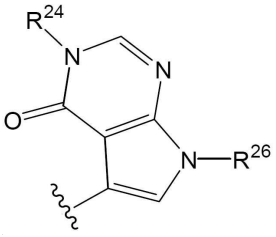
제45항에 있어서, R^{23}은:



인 화합물.

청구항 47

제45항에 있어서, R^{23}은:



인 화합물.

청구항 48

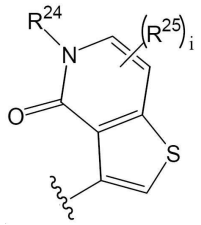
제46항 또는 제47항에 있어서, R^{26}이 OCH_3로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬인 화합물.

청구항 49

제48항에 있어서, R^{26}이 CH_3인 화합물.

청구항 50

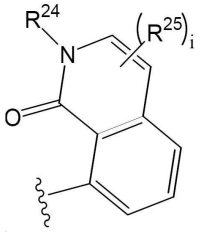
제45항에 있어서, R^{23}은:



인 화합물.

청구항 51

제45항에 있어서, R^{23}은:



인 화합물.

청구항 52

제35항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, R^{21}이 CH_3인 화합물.

청구항 53

제35항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, R^{21}이 CD_3인 화합물.

청구항 54

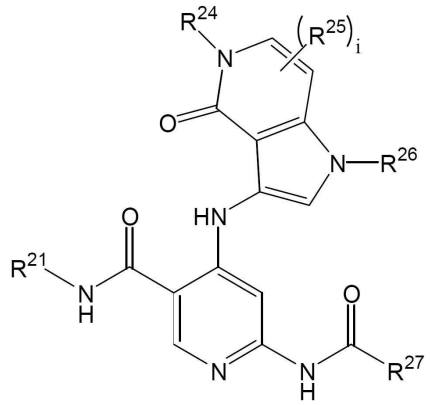
제35항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, R^{22}가 $(C=O)R^{27}$이고, 여기서 R^{27}은 C_1-C_6 알킬, 시클로프로필 또는 시클로부틸(0-2개의 R^{24b}로 치환됨)로부터 선택되는 화합물.

청구항 55

제35항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, R^{22}가 0-2개의 R^{24b}로 치환된 피리디닐인 화합물.

청구항 56

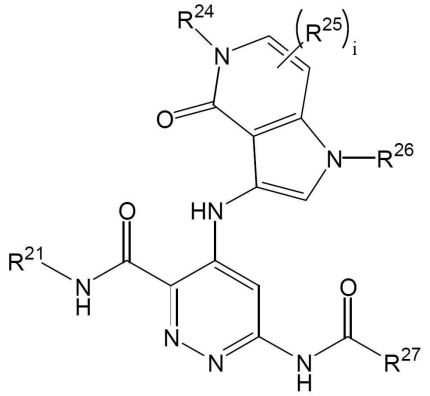
제54항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(II^{e})

청구항 57

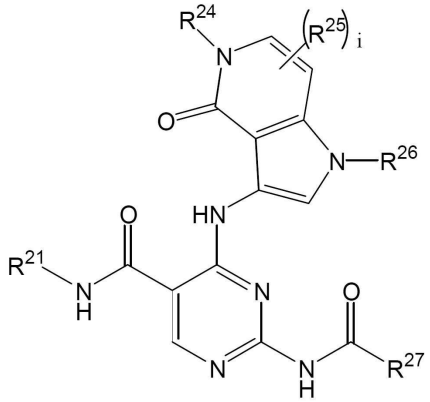
제54항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(II^{f})

청구항 58

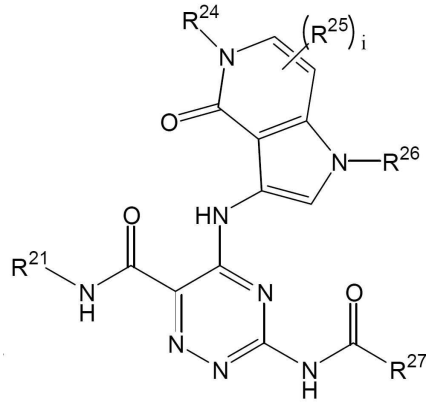
제54항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(II^{g})

청구항 59

제54항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



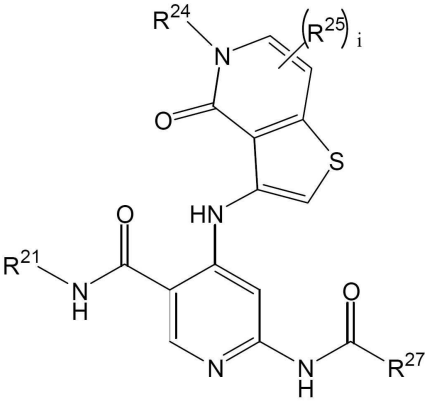
(II^{h})

청구항 60

제56항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, R^{26}이 CH_3인 화합물.

청구항 61

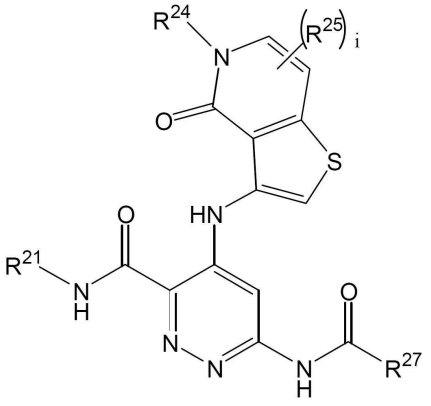
제54항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(II^{i})

청구항 62

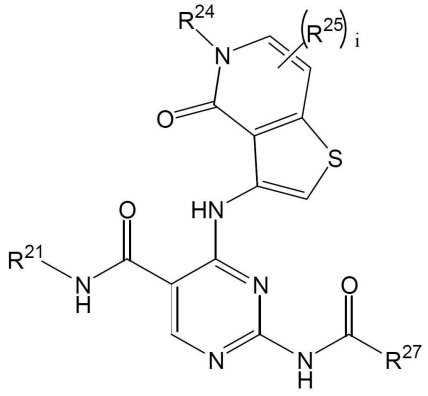
제54항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(II^{j})

청구항 63

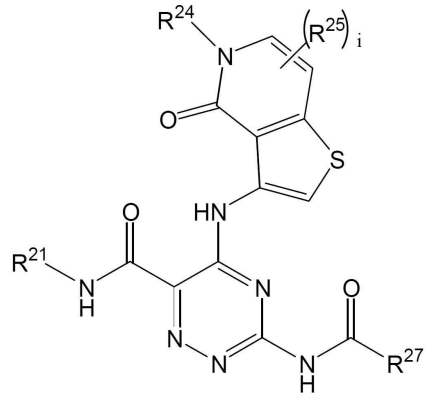
제54항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(II^k)

청구항 64

제54항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(II^l)

청구항 65

제54항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, R^{27}이 시클로프로필인 화합물.

청구항 66

제35항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, R^{24}가 C_1-C_{12} 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(F, Cl, CN, OR, CH_3, CF_3 및 OCF_3 중 하나 이상으로 선택적으로 치환됨)인 화합물.

청구항 67

제35항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, R^{24}가 아릴 또는 헤테로아릴(F, Cl, CN, OR, NRR', CH_3, CF_3 및 OCF_3 중 하나 이상으로 선택적으로 치환됨)인 화합물.

청구항 68

제35항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, i가 0인 화합물.

청구항 69

제35항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, i가 1인 화합물.

청구항 70

제69항에 있어서, R^{25}가 C(=O)N의 N에 대한 베타인 화합물.

청구항 71

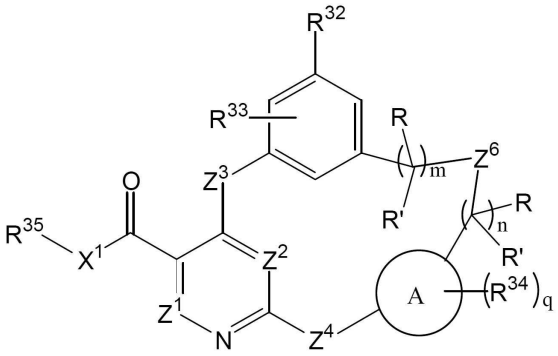
제35항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, R^{25}가 F 또는 Cl인 화합물.

청구항 72

제35항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, R^{25}가 CN, OR, CH_3, CHF_2 또는 CF_3인 화합물.

청구항 73

하기 구조식 (III)을 갖는 화합물:



(III)

또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 이들의 동위원소 유도체,

여기서,

고리 A는 5-원 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴이고;

X^1은 NR, O, CH_2 및 CF_2로부터 선택되고;

Z^1은 CH 또는 N이고;

Z^2는 CH, CF 또는 N이고;

Z^3 및 Z^4는 각각 독립적으로 NR, CH_2 및 CF_2로부터 선택되고;

Z^6은 NR^{36}, CH_2, O, S, SO 또는 SO_2이고;

R^{32}는 $R^{32'}$ 또는 $OR^{32'}$이고, 여기서 $R^{32'}$는 C_{1-12} 알킬, N, O 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 3-원 내지 6-원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 또는 5-원 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 기(각각 0-3개의 R^{32a}로 치환됨);

R^{32a}는 각 경우에 독립적으로 H, OCF_3, CN, $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $(CH_2)_rNR^gR^g$, $-(CH_2)_rC(O)NR^gR^g$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^gR^g$, $-S(O)_vNR^gR^g$, $-NR^bS(O)_vR^c$, $-S(O)_vR^c$, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^a로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐(0-3개의 R^a로 치환됨), 3-원

내지 6-원 시클로알킬(0-3개의 R^a로 치환됨), 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 3-원 내지 6-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^a로 치환됨)이고;

R^{33} 및 R^{34}는 각각 독립적으로 H, F, Cl, CN, OR^g, CH_3, CD_3, CF_3, OCD_3, OCF_3 및 $-(CH_2)_p$-Q로부터 선택되고;

R^{35}는 H, F, C_1-C_3 알킬 및 CD_3이고, 다만, X^1이 O 또는 N인 경우, R^{35}는 F가 아니고;

R^{36}은 0-3개의 R^d로 치환된 R이고;

각 경우의 R^a는 독립적으로 H, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CHF_2, CN, $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^gR^g$, $-(CH_2)_rC(O)NR^gR^g$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^gR^g$, $-S(O)_vNR^gR^g$, $-NR^bS(O)_vR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, 3-원 내지 6-원 시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 3-원 내지 6-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

R^b는 H, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^d로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬(0-2개의 R^d로 치환됨), 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨) 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

R^c는 C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), $(CH_2)_r$-C_{3-6} 시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨) 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

R^d는 각 경우에 독립적으로 수소, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CN, NO_2, $-OR^e$, $-(CH_2)_rC(O)R^c$, $-NR^eR^e$, $-NR^eC(O)OR^c$, C_{1-6} 알킬 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

R^e는 각 경우에 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

R^f는 각 경우에 독립적으로 수소, 할로, CN, NH_2, OH, C_{3-6} 시클로알킬, CF_3, O(C_{1-6} 알킬) 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬이고;

R^g는 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), CF_3, C_{3-10} 시클로알킬(0-1개의 R^f로 치환됨), $(CH)_r$-페닐(0-3개의 R^d로 치환됨) 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

Q는 OH, OR, NRR', 헤테로사이클릭 및 헤테로아릴 기로부터 선택적으로 선택된 수용성 기이고, 여기서 R 및 R'는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, O, NR, S 및 SO_2로부터 선택된 0-2개의 헤테로원자를 포함하는 4-원 내지 7-원 고리를 형성하고;

R은 H 또는 C_1-C_6 알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

R'은 H 또는 C_1-C_6 알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

m은 0, 1, 2 및 3이고;

n은 0, 1, 2 및 3이고;

p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

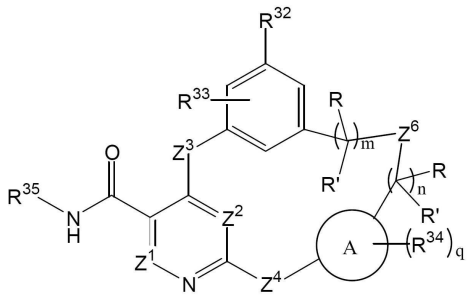
q는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

v는 0, 1 또는 2이고; 및

r은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

청구항 74

제73항에 있어서, X^1이 NH이고, 하기 구조식 (III_1)을 갖는 화합물:



(III_1)

청구항 75

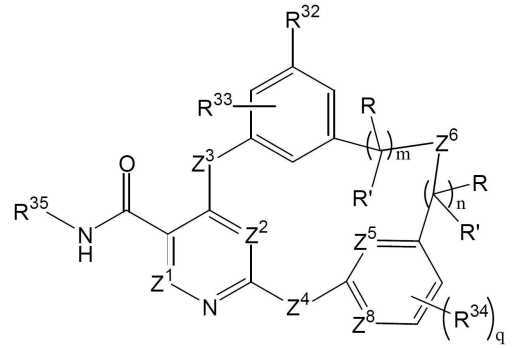
제73항 또는 제74항에 있어서, 고리 A가 6-원 아릴인 화합물.

청구항 76

제73항 또는 제74항에 있어서, 고리 A가 6-원 헤테로아릴인 화합물.

청구항 77

제76항에 있어서, 하기 구조식 (III_2)을 갖는 화합물:

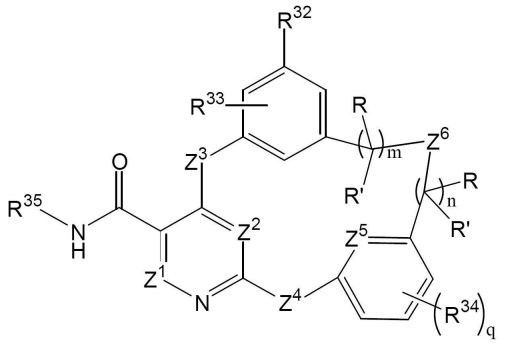


(III_2)

여기서, Z^5 및 Z^8은 각각 CH 또는 N이다.

청구항 78

제77항에 있어서, Z^8이 CH이고, 하기 구조식 (III_3)을 갖는 화합물:



(III_3)

여기서, Z^5는 CH 또는 N이고, 다만 Z^2와 Z^5는 모두 CH가 아니다.

청구항 79

제78항에 있어서, Z^3 및 Z^4는 각각 NH인 화합물.

청구항 80

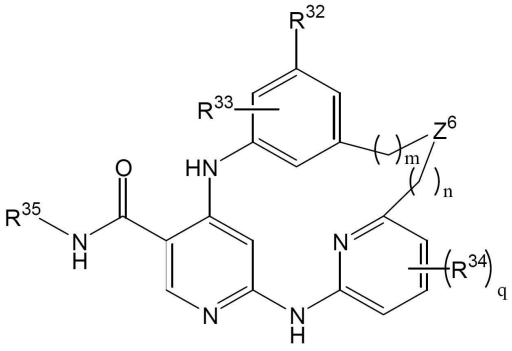
제78항 또는 제79항에 있어서, Z^1이 CH이고, Z^2가 CH이고, Z^5가 N인 화합물.

청구항 81

제78항 또는 제79항에 있어서, $(CRR')_m$이 $(CH_2)_m$이고, $(CRR')_n$이 $(CH_2)_n$인 화합물.

청구항 82

제78항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



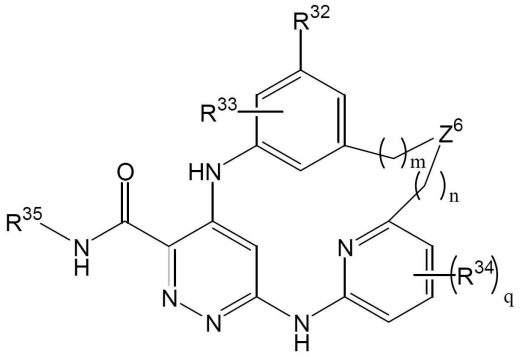
(III_3^a)

청구항 83

제78항, 제79항 및 제81항 중 어느 한 항에 있어서, Z^1이 N이고, Z^2가 CH이고, Z^5가 N인 화합물.

청구항 84

제78항, 제79항, 제81항 및 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



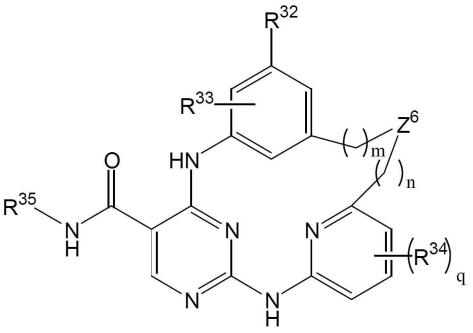
(III_3^b)

청구항 85

제78항, 제79항 및 제81항 중 어느 한 항에 있어서, Z^1이 CH이고, Z^2가 N이고, Z^5가 N인 화합물.

청구항 86

제78항, 제79항, 제81항 및 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



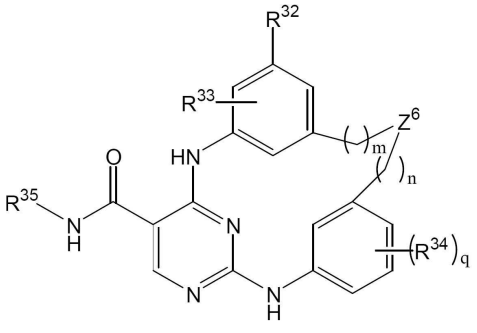
(III_3^c)

청구항 87

제78항, 제79항 및 제81항 중 어느 한 항에 있어서, Z^1이 CH이고, Z^2가 N이고, Z^5가 CH인 화합물.

청구항 88

제78항, 제79항, 제81항 및 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



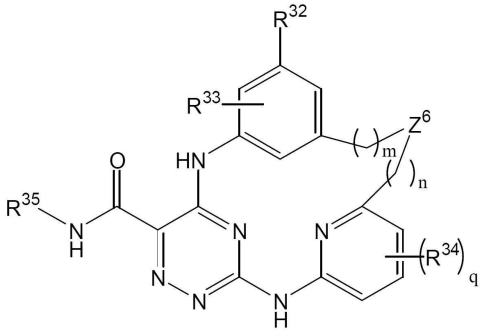
(III_3^d)

청구항 89

제78항, 제79항 및 제81항 중 어느 한 항에 있어서, Z^1이 N이고, Z^2가 N이고, Z^5가 N인 화합물.

청구항 90

제78항, 제79항, 제81항 및 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



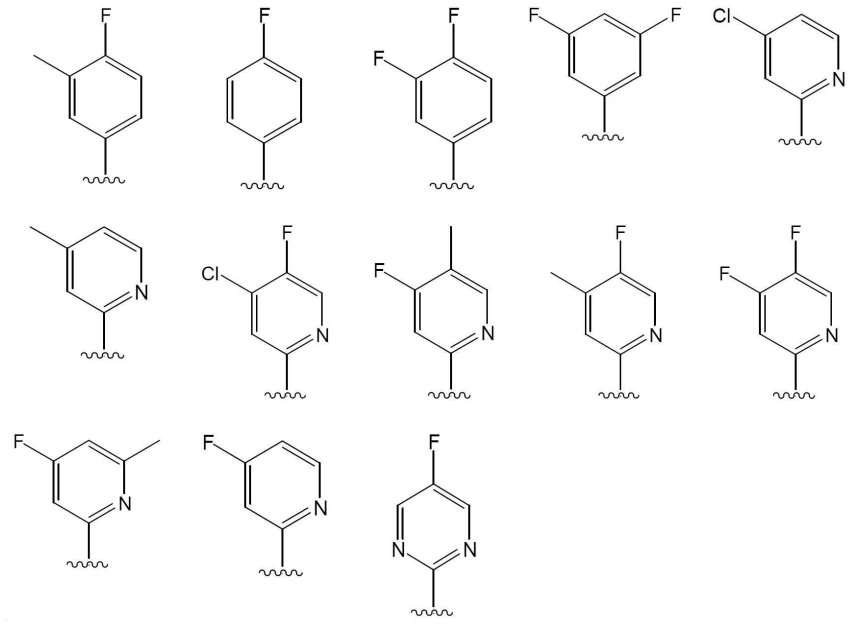
(III_3^e)

청구항 91

제78항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, R^{32}가 0, 1 또는 2개의 질소 원자, 및 0 또는 1개의 산소 원자를 포함하는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 기인 화합물.

청구항 92

제78항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, R^{32}가 하기로부터 선택되는 화합물:



청구항 93

78항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, R^{32}가 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 3-원 내지 6-원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 상기 헤테로원자는 N, O 및 S(0-3개의 R^{32a}로 치환됨)로부터 선택되는 화합물.

청구항 94

제93항에 있어서, R^{32}가 0-3개의 R^{32a}로 치환된 3-원 시클로알킬인 화합물.

청구항 95

제94항에 있어서, R^{32}가 0-3개의 R^{32a}로 치환된 시클로프로필인 화합물.

청구항 96

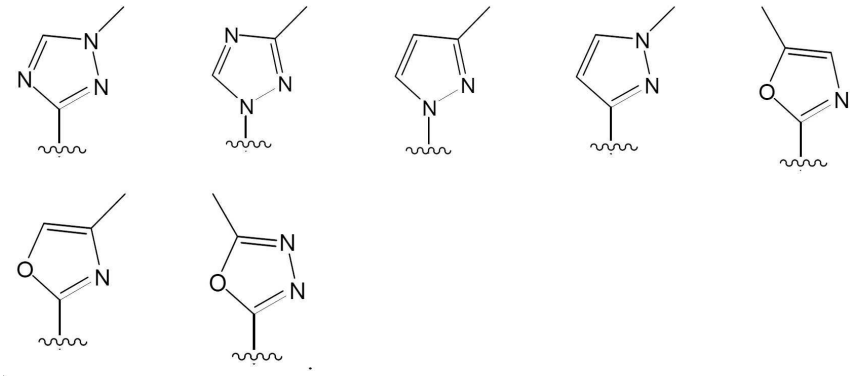
제78항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, R^{32}가 1, 2 또는 3개의 질소 원자, 및 0 또는 1개의 산소 원자를 포함하는 5-원 헤테로아릴 기인 화합물.

청구항 97

제78항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, R^{32}가 트리아졸, 옥사디아졸, 티아졸, 옥사졸 또는 피라졸(0-3개의 R^{32a}로 치환됨)인 화합물.

청구항 98

제78항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, R^{32}가 하기로부터 선택되는 화합물:

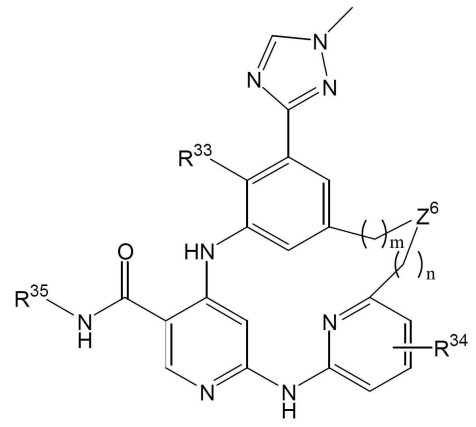


청구항 99

제97항에 있어서, R^{32}가 N-메틸-1,2,4-트리아졸인 화합물.

청구항 100

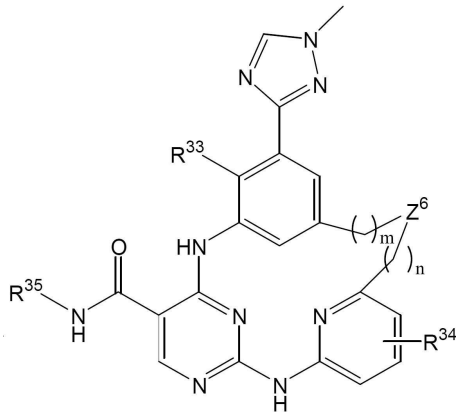
제98항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(III_3^f)

청구항 101

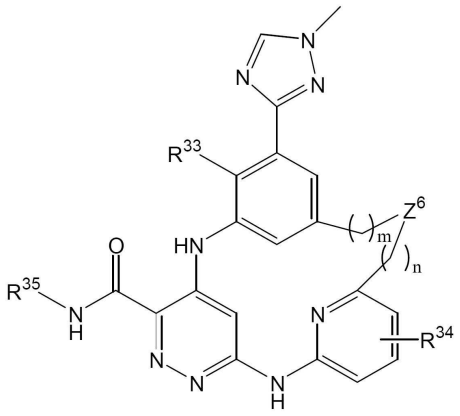
제99항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(III_3^g)

청구항 102

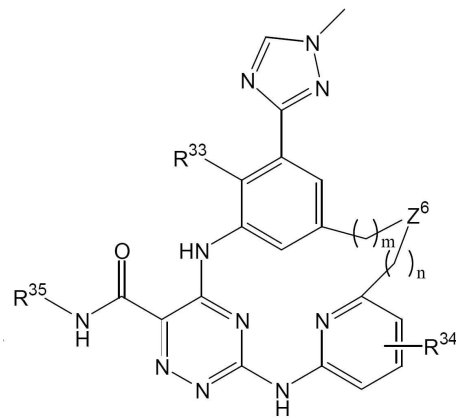
제99항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(III_3^h)

청구항 103

제99항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(III_3^i)

청구항 104

제78항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, Z^6이 NCH_3인 화합물.

청구항 105

제78항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, Z^6이 O인 화합물.

청구항 106

제78항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, Z^6이 S인 화합물.

청구항 107

제78항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, Z^6이 CH_2인 화합물.

청구항 108

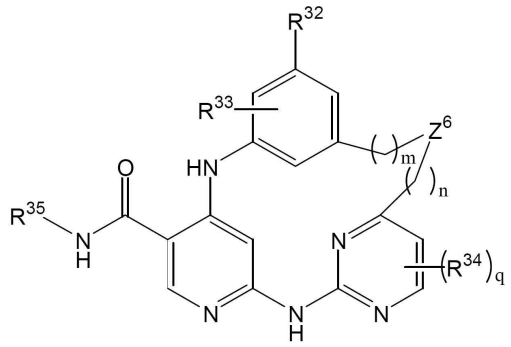
제78항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, m = n = 1인 화합물.

청구항 109

제77항에 있어서, Z^5가 N이고, Z^8이 N인 화합물.

청구항 110

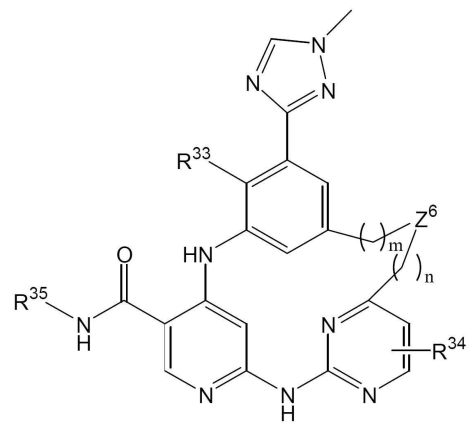
제77항 또는 제109항에 있어서, 하기 구조식 (III_4)을 갖는 화합물:



(III_4)

청구항 111

제110항에 있어서, 하기 구조식 (III_4^a)을 갖는 화합물:



(III_4^a)

청구항 112

제73항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, R^{33}이 OR인 화합물.

청구항 113

제73항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, R^{33}이 OCH_3인 화합물.

청구항 114

제73항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서, R^{34}가 H인 화합물.

청구항 115

제73항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서, R^{34}가 F 및 Cl로부터 선택되는 화합물.

청구항 116

제73항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서, R^{34}가 CN, CH_3, CF_3 및 OCF_3으로부터 선택되는 화합물.

청구항 117

제73항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서, R^{34}가 $-(CH_2)_p$-Q이고, Q가 아미노 또는 모르폴리노 기인 화합물.

청구항 118

제73항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, R^{35}가 CH_3인 화합물.

청구항 119

제73항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, R^{35}가 CD_3인 화합물.

청구항 120

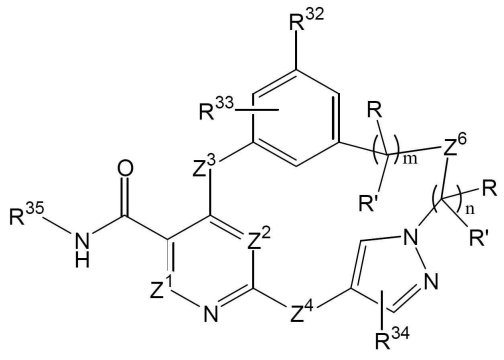
제73항 또는 제74항에 있어서, 고리 A가 5-원 아릴인 화합물.

청구항 121

제73항 또는 제74항에 있어서, 고리 A가 5-원 헤테로아릴인 화합물.

청구항 122

제121항에 있어서, 하기 구조식 (III_5)을 갖는 화합물:



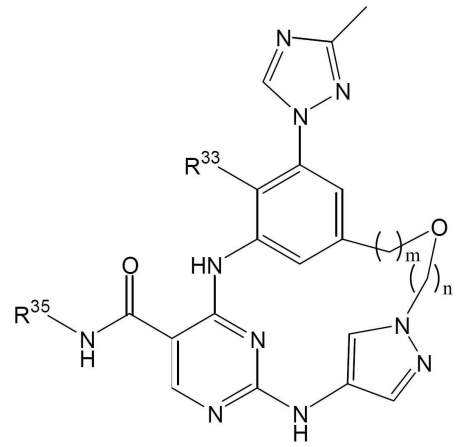
(III_5)

청구항 123

제122항에 있어서, $(CRR')_m$이 $(CH_2)_m$이고, $(CRR')_n$이 $(CH_2)_n$인 화합물.

청구항 124

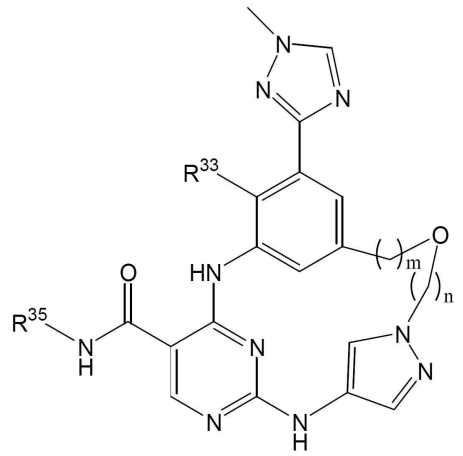
제122항 또는 제123항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(III_5^a)

청구항 125

제122항 또는 제123항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(III_5^b)

청구항 126

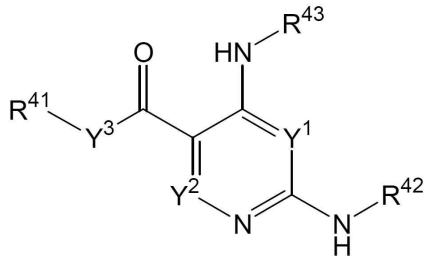
제143항에 있어서, R^{35}가 CH_3 또는 CD_3인 화합물.

청구항 127

제125항 또는 제126항에 있어서, R^{33}이 OCH_3인 화합물.

청구항 128

하기 구조식 (IV)를 갖는 화합물:



(IV)

또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 이들의 동위원소 유도체,

여기서,

Y^1은 CH, CF 또는 N이고;

Y^2는 CH 또는 N이고;

Y^3은 NR, O, CH_2 또는 CF_2이고;

R^{41}은 H, F, C_1-C_3 알킬 및 CD_3이고, 다만 Y^3이 NR 또는 O인 경우, R^{41}은 F가 아니고;

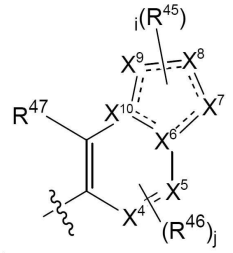
R^{42}는,

$R^{42'}$, 여기서 $R^{42'}$는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 할로겐, CN, OR, 아미노, 알킬, 시클로알킬, 헤테로사이클릭, 아릴 및 헤테로아릴로 치환됨);

0-2개의 R^{42a}로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기; 또는

(C=O)R^{42b}이고;

R^{43}은,



이고,

여기서, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9 및 X^{10}은 각각 독립적으로 C, CH, O, N 및 NH로부터 선택되고;

각 경우의 R^{42a}는 독립적으로 H, D, 할로, OH, OR, CH_3, CF_3, CH_2CF_3, CN, C(O)NR, NRR', $(CH_2)_nNR'$, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 6-원 헤테로사이클이고;

R^{42b}는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 R^{42c}로 치환됨)이고;

각 경우의 R^{42c}는 독립적으로 H, 할로, CN, OR, NRR', OCF_3, CF_3, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{42a}로 치환됨), C_{1-6} 할로알

킬, C_{2-6} 알케닐(0-3개의 R^{42a}로 치환됨), C_{2-6} 알키닐(0-3개의 R^{42a}로 치환됨)이고;

각 경우의 R^{45}는 독립적으로 H, 할로, CN, OR, NRR', OCF_3, CF_3, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{42a}로 치환됨), 또는 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴 또는 헤테로아릴, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 10-원 헤테로사이클이고, 각각의 기는 0-4개의 R^{42c}로 치환되고, 선택적으로 2개의 R^{45}는 이들이 부착된 C 또는 N 원자와 함께, 4-원 내지 6-원 고리를 형성하고;

각 경우의 R^{46}은 독립적으로 F, Cl, CN, OR, C_1-C_3 알킬, C_3-C_5 시클로알킬, CD_3, CH_2CF_3 또는 CF_3이고;

R^{47}은 H, OCF_3, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시 또는 OCD_3이고;

R 및 R'는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이거나, 또는 R 및 R'는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, O, NR, S 및 SO_2로부터 선택되는 0-2개의 헤테로원자를 포함하는 4-원 내지 7-원 고리를 형성하고;

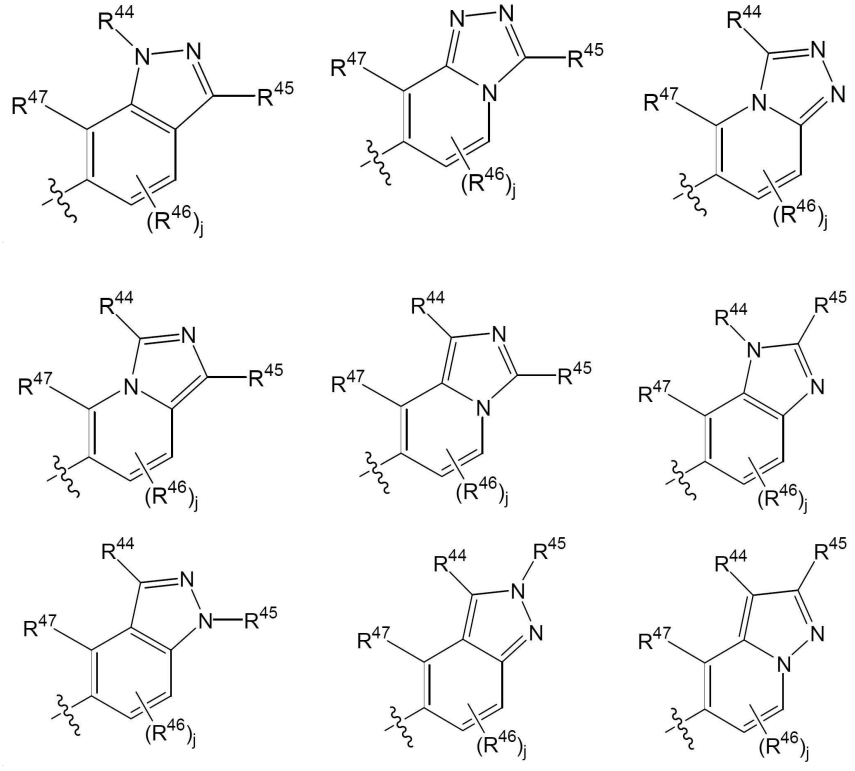
n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

i는 0, 1 또는 2이고; 및

j는 0, 1 또는 2이다.

청구항 129

제128항에 있어서, R^{43}이 하기로부터 선택되는 화합물:



여기서,

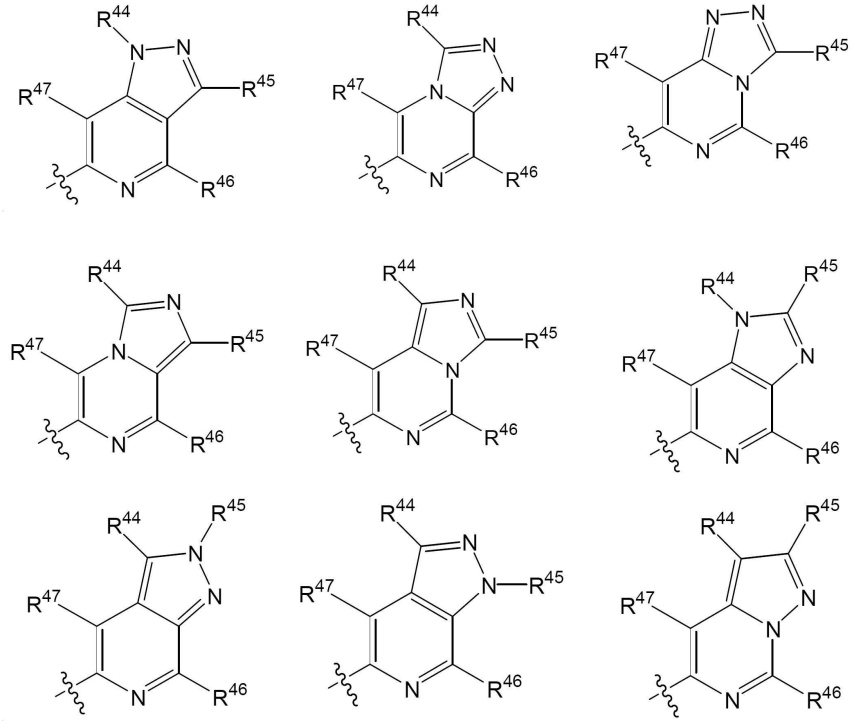
R^{44} 또는 R^{45}는 N에 결합된 경우, H, C_{1-6} 알킬, CD_3, C_{3-8} 시클로알킬, 3-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬, 또는 C_5-C_6 아릴 또는 헤테로아릴(0-3개의 R^{52a}로 치환됨)이고; 그리고

R^{44} 또는 R^{45}는 C에 결합된 경우, H, F, Cl, CN, C_{1-6} 알킬, CD_3 또는 C_{1-6} 알콕시, C_{3-8} 시클로알킬, 3-원 내지 7-

원 헤테로시클로알킬, 또는 C_5-C_6 아릴 또는 헤테로아릴(0-3개의 R^{42a}로 치환됨)이다.

청구항 130

제127항에 있어서, R^{43}이 하기로부터 선택되는 화합물:



여기서,

R^{44} 또는 R^{45}는 N에 결합된 경우, H, C_{1-6} 알킬, CD_3, C_{3-8} 시클로알킬, 3-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬, 또는 C_5-C_6 아릴 또는 헤테로아릴(0-3개의 R^{52a}로 치환됨)이고; 그리고

R^{44} 또는 R^{45}는 C에 결합된 경우, H, F, Cl, CN, C_{1-6} 알킬, CD_3 또는 C_{1-6} 알콕시, C_{3-8} 시클로알킬, 3-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬, 또는 C_5-C_6 아릴 또는 헤테로아릴(0-3개의 R^{42a}로 치환됨)이다.

청구항 131

제128항 내지 제130항 중 어느 한 항에 있어서, R^{47}이 C_1-C_3 알콕시인 화합물.

청구항 132

제128항 내지 제130항 중 어느 한 항에 있어서, R^{47}이 OCH_3인 화합물.

청구항 133

제128항 내지 제130항 중 어느 한 항에 있어서, R^{47}이 OCD_3인 화합물.

청구항 134

제128항 내지 제133항 중 어느 한 항에 있어서, j는 0인 화합물.

청구항 135

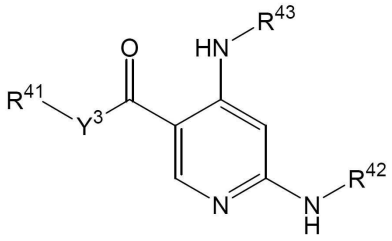
제128항 내지 제133항 중 어느 한 항에 있어서, j는 1인 화합물.

청구항 136

제135항에 있어서, R^{46}이 F 또는 Cl인 화합물.

청구항 137

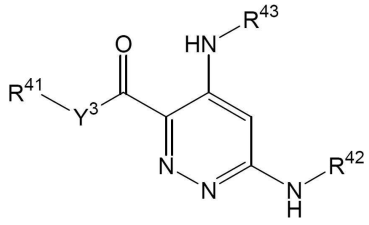
제128항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, Y^1이 CH이고, Y^2가 CH인 화합물:



(IV^a)

청구항 138

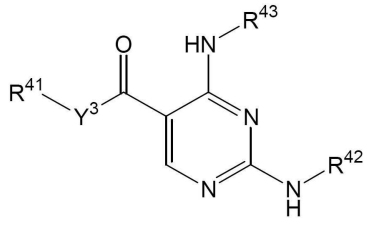
제128항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, Y^1이 CH이고, Y^2가 N인 화합물:



(IV^b)

청구항 139

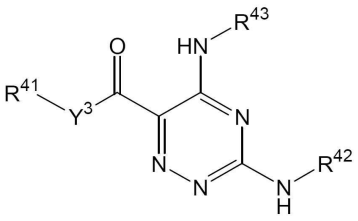
제128항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, Y^1이 N이고, Y^2가 CH인 화합물:



(IV^c)

청구항 140

제128항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, Y^1이 N이고, Y^2가 N인 화합물:



(IV^d)

청구항 141

제128항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, Y^1이 CF인 화합물.

청구항 142

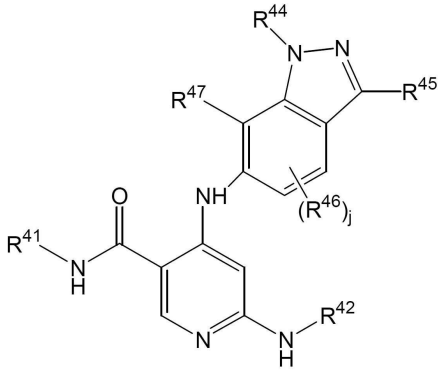
제128항 내지 제141항 중 어느 한 항에 있어서, Y^3이 NR인 화합물.

청구항 143

제142항에 있어서, Y^3이 NH인 화합물.

청구항 144

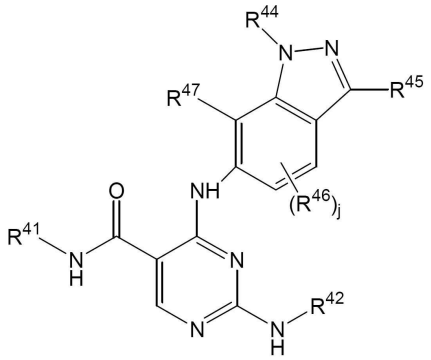
제128항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(IV^e)

청구항 145

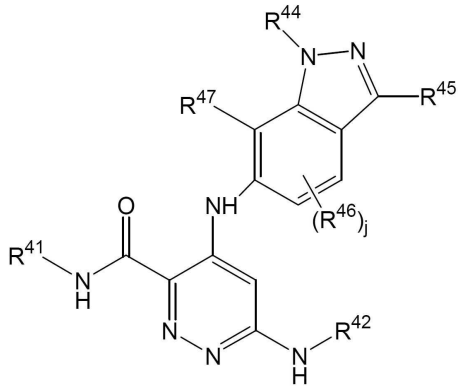
제128항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(IV^f)

청구항 146

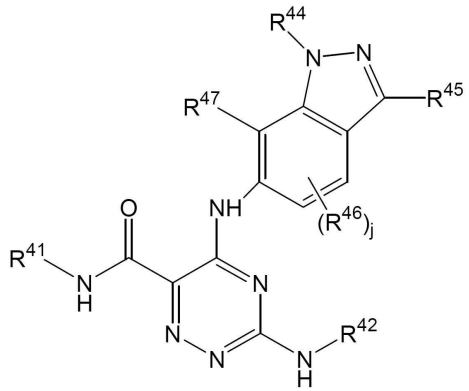
제128항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(IV^g)

청구항 147

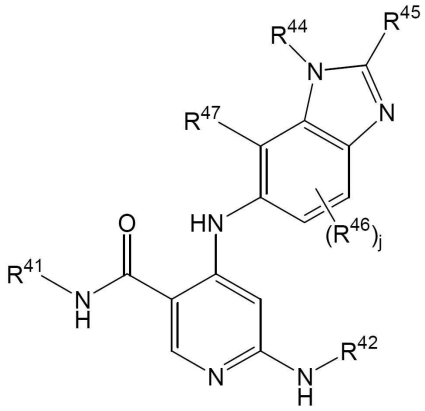
제128항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(IV^h)

청구항 148

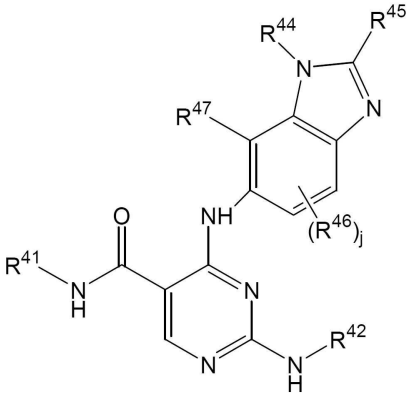
제128항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(IV^{i})

청구항 149

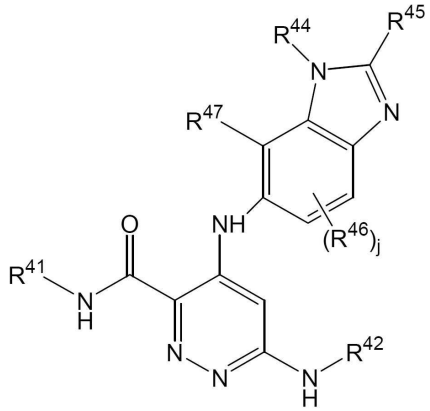
제128항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(IV^{j})

청구항 150

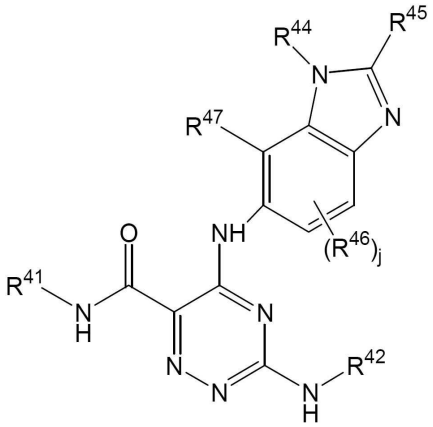
제128항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(IV^{k})

청구항 151

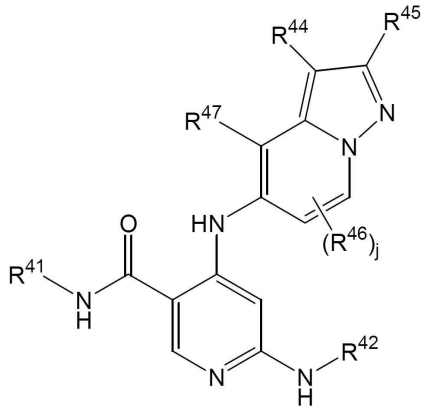
제128항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(IV^{l})

청구항 152

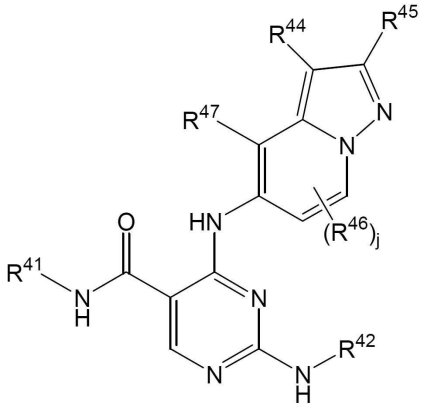
제128항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(IV^{m})

청구항 153

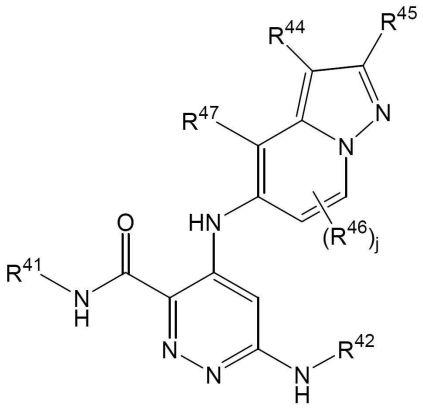
제128항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(IV^{n})

청구항 154

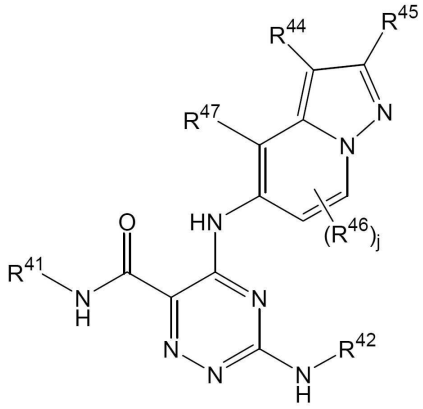
제128항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(IV^{o})

청구항 155

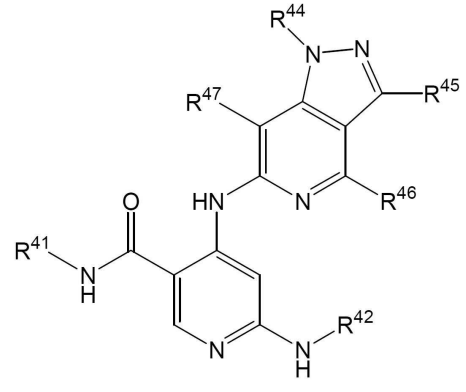
제128항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(IV^{p})

청구항 156

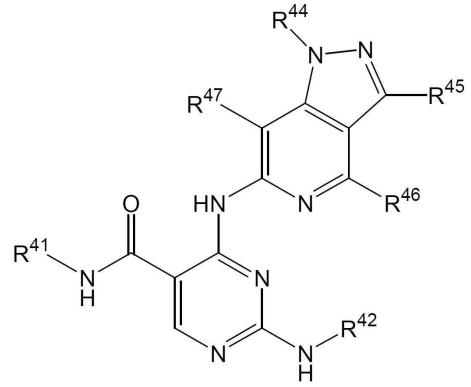
제128항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(IV^{q})

청구항 157

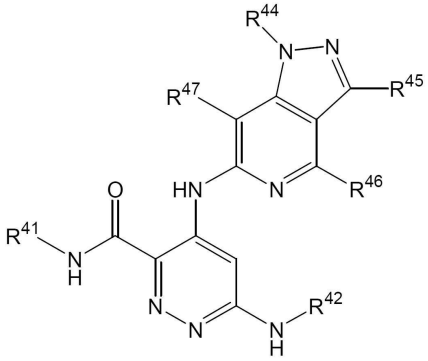
제128항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(IV^{r})

청구항 158

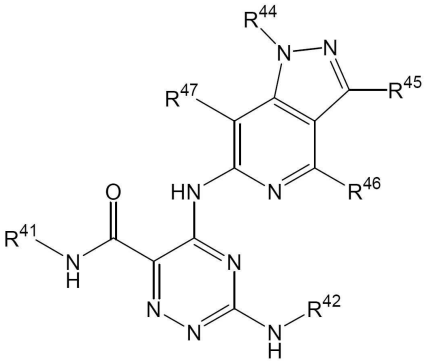
제128항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(IV^{s})

청구항 159

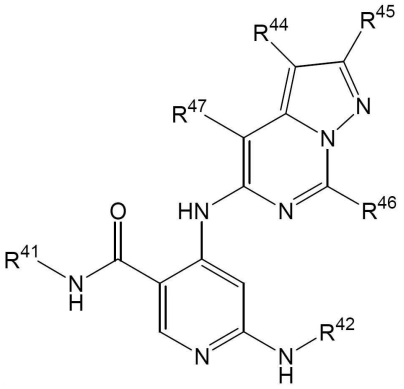
제128항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(IV^{t})

청구항 160

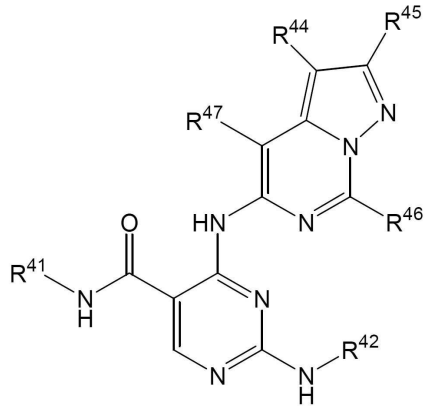
제128항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(IV^{u})

청구항 161

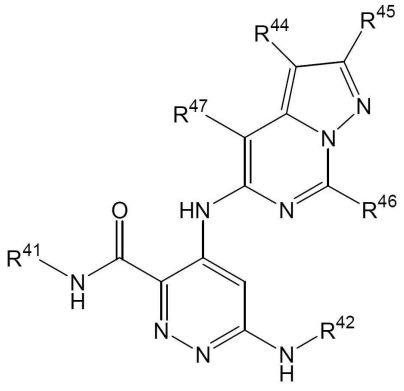
제128항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(IV^{v})

청구항 162

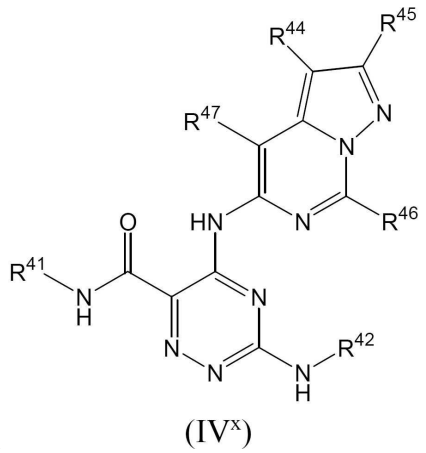
제128항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(IV^{w})

청구항 163

제128항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(IV^{x})

청구항 164

제128항 내지 제163항 중 어느 한 항에 있어서, R^{41}이 CH_3인 화합물.

청구항 165

제128항 내지 제163항 중 어느 한 항에 있어서, R^{41}이 CD_3인 화합물.

청구항 166

제128항 내지 제165항 중 어느 한 항에 있어서, R^{42}가 $(C=O)R^{42b}$이고, 여기서 R^{42b}는 C_1-C_6 알킬, 시클로프로필 또는 시클로부틸(0-2개의 R^{42c}로 치환됨)로부터 선택되는 화합물.

청구항 167

제166항에 있어서, R^{42}는 $(C=O)R^{42b}$이고, 여기서 R^{42b}는 F, Cl, CH_3, CF_3 및 CN 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된 시클로프로필인 화합물.

청구항 168

제166항에 있어서, R^{42}는 $(C=O)R^{42b}$이고, 여기서 R^{42b}는 F, Cl, CH_3, CF_3 및 CN 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된 시클로부틸인 화합물.

청구항 169

제166항에 있어서, R^{42}는 $(C=O)R^{42b}$이고, 여기서 R^{42b}는 F, Cl, CH_3, CF_3, CN, NRR' 및 OR 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화합물.

청구항 170

제128항 내지 제165항 중 어느 한 항에 있어서, R^{42}가 0-2개의 R^{42c}로 치환된 피리디닐인 화합물.

청구항 171

제128항 내지 제165항 중 어느 한 항에 있어서, R^{42}가 0-2개의 R^{42c}로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 172

제128항 내지 제165항 중 어느 한 항에 있어서, R^{42}가 0-2개의 R^{42c}로 치환된 피라졸릴인 화합물.

청구항 173

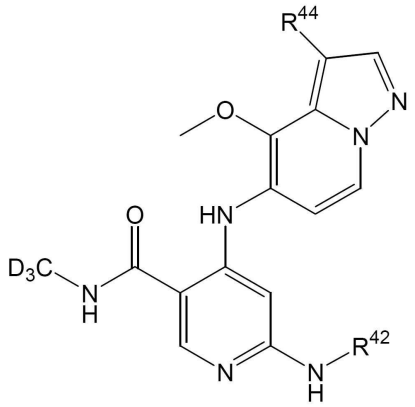
제128항 내지 제165항 중 어느 한 항에 있어서, R^{42}가 0-2개의 R^{42c}로 치환된 피리미딜인 화합물.

청구항 174

제170항 내지 제173항 중 어느 한 항에 있어서, R^{42c}가 CH_3인 화합물.

청구항 175

제128항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(IV^y)

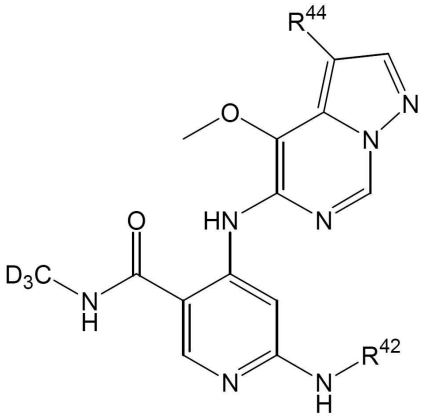
여기서,

R^{44}는 할로, CN, CD_3, OC_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬 또는 시클로프로필(0-3개의 할로, OH, NRR' 또는 CN으로 선택적으로 치환됨)이고;

R^{42}는 페닐, 피리디닐, 피라졸 또는 피리미딜(각각 0-2개의 R^{42c}로 치환됨)이다.

청구항 176

제128항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(IV^z)

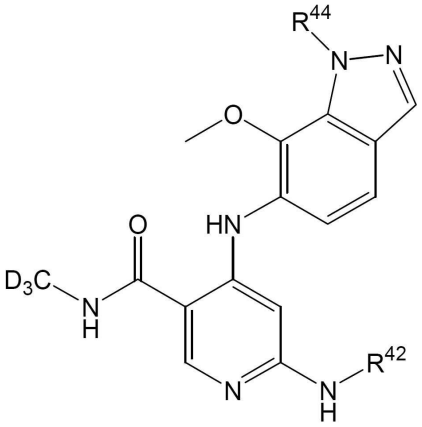
여기서,

R^{44}는 할로, CN, CD_3, OC_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알킬 또는 시클로프로필(0-3개의 할로, OH, NRR' 또는 CN으로 선택적으로 치환됨)이고;

R^{42}는 페닐, 피리디닐, 피라졸 또는 피리미딜(각각 0-2개의 R^{42c}로 치환됨)이다.

청구항 177

제128항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(IV^{a1})

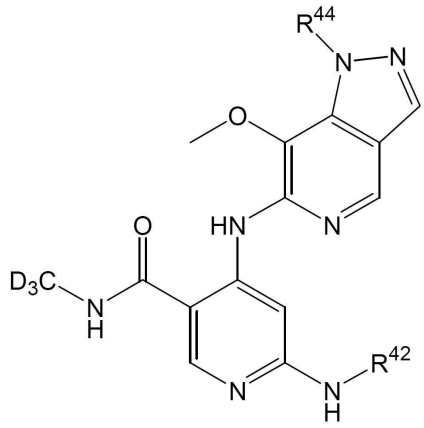
여기서,

R^{44}는 CD_3, CD_2CD_3 또는 C_{1-3} 알킬 또는 시클로프로필(0-3개의 할로, OH, NRR' 또는 CN으로 선택적으로 치환됨)이고;

R^{42}는 페닐, 피리디닐, 피라졸 또는 피리미딜(각각 0-2개의 R^{42c}로 치환됨)이다.

청구항 178

제128항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(IV^{b1})

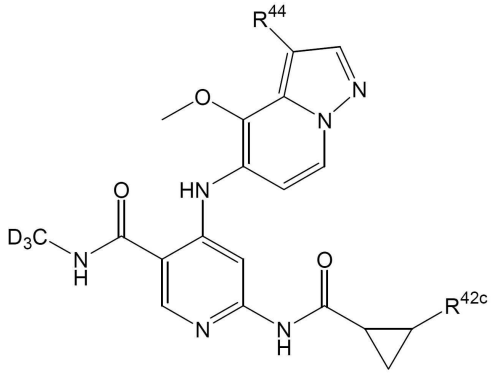
여기서,

R^{44}는 CD_3, CD_2CD_3 또는 C_{1-3} 알킬 또는 시클로프로필(0-3개의 할로, OH, NRR' 또는 CN으로 선택적으로 치환됨)이고;

R^{42}는 페닐, 피리디닐, 피라졸 또는 피리미딜(각각 0-2개의 R^{42c}로 치환됨)이다.

청구항 179

제128항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(IV^{c1})

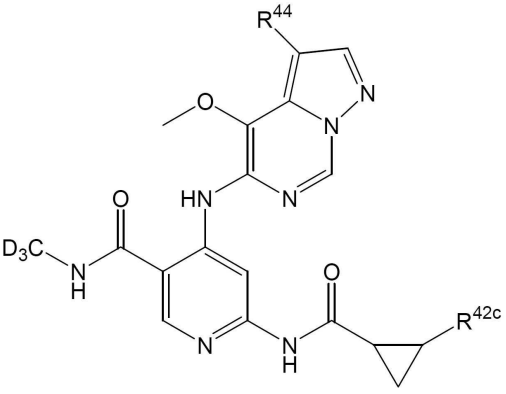
여기서,

R^{44}는 할로, CN, CD_3, OC_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알킬 또는 시클로프로필(0-3개의 할로, OH, NRR' 또는 CN으로 선택적으로 치환됨)이고;

R^{42c}는 H, F 또는 CF_3이다.

청구항 180

제128항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(IV^{d1})

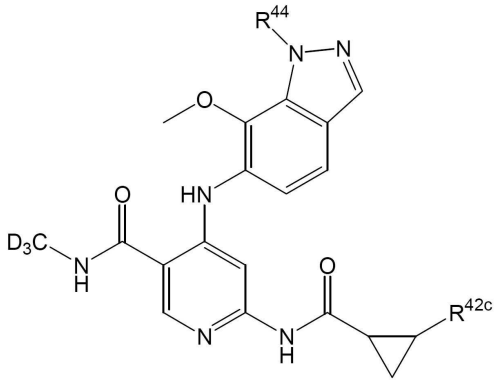
여기서,

R^{44}는 할로, CN, CD_3, OC_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알킬 또는 시클로프로필(0-3개의 할로, OH, NRR' 또는 CN으로 선택적으로 치환됨)이고;

R^{42c}는 H, F 또는 CF_3이다.

청구항 181

제128항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(IV^{e1})

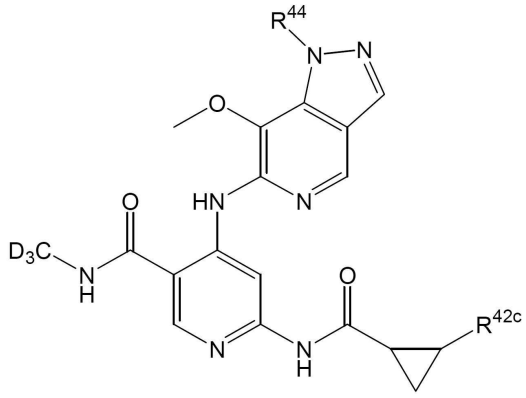
여기서,

R^{44}는 CD_3, 또는 C_{1-3} 알킬 또는 시클로프로필(0-3개의 할로, OH, NRR' 또는 CN으로 선택적으로 치환됨)이고;

R^{42c}는 H, F 또는 CF_3이다.

청구항 182

제128항에 있어서, 하기 구조식을 갖는 화합물:



(IV^{f1})

여기서,

R^{44}는 CD_3, CD_2CD_3, C_{1-3} 알킬 또는 시클로프로필(0-3개의 할로, OH, NRR' 또는 CN으로 선택적으로 치환됨)이고;

R^{42c}는 H, F 또는 CF_3이다.

청구항 183

제179항 내지 제182항 중 어느 한 항에 있어서, R^{42c}가 H인 화합물.

청구항 184

제179항 내지 제182항 중 어느 한 항에 있어서, R^{42c}가 F인 화합물.

청구항 185

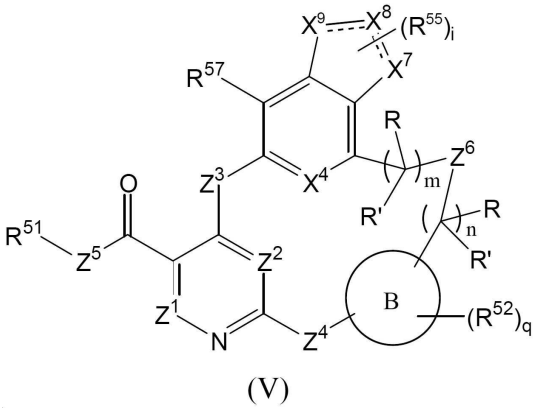
제177항, 제178항, 제181항 및 제182항 중 어느 한 항에 있어서, R^{44}가 CD_3, 메틸 또는 에틸(F, Cl 또는 CN으로 선택적으로 치환됨)인 화합물.

청구항 186

제175항, 제176항, 제179항 및 제180항 중 어느 한 항에 있어서, R^{44}가 Cl, CN, CD_3, 메틸 또는 에틸(F, Cl 또는 CN으로 선택적으로 치환됨)인 화합물.

청구항 187

하기 구조식 (V)를 갖는 화합물:



(V)

또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 이들의 동위원소 유도체,

여기서,

고리 B는 5-원 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴이고;

Z^1은 CH 또는 N이고;

Z^2는 CH, CF 또는 N이고;

Z^3 및 Z^4는 각각 독립적으로 NR, CH_2 및 CF_2로부터 선택되고;

Z^5는 NR, O, CH_2 및 CF_2로부터 선택되고;

Z^6은 NR^{56}, CH_2, O, S, SO 또는 SO_2이고;

X^4, X^7, X^8 및 X^9는 각각 독립적으로 CH, N 및 NH로부터 선택되고;

R^{51}은 H, F, C_1-C_3 알킬 및 CD_3이고, 다만 Z^5가 N 또는 O인 경우, R^{51}은 F가 아니고;

R^{52}는 독립적으로 H, F, Cl, CN, OR^g, CH_3, CF_3, OCF_3 및 $-(CH_2)_p$-Q로부터 선택되고;

각 경우의 R^{52a}는 독립적으로 H, D, 할로, OH, OR, CH_3, CF_3, CH_2CF_3 또는 CN, NRR', $(CH_2)_nNRR'$, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 6-원 헤테로사이클이고;

각 경우의 R^{52c}는 독립적으로 H, 할로, CN, OR, NRR', OCF_3, CF_3, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{52a}로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐(0-3개의 R^{52a}로 치환됨), C_{2-6} 알키닐(0-3개의 R^{52a}로 치환됨)이고;

각 경우의 R^{55}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{52a}로 치환됨), 또는 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴 또는 헤테로아릴, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 10-원 헤테로사이클이고, 각각의 기는 0-4개의 R^{52c}로 치환되고;

R^{56}은 0-3개의 R^{d}로 치환된 R이고;

R^{57}은 H, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, OCD_3 또는 OCF_3이고;

R^{c}는 C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{f}로 치환됨), $(CH_2)_r$-C_{3-6} 시클로알킬(0-3개의 R^{f}로 치환됨), 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^{f}로 치환됨)이고;

R^{d}는 각 경우에 독립적으로 수소, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CN, NO_2, $-OR^{e}$, $-(CH_2)_rC(O)R^{c}$, $-NR^{e}R^{e}$, $-NR^{e}C(O)OR^{c}$, C_{1-6} 알킬 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^{f}로 치환됨)이고;

R^{e}는 각 경우에 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^{f}로 치환됨)이고;

R^{f}는 각 경우에 독립적으로 수소, 할로, CN, NH_2, OH, C_{3-6} 시클로알킬, CF_3, O(C_{1-6} 알킬), 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬이고;

각 경우의 R^{g}는 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬(0-3개의 R^{f}로 치환됨), CF_3, C_{3-10} 시클로알킬(0-1개의 R^{f}로 치환됨), $(CH)_r$-페닐(0-3개의 R^{d}로 치환됨), 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^{d}로 치환됨)이고;

Q는 OH, OR, NRR', 헤테로사이클릭 및 헤테로아릴 기로부터 선택적으로 선택된 수용성 기이고, 여기서 R 및 R'는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, O, NR, S 및 SO_2로부터 선택된 0-2개의 헤테로원자을 포함하는 4-원 내지 7-원 고리를 형성하고;

R은 H 또는 C_1-C_6 알킬(0-3개의 R^{d}로 치환됨)이고;

R'은 H 또는 C_1-C_6 알킬(0-3개의 R^{d}로 치환됨)이고;

i는 0, 1, 2, 3이고;

m은 0, 1, 2 및 3이고;

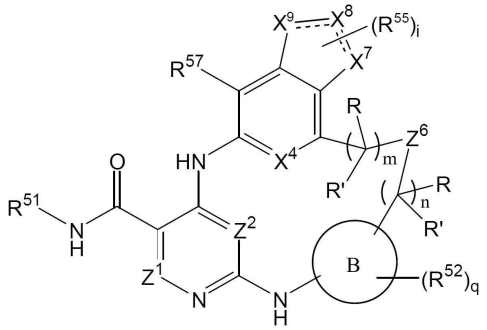
n은 0, 1, 2 및 3이고;

p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고; 및

q는 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

청구항 188

제187항에 있어서, Z^3, Z^4 및 Z^5는 각각 NH이고, 하기 구조식 (V_1)을 갖는 화합물:



(V_1)

청구항 189

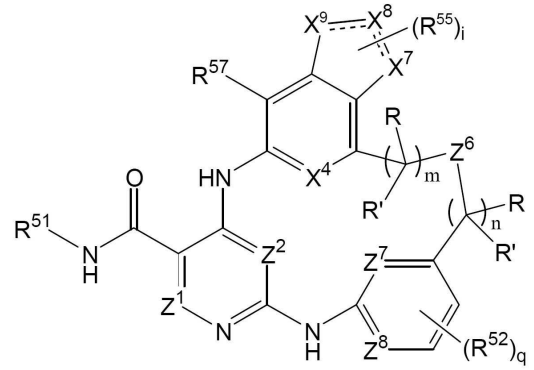
제187항 또는 제188항에 있어서, 고리 B는 치환 또는 비치환된 6-원 아릴인 화합물.

청구항 190

제187항 또는 제188항에 있어서, 고리 B는 치환 또는 비치환된 6-원 헤테로아릴인 화합물.

청구항 191

제190항에 있어서, 하기 구조식 (V_2)를 갖는 화합물:

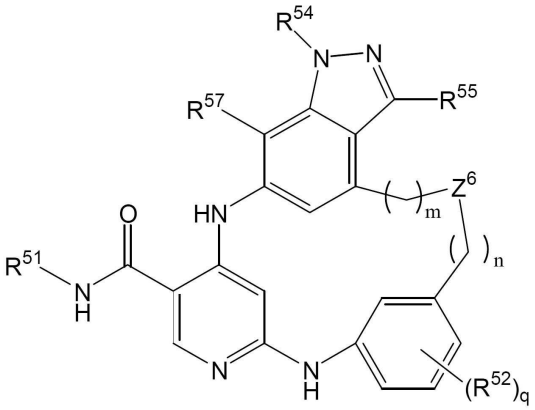


(V_2)

여기서, Z^7 및 Z^8은 각각 독립적으로 CH 또는 N이다.

청구항 192

제191항에 있어서, 하기 구조식 (V_3)을 갖는 화합물:



(V_3)

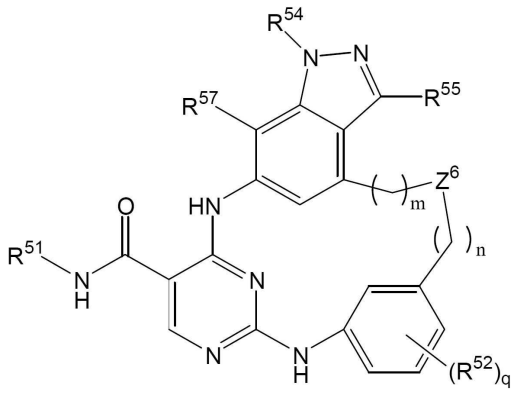
여기서,

R^{54}는 H, C_1-C_6 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시, CD_3, 또는 C_3-C_5 시클로알킬(0-3개의 R^{52a}로 치환됨)이고;

R^{55}는 H 또는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시(0-3개의 R^{52a}로 치환됨)이다.

청구항 193

제191항에 있어서, 하기 구조식 (V_4)를 갖는 화합물:



(V_4)

여기서,

R^{54}는 H, C_1-C_6 알킬, CD_3, 또는 C_3-C_5 시클로알킬(0-3개의 R^{52a}로 치환됨)이고;

R^{55}는 H 또는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시(0-3개의 R^{52a}로 치환됨)이다.

청구항 194

제187항 내지 제193항 중 어느 한 항에 있어서, Z^6이 O 또는 S인 화합물.

청구항 195

제187항 내지 제193항 중 어느 한 항에 있어서, Z^6이 NR인 화합물.

청구항 196

제187항 내지 제195항 중 어느 한 항에 있어서, m 및 n이 각각 1인 화합물.

청구항 197

제187항 내지 제196항 중 어느 한 항에 있어서, R^{51}이 CH_3인 화합물.

청구항 198

제187항 내지 제196항 중 어느 한 항에 있어서, R^{51}이 CD_3인 화합물.

청구항 199

제187항 내지 제198항 중 어느 한 항에 있어서, R^{57}이 C_1-C_3 알콕시인 화합물.

청구항 200

제187항 내지 제198항 중 어느 한 항에 있어서, R^{57}이 OCH_3 또는 OCD_3인 화합물.

청구항 201

제187항 내지 제198항 중 어느 한 항에 있어서, R^{57}이 OCF_3인 화합물.

청구항 202

제187항 내지 제201항 중 어느 한 항에 있어서, q가 1이고, R^{52}가 F, Cl, CN, CH_3, CF_3, OCF_3 또는 모르폴리노인 화합물.

청구항 203

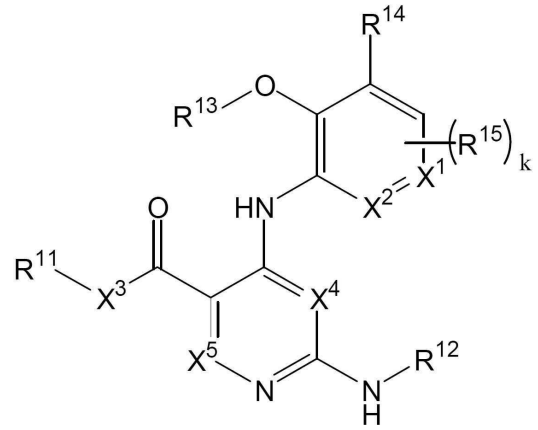
표 1로부터 선택된 화합물 또는 약학적으로 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제.

청구항 204

인간을 포함한 포유동물에서 하나 이상의 질병 또는 장애를 치료하거나 감소시키는 데 효과적인, 제1항 내지 203항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 및 약학적으로 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 205

인간을 포함한 포유동물에서 하나 이상의 질병 또는 장애를 치료하거나 감소시키는데 효과적인 하기 구조식 (I)을 갖는 화합물:



(I)

또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 이들의 동위원소 유도체의 양, 및 약학적으로 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물:

여기서,

X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 CH 및 N으로부터 선택되고;

X^4 및 X^5는 각각 독립적으로 CH, CF 및 N으로부터 선택되고;

X^3은 NR, O, CH_2 또는 CF_2이고;

R^{11}은 H, F, C_1-C_3 알킬 또는 CD_3이고, 다만 X^3이 NR 또는 O인 경우, R^{11}은 F가 아니고;

R^{12}는 C(=O)$R^{12'}$ 또는 $R^{12'}$이고, 여기서 $R^{12'}$는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 R^{12a}로 치환됨)이고, 여기서 R^{12a}는 할로겐, CF_3, CN, OR, 아미노, 알킬, 시클로알킬, 헤테로사이클릭, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

R^{13}은 C_1-C_3 알킬, CD_3 또는 CF_3이고;

R^{14}는 H, C_1-C_6 알킬 또는 헤테로알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로 원자를 포함하는 5-원 또는 6-원 헤테로아릴 기이거나, 또는 R^{14}는 $OR^{14'}$이고, 여기서 $R^{14'}$는 C_1-C_6 알킬 또는 헤테로알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬(각각 0-2개의 R^{14a}로 치환됨)이고, 여기서 R^{14a}는 할로겐, R, OR, 아미노, CF_3 및 CN으로 구성된 군으로부터 선택되고;

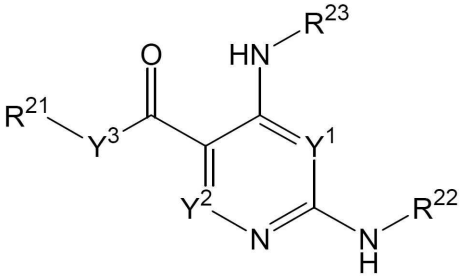
각 경우의 R^{15}는 F, Cl, CN, OR, NRR' 및 C_1-C_3 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

각 경우의 R은 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고; 및

k는 0, 1, 2 또는 3이다.

청구항 206

인간을 포함한 포유동물에서 하나 이상의 질병 또는 장애를 치료하거나 감소시키는데 효과적인 하기 구조식 (II)을 갖는 화합물:



(II)

또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 이들의 동위원소 유도체의 양, 및 약학적으로 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물:

여기서,

Y^1은 CH, CF 또는 N이고;

Y^2는 CH 또는 N이고;

Y^3은 NR, O, CH_2 또는 CF_2이고;

R^{21}은 H, F, C_1-C_3 알킬 및 CD_3이고, 다만 Y^3이 N 또는 O인 경우, R^{21}은 F가 아니고;

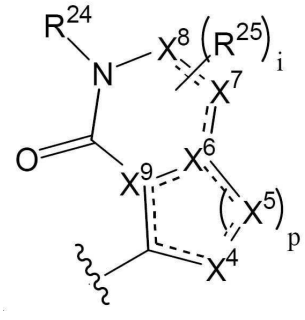
R^{22}는,

$R^{22'}$, 여기서 $R^{22'}$는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 R^{22a}로 치환됨)이고, 여기서 R^{22a}는 할로겐, CN, OR, 아미노, 알킬, 시클로알킬, 헤테로사이클릭으로 구성된 군으로부터 선택되고;

아릴 또는 헤테로아릴 기(각각 0-2개의 R^{22a}로 치환됨); 또는

(C=O)R^{27}이고;

R^{23}은,



이고,

여기서,

X^4, X^5, X^6, X^7, X^8 및 X^9는 각각 독립적으로 O, C, CH, S, N 및 NR^{26}으로부터 선택되고;

R^{24}는 H 및 C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{24a}로 치환됨), 또는 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴 또는 헤테로아릴, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 10-원 헤테로사이클이고, 각각의 기는 0-4개의 R^{24b}로 치환되고;

각 경우의 R^{24a}는 독립적으로 H, D, 할로, OH, OR, CH_3, CF_3, CH_2CF_3 또는 CN, NRR', $(CH_2)_nNRR'$ 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 6-원 헤테로사이클이고;

각 경우의 R^{24b}는 독립적으로 H, 할로, CN, OR, NRR', OCF_3, CF_3, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-3개의 R^{24a}로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐(0-3개의 R^{24a}로 치환됨), C_{2-6} 알키닐(0-3개의 R^{24a}로 치환됨)이고;

R^{25}는 F, Cl, CN, CD_3, CH_2CF_3, CF_3, OR, NRR', C_1-C_3 알킬, C_3-C_5 시클로알킬(0-2개의 R^{24b}로 치환됨)이고;

R^{26}은 H, C_1-C_6 알킬, CD_3, 또는 C_3-C_6 시클로알킬(0-3개의 R^{24a}로 치환됨)이고;

R^{27}은 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 R^{24b}로 치환됨)이고;

R 및 R'는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이거나, 또는 R 및 R'는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, O, NR, S 및 SO_2로부터 선택된 0-2개의 헤테로원자를 포함하는 4-원 내지 7-원 고리를 형성하고;

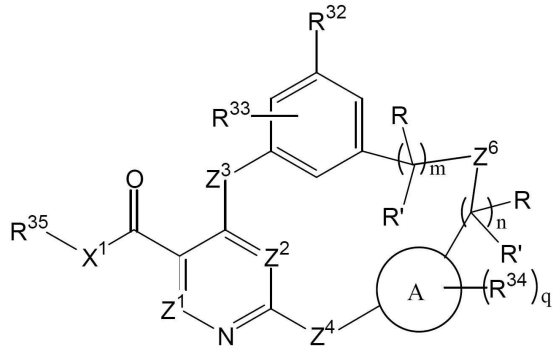
n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

i는 0, 1 또는 2이고; 및

p는 1 또는 2이다.

청구항 207

인간을 포함한 포유동물에서 하나 이상의 질병 또는 장애를 치료하거나 감소시키는데 효과적인 하기 구조식 (III)을 갖는 화합물:



(III)

또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 이들의 동위원소 유도체의 양, 및 약학적으로 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물:

여기서,

고리 A는 5-원 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴이고;

X^1은 NR, O, CH_2 및 CF_2로부터 선택되고;

Z^1은 CH 또는 N이고;

Z^2는 CH, CF 또는 N이고;

Z^3 및 Z^4는 각각 독립적으로 NR, CH_2 및 CF_2로부터 선택되고;

Z^6은 NR^{36}, CH_2, O, S, SO 또는 SO_2이고;

R^{32}는 $R^{32'}$ 또는 $OR^{32'}$이고, 여기서 $R^{32'}$는 C_{1-12} 알킬, N, O 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 3-원 내지 6-원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 또는 5-원 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 기(각각 0-3개의 R^{32a}로 치환됨);

R^{32a}는 각 경우에 독립적으로 H, OCF_3, CN, $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $(CH_2)_rNR^gR^g$, $-(CH_2)_rC(O)NR^gR^g$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^gR^g$, $-S(O)_vNR^gR^g$, $-NR^bS(O)_vR^c$, $-S(O)_vR^c$, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^a로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐(0-3개의 R^a로 치환됨), 3-원 내지 6-원 시클로알킬(0-3개의 R^a로 치환됨), 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 3-원 내지 6-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^a로 치환됨)이고;

R^{33} 및 R^{34}는 각각 독립적으로 H, F, Cl, CN, OR^g, CH_3, CD_3, CF_3, OCD_3, OCF_3 및 $-(CH_2)_p$-Q로부터 선택되고;

R^{35}는 H, F, C_1-C_3 알킬 및 CD_3이고, 다만, X^1이 O 또는 N인 경우, R^{35}는 F가 아니고;

R^{36}은 0-3개의 R^d로 치환된 R이고;

각 경우의 R^a는 독립적으로 H, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CHF_2, CN, $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^gR^g$, $-(CH_2)_rC(O)NR^gR^g$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^gR^g$, $-S(O)_vNR^gR^g$, $-NR^bS(O)_vR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, 3-원 내지 6-원 시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 3-원 내지 6-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

R^b는 H, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^d로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬(0-2개의 R^d로 치환됨), 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨) 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

R^c는 C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), $(CH_2)_r$-C_{3-6} 시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨) 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

R^d는 각 경우에 독립적으로 수소, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CN, NO_2, $-OR^e$, $-(CH_2)_rC(O)R^c$, $-NR^eR^e$, $-NR^eC(O)OR^c$, C_{1-6} 알킬 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

R^e는 각 경우에 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

R^f는 각 경우에 독립적으로 수소, 할로, CN, NH_2, OH, C_{3-6} 시클로알킬, CF_3, O(C_{1-6} 알킬) 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬이고;

R^g는 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), CF_3, C_{3-10} 시클로알킬(0-1개의 R^f로 치환됨), $(CH)_r$-페닐(0-3개의 R^d로 치환됨) 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

Q는 OH, OR, NRR', 헤테로사이클릭 및 헤테로아릴 기로부터 선택적으로 선택된 수용성 기이고, 여기서 R 및 R'는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, O, NR, S 및 SO_2로부터 선택된 0-2개의 헤테로원자를 포함하는 4-원 내지 7-원 고리를 형성하고;

R은 H 또는 C_1-C_6 알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

R'은 H 또는 C_1-C_6 알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

m은 0, 1, 2 및 3이고;

n은 0, 1, 2 및 3이고;

p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

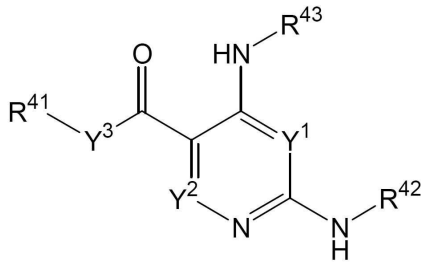
q는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

v는 0, 1 또는 2이고; 및

r은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

청구항 208

인간을 포함한 포유동물에서 하나 이상의 질병 또는 장애를 치료하거나 감소시키는데 효과적인 하기 구조식 (IV)을 갖는 화합물:



(IV)

또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 이들의 동위원소 유도체의 양, 및 약학적으로 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물:

여기서,

Y^1은 CH, CF 또는 N이고;

Y^2는 CH 또는 N이고;

Y^3은 NR, O, CH_2 또는 CF_2이고;

R^{41}은 H, F, C_1-C_3 알킬 및 CD_3이고, 다만 Y^3이 NR 또는 O인 경우, R^{41}은 F가 아니고;

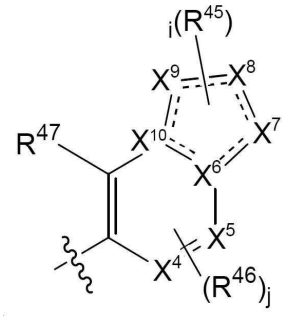
R^{42}는,

$R^{42'}$, 여기서 $R^{42'}$는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 할로겐, CN, OR, 아미노, 알킬, 시클로알킬, 헤테로사이클릭, 아릴 및 헤테로아릴로 치환됨);

0-2개의 R^{42a}로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기; 또는

(C=O)R^{42b}이고;

R^{43}은,



이고,

여기서, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9 및 X^{10}은 각각 독립적으로 C, CH, O, N 및 NH로부터 선택되고;

각 경우의 R^{42a}는 독립적으로 H, D, 할로, OH, OR, CH_3, CF_3, CH_2CF_3, CN, C(O)NR, NRR', $(CH_2)_nNR'$ 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 6-원 헤테로사이클이고;

R^{42b}는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 R^{42c}로 치환됨)이고;

각 경우의 R^{42c}는 독립적으로 H, 할로, CN, OR, NRR', OCF_3, CF_3, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{42a}로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐(0-3개의 R^{42a}로 치환됨), C_{2-6} 알키닐(0-3개의 R^{42a}로 치환됨)이고;

각 경우의 R^{45}는 독립적으로 H, 할로, CN, OR, NRR', OCF_3, CF_3, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{42a}로 치환됨), 또는 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴 또는 헤테로아릴, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 10-원 헤테로사이클이고, 각각의 기는 0-4개의 R^{42c}로 치환되고, 선택적으로 2개의 R^{45}는 이들이 부착된 C 또는 N 원자와 함께, 4-원 내지 6-원 고리를 형성하고;

각 경우의 R^{46}은 독립적으로 F, Cl, CN, OR, C_1-C_3 알킬, C_3-C_5 시클로알킬, CD_3, CH_2CF_3 또는 CF_3이고;

R^{47}은 H, OCF_3, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시 또는 OCD_3이고;

R 및 R'는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이거나, 또는 R 및 R'는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, O, NR, S 및 SO_2로부터 선택되는 0-2개의 헤테로원자를 포함하는 4-원 내지 7-원 고리를 형성하고;

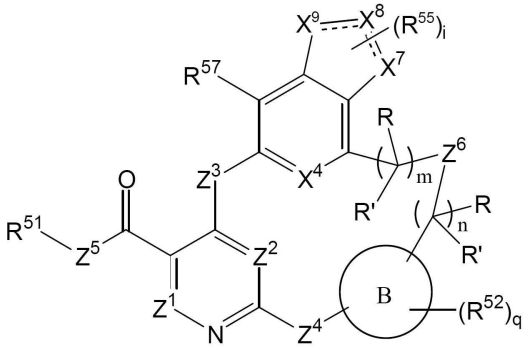
n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

i는 0, 1 또는 2이고; 및

j는 0, 1 또는 2이다.

청구항 209

인간을 포함한 포유동물에서 하나 이상의 질병 또는 장애를 치료하거나 감소시키는데 효과적인 하기 구조식 (V)을 갖는 화합물:



(V)

또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 이들의 동위원소 유도체의 양, 및 약학적으로 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물:

여기서,

고리 B는 5-원 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴이고;

Z^1은 CH 또는 N이고;

Z^2는 CH, CF 또는 N이고;

Z^3 및 Z^4는 각각 독립적으로 NR, CH_2 및 CF_2로부터 선택되고;

Z^5는 NR, O, CH_2 및 CF_2로부터 선택되고;

Z^6은 NR^{56}, CH_2, O, S, SO 또는 SO_2이고;

X^4, X^7, X^8 및 X^9는 각각 독립적으로 CH, N 및 NH로부터 선택되고;

R^{51}은 H, F, C_1-C_3 알킬 및 CD_3이고, 다만 Z^5가 N 또는 O인 경우, R^{51}은 F가 아니고;

R^{52}는 독립적으로 H, F, Cl, CN, OR^g, CH_3, CF_3, OCF_3 및 $-(CH_2)_p$-Q로부터 선택되고;

각 경우의 R^{52a}는 독립적으로 H, D, 할로, OH, OR, CH_3, CF_3, CH_2CF_3 또는 CN, NRR', $(CH_2)_nNRR'$ 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 6-원 헤테로사이클이고;

각 경우의 R^{52c}는 독립적으로 H, 할로, CN, OR, NRR', OCF_3, CF_3, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{52a}로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐(0-3개의 R^{52a}로 치환됨), C_{2-6} 알키닐(0-3개의 R^{52a}로 치환됨)이고;

각 경우의 R^{55}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{52a}로 치환됨), 또는 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴 또는 헤테로아릴, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 10-원 헤테로사이클이고, 각각의 기는 0-4개의 R^{52c}로 치환되고;

R^{56}은 0-3개의 R^d로 치환된 R이고;

R^{57}은 H, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, OCD_3 또는 OCF_3이고;

R^c는 C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), $(CH_2)_r$-C_{3-6} 시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨) 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

R^d는 각 경우에 독립적으로 수소, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CN, NO_2, $-OR^e$, $-(CH_2)_rC(O)R^c$, $-NR^eR^e$, $-NR^eC(O)OR^c$, C_{1-6} 알킬 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

R^e는 각 경우에 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

R^f는 각 경우에 독립적으로 수소, 할로, CN, NH_2, OH, C_{3-6} 시클로알킬, CF_3, O(C_{1-6} 알킬) 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬이고;

각 경우의 R^g는 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), CF_3, C_{3-10} 시클로알킬(0-1개의 R^f로 치환됨), $(CH)_r$-페닐(0-3개의 R^d로 치환됨) 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

Q는 OH, OR, NRR', 헤테로사이클릭 및 헤테로아릴 기로부터 선택적으로 선택된 수용성 기이고, 여기서 R 및 R'는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, O, NR, S 및 SO_2로부터 선택된 0-2개의 헤테로원자을 포함하는 4-원 내지 7-원 고리를 형성하고;

R은 H 또는 C_1-C_6 알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

R'은 H 또는 C_1-C_6 알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

i는 0, 1, 2, 3이고;

m은 0, 1, 2 및 3이고;

n은 0, 1, 2 및 3이고;

p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고; 및

q는 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

청구항 210

제204항 내지 제209항 중 어느 한 항에 있어서, 경구 투여에 적합한 제약 조성물.

청구항 211

제204항 내지 제209항 중 어느 한 항에 있어서, 국소 투여에 적합한 제약 조성물.

청구항 212

제204항 내지 제209항 중 어느 한 항에 있어서, GI 제한 투여에 적합한 제약 조성물.

청구항 213

제204항 내지 제209항 중 어느 한 항에 있어서, 염증성 질환, 면역-매개 질환 및 암, 또는 관련 질환 또는 장애 중 하나 이상을 치료하거나 감소시키는 데 유용한 제약 조성물.

청구항 214

제213항에 있어서, 상기 질환 또는 장애가 염증성 질환인 제약 조성물.

청구항 215

제213항에 있어서, 상기 질환 또는 장애가 면역-매개 질환인 제약 조성물.

청구항 216

제213항에 있어서, 상기 질환 또는 장애가 암인 제약 조성물.

청구항 217

제213항에 있어서, 상기 질환 또는 장애가 염증성 장 질환, 건선, 백반증, 아토피성 피부염, 전신 홍반성 루프스, 천식, 당뇨병성 신장병증, 만성 골수성 백혈병(CML), 본태성 혈소판 증가증(ET), 진성 다혈구증(PV), 골수섬유증(MF), 유방 암 및 난소 암으로부터 선택되는 제약 조성물.

청구항 218

제204항 내지 제217항 중 어느 한 항에 따른 제약 조성물을 포함하는 단위 제형.

청구항 219

제218항에 있어서, 정제인 단위 제형.

청구항 220

제218항에 있어서, 캡슐인 단위 제형.

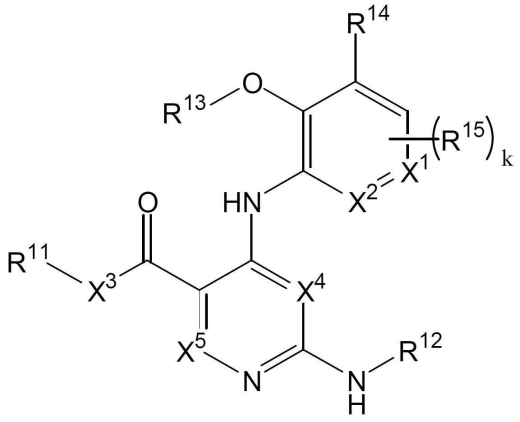
청구항 221

제218항에 있어서, 국소 제제인 단위 제형.

청구항 222

질환 또는 장애를 치료, 감소 또는 예방하기 위한 방법으로서,

하기 구조식 (I)을 갖는 화합물:



(I)

또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 동위원소 유도체의 치료 유효량을 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하고,

여기서,

X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 CH 및 N으로부터 선택되고;

X^4 및 X^5는 각각 독립적으로 CH, CF 및 N으로부터 선택되고;

X^3은 NR, O, CH_2 또는 CF_2이고;

R^{11}은 H, F, C_1-C_3 알킬 또는 CD_3이고, 다만 X^3이 NR 또는 O인 경우, R^{11}은 F가 아니고;

R^{12}는 C(=O)$R^{12'}$ 또는 $R^{12'}$이고, 여기서 $R^{12'}$는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤

테로아릴(각각 0-2개의 R^{12a}로 치환됨)이고, 여기서 R^{12a}는 할로겐, CF_3, CN, OR, 아미노, 알킬, 시클로알킬, 헤테로사이클릭, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

R^{13}은 C_1-C_3 알킬, CD_3 또는 CF_3이고;

R^{14}는 H, C_1-C_6 알킬 또는 헤테로알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로 원자를 포함하는 5-원 또는 6-원 헤테로아릴 기이거나, 또는 R^{14}는 $OR^{14'}$이고, 여기서 $R^{14'}$는 C_1-C_6 알킬 또는 헤테로알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬(각각 0-2개의 R^{14a}로 치환됨)이고, 여기서 R^{14a}는 할로겐, R, OR, 아미노, CF_3 및 CN으로 구성된 군으로부터 선택되고;

각 경우의 R^{15}는 F, Cl, CN, OR, NRR' 및 C_1-C_3 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

각 경우의 R은 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고; 및

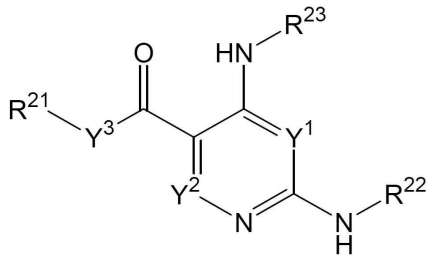
k는 0, 1, 2 또는 3이다.

여기서 상기 질환 또는 장애는 인간을 포함한 포유동물의 염증성 질환, 면역-매개 질환, 암, 또는 이와 관련된 질환 또는 장애로부터 선택되는 방법.

청구항 223

질환 또는 장애를 치료, 감소 또는 예방하기 위한 방법으로서,

하기 구조식 (II)을 갖는 화합물:



(II)

또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 동위원소 유도체의 치료 유효량을 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하고,

여기서,

Y^1은 CH, CF 또는 N이고;

Y^2는 CH 또는 N이고;

Y^3은 NR, O, CH_2 또는 CF_2이고;

R^{21}은 H, F, C_1-C_3 알킬 및 CD_3이고, 다만 Y^3이 N 또는 O인 경우, R^{21}은 F가 아니고;

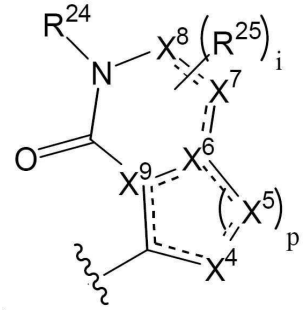
R^{22}는,

$R^{22'}$, 여기서 $R^{22'}$는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 R^{22a}로 치환됨)이고, 여기서 R^{22a}는 할로겐, CN, OR, 아미노, 알킬, 시클로알킬, 헤테로사이클릭으로 구성된 군으로부터 선택되고;

아릴 또는 헤테로아릴 기(각각 0-2개의 R^{22a}로 치환됨); 또는

$(C=O)R^{27}$이고;

R^{23}은,



이고,

여기서,

X^4, X^5, X^6, X^7, X^8 및 X^9는 각각 독립적으로 O, C, CH, S, N 및 NR^{26}으로부터 선택되고;

R^{24}는 H 및 C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{24a}로 치환됨), 또는 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴 또는 헤테로아릴, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 10-원 헤테로사이클이고, 각각의 기는 0-4개의 R^{24b}로 치환되고;

각 경우의 R^{24a}는 독립적으로 H, D, 할로, OH, OR, CH_3, CF_3, CH_2CF_3 또는 CN, NRR', $(CH_2)_nNRR'$ 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 6-원 헤테로사이클이고;

각 경우의 R^{24b}는 독립적으로 H, 할로, CN, OR, NRR', OCF_3, CF_3, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-3개의 R^{24a}로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐(0-3개의 R^{24a}로 치환됨), C_{2-6} 알키닐(0-3개의 R^{24a}로 치환됨)이고;

R^{25}는 F, Cl, CN, CD_3, CH_2CF_3, CF_3, OR, NRR', C_1-C_3 알킬, C_3-C_5 시클로알킬(0-2개의 R^{24b}로 치환됨)이고;

R^{26}은 H, C_1-C_6 알킬, CD_3, 또는 C_3-C_6 시클로알킬(0-3개의 R^{24a}로 치환됨)이고;

R^{27}은 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 R^{24b}로 치환됨)이고;

R 및 R'는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이거나, 또는 R 및 R'는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, O, NR, S 및 SO_2로부터 선택된 0-2개의 헤테로원자를 포함하는 4-원 내지 7-원 고리를 형성하고;

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

i는 0, 1 또는 2이고; 및

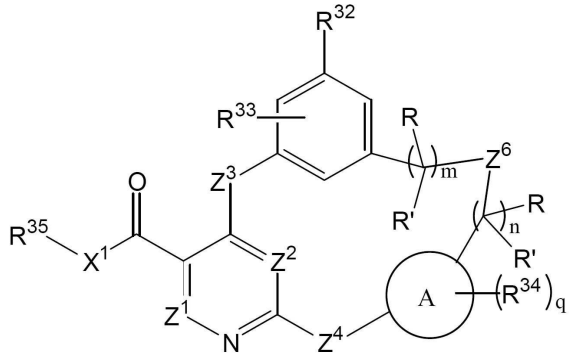
p는 1 또는 2이고,

여기서, 상기 질환 또는 장애는 인간을 포함한 포유동물의 염증성 질환, 면역-매개 질환, 암, 또는 이와 관련된 질환 또는 장애로부터 선택되는 방법.

청구항 224

질환 또는 장애를 치료, 감소 또는 예방하기 위한 방법으로서,

하기 구조식 (III)을 갖는 화합물:



(III)

또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 동위원소 유도체의 치료 유효량을 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하고,

여기서,

고리 A는 5-원 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴이고;

X^1은 NR, O, CH_2 및 CF_2로부터 선택되고;

Z^1은 CH 또는 N이고;

Z^2는 CH, CF 또는 N이고;

Z^3 및 Z^4는 각각 독립적으로 NR, CH_2 및 CF_2로부터 선택되고;

Z^6은 NR^{36}, CH_2, O, S, SO 또는 SO_2이고;

R^{32}는 $R^{32'}$ 또는 $OR^{32'}$이고, 여기서 $R^{32'}$는 C_{1-12} 알킬, N, O 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 3-원 내지 6-원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 또는 5-원 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 기(각각 0-3개의 R^{32a}로 치환됨);

R^{32a}는 각 경우에 독립적으로 H, OCF_3, CN, $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $(CH_2)_rNR^gR^g$, $-(CH_2)_rC(O)NR^gR^g$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^gR^g$, $-S(O)_vNR^gR^g$, $-NR^bS(O)_vR^c$, $-S(O)_vR^c$, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^a로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐(0-3개의 R^a로 치환됨), 3-원 내지 6-원 시클로알킬(0-3개의 R^a로 치환됨), 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 3-원 내지 6-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^a로 치환됨)이고;

R^{33} 및 R^{34}는 각각 독립적으로 H, F, Cl, CN, OR^g, CH_3, CD_3, CF_3, OCD_3, OCF_3 및 $-(CH_2)_p$-Q로부터 선택되고;

R^{35}는 H, F, C_1-C_3 알킬 및 CD_3이고, 다만, X^1이 O 또는 N인 경우, R^{35}는 F가 아니고;

R^{36}은 0-3개의 R^d로 치환된 R이고;

각 경우의 R^a는 독립적으로 H, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CHF_2, CN, $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^gR^g$, $-(CH_2)_rC(O)NR^gR^g$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$,

$-NR^bC(O)NR^gR^g$, $-S(O)_vNR^gR^g$, $-NR^bS(O)_vR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, 3-원 내지 6-원 시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 3-원 내지 6-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

R^b는 H, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^d로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬(0-2개의 R^d로 치환됨), 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨) 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

R^c는 C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), $(CH_2)_r$-C_{3-6} 시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨) 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

R^d는 각 경우에 독립적으로 수소, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CN, NO_2, $-OR^e$, $-(CH_2)_rC(O)R^c$, $-NR^eR^e$, $-NR^eC(O)OR^c$, C_{1-6} 알킬 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

R^e는 각 경우에 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

R^f는 각 경우에 독립적으로 수소, 할로, CN, NH_2, OH, C_{3-6} 시클로알킬, CF_3, O(C_{1-6} 알킬) 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬이고;

R^g는 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), CF_3, C_{3-10} 시클로알킬(0-1개의 R^f로 치환됨), $(CH)_r$-페닐(0-3개의 R^d로 치환됨) 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

Q는 OH, OR, NRR', 헤테로사이클릭 및 헤테로아릴 기로부터 선택적으로 선택된 수용성 기이고, 여기서 R 및 R'는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, O, NR, S 및 SO_2로부터 선택된 0-2개의 헤테로원자를 포함하는 4-원 내지 7-원 고리를 형성하고;

R은 H 또는 C_1-C_6 알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

R'은 H 또는 C_1-C_6 알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

m은 0, 1, 2 및 3이고;

n은 0, 1, 2 및 3이고;

p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

q는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

v는 0, 1 또는 2이고; 및

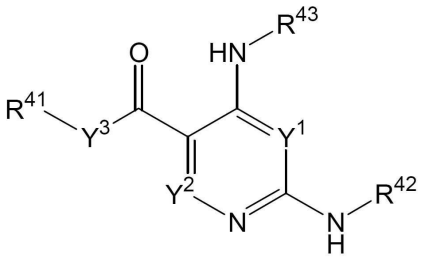
r은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고,

여기서, 상기 질환 또는 장애는 인간을 포함한 포유동물의 염증성 질환, 면역-매개 질환, 암, 또는 이와 관련된 질환 또는 장애로부터 선택되는 방법.

청구항 225

질환 또는 장애를 치료, 감소 또는 예방하기 위한 방법으로서,

하기 구조식 (IV)을 갖는 화합물:



(IV)

또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 동위원소 유도체의 치료 유효량을 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하고,

여기서,

Y^1은 CH, CF 또는 N이고;

Y^2는 CH 또는 N이고;

Y^3은 NR, O, CH_2 또는 CF_2이고;

R^{41}은 H, F, C_1-C_3 알킬 및 CD_3이고, 다만 Y^3이 NR 또는 O인 경우, R^{41}은 F가 아니고;

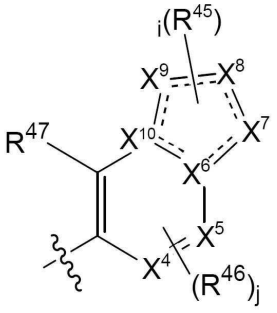
R^{42}는,

$R^{42'}$, 여기서 $R^{42'}$는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 할로겐, CN, OR, 아미노, 알킬, 시클로알킬, 헤테로사이클릭, 아릴 및 헤테로아릴로 치환됨);

0-2개의 R^{42a}로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기; 또는

$(C=O)R^{42b}$이고;

R^{43}은,



이고,

여기서, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9 및 X^{10}은 각각 독립적으로 C, CH, O, N 및 NH로부터 선택되고;

각 경우의 R^{42a}는 독립적으로 H, D, 할로, OH, OR, CH_3, CF_3, CH_2CF_3, CN, C(O)NR, NRR', $(CH_2)_nNR'$ 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 6-원 헤테로사이클이고;

R^{42b}는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 R^{42c}로 치환됨)이고;

각 경우의 R^{42c}는 독립적으로 H, 할로, CN, OR, NRR', OCF_3, CF_3, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{42a}로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐(0-3개의 R^{42a}로 치환됨), C_{2-6} 알키닐(0-3개의 R^{42a}로 치환됨)이고;

각 경우의 R^{45}는 독립적으로 H, 할로, CN, OR, NRR', OCF_3, CF_3, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{42a}로 치환됨), 또는 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴 또는 헤테로아릴, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 10-원 헤테로사이클이고, 각각의 기는 0-4개의 R^{42c}로 치환되고, 선택적으로 2개의 R^{45}는 이들이 부착된 C 또는 N 원자와 함께, 4-원 내지 6-원 고리를 형성하고;

각 경우의 R^{46}은 독립적으로 F, Cl, CN, OR, C_1-C_3 알킬, C_3-C_5 시클로알킬, CD_3, CH_2CF_3 또는 CF_3이고;

R^{47}은 H, OCF_3, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시 또는 OCD_3이고;

R 및 R'는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이거나, 또는 R 및 R'는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, O, NR, S 및 SO_2로부터 선택되는 0-2개의 헤테로원자를 포함하는 4-원 내지 7-원 고리를 형성하고;

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

i는 0, 1 또는 2이고; 및

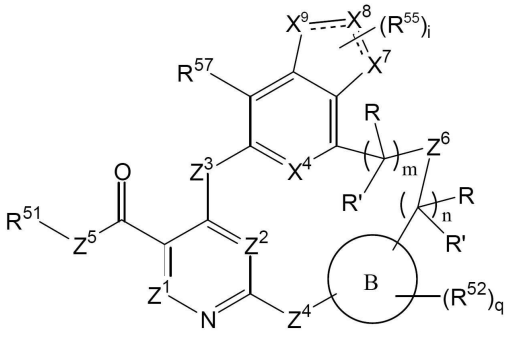
j는 0, 1 또는 2이고,

여기서, 상기 질환 또는 장애는 인간을 포함한 포유동물의 염증성 질환, 면역-매개 질환, 암, 또는 이와 관련된 질환 또는 장애로부터 선택되는 방법.

청구항 226

질환 또는 장애를 치료, 감소 또는 예방하기 위한 방법으로서,

하기 구조식 (V)을 갖는 화합물:



(V)

또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 동위원소 유도체의 치료 유효량을 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하고,

여기서,

고리 B는 5-원 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴이고;

Z^1은 CH 또는 N이고;

Z^2는 CH, CF 또는 N이고;

Z^3 및 Z^4는 각각 독립적으로 NR, CH_2 및 CF_2로부터 선택되고;

Z^5는 NR, O, CH_2 및 CF_2로부터 선택되고;

Z^6은 NR^{56}, CH_2, O, S, SO 또는 SO_2이고;

X^4, X^7, X^8 및 X^9는 각각 독립적으로 CH, N 및 NH로부터 선택되고;

R^{51}은 H, F, C_1-C_3 알킬 및 CD_3이고, 다만 Z^5가 N 또는 O인 경우, R^{51}은 F가 아니고;

R^{52}는 독립적으로 H, F, Cl, CN, OR^g, CH_3, CF_3, OCF_3 및 $-(CH_2)_p$-Q로부터 선택되고;

각 경우의 R^{52a}는 독립적으로 H, D, 할로, OH, OR, CH_3, CF_3, CH_2CF_3 또는 CN, NRR', $(CH_2)_nNRR'$ 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 6-원 헤테로사이클이고;

각 경우의 R^{52c}는 독립적으로 H, 할로, CN, OR, NRR', OCF_3, CF_3, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{52a}로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐(0-3개의 R^{52a}로 치환됨), C_{2-6} 알키닐(0-3개의 R^{52a}로 치환됨)이고;

각 경우의 R^{55}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{52a}로 치환됨), 또는 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴 또는 헤테로아릴, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 10-원 헤테로사이클이고, 각각의 기는 0-4개의 R^{52c}로 치환되고;

R^{56}은 0-3개의 R^d로 치환된 R이고;

R^{57}은 H, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, OCD_3 또는 OCF_3이고;

R^c는 C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), $(CH_2)_r$-C_{3-6} 시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨) 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

R^d는 각 경우에 독립적으로 수소, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CN, NO_2, $-OR^e$, $-(CH_2)_rC(O)R^c$, $-NR^eR^e$, $-NR^eC(O)OR^c$, C_{1-6} 알킬 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

R^e는 각 경우에 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

R^f는 각 경우에 독립적으로 수소, 할로, CN, NH_2, OH, C_{3-6} 시클로알킬, CF_3, O(C_{1-6} 알킬) 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬이고;

각 경우의 R^g는 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), CF_3, C_{3-10} 시클로알킬(0-1개의 R^f로 치환됨), $(CH)_r$-페닐(0-3개의 R^d로 치환됨) 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

Q는 OH, OR, NRR', 헤테로사이클릭 및 헤테로아릴 기로부터 선택적으로 선택된 수용성 기이고, 여기서 R 및 R'는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, O, NR, S 및 SO_2로부터 선택된 0-2개의 헤테로원자을 포함하는 4-원 내지 7-원 고리를 형성하고;

R은 H 또는 C_1-C_6 알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

R'은 H 또는 C_1-C_6 알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

i는 0, 1, 2, 3이고;

m은 0, 1, 2 및 3이고;

n은 0, 1, 2 및 3이고;

p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고; 및

q는 0, 1, 2, 3 또는 4이고,

여기서, 상기 질환 또는 장애는 인간을 포함한 포유동물의 염증성 질환, 면역-매개 질환, 암, 또는 이와 관련된 질환 또는 장애로부터 선택되는 방법.

청구항 227

제222항 내지 제226항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환 또는 장애가 염증성 질환인 방법.

청구항 228

제222항 내지 제226항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환 또는 장애가 면역-매개 질환인 방법.

청구항 229

제222항 내지 제226항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환 또는 장애가 암인 방법.

청구항 230

제222항 내지 제226항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환 또는 장애가 염증성 장 질환, 건선, 백반증, 아토피성 피부염, 전신 홍반성 루프스, 천식, 당뇨병성 신장병증, 만성 골수성 백혈병(CML), 본태성 혈소판 증가증(ET), 진성 다혈구증(PV), 골수 섬유증(MF), 유방 암 및 난소 암으로부터 선택되는 방법.

청구항 231

제222항 내지 제230항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 경구 투여를 통해 이루어지는 방법.

청구항 232

제222항 내지 제230항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 국소 투여를 통해 이루어지는 방법.

청구항 233

제222항 내지 제230항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 GI 제한 투여를 통해 이루어지는 방법.

청구항 234

질환 또는 장애를 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서, 제1항 내지 제203항 중 어느 한 항의 화합물, 및 약학적으로 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제의 용도.

청구항 235

제234항에 있어서, 상기 질환 또는 장애가 염증성 질환, 면역-매개 질환 및 암 중 하나 이상인 용도.

청구항 236

제235항에 있어서, 상기 질환 또는 장애가 염증성 질환인 용도.

청구항 237

제235항에 있어서, 상기 질환 또는 장애가 면역-매개 질환인 용도.

청구항 238

제235항에 있어서, 상기 질환 또는 장애가 암인 용도.

청구항 239

제224항 내지 제238항 중 어느 한 항에 있어서, 약제가 경구 투여용인 용도.

청구항 240

제224항 내지 제238항 중 어느 한 항에 있어서, 약제가 국소 투여용인 용도.

청구항 241

제224항 내지 제238항 중 어느 한 항에 있어서, 약제가 GI 제한 투여용인 용도.

청구항 242

제1항 내지 제203항 중 어느 한 항의 화합물을 제조하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **우선권 주장 및 관련 특허 출원**

[0002] 본 출원은 2022년 7월 20일에 출원된 PCT 국제 출원 번호 PCT/CN2022/106876 및 2021년 12월 16일에 출원된 PCT 국제 출원 번호 PCT/CN2021/138744에 대한 우선권의 이익을 주장하며, 이들 각각의 전체 내용은 모든 목적을 위해 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0003] **발명의 기술 분야**

[0004] 본 발명은 일반적으로 신규 화합물 및 이들의 치료 용도를 위한 방법에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 다양한 질병 및 병태를 위한, 신규한 클래스의 티로신 키나제 2 억제제 뿐만 아니라 이들 화합물의 제약 조성물, 이의 제조 방법 및 용도를 제공한다.

배 경 기 술

[0005] 야누스 키나제(JAK)는 야누스 키나제-전사 신호 전달 활성화제(JAK-STAT) 경로를 통해 사이토카인 매개 신호를 전달하는 세포 내 비수용체 티로신 키나제의 패밀리이다. 인간의 JAK 효소 패밀리에는 4 가지 구성원, 즉 JAK1, JAK2, JAK3 및 티로신 키나제 2(TYK2)가 있다. 이러한 패밀리는 JH1과 JH2라는 2개의 인접한 키나제 도메인의 존재로 정의되며, 이 중 JH1은 경로 활성화와 관련된 인산화를 수행하는 반면, JH2는 JH1 기능을 조절하다(Thomas, et al., 2015 British Journal of Cancer 113, 365-371.)

[0006] 이러한 세포질 티로신 키나제는 일반적인 감마-사슬 수용체 및 당 단백질 130(gp130) 막관통 단백질과 같은 막 사이토카인 수용체와 관련된다(Murray, et al. 2007 Immunol. 178(5):2623-2629). 약 40개의 사이토카인 수용체는 이들 4개의 JAK와 이들의 7개의 다운스트림 기질인 STAT 패밀리 구성원의 조합을 통해 신호를 전달한다(Ghoreschi et al. 2009 Immunol Rev. 228(1):273-287.)

[0007] TYK2는 JAK-STAT 신호 전달 경로의 핵심 구성요소이다. TYK2는 INFα, IL12 및 IL23을 조절한다(Ihle 등 1995 Annu Rev Immunol. 13:369-398; Leonard, et al. 1998 Annu Rev Immunol. 16:293-322; Liu 등 1998 Curr Opin Immunol. 10:271-278). TYK2 활성화와 관련된 사이토카인은 인터페론(예를 들어, IFN-a, IFN-b, IFN-k, IFN-d, IFN-e, IFN-t, IFN-w 및 IFN-z 및 인터루킨(예를 들어, IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, L-22, IL-23, IL-27, IL-31, 온코스타틴 M, 섬모 신경영양 인자, 카디오트로핀 1, 카디오트로핀 유사 사이토카인 및 LIF)를 포함한다. 활성화된 TYK2는 계속해서 STAT1, STAT2, STAT4 및 STAT6을 포함하는, STAT 패밀리 구성원과 같은 추가 신호 전달 단백질을 인산화한다. TYK2의 선택적 억제는 암 및 당뇨병뿐만 아니라, 건선, 전신 홍반성 루프스(SLE), 염증성 장 질환(IBD), 류마티스 관절염(RA)과 같은 다양한 자가면역 염증성 질환을 치료하는 데 활용될 수 있다.

[0008] 다른 JAK 패밀리 아형(subtype)에 대한 선택성은 의도된 약리학적 효과를 증가시키고 부작용을 감소시키기 위해 중요한 것으로 간주된다. 높은 수준의 TYK2 선택성을 갖는 키나제 억제제를 식별하는 것은 부분적으로 JAK 패밀

리 키나제 중 활성 부위의 높은 서열 상동성으로 인해 중요한 과제를 제기하였다. Tyk2 녹아웃 마우스는 정상적인 혈액 세포 수로 생존 가능한 반면, JAK3 결핍은 마우스에서 심각한 복합 면역 결핍을 초래하고, JAK1 또는 JAK2 녹아웃 마우스는 주산기(周産期) 치사율을 나타내기 때문에, TYK2 특이성은 TYK2 키나제 억제제의 임상 적용에서 중요하다(Ghoreschi, et al. 2009 Immunol Rev. 228:273-287; Karaghiosoff, et al. 2000 Immunity. 13:549-560; Shimoda, et al. 2000 Immunity. 13:561-571.) 유전적 증거에 따르면, 약리학적으로 TYK2의 억제는 인간 환자에게 급성 독성을 초래해서는 안 되지만, 장기간 치료를 받는 환자에서는 바이러스 또는 마이코박테리아 감염에 대한 주의 깊은 모니터링이 필요하다(Akahane, et al. 2017 Br J Haematol. 177(2): 271-282.)

[0009] 효능이 향상되고 부작용이 최소화된 선택적인 TYK2 억제제에 대한 긴급한 요구가 광범위한 치료 분야에 걸쳐서 존재하며, 과제로 남아 있다.

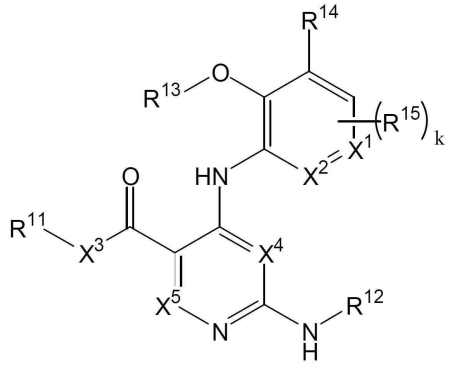
발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0010] 본 발명은 경구적으로 이용 가능한 신규하고, 선택적이고 강력한 화합물을 제공한다. 이러한 치료제는 안전하고 효과적인 TYK2 억제제이며, 현재 사용 가능한 약물보다 부작용이 적거나 덜하다. 본 발명은 또한 이들 화합물의 제약 조성물, 이들의 제조 방법 및 용도를 제공한다.

[0011] 일 측면에서, 본 발명은 일반적으로 하기 구조식 (I)을 갖는 화합물:



(I)

[0012]

[0013] 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 이들의 동위원소 유도체에 관한 것이며,

[0014] 여기서,

[0015] X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 CH 및 N으로부터 선택되고;

[0016] X^4 및 X^5는 각각 독립적으로 CH, CF 및 N으로부터 선택되고;

[0017] X^3은 NR, O, CH_2 또는 CF_2이고;

[0018] R^{11}은 H, F, C_1-C_3 알킬 또는 CD_3이고, 다만 X^3이 NR 또는 O인 경우, R^{11}은 F가 아니고;

[0019] R^{12}는 $C(=O)R^{12'}$ 또는 $R^{12'}$이고, 여기서 $R^{12'}$는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 R^{12a}로 치환됨)이고, 여기서 R^{12a}는 할로겐, CF_3, CN, OR, 아미노, 알킬, 시클로알킬, 헤테로사이클릭, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0020] R^{13}은 C_1-C_3 알킬, CD_3 또는 CF_3이고;

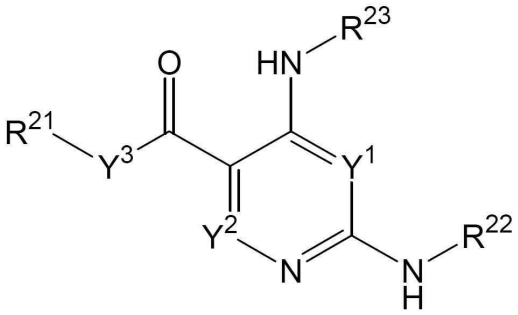
[0021] R^{14}는 H, C_1-C_6 알킬 또는 헤테로알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로 원자를 포함하는 5-원 또는 6-원 헤테로아릴 기이거나, 또는 R^{14}는 $OR^{14'}$이고, 여기서 $R^{14'}$는 C_1-C_6 알킬 또는 헤테로알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬(각각 0-2개의 R^{14a}로 치환됨)이고, 여기서 R^{14a}는 할로겐, R, OR, 아미노, CF_3 및 CN으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0022] 각 경우의 R^{15}는 F, Cl, CN, OR, NRR' 및 C_1-C_3 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0023] 각 경우의 R은 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고; 및

[0024] k는 0, 1, 2 또는 3이다.

[0025] 또 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 하기 구조식 (II)를 갖는 화합물:



[0026] (II)

[0027] 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 이들의 동위원소 유도체에 관한 것이며,

[0028] 여기서,

[0029] Y^1은 CH, CF 또는 N이고;

[0030] Y^2는 CH 또는 N이고;

[0031] Y^3은 NR, O, CH_2 또는 CF_2이고;

[0032] R^{21}은 H, F, C_1-C_3 알킬 및 CD_3이고, 다만 Y^3이 N 또는 O인 경우, R^{21}은 F가 아니고;

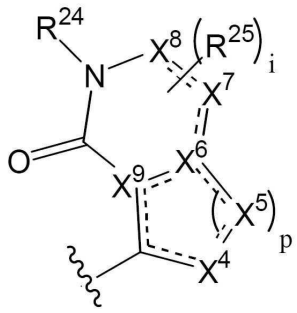
[0033] R^{22}는,

[0034] $R^{22'}$, 여기서 $R^{22'}$는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 R^{22a}로 치환됨)이고, 여기서 R^{22a}는 할로겐, CN, OR, 아미노, 알킬, 시클로알킬, 헤테로사이클릭으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0035] 아릴 또는 헤테로아릴 기(각각 0-2개의 R^{22a}로 치환됨); 또는

[0036] $(C=O)R^{27}$이고;

[0037] R^{23}은,

[0038]  이고,

[0039] 여기서,

[0040] X^4, X^5, X^6, X^7, X^8 및 X^9는 각각 독립적으로 O, C, CH, S, N 및 NR^{26}으로부터 선택되고;

[0041] R^{24}는 H 및 C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{24a}로 치환됨), 또는 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴 또는 헤테로아릴, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 10-원 헤테로사이클이고, 각각의 기는 0-4개의 R^{24b}로 치환되고;

[0042] 각 경우의 R^{24a}는 독립적으로 H, D, 할로, OH, OR, CH_3, CF_3, CH_2CF_3 또는 CN, NRR', $(CH_2)_nNRR'$ 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 6-원 헤테로사이클이고;

[0043] 각 경우의 R^{24b}는 독립적으로 H, 할로, CN, OR, NRR', OCF_3, CF_3, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-3개의 R^{24a}로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐(0-3개의 R^{24a}로 치환됨), C_{2-6} 알키닐(0-3개의 R^{24a}로 치환됨)이고;

[0044] R^{25}는 F, Cl, CN, CD_3, CH_2CF_3, CF_3, OR, NRR', C_1-C_3 알킬, C_3-C_5 시클로알킬(이는 0-2개의 R^{24b}로 치환됨)이고;

[0045] R^{26}은 H, C_1-C_6 알킬, CD_3, 또는 C_3-C_6 시클로알킬(0-3개의 R^{24a}로 치환됨)이고;

[0046] R^{27}은 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 R^{24b}로 치환됨)이고;

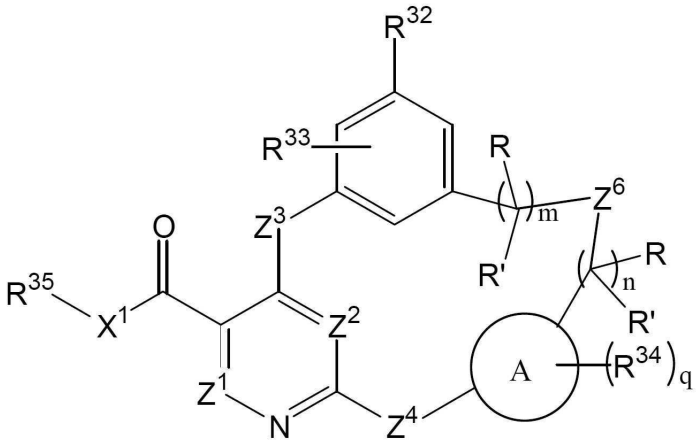
[0047] R 및 R'는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이거나, 또는 R 및 R'는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, O, NR, S 및 SO_2로부터 선택된 0-2개의 헤테로원자를 포함하는 4-원 내지 7-원 고리를 형성하고;

[0048] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0049] i는 0, 1 또는 2이고; 및

[0050] p는 1 또는 2이다.

[0051] 또 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 하기 구조식 (III)을 갖는 화합물:



(III)

[0052]

[0053] 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 이들의 동위원소 유도체에 관한 것이며,

[0054] 여기서,

[0055] 고리 A는 5-원 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0056] X^1은 NR, O, CH_2 및 CF_2로부터 선택되고;

[0057] Z^1은 CH 또는 N이고;

[0058] Z^2는 CH, CF 또는 N이고;

[0059] Z^3 및 Z^4는 각각 독립적으로 NR, CH_2 및 CF_2로부터 선택되고;

[0060] Z^6은 NR^{36}, CH_2, O, S, SO 또는 SO_2이고;

[0061] R^{32}는 $R^{32'}$ 또는 $OR^{32'}$이고, 여기서 $R^{32'}$는 C_{1-12} 알킬, N, O 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 3-원 내지 6-원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 또는 5-원 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 기(각각 0-3개의 R^{32a}로 치환됨);

[0062] R^{32a}는 각 경우에 독립적으로 H, OCF_3, CN, $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $(CH_2)_rNR^gR^g$, $-(CH_2)_rC(O)NR^gR^g$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^gR^g$, $-S(O)_vNR^gR^g$, $-NR^bS(O)_vR^c$, $-S(O)_vR^c$, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^a로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐(0-3개의 R^a로 치환됨), 3-원 내지 6-원 시클로알킬(0-3개의 R^a로 치환됨), 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 3-원 내지 6-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^a로 치환됨)이고;

[0063] R^{33} 및 R^{34}는 각각 독립적으로 H, F, Cl, CN, OR^g, CH_3, CD_3, CF_3, OCD_3, OCF_3 및 $-(CH_2)_p$-Q로부터 선택되고;

[0064] R^{35}는 H, F, C_1-C_3 알킬 및 CD_3이고, 다만, X^1이 O 또는 N인 경우, R^{35}는 F가 아니고;

[0065] R^{36}은 0-3개의 R^d로 치환된 R이고;

[0066] 각 경우의 R^a는 독립적으로 H, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CHF_2, CN, $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$,

$-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^gR^g$, $-(CH_2)_rC(O)NR^gR^g$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^gR^g$, $-S(O)_vNR^gR^g$, $-NR^bS(O)_vR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, 3-원 내지 6-원 시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 3-원 내지 6-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

[0067] R^b는 H, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^d로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬(0-2개의 R^d로 치환됨), 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨) 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

[0068] R^c는 C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), $(CH_2)_r$-C_{3-6} 시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨) 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

[0069] R^d는 각 경우에 독립적으로 수소, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CN, NO_2, $-OR^e$, $-(CH_2)_rC(O)R^c$, $-NR^eR^e$, $-NR^eC(O)OR^c$, C_{1-6} 알킬 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

[0070] R^e는 각 경우에 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

[0071] R^f는 각 경우에 독립적으로 수소, 할로, CN, NH_2, OH, C_{3-6} 시클로알킬, CF_3, O(C_{1-6} 알킬) 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬이고;

[0072] R^g는 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), CF_3, C_{3-10} 시클로알킬(0-1개의 R^f로 치환됨), $(CH)_r$-페닐(0-3개의 R^d로 치환됨) 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

[0073] Q는 OH, OR, NRR', 헤테로사이클릭 및 헤테로아릴 기로부터 선택적으로 선택된 수용성 기이고, 여기서 R 및 R'는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, O, NR, S 및 SO_2로부터 선택된 0-2개의 헤테로원자를 포함하는 4-원 내지 7-원 고리를 형성하고;

[0074] R은 H 또는 C_1-C_6 알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

[0075] R'은 H 또는 C_1-C_6 알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

[0076] m은 0, 1, 2 및 3이고;

[0077] n은 0, 1, 2 및 3이고;

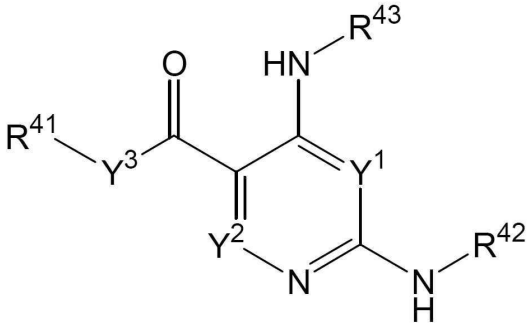
[0078] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0079] q는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0080] v는 0, 1 또는 2이고; 및

[0081] r은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0082] 또 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 하기 구조식 (IV)를 갖는 화합물:



(IV)

[0083]

[0084] 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 이들의 동위원소 유도체에 관한 것이며,

[0085] 여기서,

[0086] Y^1은 CH, CF 또는 N이고;

[0087] Y^2는 CH 또는 N이고;

[0088] Y^3은 NR, O, CH_2 또는 CF_2이고;

[0089] R^{41}은 H, F, C_1-C_3 알킬 및 CD_3이고, 다만 Y^3이 NR 또는 O인 경우, R^{41}은 F가 아니고;

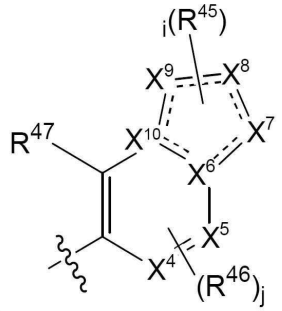
[0090] R^{42}는,

[0091] $R^{42'}$, 여기서 $R^{42'}$는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 할로겐, CN, OR, 아미노, 알킬, 시클로알킬, 헤테로사이클릭, 아릴 및 헤테로아릴로 치환됨);

[0092] 0-2개의 R^{42a}로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기; 또는

[0093] (C=O)R^{42b}이고;

[0094] R^{43}은,



[0095]

[0096] 이고,

[0097] 여기서, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9 및 X^{10}은 각각 독립적으로 C, CH, O, N 및 NH로부터 선택되고;

[0098] 각 경우의 R^{42a}는 독립적으로 H, D, 할로, OH, OR, CH_3, CF_3, CH_2CF_3, CN, C(O)NR, NRR', $(CH_2)_nNR'$ 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 6-원 헤테로사이클이고;

[0099] R^{42b}는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 R^{42c}로 치환됨)이고;

[0100] 각 경우의 R^{42c}는 독립적으로 H, 할로, CN, OR, NRR', OCF_3, CF_3, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{42a}로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐(0-3개의 R^{42a}로 치환됨), C_{2-6} 알키닐(0-3개의 R^{42a}로 치환됨)이고;

[0101] 각 경우의 R^{45}는 독립적으로 H, 할로, CN, OR, NRR', OCF_3, CF_3, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{42a}로 치환됨), 또는 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴 또는 헤테로아릴, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 10-원 헤테로사이클이고, 각각의 기는 0-4개의 R^{42c}로 치환되고, 선택적으로 2개의 R^{45}는 이들이 부착된 C 또는 N 원자와 함께, 4-원 내지 6-원 고리를 형성하고;

[0102] 각 경우의 R^{46}은 독립적으로 F, Cl, CN, OR, C_1-C_3 알킬, C_3-C_5 시클로알킬, CD_3, CH_2CF_3 또는 CF_3이고;

[0103] R^{47}은 H, OCF_3, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시 또는 OCD_3이고;

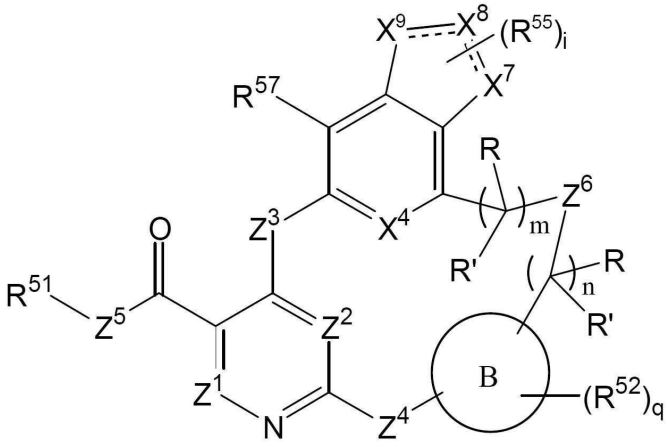
[0104] R 및 R'는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이거나, 또는 R 및 R'는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, O, NR, S 및 SO_2로부터 선택되는 0-2개의 헤테로원자를 포함하는 4-원 내지 7-원 고리를 형성하고;

[0105] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0106] i는 0, 1 또는 2이고; 및

[0107] j는 0, 1 또는 2이다.

[0108] 또 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 하기 구조식 (V)를 갖는 화합물:



(V)

[0109]

[0110] 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 이들의 동위원소 유도체에 관한 것이며,

[0111] 여기서,

[0112] 고리 B는 5-원 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0113] Z^1은 CH 또는 N이고;

[0114] Z^2는 CH, CF 또는 N이고;

[0115] Z^3 및 Z^4는 각각 독립적으로 NR, CH_2 및 CF_2로부터 선택되고;

[0116] Z^5는 NR, O, CH_2 및 CF_2로부터 선택되고;

[0117] Z^6은 NR^{56}, CH_2, O, S, SO 또는 SO_2이고;

[0118] X^4, X^7, X^8 및 X^9는 각각 독립적으로 CH, N 및 NH로부터 선택되고;

[0119] R^{51}은 H, F, C_1-C_3 알킬 및 CD_3이고, 다만 Z^5가 N 또는 O인 경우, R^{51}은 F가 아니고;

[0120] R^{52}는 독립적으로 H, F, Cl, CN, OR^g, CH_3, CF_3, OCF_3 및 $-(CH_2)_p$-Q로부터 선택되고;

[0121] 각 경우의 R^{52a}는 독립적으로 H, D, 할로, OH, OR, CH_3, CF_3, CH_2CF_3 또는 CN, NRR', $(CH_2)_nNRR'$ 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 6-원 헤테로사이클이고;

[0122] 각 경우의 R^{52c}는 독립적으로 H, 할로, CN, OR, NRR', OCF_3, CF_3, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{52a}로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐(0-3개의 R^{52a}로 치환됨), C_{2-6} 알키닐(0-3개의 R^{52a}로 치환됨)이고;

[0123] 각 경우의 R^{55}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{52a}로 치환됨), 또는 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴 또는 헤테로아릴, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 10-원 헤테로사이클이고, 각각의 기는 0-4개의 R^{52c}로 치환되고;

[0124] R^{56}은 0-3개의 R^d로 치환된 R이고;

[0125] R^{57}은 H, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, OCD_3 또는 OCF_3이고;

[0126] R^c는 C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), $(CH_2)_r$-C_{3-6} 시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨) 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

[0127] R^d는 각 경우에 독립적으로 수소, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CN, NO_2, $-OR^e$, $-(CH_2)_rC(O)R^c$, $-NR^eR^e$, $-NR^eC(O)OR^c$, C_{1-6} 알킬 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

[0128] R^e는 각 경우에 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

[0129] R^f는 각 경우에 독립적으로 수소, 할로, CN, NH_2, OH, C_{3-6} 시클로알킬, CF_3, O(C_{1-6} 알킬) 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬이고;

[0130] 각 경우의 R^g는 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), CF_3, C_{3-10} 시클로알킬(0-1개의 Rf로 치환됨), $(CH)_r$-페닐(0-3개의 R^d로 치환됨) 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

[0131] Q는 OH, OR, NRR', 헤테로사이클릭 및 헤테로아릴 기로부터 선택적으로 선택된 수용성 기이고, 여기서 R 및 R'는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, O, NR, S 및 SO_2로부터 선택된 0-2개의 헤테로원자을 포함하는 4-원 내지 7-원 고리를 형성하고;

[0132] R은 H 또는 C_1-C_6 알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

[0133] R'은 H 또는 C_1-C_6 알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

[0134] i는 0, 1, 2, 3이고;

[0135] m은 0, 1, 2 및 3이고;

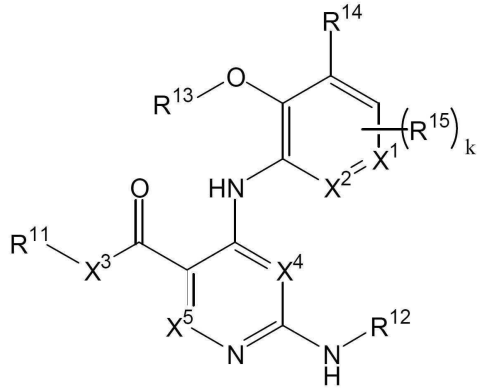
[0136] n은 0, 1, 2 및 3이고;

[0137] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고; 및

[0138] q는 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[0139] 또 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 인간을 포함한 포유동물에서 하나 이상의 질병 또는 장애를 치료하거나 감소시키는 데 효과적인 본 명세서에 개시된 화합물, 및 약학적으로 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0140] 또 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 인간을 포함한 포유동물에서 하나 이상의 질병 또는 장애를 치료하거나 감소시키는데 효과적인 하기 구조식 (I)을 갖는 화합물:



(I)

[0141]

[0142] 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 이들의 동위원소 유도체의 양, 및 약학적으로 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이며,

[0143] 여기서,

[0144] X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 CH 및 N으로부터 선택되고;

[0145] X^4 및 X^5는 각각 독립적으로 CH, CF 및 N으로부터 선택되고;

[0146] X^3은 NR, O, CH_2 또는 CF_2이고;

[0147] R^{11}은 H, F, C_1-C_3 알킬 또는 CD_3이고, 다만 X^3이 NR 또는 O인 경우, R^{11}은 F가 아니고;

[0148] R^{12}는 $C(=O)R^{12'}$ 또는 $R^{12'}$이고, 여기서 $R^{12'}$는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 R^{12a}로 치환됨)이고, 여기서 R^{12a}는 할로겐, CF_3, CN, OR, 아미노, 알킬, 시클로알킬, 헤테로사이클릭, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0149] R^{13}은 C_1-C_3 알킬, CD_3 또는 CF_3이고;

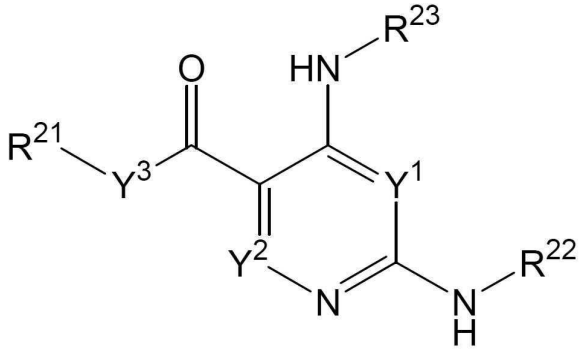
[0150] R^{14}는 H, C_1-C_6 알킬 또는 헤테로알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로 원자를 포함하는 5-원 또는 6-원 헤테로아릴 기이거나, 또는 R^{14}는 $OR^{14'}$이고, 여기서 $R^{14'}$는 C_1-C_6 알킬 또는 헤테로알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬(각각 0-2개의 R^{14a}로 치환됨)이고, 여기서 R^{14a}는 할로겐, R, OR, 아미노, CF_3 및 CN으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0151] 각 경우의 R^{15}는 F, Cl, CN, OR, NRR' 및 C_1-C_3 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0152] 각 경우의 R은 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고; 및

[0153] k는 0, 1, 2 또는 3이다.

[0154] 또 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 인간을 포함한 포유동물에서 하나 이상의 질병 또는 장애를 치료하거나 감소시키는데 효과적인 하기 구조식 (II)을 갖는 화합물:



[0155] (II)

[0156] 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 이들의 동위원소 유도체의 양, 및 약학적으로 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이며,

[0157] 여기서,

[0158] Y^1은 CH, CF 또는 N이고;

[0159] Y^2는 CH 또는 N이고;

[0160] Y^3은 NR, O, CH_2 또는 CF_2이고;

[0161] R^{21}은 H, F, C_1-C_3 알킬 및 CD_3이고, 다만 Y^3이 N 또는 O인 경우, R^{21}은 F가 아니고;

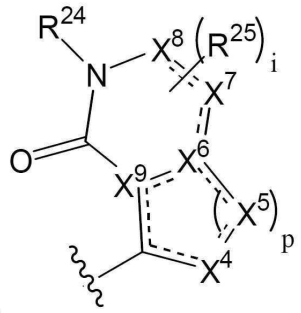
[0162] R^{22}는,

[0163] $R^{22'}$, 여기서 $R^{22'}$는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 R^{22a}로 치환됨)이고, 여기서 R^{22a}는 할로겐, CN, OR, 아미노, 알킬, 시클로알킬, 헤테로사이클릭으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0164] 아릴 또는 헤테로아릴 기(각각 0-2개의 R^{22a}로 치환됨); 또는

[0165] (C=O)R^{27}이고;

[0166] R^{23}은,



[0167] 이고,

[0168] 여기서,

[0169] X^4, X^5, X^6, X^7, X^8 및 X^9는 각각 독립적으로 O, C, CH, S, N 및 NR^{26}으로부터 선택되고;

[0170] R^{24}는 H 및 C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{24a}로 치환됨), 또는 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴 또는 헤테로아릴, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 10-원 헤테로사이클이고, 각각의 기는 0-4개의 R^{24b}로 치환되고;

[0171] 각 경우의 R^{24a}는 독립적으로 H, D, 할로, OH, OR, CH_3, CF_3, CH_2CF_3 또는 CN, NRR', $(CH_2)_nNRR'$ 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 6-원 헤테로사이클이고;

[0172] 각 경우의 R^{24b}는 독립적으로 H, 할로, CN, OR, NRR', OCF_3, CF_3, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-3개의 R^{24a}로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐(0-3개의 R^{24a}로 치환됨), C_{2-6} 알키닐(0-3개의 R^{24a}로 치환됨)이고;

[0173] R^{25}는 F, Cl, CN, CD_3, CH_2CF_3, CF_3, OR, NRR', C_1-C_3 알킬, C_3-C_5 시클로알킬(0-2개의 R^{24b}로 치환됨)이고;

[0174] R^{26}은 H, C_1-C_6 알킬, CD_3, 또는 C_3-C_6 시클로알킬(0-3개의 R^{24a}로 치환됨)이고;

[0175] R^{27}은 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 R^{24b}로 치환됨)이고;

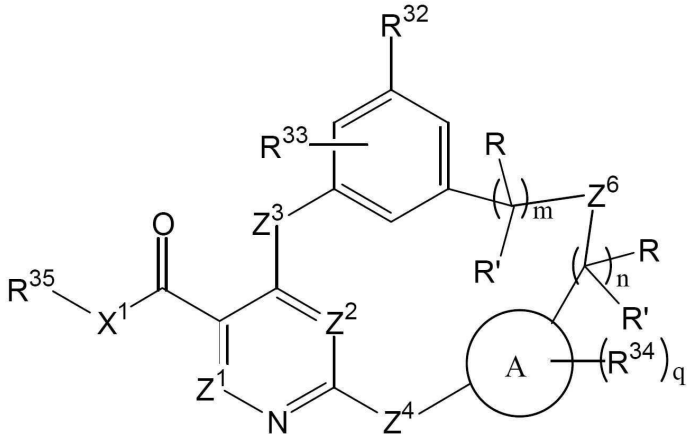
[0176] R 및 R'는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이거나, 또는 R 및 R'는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, O, NR, S 및 SO_2로부터 선택된 0-2개의 헤테로원자를 포함하는 4-원 내지 7-원 고리를 형성하고;

[0177] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0178] i는 0, 1 또는 2이고; 및

[0179] p는 1 또는 2이다.

[0180] 또 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 인간을 포함한 포유동물에서 하나 이상의 질병 또는 장애를 치료하거나 감소시키는데 효과적인 하기 구조식 (III)을 갖는 화합물:



(III)

[0181]

[0182] 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 이들의 동위원소 유도체의 양, 및 약학적으로 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이며,

[0183] 여기서,

[0184] 고리 A는 5-원 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0185] X^1은 NR, O, CH_2 및 CF_2로부터 선택되고;

[0186] Z^1은 CH 또는 N이고;

[0187] Z^2는 CH, CF 또는 N이고;

[0188] Z^3 및 Z^4는 각각 독립적으로 NR, CH_2 및 CF_2로부터 선택되고;

[0189] Z^6은 NR^{36}, CH_2, O, S, SO 또는 SO_2이고;

[0190] R^{32}는 $R^{32'}$ 또는 $OR^{32'}$이고, 여기서 $R^{32'}$는 C_{1-12} 알킬, N, O 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 3-원 내지 6-원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 또는 5-원 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 기(각각 0-3개의 R^{32a}로 치환됨);

[0191] R^{32a}는 각 경우에 독립적으로 H, OCF_3, CN, $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $(CH_2)_rNR^gR^g$, $-(CH_2)_rC(O)NR^gR^g$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^gR^g$, $-S(O)_vNR^gR^g$, $-NR^bS(O)_vR^c$, $-S(O)_vR^c$, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^a로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐(0-3개의 R^a로 치환됨), 3-원 내지 6-원 시클로알킬(0-3개의 R^a로 치환됨), 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 3-원 내지 6-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^a로 치환됨)이고;

[0192] R^{33} 및 R^{34}는 각각 독립적으로 H, F, Cl, CN, OR^g, CH_3, CD_3, CF_3, OCD_3, OCF_3 및 $-(CH_2)_p$-Q로부터 선택되고;

[0193] R^{35}는 H, F, C_1-C_3 알킬 및 CD_3이고, 다만, X^1이 O 또는 N인 경우, R^{35}는 F가 아니고;

[0194] R^{36}은 0-3개의 R^d로 치환된 R이고;

[0195] 각 경우의 R^a는 독립적으로 H, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CHF_2, CN, $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^gR^g$, $-(CH_2)_rC(O)NR^gR^g$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^gR^g$, $-S(O)_vNR^gR^g$, $-NR^bS(O)_vR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, 3-원 내지 6-원 시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 3-원 내지 6-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

[0196] R^b는 H, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^d로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬(0-2개의 R^d로 치환됨), 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨) 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

[0197] R^c는 C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), $(CH_2)_r$-C_{3-6} 시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨) 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

[0198] R^d는 각 경우에 독립적으로 수소, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CN, NO_2, $-OR^e$, $-(CH_2)_rC(O)R^c$, $-NR^eR^e$, $-NR^eC(O)OR^c$, C_{1-6} 알킬 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

[0199] R^e는 각 경우에 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

[0200] R^f는 각 경우에 독립적으로 수소, 할로, CN, NH_2, OH, C_{3-6} 시클로알킬, CF_3, O(C_{1-6} 알킬) 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬이고;

[0201] R^g는 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), CF_3, C_{3-10} 시클로알킬(0-1개의 R^f로 치환됨), $(CH)_r$-페닐(0-3개의 R^d로 치환됨) 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

[0202] Q는 OH, OR, NRR', 헤테로사이클릭 및 헤테로아릴 기로부터 선택적으로 선택된 수용성 기이고, 여기서 R 및 R'는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, O, NR, S 및 SO_2로부터 선택된 0-2개의 헤테로원자를 포함하는 4-원 내지 7-원 고리를 형성하고;

[0203] R은 H 또는 C_1-C_6 알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

[0204] R'은 H 또는 C_1-C_6 알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

[0205] m은 0, 1, 2 및 3이고;

[0206] n은 0, 1, 2 및 3이고;

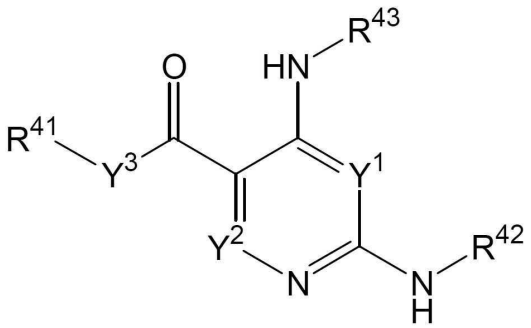
[0207] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0208] q는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0209] v는 0, 1 또는 2이고; 및

[0210] r은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0211] 또 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 인간을 포함한 포유동물에서 하나 이상의 질병 또는 장애를 치료하거나 감소시키는데 효과적인 하기 구조식 (IV)을 갖는 화합물:



(IV)

[0212]

[0213] 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 이들의 동위원소 유도체의 양, 및 약학적으로 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이며,

[0214] 여기서,

[0215] Y^1은 CH, CF 또는 N이고;

[0216] Y^2는 CH 또는 N이고;

[0217] Y^3은 NR, O, CH_2 또는 CF_2이고;

[0218] R^{41}은 H, F, C_1-C_3 알킬 및 CD_3이고, 다만 Y^3이 NR 또는 O인 경우, R^{41}은 F가 아니고;

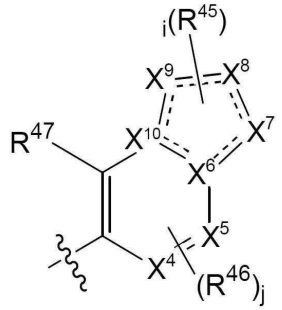
[0219] R^{42}는,

[0220] $R^{42'}$, 여기서 $R^{42'}$는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 할로겐, CN, OR, 아미노, 알킬, 시클로알킬, 헤테로사이클릭, 아릴 및 헤테로아릴로 치환됨);

[0221] 0-2개의 R^{42a}로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기; 또는

[0222] $(C=O)R^{42b}$이고;

[0223] R^{43}은,

[0224] 

[0225] 이고,

[0226] 여기서, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9 및 X^{10}은 각각 독립적으로 C, CH, O, N 및 NH로부터 선택되고;

[0227] 각 경우의 R^{42a}는 독립적으로 H, D, 할로, OH, OR, CH_3, CF_3, CH_2CF_3, CN, C(O)NR, NRR', $(CH_2)_nNR'$ 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 6-원 헤테로사이클이고;

[0228] R^{42b}는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 R^{42c}로 치환됨)이고;

[0229] 각 경우의 R^{42c}는 독립적으로 H, 할로, CN, OR, NRR', OCF_3, CF_3, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{42a}로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐(0-3개의 R^{42a}로 치환됨), C_{2-6} 알키닐(0-3개의 R^{42a}로 치환됨)이고;

[0230] 각 경우의 R^{45}는 독립적으로 H, 할로, CN, OR, NRR', OCF_3, CF_3, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{42a}로 치환됨), 또는 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴 또는 헤테로아릴, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 10-원 헤테로사이클이고, 각각의 기는 0-4개의 R^{42c}로 치환되고, 선택적으로 2개의 R^{45}는 이들이 부착된 C 또는 N 원자와 함께, 4-원 내지 6-원 고리를 형성하고;

[0231] 각 경우의 R^{46}은 독립적으로 F, Cl, CN, OR, C_1-C_3 알킬, C_3-C_5 시클로알킬, CD_3, CH_2CF_3 또는 CF_3이고;

[0232] R^{47}은 H, OCF_3, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시 또는 OCD_3이고;

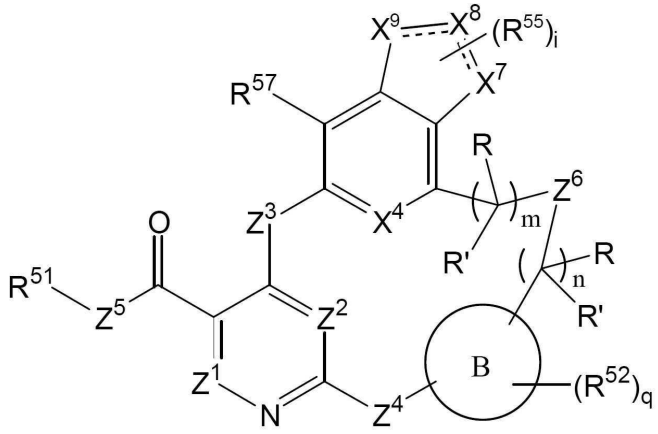
[0233] R 및 R'는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이거나, 또는 R 및 R'는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, O, NR, S 및 SO_2로부터 선택되는 0-2개의 헤테로원자를 포함하는 4-원 내지 7-원 고리를 형성하고;

[0234] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0235] i는 0, 1 또는 2이고; 및

[0236] j는 0, 1 또는 2이다.

[0237] 또 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 인간을 포함한 포유동물에서 하나 이상의 질병 또는 장애를 치료하거나 감소시키는데 효과적인 하기 구조식 (V)을 갖는 화합물:



(V)

[0238]

[0239] 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 이들의 동위원소 유도체의 양, 및 약학적으로 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이며,

[0240] 여기서,

[0241] 고리 B는 5-원 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0242] Z^1은 CH 또는 N이고;

[0243] Z^2는 CH, CF 또는 N이고;

[0244] Z^3 및 Z^4는 각각 독립적으로 NR, CH_2 및 CF_2로부터 선택되고;

[0245] Z^5는 NR, O, CH_2 및 CF_2로부터 선택되고;

[0246] Z^6은 NR^{56}, CH_2, O, S, SO 또는 SO_2이고;

[0247] X^4, X^7, X^8 및 X^9는 각각 독립적으로 CH, N 및 NH로부터 선택되고;

[0248] R^{51}은 H, F, C_1-C_3 알킬 및 CD_3이고, 다만 Z^5가 N 또는 O인 경우, R^{51}은 F가 아니고;

[0249] R^{52}는 독립적으로 H, F, Cl, CN, OR^g, CH_3, CF_3, OCF_3 및 $-(CH_2)_p$-Q로부터 선택되고;

[0250] 각 경우의 R^{52a}는 독립적으로 H, D, 할로, OH, OR, CH_3, CF_3, CH_2CF_3 또는 CN, NRR', $(CH_2)_nNRR'$ 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 6-원 헤테로사이클이고;

[0251] 각 경우의 R^{52c}는 독립적으로 H, 할로, CN, OR, NRR', OCF_3, CF_3, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{52a}로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐(0-3개의 R^{52a}로 치환됨), C_{2-6} 알키닐(0-3개의 R^{52a}로 치환됨)이고;

[0252] 각 경우의 R^{55}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{52a}로 치환됨), 또는 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴 또는 헤테로아릴, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 10-원 헤테로사이클이고, 각각의 기는 0-4개의 R^{52c}로 치환되고;

[0253] R^{56}은 0-3개의 R^d로 치환된 R이고;

[0254] R^{57}은 H, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, OCD_3 또는 OCF_3이고;

[0255] R^c는 C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), $(CH_2)_r$-C_{3-6} 시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨) 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

[0256] R^d는 각 경우에 독립적으로 수소, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CN, NO_2, $-OR^e$, $-(CH_2)_rC(O)R^c$, $-NR^eR^e$, $-NR^eC(O)OR^c$, C_{1-6} 알킬 또는 $(CH_2)_r$-페닐$(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

[0257] R^e는 각 경우에 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

[0258] R^f는 각 경우에 독립적으로 수소, 할로, CN, NH_2, OH, C_{3-6} 시클로알킬, CF_3, O(C_{1-6} 알킬) 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬이고;

[0259] 각 경우의 R^g는 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), CF_3, C_{3-10} 시클로알킬(0-1개의 R^f로 치환됨), $(CH)_r$-페닐(0-3개의 R^d로 치환됨) 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

[0260] Q는 OH, OR, NRR', 헤테로사이클릭 및 헤테로아릴 기로부터 선택적으로 선택된 수용성 기이고, 여기서 R 및 R'는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, O, NR, S 및 SO_2로부터 선택된 0-2개의 헤테로원자을 포함하는 4-원 내지 7-원 고리를 형성하고;

[0261] R은 H 또는 C_1-C_6 알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

[0262] R'은 H 또는 C_1-C_6 알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

[0263] i는 0, 1, 2, 3이고;

[0264] m은 0, 1, 2 및 3이고;

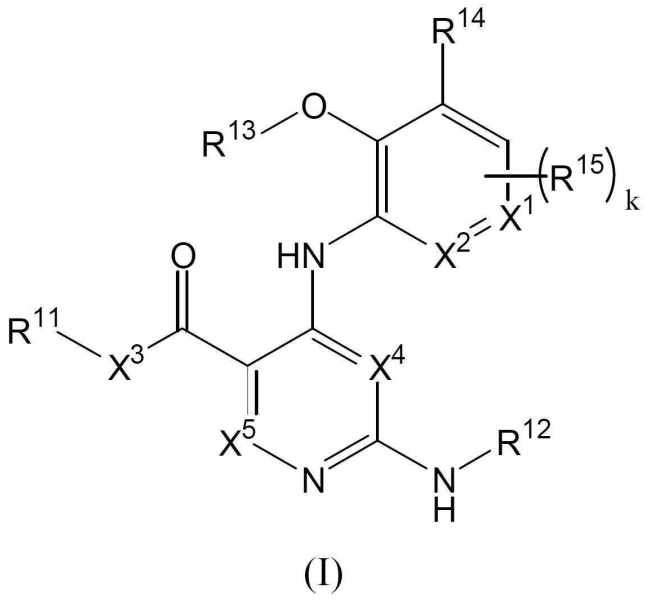
[0265] n은 0, 1, 2 및 3이고;

[0266] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고; 및

[0267] q는 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[0268] 또 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 본 명세서에 개시된 제약 조성물을 포함하는 단위 제형에 관한 것이다.

[0269] 또 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 질환 또는 장애를 치료, 감소 또는 예방하기 위한 방법에 관한 것이며, 이는 하기 구조식 (I)을 갖는 화합물:



(I)

[0270]

[0271] 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 동위원소 유도체의 치료 유효량을 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하고,

[0272] 여기서,

[0273] X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 CH 및 N으로부터 선택되고;

[0274] X^4 및 X^5는 각각 독립적으로 CH, CF 및 N으로부터 선택되고;

[0275] X^3은 NR, O, CH_2 또는 CF_2이고;

[0276] R^{11}은 H, F, C_1-C_3 알킬 또는 CD_3이고, 다만 X^3이 NR 또는 O인 경우, R^{11}은 F가 아니고;

[0277] R^{12}는 $C(=O)R^{12'}$ 또는 $R^{12'}$이고, 여기서 $R^{12'}$는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 R^{12a}로 치환됨)이고, 여기서 R^{12a}는 할로겐, CF_3, CN, OR, 아미노, 알킬, 시클로알킬, 헤테로사이클릭, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0278] R^{13}은 C_1-C_3 알킬, CD_3 또는 CF_3이고;

[0279] R^{14}는 H, C_1-C_6 알킬 또는 헤테로알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로 원자를 포함하는 5-원 또는 6-원 헤테로아릴 기이거나, 또는 R^{14}는 $OR^{14'}$이고, 여기서 $R^{14'}$는 C_1-C_6 알킬 또는 헤테로알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬(각각 0-2개의 R^{14a}로 치환됨)이고, 여기서 R^{14a}는 할로겐, R, OR, 아미노, CF_3 및 CN으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0280] 각 경우의 R^{15}는 F, Cl, CN, OR, NRR' 및 C_1-C_3 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

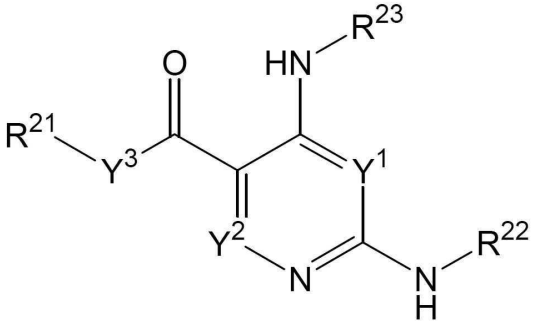
[0281] 각 경우의 R은 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고; 및

[0282] k는 0, 1, 2 또는 3이다.

[0283] 여기서 상기 질환 또는 장애는 인간을 포함한 포유동물의 염증성 질환, 면역-매개 질환, 암, 또는 이와 관련된 질환 또는 장애로부터 선택된다.

[0284] 또 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 질환 또는 장애를 치료, 감소 또는 예방하기 위한 방법에 관한

것이며, 이는 하기 구조식 (II)을 갖는 화합물:



(II)

[0285]

[0286] 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 동위원소 유도체의 치료 유효량을 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하고,

[0287] 여기서,

[0288] Y^1은 CH, CF 또는 N이고;

[0289] Y^2는 CH 또는 N이고;

[0290] Y^3은 NR, O, CH_2 또는 CF_2이고;

[0291] R^{21}은 H, F, C_1-C_3 알킬 및 CD_3이고, 다만 Y^3이 N 또는 O인 경우, R^{21}은 F가 아니고;

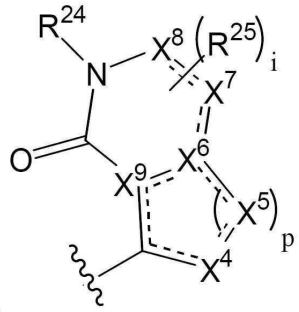
[0292] R^{22}는,

[0293] $R^{22'}$, 여기서 $R^{22'}$는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 R^{22a}로 치환됨)이고, 여기서 R^{22a}는 할로겐, CN, OR, 아미노, 알킬, 시클로알킬, 헤테로사이클릭으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0294] 아릴 또는 헤테로아릴 기(각각 0-2개의 R^{22a}로 치환됨); 또는

[0295] (C=O)R^{27}이고;

[0296] R^{23}은,



[0297] 이고,

[0298] 여기서,

[0299] X^4, X^5, X^6, X^7, X^8 및 X^9는 각각 독립적으로 O, C, CH, S, N 및 NR^{26}으로부터 선택되고;

[0300] R^{24}는 H 및 C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{24a}로 치환됨), 또는 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴 또는 헤테로아릴, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 10-원 헤테로사이클이고, 각각의

기는 0-4개의 R^{24b}로 치환되고;

[0301] 각 경우의 R^{24a}는 독립적으로 H, D, 할로, OH, OR, CH_3, CF_3, CH_2CF_3 또는 CN, NRR', $(CH_2)_nNRR'$ 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 6-원 헤테로사이클이고;

[0302] 각 경우의 R^{24b}는 독립적으로 H, 할로, CN, OR, NRR', OCF_3, CF_3, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-3개의 R^{24a}로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐(0-3개의 R^{24a}로 치환됨), C_{2-6} 알키닐(0-3개의 R^{24a}로 치환됨)이고;

[0303] R^{25}는 F, Cl, CN, CD_3, CH_2CF_3, CF_3, OR, NRR', C_1-C_3 알킬, C_3-C_5 시클로알킬(0-2개의 R^{24b}로 치환됨)이고;

[0304] R^{26}은 H, C_1-C_6 알킬, CD_3, 또는 C_3-C_6 시클로알킬(0-3개의 R^{24a}로 치환됨)이고;

[0305] R^{27}은 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 R^{24b}로 치환됨)이고;

[0306] R 및 R'는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이거나, 또는 R 및 R'는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, O, NR, S 및 SO_2로부터 선택된 0-2개의 헤테로원자를 포함하는 4-원 내지 7-원 고리를 형성하고;

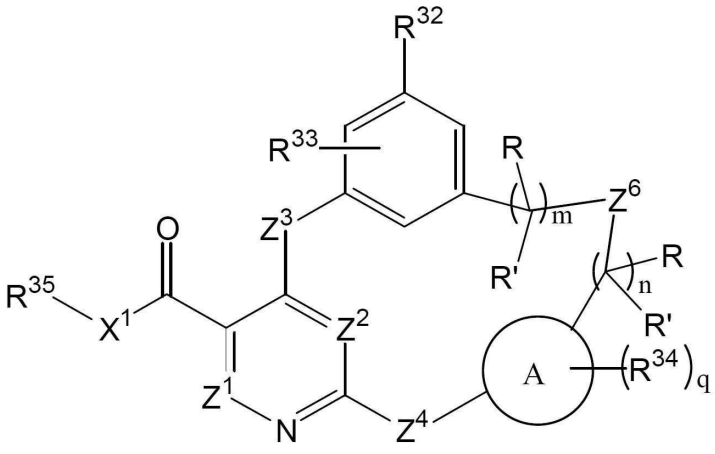
[0307] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0308] i는 0, 1 또는 2이고; 및

[0309] p는 1 또는 2이고,

[0310] 여기서, 상기 질환 또는 장애는 인간을 포함한 포유동물의 염증성 질환, 면역-매개 질환, 암, 또는 이와 관련된 질환 또는 장애로부터 선택된다.

[0311] 또 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 질환 또는 장애를 치료, 감소 또는 예방하기 위한 방법에 관한 것이며, 이는 하기 구조식 (III)을 갖는 화합물:



(III)

[0312]

[0313] 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 동위원소 유도체의 치료 유효량을 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하고,

[0314] 여기서,

[0315] 고리 A는 5-원 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0316] X^1은 NR, O, CH_2 및 CF_2로부터 선택되고;

[0317] Z^1은 CH 또는 N이고;

[0318] Z^2는 CH, CF 또는 N이고;

[0319] Z^3 및 Z^4는 각각 독립적으로 NR, CH_2 및 CF_2로부터 선택되고;

[0320] Z^6은 NR^{36}, CH_2, O, S, SO 또는 SO_2이고;

[0321] R^{32}는 $R^{32'}$ 또는 $OR^{32'}$이고, 여기서 $R^{32'}$는 C_{1-12} 알킬, N, O 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 3-원 내지 6-원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 또는 5-원 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 기(각각 0-3개의 R^{32a}로 치환됨);

[0322] R^{32a}는 각 경우에 독립적으로 H, OCF_3, CN, $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $(CH_2)_rNR^gR^g$, $-(CH_2)_rC(O)NR^gR^g$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^gR^g$, $-S(O)_vNR^gR^g$, $-NR^bS(O)_vR^c$, $-S(O)_vR^c$, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^a로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐(0-3개의 R^a로 치환됨), 3-원 내지 6-원 시클로알킬(0-3개의 R^a로 치환됨), 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 3-원 내지 6-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^a로 치환됨)이고;

[0323] R^{33} 및 R^{34}는 각각 독립적으로 H, F, Cl, CN, OR^g, CH_3, CD_3, CF_3, OCD_3, OCF_3 및 $-(CH_2)_p$-Q로부터 선택되고;

[0324] R^{35}는 H, F, C_1-C_3 알킬 및 CD_3이고, 다만, X^1이 O 또는 N인 경우, R^{35}는 F가 아니고;

[0325] R^{36}은 0-3개의 R^d로 치환된 R이고;

[0326] 각 경우의 R^a는 독립적으로 H, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CHF_2, CN, $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^gR^g$, $-(CH_2)_rC(O)NR^gR^g$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^gR^g$, $-S(O)_vNR^gR^g$, $-NR^bS(O)_vR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, 3-원 내지 6-원 시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 3-원 내지 6-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

[0327] R^b는 H, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^d로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬(0-2개의 R^d로 치환됨), 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨) 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

[0328] R^c는 C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), $(CH_2)_r$-C_{3-6} 시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨) 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

[0329] R^d는 각 경우에 독립적으로 수소, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CN, NO_2, $-OR^e$, $-(CH_2)_rC(O)R^c$, $-NR^eR^e$, $-NR^eC(O)OR^c$, C_{1-6} 알킬 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

[0330] R^e는 각 경우에 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

[0331] R^f는 각 경우에 독립적으로 수소, 할로, CN, NH_2, OH, C_{3-6} 시클로알킬, CF_3, O(C_{1-6} 알킬) 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬이고;

[0332] R^g는 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), CF_3, C_{3-10} 시클로알킬(0-1개의 R^f로 치환됨), $(CH)_r$-페닐(0-3개의 R^d로 치환됨) 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

[0333] Q는 OH, OR, NRR', 헤테로사이클릭 및 헤테로아릴 기로부터 선택적으로 선택된 수용성 기이고, 여기서 R 및 R'는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, O, NR, S 및 SO_2로부터 선택된 0-2개의 헤테로원자를 포함하는 4-원 내지 7-원 고리를 형성하고;

[0334] R은 H 또는 C_1-C_6 알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

[0335] R'은 H 또는 C_1-C_6 알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

[0336] m은 0, 1, 2 및 3이고;

[0337] n은 0, 1, 2 및 3이고;

[0338] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

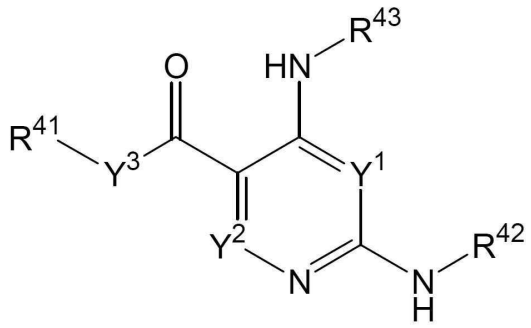
[0339] q는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0340] v는 0, 1 또는 2이고; 및

[0341] r은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고,

[0342] 여기서, 상기 질환 또는 장애는 인간을 포함한 포유동물의 염증성 질환, 면역-매개 질환, 암, 또는 이와 관련된 질환 또는 장애로부터 선택된다.

[0343] 또 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 질환 또는 장애를 치료, 감소 또는 예방하기 위한 방법에 관한 것이며, 이는 하기 구조식 (IV)을 갖는 화합물:



(IV)

[0344]

[0345] 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 동위원소 유도체의 치료 유효량을 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하고,

[0346] 여기서,

[0347] Y^1은 CH, CF 또는 N이고;

[0348] Y^2는 CH 또는 N이고;

[0349] Y^3은 NR, O, CH_2 또는 CF_2이고;

[0350] R^{41}은 H, F, C_1-C_3 알킬 및 CD_3이고, 다만 Y^3이 NR 또는 O인 경우, R^{41}은 F가 아니고;

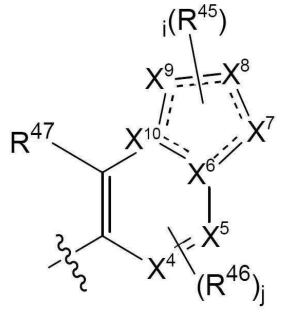
[0351] R^{42}는,

[0352] $R^{42'}$, 여기서 $R^{42'}$는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 할로겐, CN, OR, 아미노, 알킬, 시클로알킬, 헤테로사이클릭, 아릴 및 헤테로아릴로 치환됨);

[0353] 0-2개의 R^{42a}로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기; 또는

[0354] $(C=O)R^{42b}$이고;

[0355] R^{43}은,

[0356] 

[0357] 이고,

[0358] 여기서, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9 및 X^{10}은 각각 독립적으로 C, CH, O, N 및 NH로부터 선택되고;

[0359] 각 경우의 R^{42a}는 독립적으로 H, D, 할로, OH, OR, CH_3, CF_3, CH_2CF_3, CN, C(O)NR, NRR', $(CH_2)_nNR'$ 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 6-원 헤테로사이클이고;

[0360] R^{42b}는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 R^{42c}로 치환됨)이고;

[0361] 각 경우의 R^{42c}는 독립적으로 H, 할로, CN, OR, NRR', OCF_3, CF_3, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{42a}로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐(0-3개의 R^{42a}로 치환됨), C_{2-6} 알키닐(0-3개의 R^{42a}로 치환됨)이고;

[0362] 각 경우의 R^{45}는 독립적으로 H, 할로, CN, OR, NRR', OCF_3, CF_3, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{42a}로 치환됨), 또는 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴 또는 헤테로아릴, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 10-원 헤테로사이클이고, 각각의 기는 0-4개의 R^{42c}로 치환되고, 선택적으로 2개의 R^{45}는 이들이 부착된 C 또는 N 원자와 함께, 4-원 내지 6-원 고리를 형성하고;

[0363] 각 경우의 R^{46}은 독립적으로 F, Cl, CN, OR, C_1-C_3 알킬, C_3-C_5 시클로알킬, CD_3, CH_2CF_3 또는 CF_3이고;

[0364] R^{47}은 H, OCF_3, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시 또는 OCD_3이고;

[0365] R 및 R'는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이거나, 또는 R 및 R'는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, O, NR, S 및 SO_2로부터 선택되는 0-2개의 헤테로원자를 포함하는 4-원 내지 7-원 고리를 형성하고;

[0366] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

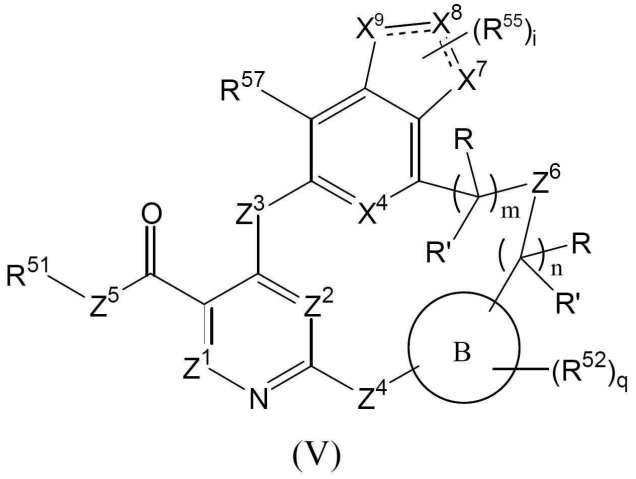
[0367] i는 0, 1 또는 2이고; 및

[0368] j는 0, 1 또는 2이고,

[0369] 여기서, 상기 질환 또는 장애는 인간을 포함한 포유동물의 염증성 질환, 면역-매개 질환, 암, 또는 이와 관련된 질환 또는 장애로부터 선택된다.

[0370] 또 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 질환 또는 장애를 치료, 감소 또는 예방하기 위한 방법에 관한

것이며, 이는 하기 구조식 (V)을 갖는 화합물:



(V)

[0371]

[0372] 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 동위원소 유도체의 치료 유효량을 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하고,

[0373] 여기서,

[0374] 고리 B는 5-원 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0375] Z^1은 CH 또는 N이고;

[0376] Z^2는 CH, CF 또는 N이고;

[0377] Z^3 및 Z^4는 각각 독립적으로 NR, CH_2 및 CF_2로부터 선택되고;

[0378] Z^5는 NR, O, CH_2 및 CF_2로부터 선택되고;

[0379] Z^6은 NR^{56}, CH_2, O, S, SO 또는 SO_2이고;

[0380] X^4, X^7, X^8 및 X^9는 각각 독립적으로 CH, N 및 NH로부터 선택되고;

[0381] R^{51}은 H, F, C_1-C_3 알킬 및 CD_3이고, 다만 Z^5가 N 또는 O인 경우, R^{51}은 F가 아니고;

[0382] R^{52}는 독립적으로 H, F, Cl, CN, OR^g, CH_3, CF_3, OCF_3 및 $-(CH_2)_p$-Q로부터 선택되고;

[0383] 각 경우의 R^{52a}는 독립적으로 H, D, 할로, OH, OR, CH_3, CF_3, CH_2CF_3 또는 CN, NRR', $(CH_2)_nNRR'$ 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 6-원 헤테로사이클이고;

[0384] 각 경우의 R^{52c}는 독립적으로 H, 할로, CN, OR, NRR', OCF_3, CF_3, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{52a}로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐(0-3개의 R^{52a}로 치환됨), C_{2-6} 알키닐(0-3개의 R^{52a}로 치환됨)이고;

[0385] 각 경우의 R^{55}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{52a}로 치환됨), 또는 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴 또는 헤테로아릴, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 10-원 헤테로사이클이고, 각각의 기는 0-4개의 R^{52c}로 치환되고;

[0386] R^{56}은 0-3개의 R^d로 치환된 R이고;

[0387] R^{57}은 H, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, OCD_3 또는 OCF_3이고;

[0388] R^c는 C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), $(CH_2)_r$-C_{3-6} 시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨) 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

[0389] R^d는 각 경우에 독립적으로 수소, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CN, NO_2, $-OR^e$, $-(CH_2)_rC(O)R^c$, $-NR^eR^e$, $-NR^eC(O)OR^c$, C_{1-6} 알킬 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

[0390] R^e는 각 경우에 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

[0391] R^f는 각 경우에 독립적으로 수소, 할로, CN, NH_2, OH, C_{3-6} 시클로알킬, CF_3, O(C_{1-6} 알킬) 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬이고;

[0392] 각 경우의 R^g는 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), CF_3, C_{3-10} 시클로알킬(0-1개의 R^f로 치환됨), $(CH)_r$-페닐(0-3개의 R^d로 치환됨) 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

[0393] Q는 OH, OR, NRR', 헤테로사이클릭 및 헤테로아릴 기로부터 선택적으로 선택된 수용성 기이고, 여기서 R 및 R'는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, O, NR, S 및 SO_2로부터 선택된 0-2개의 헤테로원자을 포함하는 4-원 내지 7-원 고리를 형성하고;

[0394] R은 H 또는 C_1-C_6 알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

[0395] R'은 H 또는 C_1-C_6 알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

[0396] i는 0, 1, 2, 3이고;

[0397] m은 0, 1, 2 및 3이고;

[0398] n은 0, 1, 2 및 3이고;

[0399] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고; 및

[0400] q는 0, 1, 2, 3 또는 4이고,

[0401] 여기서, 상기 질환 또는 장애는 인간을 포함한 포유동물의 염증성 질환, 면역-매개 질환, 암, 또는 이와 관련된 질환 또는 장애로부터 선택된다.

[0402] 또 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 질병 또는 장애를 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서, 본 명세서에 개시된 화합물, 및 약학적으로 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제의 용도에 관한 것이다.

[0403] **정의들**

[0404] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 유기 화학의 일반적인 원리뿐만 아니라 특정 기능 모이어티 및 반응성은 "Organic Chemistry"(Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito:2006)에 설명되어 있다.

[0405] 하기 용어들은, 그 용어가 발견되는 문맥에 따라 달리 지시되지 않는 한, 다음의 의미를 갖는 것으로 의도된다.

[0406] 본 명세서에 제공된 범위는 범위 내의 모든 값에 대한 약칭으로 이해된다. 예를 들어, 1 내지 16의 범위는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 16으로 이루어지는 그룹으로부터의 하위-범위, 숫자들의 조합 또는 임의의 숫자를 포함하는 것으로 이해된다.

[0407] 본 명세서에 사용된 "적어도" 특정 값은 그 값 및 그 값보다 큰 모든 값으로 이해된다.

[0408] 본 명세서에서 사용된 "하나 초과"는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 40, 50, 100 등, 또는 그 사이의 임의의 값으로 이해된다.

[0409] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서, 단수형 "a", "an" 및 "the"는 문맥상 명백하게 달리 지시하지 않는 한, 복수형을 포함한다.

[0410] 구체적으로 언급되지 않거나 문맥상 명백하지 않는 한, 본 명세서에 사용된 용어 "약"은 당업계의 정상적인 허용 범위 내, 예를 들어 평균의 2 표준 편차 내로 이해된다. 약은 언급된 값의 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.1%, 0.05% 또는 0.01% 내로 이해될 수 있다. 문맥상 달리 명확하지 않는 한, 본 명세서에 제공된 모든 수치는 약이라는 용어로 수정될 수 있다.

[0411] 구체적으로 언급되지 않거나 문맥상 명백하지 않는 한, 본 명세서에 사용된 용어 "또는"은 포괄적인 것으로 이해된다.

[0412] 본 명세서에 개시된 임의의 조성물 또는 방법은 본 명세서에 제공된 임의의 다른 조성물 및 방법 중 하나 이상과 조합될 수 있다.

[0413] 본 명세서에서 변수의 임의의 정의에서 화학 그룹 목록의 인용은 임의의 단일 그룹 또는 나열된 그룹의 조합으로서 그 변수를 정의하는 것을 포함한다. 본 명세서의 변수 또는 측면에 대한 실시예의 언급은 임의의 단일 실시 예로서 또는 임의의 다른 실시 예 또는 이의 부분과 조합하는 실시 예를 포함한다.

[0414] 조성물 및 방법을 정의하기 위해 사용될 때, 용어 "포함하는"은 그 조성물 및 방법이 인용된 요소를 포함하지만 다른 요소를 배제하지 않는다는 것을 의미하도록 의도된다. 조성물 및 방법을 정의하기 위해 사용될 때, 용어 "필수적으로 구성되는"은 그 조성물 및 방법이 인용된 요소를 포함하고 조성물 및 방법에 필수적으로 중요한 다른 요소를 배제함을 의미한다. 예를 들어, "필수적으로 구성되는"은 명시적으로 언급된 약리학적 활성제의 투여를 지칭하고, 명시적으로 언급되지 않은 약리학적 활성제는 배제한다. "필수적으로 구성되는"이란 용어는 약리학적으로 불활성이거나 비활성인 제제, 예를 들어 약학적으로 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제를 배제하지 않는다. 조성물 및 방법을 정의하기 위해 사용될 때, 용어 "구성되는"은 다른 성분 및 실질적인 방법 단계의 미량 요소를 배제하는 것을 의미한다. 이러한 전환 용어 각각에 의해 정의된 실시 예는 본 발명의 범위 내에 있다.

[0415] 본 발명의 특정 화합물은 특정 기하 또는 입체 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 시스- 및 트랜스-이성질체, 회전장애 이성질체, R- 및 S-거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체, (D)-이성질체, (L)-이성질체, 이러한 것의 라세미 혼합물, 및 이러한 것의 다른 혼합물을 포함하는 모든 화합물을 본 발명의 범위에 포함하는 것으로 고려한다. 추가적인 비대칭 탄소 원자가 알킬 기와 같은 치환기에 존재할 수 있다. 이러한 모든 이성질체 및 이의 혼합물은 본 발명에 포함되는 것으로 의도된다. 특정 실시예에서, 각각의 비대칭 원자는 R- 또는 S-배열의 적어도 50% 거울상 이성체 과잉, 적어도 60% 거울상 이성질체 과잉, 적어도 70% 거울상 이성질체 과잉, 적어도 80% 거울상 이성질체 과잉, 적어도 90% 거울상 이성질체 과잉, 적어도 95% 거울상 이성질체 과잉, 또는 적어도 99% 거울상이성질체 과잉을 갖는다. 광학 활성 화합물의 경우, 다른 거울상 이성질체를 실질적으로 배제하고 하나의 거울상 이성질체를 사용하는 것이 종종 바람직하다

[0416] 다양한 이성질체 비율 중의 임의의 것을 함유하는 이성질체 혼합물이 본 발명에 따라 활용될 수 있다. 예컨대, 단지 2개의 이성질체가 조합되는 경우, 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99:1 또는 100:0 이성질체 비율을 함유하는 혼합물이 본 발명에 의해 고려된다. 당업자는 보다 복잡한 이성질체 혼합물에 대해 유사한 비율이 고려됨을 쉽게 이해할 수 있을 것이다.

[0417] 예컨대, 본 발명의 화합물의 특정 거울상 이성질체가 바람직하다면, 이는 비대칭 합성에 의해, 또는 키릴 보조제에 의한 유도에 의해 준비될 수 있는데, 이 경우 생성된 부분 입체 이성질체 혼합물이 분리되고 보조 기가 절단되어 순수한 원하는 거울상 이성질체를 제공한다. 대안적으로, 분자가 아미노와 같은 염기성 작용기 또는 카르복실과 같은 산성 작용기를 함유하는 경우, 부분 입체 이성질체 염이 적절한 광학 활성 산 또는 염기로 형성되고, 이어서 당 업계에 널리 공지된 분별 결정화 또는 크로마토그래피 방법에 의해 형성되는 부분 입체 이성질체의 분리, 및 후속적인 순수한 거울상 이성질체의 회수가 뒤따른다.

[0418] 이성질체의 혼합물은 구성성분의 물리화학적 차이에 기초하여, 예를 들어 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해, 순수한 또는 실질적으로 순수한 기하학적 또는 광학 이성질체, 부분 입체 이성질체, 라세미체로 분리될 수 있다.

[0419] 특정 작용기 및 화학적 용어의 정의는 아래에서 더 자세히 설명된다. 값 범위가 나열되면, 범위 내의 각 값과 하위 범위를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C_{1-6} 알킬"은 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_{1-6}, C_{1-5}, C_{1-4}, C_{1-3},

C_{1-2}, C_{2-6}, C_{2-5}, C_{2-4}, C_{2-3}, C_{3-6}, C_{3-5}, C_{3-4}, C_{4-6}, C_{4-5} 및 C_{5-6} 알킬을 포함하는 것으로 의도된다.

[0420] 치환기가 왼쪽에서 오른쪽으로 표기되는 통상적인 화학식에 의해 지정되는 경우, 이들은 그 구조를 오른쪽에서 왼쪽으로 표기함으로써 생성되는 화학적으로 동일한 치환기를 동등하게 포함하며, 예를 들어, -C(=O)-O-는 -O-C(=O)-와 동등하다.

[0421] 본 발명의 화합물의 구조는 당업자에게 공지된 화학적 결합 원리에 의해 제한된다. 따라서, 기가 하나 이상의 다수의 치환기에 의해 치환될 수 있는 경우, 그러한 치환은 화학적 결합의 원리를 준수하고, 본질적으로 불안정하지 않고, 및/또는 주변 조건(예를 들어, 수성, 중성 및 몇몇 공지된 생리학적 조건)하에서 불안정할 가능성이 있는 것으로 당업자에게 알려진 화합물을 제공하도록 선택된다.

[0422] 본 발명의 화합물의 용매화물 및 다형체가 또한 본 명세서에서 고려된다. 본 발명의 화합물의 용매화물에는 예를 들어, 수화물이 포함된다.

[0423] 본 명세서에서 사용된 용어 "알킬"은 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 불포화를 함유하지 않는 탄소 및 수소 원자로만 이루어진 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 사슬 라디칼(예컨대, C_{1-10} 알킬)을 지칭한다. 본 명세서에 나타날 때마다, "1 내지 10"과 같은 수치 범위는 주어진 범위 내의 각각의 정수를 나타낸다. 예컨대, "1 내지 10개의 탄소 원자"는 알킬 기가 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등, 10개의 탄소 원자를 포함하여 10개의 탄소 원자까지로 구성될 수 있음을 의미하며, 본 정의는 또한 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알킬"의 존재를 포함한다. 일부 실시 예에서, "알킬"은 C_{1-6} 알킬 기일 수 있다. 일부 실시 예에서, 알킬 기는 1 내지 10, 1 내지 8, 1 내지 6 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다. 대표적인 포화 직쇄 알킬은 -메틸, -에틸, -n-프로필, -n-부틸, -n-펜틸 및 -n-헥실을 포함하지만, 이들에 제한되지 않고; 포화 분지쇄 알킬은 -이소프로필, -sec-부틸, -이소부틸, -tert-부틸, -이소펜틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2-메틸헥실, 3-메틸헥실, 4-메틸헥실, 5-메틸헥실, 2,3-디메틸부틸 등을 포함하지만, 이들에 제한되지 않는다. 알킬은 단일 결합에 의해 모 분자에 결합된다. 명세서에서 달리 언급되지 않으면, 알킬 기는 아실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬아릴, 시클로알킬, 아랄킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아미도, 아미디노, 이미노, 아지드, 카르보네이트, 카르바메이트, 카르보닐, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클로알킬, 히드록시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스테르, 에테르, 메르캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르보닐, 니트로, 옥소, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 실일, 설피닐, 술포닐, 설포나미딜, 설폭실, 설포네이트, 우레아, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$(여기서, t는 1 또는 2), $-P(=O)(R^a)(R^a)$, 또는 $-O-P(=O)(OR^a)_2$를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환되고, 여기서 각각의 R^a는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카르보시클릴, 카르보시클릴알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 이들 모이어티 각각은 본 명세서에서 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다. 비-제한적인 실시 예에서, 치환된 알킬은 플루오로 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2-플루오로에틸, 3-플루오로프로필, 히드록시메틸, 2-히드록시에틸, 3-히드록시프로필, 벤질 및 펜에틸로부터 선택될 수 있다.

[0424] 본 명세서에서 사용된 용어 "알콕시"는 1 내지 10개의 탄소 원자(C_{1-10})의 직쇄, 분지쇄, 포화된 고리형 구조 및 이들의 조합을 포함하며 산소를 통해 모 분자 구조에 결합된 -O-알킬 기를 지칭한다. 명세서에서 달리 언급되지 않는 한, 상기 용어는 치환된 알콕시 기와 비치환된 알콕시 기 모두 포함하도록 의도된다. 예로는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, t-부톡시, 펜톡시, 시클로프로필옥시, 시클로헥실옥시 등이 포함된다. "저급 알콕시"는 1 내지 6개의 탄소를 함유하는 알콕시 기를 의미한다. 일부 실시 예에서, C_{1-3} 알콕시는 1 내지 3개의 탄소 원자의 직쇄 및 분지쇄 알킬을 모두 포함하는 알콕시 기이다. 본 명세서에서 달리 언급되지 않으면, 알콕시 기는 아실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬아릴, 시클로알킬, 아랄킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아미도, 아미디노, 이미노, 아지드, 카르보네이트, 카르바메이트,카르보닐, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클로알킬, 히드록시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스테르, 에테르, 메르캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르보닐, 니트로, 옥소, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 실일, 설피닐, 술포닐, 설포나미딜, 설폭실, 설포네이트, 우레아, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR^a$,

$-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$(여기서, t는 1 또는 2), $-P(=O)(R^a)(R^a)$, 또는 $-O-P(=O)(OR^a)_2$를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환되고, 여기서 각각의 R^a는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카르보시클릴, 카르보시클릴알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 이들 모이어티 각각은 본 명세서에서 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0425] 본 명세서에서 사용된 용어 "방향족" 또는 "아릴"은 6 내지 14개의 고리 원자를 갖는 라디칼(예컨대, C_{6-14} 방향족 또는 C_{6-14} 아릴)을 지칭하며, 이는 결합된 pi 전자계를 갖는 하나 이상의 고리를 가지며, 이는 탄소 고리(예컨대, 페닐, 플루오레 닐 및 나프틸)이다. 명세서에서 달리 언급하지 않는 한, 상기 용어는 치환된 아릴 기와 비치환된 아릴 기를 모두 포함하도록 의도된다. 일부 실시 예에서, 아릴은 C_{6-10} 아릴 기이다. 예컨대, 치환된 벤젠 유도체로부터 형성되며 고리 원자에 자유 원자가를 갖는 2가 라디칼은 치환된 페닐렌 라디칼로 지칭된다. 다른 실시 예에서, 자유 원자가를 갖는 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거함으로써, 이름이 "-일"로 끝나는 1가 폴리사이클릭 탄화수소 라디칼로부터 유도된 2가 라디칼은 상응하는 1가 라디칼의 이름에 "-이덴"을 부가함으로서 명명된다. 예컨대, 2개의 부착 지점을 갖는 나프틸 기는 나프틸리덴으로 지칭된다. 본 명세서에서 볼 때마다, "6 내지 14 아릴"과 같은 수치 범위는 주어진 범위 내의 각 정수를 의미하고; 예컨대, "6 내지 14개의 고리 원자"는 아릴 기가 6개의 고리 원자, 7개의 고리 원자 등, 14개의 고리 원자를 포함하여 14개의 고리 원자까지의 고리 원자로 구성될 수 있음을 의미한다. 상기 용어는 단일 고리 또는 융합-고리 다중 고리(즉, 인접한 쌍의 고리 원자를 공유하는 고리) 기를 포함한다. 다중 고리 아릴 기는 바이시클, 트리시클, 테트라시클 등을 포함한다. 다중 고리 기에서, 단지 하나의 고리만이 방향족일 것이 요구되기에, 인다닐과 같은 기는 아릴 정의에 포함된다. 아릴 기의 비-제한적인 예는 페닐, 페날레닐, 나프탈레닐, 테트라히드로나프틸, 페난트레닐, 안트라세닐, 플루오레닐, 인돌릴, 인다닐 등을 포함한다. 본 명세서에서 달리 언급되지 않으면, 알릴 모이어티는 아실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬아릴, 시클로알킬, 아랄킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아미도, 아미디노, 이미노, 아지드, 카르보네이트, 카르바메이트,카르보닐, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클로알킬, 히드록시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스테르, 에테르, 메르캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르보닐, 니트로, 옥소, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 실일, 설피닐, 술포닐, 설포나미딜, 설폭실, 설포네이트, 우레아, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$(여기서, t는 1 또는 2), $-P(=O)(R^a)(R^a)$, 또는 $-O-P(=O)(OR^a)_2$ 를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환되고, 여기서 각각의 R^a는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카르보시클릴, 카르보시클릴알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 이들 모이어티 각각은 본 명세서에서 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0426] 본 명세서에서 사용된 용어 "시클로알킬" 및 "카르보사이클릴"은 각각 탄소 및 수소만을 함유하고, 포화되거나 부분적으로 불포화될 수 있는 단일 고리 또는 다중 고리 라디칼을 지칭한다. 부분적으로 불포화된 시클로알킬 기는 탄소 고리가 적어도 하나의 이중 결합을 함유하면, "시클로알케닐"로 명명될 수 있고, 또는 탄소 고리가 적어도 하나의 삼중 결합을 함유하면, "시클로알키닐"로 명명될 수 있다. 시클로알킬 기는 3 내지 13개의 고리 원자를 갖는 기(즉, C_{3-13} 시클로알킬)를 포함한다. 명세서에서 달리 언급하지 않는 한, 이러한 용어는 치환된 및 비치환된 시클로알킬 기를 모두 포함하도록 의도된다. 본 명세서에 표시될 때마다, "3 내지 10"과 같은 숫자 범위는 주어진 범위의 각 정수를 나타내고, 예컨대 "3 내지 13개의 탄소 원자"는 시클로알킬 기가 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자 등, 또는 13개의 탄소 원자를 포함하여 13개의 탄소 원자까지로 구성될 수 있음을 의미한다. 용어 "시클로알킬"은 또한 헤테로원자를 함유하지 않는 가교 고리 및 스피로-융합 고리 구조를 포함한다. 이러한 용어는 또한 단일 고리 또는 융합-고리 단일 고리(즉, 인접한 쌍의 고리 원자를 공유하는 고리) 기를 포함한다. 다중 고리 아릴 기는 바이시클, 트리시클, 테트라시클 등을 포함한다. 일부 실시 예에서, "시클로알킬"은 C_{3-8} 시클로알킬 라디칼일 수 있다. 일부 실시 예에서, "시클로알킬"은 C_{3-5} 시클로알킬 라디칼일 수 있다. 시클로알킬 기의 예시적인 예는 이들에 제한되지 않지만, 다음의 모이어티들을 포함한다: C_{3-6} 카르보시클릴 기로는 시클로프로필(C_3), 시클로부틸(C_4), 시클로펜틸(C_5), 시클로펜테닐(C_5), 시클로헥실(C_6), 시클

로헥세닐(C_6), 시클로헥사디에닐(C_6) 등이 제한없이 포함된다. C_{3-7} 카르보시클릴 기의 예로는 노르보닐(C_7)이 포함된다. C_{3-8} 카르보시클릴 기의 예로는 전술한 C_{3-7} 카르보시클릴 기 뿐만 아니라 시클로헵틸(C_7), 시클로헵타디에닐(C_7), 시클로헵타트리에닐(C_7), 시클로옥틸(C_8), 바이시클로[2.2.1]헵타닐, 바이시클로[2.2.2]옥타닐 등이 포함된다. C_{3-13} 카르보시클릴 기의 예로는 전술한 C_{3-8} 카르보시클릴 기 뿐만 아니라 옥타하이드로-1H-인데닐, 데카히드로나프탈레닐, 스피로[4.5]데카닐 등이 포함된다. 본 명세서에서 달리 언급되지 않으면, 시클로알킬 기는 아실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬아릴, 시클로알킬, 아랄킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아미도, 아미디노, 이미노, 아지드, 카르보네이트, 카르바메이트,카르보닐, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클로알킬, 히드록시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스테르, 에테르, 메르캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르보닐, 니트로, 옥소, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 실일, 설피닐, 술포닐, 설포나미딜, 설폭실, 설포네이트, 우레아, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$(여기서, t는 1 또는 2), $-P(=O)(R^a)(R^a)$, 또는 $-O-P(=O)(OR^a)_2$ 를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환되고, 여기서 각각의 R^a는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카르보시클릴, 카르보시클릴알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 이들 모이어티 각각은 본 명세서에서 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다. 용어 "시클로알케닐" 및 "시클로알키닐"은 접두사 "alk"이 각각 "alken" 또는 "alkyn"으로 치환된 "시클로알킬"의 상기 기재내용을 반영하고, 모 "알케닐" 또는 "알키닐" 용어는 본 명세서에 기재된 바와 같다. 예컨대, 시클로알케닐 기는 3 내지 13개의 고리 원자, 예컨대 5 내지 8개의 고리 원자를 가질 수 있다. 일부 실시 예에서, 시클로알키닐 기는 5 내지 13개의 고리 원자를 가질 수 있다.

[0427] 본 명세서에서 사용된 용어 "할로겐"는 플루오린(F), 클로린(Cl), 브로민(Br) 또는 요오딘(I)를 지칭한다. 본 명세서에서 사용된 용어 "할라이드" 또는 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 의미한다. 용어 "할로알킬", "할로알케닐", "할로알키닐" 및 "할로알콕시"는 하나 이상의 할로 기 또는 이들의 조합으로 치환된 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알콕시 구조를 포함한다. 예컨대, 용어 "플루오로알킬" 및 "플루오로알콕시"는 할로가 불소인 할로알킬 및 할로알콕시 기, 예컨대 이들에 제한되지 않지만 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1-플루오로메틸-2-플루오로에틸기 등을 들 수 있다. 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알콕시 기는 본 명세서에서 정의된 바와 같고, 본 명세서에서 정의된 바와 같이 선택적으로 더 치환될 수 있다.

[0428] 본 명세서에서 사용된 용어 "헤테로원자"는 산소(O), 질소(N), 황(S) 및 인(P)을 지칭한다.

[0429] 본 명세서에서 사용된 용어 "헤테로알킬"은 탄소 이외의 원자, 예컨대 산소, 질소, 황, 인 또는 이들의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 골격 사슬 원자를 갖는 알킬 라디칼을 지칭한다. 명세서에서 달리 언급하지 않는 한, 상기 용어는 치환된 및 비치환된 헤테로알킬 기를 모두 포함하도록 의도된다. 예컨대, C_{1-4} 헤테로알킬과 같이 수치 범위가 제공될 수 있는데, 이는 총 사슬 길이를 지칭하며, 이 예에서 4 원자 길이이다. 예컨대, $-CH_2OCH_2CH_3$ 라디칼은 "C_4" 헤테로알킬로 지칭되며, 이는 원자 사슬 길이 기재에서 헤테로원자 중심을 포함한다. 모 분자 구조와의 연결은 헤테로알킬 사슬의 헤테로원자 또는 탄소를 통해 이루어질 수 있다. 예컨대, N-함유 헤테로알킬 모이어티는 하나 이상의 골격 원자가 질소 원자인 기를 의미한다. 헤테로알킬 라디칼에서의 하나 이상의 헤테로원자는 선택적으로 산화될 수 있다. 하나 이상의 질소 원자가 존재한다면, 선택적으로 4 급화(quaternized)될 수 있다. 예컨대, 헤테로알킬은 또한 하나 이상의 질소 산화물(-O-)치환체로 치환된 골격 사슬을 포함한다. 예시적인 헤테로 알킬 기는 제한 없이, 메톡시에타닐($-CH_2CH_2OCH_3$), 에톡시메타닐(($-CH_2OCH_2CH_3$), (메톡시메톡시)에타닐($-CH_2CH_2OCH_2OCH_3$), (메톡시메톡시)메타닐($-CH_2OCH_2OCH_3$), 및 (메톡시에톡시)메타닐($-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$)과 같은 에테르류; ($-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2NHCH_2CH_3$, $-CH_2N(CH_2CH_3)(CH_3)$)등과 같은 아민류를 포함한다.

[0430] 본 명세서에 사용된 용어 "헤테로시클로알킬"은 탄소 이외의 원자, 예를 들어 산소, 질소, 황, 인 또는 이들의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 골격 사슬 원자를 갖는 시클로알킬 라디칼을 지칭한다. 명세서에서 달리 언급되지 않는 한, 상기 용어는 치환된 및 비치환된 헤테로시클로알킬 기를 모두 포함하도록 의도된다. 헤테로시클로알킬의 예시적인 예는 2-하이드록시-아지리딘-1-일, 3-옥소-1-옥사사이클로부탄-2-일, 2,2-디메틸-테트라하이

드로푸란-3-일, 3-카르복시-모르폴린-4-일, 1-일-시클로프로필-4-메틸-피페라진-2-일. 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 디히드로-2H-피라닐, 1,2,3,4-테트라히드로피리딘, 3,4-디히드로-2H-[1,4]옥사진 등을 포함한다.

[0431] 본 명세서에서 사용된 용어 "헤테로아릴" 또는 대안적으로 "헤테로방향족"은 5 내지 18 원 단일 고리 또는 다중 고리(예컨대, 바이시클릭, 트리시클릭, 테트라시클릭 등)방향족 고리 시스템(예컨대, 6, 10 또는 14 π 전자를 고리형 배열로 공유함)의 라디컬을 지칭하고, 상기 방향족 고리 시스템에는 고리 탄소 원자 및 1-6 고리 헤테로원자가 제공되고, 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 인 및 황으로부터 독립적으로 선택된다(5-18 원 헤테로아릴). 명세서에서 달리 언급되지 않는 한, 상기 용어는 치환된 및 비치환된 헤테로아릴 기를 모두 포함하도록 의도된다. 헤테로아릴 다중 고리 시스템은 하나 또는 두 개의 고리에 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. 본 명세서에 나타날 때마다, "5 내지 18"과 같은 숫자 범위는 주어진 범위의 각 정수를 지칭하고, 예컨대, "5 내지 18개의 고리 원자"는 헤테로아릴 기가 5개의 고리 원자, 6개의 고리 원자 등, 18개의 고리 원자를 포함하여 18개의 고리 원자까지로 이루어질 수 있음을 의미한다. 일부의 경우, 헤테로아릴은 5 내지 14개의 고리 원자를 가질 수 있다. 일부 실시 예에서, 헤테로아릴은 예컨대, 자유 원자가를 갖는 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거함으로써 이름이 "-일"로 끝나는 1가 헤테로아릴 라디칼로부터 유도된 2가 라디칼을 가지며, 상응하는 1가 라디칼의 이름에 "-엔"을 부가하여 명명되는데, 예컨대 2개의 부착 지점을 갖는 피리딜 기는 피리딜렌이다.

[0432] 예컨대, N-함유 "헤테로방향족" 또는 "헤테로아릴" 모이어티는 고리의 골격 원자 중의 하나 이상이 질소 원자인 방향족 기를 나타낸다. 헤테로아릴 라디칼에서 하나 이상의 헤테로원자는 선택적으로 산화될 수 있다. 하나 이상의 질소 원자가 존재한다면, 선택적으로 4 급화될 수 있다. 또한, 헤테로아릴은 하나 이상의 질소 산화물(-O-)치환체로 치환된 고리 시스템, 예컨대 피리디닐 N-옥사이드를 포함한다. 헤테로아릴은 고리의 임의의 원자를 통해 모 분자 구조에 부착된다.

[0433] "헤테로아릴"은 또한 상기 정의된 바와 같이, 헤테로아릴 고리가 하나 이상의 아릴 기와 융합되는 고리 시스템을 포함하며, 여기서 모 분자 구조에의 부착 지점은 아릴 또는 헤테로아릴 고리 상에 존재하거나, 또는 상기 정의된 바와 같이, 헤테로아릴 고리가 하나 이상의 시클로알킬 또는 헤테로시킬 기와 융합되며, 여기서 모 분자 구조에의 부착 지점은 헤테로아릴 고리 상에 있다. 하나의 고리가 헤테로원자(예컨대, 인돌릴, 퀴놀리닐, 카르바졸일 등)를 함유하지 않는 다중고리 헤테로아릴 기의 경우, 모 분자 구조에의 부착 지점은 헤테로원자를 갖는 고리(예컨대, 2-인돌일), 또는 헤테로원자를 함유하지 않는 고리(예컨대, 5-인돌일)일 수 있다. 일부 실시 예에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리 시스템에서 제공되는 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-10 원 방향족 고리 시스템이고, 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 인 및 황으로부터 독립적으로 선택된다("5-10 원 헤테로아릴"). 일부 실시 예에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리 시스템에서 제공되는 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-8 원 방향족 고리 계이고, 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 인 및 황으로부터 독립적으로 선택된다("5-8 원 헤테로아릴"). 일부 실시 예에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리 시스템에 제공된 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-6 원 방향족 고리 시스템이고, 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 인 및 황으로부터 독립적으로 선택된다("5-6 원 헤테로아릴"). 일부 실시 예에서, 5-6 원 헤테로아릴은 질소, 산소, 인 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시 예에서, 5-6 원 헤테로아릴은 질소, 산소, 인 및 황으로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시 예에서, 5-6 원 헤테로아릴은 질소, 산소, 인 및 황으로부터 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다.

[0434] 헤테로아릴의 예는 아제피닐, 아크리딘일, 벤지미다졸릴, 벤진돌릴, 1,3-벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조[d]티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조[b][1,4]디옥세피닐, 벤조[b][1,4]옥사지닐, 1,4-벤조디옥사닐, 벤조나프토플라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤조옥사졸릴, 벤조피라닐, 벤조 피라노닐, 벤조푸라닐, 벤조피라노닐, 벤조푸라자닐, 벤조티아졸일, 벤조티에닐(벤조티오페닐), 벤조티에노[3,2-d]피리미디닐, 벤조트리아졸일, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]피리디닐, 카르바졸릴, 신놀리닐, 시클로펜타[d]피리미디닐, 6,7-디히드로-5H-시클로펜타[4,5]티에노[2,3-d]피리미디닐, 5,6-디히드로벤조[h]퀴나졸리 닐, 5,6-디히드로벤조[h]신놀리닐, 6,7-디히드로-5H 벤조[6,7]시클로헵타[1,2-c]피리다지닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티오페닐, 푸라닐, 푸라자닐, 푸라노닐, 푸로[3,2-c]피리디닐, 5,6,7,8,9,10-헥사하이드로시클로옥타[d]피리미디닐, 5,6,7,8,9,10-헥사하이드로시클로옥타[d]피리다지닐, 5,6,7,8,9,10-헥사하이드로 시클로옥타[d]피리디닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸일, 인돌릴, 인다졸일, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀릴, 인돌리지닐, 이속사졸릴, 5,8-메탄-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸리닐, 나프티리디닐, 1,6-나프티리디노닐, 옥사디아졸일, 2-옥사제피닐, 옥사졸일, 옥시라닐, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-옥타히드로벤조[h]퀴나졸리닐, 1-페닐-1H-피롤릴, 페나지닐, 페

노티아진일, 페녹사진일, 프탈라 지닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피라닐, 피롤릴, 피라졸일, 피라졸로[3,4-d]피리미디닐, 피리디닐, 피리도[3,2-d]피리미디닐, 피리도[3,4-d]피리미디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피롤일, 퀴나졸리닐, 퀴녹사리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸리닐, 5,6,7,8-테트라히드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미디닐, 6,7,8,9-테트라히드로-5H-시클로헵타[4,5]티에 노[2,3-d]피리미디닐, 5,6,7,8-테트라히드로피리도[4,5-c]피리다지닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 티아피라닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아진닐, 티에노[2,3-d]피리미디닐, 티에노[3,2-d]피리미디닐, 티에노[2,3-c]피리디닐 및 티오페닐(즉, 티에 닐)를 포함하지만, 이들에 제한되지 않는다. 본 명세서에서 달리 언급되지 않으면, 헤테로아릴 모이어티는 아실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬아릴, 시클로알킬, 아랄킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아미도, 아미디노, 이미노, 아지드, 카르보네이트, 카르바메이트,카르보닐, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클로알킬, 히드록시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스테르, 에테르, 메르캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르보닐, 니트로, 옥소, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 실일, 설피닐, 술포닐, 설포나미딜, 설폭실, 설포네이트, 우레아, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$(여기서, t는 1 또는 2), $-P(=O)(R^a)(R^a)$, 또는 $-O-P(=O)(OR^a)_2$ 를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환되고, 여기서 각각의 R^a는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카르보시클릴, 카르보시클릴알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 이들 모이어티 각각은 본 명세서에서 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0435] 본 명세서에서 사용된 용어 "투여"는 경구 투여, 좌약으로서 투여, 국소 접촉, 정맥 내, 비경구, 복강 내, 근육 내, 병변 내, 척추 강내, 두개 내, 비강 내 또는 피하 투여, 또는 대상체에 대한 지연-방출 장치, 예를 들어 미니-삼투 펌프의 이식을 지칭한다. 특정 환자에 대한 적절한 투여 경로는 치료되는 질환 또는 병태의 성질 및 중증도 또는 사용되는 요법의 성질 및 활성 화합물의 성질에 따라 달라질 것이다.

[0436] 투여는 비경구 및 경점막(예를 들어, 협측, 설하, 구개, 치은, 코, 질, 직장 또는 경피)을 포함하는 임의의 적절한 경로에 의해 이루어질 수 있다. 비경구 투여는 예를 들어, 정맥 내, 근육 내, 동맥 내, 피부 내, 피하, 복강 내, 심실 내 및 두개 내를 포함한다. 다른 전달 방식은 리포솜 제형, 정맥 내 주입, 경피 패치 등의 사용을 포함하지만, 이들에 제한되지 않는다.

[0437] "공동-투여"는 본 명세서에 기재된 조성물이 하나 이상의 추가 요법의 투여 직전 또는 직후에 동시에 투여됨을 의미한다.

[0438] 본 발명의 화합물은 단독으로 투여되거나 환자에게 공동-투여될 수 있다. 공동-투여는 화합물을 개별적으로 또는 (하나 이상의 화합물 또는 작용제를) 조합하여 동시 또는 순차적 투여를 포함하는 것을 의미한다. 따라서, 제제는 또한 바람직한 경우, (예를 들어, 신진 대사 저하를 감소시키기 위해) 다른 활성 물질과 혼합될 수 있다.

[0439] 본 발명의 조성물은 어플리케이터 스틱, 용액, 현탁액, 에멀젼, 겔, 크림, 연고, 페이스트, 젤리, 페인트, 분말 및 에어로졸로 제형화되어, 국소 경로로 경피로 전달될 수 있다. 경구 제제에는 환자의 섭취에 적합한 정제, 알약, 분말, 당의정, 캡슐, 액체, 캔디, 교갑(cachets), 젤, 시럽, 슬러리, 현탁액 등이 포함된다. 고체 형태 제제에는 분말, 정제, 알약, 캡슐, 교갑, 좌약 및 분산성 과립이 포함된다. 액체 형태 제제에는 용액, 현탁액 및 에멀젼, 겔, 예를 들어 물 또는 물/프로필렌 글리콜 용액이 포함된다.

[0440] 본 발명의 조성물은 서방성 방출 및/또는 편안함을 제공하는 성분을 추가로 포함할 수 있다. 이러한 성분에는 고 분자량, 음이온성 점액성 중합체, 겔화 다당류 및 미세 분할된 약물 담체 기질이 포함된다. 이러한 성분은 미국 특허 제4,911,920호; 제5,403,841호; 제5,212,162호; 및 제4,861,760호에서 상세하게 논의된다. 이들 특허의 전체 내용은 모든 목적을 위해 그 전체가 본 명세서에 참조로 포함된다. 본 발명의 조성물은 또한 체내 서방성 방출을 위한 미소구체로서 전달될 수 있다. 예를 들어, 미소 구체는 약물 함유 미소 구체의 피하 내 주사를 통해 투여될 수 있으며, 이는 천천히 피하 내로 방출되고(Rao, 1995 J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7:623-645 참조; 생분해성 및 주사 가능한 겔 제형(예를 들어, Gao 1995 Pharm. Res. 12:857-863 참조); 또는 경구 투여용 미소 구체로서(예를 들어, Eyles 1997 J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674 참조) 투여될 수 있다.

[0441] 본 명세서에 사용된 용어 "질환", "병태" 및 "장애"는 본 명세서에서 상호 교환적으로 사용되며, 화합물, 약학 조성물, 또는 본 명세서에서 제공된 방법으로 치료될 수 있는 환자 또는 대상체의 상태 또는 건강 상태를 지칭한다.

[0442] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 활성제의 "유효량"이라는 용어는 원하는 생물학적 반응을 유도하기에 충분한 양을 의미한다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 본 발명의 화합물의 유효량은 원하는 생물학적 종점, 화합물의 약동학, 치료할 질병, 투여 방식, 및 환자와 같은 인자에 따라 달라질 수 있다.

[0443] 생물학적 표적(예를 들어, JAK) 억제제 상호 작용과 관련하여, 본 명세서에 사용된 용어 "억제", "억제하다" 및 "억제하는" 등은 억제제의 부재 하에서의 단백질의 활성 또는 기능에 대비하여, 단백질의 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 주는 (예를 들어, 감소시키는) 것을 의미한다. 실시 예에서, 억제는 억제제의 부재하에서의 단백질의 농도 또는 레벨에 비하여, 단백질의 농도 또는 레벨에 부정적인 영향을 미치는 (예를 들어, 감소시키는) 것을 의미한다. 실시 예에서, 억제는 질환 또는 질병 증상의 감소를 의미한다. 실시 예에서, 억제는 특정 단백질 표적의 활성 감소를 의미하다. 억제는 자극을 적어도 일부, 부분적으로 또는 전체적으로 차단하고, 활성화를 감소, 방지 또는 지연하고, 신호 전달 또는 효소 활성 또는 단백질 양을 비활성화, 탈감작(desensitizing) 또는 하향 조절하는 것을 포함하다. 실시 예에서, 억제는 직접적인 상호 작용(예를 들어, 억제제가 표적 단백질에 결합함)으로 인한 표적 단백질의 활성 감소를 의미한다. 실시 예에서, 억제는 간접 상호 작용(예를 들어, 억제제가 표적 단백질을 활성화하는 단백질에 결합하여, 표적 단백질 활성화를 방지함)으로 인한 표적 단백질의 활성 감소를 의미한다.

[0444] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "단리된(isolated)" 또는 "정제된"이라는 용어는 본래 상태에서 일반적으로 수반되는 성분이 실질적으로 또는 본질적으로 없는 물질을 의미한다. 순도와 균질성은 일반적으로 폴리아크릴아미드 겔 전기 영동 또는 고성능 액체 크로마토그래피와 같은 분석 화학 기술을 사용하여 결정된다.

[0445] 본 명세서에 사용된 용어 "조절하다"는 적합한 대조군과 비교할 때, 측정된 활성의 증가 또는 감소, 자극, 억제, 방해 또는 차단의 생성을 직접적으로 또는 간접적으로 의미한다. 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드의 "조절제"는 적합한 대조군과 비교할 때, 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드의 측정된 활성에 영향을 미치는, 예를 들어 증가, 감소, 자극, 억제, 방해 또는 차단하는 물질을 의미한다. 예를 들어, "조절제"는 측정 가능한 친화도로 표적에 결합 및/또는 활성화 또는 억제할 수 있거나, 수용체 활성의 정상적인 조절에 직접적으로 또는 간접적으로 영향을 미칠 수 있다.

[0446] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 개시된 화합물의 "약학적으로 허용가능한 형태"는 제약상 허용가능한 염, 에스테르, 수화물, 용매화물, 이성질체, 프로드러그 및 동위 원소로 표지된 이들의 유도체 화합물을 포함하지만, 이들에 제한되지 않는다. 일 실시 예에서, "약학적으로 허용가능한 형태"는 제약상 허용가능한 염, 에스테르, 프로드러그 및 동위 원소로 표지된 이들의 유도체를 포함하지만, 이들에 제한되지 않는다. 일부 실시 예에서, "약학적으로 허용가능한 형태"는 제약상 허용가능한 이성질체, 입체 이성질체, 프로드러그 및 동위 원소로 표지된 이들의 유도체를 포함하지만, 이들에 제한되지 않는다.

[0447] 특정 실시 예에서, 약학적으로 허용가능한 형태는 약학적으로 허용가능한 염이다. 본 명세서에서 사용된 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등을 일으키지 않으며, 합리적인 이익/위험 비율에 비례하면서, 피험자의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 염을 지칭한다. 약학적으로 허용가능한 염은 당 업계에 널리 공지되어 있다. 예컨대, Berge et al.은 문헌[J. *Pharmaceutical Sciences*(1977)66:1-19]에서 약학적으로 허용가능한 염을 상세하게 기재하고 있다. 본 명세서에서 제공된 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유도된 것들을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 비독성 산 부가 염의 예로는 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 퍼치오릭산과 같은 무기 산; 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타릭산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산과 같은 유기 산으로 형성되는 아미노 기의 염들이거나, 또는 이온 교환과 같은 당 업계에서 사용되는 다른 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 다른 약학적으로 허용가능한 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 베실레이트, 벤조에이트, 비설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로이오디드, 2-히드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 로레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌 설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 파스페이트, 피크레이트,

피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 석시네이트, 설페이트, 타르트레이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트 및 발레레이트 염 등을 포함한다. 일부 실시 예에서, 염이 유도될 수 있는 유기 산은 예컨대, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타릭산, 시트르산, 벤조산, 신나믹산, 만델린산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산 등을 포함한다.

[0448] 염은 개시된 화합물의 단리 및 정제 동안 본래 위치에서 제조될 수 있거나, 또는 모 화합물의 유리 염기 또는 유리 산을 적합한 염기 또는 산과 각각 반응시킴으로써 개별적으로 제조될 수 있다. 적절한 염기로부터 유도된 약학적으로 허용가능한 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N^{+}(C_{1-4}$ 알킬$)_4$ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 등을 포함한다. 추가의 약학적으로 허용가능한 염은 경우에 따라 할라이드, 하이드록사이드, 카르복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 설포네이트 및 아릴 설포네이트와 같은 반대 이온을 사용하여 형성된 비독성 암모늄, 4차 암모늄 및 아민 양이온을 포함한다. 염이 유도 될 수 있는 유기 염기는 예컨대 1차, 2차 및 3차 아민, 치환된 아민, 예를 들어 자연적으로 발생하는 치환된 아민, 시클릭 아민, 기본적 이온 교환 수지 등, 예컨대 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민 및 에탄올아민을 포함한다. 일부 실시 예에서, 약학적으로 허용가능한 염기 부가 염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염으로부터 선택될 수 있다.

[0449] 특정 실시 예에서, 약학적으로 허용가능한 형태는 "용매화물"(예컨대, 수화물)이다. 본 명세서에서 사용된 용어 "용매화물"은 비-공유 분자간 힘에 의해 결합된 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 용매를 추가로 포함하는 화합물을 지칭한다. 용매화물은 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염일 수 있다. 용매가 물인 경우, 용매화물은 "수화물"이다. 약학적으로 허용가능한 용매화물 및 수화물은 예컨대, 1 내지 약 100, 또는 1 내지 약 10, 또는 1 내지 약 2, 약 3 또는 약 4의 용매 또는 물 분자를 포함할 수 있는 복합체이다. 본 명세서에 사용된 용어 "화합물"은 화합물 및 그 화합물의 용매화물뿐만 아니라 이들의 혼합물을 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0450] 특정 실시 예에서, 약학적으로 허용가능한 형태는 프로드러그이다. 본 명세서에 사용된 용어 "프로드러그"(또는 "프로-드러그")은 개시된 화합물 또는 화합물의 약학적으로 허용가능한 형태를 생성하기 위해 생체 내에서 변형된 화합물을 지칭한다. 프로드러그는 대상체에게 투여될 때 불활성일 수 있지만, 예컨대 가수 분해(예컨대, 혈액 내 가수 분해)에 의해 생체 내에서 활성 화합물로 변환된다. 특정 경우에, 프로드러그는 모 화합물보다 개선된 물리적 및/또는 전달 특성을 가진다. 프로드러그는 대상체에게 투여될 때(예컨대, 경구 투여 후 혈액 내로의 향상된 흡수를 허용함으로써), 화합물의 생체 이용률을 증가시킬 수 있거나, 또는 모 화합물에 비해 관심있는 생물학적 부분(예컨대, 뇌 또는 림프계)으로의 전달을 향상시킨다. 예시적인 프로드러그는 모 화합물에 비해, 장막을 통한 향상된 수용성 또는 활성 이송을 갖는 개시된 화합물의 유도체를 포함한다.

[0451] 프로드러그 화합물은 종종 포유동물 유기체에서, 용해도, 조직 호환성 또는 지연 방출의 이점을 제공한다(Bundgard, H., *Design of Prodrugs*(1985), pp.7-9, 21-24(Elsevier, Amsterdam)참조). Prodrugs에 대한 논의는 Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Vol.14, 및 in *Bioreversible Carriers in Drug Design,* ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association 및 Pergamon Press, 1987)에 기재되어 있으며, 이들 모두는 전체로서 본 명세서에 참고 문헌으로 포함된다.

[0452] 프로드러그 형태는 종종 포유 동물 유기체에서 용해성, 조직 적합성 또는 지연 방출의 이점을 제공한다.(Bundgard, Design of Prodrugs, pp. 7-9,21-24, Elsevier, Amsterdam 1985 및 Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, pp. 352-401, Academic Press, San Diego, CA 참조., 1992.). 당업계에 일반적으로 알려진 프로드러그는 잘 알려진 산 유도체, 예를 들어 모산과 적절한 알코올의 반응에 의해 제조된 에스테르, 모 산 화합물과 아민의 반응에 의해 제조된 아미드, 아실화된 염기 유도체 등을 형성하기 위해 반응하는 염기성 기를 포함한다. 다른 프로드러그 유도체는 생체 이용률을 향상시키기 위해 본 명세서에 개시된 다른 특징과 조합될 수 있다. 이와 같이, 당업자는 유리 아미노, 아미도, 히드록시 또는 카르복실 기를 갖는 본 명세서에 개시된 특정 화합물이 프로드러그로 전환될 수 있음을 인식할 것이다. 프로드러그는 본 명세서에 개시된 임의의 상기 치환기에 공유 결합된 탄산염, 카르바메이트, 아미드 또는 알킬 에스테르 모이어티를 갖는 화합물을 포함한다.

[0453] 프로드러그의 예시적인 이점은 여기에 제한되지 않지만, 그 물리적 특성들, 예컨대 모 화합물에 비해 생리학적 pH에서 비경구 투여에 대한 향상된 수용성을 포함하거나, 또는 소화관에서 흡수를 증진시키거나, 또는 장기간

저장을 위한 약물 안정성을 향상시킬 수 있다.

[0454] 본 명세서에 사용된 용어 "약학적으로 허용가능한" 부형제, 담체 또는 희석제는 약학적으로 허용가능한 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대, 하나의 기관 또는 신체 일부로부터 다른 기관 또는 신체 일부로 대상 약제를 운반 또는 이송하는 것과 관련된, 액체 또는 고체 필러, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질을 지칭한다. 각 담체는 제형의 다른 성분과 양립할 수 있고 환자에게 해를 끼치지 않는다는 의미에서 "허용 가능"해야 한다. 약학적으로 허용가능한 담체로 작용할 수 있는 물질의 일부 예로는 락토오스, 글루코스 및 수크로스와 같은 당류; 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 셀룰로오스 및 그 유도체; 분말형 트래거캔스; 맥아; 젤라틴; 활석; 코코아 버터 및 좌제 왁스와 같은 첨가제; 땅콩 유, 면실 유, 잇꽃 유, 참기름, 올리브유, 옥수수 유 및 대두 유와 같은 오일; 프로필렌 글리콜과 같은 글리콜; 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리올; 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트와 같은 에스테르; 한천; 수산화 마그네슘 및 수산화 알루미늄과 같은 완충제; 알긴산; 파이로젠-프리 물; 등장성 염수; 링거용액; 에틸 알코올; 인산 완충액; 및 제약 제제에 사용되는 기타 비-독성 호환 물질을 포함한다. 소듐 라우릴 설페이트, 스테아르산 마그네슘 및 폴리에틸렌 옥사이드-폴리 프로필렌 옥사이드 공중합체와 같은 습윤제, 유화제 및 윤활제뿐만 아니라 착색제, 이형제, 코팅제, 감미료, 향료 및 방향제, 방부제 및 산화 방지제가 또한 조성물내에 포함될 수 있다.

[0455] 본 명세서에 사용된 용어 "대상체"는 인간, 비-인간 영장류, 설치류 등을 포함하지만, 이들에 제한되지 않는 임의의 동물(예를 들어, 포유 동물)을 지칭하며, 이는 특별한 치료를 받는 동물이다. 투여가 고려되는 대상체는 인간(예를 들어, 임의의 연령 그룹의 남성 또는 여성, 예를 들어 소아 대상체(예를 들어, 유아, 아동, 소아) 또는 성인 대상체(예를 들어, 젊은 성인, 중년 성인 또는 고령 성인), 및/또는 기타 비-인간 동물, 예를 들어 비-인간 포유 동물(예를 들어, 영장류(예를 들어, 사이노몰구스 원숭이, 붉은 털 원숭이); 상업적으로 관련된 포유 동물(예컨대 소, 돼지, 말 , 양, 염소, 고양이 및/또는 개), 설치류(예를 들어, 쥐 및/또는 마우스)등을 포함하지만, 이들에 제한되지 않는다. 특정 실시 예에서, 비-인간 동물은 포유 동물이다. 비-인간 동물은 모든 발달 단계에서 수컷 또는 암컷일 수 있다. 비-인간 동물은 트랜스제닉 동물일 수 있다. 전형적으로, 용어 "대상체" 및 "환자"는 인간 대상체와 관련하여 본 명세서에서 상호 교환적으로 사용된다.

[0456] 본 명세서에 사용된 용어 "치료" 또는 "치료하는"은 질병이 발생하기 전후에 그러한 병태를 감소, 지연 또는 완화시키는 방법을 의미한다. 치료는 질환 및/또는 근본적인 병리의 하나 이상의 효과 또는 증상에 관한 것일 수 있다. 치료는 임의의 감소일 수 있으며, 질병 또는 질병 증상의 완전한 제거일 수 있으나, 이들에 제한되는 것은 아니다. 따라서, 치료하는 또는 치료는 경감(abatement)과 같은 객관적 또는 주관적 파라미터를 포함하여 부상, 질병, 병리 또는 병태의 치료 또는 개선에서 성공적인 임의의 지표; 완화; 증상의 감소, 또는 부상, 병리 또는 질환을 환자가 더 견딜 수 있게 만드는 것; 악화 또는 퇴보의 속도를 늦추는 것; 악화의 최종 지점을 덜 쇠약하게 만드는 것; 환자의 신체적 또는 정신적 안녕을 개선하는 것을 지칭한다. 증상의 치료 또는 개선은 객관적 또는 주관적 파라미터, 예를 들어 신체 검사, 신경 정신과 검사 및/또는 정신과 평가의 결과에 기반할 수 있다. 동등한 미처치된 대조군과 비교할 때, 그러한 감소 또는 개선 정도는 임의의 표준 기술에 의해 측정된 바와 같이, 적어도 5%, 10%, 20%, 40%, 50%, 60%, 80%, 90%, 95% 또는 100%일 수 있다.

[0457] 치료 방법은 본 명세서에 기재된 화합물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 투여 단계는 단일 투여이거나 일련의 투여를 포함할 수 있다. 치료 기간의 길이는 질환의 중증도, 환자의 나이, 화합물의 농도, 치료에 사용된 조성물의 활성 또는 이들의 조합과 같은 다양한 요인에 따라 달라진다. 또한, 치료에 사용되는 약제의 유효 투여량은 특정 치료 요법의 과정에 걸쳐 증가 또는 감소할 수 있음이 인식될 것이다. 투여량의 변화는 당 업계에 공지된 표준 진단 분석에 의해 야기되고 명백해질 수 있다. 어떤 경우에는, 만성 투여가 필요할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 환자를 치료하기에 충분한 양 및 기간 동안, 대상체에게 투여된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

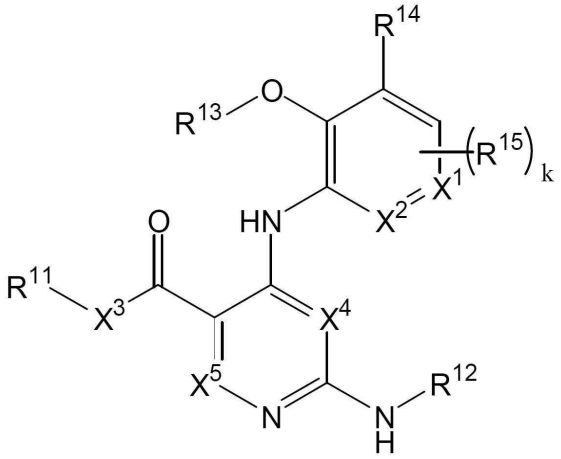
[0458] 본 발명은 TYK2 억제제인 신규하고 선택적이며 강력한 화합물의 예상치 못한 발견에 기초한다. 본 발명은 또한 이들 화합물의 제약 조성물, 이들의 제조 방법 및 용도를 제공한다. 상기 화합물은 경구로 이용 가능하며, 현재 이용 가능한 약물보다 부작용이 적거나 덜하다.

[0459] 본 명세서에 개시된 새로운 클래스의 TYK2 억제제는 탁월한 효능 프로파일을 나타내며, 하나 이상의 TYK2 매개 질환 및 병태, 예컨대 알레르기성, 자가면역성, 염증성, 대사성, 신경학적 및 증식성 질환 및 병태를 치료하는데 유용하다. 이론에 구속됨이 없이, 본 발명의 화합물은 TYK2 매개 신호 전달을 억제함으로써, 인터루킨(예를

들어, IL-12, IL-23) 및 인터페론(예를 들어, IFN-α)의 조절제이다.

[0460] 이들 화합물은 우수한 경구 흡수 및 우수한 생체내 안정성과 함께 TYK2에 대한 우수한 효능을 나타내도록 설계되었다. 본 발명은 또한 이들 화합물의 제약 조성물, 이의 제조 방법 및 용도를 제공한다. 본 명세서에 개시된 TYK2 억제제는 표적 증상(indications)에 적합한 유리한 약동학적 프로파일 및 약물 특성을 나타낸다.

[0461] 일 측면에서, 본 발명은 일반적으로 하기 구조식 (I)을 갖는 화합물:



(I)

[0462]

[0463] 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 이들의 동위원소 유도체에 관한 것이며,

[0464] 여기서,

[0465] X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 CH 및 N으로부터 선택되고;

[0466] X^4 및 X^5는 각각 독립적으로 CH, CF 및 N으로부터 선택되고;

[0467] X^3은 NR, O, CH_2 또는 CF_2이고;

[0468] R^{11}은 H, F, C_1-C_3 알킬 또는 CD_3이고, 다만 X^3이 NR 또는 O인 경우, R^{11}은 F가 아니고;

[0469] R^{12}는 $C(=O)R^{12'}$ 또는 $R^{12'}$이고, 여기서 $R^{12'}$는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 R^{12a}로 치환됨)이고, 여기서 R^{12a}는 할로겐, CF_3, CN, OR, 아미노, 알킬, 시클로알킬, 헤테로사이클릭, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0470] R^{13}은 C_1-C_3 알킬, CD_3 또는 CF_3이고;

[0471] R^{14}는 H, C_1-C_6 알킬 또는 헤테로알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로 원자를 포함하는 5-원 또는 6-원 헤테로아릴 기이거나, 또는 R^{14}는 $OR^{14'}$이고, 여기서 $R^{14'}$는 C_1-C_6 알킬 또는 헤테로알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬(각각 0-2개의 R^{14a}로 치환됨)이고, 여기서 R^{14a}는 할로겐, R, OR, 아미노, CF_3 및 CN으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0472] 각 경우의 R^{15}는 F, Cl, CN, OR, NRR' 및 C_1-C_3 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0473] 각 경우의 R은 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고; 및

[0474] k는 0, 1, 2 또는 3이다.

[0475] 구조식 (I)의 특정 실시예에서, R^{12}는 $C(=O)R^{12'}$이다.

[0476] 구조식 (I)의 특정 실시예에서, R^{12}는 $R^{12'}$이다.

[0477] 구조식 (I)의 특정 실시예에서, R^{12}는 아릴이다.

[0478] 구조식 (I)의 특정 실시예에서, R^{12}는 헤테로아릴이다.

[0479] 구조식 (I)의 특정 실시예에서, R^{12}는 비치환 또는 치환된 페닐, 피리디닐, 피라졸릴 또는 피미디닐 기이다.

[0480] 구조식 (I)의 특정 실시예에서, X^1 및 X^2는 각각 CH이다.

[0481] 구조식 (I)의 특정 실시예에서, X^4 및 X^5는 각각 CH이다.

[0482] 구조식 (I)의 특정 실시예에서, X^4는 CF이다.

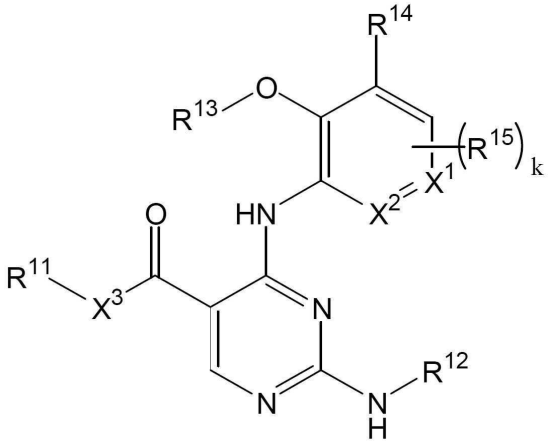
[0483] 구조식 (I)의 특정 실시예에서, X^4는 CH이고, X^5는 N이다.

[0484] 구조식 (I)의 특정 실시예에서, X^1 및 X^2는 각각 CH이다.

[0485] 구조식 (I)의 특정 실시예에서, X^4 및 X^5는 각각 CH이다.

[0486] 구조식 (I)의 특정 실시예에서, X^4는 CH이고, X^5는 N이다.

[0487] 구조식 (I)의 특정 실시예에서, X^4는 N이고, X^5는 CH이고, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



[0488] (I^a)

[0489] 구조식 (I)-(I^a)의 특정 실시예에서, X^3은 NR이다. 특정 실시예에서, X^3은 NH이다.

[0490] 구조식 (I)-(I^a)의 특정 실시예에서, X^3은 O이다.

[0491] 구조식 (I)-(I^a)의 특정 실시예에서, R^{12}는 $R^{12'}$이고, $R^{12'}$는 아릴 기(예를 들어, 비치환 또는 치환된 페닐)이다.

[0492] 구조식 (I)-(I^a)의 특정 실시예에서, R^{12}는 $R^{12'}$이고, $R^{12'}$는 헤테로아릴 기(예를 들어, 비치환 또는 치환된 피라졸릴, 피리디닐 또는 피리미딜 기)이다.

[0493] 구조식 (I)-(I^a)의 특정 실시예에서, R^{12}는 $C(=O)R^{12'}$이고, $R^{12'}$는 비치환 또는 치환된 C_3-C_6 시클로알킬이다. 특정 실시예에서, $R^{12'}$는 시클로프로필이다. 특정 실시예에서, $R^{12'}$는 시클로부틸이다.

[0494] 구조식 (I)-(I^a)의 특정 실시예에서, $R^{12'}$는 아미노 또는 모르폴리노 기로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0495] 구조식 (I)-(I^a)의 특정 실시예에서, R^{13}은 CH_3이다.

[0496] 구조식 (I)-(I^a)의 특정 실시예에서, R^{13}은 CD_3이다.

[0497] 구조식 (I)-(I^a)의 특정 실시예에서, R^{13}은 CF_3이다.

[0498] 구조식 (I)-(I^a)의 특정 실시예에서, R^{14}는 5-원 헤테로아릴 기(예를 들어, 1, 2, 4-트리아졸)이다.

[0499] 구조식 (I)-(I^a)의 특정 실시예에서, R^{14}는 $OR^{14'}$이다. 특정 실시예에서, $R^{14'}$는 헤테로시클로알킬(예를 들어, 테트라하이드로피란)이다.

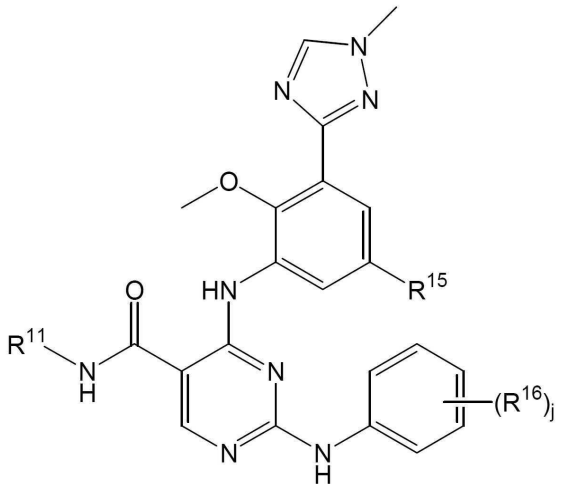
[0500] 구조식 (I)-(I^a)의 특정 실시예에서, R^{14}는 H이다.

[0501] 구조식 (I)-(I^a)의 특정 실시예에서, k는 0이다(즉, R^{15}는 부재한다).

[0502] 구조식 (I)-(I^a)의 특정 실시예에서, k는 1이다.

[0503] 구조식 (I)-(I^a)의 특정 실시예에서, k는 2이다.

[0504] 구조식 (I)-(I^a)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



(I^b)

[0505]

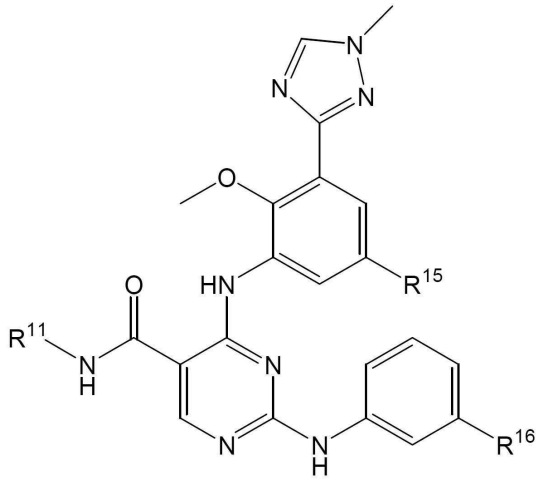
[0506] 여기서, 각각의 R^{16}은 CN, Cl, F, C_1-C_3 알킬, C_{3-6} 헤테로사이클릭 및 OR로부터 독립적으로 선택되고, j는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0507] 구조식 (I)-(I^b)의 특정 실시예에서, j는 0이다(즉, R^{16}은 부재한다).

[0508] 구조식 (I)-(I^b)의 특정 실시예에서, j는 1이다.

[0509] 구조식 (I)-(I^b)의 특정 실시예에서, j는 2이다.

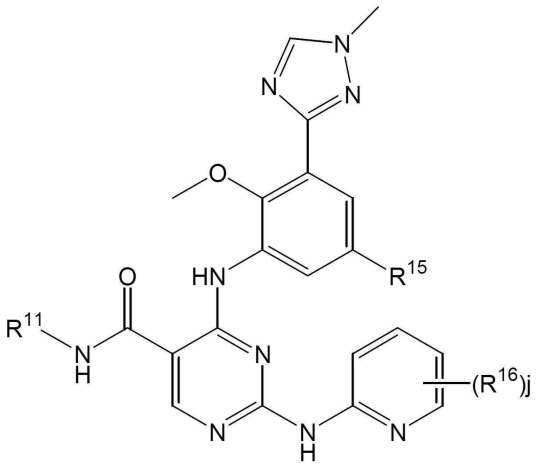
[0510] 구조식 (I^b)의 특정 실시예에서, j는 1이고, R^{16}은 메타 위치에 있다:



(I^c)

[0511]

[0512] 구조식 (I^b)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



(I^d)

[0513]

[0514] 여기서, 각각의 R^{16}은 CN, Cl, F, C_1-C_3 알킬 및 OR로부터 독립적으로 선택되고, j는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0515] 구조식 (I)-(I^d)의 특정 실시예에서, R^{11}은 CH_3이다.

[0516] 구조식 (I)-(I^d)의 특정 실시예에서, R^{11}은 CD_3이다.

[0517] 구조식 (I)-(I^d)의 특정 실시예에서, R^{15}는 F이다.

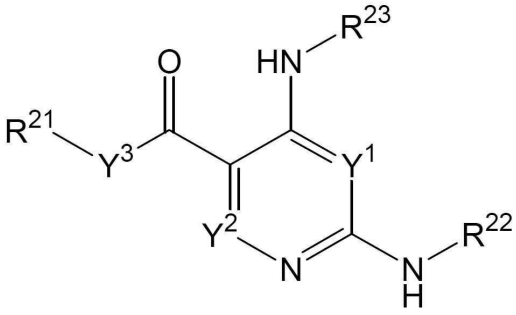
[0518] 구조식 (I^d)의 특정 실시예에서, j는 1이다.

[0519] 구조식 (I^d)의 특정 실시예에서, j는 2이다.

[0520] 구조식 (I)-(I^d)의 특정 실시예에서, 각각의 R^{16}은 F, Cl, CN 및 CF_3으로부터 독립적으로 선택된다.

[0521] 구조식 (I)-(I^d)의 특정 실시예에서, 치환 또는 비치환 모르폴리노 기이다.

[0522] 또 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 하기 구조식 (II)를 갖는 화합물:



(II)

[0523]

[0524] 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 이들의 동위원소 유도체에 관한 것이며,

[0525] 여기서,

[0526] Y^1은 CH, CF 또는 N이고;

[0527] Y^2는 CH 또는 N이고;

[0528] Y^3은 NR, O, CH_2 또는 CF_2이고;

[0529] R^{21}은 H, F, C_1-C_3 알킬 및 CD_3이고, 다만 Y^3이 N 또는 O인 경우, R^{21}은 F가 아니고;

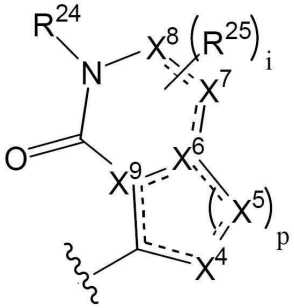
[0530] R^{22}는,

[0531] $R^{22'}$, 여기서 $R^{22'}$는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 R^{22a}로 치환됨)이고, 여기서 R^{22a}는 할로겐, CN, OR, 아미노, 알킬, 시클로알킬, 헤테로사이클릭으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0532] 아릴 또는 헤테로아릴 기(각각 0-2개의 R^{22a}로 치환됨); 또는

[0533] (C=O)R^{27}이고;

[0534] R^{23}은,



[0535] 이고,

[0536] 여기서,

[0537] X^4, X^5, X^6, X^7, X^8 및 X^9는 각각 독립적으로 O, C, CH, S, N 및 NR^{26}으로부터 선택되고;

[0538] R^{24}는 H 및 C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{24a}로 치환됨), 또는 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴 또는 헤테로아릴, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 10-원 헤테로사이클이고, 각각의

기는 0-4개의 R^{24b}로 치환되고;

[0539] 각 경우의 R^{24a}는 독립적으로 H, D, 할로, OH, OR, CH_3, CF_3, CH_2CF_3 또는 CN, NRR', $(CH_2)_nNRR'$ 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 6-원 헤테로사이클이고;

[0540] 각 경우의 R^{24b}는 독립적으로 H, 할로, CN, OR, NRR', OCF_3, CF_3, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-3개의 R^{24a}로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐(0-3개의 R^{24a}로 치환됨), C_{2-6} 알키닐(0-3개의 R^{24a}로 치환됨)이고;

[0541] R^{25}는 F, Cl, CN, CD_3, CH_2CF_3, CF_3, OR, NRR', C_1-C_3 알킬, C_3-C_5 시클로알킬(0-2개의 R^{24b}로 치환됨)이고;

[0542] R^{26}은 H, C_1-C_6 알킬, CD_3, 또는 C_3-C_6 시클로알킬(0-3개의 R^{24a}로 치환됨)이고;

[0543] R^{27}은 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 R^{24b}로 치환됨)이고;

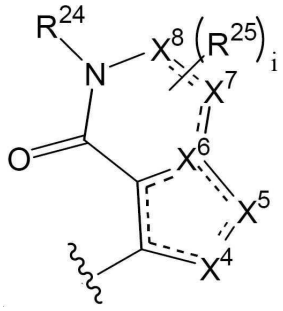
[0544] R 및 R'는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이거나, 또는 R 및 R'는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, O, NR, S 및 SO_2로부터 선택된 0-2개의 헤테로원자를 포함하는 4-원 내지 7-원 고리를 형성하고;

[0545] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0546] i는 0, 1 또는 2이고; 및

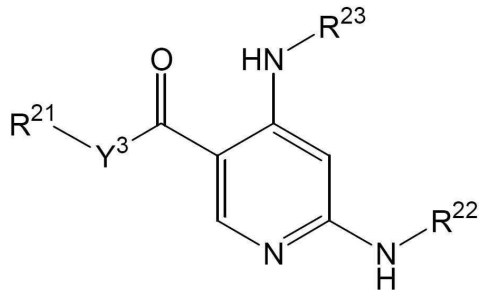
[0547] p는 1 또는 2이다.

[0548] 구조식 (II)의 특정 실시예에서, p는 1이고, R^{23}은,

[0549]  이다.

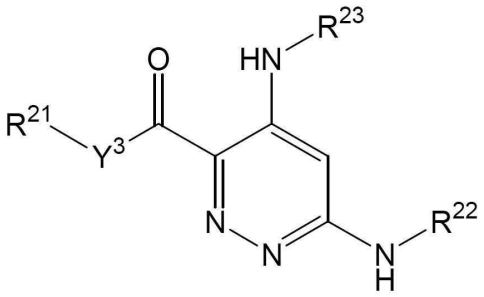
[0550] 구조식 (II)의 특정 실시예에서, p는 2이다.

[0551] 구조식 (II)의 특정 실시예에서, Y^1은 CH이고, Y^2는 CH이고, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:

[0552] 

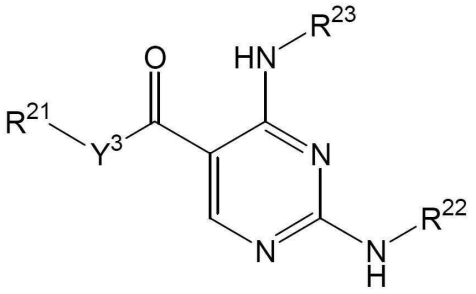
(II^a)

[0553] 구조식 (II)의 특정 실시예에서, Y^1은 CH이고, Y^2는 N이고, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



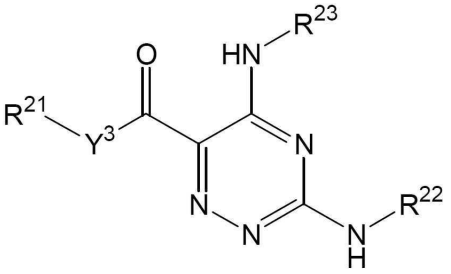
[0554] (II^b)

[0555] 구조식 (II)의 특정 실시예에서, Y^1은 N이고, Y^2는 CH이고, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



[0556] (II^c)

[0557] 구조식 (II)의 특정 실시예에서, Y^1은 N이고, Y^2는 N이고, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



[0558] (II^d)

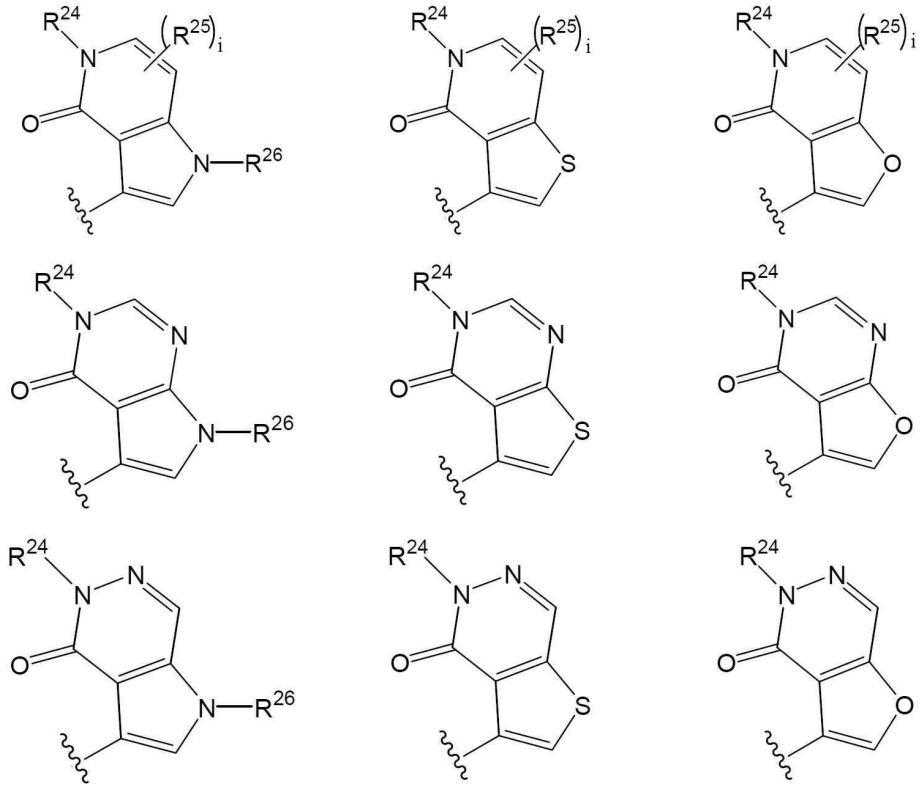
[0559] 구조식 (II)-(II^d)의 특정 실시예에서, Y^1은 CF이다.

[0560] 구조식 (II)-(II^d)의 특정 실시예에서, Y^3은 NR이다. 특정 실시예에서, Y^3은 NH이다.

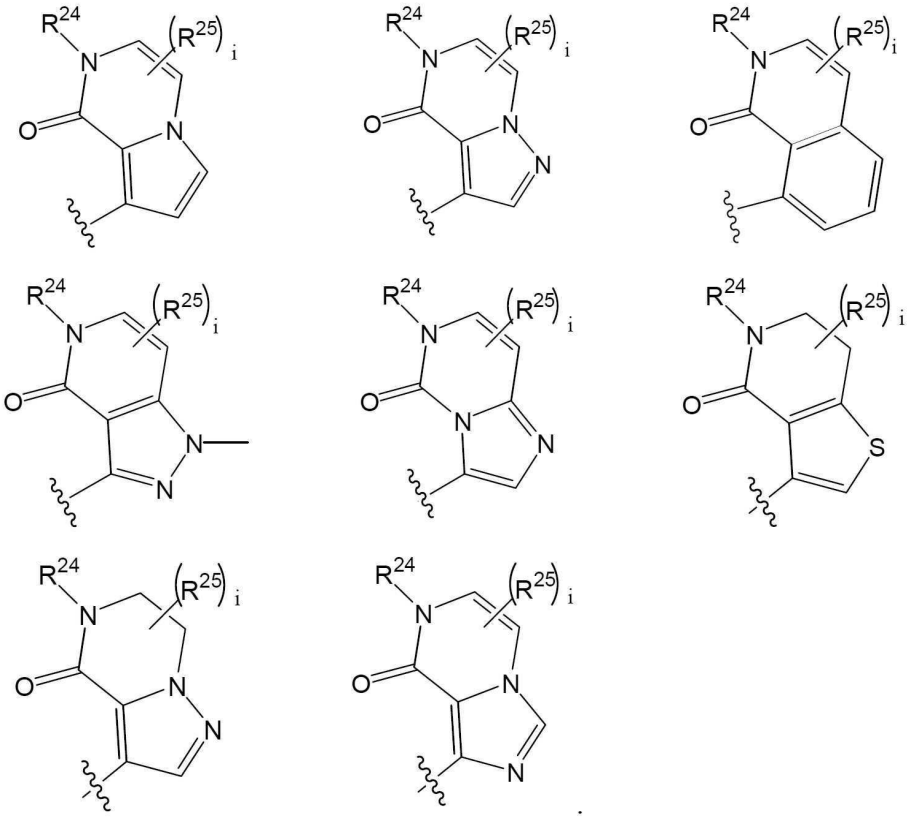
[0561] 구조식 (II)-(II^d)의 특정 실시예에서, Y^3은 CH_2이다.

[0562] 구조식 (II)-(II^d)의 특정 실시예에서, Y^3은 CF_2이다.

[0563] 구조식 (II)-(II[d])의 특정 실시예에서, R[23]은 하기로부터 선택된 그룹이다:

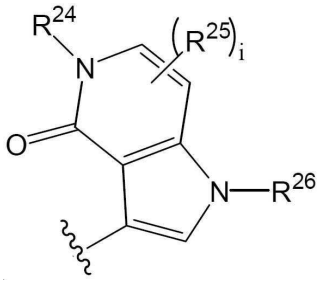


[0564]

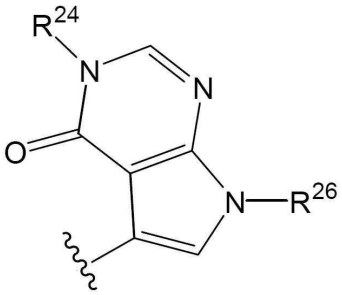


[0565]

[0566] 특정 실시예에서, R[23]은:

[0567]  이다.

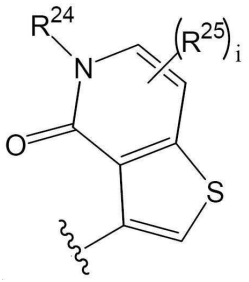
[0568] 특정 실시예에서, R^{23}은:

[0569]  이다.

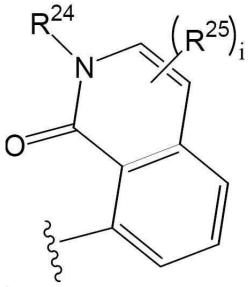
[0570] 특정 실시예에서, R^{26}은 OCH_3로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬이다.

[0571] 특정 실시예에서, R^{26}은 메틸이다.

[0572] 특정 실시예에서, R^{23}은:

[0573]  이다.

[0574] 특정 실시예에서, R^{23}은:

[0575]  이다.

[0576] 구조식 (II)-(II^d)의 특정 실시예에서, R^{21}은 F이다.

[0577] 구조식 (II)-(II^d)의 특정 실시예에서, R^{21}은 CH_3이다.

[0578] 구조식 (II)-(II^d)의 특정 실시예에서, R^{21}은 CD_3이다.

[0579] 구조식 (II)-(II^d)의 특정 실시예에서, R^{22}는 1 또는 2개의 할로겐(예를 들어, F, Cl) 원자로 선택적으로 치환된

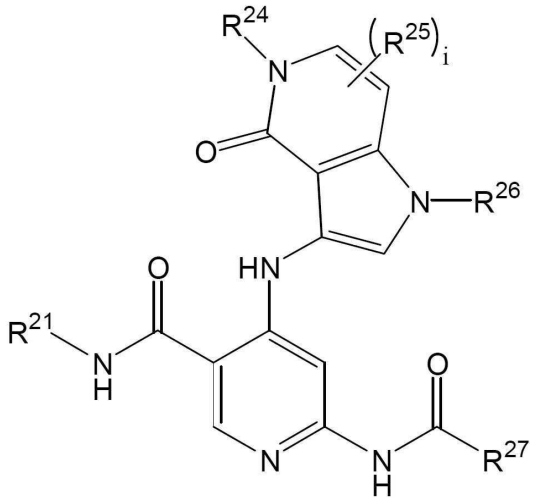
아릴(예를 들어, 페닐)이다.

[0580] 구조식 (II)-(II^{d})의 특정 실시예에서, R^{22}는 1 또는 2개의 할로겐(예를 들어, F, Cl) 원자로 선택적으로 치환된 헤테로아릴 기(예를 들어, 피리디닐)이다.

[0581] 구조식 (II)-(II^{d})의 특정 실시예에서, R^{22}는 (C=O)R^{27}이고, 여기서 R^{27}은 C_1-C_6 알킬, 시클로프로필 또는 시클로부틸(0-2개의 R^{24b}로 치환됨)로부터 선택된다.

[0582] 구조식 (II)-(II^{d})의 특정 실시예에서, R^{22}는 0-2개의 R^{24b}로 치환된 피리딘이다.

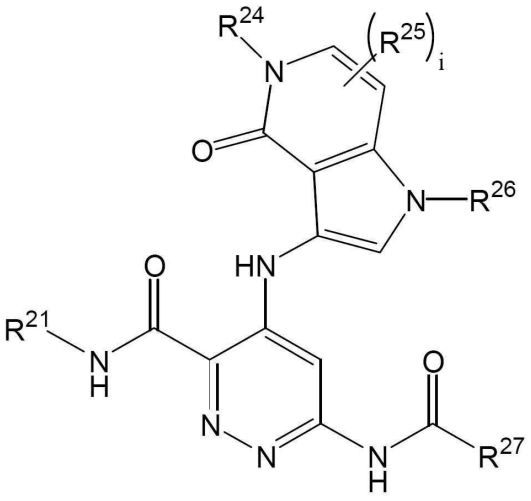
[0583] 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



(II^{e})

[0584]

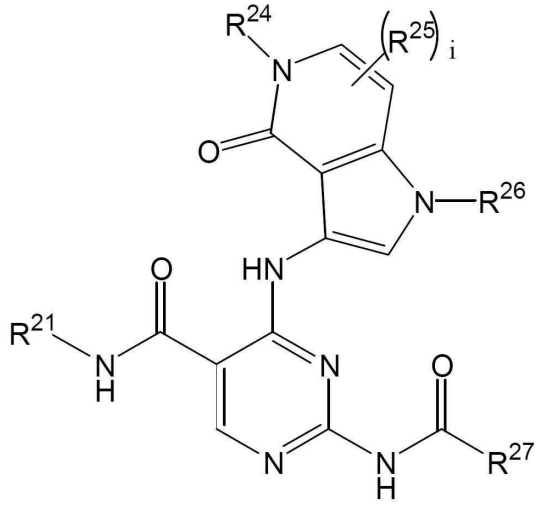
[0585] 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



(II^{f})

[0586]

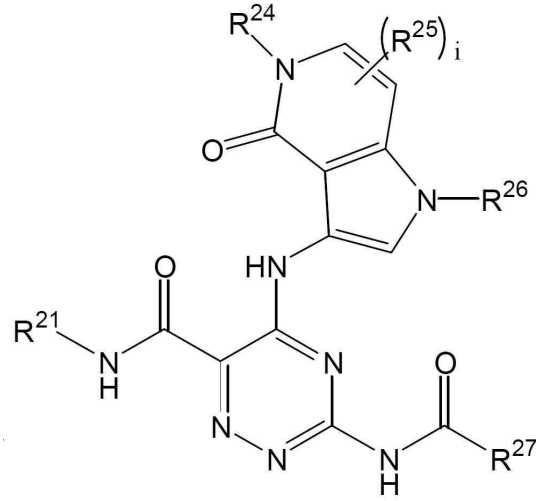
[0587] 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



(II^g)

[0588]

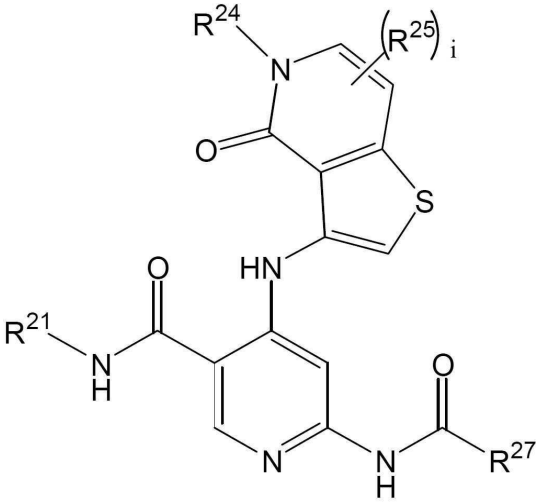
[0589] 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



(II^h)

[0590]

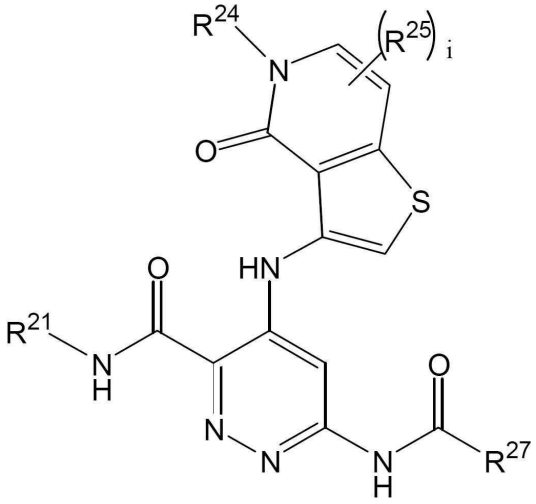
[0591] 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



(II^{i})

[0592]

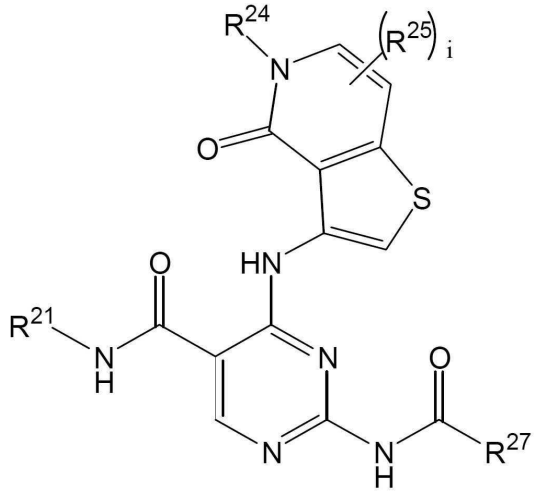
[0593] 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



(II^{j})

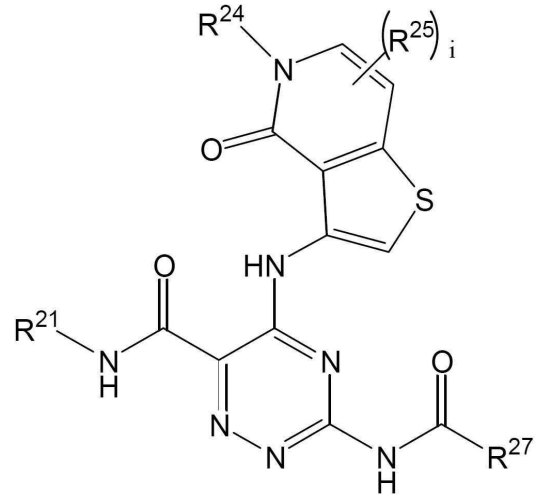
[0594]

[0595] 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



[0596] (II^k)

[0597] 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



[0598] (II^l)

[0599] 구조식 (II)-(II^l)의 특정 실시예에서, R^{27}은 시클로프로필이다.

[0600] 구조식 (II)-(II^l)의 특정 실시예에서, R^{27}은 시클로부틸이다.

[0601] 구조식 (II)-(II^l)의 특정 실시예에서, R^{24}는 C_1-C_{12} 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(F, Cl, CN, OR, CH_3, CF_3 및 OCF_3 중 하나 이상으로 선택적으로 치환됨)이다.

[0602] 구조식 (II)-(II^l)의 특정 실시예에서, R^{24}는 F, Cl, CN, OR, NRR', CH_3, CF_3 및 OCF_3 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된 C_1-C_{12} 알킬이다. 특정 실시예에서, R^{24}는 CH_3이다. 특정 실시예에서, R^{24}는 에틸이다.

[0603] 구조식 (II)-(II^l)의 특정 실시예에서, R^{24}는 F, Cl, CN, OR, NRR', CH_3, CF_3 및 OCF_3 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된 C_3-C_{12} 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이다.

[0604] 구조식 (II)-(II^l)의 특정 실시예에서, R^{24}는 F, Cl, CN, OR, NRR', CH_3, CF_3 및 OCF_3 중 하나 이상으로 선택적

으로 치환된 C_4-C_{12} 아릴이다.

[0605] 구조식 (II)-(II[1])의 특정 실시예에서, R^{24}는 F, Cl, CN, OR, NRR', CH_3, CF_3 및 OCF_3 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된 C_3-C_{12} 헤테로아릴이다.

[0606] 구조식 (II)-(II[1])의 특정 실시예에서, R^{25}는 H이다.

[0607] 구조식 (II)-(II[1])의 특정 실시예에서, R^{25}는 F 또는 Cl이다.

[0608] 구조식 (II)-(II[1])의 특정 실시예에서, R^{25}는 CH_3, CHF_2 또는 CF_3이다.

[0609] 구조식 (II)-(II[1])의 특정 실시예에서, R^{25}는 CN이다.

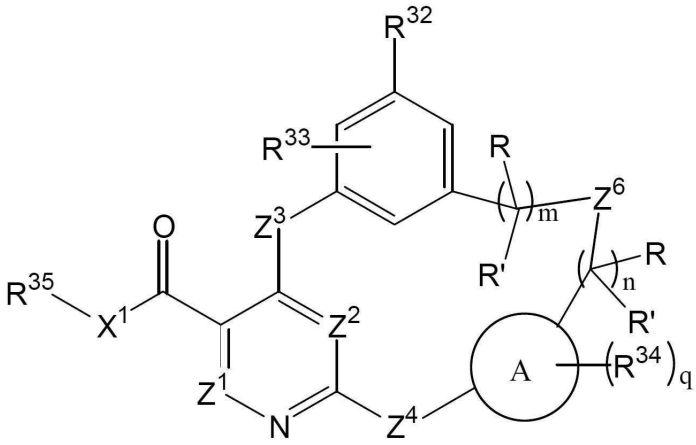
[0610] 구조식 (II)-(II[1])의 특정 실시예에서, R^{25}는 OR이다.

[0611] 구조식 (II)-(II[1])의 특정 실시예에서, i는 0이다(즉, R^{25}는 부재한다).

[0612] 구조식 (II)-(II[1])의 특정 실시예에서, i는 1이다.

[0613] 구조식 (II)-(II[1])의 특정 실시예에서, i는 2이다.

[0614] 또 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 하기 구조식 (III)을 갖는 화합물:



(III)

[0615]

[0616] 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 이들의 동위원소 유도체에 관한 것이며,

[0617] 여기서,

[0618] 고리 A는 5-원 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0619] X^1은 NR, O, CH_2 및 CF_2로부터 선택되고;

[0620] Z^1은 CH 또는 N이고;

[0621] Z^2는 CH, CF 또는 N이고;

[0622] Z^3 및 Z^4는 각각 독립적으로 NR, CH_2 및 CF_2로부터 선택되고;

[0623] Z^6은 NR^{36}, CH_2, O, S, SO 또는 SO_2이고;

[0624] R^{32}는 $R^{32'}$ 또는 $OR^{32'}$이고, 여기서 $R^{32'}$는 C_{1-12} 알킬, N, O 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함

하는 3-원 내지 6-원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 또는 5-원 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 기(각각 0-3개의 R^{32a}로 치환됨);

[0625] R^{32a}는 각 경우에 독립적으로 H, OCF_3, CN, $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $(CH_2)_rNR^gR^g$, $-(CH_2)_rC(O)NR^gR^g$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^gR^g$, $-S(O)_vNR^gR^g$, $-NR^bS(O)_vR^c$, $-S(O)_vR^c$, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^a로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐(0-3개의 R^a로 치환됨), 3-원 내지 6-원 시클로알킬(0-3개의 R^a로 치환됨), 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 3-원 내지 6-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^a로 치환됨)이고;

[0626] R^{33} 및 R^{34}는 각각 독립적으로 H, F, Cl, CN, OR^g, CH_3, CD_3, CF_3, OCD_3, OCF_3 및 $-(CH_2)_p$-Q로부터 선택되고;

[0627] R^{35}는 H, F, C_1-C_3 알킬 및 CD_3이고, 다만, X^1이 O 또는 N인 경우, R^{35}는 F가 아니고;

[0628] R^{36}은 0-3개의 R^d로 치환된 R이고;

[0629] 각 경우의 R^a는 독립적으로 H, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CHF_2, CN, $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^gR^g$, $-(CH_2)_rC(O)NR^gR^g$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^gR^g$, $-S(O)_vNR^gR^g$, $-NR^bS(O)_vR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, 3-원 내지 6-원 시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 3-원 내지 6-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

[0630] R^b는 H, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^d로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬(0-2개의 R^d로 치환됨), 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨) 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

[0631] R^c는 C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), $(CH_2)_r$-C_{3-6} 시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨) 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

[0632] R^d는 각 경우에 독립적으로 수소, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CN, NO_2, $-OR^e$, $-(CH_2)_rC(O)R^c$, $-NR^eR^e$, $-NR^eC(O)OR^c$, C_{1-6} 알킬 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

[0633] R^e는 각 경우에 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

[0634] R^f는 각 경우에 독립적으로 수소, 할로, CN, NH_2, OH, C_{3-6} 시클로알킬, CF_3, O(C_{1-6} 알킬) 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬이고;

[0635] R^g는 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), CF_3, C_{3-10} 시클로알킬(0-1개의 R^f로 치환됨), $(CH)_r$-페닐(0-3개의 R^d로 치환됨) 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

[0636] Q는 OH, OR, NRR', 헤테로사이클릭 및 헤테로아릴 기로부터 선택적으로 선택된 수용성 기이고, 여기서 R 및 R'는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, O, NR, S 및 SO_2로부터 선택된 0-2개의 헤테로원자를 포함하는 4-원 내지 7-원 고리를 형성하고;

[0637] R은 H 또는 C_1-C_6 알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

[0638] R'은 H 또는 C_1-C_6 알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

[0639] m은 0, 1, 2 및 3이고;

[0640] n은 0, 1, 2 및 3이고;

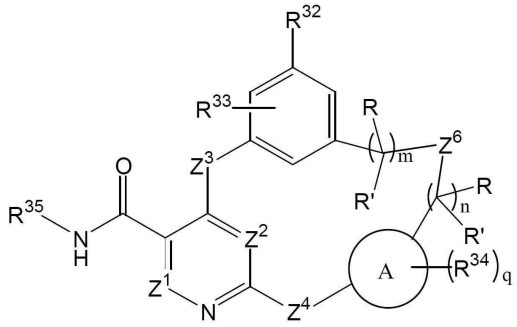
[0641] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0642] q는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0643] v는 0, 1 또는 2이고; 및

[0644] r은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0645] 구조식 (III)의 특정 실시예에서, X^1은 NH이고, 하기 구조식 (III_1)을 갖는다:

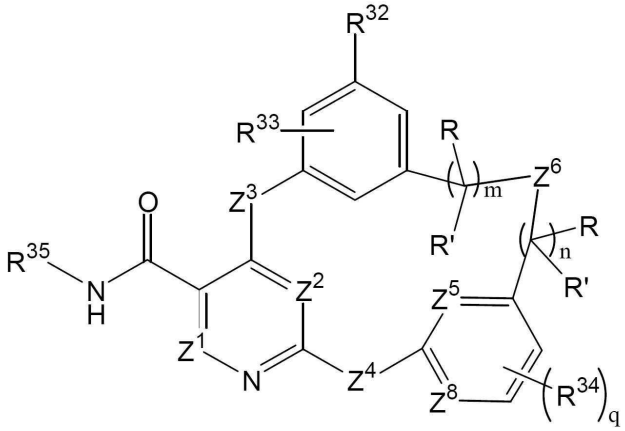
[0646] 

(III_1)

[0647] 구조식 (III)-(III_1)의 특정 실시예에서, 고리 A는 6-원 아릴이다.

[0648] 구조식 (III)-(III_1)의 특정 실시예에서, 고리 A는 6-원 헤테로아릴이다.

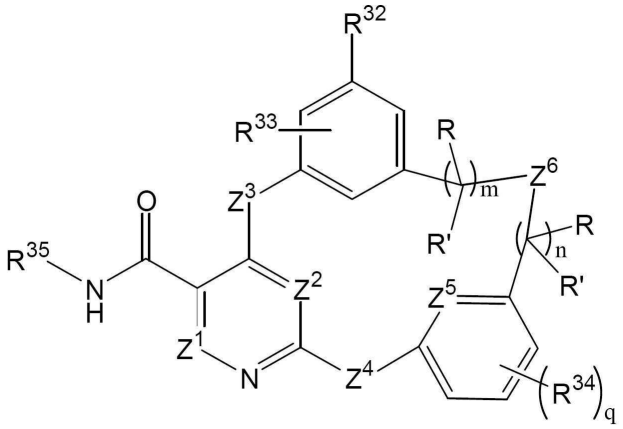
[0649] 구조식 (III)-(III_1)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식 (III_2)를 갖는다:

[0650] 

(III_2)

[0651] 여기서, Z^5 및 Z^8은 각각 CH 또는 N이다.

[0652] 구조식 (III_2)의 특정 실시예에서, Z^8이 CH이고 화합물은 하기 구조식 (III_3)을 갖는다:



(III_3)

[0653]

[0654] 구조식 (III_3)의 특정 실시예에서, Z2 및 Z^5는 둘 다 CH가 아니다.

[0655] 구조식 (III) 또는 (III_3)의 특정 실시예에서, Z^7은 NR이다. 특정 실시예에서, R은 H이고, Z^7은 NH이다.

[0656] 구조식 (III) 또는 (III_3)의 특정 실시예에서, Z^7은 CH_2이다.

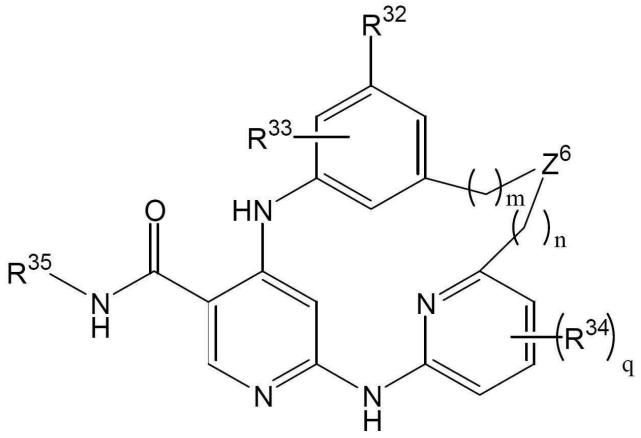
[0657] 구조식 (III) 또는 (III_3)의 특정 실시예에서, Z^7은 CF_2이다.

[0658] 구조식 (III) 또는 (III_3)의 특정 실시예에서, Z^3 및 Z^4 각각은 NH이다.

[0659] 구조식 (III_3)의 특정 실시예에서, Z^1은 CH이고, Z^2는 CH이고, Z^3 및 Z^4는 각각 NH이고, Z^5는 N이다.

[0660] 구조식 (III_3)의 특정 실시예에서, $(CRR')_m$은 $(CH_2)_m$이고, $(CRR')_n$은 $(CH_2)_n$이다.

[0661] 구조식 (III_3)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:

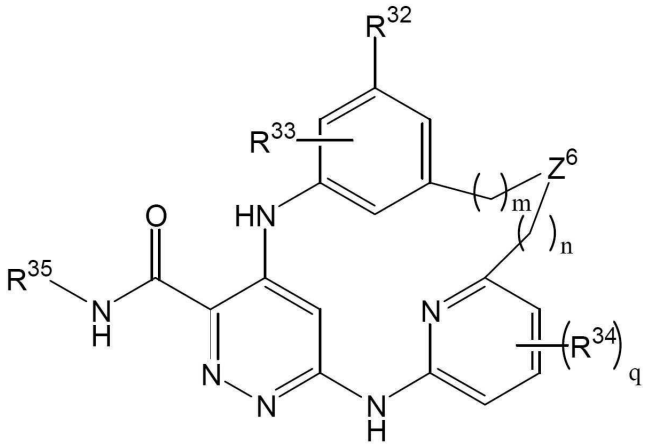


(III_3^a)

[0662]

[0663] 구조식 (III_3)의 특정 실시예에서, Z^1은 N이고, Z^2는 CH이고, Z^5는 N이다.

[0664] 구조식 (III_3)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:

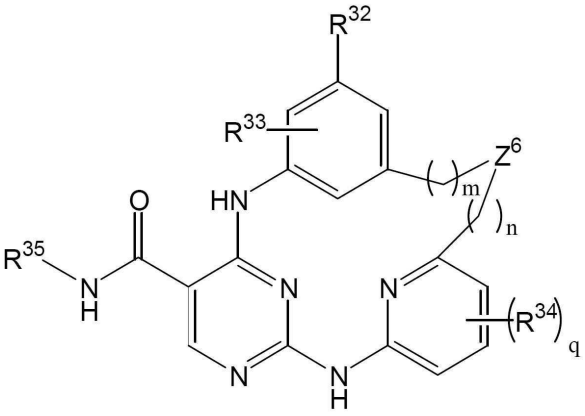


(III_3^b)

[0665]

[0666] 구조식 (III_3)의 특정 실시예에서, Z^1은 CH이고, Z^2는 N이고, Z^5는 N이다.

[0667] 구조식 (III_3)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:

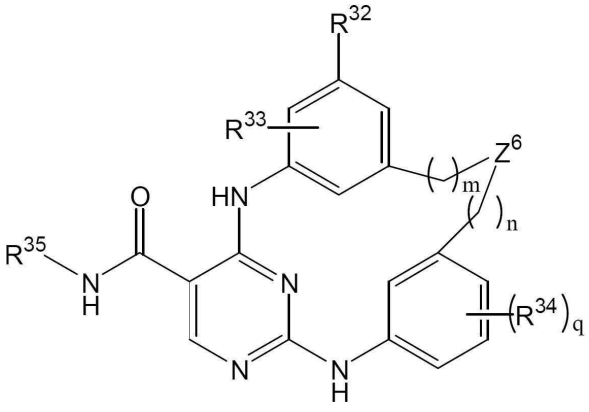


(III_3^c)

[0668]

[0669] 구조식 (III_3)의 특정 실시예에서, Z^1은 CH이고, Z^2는 N이고, Z^5는 CH이다.

[0670] 구조식 (III_3)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:

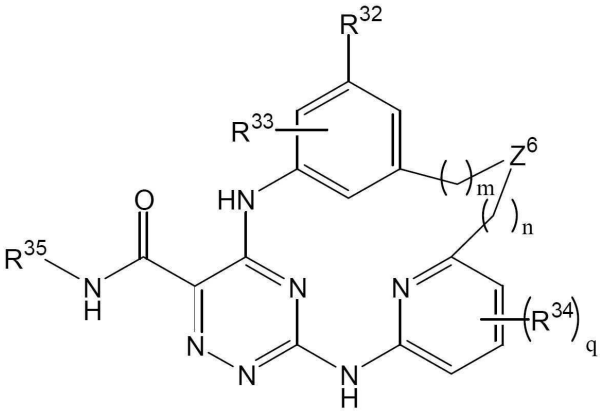


(III_3^d)

[0671]

[0672] 구조식 (III_3)의 특정 실시예에서, Z^1은 N이고, Z^2는 N이고, Z^5는 N이다.

[0673] 구조식 (III_3)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:

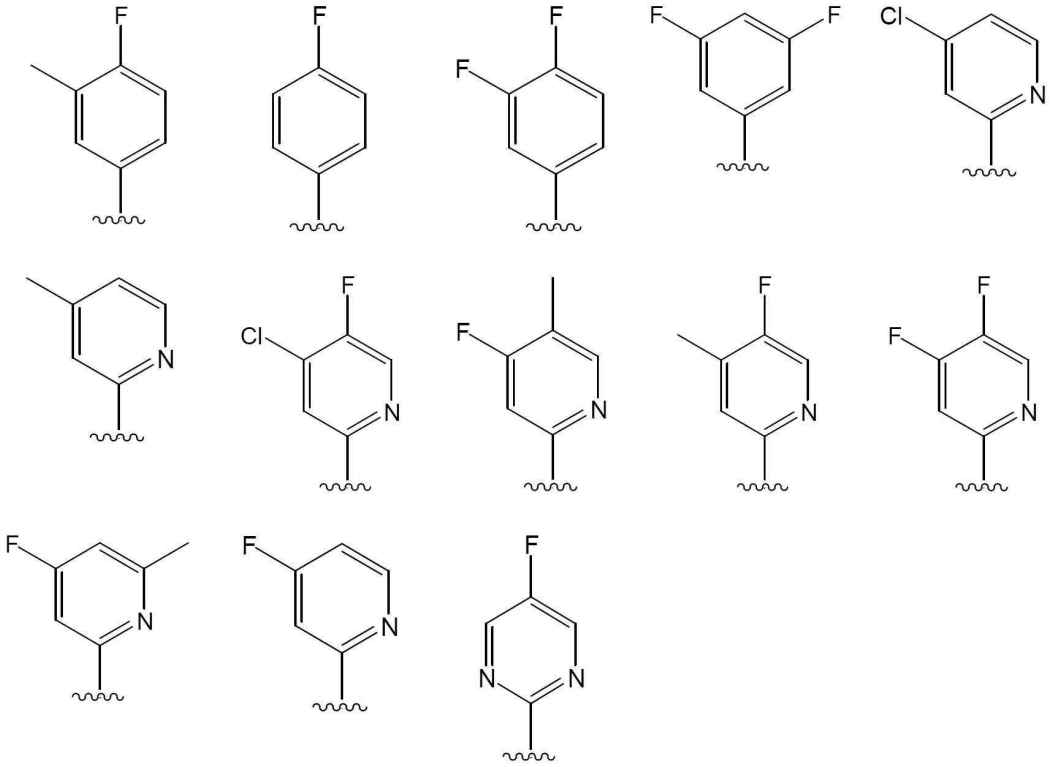


(III_3^e)

[0674]

[0675] 구조식 (III_3)-(III_3^e)의 특정 실시예에서, R^{32}는 0, 1 또는 2개의 질소 원자 및 0 또는 1개의 산소 원자를 포함하는 6원 아릴 또는 헤테로아릴 기이다.

[0676] 구조식 (III_3)-(III_3^e)의 특정 실시예에서, R^{32}는 하기로부터 선택된다:



[0677]

[0678] 구조식 (III_3)-(III_3^e)의 특정 실시예에서, R^{32}는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 3-원 내지 6-원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 헤테로원자는 0-3개의 R^{32a}으로 치환된 N, O 및 S로부터 선택된다.

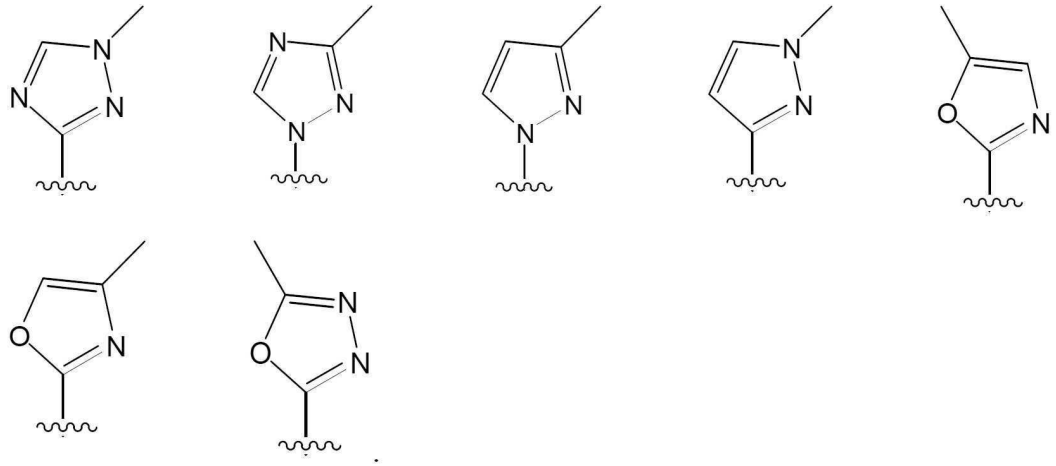
[0679] 구조식 (III_3)-(III_3^e)의 특정 실시예에서, R^{32}는 0-3개의 R^{32a}로 치환된 3-원 시클로알킬이다.

[0680] 구조식 (III_3)-(III_3^e)의 특정 실시예에서, R^{32}는 0-3개의 R^{32a}로 치환된 시클로프로필이다.

[0681] 구조식 (III_3)-(III_3^e)의 특정 실시예에서, R^{32}는 1, 2 또는 3개의 질소 원자 및 0 또는 1개의 산소 원자를 포함하는 5-원 헤테로아릴 기이다.

[0682] 구조식 (III_3)-(III_3^e)의 특정 실시예에서, R^{32}는 0-3개의 R^{32a}로 치환된 트리아졸, 옥사디아졸, 티아졸, 옥사졸 또는 피라졸이다.

[0683] 구조식 (III_3)-(III_3^e)의 특정 실시예에서, R^{32}는 하기로부터 선택된다:



[0684]

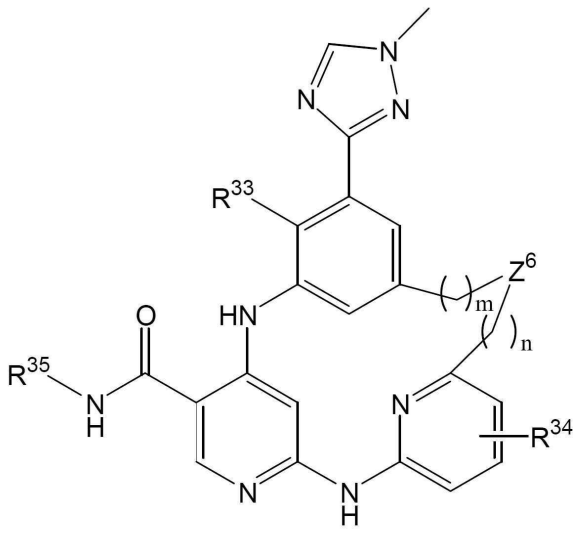
[0685] 특정 실시예에서, R^{32}는 N-메틸-1,2,4-트리아졸이다.

[0686] 구조식 (III_3)-(III_3^e)의 특정 실시예에서, q는 0이다(즉, R^{34}는 부재한다).

[0687] 구조식 (III_3)-(III_3^e)의 특정 실시예에서, q는 1이다.

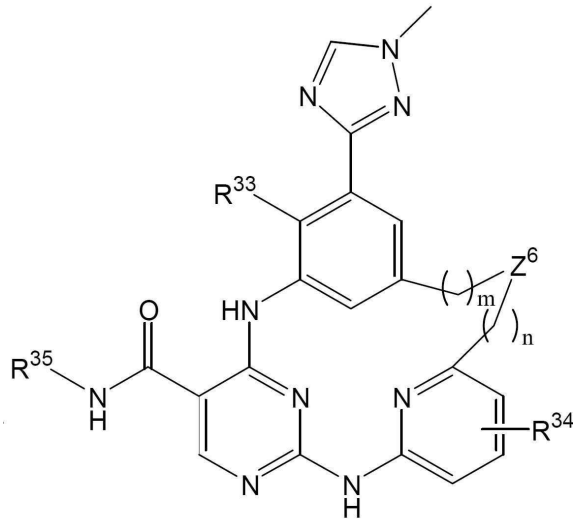
[0688] 구조식 (III_3)-(III_3^e)의 특정 실시예에서, q는 2이다.

[0689] 구조식 (III_3)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



[0690] (III_3^f)

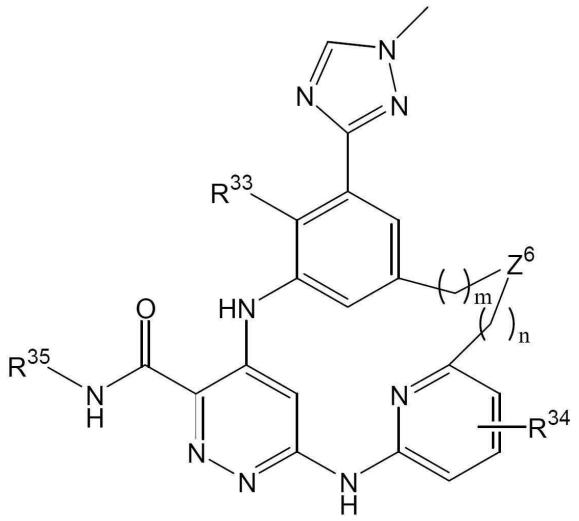
[0691] 구조식 (III_2)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



(III_3^g)

[0692]

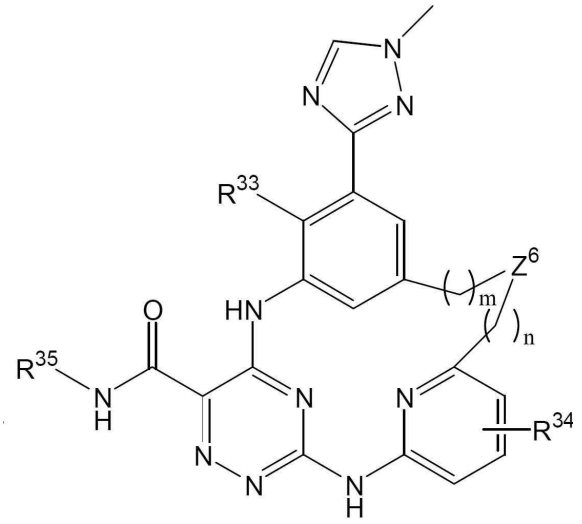
[0693] 구조식 (III_2)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



(III_3^h)

[0694]

[0695] 구조식 (III_2)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



(III_3^i)

[0696]

[0697] 구조식 (III_3)-(III_3^i)의 특정 실시예에서, Z^6은 NR^{36}이다. 특정 실시예에서, R^{36}은 CH_3이다.

[0698] 구조식 (III_3)-(III_3^i)의 특정 실시예에서, Z^6은 O이다.

[0699] 구조식 (III_3)-(III_3^i)의 특정 실시예에서, Z^6은 S이다.

[0700] 구조식 (III_3)-(III_3^i)의 특정 실시예에서, Z^6은 CH_2이다.

[0701] 구조식 (III_3)-(III_3^i)의 특정 실시예에서, m = 1이다.

[0702] 구조식 (III_3)-(III_3^i)의 특정 실시예에서, m = 2이다.

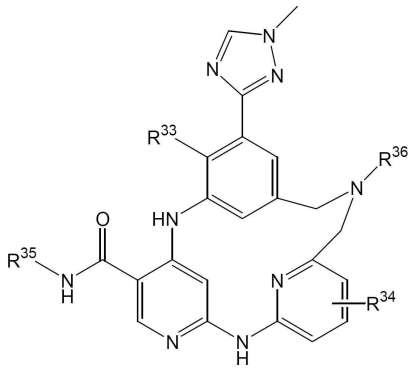
[0703] 구조식 (III_3)-(III_3^i)의 특정 실시예에서, n = 1이다.

[0704] 구조식 (III_3)-(III_3^i)의 특정 실시예에서, n = 2이다.

[0705] 구조식 (III_3)-(III_3^i)의 특정 실시예에서, m = n = 1이다.

[0706] 구조식 (III_3)-(III_3^i)의 특정 실시예에서, m = n = 2이다.

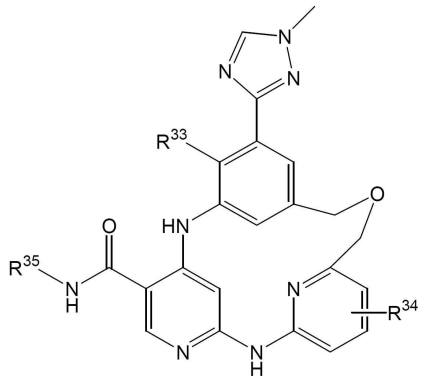
[0707] 구조식 (III_3)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



(III_3^j)

[0708]

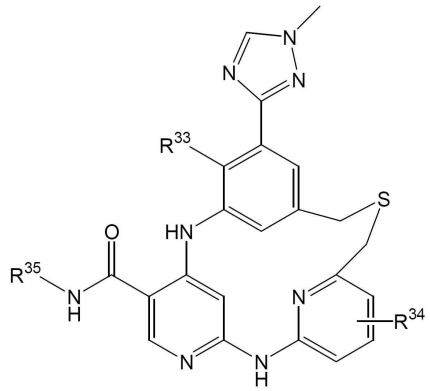
[0709] 구조식 (III_3)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



(III_3^k)

[0710]

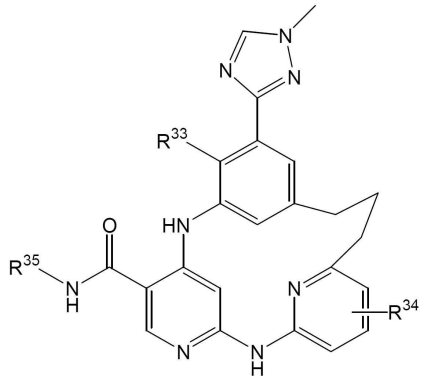
[0711] 구조식 (III_3)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



(III_3^l)

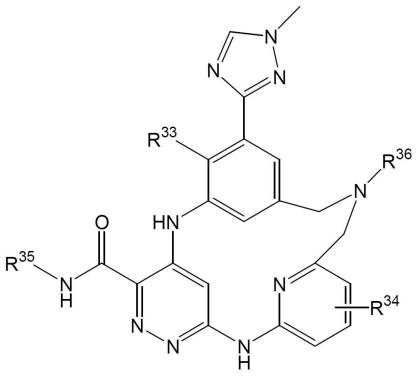
[0712]

[0713] 구조식 (III_3)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



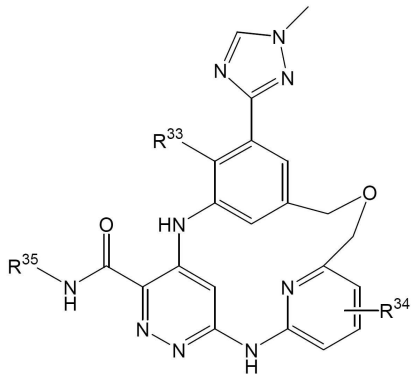
[0714] (III_3^m)

[0715] 구조식 (III_3)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



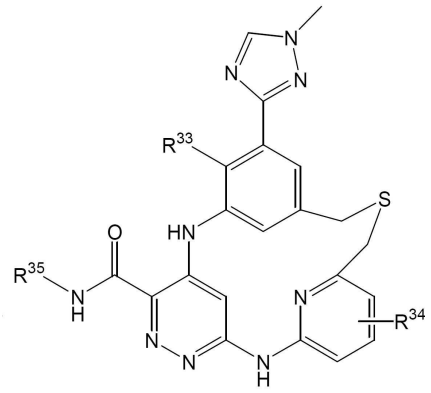
[0716] (III_3^n)

[0717] 구조식 (III_3)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



[0718] (III_3^o)

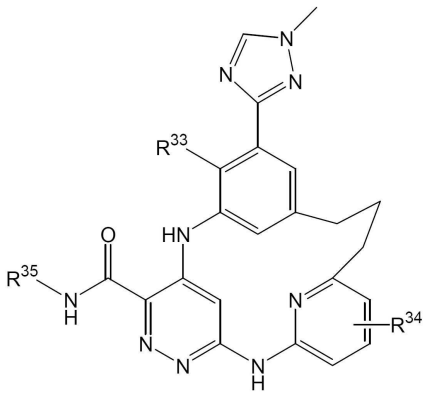
[0719] 구조식 (III_3)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



(III_3^p)

[0720]

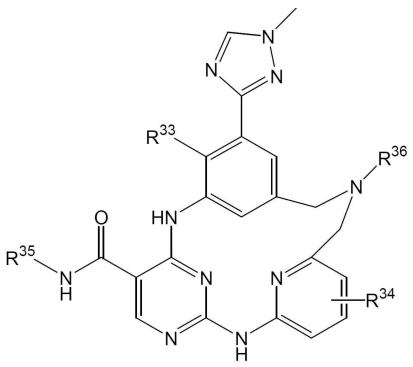
[0721] 구조식 (III_3)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



(III_3^q)

[0722]

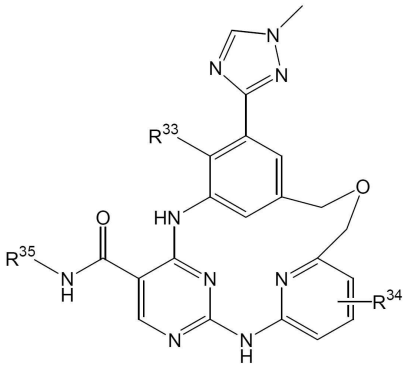
[0723] 구조식 (III_3)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



(III_3^r)

[0724]

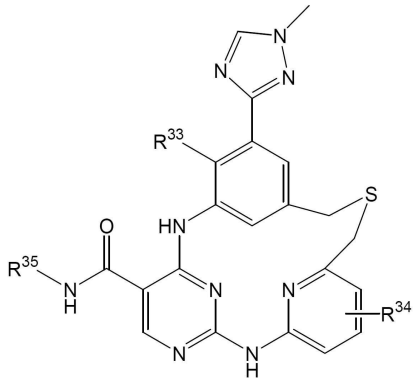
[0725] 구조식 (III_3)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



(III_3^s)

[0726]

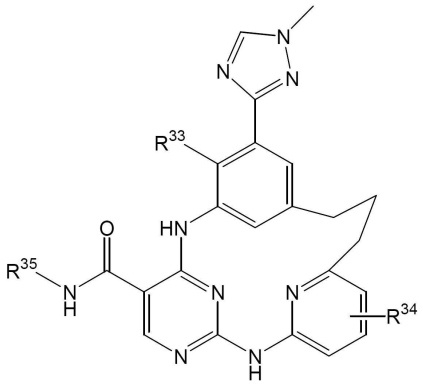
[0727] 구조식 (III_3)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



(III_3^t)

[0728]

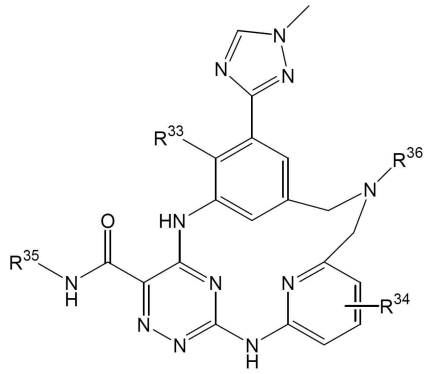
[0729] 구조식 (III_3)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



(III_3^u)

[0730]

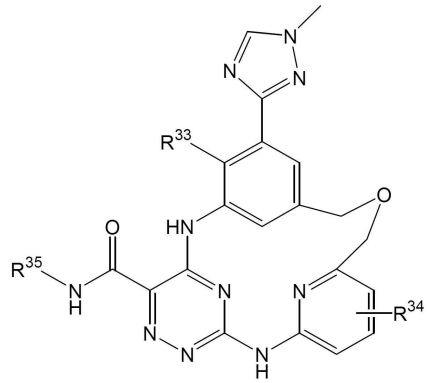
[0731] 구조식 (III$_3$)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



(III$_3^y$)

[0732]

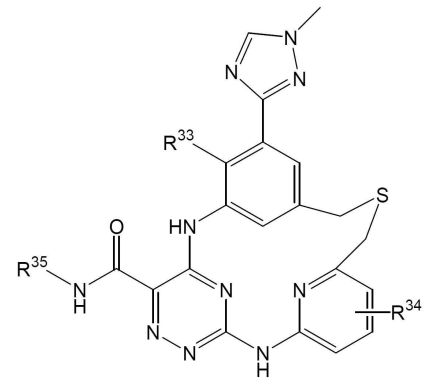
[0733] 구조식 (III$_3$)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



(III$_3^w$)

[0734]

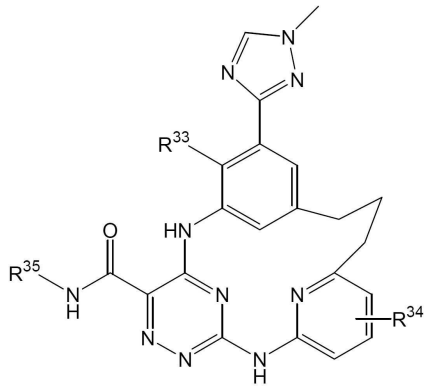
[0735] 구조식 (III$_3$)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



(III$_3^x$)

[0736]

[0737] 구조식 (III_3)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:

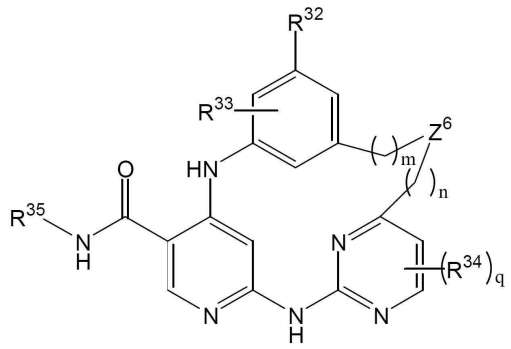


(III_3^y)

[0738]

[0739] 구조식 (III_1)의 특정 실시예에서, Z^5는 N이고, Z^8은 N이다.

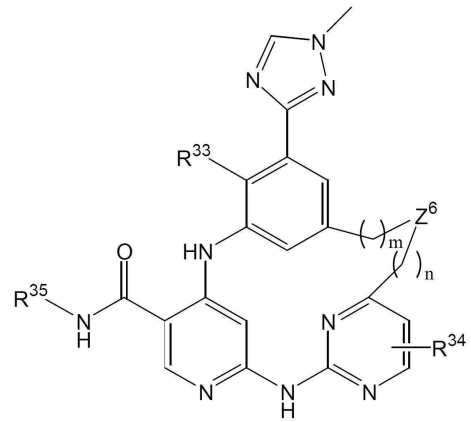
[0740] 구조식 (III_1)의 특정 실시예에서, 화합물은 구조식 (III_4)를 갖는다:



(III_4)

[0741]

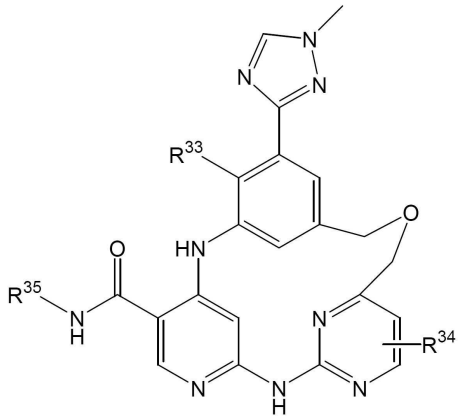
[0742] 구조식 (III_4)의 특정 실시예에서, 화합물은 구조식 (III_4^a)를 갖는다:



(III_4^a)

[0743]

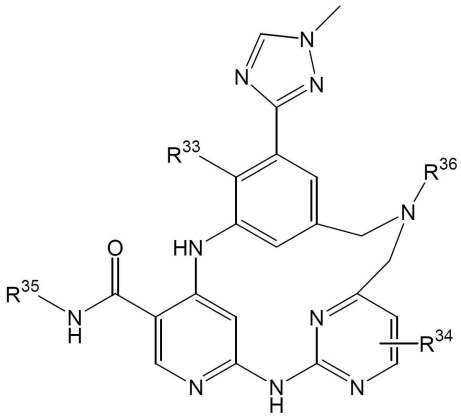
[0744] 구조식 (III_4)의 특정 실시예에서, 화합물은 구조식 (III_4^b)를 갖는다:



(III_4^b)

[0745]

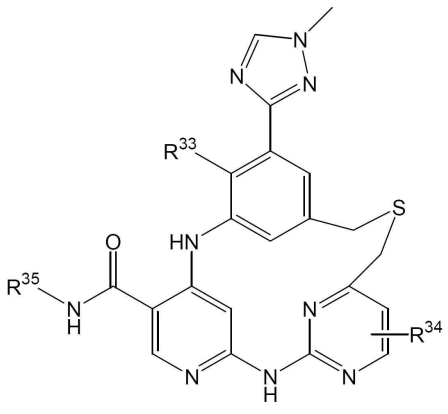
[0746] 구조식 (III_4)의 특정 실시예에서, 화합물은 구조식 (III_4^c)를 갖는다:



(III_4^c)

[0747]

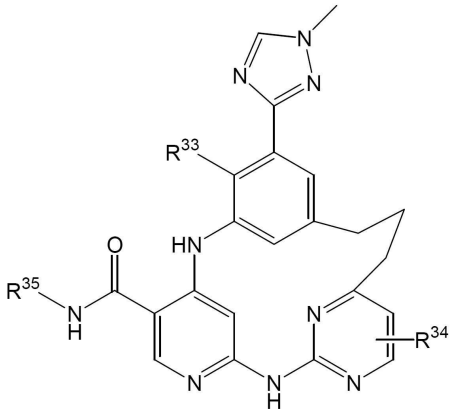
[0748] 구조식 (III_4)의 특정 실시예에서, 화합물은 구조식 (III_4^d)를 갖는다:



(III_4^d)

[0749]

[0750] 구조식 (III_4)의 특정 실시예에서, 화합물은 구조식 (III_4^e)를 갖는다:



(III_4^e)

[0751]

[0752] 구조식 (III)-(III_4^e)의 특정 실시예에서, R^{33}은 OR이다. 특정 실시예에서, R은 CH_3이고, R^{33}은 OCH_3이다. 특정 실시예에서, R은 CD_3이고, R^{33}은 OCD_3이다.

[0753] 구조식 (III)-(III_4^e)의 특정 실시예에서, R^{34}는 H이다.

[0754] 구조식 (III)-(III_4^e)의 특정 실시예에서, R^{34}는 F 또는 Cl로부터 선택된다.

[0755] 구조식 (III)-(III_4^e)의 특정 실시예에서, R^{34}는 CN으로부터 선택된다.

[0756] 구조식 (III)-(III_4^e)의 특정 실시예에서, R^{34}는 CH_3 및 CF_3으로부터 선택된다.

[0757] 구조식 (III)-(III_4^e)의 특정 실시예에서, R^{34}는 OCF_3으로부터 선택된다.

[0758] 구조식 (III)-(III_4^e)의 특정 실시예에서, R^{34}는 $-(CH_2)_p-Q$이다. 특정 실시예에서, p는 1 또는 2이고, Q는 OH, OR 또는 NRR'(예를 들어, $N(CH_3)_2$)이다. 특정 실시예에서, Q는 헤테로사이클릭(예를 들어, 모르폴린) 또는 헤테로아릴 기이다.

[0759] 구조식 (III)-(III_4^e)의 특정 실시예에서, R^{34}는 $-(CH_2)_p-Q$이고, Q는 아미노 또는 모르폴리노 기이다.

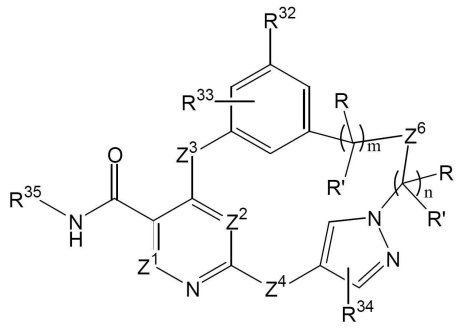
[0760] 구조식 (III)-(III_4^e)의 특정 실시예에서, R^{35}는 CH_3이다.

[0761] 구조식 (III)-(III_4^e)의 특정 실시예에서, R^{35}는 CD_3이다.

[0762] 구조식 (III)-(III_1)의 특정 실시예에서, 고리 A는 5-원 아릴이다.

[0763] 구조식 (III)-(III_1)의 특정 실시예에서, 고리 A는 5-원 헤테로아릴이다.

[0764] 구조식 (III)-(III_1)의 특정 실시예에서, 화합물은 구조식 (III_5)를 갖는다:

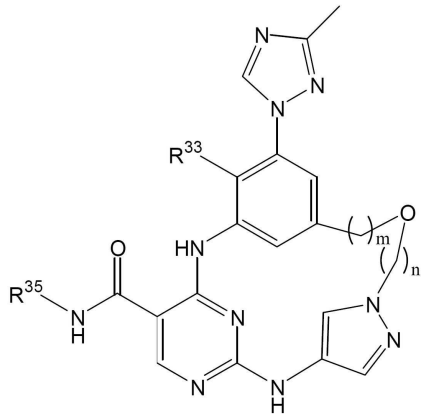


(III_5)

[0765]

[0766] 구조식 (III_5)의 특정 실시예에서, $(CRR')_m$은 $(CH_2)_m$이고, $(CRR')_n$은 $(CH_2)_n$이다.

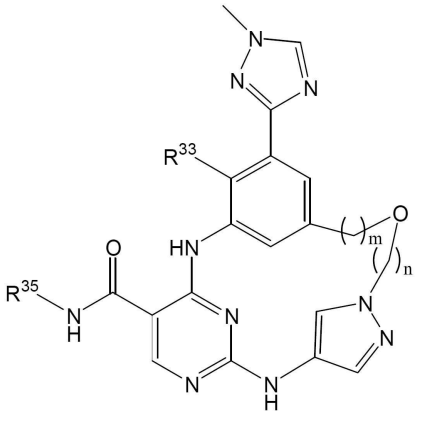
[0767] 구조식 (III_5)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



(III_5^a)

[0768]

[0769] 구조식 (III_5)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



(III_5^b)

[0770]

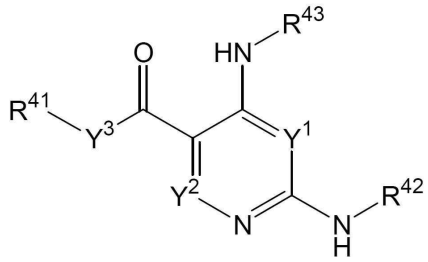
[0771] 구조식 (III_5) 또는 (III_5^b)의 특정 실시예에서, R^{35}는 CH_3이다.

[0772] 구조식 (III_5) 또는 (III_5^b)의 특정 실시예에서, R^{35}는 CD_3이다.

[0773] 구조식 (III_5) 또는 (III_5^b)의 특정 실시예에서, R^{33}은 OCH_3이다.

[0774] 구조식 (III_5) 또는 (III_5^b)의 특정 실시예에서, m은 1이고, n은 2이다.

[0775] 또 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 하기 구조식 (IV)를 갖는 화합물:



[0776] (IV)

[0777] 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 이들의 동위원소 유도체에 관한 것이며,

[0778] 여기서,

[0779] Y^1은 CH, CF 또는 N이고;

[0780] Y^2는 CH 또는 N이고;

[0781] Y^3은 NR, O, CH_2 또는 CF_2이고;

[0782] R^{41}은 H, F, C_1-C_3 알킬 및 CD_3이고, 다만 Y^3이 NR 또는 O인 경우, R^{41}은 F가 아니고;

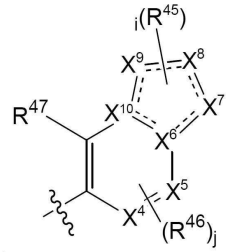
[0783] R^{42}는,

[0784] $R^{42'}$, 여기서 $R^{42'}$는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 할로겐, CN, OR, 아미노, 알킬, 시클로알킬, 헤테로사이클릭, 아릴 및 헤테로아릴로 치환됨);

[0785] 0-2개의 R^{42a}로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기; 또는

[0786] (C=O)R^{42b}이고;

[0787] R^{43}은,



[0788]

[0789] 이고,

[0790] 여기서, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9 및 X^{10}은 각각 독립적으로 C, CH, O, N 및 NH로부터 선택되고;

[0791] 각 경우의 R^{42a}는 독립적으로 H, D, 할로, OH, OR, CH_3, CF_3, CH_2CF_3, CN, C(O)NR, NRR', $(CH_2)_nNR'$ 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 6-원 헤테로사이클이고;

[0792] R^{42b}는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 R^{42c}로 치환됨)이고;

[0793] 각 경우의 R^{42c}는 독립적으로 H, 할로, CN, OR, NRR', OCF_3, CF_3, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{42a}로 치환됨), C_{1-6} 할로알

킬, C_{2-6} 알케닐(0-3개의 R^{42a}로 치환됨), C_{2-6} 알키닐(0-3개의 R^{42a}로 치환됨)이고;

[0794] 각 경우의 R^{45}는 독립적으로 H, 할로, CN, OR, NRR', OCF_3, CF_3, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{42a}로 치환됨), 또는 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴 또는 헤테로아릴, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 10-원 헤테로사이클이고, 각각의 기는 0-4개의 R^{42c}로 치환되고, 선택적으로 2개의 R^{45}는 이들이 부착된 C 또는 N 원자와 함께, 4-원 내지 6-원 고리를 형성하고;

[0795] 각 경우의 R^{46}은 독립적으로 F, Cl, CN, OR, C_1-C_3 알킬, C_3-C_5 시클로알킬, CD_3, CH_2CF_3 또는 CF_3이고;

[0796] R^{47}은 H, OCF_3, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시 또는 OCD_3이고;

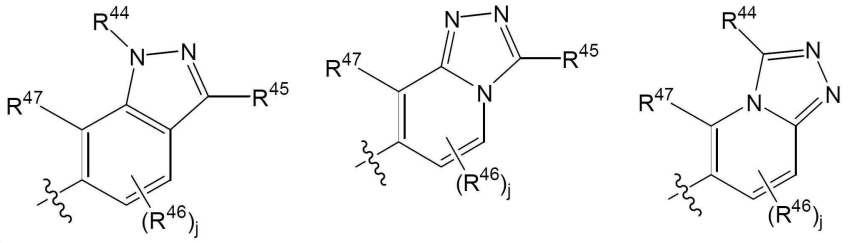
[0797] R 및 R'는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이거나, 또는 R 및 R'는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, O, NR, S 및 SO_2로부터 선택되는 0-2개의 헤테로원자를 포함하는 4-원 내지 7-원 고리를 형성하고;

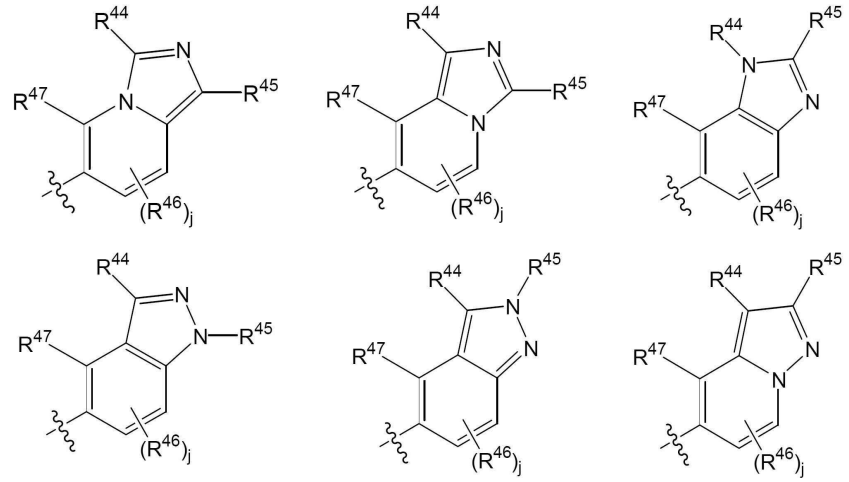
[0798] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0799] i는 0, 1 또는 2이고; 및

[0800] j는 0, 1 또는 2이다.

[0801] 구조식 (IV)의 특정 실시예에서, R^{43}은 하기로부터 선택된다:

[0802] 

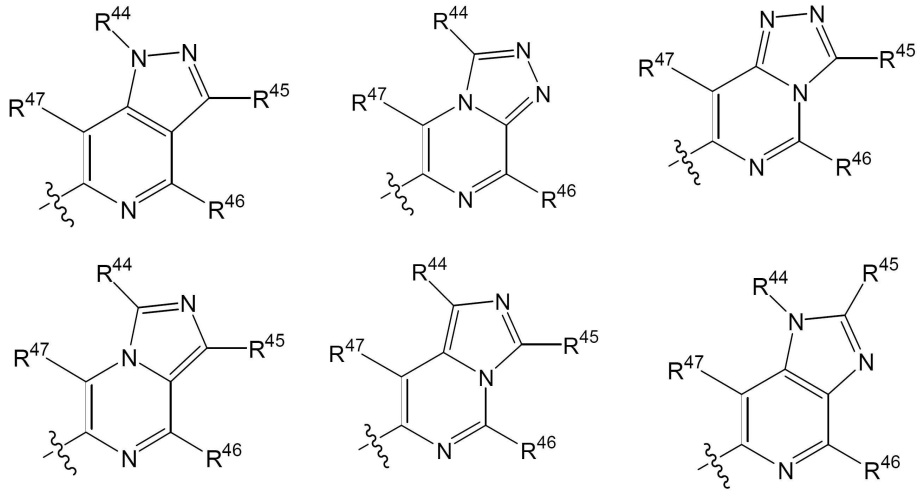
[0803] 

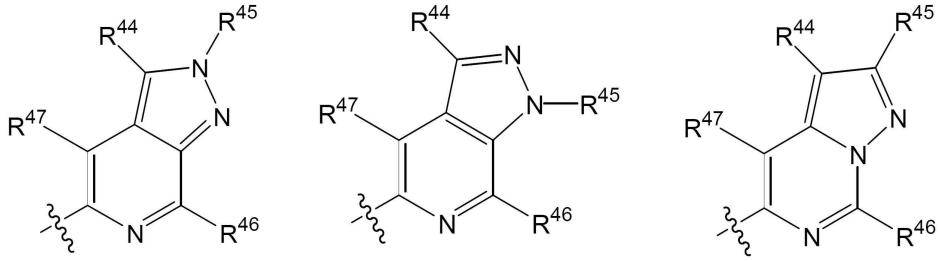
[0804] 여기서,

[0805] R^{44} 또는 R^{45}는 N에 결합된 경우, H, C_{1-6} 알킬, CD_3, C_{3-8} 시클로알킬, 3-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬, 또는 C_5-C_6 아릴 또는 헤테로아릴(0-3개의 R^{52a}로 치환됨)이고; 그리고

[0806] R^{44} 또는 R^{45} C에 결합된 경우, H, F, Cl, CN, C_{1-6} 알킬, CD_3 또는 C_{1-6} 알콕시, C_{3-8} 시클로알킬, 3-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬, 또는 C_5-C_6 아릴 또는 헤테로아릴(0-3개의 R^{42a}로 치환됨)이다.

[0807] 구조식 (IV)의 특정 실시예에서, R^{43}은 하기로부터 선택된다:

[0808] 

[0809] 

[0810] 여기서,

[0811] R^{44} 또는 R^{45}는 N에 결합된 경우, H, C_{1-6} 알킬, CD_3, C_{3-8} 시클로알킬, 3-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬, 또는 C_5-C_6 아릴 또는 헤테로아릴(0-3개의 R^{52a}로 치환됨)이고; 그리고

[0812] R^{44} 또는 R^{45}는 C에 결합된 경우, H, F, Cl, CN, C_{1-6} 알킬, CD_3 또는 C_{1-6} 알콕시, C_{3-8} 시클로알킬, 3-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬, 또는 C_5-C_6 아릴 또는 헤테로아릴(0-3개의 R^{42a}로 치환됨)이다.

[0813] 특정 실시예에서, R^{47}은 C_1-C_3 알콕시이다.

[0814] 특정 실시예에서, R^{47}은 OCH_3이다.

[0815] 특정 실시예에서, R^{47}은 OCD_3이다.

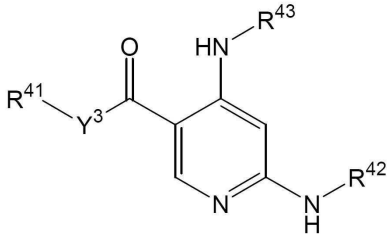
[0816] 특정 실시예에서, j는 0이다.

[0817] 특정 실시예에서, j는 1이다.

[0818] 특정 실시예에서, R^{46}은 F이다.

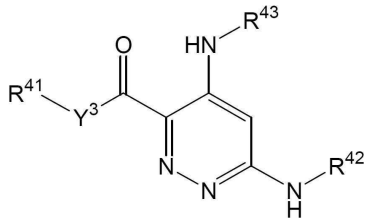
[0819] 특정 실시예에서, R^{46}은 Cl이다.

[0820] 구조식 (IV)의 특정 실시예에서, Y^1은 CH이고, Y^2는 CH이다:



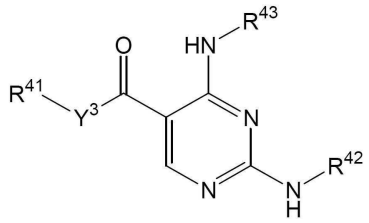
[0821] (IV^a)

[0822] 구조식 (IV)의 특정 실시예에서, Y^1은 CH이고, Y^2는 N이다:



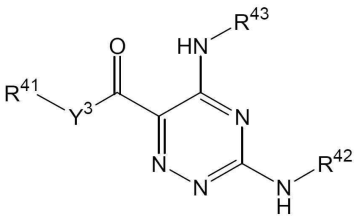
[0823] (IV^b)

[0824] 구조식 (IV)의 특정 실시예에서, Y^1은 N이고 Y^2는 CH이다:



[0825] (IV^c)

[0826] 구조식 (IV)의 특정 실시예에서, Y^1은 N이고, Y^2는 N이다:



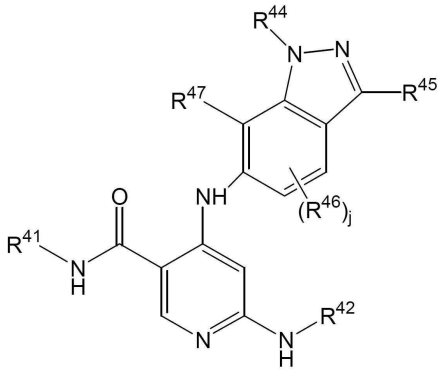
[0827] (IV^d)

[0828] 구조식 (IV)의 특정 실시예에서, Y^1은 CF이다.

[0829] 구조식 (IV)-(IVd)의 특정 실시예에서, Y^3은 NR이다.

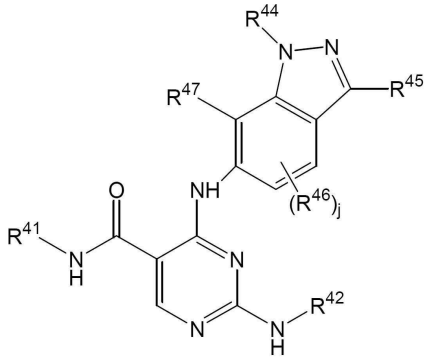
[0830] 구조식 (IV)-(IVd)의 특정 실시예에서, Y^3은 NH이다.

[0831] 구조식 (IV)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



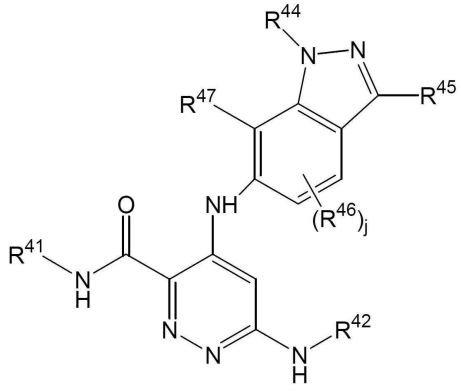
[0832] (IV^e)

[0833] 구조식 (IV)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



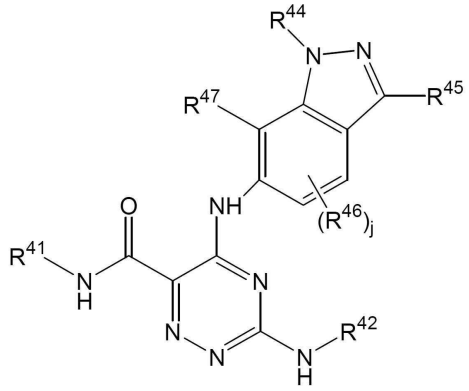
[0834] (IV^f)

[0835] 구조식 (IV)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



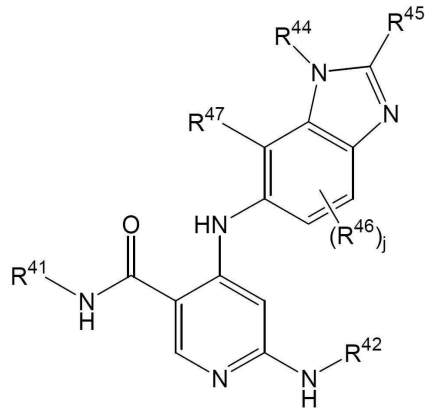
[0836] (IV^g)

[0837] 구조식 (IV)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



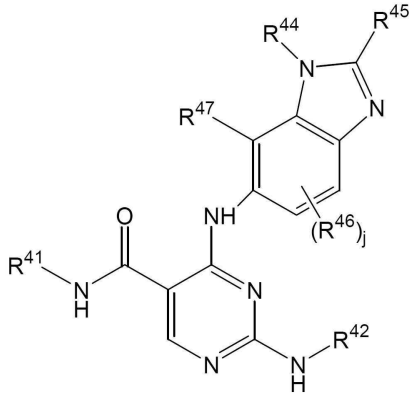
[0838] (IV^h)

[0839] 구조식 (IV)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



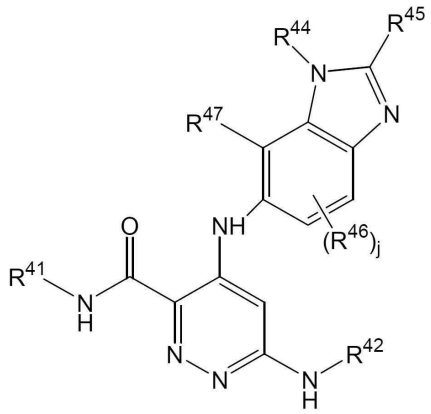
[0840] (IV^i)

[0841] 구조식 (IV)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



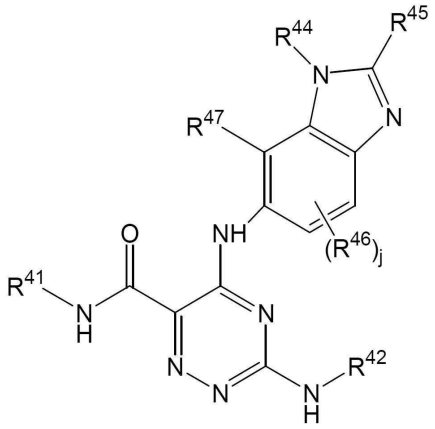
[0842] (IV^j)

[0843] 구조식 (IV)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



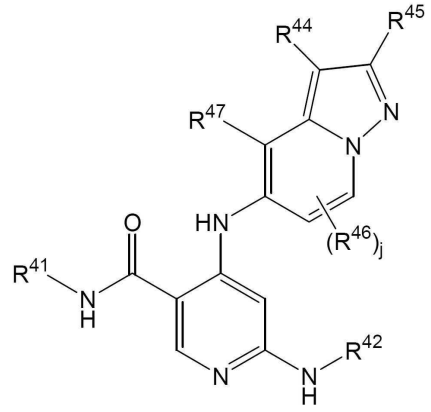
[0844] (IV^k)

[0845] 구조식 (IV)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



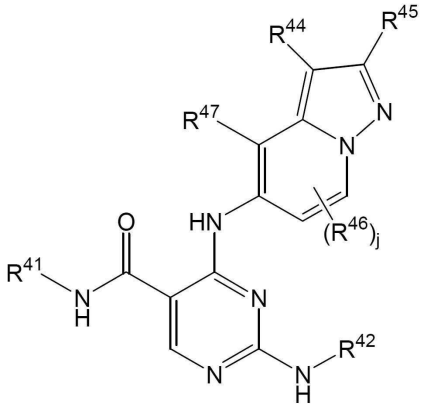
[0846] (IV^l)

[0847] 구조식 (IV)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



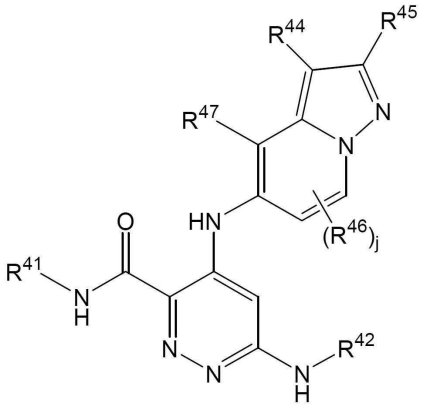
[0848] (IV^m)

[0849] 구조식 (IV)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



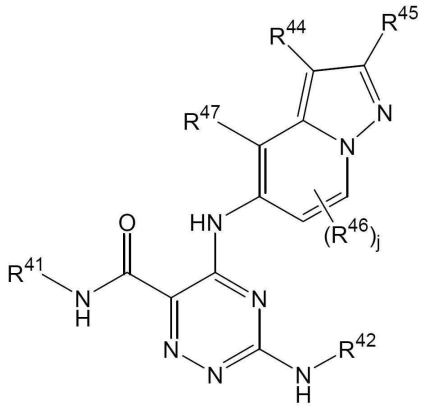
[0850] (IV^{n})

[0851] 구조식 (IV)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



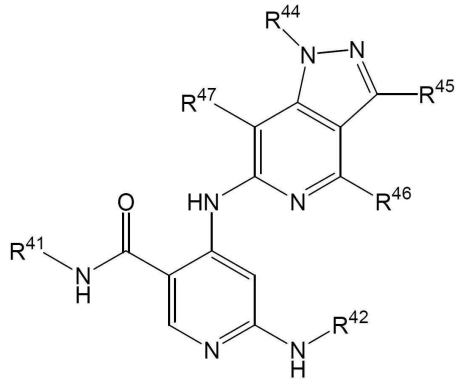
[0852] (IV^{o})

[0853] 구조식 (IV)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



[0854] (IV^{p})

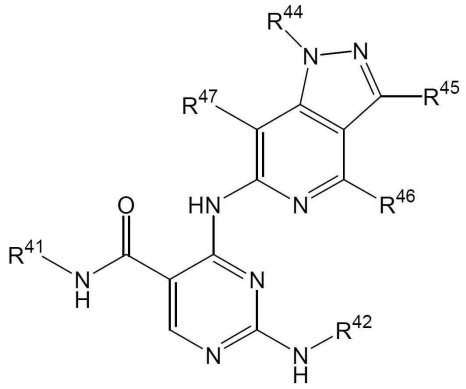
[0855] 구조식 (IV)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



(IV^{q})

[0856]

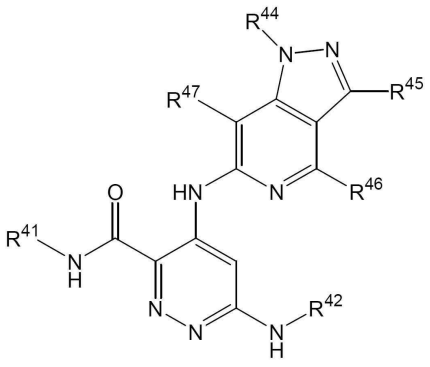
[0857] 구조식 (IV)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



(IV^{r})

[0858]

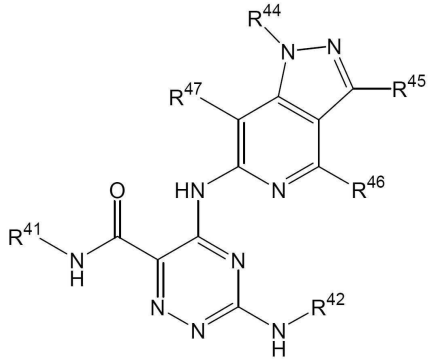
[0859] 구조식 (IV)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



(IV^{s})

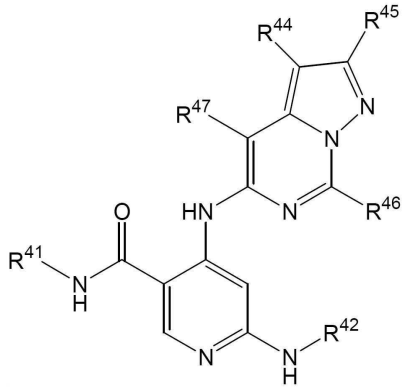
[0860]

[0861] 구조식 (IV)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



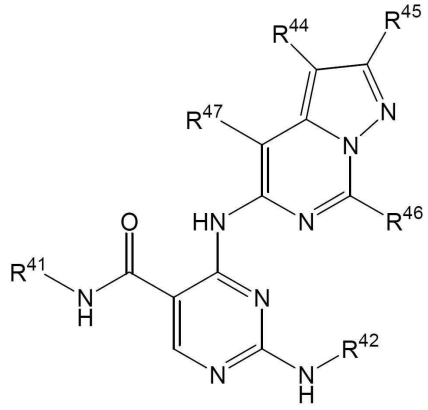
[0862] (IV^{t})

[0863] 구조식 (IV)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



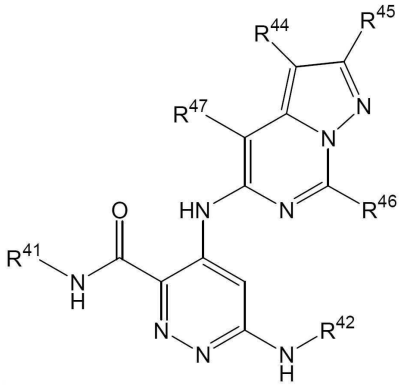
[0864] (IV^{u})

[0865] 구조식 (IV)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



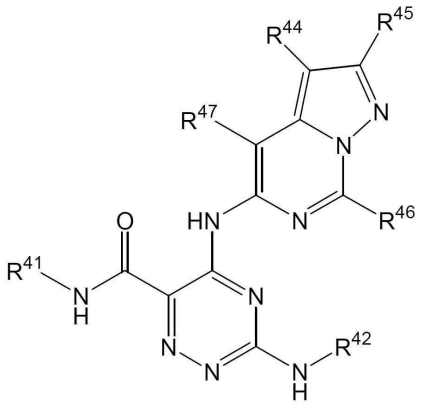
[0866] (IV^{v})

[0867] 구조식 (IV)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



[0868] (IV^w)

[0869] 구조식 (IV)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



[0870] (IV^x)

[0871] 구조식 (IV)-(IV^x)의 특정 실시예에서, R^{41}은 CH_3이다.

[0872] 일반식 (IV)-(IV^x)의 특정 실시예에서, R^{41}은 CD_3이다.

[0873] 구조식 (IV)-(IV^x)의 특정 실시예에서, R^{42}은 $(C=O)R^{42b}$이고, R^{42b}는 C_1-C_6 알킬, 시클로프로필 또는 시클로부틸(0-2개의 R^{42c}로 치환됨)로부터 선택된다.

[0874] 특정 실시예에서, R^{42}는 $(C=O)R^{42b}$이고, 여기서 R^{42b}는 F, Cl, CH_3, CF_3 및 CN 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된 시클로프로필이다.

[0875] 특정 실시예에서, R^{42}는 $(C=O)R^{42b}$이고, 여기서 R^{42b}는 F, Cl, CH_3, CF_3 및 CN 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된 시클로부틸이다.

[0876] 특정 실시예에서, R^{42}는 $(C=O)R^{42b}$이고, 여기서 R^{42b}는 F, Cl, CH_3, CF_3, CN, NRR' 및 OR 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0877] 특정 실시예에서, R^{42}는 0-2개의 R^{42c}로 치환된 피리딘이다.

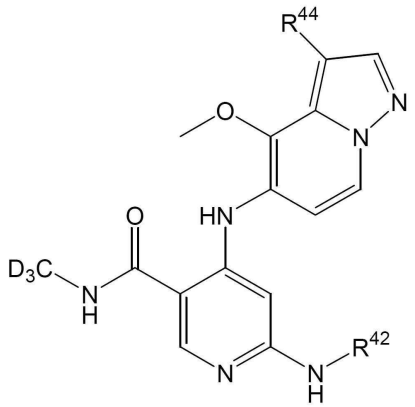
[0878] 특정 실시예에서, R^{42}는 0-2개의 R^{42c}로 치환된 페닐이다.

[0879] 특정 실시예에서, R^{42}는 0-2개의 R^{42c}로 치환된 피라졸릴이다.

[0880] 특정 실시예에서, R^{42}는 0-2개의 R^{42c}로 치환된 피리미딜이다.

[0881] 특정 실시예에서, R^{42c}는 CH_3이다.

[0882] 구조식 (IV)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



(IV^y)

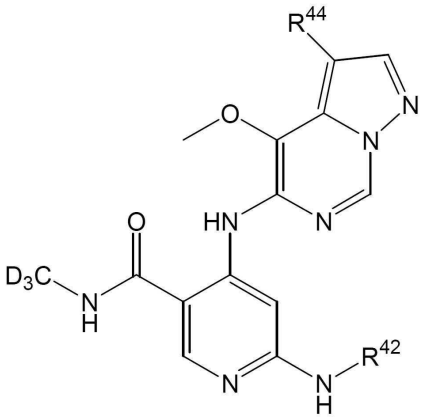
[0883]

[0884] 여기서,

[0885] R^{44}는 할로, CN, CD_3, OC_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬 또는 시클로프로필(0-3개의 할로, OH, NRR' 또는 CN으로 선택적으로 치환됨)이고; 그리고

[0886] R^{42}는 페닐, 피리디닐, 피라졸 또는 피리미딜(각각 0-2개의 R^{42c}로 치환됨)이다.

[0887] 구조식 (IV)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



(IV^z)

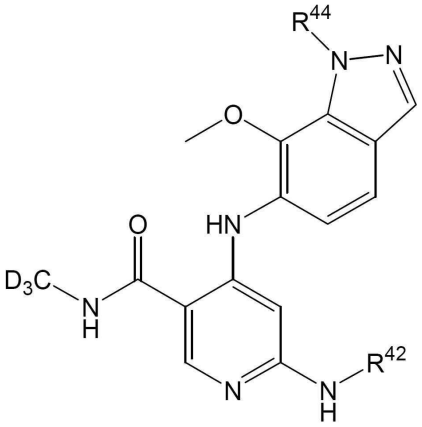
[0888]

[0889] 여기서,

[0890] R^{44}는 할로, CN, CD_3, OC_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알킬 또는 시클로프로필(0-3개의 할로, OH, NRR' 또는 CN으로 선택적으로 치환됨)이고;

[0891] R^{42}는 페닐, 피리디닐, 피라졸 또는 피리미딜(각각 0-2개의 R^{42c}로 치환됨)이다.

[0892] 구조식 (IV)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



(IV^{a1})

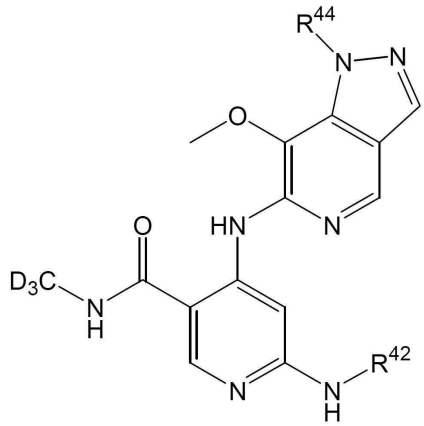
[0893]

[0894] 여기서,

[0895] R^{44}는 CD_3, CD_2CD_3 또는 C_{1-3} 알킬 또는 시클로프로필(0-3개의 할로, OH, NRR' 또는 CN으로 선택적으로 치환됨)이고;

[0896] R^{42}는 페닐, 피리디닐, 피라졸 또는 피리미딜(각각 0-2개의 R^{42c}로 치환됨)이다.

[0897] 구조식 (IV)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



(IV^{b1})

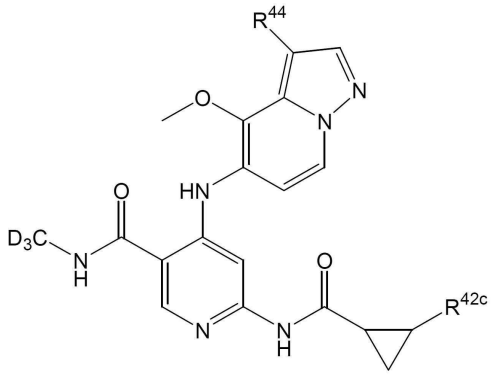
[0898]

[0899] 여기서,

[0900] R^{44}는 CD_3, CD_2CD_3 또는 C_{1-3} 알킬 또는 시클로프로필(0-3개의 할로, OH, NRR' 또는 CN으로 선택적으로 치환됨)이고;

[0901] R^{42}는 페닐, 피리디닐, 피라졸 또는 피리미딜(각각 0-2개의 R^{42c}로 치환됨)이다.

[0902] 구조식 (IV)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



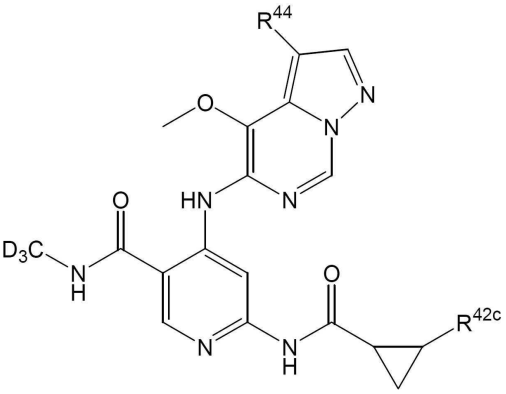
[0903] (IV^{c1})

[0904] 여기서,

[0905] R^{44}는 할로, CN, CD_3, OC_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알킬 또는 시클로프로필(0-3개의 할로, OH, NRR' 또는 CN으로 선택적으로 치환됨)이고;

[0906] R^{42c}는 H, F 또는 CF_3이다.

[0907] 구조식 (IV)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



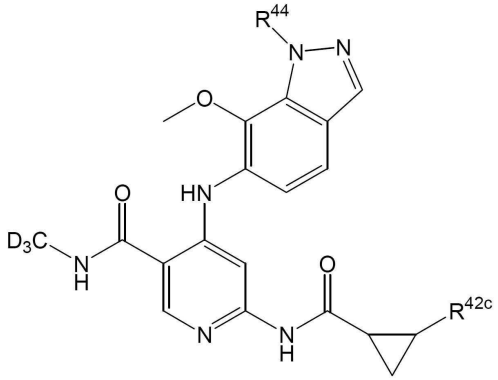
[0908] (IV^{d1})

[0909] 여기서,

[0910] R^{44}는 할로, CN, CD_3, OC_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알킬 또는 시클로프로필(0-3개의 할로, OH, NRR' 또는 CN으로 선택적으로 치환됨)이고;

[0911] R^{42c}는 H, F 또는 CF_3이다.

[0912] 구조식 (IV)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



(IV^{e1})

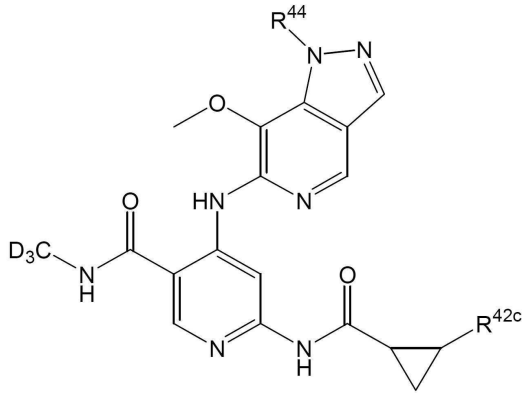
[0913]

[0914] 여기서,

[0915] R^{44}는 CD_3, 또는 C_{1-3} 알킬 또는 시클로프로필(0-3개의 할로, OH, NRR' 또는 CN으로 선택적으로 치환됨)이고;

[0916] R^{42c}는 H, F 또는 CF_3이다.

[0917] 구조식 (IV)의 특정 실시예에서, 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



(IV^{f1})

[0918]

[0919] 여기서,

[0920] R^{44}는 CD_3, CD_2CD_3, C_{1-3} 알킬 또는 시클로프로필(0-3개의 할로, OH, NRR' 또는 CN으로 선택적으로 치환됨)이고;

[0921] R^{42c}는 H, F 또는 CF_3이다.

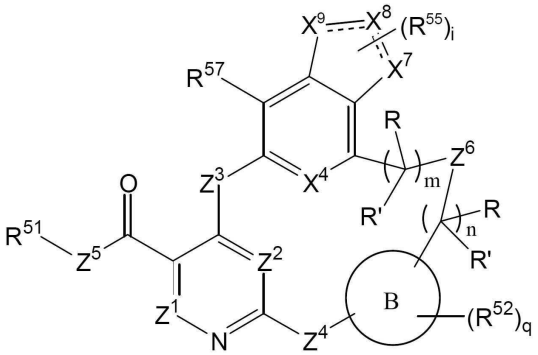
[0922] 구조식 (IV^{c1})-(IV^{f1})의 특정 실시예에서, R^{42c}는 H이다.

[0923] 구조식 (IV^{c1})-(IV^{f1})의 특정 실시예에서, R^{42c}는 F이다.

[0924] R^{44}가 N에 결합된 특정 실시예에서, R^{44}는 CD_3, 메틸 또는 에틸(F, Cl 또는 CN으로 선택적으로 치환됨)이다.

[0925] R^{44}가 C에 결합된 특정 실시예에서, R^{44}는 Cl, CN, CD_3, 메틸 또는 에틸(F, Cl 또는 CN으로 선택적으로 치환됨)이다.

[0926] 또 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 하기 구조식 (V)를 갖는 화합물:



(V)

[0927]

[0928] 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 이들의 동위원소 유도체,

[0929] 여기서,

[0930] 고리 B는 5-원 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0931] Z^1은 CH 또는 N이고;

[0932] Z^2는 CH, CF 또는 N이고;

[0933] Z^3 및 Z^4는 각각 독립적으로 NR, CH_2 및 CF_2로부터 선택되고;

[0934] Z^5는 NR, O, CH_2 및 CF_2로부터 선택되고;

[0935] Z^6은 NR^{56}, CH_2, O, S, SO 또는 SO_2이고;

[0936] X^4, X^7, X^8 및 X^9는 각각 독립적으로 CH, N 및 NH로부터 선택되고;

[0937] R^{51}은 H, F, C_1-C_3 알킬 및 CD_3이고, 다만 Z^5가 N 또는 O인 경우, R^{51}은 F가 아니고;

[0938] R^{52}는 독립적으로 H, F, Cl, CN, OR^g, CH_3, CF_3, OCF_3 및 $-(CH_2)_p$-Q로부터 선택되고;

[0939] 각 경우의 R^{52a}는 독립적으로 H, D, 할로, OH, OR, CH_3, CF_3, CH_2CF_3 또는 CN, NRR', $(CH_2)_nNRR'$ 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 6-원 헤테로사이클이고;

[0940] 각 경우의 R^{52c}는 독립적으로 H, 할로, CN, OR, NRR', OCF_3, CF_3, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{52a}로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐(0-3개의 R^{52a}로 치환됨), C_{2-6} 알키닐(0-3개의 R^{52a}로 치환됨)이고;

[0941] 각 경우의 R^{55}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{52a}로 치환됨), 또는 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴 또는 헤테로아릴, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 10-원 헤테로사이클이고, 각각의 기는 0-4개의 R^{52c}로 치환되고;

[0942] R^{56}은 0-3개의 R^d로 치환된 R이고;

[0943] R^{57}은 H, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, OCD_3 또는 OCF_3이고;

[0944] R^c는 C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), $(CH_2)_r$-C_{3-6} 시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨) 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

[0945] R^d는 각 경우에 독립적으로 수소, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CN, NO_2, $-OR^e$, $-(CH_2)_rC(O)R^c$, $-NR^eR^e$, $-NR^eC(O)OR^c$, C_{1-6} 알킬 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

[0946] R^e는 각 경우에 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

[0947] R^f는 각 경우에 독립적으로 수소, 할로, CN, NH_2, OH, C_{3-6} 시클로알킬, CF_3, $O(C_{1-6}$ 알킬) 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬이고;

[0948] 각 경우의 R^g는 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), CF_3, C_{3-10} 시클로알킬(0-1개의 Rf로 치환됨), $(CH)_r$-페닐(0-3개의 R^d로 치환됨) 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

[0949] Q는 OH, OR, NRR', 헤테로사이클릭 및 헤테로아릴 기로부터 선택적으로 선택된 수용성 기이고, 여기서 R 및 R'는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, O, NR, S 및 SO_2로부터 선택된 0-2개의 헤테로원자을 포함하는 4-원 내지 7-원 고리를 형성하고;

[0950] R은 H 또는 C_1-C_6 알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

[0951] R'은 H 또는 C_1-C_6 알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

[0952] i는 0, 1, 2, 3이고;

[0953] m은 0, 1, 2 및 3이고;

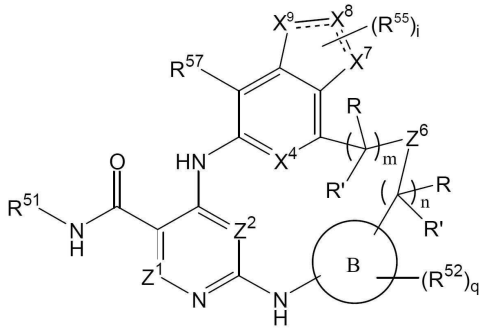
[0954] n은 0, 1, 2 및 3이고;

[0955] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고; 및

[0956] q는 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[0957] 구조식 (V)의 특정 실시예에서, Z^3, Z^4 및 Z^5는 각각 NH이고, 구조식 (V_1)을 갖는다:

[0958]

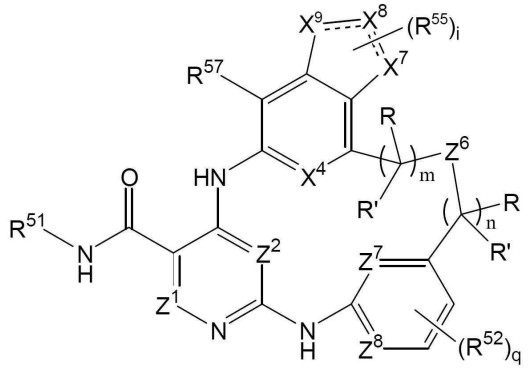


(V_1)

[0959] 구조식 (V)-(V_1)의 특정 실시예에서, 고리 B는 6-원 아릴이다.

[0960] 구조식 (V)-(V_1)의 특정 실시예에서, 고리 B는 6-원 헤테로아릴이다.

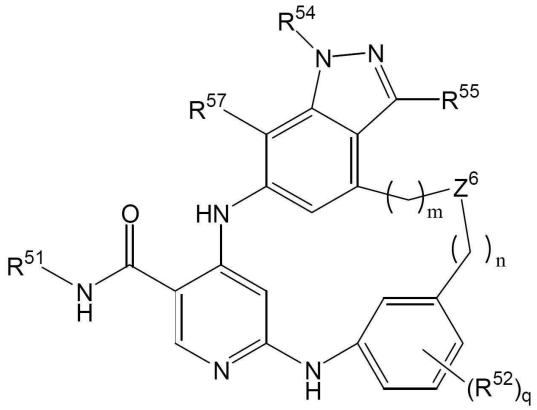
[0961] 구조식 (V)-(V_1)의 특정 실시예에서, 화합물은 구조식 (V_2)를 갖는다:



[0962] (V_2)

[0963] 여기서, Z^7 및 Z^8은 각각 독립적으로 CH 또는 N이다.

[0964] 구조식 (V_2)의 특정 실시예에서, 화합물은 구조식 (V_3)을 갖는다:



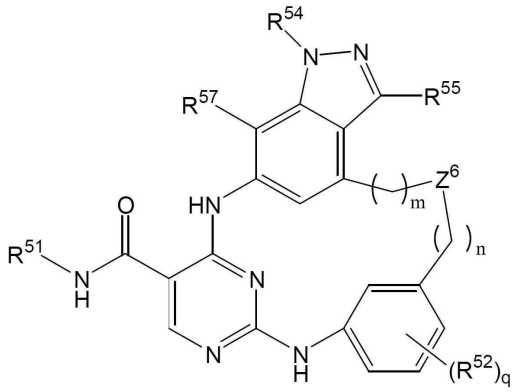
[0965] (V_3)

[0966] 여기서,

[0967] R^{54}는 H, C_1-C_6 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시, CD_3, 또는 C_3-C_5 시클로알킬(0-3개의 R^{52a}로 치환됨)이고;

[0968] R^{55}는 H 또는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시(0-3개의 R^{52a}로 치환됨)이다.

[0969] 구조식 (V_2)의 특정 실시예에서, 화합물은 구조식 (V4)를 갖는다:



[0970] (V_4)

[0971] 여기서,

[0972] R^{54}는 H, C_1-C_6 알킬, CD_3, 또는 C_3-C_5 시클로알킬(0-3개의 R^{52a}로 치환됨)이고;

[0973] R^{55}는 H 또는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시(0-3개의 R^{52a}로 치환됨)이다.

[0974] 구조식 (V)-(V_4)의 특정 실시예에서, Z^6은 O 또는 S이다.

[0975] 구조식 (V)-(V_4)의 특정 실시예에서, Z^6은 NR이다.

[0976] 구조식 (V)-(V_4)의 특정 실시예에서, m 및 n은 각각 1이다.

[0977] 구조식 (V)-(V_4)의 특정 실시예에서, R^{51}은 CH_3이다.

[0978] 구조식 (V)-(V_4)의 특정 실시예에서, R^{51}은 CD_3이다.

[0979] 구조식 (V)-(V_4)의 특정 실시예에서, R^{57}은 C_1-C_3 알콕시이다.

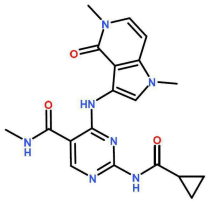
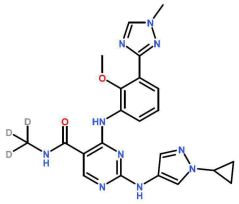
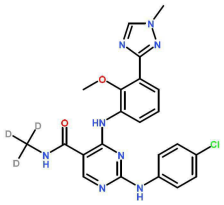
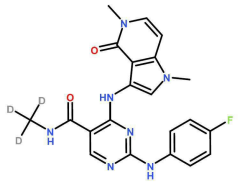
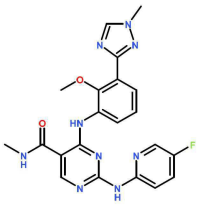
[0980] 구조식 (V)-(V_4)의 특정 실시예에서, R^{57}은 OCH_3이다.

[0981] 구조식 (V)-(V_4)의 특정 실시예에서, R^{57}은 OCD_3이다.

[0982] 구조식 (V)-(V_4)의 특정 실시예에서, R^{57}은 OCF_3이다.

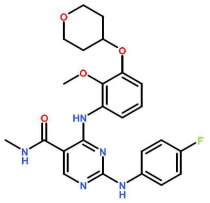
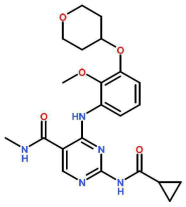
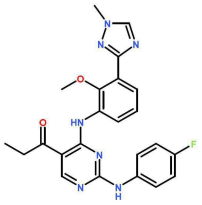
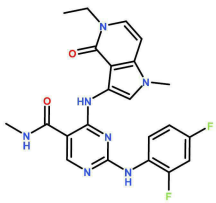
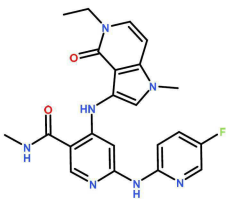
[0983] 구조식 (V)-(V_4)의 특정 실시예에서, q는 1이고, R^{52}는 F, Cl, CN, CH_3, CF_3, OCF_3 또는 모르폴리노이다.

[0984] 본 발명의 화합물의 비-제한적인 예는 하기를 포함한다:

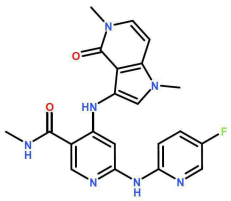
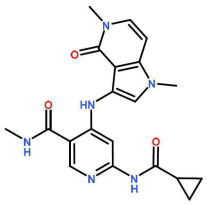
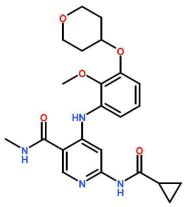
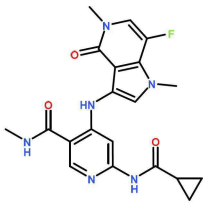
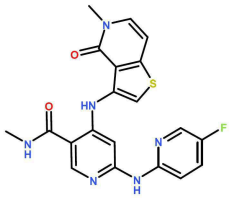
구조	명칭
	2-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸피리미딘-5-카르복사미드
	2-[(1-시클로프로필피라졸-4-일)아미노]-4-[2-메톡시-3-(1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)아닐리노]-N-(트리듀테로메틸)피리미딘-5-카르복사미드
	2-((4-클로로페닐) 아미노)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-(메틸-d3)피리미딘-5-카르복사미드
	4-((1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-2-((4-플루오로페닐)아미노)-N-(메틸-d3)피리미딘-5-카르복사미드
	2-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-메틸피리미딘-5-카르복사미드

[0985]

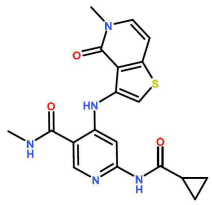
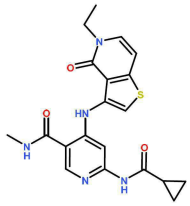
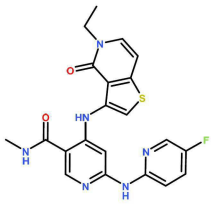
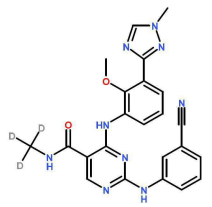
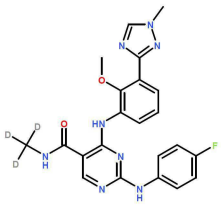
[0986]

	2-((4-플루오로페닐)아미노)-4-((2-메톡시-3-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)아미노)-N-메틸피리미딘-5-카르복사미드
	2-(시클로프로판카르복사미도)-4-((2-메톡시-3-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)아미노)-N-메틸피리미딘-5-카르복사미드
	1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)피리미딘-5-일)프로판-1-온
	2-((2,4-디플루오로페닐)아미노)-4-((5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸피리미딘-5-카르복사미드
	4-((5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드

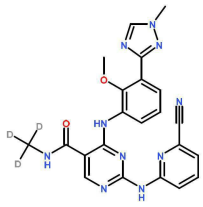
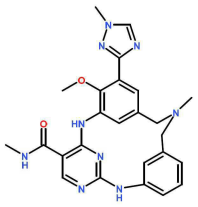
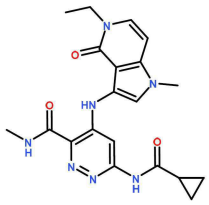
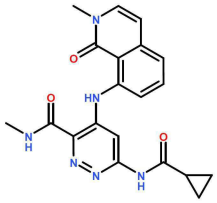
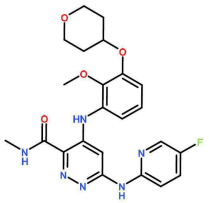
[0987]

	4-((1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((2-메톡시-3-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)아미노)-N-메틸니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((7-플루오로-1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드
	6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-메틸-4-((5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)니코틴아미드

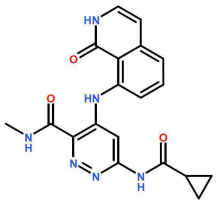
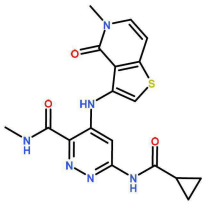
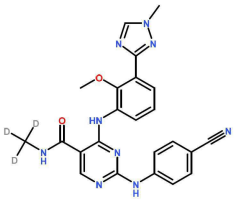
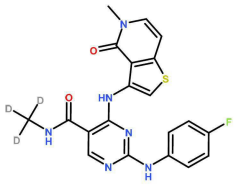
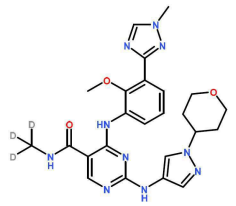
[0988]

	6-(시클로프로판카르복사미도)-N-메틸-4-((5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-에틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드
	4-((5-에틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드
	2-(3-시아노아닐리노)-4-[2-메톡시-3-(1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)아닐리노]-N-(트리듀테리오메틸)피리미딘-5-카르복사미드
	2-(4-플루오로아닐리노)-4-[2-메톡시-3-(1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)아닐리노]-N-(트리듀테리오메틸)피리미딘-5-카르복사미드

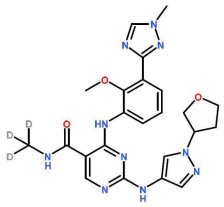
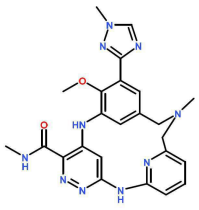
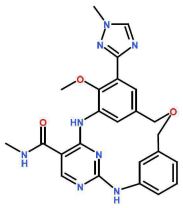
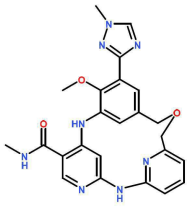
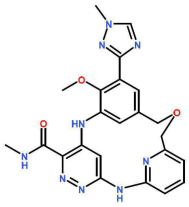
[0989]

	2-[(6-시아노-2-피리딜)아미노]-4-[2-메톡시-3-(1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)아닐리노]-N-(트리듀테리오메틸)피리미딘-5-카르복사미드
	10-메톡시-N,15-디메틸-11-(1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-2,4,8,15,23-펜타자테트라시클로[15.3.1.13,7.19,13]트리코사-1(21),3(23),4,6,9,11,13(22),17,19-노나엔-6-카르복사미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸피리다진-3-카르복사미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-N-메틸-4-((2-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-8-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드
	6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-4-((2-메톡시-3-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)아미노)-N-메틸피리다진-3-카르복사미드

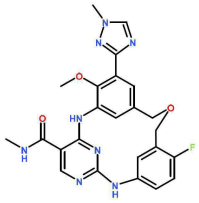
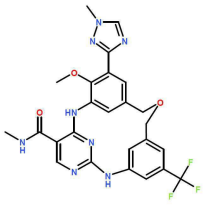
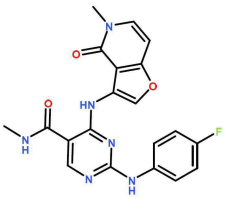
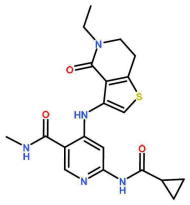
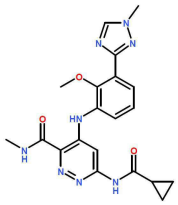
[0990]

	6-(시클로프로판카르복사미도)-N-메틸-4-((1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-8-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-N-메틸-4-((5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드
	2-((4-시아노페닐)아미노)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-(메틸-d3)피리미딘-5-카르복사미드
	2-((4-플루오로페닐) 아미노)-N-(메틸-d3)-4-((5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일) 아미노) 피리미딘-5-카르복사미드
	4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-(메틸-d3)-2-((1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-5-카르복사미드

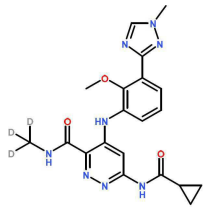
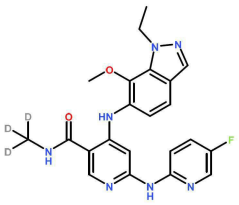
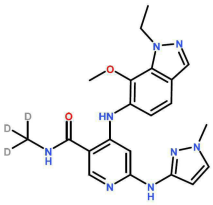
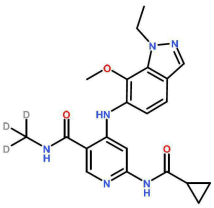
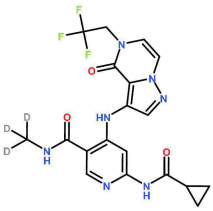
[0991]

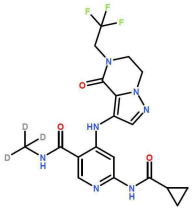
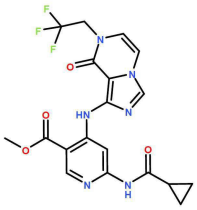
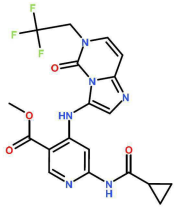
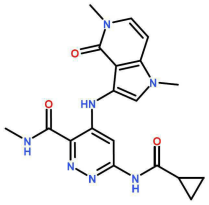
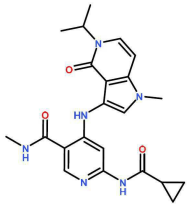
	4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-(메틸-d3)-2-((1-(테트라히드로푸란-3-일)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-5-카르복사미드
	10-메톡시-N,15-디메틸-11-(1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-2,4,5,8,15,21-헥사자테트라시클로[15.3.1.13,7.19,13]트리코사-1(21),3(23),4,6,9,11,13(22),17,19-노나엔-6-카르복사미드
	10-메톡시-N-메틸-11-(1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-15-옥사-2,4,8,23-테트라자테트라시클로[15.3.1.13,7.19,13]트리코사-1(21),3(23),4,6,9,11,13(22),17,19-노나엔-6-카르복사미드
	10-메톡시-N-메틸-11-(1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-15-옥사-2,4,8,21-테트라자테트라시클로[15.3.1.13,7.19,13]트리코사-1(21),3(23),4,6,9,11,13(22),17,19-노나엔-6-카르복사미드
	10-메톡시-N-메틸-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-15-옥사-2,4,5,8,21-펜타아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(21),3,5,7(23),9(22),10,12,17,19-노나엔-6-카르복사미드

[0992]

	18-플루오로-10-메톡시-N-메틸-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-15-옥사-2,4,8,23-테트라아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드
	10-메톡시-N-메틸-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-19-(트리플루오로메틸)-15-옥사-2,4,8,23-테트라아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드
	2-((4-플루오로페닐)아미노)-N-메틸-4-((5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로푸로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)피리미딘-5-카르복사미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-에틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일) 아미노)-N-메틸-니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-메틸피리다진-3-카르복사미드

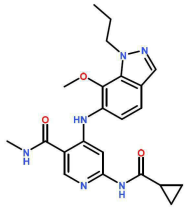
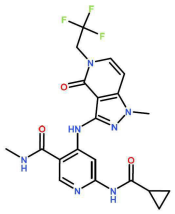
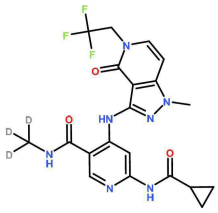
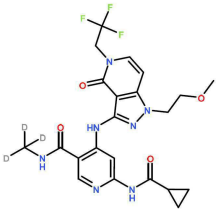
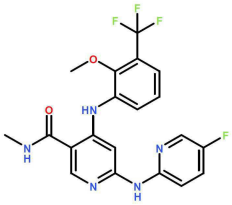
[0993]

	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드
	4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로피라졸로[1,5-a]피라진-3-일)아미노)니코틴아미드

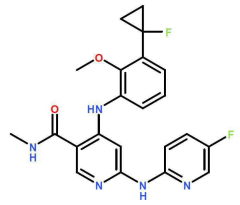
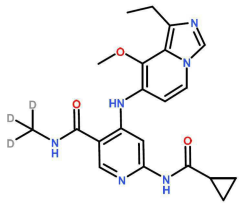
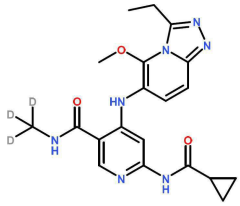
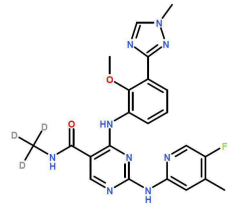
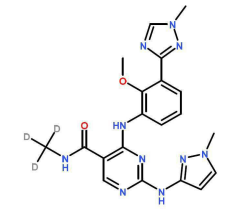
	6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피라진-3-일)아미노) 니코틴아미드
	메틸 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((8-옥소-7-(2,2,2-트리플루오로에틸)-7,8-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-일)아미노)니코티네이트
	메틸 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-옥소-6-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5,6-디히드로이미다조[1,2-c]피리미딘-3-일)아미노)니코티네이트
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸피리다진-3-카르복사미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-이소프로필-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드

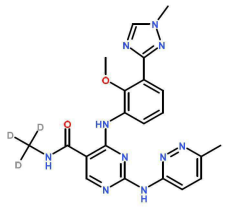
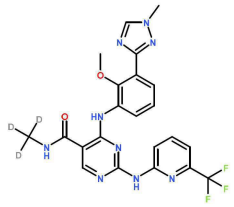
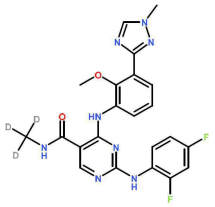
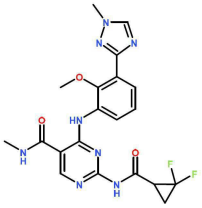
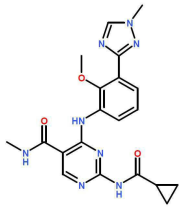
[0994]

[0995]

	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((7-메톡시-1-프로필-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-N-메틸-4-((1-메틸-4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((1-메틸-4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-(2-메톡시에틸)-4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-4-((2-메톡시-3-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-N-메틸니코틴아미드

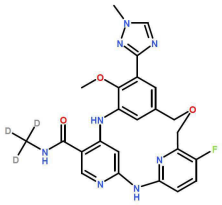
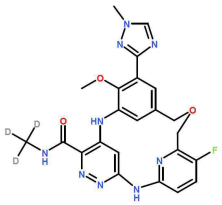
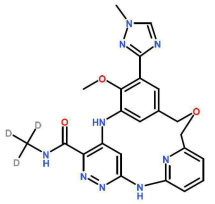
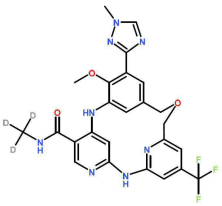
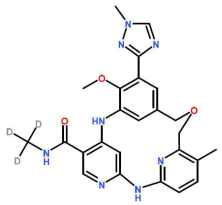
[0996]

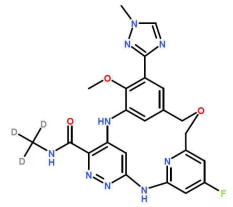
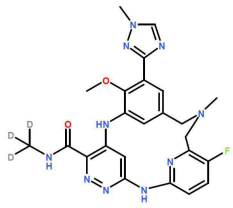
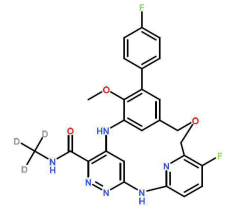
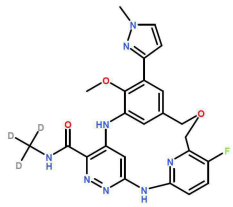
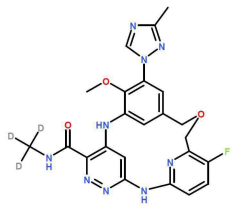
	4-((3-(1-플루오로시클로프로필)-2-메톡시페닐)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-에틸-8-메톡시이미다조[1,5-a]피리딘-7-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((3-에틸-5-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	2-((5-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)아미노)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-(메틸-d3)피리미딘-5-카르복사미드
	4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-(메틸-d3)-2-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-5-카르복사미드

	4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-(메틸-d3)-2-((6-메틸피리다진-3-일)아미노)피리미딘-5-카르복사미드
	4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-(메틸-d3)-2-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)피리미딘-5-카르복사미드
	2-((2,4-디플루오로페닐)아미노)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-(메틸-d3)피리미딘-5-카르복사미드
	2-(2,2-디플루오로시클로프로판-1-카르복사미도)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-메틸피리미딘-5-카르복사미드
	2-(시클로프로판카르복사미도)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-메틸피리미딘-5-카르복사미드

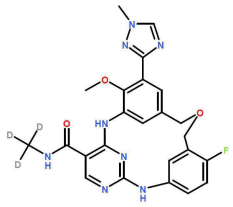
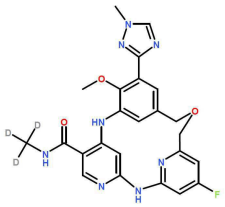
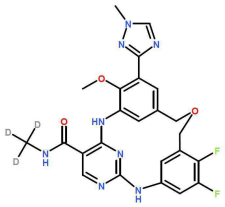
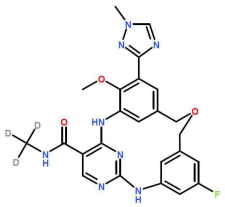
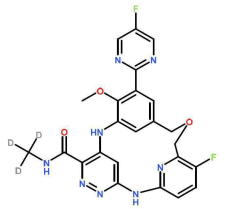
[0997]

[0998]

	18-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d3)-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-15-옥사-2,4,8,21-테트라아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드
	18-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d3)-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-15-옥사-2,4,5,8,21-펜타아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드
	10-메톡시-N-(메틸-d3)-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-15-옥사-2,4,5,8,21-펜타아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(21),3,5,7(23),9(22),10,12,17,19-노나엔-6-카르복사미드
	10-메톡시-N-(메틸-d3)-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-19-(트리플루오로메틸)-15-옥사-2,4,8,21-테트라아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(21),3,5,7(23),9(22),10,12,17,19-노나엔-6-카르복사미드
	10-메톡시-N-(메틸-d3)-18-메틸-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-15-옥사-2,4,8,21-테트라아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드

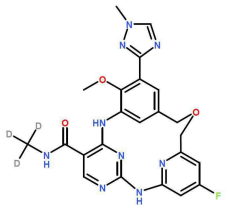
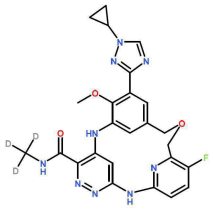
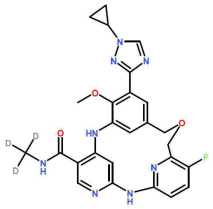
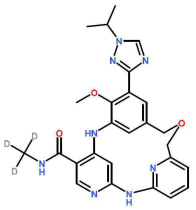
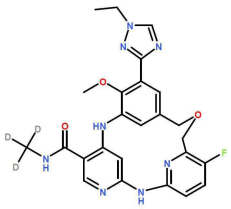
	19-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d3)-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-15-옥사-2,4,5,8,21-펜타아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(21),3,5,7(23),9(22),10,12,17,19-노나엔-6-카르복사미드
	18-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d3)-15-메틸-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2,4,5,8,15,21-헥사아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드
	18-플루오로-11-(4-플루오로페닐)-10-메톡시-N-(메틸-d3)-15-옥사-2,4,5,8,21-펜타아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드
	18-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d3)-11-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-15-옥사-2,4,5,8,21-펜타아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드
	18-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d3)-11-(3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-15-옥사-2,4,5,8,21-펜타아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드

[0999]

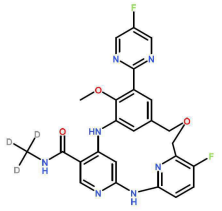
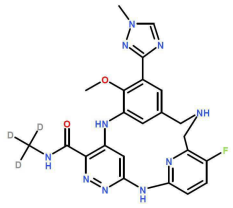
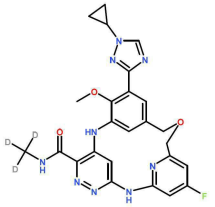
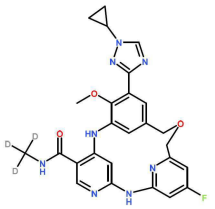
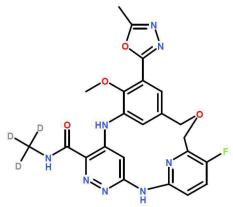
	18-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d3)-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-15-옥사-2,4,8,23-테트라아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드
	19-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d3)-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-15-옥사-2,4,8,21-테트라아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(21),3,5,7(23),9(22),10,12,17,19-노나엔-6-카르복사미드
	18,19-디플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d3)-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-15-옥사-2,4,8,23-테트라아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드
	19-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d3)-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-15-옥사-2,4,8,23-테트라아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(21),3,5,7(23),9(22),10,12,17,19-노나엔-6-카르복사미드
	18-플루오로-11-(5-플루오로피리미딘-2-일)-10-메톡시-N-(메틸-d3)-15-옥사-2,4,5,8,21-펜타아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드

[1000]

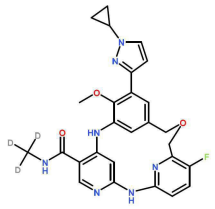
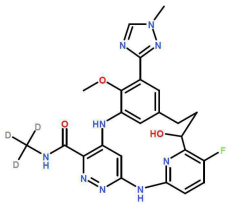
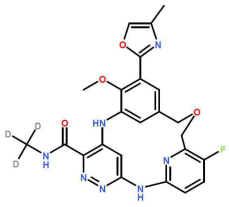
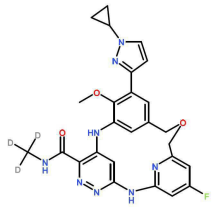
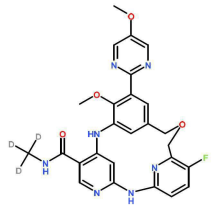
[1001]

	19-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d3)-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-15-옥사-2,4,8,21,23-펜타아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(21),3,5,7(23),9(22),10,12,17,19-노나엔-6-카르복사미드
	11-(1-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-18-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d3)-15-옥사-2,4,5,8,21-펜타아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드
	11-(1-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-18-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d3)-15-옥사-2,4,8,21-테트라아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드
	10-메톡시-N-(메틸-d3)-11-[1-(프로판-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일]-15-옥사-2,4,8,21-테트라아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(21),3,5,7(23),9(22),10,12,17,19-노나엔-6-카르복사미드
	11-(1-에틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-18-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d3)-15-옥사-2,4,8,21-테트라아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9,11,13(22),17(21),18-노나엔-6-카르복사미드

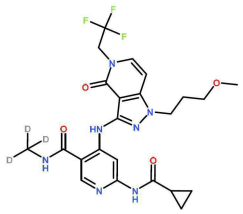
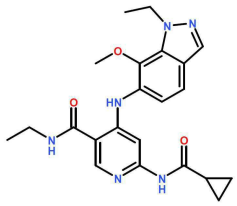
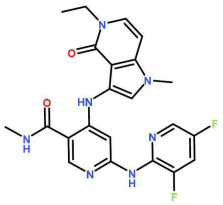
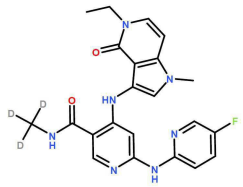
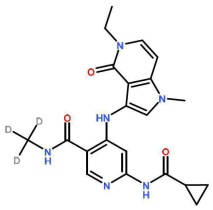
[1002]

	18-플루오로-11-(5-플루오로피리미딘-2-일)-10-메톡시-N-(메틸-d3)-15-옥사-2,4,8,21-테트라아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드
	18-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d3)-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2,4,5,8,15,21-헥사아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드
	11-(1-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-19-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d3)-15-옥사-2,4,5,8,21-펜타아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(21),3,5,7(23),9(22),10,12,17,19-노나엔-6-카르복사미드
	11-(1-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-19-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d3)-15-옥사-2,4,8,21-테트라아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(21),3,5,7(23),9(22),10,12,17,19-노나엔-6-카르복사미드
	18-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d3)-11-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-15-옥사-2,4,5,8,21-펜타아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드

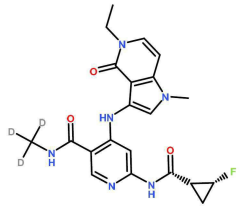
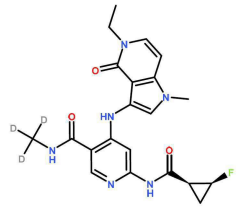
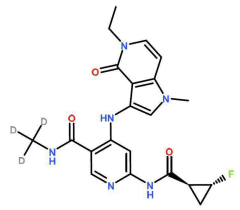
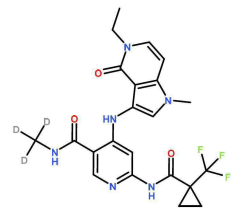
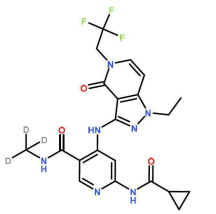
[1003]

	11-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-18-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d3)-15-옥사-2,4,8,21-테트라아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드
	18-플루오로-16-히드록시-10-메톡시-N-(메틸-d3)-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2,4,5,8,21-펜타아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드
	18-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d3)-11-(4-메틸-1,3-옥사졸-2-일)-15-옥사-2,4,5,8,21-펜타아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드
	11-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-19-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d3)-15-옥사-2,4,5,8,21-펜타아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(21),3,5,7(23),9(22),10,12,17,19-노나엔-6-카르복사미드
	18-플루오로-10-메톡시-11-(5-메톡시피리미딘-2-일)-N-(메틸-d3)-15-옥사-2,4,8,21-테트라아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드

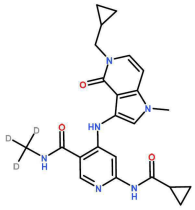
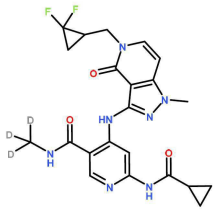
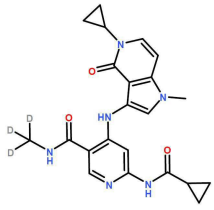
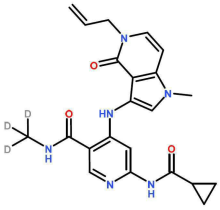
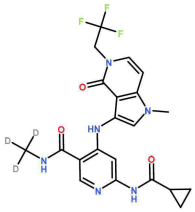
[1004]

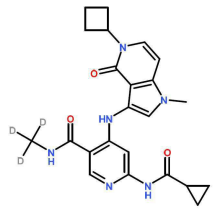
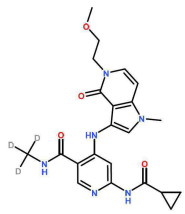
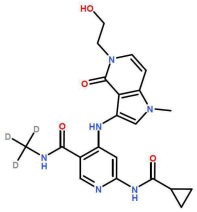
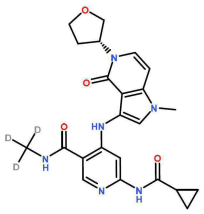
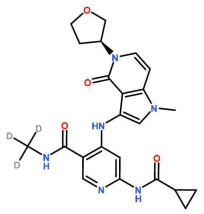
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-(3-메톡시프로필)-4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-N-에틸-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)니코틴아미드
	6-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)아미노)-4-((5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드
	4-[(5-에틸-1-메틸-4-옥소-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노]-6-[(5-플루오로-2-피리딜)아미노]-N-(메틸-d3)피리딘-3-카르복사미드
	6-(시클로프로판카르보닐아미노)-4-[(5-에틸-1-메틸-4-옥소-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노]-N-(메틸-d3)피리딘-3-카르복사미드

[1005]

	4-[(5-에틸-1-메틸-4-옥소-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노]-6-[[(1R,2R)-2-플루오로시클로프로판카르보닐]아미노]-N-(메틸-d3)피리딘-3-카르복사미드
	4-[(5-에틸-1-메틸-4-옥소-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노]-6-[[(1S,2S)-2-플루오로시클로프로판카르보닐]아미노]-N-(메틸-d3)피리딘-3-카르복사미드
	4-[(5-에틸-1-메틸-4-옥소-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노]-6-[[(1S,2R)-2-플루오로시클로프로판카르보닐]아미노]-N-(메틸-d3)피리딘-3-카르복사미드
	4-[(5-에틸-1-메틸-4-옥소-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노]-N-(메틸-d3)-6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로판카르보닐]아미노]피리딘-3-카르복사미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-에틸-4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드

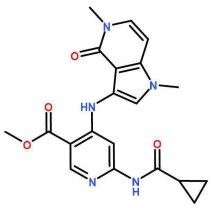
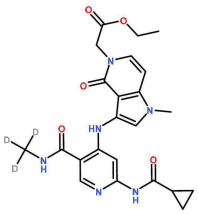
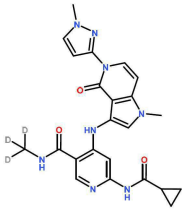
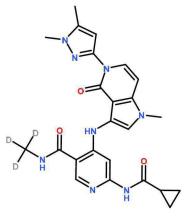
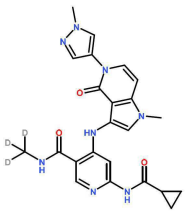
[1006]

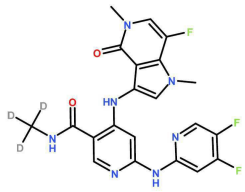
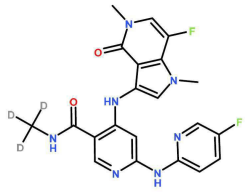
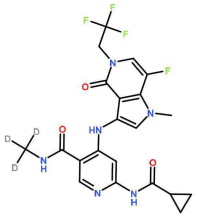
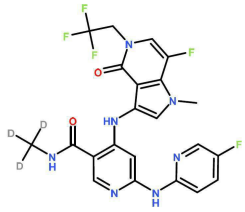
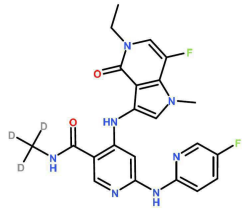
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-(시클로프로필메틸)-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-((2,2-디플루오로시클로프로필)메틸)-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-시클로프로필-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸- d3)니코틴아미드
	4-((5-알릴-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((1-메틸-4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)니코틴아미드

	4-((5-시클로부틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-(2-메톡시에틸)-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-(2-하이드록시에틸)-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	(R)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((1-메틸-4-옥소-5-(테트라히드로푸란-3-일)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르보닐아미노)-4-[[1-메틸-4-옥소-5-[(3S)-테트라히드로푸란-3-일]피롤로[3,2-c]피리딘-3-일]아미노]-N-(메틸-d3)피리딘-3-카르복사미드

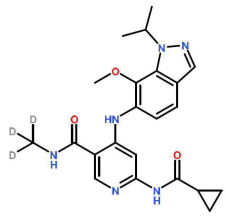
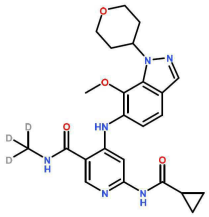
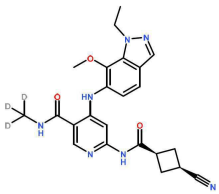
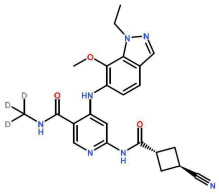
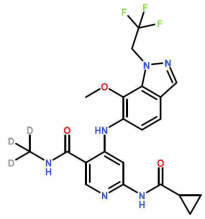
[1007]

[1008]

	메틸 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)니코티네이트
	에틸 2-(3-((2-(시클로프로판카르복사미도)-5-((메틸-d3)카르바모일)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸-4-옥소-1,4-디히드로-5H-피롤로[3,2-c]피리딘-5-일)아세테이트
	6-(시클로프로판카르보닐아미노)-4-[[1-메틸-5-(1-메틸피라졸-3-일)-4-옥소-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일]아미노]-N-(메틸-d3)피리딘-3-카르복사미드
	6-(시클로프로판카르보닐아미노)-4-[[5-(1,5-디메틸피라졸-3-일)-1-메틸-4-옥소-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일]아미노]-N-(메틸-d3)피리딘-3-카르복사미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((1-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)니코틴아미드

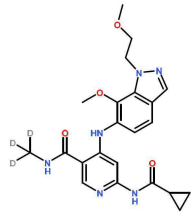
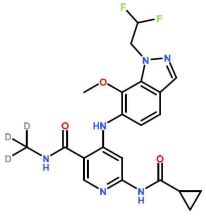
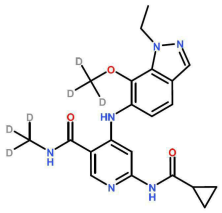
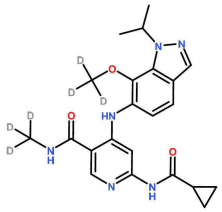
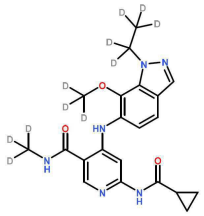
	6-((4,5-디플루오로피리딘-2-일)아미노)-4-((7-플루오로-1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	4-((7-플루오로-1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((7-플루오로-1-메틸-4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	4-((7-플루오로-1-메틸-4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	4-((5-에틸-7-플루오로-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드

[1009]

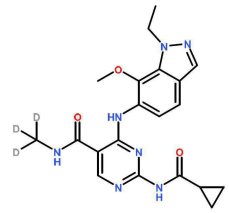
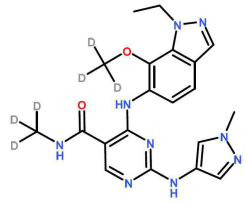
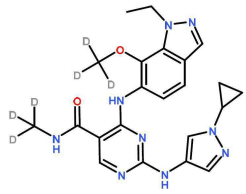
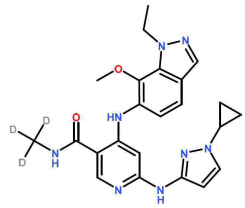
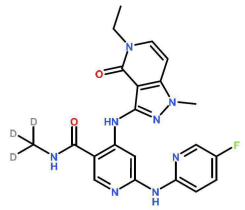
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-이소프로필-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((7-메톡시-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-((시스)-3-시아노시클로부탄-1-카르복사미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-((트랜스)-3-시아노시클로부탄-1-카르복사미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((7-메톡시-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드

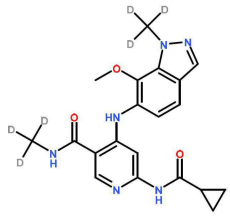
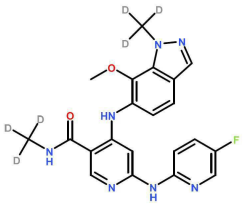
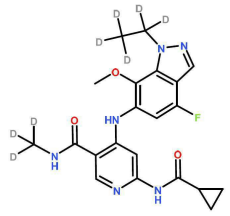
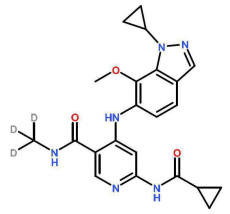
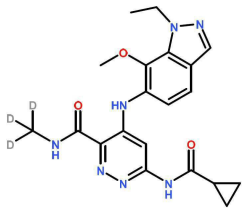
[1010]

[1011]

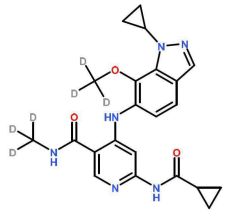
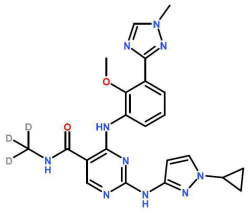
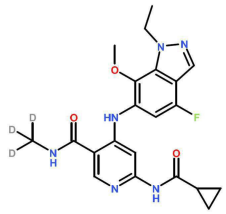
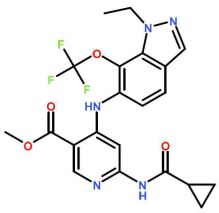
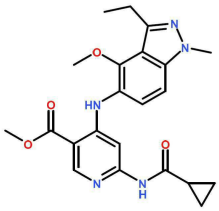
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((7-메톡시-1-(2-메톡시에틸)-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-(2,2-디플루오로에틸)-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-에틸-7-(메톡시-d3)-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-이소프로필-7-(메톡시-d3)-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-(에틸-d5)-7-(메톡시-d3)-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드

[1012]

	2-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리미딘-5-카르복사미드
	4-((1-에틸-7-(메톡시-d3)-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-5-카르복사미드
	2-((1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)아미노)-4-((1-에틸-7-(메톡시-d3)-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리미딘-5-카르복사미드
	6-((1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	4-((5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드

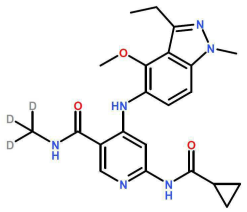
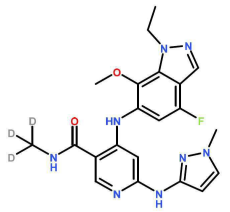
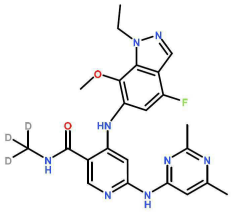
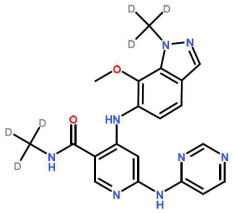
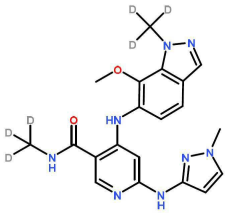
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((7-메톡시-1-(메틸-d3)-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-4-((7-메톡시-1-(메틸-d3)-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-(에틸-d5)-4-플루오로-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-시클로프로필-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드

[1013]

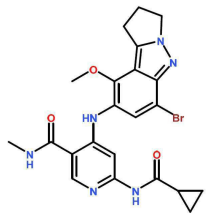
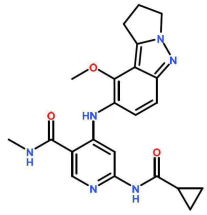
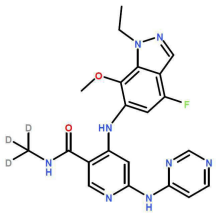
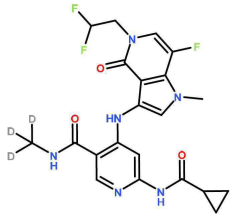
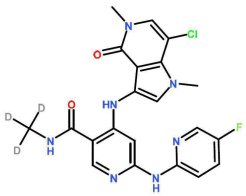
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-시클로프로필-7-(메톡시-d3)-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	2-((1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-(메틸-d3)피리미딘-5-카르복사미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-에틸-4-플루오로-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	메틸 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-에틸-7-(트리플루오로메톡시)-1H-인다졸-6-일)아미노)니코티네이트
	메틸 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((3-에틸-4-메톡시-1-메틸-1H-인다졸-5-일)아미노)니코티네이트

[1014]

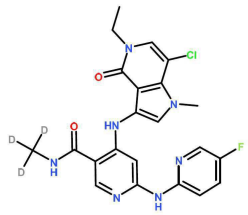
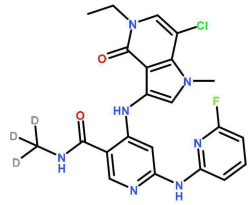
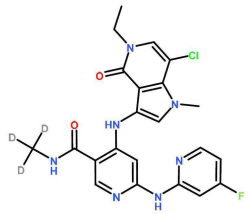
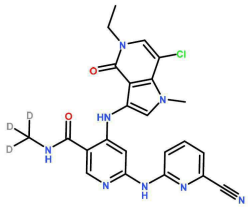
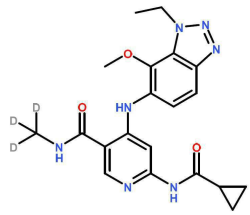
[1015]

	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((3-에틸-4-메톡시-1-메틸-1H-인다졸-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	4-((1-에틸-4-플루오로-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)니코틴아미드
	6-((2,6-디메틸피리미딘-4-일)아미노)-4-((1-에틸-4-플루오로-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	4-((7-메톡시-1-(메틸-d3)-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-(피리미딘-4-일아미노)니코틴아미드
	4-((7-메톡시-1-(메틸-d3)-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)니코틴아미드

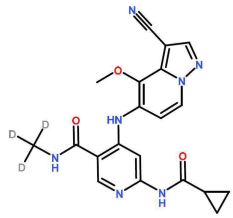
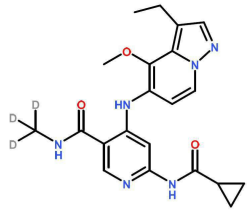
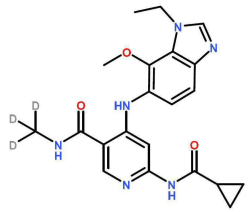
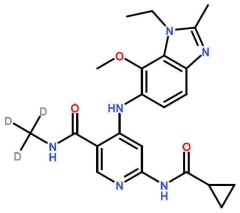
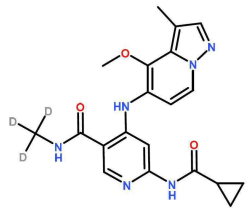
[1016]

	4-((6-브로모-9-메톡시-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-b]인다졸-8-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-메틸니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((9-메톡시-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-b]인다졸-8-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드
	4-((1-에틸-4-플루오로-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-(피리미딘-4-일아미노)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-(2,2-디플루오로에틸)-7-플루오로-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	4-((7-클로로-1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드

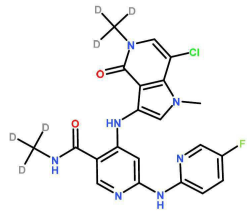
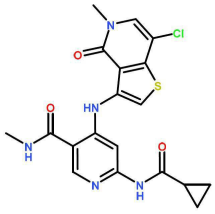
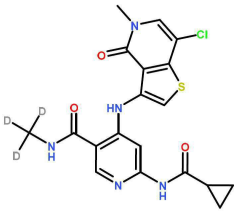
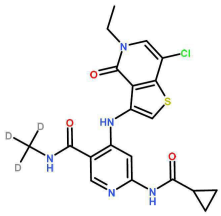
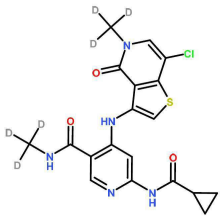
[1017]

	4-((7-클로로-5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸- d3)니코틴아미드
	4-((7-클로로-5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-((6-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	4-((7-클로로-5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-((4-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	4-((7-클로로-5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-((6-시아노피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르보닐아미노)-4-[(3-에틸-4-메톡시-벤조트리아졸-5-일)아미노]-N-(트리듀테리오메틸)피리딘-3-카르복사미드

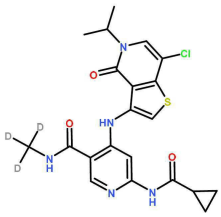
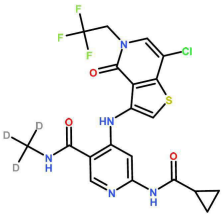
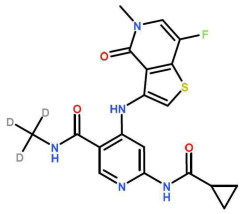
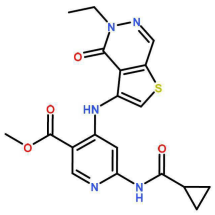
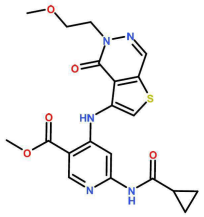
[1018]

	4-((3-시아노-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((3-에틸-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다조l-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-2-메틸-1H-벤조[d]이미다조l-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((4-메톡시-3-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드

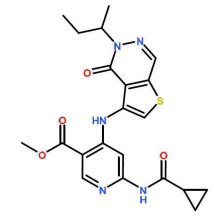
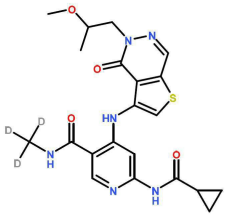
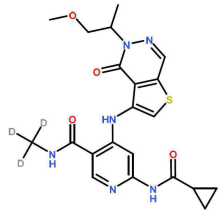
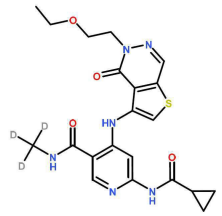
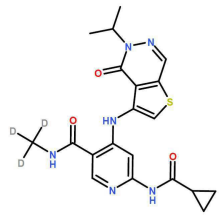
[1019]

	4-((7-클로로-1-메틸-5-(메틸-d3)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	4-((7-클로로-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-메틸니코틴아미드
	4-((7-클로로-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	4-((7-클로로-5-에틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	4-((7-클로로-5-(메틸-d3)-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드

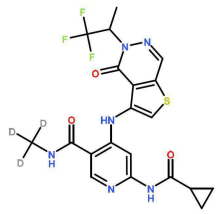
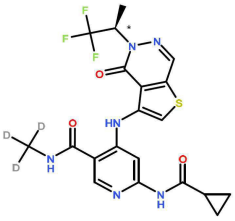
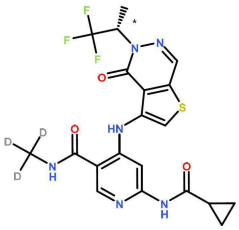
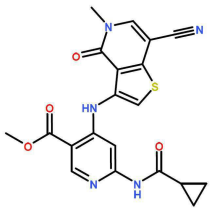
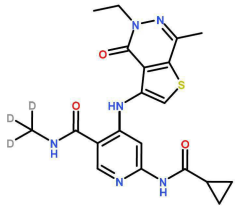
[1020]

	4-((7-클로로-5-이소프로필-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	4-((7-클로로-4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((7-플루오로-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	메틸 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-에틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)니코티네이트
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-(2-메톡시에틸)-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드

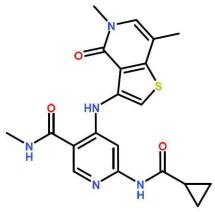
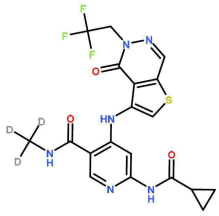
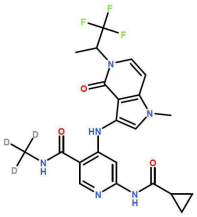
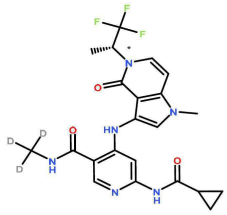
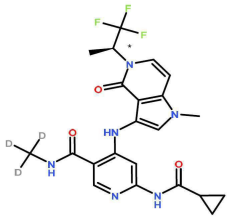
[1021]

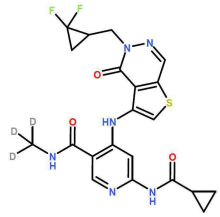
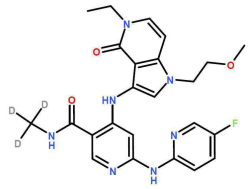
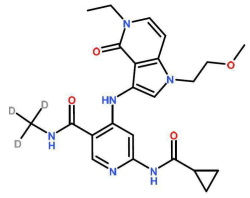
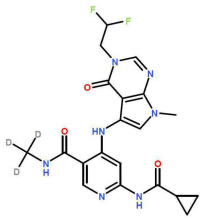
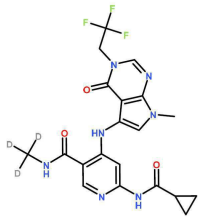
	4-((5-(Sec-부틸)-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-(2-메톡시프로필)-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-(1-메톡시프로판-2-일)-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-(2-에톡시에틸)-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-이소프로필-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드

[1022]

	6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((4-옥소-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)니코틴아미드
	(R*)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((4-옥소-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)니코틴아미드
	(S*)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((4-옥소-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)니코틴아미드
	메틸 4-((7-시아노-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사미도)니코티네이트
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-에틸-7-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드

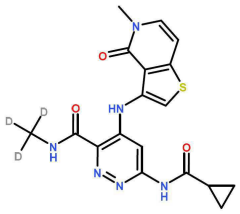
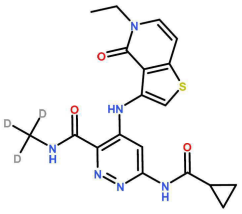
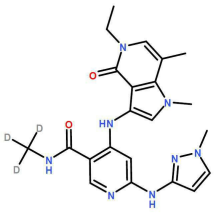
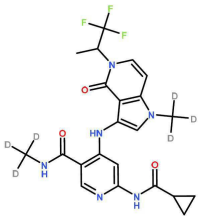
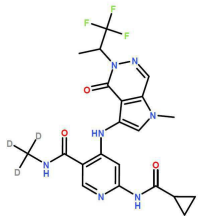
[1023]

	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5,7-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((1-메틸-4-옥소-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)니코틴아미드
	(R*)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((1-메틸-4-옥소-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)니코틴아미드
	(S*)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((1-메틸-4-옥소-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)니코틴아미드

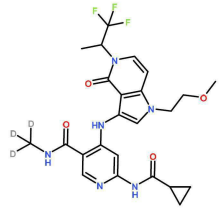
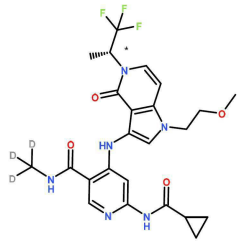
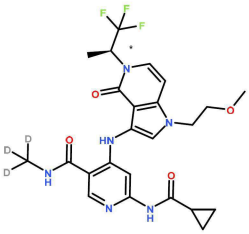
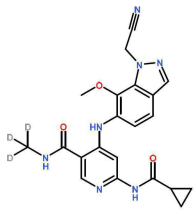
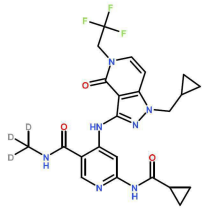
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-((2,2-디플루오로시클로프로필)메틸)-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	4-((5-에틸-1-(2-메톡시에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-에틸-1-(2-메톡시에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((3-(2,2-디플루오로에틸)-7-메틸-4-옥소-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((7-메틸-4-옥소-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)니코틴아미드 염산염

[1024]

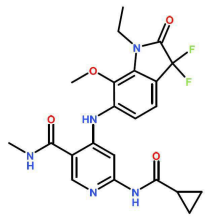
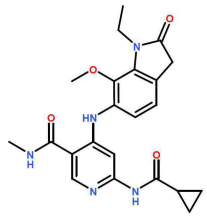
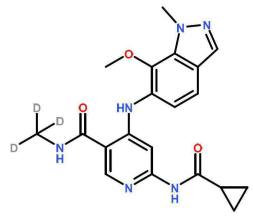
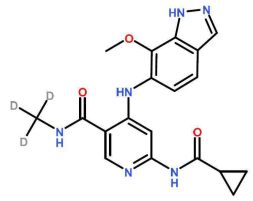
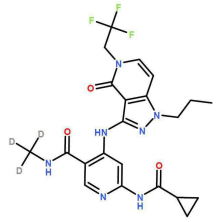
[1025]

	6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((5-에틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드
	4-((5-에틸-1,7-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((1-(메틸-d3)-4-옥소-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((1-메틸-4-옥소-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,5-디히드로-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)니코틴아미드

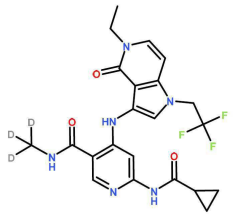
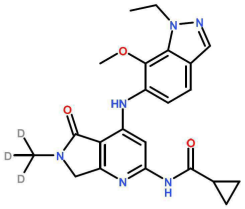
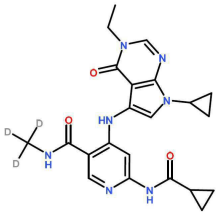
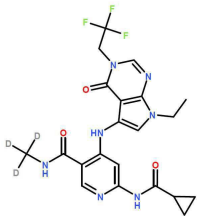
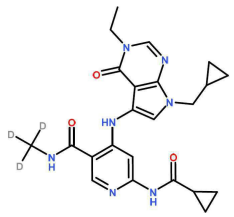
[1026]

	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-(2-메톡시에틸)-4-옥소-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	(R*)-6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-(2-메톡시에틸)-4-옥소-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	(S*)-6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-(2-메톡시에틸)-4-옥소-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	4-((1-(시아노메틸)-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-(시클로프로필메틸)-4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드

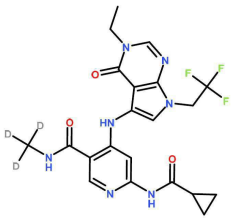
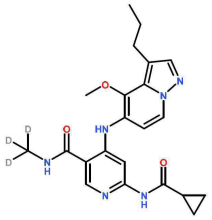
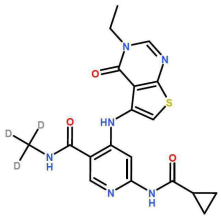
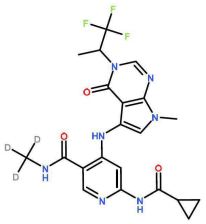
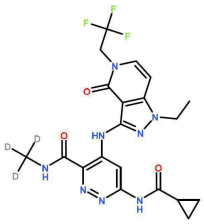
[1027]

	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-에틸-3,3-디플루오로-7-메톡시-2-옥소인돌린-6-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-2-옥소인돌린-6-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((7-메톡시-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((4-옥소-1-프로필-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)니코틴아미드

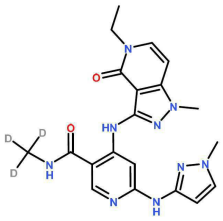
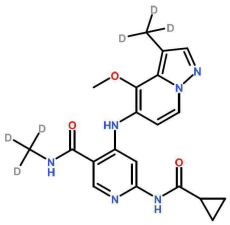
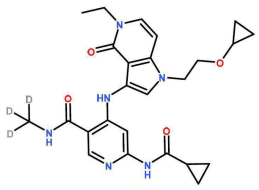
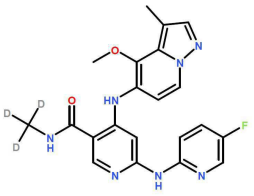
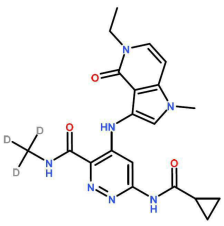
[1028]

	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-에틸-4-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	N-(4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-6-(메틸-d3)-5-옥소-6,7-디히드로-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-2-일)시클로프로판카르복사미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((7-시클로프로필-3-에틸-4-옥소-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((7-에틸-4-옥소-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((7-(시클로프로필메틸)-3-에틸-4-옥소-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드

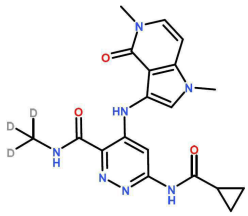
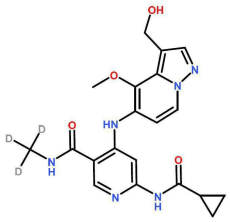
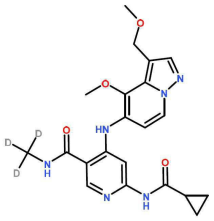
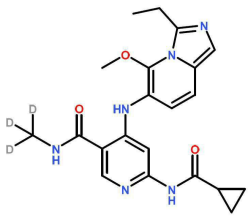
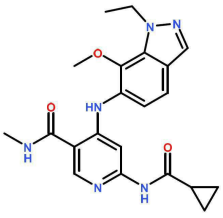
[1029]

	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((3-에틸-4-옥소-7-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((4-메톡시-3-프로필피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((3-에틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((7-메틸-4-옥소-3-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-에틸-4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드

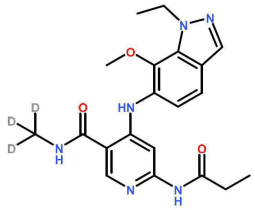
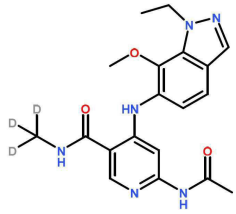
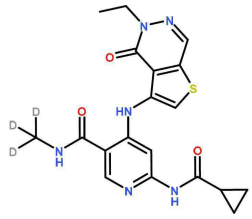
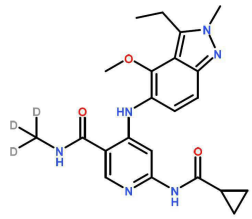
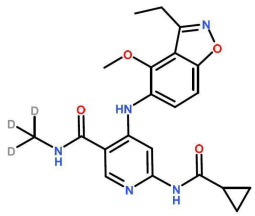
[1030]

	4-((5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((4-메톡시-3-(메틸-d3)피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-(2-시클로프로폭시에틸)-5-에틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-4-((4-메톡시-3-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드

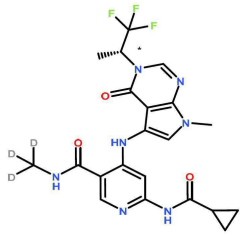
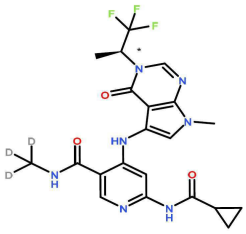
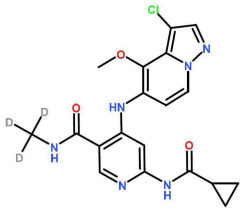
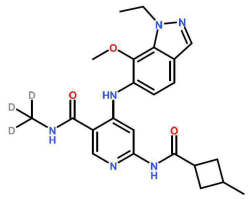
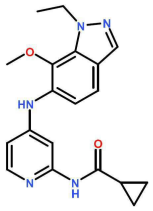
[1031]

	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((3-(히드록시메틸)-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((4-메톡시-3-(메톡시메틸)피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((3-에틸-5-메톡시이미다조[1,5-a]피리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드

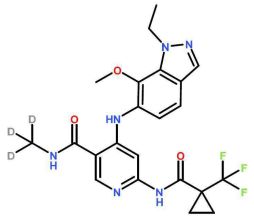
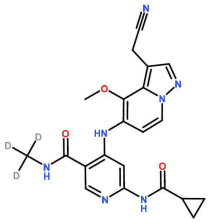
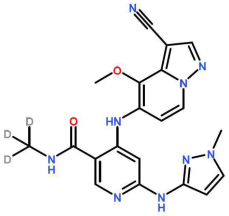
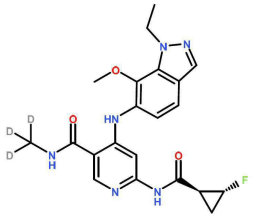
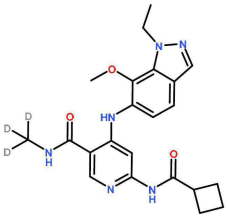
[1032]

	4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-프로피온아미도니코틴아미드
	6-아세트아미도-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-에틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((3-에틸-4-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((3-에틸-4-메톡시벤조[d]이소옥사졸-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드

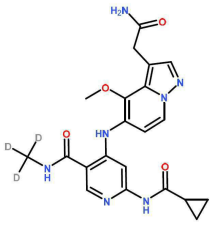
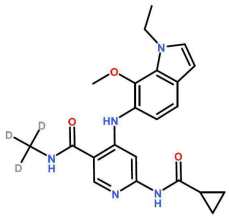
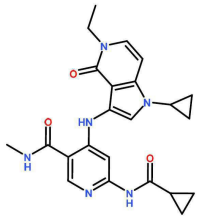
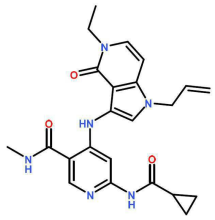
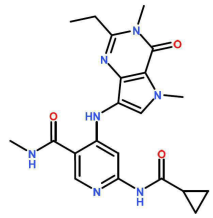
[1033]

	(R*)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((7-메틸-4-옥소-3-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)니코틴아미드
	(S*)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((7-메틸-4-옥소-3-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)니코틴아미드
	4-((3-클로로-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-(3-메틸시클로부탄-1-카르복사미도)니코틴아미드
	N-(4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)피리딘-2-일)시클로프로판카르복사미드

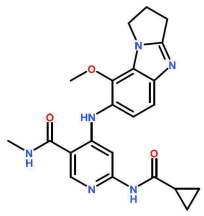
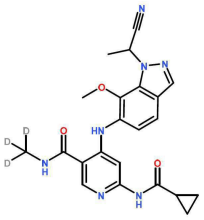
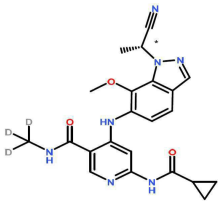
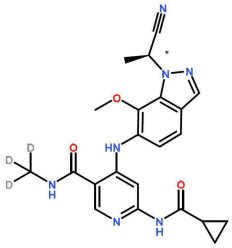
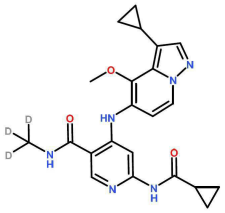
[1034]

	4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복사미도)니코틴아미드
	4-((3-(시아노메틸)-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	4-((3-시아노-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)니코틴아미드
	4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-6-((트랜스)-2-플루오로시클로프로판-1-카르복사미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로부탄카르복사미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드

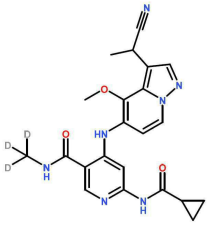
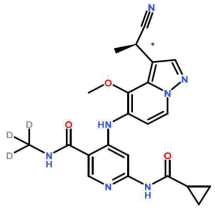
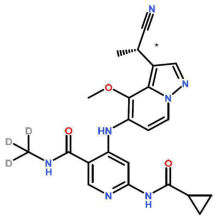
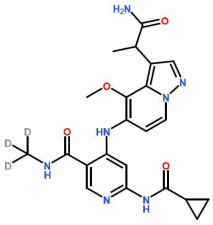
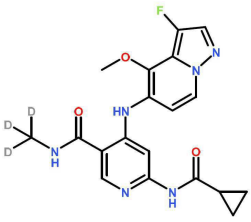
[1035]

	4-((3-(2-아미노-2-옥소에틸)-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인돌-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-시클로프로필-5-에틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드
	4-((1-알릴-5-에틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-메틸니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((2-에틸-3,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-3H-피롤로[3,2-d]피리미딘-7-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드

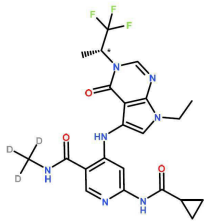
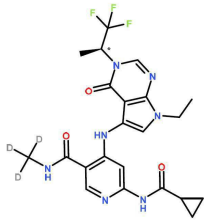
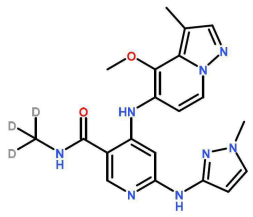
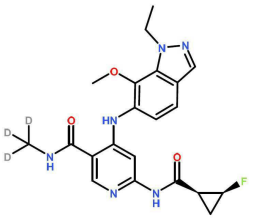
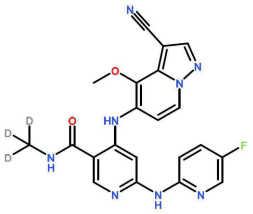
[1036]

	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((8-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]피롤로[1,2-a]이미다조l-7-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드
	4-((1-(1-시아노에틸)-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	(R*)-4-((1-(1-시아노에틸)-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	(S*)-4-((1-(1-시아노에틸)-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((3-시클로프로필-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드

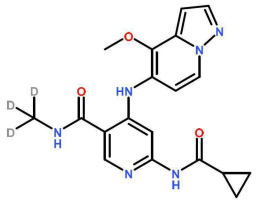
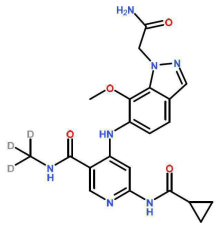
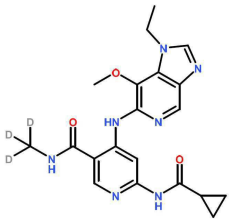
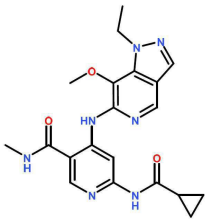
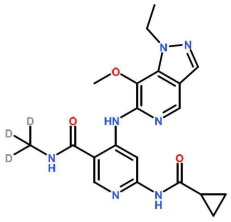
[1037]

	4-((3-(1-시아노에틸)-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	(R*)-4-((3-(1-시아노에틸)-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	(S*)-4-((3-(1-시아노에틸)-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	4-((3-(1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((3-플루오로-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드

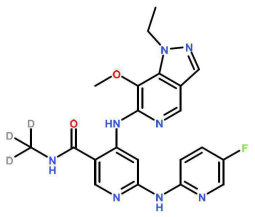
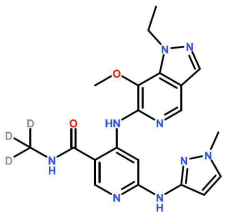
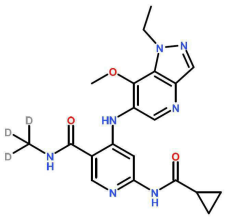
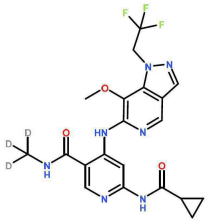
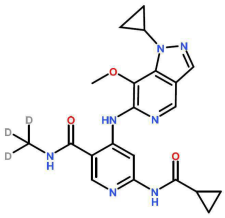
[1038]

	(R*)-6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((7-에틸-4-옥소-3-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	(S*)-6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((7-에틸-4-옥소-3-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	4-((4-메톡시-3-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)니코틴아미드
	4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-6-((시스)-2-플루오로시클로프로판-1-카르복사미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	4-((3-시아노-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드

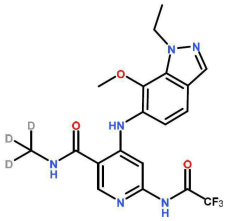
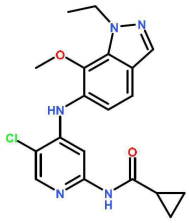
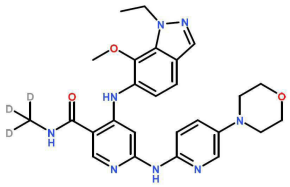
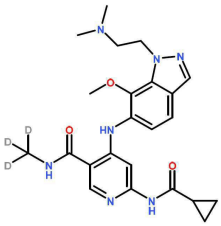
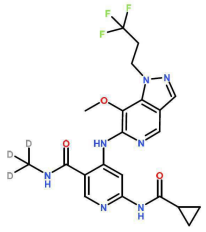
[1039]

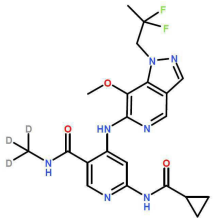
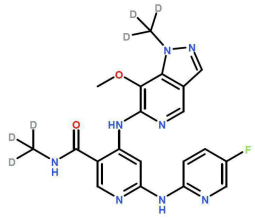
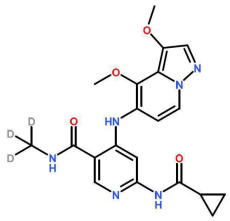
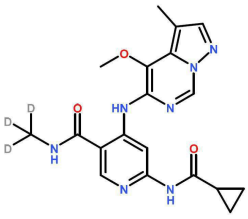
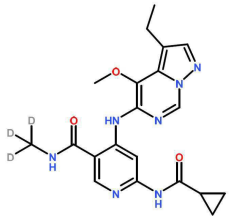
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	4-((1-(2-아미노-2-옥소에틸)-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드

[1040]

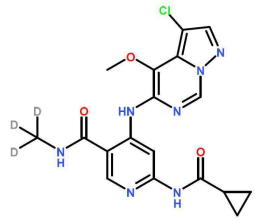
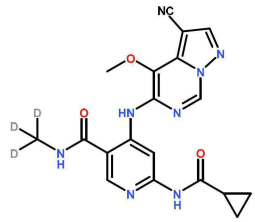
	4-((1-에틸-7-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	4-((1-에틸-7-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((7-메톡시-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-시클로프로필-7-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드

[1041]

	4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)니코틴아미드
	N-(5-클로로-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)피리딘-2-일)시클로프로판카르복사미드
	4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-((5-모르폴리노피리딘-2-일)아미노)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-(2-(디메틸아미노)에틸)-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((7-메톡시-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드

	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-(2,2-디플루오로프로필)-7-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-4-((7-메톡시-1-(메틸-d3)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((3,4-디메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((4-메톡시-3-메틸피라졸로[1,5-c]피리미딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((3-에틸-4-메톡시피라졸로[1,5-c]피리미딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드

[1042]

	4-((3-클로로-4-메톡시피라졸로[1,5-c]피리미딘-5-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드
	4-((3-시아노-4-메톡시피라졸로[1,5-c]피리미딘-5-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드

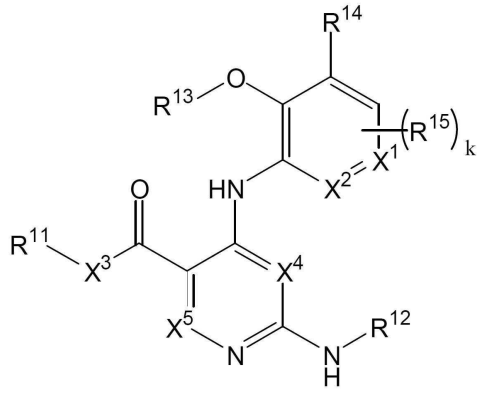
[1043]

[1044] 또 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 본 명세서에 개시된 합성 도식 및 실험 절차에 의해 예시되는 바와 같

이, 본 명세서에 개시된 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

[1045] 또 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 인간을 포함한 포유동물에서 하나 이상의 질병 또는 장애를 치료하거나 감소시키는 데 효과적인 본 명세서에 개시된 화합물, 및 약학적으로 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[1046] 또 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 인간을 포함한 포유동물에서 하나 이상의 질병 또는 장애를 치료하거나 감소시키는데 효과적인 하기 구조식 (I)을 갖는 화합물:



(I)

[1047]

[1048] 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 이들의 동위원소 유도체의 양, 및 약학적으로 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이며,

[1049] 여기서,

[1050] X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 CH 및 N으로부터 선택되고;

[1051] X^4 및 X^5는 각각 독립적으로 CH, CF 및 N으로부터 선택되고;

[1052] X^3은 NR, O, CH_2 또는 CF_2이고;

[1053] R^{11}은 H, F, C_1-C_3 알킬 또는 CD_3이고, 다만 X^3이 NR 또는 O인 경우, R^{11}은 F가 아니고;

[1054] R^{12}는 $C(=O)R^{12'}$ 또는 $R^{12'}$이고, 여기서 $R^{12'}$는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 R^{12a}로 치환됨)이고, 여기서 R^{12a}는 할로겐, CF_3, CN, OR, 아미노, 알킬, 시클로알킬, 헤테로사이클릭, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

[1055] R^{13}은 C_1-C_3 알킬, CD_3 또는 CF_3이고;

[1056] R^{14}는 H, C_1-C_6 알킬 또는 헤테로알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로 원자를 포함하는 5-원 또는 6-원 헤테로아릴 기이거나, 또는 R^{14}는 $OR^{14'}$이고, 여기서 $R^{14'}$는 C_1-C_6 알킬 또는 헤테로알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬(각각 0-2개의 R^{14a}로 치환됨)이고, 여기서 R^{14a}는 할로겐, R, OR, 아미노, CF_3 및 CN으로 구성된 군으로부터 선택되고;

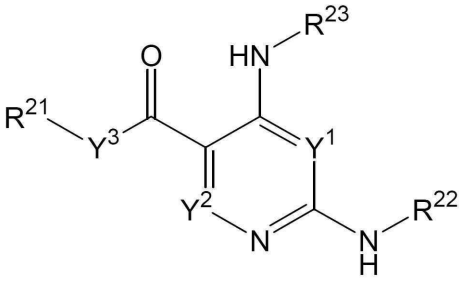
[1057] 각 경우의 R^{15}는 F, Cl, CN, OR, NRR' 및 C_1-C_3 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1058] 각 경우의 R은 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고; 및

[1059] k는 0, 1, 2 또는 3이다.

[1060] 또 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 인간을 포함한 포유동물에서 하나 이상의 질병 또는 장애를 치료하거

나 감소시키는데 효과적인 하기 구조식 (II)을 갖는 화합물:



(II)

[1061]

[1062] 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 이들의 동위원소 유도체의 양, 및 약학적으로 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이며,

[1063] 여기서,

[1064] Y^1은 CH, CF 또는 N이고;

[1065] Y^2는 CH 또는 N이고;

[1066] Y^3은 NR, O, CH_2 또는 CF_2이고;

[1067] R^{21}은 H, F, C_1-C_3 알킬 및 CD_3이고, 다만 Y^3이 N 또는 O인 경우, R^{21}은 F가 아니고;

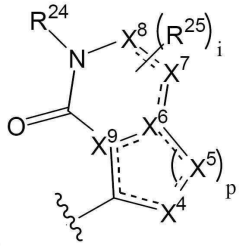
[1068] R^{22}는,

[1069] $R^{22'}$, 여기서 $R^{22'}$는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 R^{22a}로 치환됨)이고, 여기서 R^{22a}는 할로겐, CN, OR, 아미노, 알킬, 시클로알킬, 헤테로사이클릭으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[1070] 아릴 또는 헤테로아릴 기(각각 0-2개의 R^{22a}로 치환됨); 또는

[1071] (C=O)R^{27}이고;

[1072] R^{23}은,



[1073] 이고,

[1074] 여기서,

[1075] X^4, X^5, X^6, X^7, X^8 및 X^9는 각각 독립적으로 O, C, CH, S, N 및 NR^{26}으로부터 선택되고;

[1076] R^{24}는 H 및 C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{24a}로 치환됨), 또는 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴 또는 헤테로아릴, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 10-원 헤테로사이클이고, 각각의 기는 0-4개의 R^{24b}로 치환되고;

[1077] 각 경우의 R^{24a}는 독립적으로 H, D, 할로, OH, OR, CH_3, CF_3, CH_2CF_3 또는 CN, NRR', $(CH_2)_nNRR'$ 또는 N, O 및 S

로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 6-원 헤테로사이클이고;

[1078] 각 경우의 R^{24b}는 독립적으로 H, 할로, CN, OR, NRR', OCF_3, CF_3, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-3개의 R^{24a}로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐(0-3개의 R^{24a}로 치환됨), C_{2-6} 알키닐(0-3개의 R^{24a}로 치환됨)이고;

[1079] R^{25}는 F, Cl, CN, CD_3, CH_2CF_3, CF_3, OR, NRR', C_1-C_3 알킬, C_3-C_5 시클로알킬(0-2개의 R^{24b}로 치환됨)이고;

[1080] R^{26}은 H, C_1-C_6 알킬, CD_3, 또는 C_3-C_6 시클로알킬(0-3개의 R^{24a}로 치환됨)이고;

[1081] R^{27}은 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 R^{24b}로 치환됨)이고;

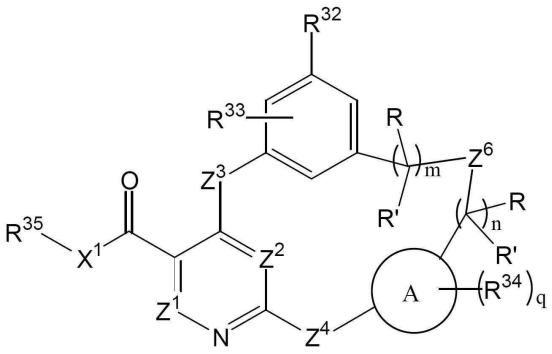
[1082] R 및 R'는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이거나, 또는 R 및 R'는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, O, NR, S 및 SO_2로부터 선택된 0-2개의 헤테로원자를 포함하는 4-원 내지 7-원 고리를 형성하고;

[1083] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[1084] i는 0, 1 또는 2이고; 및

[1085] p는 1 또는 2이다.

[1086] 또 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 인간을 포함한 포유동물에서 하나 이상의 질병 또는 장애를 치료하거나 감소시키는데 효과적인 하기 구조식 (III)을 갖는 화합물:



(III)

[1087]

[1088] 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 이들의 동위원소 유도체의 양, 및 약학적으로 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이며,

[1089] 여기서,

[1090] 고리 A는 5-원 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[1091] X^1은 NR, O, CH_2 및 CF_2로부터 선택되고;

[1092] Z^1은 CH 또는 N이고;

[1093] Z^2는 CH, CF 또는 N이고;

[1094] Z^3 및 Z^4는 각각 독립적으로 NR, CH_2 및 CF_2로부터 선택되고;

[1095] Z^6은 NR^{36}, CH_2, O, S, SO 또는 SO_2이고;

[1096] R^{32}는 $R^{32'}$ 또는 $OR^{32'}$이고, 여기서 $R^{32'}$는 C_{1-12} 알킬, N, O 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함

하는 3-원 내지 6-원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 또는 5-원 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 기(각각 0-3개의 R^{32a}로 치환됨);

[1097] R^{32a}는 각 경우에 독립적으로 H, OCF_3, CN, $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $(CH_2)_rNR^gR^g$, $-(CH_2)_rC(O)NR^gR^g$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^gR^g$, $-S(O)_vNR^gR^g$, $-NR^bS(O)_vR^c$, $-S(O)_vR^c$, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^a로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐(0-3개의 R^a로 치환됨), 3-원 내지 6-원 시클로알킬(0-3개의 R^a로 치환됨), 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 3-원 내지 6-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^a로 치환됨)이고;

[1098] R^{33} 및 R^{34}는 각각 독립적으로 H, F, Cl, CN, OR^g, CH_3, CD_3, CF_3, OCD_3, OCF_3 및 $-(CH_2)_p$-Q로부터 선택되고;

[1099] R^{35}는 H, F, C_1-C_3 알킬 및 CD_3이고, 다만, X^1이 O 또는 N인 경우, R^{35}는 F가 아니고;

[1100] R^{36}은 0-3개의 R^d로 치환된 R이고;

[1101] 각 경우의 R^a는 독립적으로 H, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CHF_2, CN, $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^gR^g$, $-(CH_2)_rC(O)NR^gR^g$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^gR^g$, $-S(O)_vNR^gR^g$, $-NR^bS(O)_vR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, 3-원 내지 6-원 시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 3-원 내지 6-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

[1102] R^b는 H, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^d로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬(0-2개의 R^d로 치환됨), 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨) 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

[1103] R^c는 C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), $(CH_2)_r$-C_{3-6} 시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨) 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

[1104] R^d는 각 경우에 독립적으로 수소, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CN, NO_2, $-OR^e$, $-(CH_2)_rC(O)R^c$, $-NR^eR^e$, $-NR^eC(O)OR^c$, C_{1-6} 알킬 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

[1105] R^e는 각 경우에 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

[1106] R^f는 각 경우에 독립적으로 수소, 할로, CN, NH_2, OH, C_{3-6} 시클로알킬, CF_3, O(C_{1-6} 알킬) 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬이고;

[1107] R^g는 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), CF_3, C_{3-10} 시클로알킬(0-1개의 R^f로 치환됨), $(CH)_r$-페닐(0-3개의 R^d로 치환됨) 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

[1108] Q는 OH, OR, NRR', 헤테로사이클릭 및 헤테로아릴 기로부터 선택적으로 선택된 수용성 기이고, 여기서 R 및 R'는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, O, NR, S 및 SO_2로부터 선택된 0-2개의 헤테로원자를 포함하는 4-원 내지 7-원 고리를 형성하고;

[1109] R은 H 또는 C_1-C_6 알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

[1110] R'은 H 또는 C_1-C_6 알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

[1111] m은 0, 1, 2 및 3이고;

[1112] n은 0, 1, 2 및 3이고;

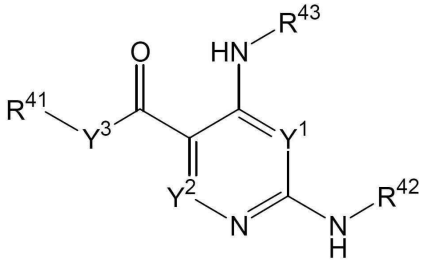
[1113] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[1114] q는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[1115] v는 0, 1 또는 2이고; 및

[1116] r은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[1117] 또 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 인간을 포함한 포유동물에서 하나 이상의 질병 또는 장애를 치료하거나 감소시키는데 효과적인 하기 구조식 (IV)을 갖는 화합물:



(IV)

[1118]

[1119] 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 이들의 동위원소 유도체의 양, 및 약학적으로 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이며,

[1120] 여기서,

[1121] Y^1은 CH, CF 또는 N이고;

[1122] Y^2는 CH 또는 N이고;

[1123] Y^3은 NR, O, CH_2 또는 CF_2이고;

[1124] R^{41}은 H, F, C_1-C_3 알킬 및 CD_3이고, 다만 Y^3이 NR 또는 O인 경우, R^{41}은 F가 아니고;

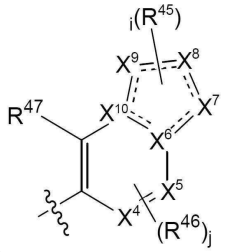
[1125] R^{42}는,

[1126] $R^{42'}$, 여기서 $R^{42'}$는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 할로겐, CN, OR, 아미노, 알킬, 시클로알킬, 헤테로사이클릭, 아릴 및 헤테로아릴로 치환됨);

[1127] 0-2개의 R^{42a}로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기; 또는

[1128] $(C=O)R^{42b}$이고;

[1129] R^{43}은,



[1130]

[1131] 이고,

[1132] 여기서, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9 및 X^{10}은 각각 독립적으로 C, CH, O, N 및 NH로부터 선택되고;

[1133] 각 경우의 R^{42a}는 독립적으로 H, D, 할로, OH, OR, CH_3, CF_3, CH_2CF_3, CN, C(O)NR, NRR', $(CH_2)_nNR'$ 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 6-원 헤테로사이클이고;

[1134] R^{42b}는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 R^{42c}로 치환됨)이고;

[1135] 각 경우의 R^{42c}는 독립적으로 H, 할로, CN, OR, NRR', OCF_3, CF_3, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{42a}로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐(0-3개의 R^{42a}로 치환됨), C_{2-6} 알키닐(0-3개의 R^{42a}로 치환됨)이고;

[1136] 각 경우의 R^{45}는 독립적으로 H, 할로, CN, OR, NRR', OCF_3, CF_3, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{42a}로 치환됨), 또는 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴 또는 헤테로아릴, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 10-원 헤테로사이클이고, 각각의 기는 0-4개의 R^{42c}로 치환되고, 선택적으로 2개의 R^{45}는 이들이 부착된 C 또는 N 원자와 함께, 4-원 내지 6-원 고리를 형성하고;

[1137] 각 경우의 R^{46}은 독립적으로 F, Cl, CN, OR, C_1-C_3 알킬, C_3-C_5 시클로알킬, CD_3, CH_2CF_3 또는 CF_3이고;

[1138] R^{47}은 H, OCF_3, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시 또는 OCD_3이고;

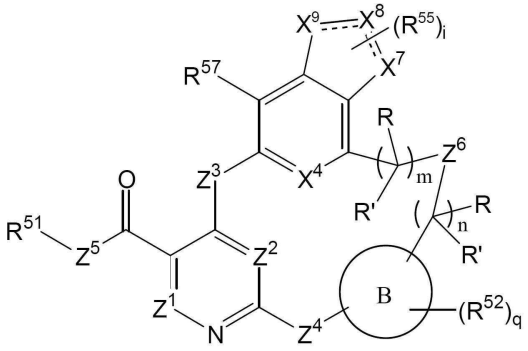
[1139] R 및 R'는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이거나, 또는 R 및 R'는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, O, NR, S 및 SO_2로부터 선택되는 0-2개의 헤테로원자를 포함하는 4-원 내지 7-원 고리를 형성하고;

[1140] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[1141] i는 0, 1 또는 2이고; 및

[1142] j는 0, 1 또는 2이다.

[1143] 또 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 인간을 포함한 포유동물에서 하나 이상의 질병 또는 장애를 치료하거나 감소시키는데 효과적인 하기 구조식 (V)을 갖는 화합물:



(V)

[1144]

[1145] 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 이들의 동위원소 유도체의 양, 및 약학적으로 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이며,

[1146] 여기서,

[1147] 고리 B는 5-원 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[1148] Z^1은 CH 또는 N이고;

[1149] Z^2는 CH, CF 또는 N이고;

[1150] Z^3 및 Z^4는 각각 독립적으로 NR, CH_2 및 CF_2로부터 선택되고;

[1151] Z^5는 NR, O, CH_2 및 CF_2로부터 선택되고;

[1152] Z^6은 NR^{56}, CH_2, O, S, SO 또는 SO_2이고;

[1153] X^4, X^7, X^8 및 X^9는 각각 독립적으로 CH, N 및 NH로부터 선택되고;

[1154] R^{51}은 H, F, C_1-C_3 알킬 및 CD_3이고, 다만 Z^5가 N 또는 O인 경우, R^{51}은 F가 아니고;

[1155] R^{52}는 독립적으로 H, F, Cl, CN, OR^g, CH_3, CF_3, OCF_3 및 $-(CH_2)_p$-Q로부터 선택되고;

[1156] 각 경우의 R^{52a}는 독립적으로 H, D, 할로, OH, OR, CH_3, CF_3, CH_2CF_3 또는 CN, NRR', $(CH_2)_nNRR'$ 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 6-원 헤테로사이클이고;

[1157] 각 경우의 R^{52c}는 독립적으로 H, 할로, CN, OR, NRR', OCF_3, CF_3, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{52a}로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐(0-3개의 R^{52a}로 치환됨), C_{2-6} 알키닐(0-3개의 R^{52a}로 치환됨)이고;

[1158] 각 경우의 R^{55}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{52a}로 치환됨), 또는 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴 또는 헤테로아릴, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 10-원 헤테로사이클이고, 각각의 기는 0-4개의 R^{52c}로 치환되고;

[1159] R^{56}은 0-3개의 R^d로 치환된 R이고;

[1160] R^{57}은 H, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, OCD_3 또는 OCF_3이고;

[1161] R^c는 C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), $(CH_2)_r$-C_{3-6} 시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨) 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

[1162] R^d는 각 경우에 독립적으로 수소, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CN, NO_2, $-OR^e$, $-(CH_2)_rC(O)R^c$, $-NR^eR^e$, $-NR^eC(O)OR^c$, C_{1-6} 알킬 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

[1163] R^e는 각 경우에 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

[1164] R^f는 각 경우에 독립적으로 수소, 할로, CN, NH_2, OH, C_{3-6} 시클로알킬, CF_3, O(C_{1-6} 알킬) 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬이고;

[1165] 각 경우의 R^g는 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), CF_3, C_{3-10} 시클로알킬(0-1개의 R^f로 치환됨), $(CH)_r$-페닐(0-3개의 R^d로 치환됨) 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

[1166] Q는 OH, OR, NRR', 헤테로사이클릭 및 헤테로아릴 기로부터 선택적으로 선택된 수용성 기이고, 여기서 R 및 R'는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, O, NR, S 및 SO_2로부터 선택된 0-2개의 헤테로원자을 포함하는 4-원 내지 7-원 고리를 형성하고;

[1167] R은 H 또는 C_1-C_6 알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

[1168] R'은 H 또는 C_1-C_6 알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

[1169] i는 0, 1, 2, 3이고;

[1170] m은 0, 1, 2 및 3이고;

[1171] n은 0, 1, 2 및 3이고;

[1172] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고; 및

[1173] q는 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[1174] 특정 실시예에서, 본 명세서에 개시된 제약 조성물은 경구 투여에 적합하다.

[1175] 특정 실시예에서, 본 명세서에 개시된 제약 조성물은 국소 투여에 적합하다.

[1176] 특정 실시예에서, 본 명세서에 개시된 제약 조성물은 GI 제한 투여에 적합하다.

[1177] 특정 실시예에서, 본 명세서에 개시된 제약 조성물은 염증성 질환, 면역-매개 질환 및 암, 또는 관련 질환 또는 장애 중 하나 이상을 치료하거나 감소시키는 데 유용하다. 특정 실시예에서, 질환 또는 장애는 염증성 질환이다. 특정 실시예에서, 질환 또는 장애는 면역-매개 질환이다. 특정 실시예에서, 질환 또는 장애는 암이다. 특정 실시예에서, 질환 또는 장애는 염증성 장 질환, 건선, 백반증, 아토피성 피부염, 전신 홍반성 루프스, 천식, 당뇨병성 신장병증, 만성 골수성 백혈병(CML), 본태성 혈소판 증가증(ET), 진성 다혈구증(PV), 골수 섬유증(MF), 유방 암 및 난소 암으로부터 선택된다.

[1178] 또 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 본 명세서에 개시된 제약 조성물을 포함하는 단위 제형에 관한 것이다.

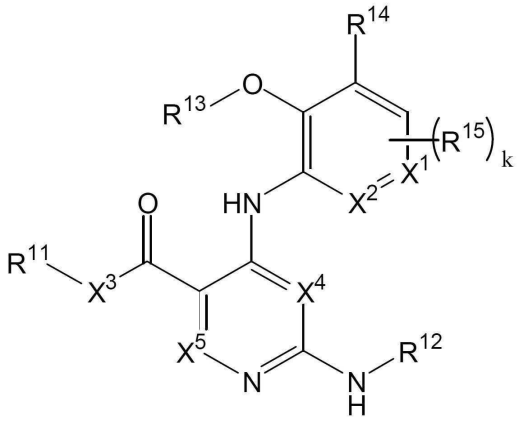
[1179] 특정 실시예에서, 단위 제형은 정제이다.

[1180] 특정 실시예에서, 단위 제형은 캡슐이다.

[1181] 특정 실시예에서, 단위 제형은 국소 제제이다.

[1182] 또 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 치료가 필요한 대상체에게 치료 유효량의 본 명세서에 개시된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 질병 또는 장애를 치료, 감소 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

[1183] 또 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 질환 또는 장애를 치료, 감소 또는 예방하기 위한 방법에 관한 것이며, 이는 하기 구조식 (I)을 갖는 화합물:



(I)

[1184]

[1185] 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 동위원소 유도체의 치료 유효량을 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하고,

[1186] 여기서,

[1187] X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 CH 및 N으로부터 선택되고;

[1188] X^4 및 X^5는 각각 독립적으로 CH, CF 및 N으로부터 선택되고;

[1189] X^3은 NR, O, CH_2 또는 CF_2이고;

[1190] R^{11}은 H, F, C_1-C_3 알킬 또는 CD_3이고, 다만 X^3이 NR 또는 O인 경우, R^{11}은 F가 아니고;

[1191] R^{12}는 $C(=O)R^{12'}$ 또는 $R^{12'}$이고, 여기서 $R^{12'}$는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 R^{12a}로 치환됨)이고, 여기서 R^{12a}는 할로겐, CF_3, CN, OR, 아미노, 알킬, 시클로알킬, 헤테로사이클릭, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

[1192] R^{13}은 C_1-C_3 알킬, CD_3 또는 CF_3이고;

[1193] R^{14}는 H, C_1-C_6 알킬 또는 헤테로알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로 원자를 포함하는 5-원 또는 6-원 헤테로아릴 기이거나, 또는 R^{14}는 $OR^{14'}$이고, 여기서 $R^{14'}$는 C_1-C_6 알킬 또는 헤테로알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬(각각 0-2개의 R^{14a}로 치환됨)이고, 여기서 R^{14a}는 할로겐, R, OR, 아미노, CF_3 및 CN으로 구성된 군으로부터 선택되고;

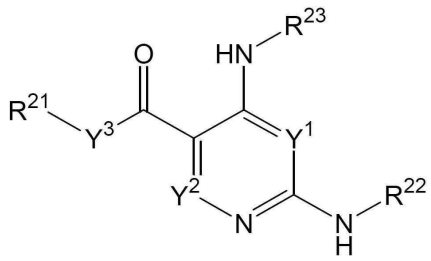
[1194] 각 경우의 R^{15}는 F, Cl, CN, OR, NRR' 및 C_1-C_3 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1195] 각 경우의 R은 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고; 및

[1196] k는 0, 1, 2 또는 3이다.

[1197] 여기서 상기 질환 또는 장애는 인간을 포함한 포유동물의 염증성 질환, 면역-매개 질환, 암, 또는 이와 관련된 질환 또는 장애로부터 선택된다.

[1198] 또 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 질환 또는 장애를 치료, 감소 또는 예방하기 위한 방법에 관한 것이며, 이는 하기 구조식 (II)을 갖는 화합물:



(II)

[1199]

[1200] 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 동위원소 유도체의 치료 유효량을 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하고,

[1201] 여기서,

[1202] Y^1은 CH, CF 또는 N이고;

[1203] Y^2는 CH 또는 N이고;

[1204] Y^3은 NR, O, CH_2 또는 CF_2이고;

[1205] R^{21}은 H, F, C_1-C_3 알킬 및 CD_3이고, 다만 Y^3이 N 또는 O인 경우, R^{21}은 F가 아니고;

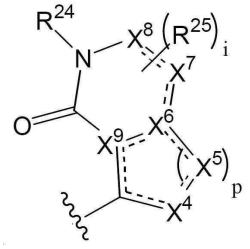
[1206] R^{22}는,

[1207] $R^{22'}$, 여기서 $R^{22'}$는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 R^{22a}로 치환됨)이고, 여기서 R^{22a}는 할로겐, CN, OR, 아미노, 알킬, 시클로알킬, 헤테로사이클릭으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[1208] 아릴 또는 헤테로아릴 기(각각 0-2개의 R^{22a}로 치환됨); 또는

[1209] $(C=O)R^{27}$이고;

[1210] R^{23}은,



[1211] 이고,

[1212] 여기서,

[1213] X^4, X^5, X^6, X^7, X^8 및 X^9는 각각 독립적으로 O, C, CH, S, N 및 NR^{26}으로부터 선택되고;

[1214] R^{24}는 H 및 C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{24a}로 치환됨), 또는 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴 또는 헤테로아릴, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 10-원 헤테로사이클이고, 각각의 기는 0-4개의 R^{24b}로 치환되고;

[1215] 각 경우의 R^{24a}는 독립적으로 H, D, 할로, OH, OR, CH_3, CF_3, CH_2CF_3 또는 CN, NRR', $(CH_2)_nNRR'$ 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 6-원 헤테로사이클이고;

[1216] 각 경우의 R^{24b}는 독립적으로 H, 할로, CN, OR, NRR', OCF_3, CF_3, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-3개의 R^{24a}로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐(0-3개의 R^{24a}로 치환됨), C_{2-6} 알키닐(0-3개의 R^{24a}로 치환됨)이고;

[1217] R^{25}는 F, Cl, CN, CD_3, CH_2CF_3, CF_3, OR, NRR', C_1-C_3 알킬, C_3-C_5 시클로알킬(0-2개의 R^{24b}로 치환됨)이고;

[1218] R^{26}은 H, C_1-C_6 알킬, CD_3, 또는 C_3-C_6 시클로알킬(0-3개의 R^{24a}로 치환됨)이고;

[1219] R^{27}은 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 R^{24b}로 치환됨)이고;

[1220] R 및 R'는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이거나, 또는 R 및 R'는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, O, NR, S 및 SO_2로부터 선택된 0-2개의 헤테로원자를 포함하는 4-원 내지 7-원 고리를 형성하고;

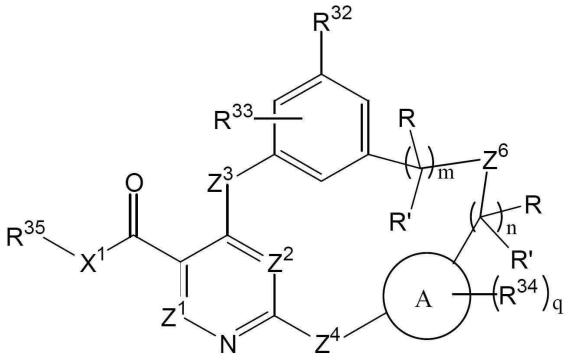
[1221] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[1222] i는 0, 1 또는 2이고; 및

[1223] p는 1 또는 2이고,

[1224] 여기서, 상기 질환 또는 장애는 인간을 포함한 포유동물의 염증성 질환, 면역-매개 질환, 암, 또는 이와 관련된 질환 또는 장애로부터 선택된다.

[1225] 또 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 질환 또는 장애를 치료, 감소 또는 예방하기 위한 방법에 관한 것이며, 이는 하기 구조식 (III)을 갖는 화합물:



(III)

[1226]

[1227] 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 동위원소 유도체의 치료 유효량을 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하고,

[1228] 여기서,

[1229] 고리 A는 5-원 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[1230] X^1은 NR, O, CH_2 및 CF_2로부터 선택되고;

[1231] Z^1은 CH 또는 N이고;

[1232] Z^2는 CH, CF 또는 N이고;

[1233] Z^3 및 Z^4는 각각 독립적으로 NR, CH_2 및 CF_2로부터 선택되고;

[1234] Z^6은 NR^{36}, CH_2, O, S, SO 또는 SO_2이고;

[1235] R^{32}는 $R^{32'}$ 또는 $OR^{32'}$이고, 여기서 $R^{32'}$는 C_{1-12} 알킬, N, O 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 3-원 내지 6-원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 또는 5-원 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 기(각각 0-3개의 R^{32a}로 치환됨);

[1236] R^{32a}는 각 경우에 독립적으로 H, OCF_3, CN, $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $(CH_2)_rNR^gR^g$, $-(CH_2)_rC(O)NR^gR^g$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^gR^g$, $-S(O)_vNR^gR^g$, $-NR^bS(O)_vR^c$, $-S(O)_vR^c$, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^a로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐(0-3개의 R^a로 치환됨), 3-원 내지 6-원 시클로알킬(0-3개의 R^a로 치환됨), 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 3-원 내지 6-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^a로 치환됨)이고;

[1237] R^{33} 및 R^{34}는 각각 독립적으로 H, F, Cl, CN, OR^g, CH_3, CD_3, CF_3, OCD_3, OCF_3 및 $-(CH_2)_p$-Q로부터 선택되고;

[1238] R^{35}는 H, F, C_1-C_3 알킬 및 CD_3이고, 다만, X^1이 O 또는 N인 경우, R^{35}는 F가 아니고;

[1239] R^{36}은 0-3개의 R^d로 치환된 R이고;

[1240] 각 경우의 R^a는 독립적으로 H, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CHF_2, CN, $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^gR^g$, $-(CH_2)_rC(O)NR^gR^g$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^gR^g$, $-S(O)_vNR^gR^g$, $-NR^bS(O)_vR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, 3-원 내지 6-원 시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 3-원 내지 6-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

[1241] R^b는 H, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^d로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬(0-2개의 R^d로 치환됨), 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨) 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

[1242] R^c는 C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), $(CH_2)_r$-C_{3-6} 시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨) 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

[1243] R^d는 각 경우에 독립적으로 수소, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CN, NO_2, $-OR^e$, $-(CH_2)_rC(O)R^c$, $-NR^eR^e$, $-NR^eC(O)OR^c$, C_{1-6} 알킬 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

[1244] R^e는 각 경우에 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

[1245] R^f는 각 경우에 독립적으로 수소, 할로, CN, NH_2, OH, C_{3-6} 시클로알킬, CF_3, O(C_{1-6} 알킬) 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬이고;

[1246] R^g는 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), CF_3, C_{3-10} 시클로알킬(0-1개의 R^f로 치환됨), $(CH)_r$-페닐(0-3개의 R^d로 치환됨) 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

[1247] Q는 OH, OR, NRR', 헤테로사이클릭 및 헤테로아릴 기로부터 선택적으로 선택된 수용성 기이고, 여기서 R 및 R'는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, O, NR, S 및 SO_2로부터 선택된 0-2개의 헤테로원자를 포함하는 4-원 내지

7-원 고리를 형성하고;

[1248] R은 H 또는 C_1-C_6 알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

[1249] R'은 H 또는 C_1-C_6 알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

[1250] m은 0, 1, 2 및 3이고;

[1251] n은 0, 1, 2 및 3이고;

[1252] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

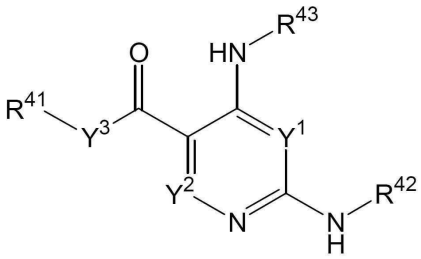
[1253] q는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[1254] v는 0, 1 또는 2이고; 및

[1255] r은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고,

[1256] 여기서, 상기 질환 또는 장애는 인간을 포함한 포유동물의 염증성 질환, 면역-매개 질환, 암, 또는 이와 관련된 질환 또는 장애로부터 선택된다.

[1257] 또 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 질환 또는 장애를 치료, 감소 또는 예방하기 위한 방법에 관한 것이며, 이는 하기 구조식 (IV)을 갖는 화합물:



(IV)

[1258]

[1259] 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 동위원소 유도체의 치료 유효량을 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하고,

[1260] 여기서,

[1261] Y^1은 CH, CF 또는 N이고;

[1262] Y^2는 CH 또는 N이고;

[1263] Y^3은 NR, O, CH_2 또는 CF_2이고;

[1264] R^{41}은 H, F, C_1-C_3 알킬 및 CD_3이고, 다만 Y^3이 NR 또는 O인 경우, R^{41}은 F가 아니고;

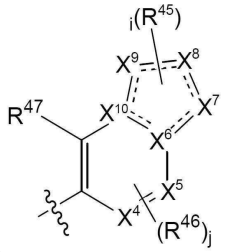
[1265] R^{42}는,

[1266] $R^{42'}$, 여기서 $R^{42'}$는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 할로겐, CN, OR, 아미노, 알킬, 시클로알킬, 헤테로사이클릭, 아릴 및 헤테로아릴로 치환됨);

[1267] 0-2개의 R^{42a}로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기; 또는

[1268] $(C=O)R^{42b}$이고;

[1269] R^{43}은,

[1270] 

[1271] 이고,

[1272] 여기서, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9 및 X^{10}은 각각 독립적으로 C, CH, O, N 및 NH로부터 선택되고;

[1273] 각 경우의 R^{42a}는 독립적으로 H, D, 할로, OH, OR, CH_3, CF_3, CH_2CF_3, CN, C(O)NR, NRR', $(CH_2)_nNR'$ 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 6-원 헤테로사이클이고;

[1274] R^{42b}는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 0-2개의 R^{42c}로 치환됨)이고;

[1275] 각 경우의 R^{42c}는 독립적으로 H, 할로, CN, OR, NRR', OCF_3, CF_3, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{42a}로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐(0-3개의 R^{42a}로 치환됨), C_{2-6} 알키닐(0-3개의 R^{42a}로 치환됨)이고;

[1276] 각 경우의 R^{45}는 독립적으로 H, 할로, CN, OR, NRR', OCF_3, CF_3, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{42a}로 치환됨), 또는 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴 또는 헤테로아릴, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 10-원 헤테로사이클이고, 각각의 기는 0-4개의 R^{42c}로 치환되고, 선택적으로 2개의 R^{45}는 이들이 부착된 C 또는 N 원자와 함께, 4-원 내지 6-원 고리를 형성하고;

[1277] 각 경우의 R^{46}은 독립적으로 F, Cl, CN, OR, C_1-C_3 알킬, C_3-C_5 시클로알킬, CD_3, CH_2CF_3 또는 CF_3이고;

[1278] R^{47}은 H, OCF_3, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시 또는 OCD_3이고;

[1279] R 및 R'는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이거나, 또는 R 및 R'는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, O, NR, S 및 SO_2로부터 선택되는 0-2개의 헤테로원자를 포함하는 4-원 내지 7-원 고리를 형성하고;

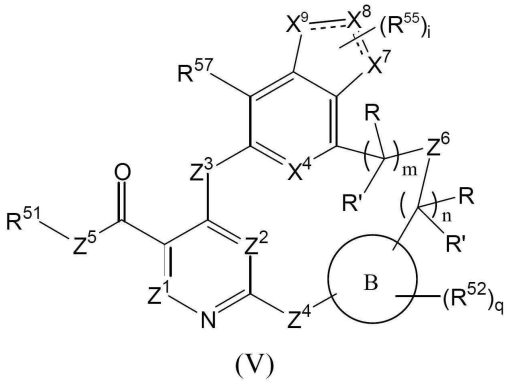
[1280] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[1281] i는 0, 1 또는 2이고; 및

[1282] j는 0, 1 또는 2이고,

[1283] 여기서, 상기 질환 또는 장애는 인간을 포함한 포유동물의 염증성 질환, 면역-매개 질환, 암, 또는 이와 관련된 질환 또는 장애로부터 선택된다.

[1284] 또 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 질환 또는 장애를 치료, 감소 또는 예방하기 위한 방법에 관한 것이며, 이는 하기 구조식 (V)을 갖는 화합물:



(V)

[1285]

[1286] 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태 또는 동위원소 유도체의 치료 유효량을 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하고,

[1287] 여기서,

[1288] 고리 B는 5-원 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[1289] Z^1은 CH 또는 N이고;

[1290] Z^2는 CH, CF 또는 N이고;

[1291] Z^3 및 Z^4는 각각 독립적으로 NR, CH_2 및 CF_2로부터 선택되고;

[1292] Z^5는 NR, O, CH_2 및 CF_2로부터 선택되고;

[1293] Z^6은 NR^{56}, CH_2, O, S, SO 또는 SO_2이고;

[1294] X^4, X^7, X^8 및 X^9는 각각 독립적으로 CH, N 및 NH로부터 선택되고;

[1295] R^{51}은 H, F, C_1-C_3 알킬 및 CD_3이고, 다만 Z^5가 N 또는 O인 경우, R^{51}은 F가 아니고;

[1296] R^{52}는 독립적으로 H, F, Cl, CN, OR^g, CH_3, CF_3, OCF_3 및 $-(CH_2)_p$-Q로부터 선택되고;

[1297] 각 경우의 R^{52a}는 독립적으로 H, D, 할로, OH, OR, CH_3, CF_3, CH_2CF_3 또는 CN, NRR', $(CH_2)_n$NRR' 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 6-원 헤테로사이클이고;

[1298] 각 경우의 R^{52c}는 독립적으로 H, 할로, CN, OR, NRR', OCF_3, CF_3, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{52a}로 치환됨), C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐(0-3개의 R^{52a}로 치환됨), C_{2-6} 알키닐(0-3개의 R^{52a}로 치환됨)이고;

[1299] 각 경우의 R^{55}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^{52a}로 치환됨), 또는 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴 또는 헤테로아릴, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 10-원 헤테로사이클이고, 각각의 기는 0-4개의 R^{52c}로 치환되고;

[1300] R^{56}은 0-3개의 R^d로 치환된 R이고;

[1301] R^{57}은 H, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, OCD_3 또는 OCF_3이고;

[1302] R^c는 C_{1-6} 알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), $(CH_2)_r$-C_{3-6} 시클로알킬(0-3개의 R^f로 치환됨) 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

[1303] R^d는 각 경우에 독립적으로 수소, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CN, NO_2, $-OR^e$, $-(CH_2)_rC(O)R^c$, $-NR^eR^e$, $-NR^eC(O)OR^c$, C_{1-6} 알킬 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

[1304] R^e는 각 경우에 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬 또는 $(CH_2)_r$-페닐(0-3개의 R^f로 치환됨)이고;

[1305] R^f는 각 경우에 독립적으로 수소, 할로, CN, NH_2, OH, C_{3-6} 시클로알킬, CF_3, O(C_{1-6} 알킬) 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬이고;

[1306] 각 경우의 R^g는 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬(0-3개의 R^f로 치환됨), CF_3, C_{3-10} 시클로알킬(0-1개의 R^f로 치환됨), $(CH)_r$-페닐(0-3개의 R^d로 치환됨) 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

[1307] Q는 OH, OR, NRR', 헤테로사이클릭 및 헤테로아릴 기로부터 선택적으로 선택된 수용성 기이고, 여기서 R 및 R'는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, O, NR, S 및 SO_2로부터 선택된 0-2개의 헤테로원자을 포함하는 4-원 내지 7-원 고리를 형성하고;

[1308] R은 H 또는 C_1-C_6 알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

[1309] R'은 H 또는 C_1-C_6 알킬(0-3개의 R^d로 치환됨)이고;

[1310] i는 0, 1, 2, 3이고;

[1311] m은 0, 1, 2 및 3이고;

[1312] n은 0, 1, 2 및 3이고;

[1313] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고; 및

[1314] q는 0, 1, 2, 3 또는 4이고,

[1315] 여기서, 상기 질환 또는 장애는 인간을 포함한 포유동물의 염증성 질환, 면역-매개 질환, 암, 또는 이와 관련된 질환 또는 장애로부터 선택된다.

[1316] 특정 실시예에서, 상기 방법은 염증성 질환을 치료하는 데 사용된다. 특정 실시예에서, 상기 방법은 면역-매개 질환을 치료하는 데 사용된다. 특정 실시예에서, 상기 방법은 암을 치료하는데 사용된다. 특정 실시예에서, 상기 방법은 염증성 장 질환, 건선, 백반증, 아토피성 피부염, 전신 홍반성 루프스, 천식, 당뇨병성 신장병증, 만성 골수성 백혈병(CML), 본태성 혈소판 증가증(ET), 진성 다혈구증(PV), 골수 섬유증(MF), 유방 암 및 난소 암으로부터 선택된 질환 또는 장애를 치료하는 데 사용된다.

[1317] 특정 실시예에서, 화합물의 투여는 경구 투여를 통해 이루어진다.

[1318] 특정 실시예에서, 화합물의 투여는 국소 투여를 통해 이루어진다.

[1319] 특정 실시예에서, 화합물 투여의 투여는 GI 제한 투여를 통해 이루어진다.

[1320] 또 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 질병 또는 장애를 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서, 본 명세서에 개시된 화합물, 및 약학적으로 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제의 용도에 관한 것이다.

[1321] 특정 실시예에서, 화합물의 용도는 염증성 질환, 면역-매개 질환 및 암 중 하나 이상을 치료하기 위한 것이다. 특정 실시예에서, 화합물의 용도는 염증성 질환을 치료하기 위한 것이다. 특정 실시예에서, 화합물의 용도는 면역-매개 질환을 치료하기 위한 것이다. 특정 실시예에서, 화합물의 용도는 암을 치료하기 위한 것이다. 특정 실시예에서, 화합물의 용도는 염증성 장 질환, 건선, 백반증, 아토피성 피부염, 전신 홍반성 루프스, 천식, 당뇨병성 신장병증, 만성 골수성 백혈병(CML), 본태성 혈소판 증가증(ET), 진성 다혈구증(PV), 골수 섬유증(MF), 유방 암 및 난소 암으로부터 선택된 질환 또는 장애를 치료하기 위한 것이다.

[1322] 특정 실시예에서, 화합물의 사용은 경구 투여를 통해 이루어진다. 특정 실시예에서, 화합물의 사용은 국소 투여

를 통해 이루어진다. 특정 실시예에서, 화합물의 사용은 GI 제한 투여를 통해 이루어진다.

[1323] 본 발명의 화합물의 비-제한적인 예의 목록이 표 #에 제공되어 있다. 선택된 화합물의 특정 예시적인 데이터가 표 #에 제공되어 있다.

[1324] 본 명세서에 논의된 바와 같이, 중수소 원자로 대체된 하나 이상의 수소 원자(예를 들어, 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 등)를 갖는 동위원소 유도체 화합물이 본 발명에서 고려된다.

[1325] 용어 "염증성 질환"은 비정상적인 염증, 예를 들어 질환을 앓지 않는 건강한 사람과 같은 대조군에 비하여 증가된 염증 수치를 특징으로하는 질환 또는 병태를 지칭한다. 본원에 기재된 화합물, 제약 조성물 또는 방법으로 치료될 수 있는 염증성 질환의 예는 자가면역 질환, 외상성 뇌 손상, 관절염, 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 소아 특발성 관절염, 다발성 경화증, 전신 홍반성 낭창(SLE), 중증 근육무력증, 소아 발병 당뇨병, 제1형 당뇨병, 길랭-바레(Guillain-Barre) 증후군, 하시모토 뇌염, 하시모토 갑상선염, 강직성 척추염, 건선, 쇠그렌(Sjogren) 증후군, 혈관염, 사구체신염, 자가면역성 갑상선염, 베체트병, 크론병, 궤양성 대장염, 수포성 유천포창, 사코이드증, 비늘증, 그레이브스 안병증, 염증성 장 질환, 애디슨병, 백반증, 천식, 알러지성 천식, 보통 여드름, 복강병, 만성 전립선염, 염증성 장 질환, 골반염 질환, 재관류 손상, 허혈 재관류 손상, 뇌졸중, 사코이드증, 이식 거부, 간질성 방광염, 죽상경화증, 공피증 및 아토피 피부염을 포함한다. 상기 병태는 종종 기타 질환, 질병 및 병태와 불가분하게 엮여 있다. 예를 들면, 염증성 사이토킨에 의하여 유발될 수 있는 염증 관련 질환, 질병 및 병태의 비-제한적인 예는 관절염, 신부전, 루푸스, 천식, 건선, 결장염, 췌장염, 알러지, 섬유증, 수술 합병증(예를 들어, 염증성 사이토킨이 치유를 방해하는 경우), 빈혈 및 근섬유통을 포함한다. 만성 염증과 관련될 수 있는 기타 질환 및 장애는 알츠하이머병, 울혈 심부전, 뇌졸중, 대동맥 판막 협착증, 동맥경화증, 골다공증, 파킨슨병, 감염, 염증성 장 질환(IBD), 알러지성 접촉성 피부염 및 기타 습진, 전신 경화증, 이식 및 다발 경화증을 포함한다. 본 발명의 개시내용의 화합물이 (예를 들어, 현재 치료법의 한계로 인해) 특히 효과적일 수 있는 상기 언급된 질환, 장애 및 병태 중의 일부는 이하에서 보다 상세히 설명된다.

[1326] 용어 "자가면역 질환"은 대상체의 면역계가 건강한 대상체에서 정상적으로 면역 반응을 유도하지 않는 물질에 대해 비정상적인 면역 반응을 갖는 질환 또는 병태를 지칭한다. 본 명세서에 기재된 화합물, 제약 조성물 또는 방법으로 치료될 수 있는 자가면역 질환의 예는 심상성 여드름, 급성 파종성 뇌척수염, 급성 괴사성 출혈성 백혈병, 애디슨 병, 무감마글로불린혈증, 아이카르디-구티에레스(Aicardi-Goutieres) 증후군(AGS), 원형 탈모증, 전체 탈모증, 아밀로이드증, 강직성 척추염, 항-GBM/항-TBM 신염, 항인지질 증후군, 자가면역 혈관부종, 자가면역 재생 불량성 빈혈, 자가면역 자율신경기능장애, 자가면역 간염, 자가면역 고지혈증, 자가면역 면역결핍, 자가면역 내이 질환, 자가면역 심근염, 자가면역 난소염, 자가면역 췌장염, 자가면역 망막병증, 자가면역 혈소판 감소 자색반, 자가면역 갑상선 질환, 자가면역 두드러기, 축삭 또는 신경세포 신경병증, 발로병, 베체트병, 수포성 유천포창, 심근병증, 캐슬만병, 복강병, 샤가병, 지방 이영양증 및 온도 상승을 갖는 만성 비정형 호중구성 피부병(CANDLE), 만성 활동성 간염, 만성 피로 증후군, 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증, 만성 재발 다병소 골수염, 척-스트라우스 증후군, 흉터 유사천포창/양성 점막 유사천포창, 크론병, 코간(Cogans) 증후군, 저온응집소 질환, 선천성 심장 차단, 콕사키(Coxsackie) 심근염, CREST 질환, 쿠싱 질환, 탈수초 신경병증, 우울증, 포진성 피부염, 피부근육염, 데빅병(시신경 척수염), 원반모양 루푸스, 드레슬러(Dressler) 증후군, 안구건조증 DES(건성각막결막염), 자궁내막증, 호산구성 식도염, 호산구성 근막염, 결절성 홍반, 본태성 혼합 한랭글로불린혈증, 실험적 알러지성 뇌척수염, 에반스(Evans) 증후군, 근섬유통, 섬유화 폐포염, 거대 세포 동맥염(관자 동맥염), 거대 세포 심근염, 사구체신염, 굿파스처(Goodpasture) 증후군, 다발혈관염을 갖는 육아종증(GPA), 이식 편대숙주병(GVDH), 그레이브스병, 길랭-바레 증후군, 하시모토 뇌염, 하시모토 갑상선염, 용혈성 빈혈, 헤노흐-쇤라인(Henoch-Schonlein) 자반증, 임신 헤르페스, 화농성 한선염, 저감마글로불린혈증, 특발성 혈소판 감소성 자반증, IgA 신장병증, IgG4-관련 경화 질환, 염증성 창자 질환(IBD), 면역 조절 지질 단백질, 봉입체 근육염, 간질성 방광염, 소아 관절염, 소아 당뇨병(제1형 당뇨병), 소아 근육염(JDM), 소아 근염, 가와사키 증후군, 램버트-이튼 증후군, 백혈구파괴 혈관염, 편평 태선, 경화 태선, 목질 결막염, 선형 IgA 질환, 루푸스, 라임(Lyme)병, 만성, 메니에르병, 미세다발혈관염, 혼합 결합 조직병(MCTD), 무렌(Mooren) 각막궤양, 무카-하베르만(Mucha-Habermann)병, 다발 경화증(MS), 중증 근육무력증, 근육염, 기면증, 시신경척수염, 호중구감소증, 안 반흔성 유천포창, 시각 신경염, 재발 류머티즘, 연쇄상구균과 관련된 소아 자가면역 신경정신계 장애, 부신생물 소뇌 변성, 발작성 야간 혈색소뇨증, 페리 롬버그(Parry Romberg) 증후군, 파르소니지-터너(Parsonnage-Turner) 증후군, 평탄염(말초 포도막염), 천포창, 말초 신경병증, 정맥주위성 뇌척수막염, 악성 빈혈, POEMS 증후군, 결절 다발동맥염, 다낭성 난소증후군(PCOS), I, II, & III형 자가면역 다분비선 증후군, 류마티스성 다발성근육통, 다발근육염, 심근 경색후 증후군, 심낭막절개술후 증후군, 프로제스테론 피부염, 원발성 담관 간경화

증, 원발성 경화 담관염, 건선, 건선 관절염, 특발성 폐 섬유증, 괴저 화농 피부증, 순수 적혈구 무형성, 레이노 현상, 반응성 관절염, 반사 교감신경 이상증, 라이터(Reiter) 증후군, 재발성 다발성연골염, 하지 불안 증후군, 후복막 섬유증, 류마티스성 열, 류마티스 관절염, 사코이드증, 슈미트(Schmidt) 증후군, 공막염, 공피증, 쇠그렌 증후군, 정자 & 고환 자가면역, 근강직 증후군, 유아기 발병을 동반한 인터페론 유전자 자극(STING)-관련 혈관 병증(SAVI), 아급성 세균 심내막염(SBE), 수삭(Susac) 증후군, 교감성 안염, 전신성 홍반 낭창, 타카야수 동맥염, 관자 동맥염/거대 세포동맥염, 혈소판감소 자반증, 톨로사-헌트(Tolosa-Hunt) 증후군, 이식 거부(동종 이식 거부), 횡단성 척수염, 1형 당뇨병, 궤양성 대장염, 미분화 결합 조직 질환, 포도막염, 혈관염, 수포성 피부염, 백반증 또는 베게너 육아종증을 포함한다.

[1327] 용어 "면역 매개 질환"은 항체 및 세포 면역에 의해 지속되는 만성 염증성 질환을 지칭한다. 면역 매개 질환은 예를 들어, 천식, 알레르기, 관절염(예를 들어, 류마티스 관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척추염), 소아 관절염, 염증성 장 질환(예를 들어, 궤양성 대장염 및 크론병), 내분비 병(예를 들어, 제 1 형 당뇨병 및 그레이브스 병), 신경 퇴행성 질환(예를 들어, 다발성 경화증(MS)), 자폐 스펙트럼 장애, 우울증, 알츠하이머 병, 길랭-바레 증후군, 강박 장애, 시신경염, 망막 변성, 안구건조 증후군 DES, 쇼그렌 증후군, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 파킨슨병, 헌팅턴병, 길랭-바레 증후군, 중증 근무력증 및 만성 특발성 탈수초병(CID), 혈관 질환(예를 들어, 자가면역성 청력 상실, 전신성 혈관염, 및 죽상 동맥 경화증) 및 피부 질환(예를 들어, 여드름 심상성 피부 근염, 천포창, 전신성 홍반성 낭창(SLE), 원반형 에르테마토소스성 루푸스, 피부 경화증, 건선, 플라크 건선, 혈관염, 백반증 및 탈모증), 하시모토 갑상선염, 악성 빈혈, 쿠싱병, 애디슨병, 만성 활동성 간염, 다낭성 난소 증후군(PCOS), 체강 질병, 천포창, 이식 거부(동종 이식 거부), 이식편대숙주병(GVDH)을 포함하지만, 이들에 제한되지 않는다.

[1328] 본원에 사용된 용어 "암"은 예를 들어, 혈액암, 백혈병 및 림프종, T-ALL, 거대 B 세포 림프종, 암종과 같은 고형 암 및 육종을 포함하여, 포유 동물, 예를 들어 인간에게서 발견되는 모든 유형의 암, 종양 또는 악성 종양을 의미한다. 예시적인 암은 혈액암, 뇌암, 신경아교종, 교모세포종, 신경모세포종, 전립선암, 결장직장암, 췌장암, 자궁경부암, 위암, 난소암, 폐암 및 두부암을 포함한다. 예시적인 암은 갑상선, 내분비계, 뇌, 유방, 자궁 경부, 결장, 두경부, 간, 신장, 폐, 비소세포 폐, 흑색종, 중피종, 난소, 육종, 위, 자궁, 수모세포종, 결장직장암, 췌장암을 포함한다. 추가 예에는 음경, 피부-비흑색종, 항문, 간담도, 식도, 자궁 육종, 위장 간질종양, 타액선, 말초 신경계, 연조직 육종, 뼈, 신장, 골수 증식성 암종, 갑상선 암종, 담관암, 췌장 선암, 피부 흑색 종, 결장 선암종, 직장 선암종, 위 선암종, 식도 암종, 두경부 편평 세포 암종, 유방 침습성 암종, 폐 선암종, 폐 편평 세포 암종, 호지킨 병, 비-호지킨 림프종, 다발성 골수종, 신경 모세포종, 신경교종, 다형성 교모세포종, 난소암, 횡문근 육종, 원발성 혈소판증, 원발성 거대 글로불린 혈증, 원발성 뇌종양, 암, 악성 췌장염증, 악성 유암종, 방광암, 전암성 피부병변, 고환암, 림프종, 갑상선암, 신경 모세포종, 식도암, 비뇨생식기암, 악성 고칼슘혈증, 자궁 내막암, 부신피질 암, 내분비 또는 외분비 췌장의 암종, 갑상선 수질암, 수질 갑상선 암종, 흑색종, 결장 직장암, 유두 갑상선암, 간세포 암종, 전이성 평활근육종, 윤활막 육종, 미분화 다형성 육종, 원형 세포 지방 육종, 또는 전립선 암이 포함된다.

[1329] 용도의 특정 실시 예에서, 질병 또는 장애는 염증성 장 질환, 건선, 백반증, 아토피성 피부염, 전신성 홍반성 낭창, 천식, 당뇨병성 신장병증, 만성 골수성 백혈병(CML), 본태성 혈소판 감소증(ET), 베라 진성 다혈구증(PV), 골수 섬유증(MF), 유방암 및 난소암으로부터 선택된다.

[1330] 동위 원소 표지된 화합물 또한 본 개시내용의 범위 내에 있다. 본원에 사용된 "동위 원소 표지된 화합물"은 각각 본원에 기재된 바와 같은 약학적 염 및 이의 프로드러그를 포함하는 현재 개시된 화합물을 의미하며, 여기서 하나 이상의 원자는 일반적으로 자연에서 발견되는 원자 질량 또는 질량 번호와 상이한 원자 질량 또는 질량 번호를 갖는 원자로 대체된다. 현재 개시된 화합물에 혼입될 수 있는 동위 원소의 예는 ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, 및 ^{36}Cl와 같은 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위 원소를 각각 포함한다.

[1331] 현재 개시된 화합물을 동위 원소 표지함으로써, 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 분석에 유용할 수 있다. 삼중수소화(^{3}H) 및 탄소-14(^{14}C) 표지된 화합물은 제조 용이성과 검출 가능성 때문에 특히 바람직하다. 또한, 중수소(^{2}H)와 같은 더 무거운 동위 원소로의 치환은 더 큰 대사 안정성, 예를 들어 생체 내 반감기 증가 또는 투여량 감소 조건으로 인한 특정 치료 이점을 제공할 수 있으며, 따라서 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 약학적 염, 에스테르 및 이의 프로드러그를 포함하여 현재 개시된 동위 원소 표지된 화합물은 당 업계에 공지된 임의의

수단에 의해 제조될 수 있다.

[1332] 또한, 일반적으로 풍부한 수소(^{1}H)를 중수소와 같은 더 무거운 동위 원소로 대체하면, 예를 들어 개선된 흡수, 분포, 대사 및/또는 배설(ADME) 특성으로 인한 특정 치료 이점을 제공하여, 개선된 효능, 안전성 및/또는 내약성을 갖는 약물을 생성할 수 있다. 일반적으로, 풍부한 ^{12}C를 ^{13}C로 대체하여 이익을 얻을 수도 있다.(WO 2007/005643, WO 2007/005644, WO 2007/016361 및 WO 2007/016431 참조.)

[1333] 현재 개시된 화합물의 입체 이성질체(예를 들어, 시스 및 트랜스 이성질체) 및 모든 광학 이성질체(예를 들어, R 및 S 거울상 이성질체) 뿐만 아니라, 이러한 이성질체의 라세미, 부분 입체 이성질체 및 기타 혼합물은 본 개시 내용의 범위 내에 있다.

[1334] 본 발명의 화합물은 제조 후, 바람직하게는 단리 및 정제되어, 95 중량% 이상("실질적으로 순수한")을 함유하는 조성물을 수득한 후, 여기에 기재된 바와 같이 사용되거나 제형화된다. 특정 실시 예에서, 본 발명의 화합물은 99% 순도 이상이다. 본 발명의 화합물의 용매화물 및 다형체도 본원에서 고려된다. 본 발명의 화합물의 용매화물은 예를 들어, 수화물을 포함한다.

[1335] 임의의 적절한 투여 경로, 예를 들어 비경구, 정맥내, 피하, 근육내, 심실내, 체내, 복강내, 직장 또는 경구 투여가 사용될 수 있다. 특정 환자에 대한 가장 적합한 투여 수단은 치료되는 질병 또는 병태의 성질 및 중증도 또는 사용되는 요법의 성질 및 활성 화합물의 성질에 따라 달라질 것이다.

[1336] 경구 투여를 위한 고체 제형은 캡슐, 정제, 알약, 분말 및 과립을 포함한다. 이러한 고체 제형에서, 본원에 기재된 화합물 또는 이의 유도체는 적어도 하나의 불활성 통상적인 부형제(또는 담체), 예를 들어 시트르산 나트륨 또는 인산이칼슘, 또는 (i)충전제 또는 증량제, 예를 들어 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 규산, (ii)결합제, 예를 들어 카르복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로스 및 아카시아, (iii)보습제, 예를 들어 글리세롤, (iv)붕해제, 예를 들어, 한천, 탄산 칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 복합 규산염 및 탄산나트륨, (v)용액 지연제, 예를 들어 파라핀, (vi)흡수 촉진제, 예를 들어 4차 암모늄 화합물, (vii)습윤제, 예를 들어 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트, (viii)흡착제, 예를 들어 카올린 및 벤토나이트, 및 (ix)윤활제, 예를 들어 활석, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트, 또는 이들의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 알약의 경우, 제형은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토스 또는 유당 및 고 분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질 충전 젤라틴 캡슐의 충전제로 사용될 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 알약 및 과립과 같은 고체 제형은 장용 코팅 및 당 업계에 공지된 다른 코팅과 같은 외피로 제조될 수 있다.

[1337] 경구 투여를 위한 액체 제형은 약제학적으로 허용되는 에멀젼, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 활성 화합물에 더하여, 액체 제형은 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 예를 들어, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일, 특히 면실유, 땅콩유, 옥수수 배아유, 올리브유, 피마자유, 참기름, 글리세롤, 테트라히드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르와 같은 유화제, 또는 이들 물질의 혼합물 등와 같은 당 업계에서 일반적으로 사용되는 불활성 희석제를 함유할 수 있다, 이러한 불활성 희석제 이외에, 조성물은 또한 습윤제, 유화제, 현탁제, 감미제, 향미제 또는 방향제와 같은 추가 제제를 포함할 수 있다.

[1338] 본 명세서에 개시된 물질, 조성물 및 성분은 개시된 방법 및 조성물의 생성물을 위해 사용될 수 있거나, 함께 사용될 수 있거나, 제조에 사용될 수 있거나, 그 생성물이다. 이들 물질의 조합, 서브세트, 상호 작용, 그룹 등이 개시될 때, 이들 화합물의 각각의 다양한 개별적 및 집합적 조합 및 치환에 대한 구체적인 참조는 명시적으로 개시되지 않을 수 있지만, 각각은 본원에서 구체적으로 고려되고 설명된다. 예를 들어, 방법이 개시되고 논의되고 방법에 포함된 다수의 분자에 가해질 수 있는 다수의 변형이 논의되는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 방법의 각각 및 모든 조합 및 치환, 그리고 가능한 변형이 구체적으로 고려된다. 마찬가지로, 이들의 임의의 서브세트 또는 조합도 구체적으로 고려되고 개시된다. 이러한 개념은 개시된 조성물을 사용하는 방법의 단계를 포함하지만, 이들에 제한되지 않는 본 개시 내용의 모든 측면에 적용된다. 따라서, 수행될 수 있는 다양한 추가 단계가 있는 경우, 이러한 추가 단계 각각은 개시된 방법의 임의의 특정 방법 단계 또는 방법 단계의 조합으로 수행될 수 있으며, 각각의 이러한 조합 또는 서브세트는 구체적으로 고려되며 개시된 것으로 간주되어야 하다.

[1339] 하기 실시예는 본 발명의 실시를 예시하기 위한 것이며, 어떤 방식으로든 제한하지 않음을 의미한다.

[1340] **실시예**

[1341] **약어들**

[1342] 메탄올: MeOH

[1343] 디클로로메탄: DCM

[1344] 석유 에테르: PE

[1345] 에틸 아세테이트: EtOAc

[1346] 아세토니트릴: ACN

[1347] 이소프로판올: IPA

[1348] 트리에틸아민: TEA

[1349] 수산화나트륨: NaOH

[1350] 프로필포스폰산 무수물: T_3P

[1351] 질소: N_2

[1352] 박층 크로마토그래피: TLC

[1353] 고성능 액체 크로마토그래피: HPLC

[1354] N,N-디이소프로필에틸아민: DIPEA

[1355] N,N-디메틸포름아미드: DMF

[1356] 4-메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드: TsCl

[1357] 실내 온도: RT/r.t.

[1358] 시간: hrs

[1359] 분취용 HPLC의 대표적인 방법: 유속 및 구배가 변경될 수 있다.

[1360] 분취용 HPLC에 대한 예시적인 방법이 아래에 제공된다.

[1361] 방법 A: NH4HCO3:

[1362] 컬럼: Gilson2-Xbrige C18 19*150mm, 5μm; 이동상: 물 중의 CH_3CN(0.1% NH_4HCO_3) 20% 내지 60%, 유속: 15ml/min.

[1363] 방법 B: TFA:

[1364] 컬럼: Waters-Xbridge C18 10*190mm, 5μm; 이동상: 물 중의 CH3CN(0.1% TFA) 15% 내지 40%, 유속: 15ml/min.

[1365] 방법 C: HCOOH:

[1366] 컬럼: Waters-Xbridge C18 10*190mm, 5μm; 이동상: 물 중의 CH3CN(0.1% 포름산) 15% 내지 40%, 유속: 15ml/min.

[1367] 방법 D: HCOOH:

[1368] 방법 E: NH4HCO3

[1369] 컬럼: Waters Xbridge ® Prep C18 OBDTM(5 마이크론, 19*150 mm); 이동상: 물 중의 CH3CN(10mM NH4HCO3) 20% 내지 60%, 유속: 20mL/분.

[1370] 컬럼: Waters SunFire ® Prep C18 OBDTMM(5 마이크론, 19*150 mm); 이동상: 물 중의 CH3CN(0.1% 포름산) 18% 내지 38%, 유속: 20ml/분.

[1371] 분석-HPLC의 대표적인 방법

[1372] 방법 1: 분석은 Agilent 1200_시리즈 HPLC-6120MS에서 수행되었다. 1.5mL/min의 유속을 갖는 6.5분의 실행 시간(run time)에서 UHPLC 롱 구배 등가(Long Gradient Equivalent) 물 중 5% 내지 95% 아세토니트릴(0.02 % NH_4OAc 함유). Waters XBridge C18 컬럼(18.5마이크론, 4.6*50mm)을 40℃의 온도에서 사용하였다.

[1373] 방법 2: 분석은 Agilent 1200_시리즈 HPLC-6120MS에서 수행되었다. 1.5mL/min의 유속을 갖는 6.5분의 실행 시간에서 UHPLC 롱 구배 등가 물 중 5% 내지 95% 아세토니트릴(0.1%_트리플루오로아세트산 함유). Waters XBridge C18 컬럼(18.5마이크론, 4.6*50mm)을 40℃의 온도에서 사용하였다.

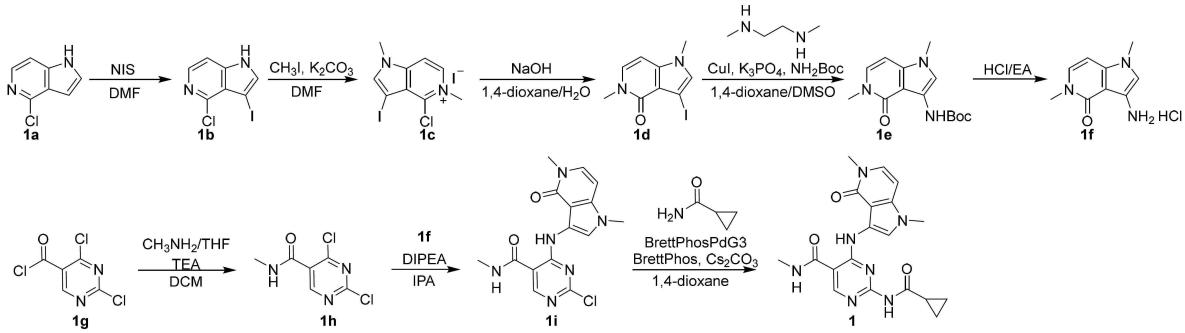
[1374] 방법 3: 분석은 Agilent 1260_시리즈 HPLC-6120MS에서 수행되었다. 0.5mL/min의 유속을 갖는 2.5분의 실행 시간에서 UHPLC 롱 구배 등가 5% 내지 95% 아세토니트릴(0.02% NH_4OAc 함유). diamonsil Plus C18 컬럼(18.5 마이크론, 4.6*30mm)을 40℃의 온도에서 사용하였다.

[1375] 방법 4: 분석은 Agilent 1260_시리즈 HPLC-6125C MS에서 수행되었다. 0.8mL/min의 유속을 갖는 6분의 실행 시간에서 UHPLC 롱 구배 등가 물 중 5% 내지 95% 아세토니트릴(0.1% FA 함유). Agilent ZORBAX SB-C18 컬럼(1.8 마이크론, 2.1*50mm)을 30℃의 온도에서 사용하였다.

[1376] 분취용 키랄 HPLC의 대표적인 방법:

[1377] Shimadzu LC-20A, Daicel Chiralpak IB N, 5μm, 4.6*250mm; 이동상: 헥산/EtOH/디에틸아민 = 80/20/0.3, 유속: 25mL/분.

[1378] **실시예 1**

[1379] 

[1380] **단계 1. 4-클로로-3-요오도-1H-피롤로[3,2-*c*]피리딘 (1b)**

[1381] DMF(350mL) 중의 4-클로로-1H-피롤로[**3,2-*c***]피리딘 **1a**(17.00g, 111.42mmol)의 혼합물에, NIS(37.60g, 167.12mmol)를 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 EtOAc(2L)로 희석하고, 염수(500mL*3)로 세척하였다. 분리된 유기층을 감압 하에 농축하여, 표제 화합물 **1b**(23.2g, 75% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (brs,1H), 8.10 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H).

[1382] **단계 2. 4-클로로-3-요오도-1,5-디메틸-1H-피롤로[3,2-*c*]피리딘-5-이움(ium) 요오드화물 (1c)**

[1383] DMF(20mL) 중의 **1b**(2g, 7.18mmol), K_2CO_3(2.97g, 21.55mmol) 및 CH_3I(5.10g, 35.91mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 후처리 없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS (방법 1) t_R = 1.78 min, m/z M^+ = 307.1.

[1384] **단계 3. 3-요오도-1,5-디메틸-1H-피롤로[3,2-*c*]피리딘-4(5H)-온(one) (1d)**

[1385] 화합물 **1c**를 물(10mL)과 1,4-디옥산(10mL)의 혼합물에 용해시켰다. 용액에 NaOH(1.44g, 35.93mmol)를 첨가하였다. 실온에서 6시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc(30mL*2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시킨 후 농축하여, 표제 화합물 **1d**(1.13g, 55% 수율)를 흑색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H),

3.56 (s, 3H).

[1386] **단계 4. *Tert*-부틸(1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-*c*]피리딘-3-일)카르바메이트 (1e)**

[1387] 1,4-디옥산/DMSO(2mL, v/v = 10/1) 중의 **1d**(1.13g, 3.92mmol), *tert*-부틸 카르바메이트(4.60g, 39.22mmol), *N*,*N*′-디메틸렌디아민(173mg, 1.96mmol), CuI(374mg, 1.96mmol), K_3PO_4(1.67g, 7.84mmol)를 N_2 하에 90℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 농축하고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(PE/EtOAc 1/10에서 1/1)로 정제하여, 표제 화합물 **1e**(400mg, 37% 수율)를 백색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

[1388] **단계 5. 3-아미노-1,5-디메틸-1H-피롤로[3,2-*c*]피리딘-4(5H)-온 염산염(one hydrochloride) (1f)**

[1389] 화합물 **1e**(279mg, 1mmol)를 EtOAc(5mL, 2M) 중의 HCl(g)의 용액에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 형성된 고체를 여과하였다. 필터 케이크를 건조시켜, 표제 화합물 **1f**(179mg, 82% 수율)를 백색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.22 (s, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.48 (s, 3H).

[1390] **단계 6. 2,4-디클로로-N-메틸피리미딘-5-카르복사미드 (1h)**

[1391] DCM(5mL) 중의 2,4-디클로로피리미딘-5-카르보닐 클로라이드 **1g**(500mg, 2.36mmol)의 용액에, TEA(478mg, 4.73mmol) 및 메틸아민(2.36mmol, 1.2mL, THF 중 2M)을 -70℃에서 순차적으로 첨가하였다. 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(20mL)으로 희석하고, 포화(sat.) $NaHCO_3$(20mL)로 세척하였다. 분리된 유기층을 염수(20mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 3/1)로 정제하여, 표제 화합물 **1h**(170mg, 35% 수율)를 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.07 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H).

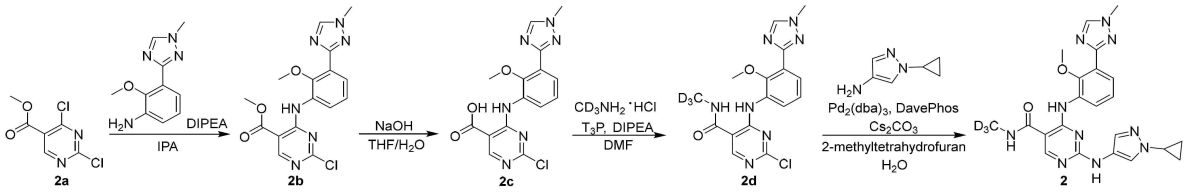
[1392] **단계 7. 2-클로로-4-((1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-*c*]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸피리미딘-5-카르복사미드 (1i)**

[1393] 화합물 **1f**(50mg, 0.23mmol), **1h**(58mg, 0.28mmol) 및 DIPEA(91mg, 0.70mmol)를 IPA(1mL)에 용해시켰다. 생성된 반응물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축하여 건조시켰다. 고체를 EtOAc(5mL)로 처리하였다. 형성된 고체를 여과하여 수집하고, 필터 케이크를 건조하여 표제 화합물 **1i**(51.5mg, 63% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.30 min, m/z $(M+H)^+$ = 347.2.

[1394] **단계 8. 2-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-*c*]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸피리미딘-5-카르복사미드 (1)**

[1395] 화합물 **1i**(50mg, 0.14mmol), 시클로프로판카르복사미드(61mg, 0.72mmol), BrettPhos(15mg, 0.02mmol), BrettPhos Pd G3(26mg, 0.02mmol) 및 Cs_2CO_3(94mg, 0.29mmol)을 1,4-디옥산(1mL)에 용해시켰다. 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 증발하여 건조시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC(Prep-HPLC)(방법 A)로 정제하여, 표제 화합물 **1**(22.5mg, 39% 수율)을 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.52 min, m/z $(M+H)^+$ = 396.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.82 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 8.46 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.80 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.20-2.17 (m, 1H), 0.93-0.83 (m, 4H).

[1396] **실시예 2**

[1397] 

[1398] **단계 1. 메틸 2-클로로-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 (2b)**

[1399] IPA(20mL) 중의 2-메톡시-3-(1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)아닐린(1.4g, 6.86mmol) 및 **2a**(1.42g, 6.86mmol)의 용액에, DIPEA(1.77g, 13.71mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 물(50mL)로 희석하고, EtOAc(50mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축하여 건조시켜서, 표제 화합물 **2b**(1.3g, 51% 수율)를 적색 오일로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz 1H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).

[1400] **단계 2. 2-클로로-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)피리미딘-5-카르복실산 (2c)**

[1401] 화합물 **2b**(1g, 2.67mmol) 및 NaOH(214mg, 5.34mmol)를 THF(8mL) 및 H_2O(4mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1 N HCl을 사용하여 pH = 2로 산성화하였다. 형성된 고체를 여과하고 필터 케이크를 건조하여, 표제 화합물 **2c**(840mg, 87% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.12 min, m/z $(M+H)^+$ = 361.1.

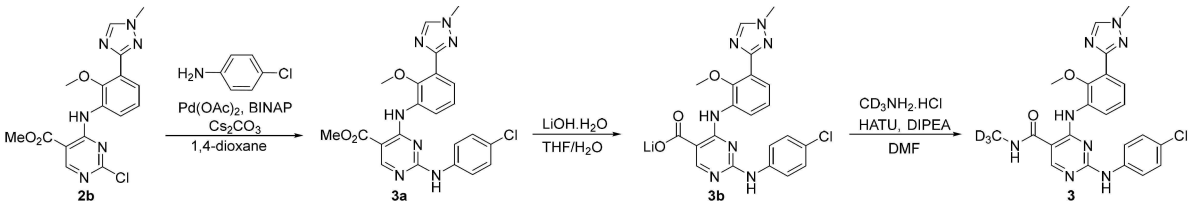
[1402] **단계 3. 2-클로로-4-[2-메톡시-3-(1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)아닐리노]-N-(트리듀테로메틸)피리미딘-5-카르복사미드 (2d)**

[1403] 화합물 **2c**(500mg, 1.39mmol), 메틸-d_3-아민 염산염(127mg, 1.80mmol), T_3P(716mg, 5.54mmol, DMF 중 50%) 및 DIPEA(1.32g, 4.16mmol)를 DMF(8mL)에 용해하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20% 수성 Na_2CO_3 용액으로 pH>8로 염기화하고, EtOAc(30mL*2)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(20mL) 및 염수(20mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축하여, 표제 화합물 **2d**(190mg, 36% 수율)를 황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.89 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.80 (s,3H).

[1404] **단계 4. 2-[(1-시클로프로필피라졸-4-일)아미노]-4-[2-메톡시-3-(1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)아닐리노]-N-(트리듀테로메틸)피리미딘-5-카르복사미드 (2)**

[1405] 화합물 **2d**(20mg, 0.53mmol), 1-시클로프로필피라졸-4-아민(20mg, 0.15mmol), DavePhos(5mg, 0.011mmol), Cs_2CO_3(35mg, 0.16mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$(5mg, 0.005mmol)을 2-메틸테트라하이드로푸란(1mL) 및 H_2O(0.5mL)의 혼합물에 용해시켰다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여, 표제 화합물 **2**(7mg, 28% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 1) t_R = 2.89 min, m/z $(M+H)^+$ = 464.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.77-11.60 (m, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.67-8.61 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.25 -8.23 (m, 1H), 7.95 -7.79 (m, 1H), 7.59-7.38 (m, 2H), 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.59 -3.50 (m, 1H), 1.00 -0.85 (m, 4H).

[1406] **실시예 3**

[1407] 

[1408] **단계 1. 메틸 2-((4-클로로페닐)아미노)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 (3a)**

[1409] 1,4-디옥산(1.2mL) 중의 **2b**(40mg, 0.108mmol), 4-클로로아닐린(15mg, 0.119mmol), Cs_2CO_3(70mg, 0.216mmol), BINAP(13.7mg, 0.022mmol) 및 $Pd(OAc)_2$(2.5mg, 0.011mmol)의 혼합물을 N_2 하에 85℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 셀라이트 패드를 통해 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 분취용 TLC(DCM/MeOH = 10/1)로 정제하여, 생성물 **3a**(15mg, 27% 수율)를 담황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.54 min, m/z $(M+H)^+$ = 466.2.

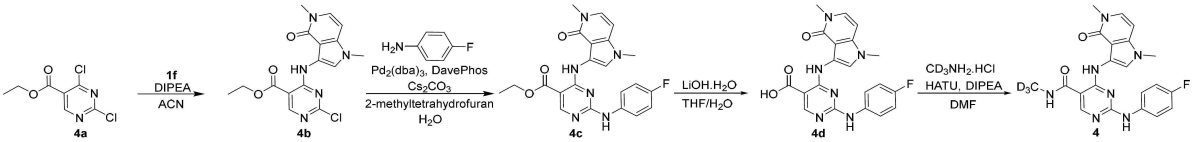
[1410] **단계 2. 리튬 2-((4-클로로페닐)아미노)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)피리미딘-5-카복실레이트 (3b)**

[1411] THF(0.6mL) 및 물(0.3mL) 중의 **3a**(15mg, 0.032mmol)의 교반된 혼합물에, 수산화리튬 일수화물(3mg, 0.064mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여, 조(crude) 생성물 **3b**(18mg, 주어진 수율)를 갈색-황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.24 min, m/z $(M+H)^+$ = 452.2.

[1412] **단계 3. 2-((4-클로로페닐)아미노)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-(메틸-d_3)피리미딘-5-카르복사미드 (3)**

[1413] DMF(1.0mL) 중의 **3b**(18mg, 0.04mmol)의 교반된 혼합물에, 메틸-d_3-아민 염산염(8.5mg, 0.12mmol), HATU(46mg, 0.12mmol) 및 DIPEA(31mg, 0.24mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여, 표제 생성물 **3**(3.4mg, 18% 수율)을 회백색(off-white) 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.56 min, m/z $(M+H)^+$ = 468.3. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.53 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.15-8.07 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).

[1414] **실시예 4**

[1415] 

[1416] **단계 1. 에틸 2-클로로-4-((1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-*c*]피리딘-3-일)아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 (4b)**

[1417] 화합물 **1f**(200mg, 0.94mmol), DIPEA(603mg, 4.68mmol) 및 에틸 2,4-디클로로피리미딘-5-카르복실레이트 **4a**(207mg, 0.94mmol)를 ACN(4mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 형성된 고체를 여과하였다. 필터 케이크를 건조시켜, 표제 화합물 **4b**(223mg, 66% 수율)를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.63 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.42-4.39 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.49 (s, 3H),1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[1418] **단계 2. 에틸 4-((1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-*c*]피리딘-3-일)아미노)-2-((4-플루오로페닐)아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 (4c)**

[1419] 황색 고체인 화합물 **4c**(184mg, 76% 수율)는 **4b**(200mg, 0.55mmol) 및 4-플루오로아닐린(92mg, 0.83mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 2**의 **단계 4**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.46 min, m/z $(M+H)^+$ = 437.2.

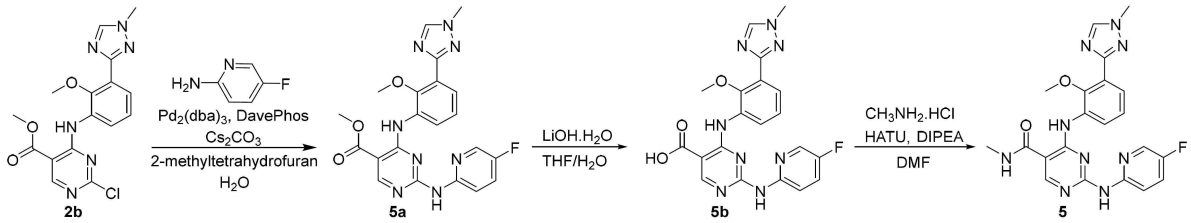
[1420] **단계 3. 4-((1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-*c*]피리딘-3-일)아미노)-2-((4-플루오로페닐)아미노)피리미딘-5-카르복실산 (4d)**

[1421] THF(5mL) 및 H_2O(2.5mL) 중의 **4c**(150mg, 0.34mmol) 및 $LiOH.H_2O$(29mg, 0.69mmol)의 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 1 M HCl을 사용하여 혼합물을 pH = 3으로 조정하고, EtOAc(50mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하여, **4d**(100mg, 71% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.98 min, m/z $(M+H)^+$ = 409.1.

[1422] **단계 4. 4-((1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-*c*]피리딘-3-일)아미노)-2-((4-플루오로페닐)아미노)-N-(메틸-d_3)피리미딘-5-카르복사미드 (4)**

[1423] 화합물 **4d**(30mg, 0.07mmol), 메틸-d_3-아민 염산염(21mg, 0.29mmol), HATU(84mg, 0.22mmol) 및 DIPEA(47mg, 0.37mmol)를 DMF(2mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반한 후, 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여, 표제 화합물 **4**(9.2mg, 29% 수율)를 얻었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.31 min, m/z $(M+H)^+$ = 425.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.80 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.68-7.64 (m, 3H), 7.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.45 (s, 3H).

[1424] **실시예 5**



[1425]

[1426] **단계 1. 메틸 2-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 (5a)**

[1427] 황색 고체인 화합물 **5a**(230mg, 95% 수율)는 **2b**(200mg, 0.53mmol) 및 5-플루오로피리딘-2-아민(60mg, 0.53mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 2**의 **단계 4**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.29 min, m/z $(M+H)^+$ = 451.1.

[1428] **단계 2. 2-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)피리미딘-5-카르복실산 (5b)**

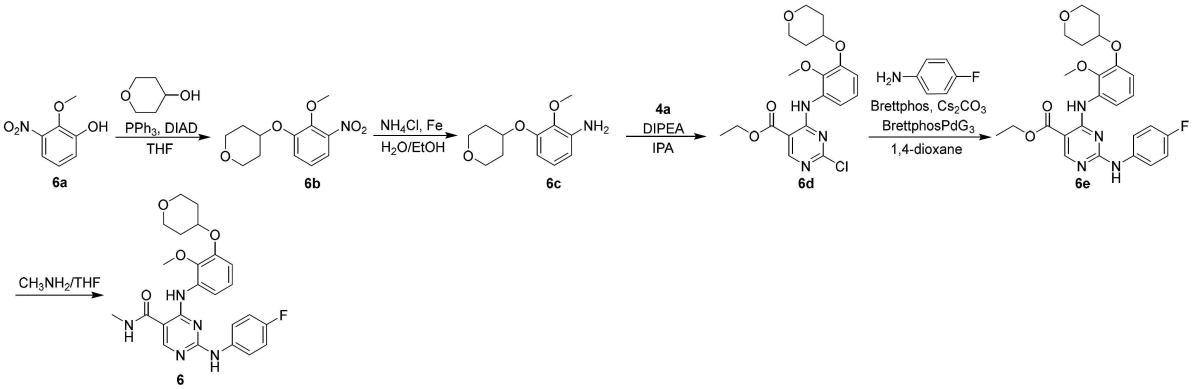
[1429] 황색 고체인 화합물 **5b**(222mg, 98% 수율)는 **5a**(230mg, 0.51mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 4**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.06 min, m/z $(M+H)^+$ = 437.1.

[1430] **단계 3. 2-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-메틸피리미딘-5-카르복사미드 (5)**

[1431] 백색 고체인 화합물 **5**(6mg, 12% 수율)는 **5b**(50mg, 0.11mmol) 및 $CH_3NH_2 \cdot HCl$(15mg, 0.22mmol)를 출발 물질로 하

여, **실시예 2**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.84 min, m/z $(M+H)^+$ = 450.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.23 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33-8.27 (m, 2H), 8.13-8.11 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.19 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 4.0, Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.01 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H).

[1432] **실시예 6**

[1433] 

[1434] **단계 1. 4-(2-메톡시-3-니트로페녹시)테트라히드로-2*H*-피란 (6b)**

[1435] THF(40mL) 중의 **6a**(2g, 11.82mmol), 테트라히드로피란-4-올(1.45g, 14.18mmol) 및 트리페닐포스핀(6.20g, 23.64mmol)의 용액에, DIAD(4.78g, 23.64mmol)을 0℃에서 적가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc(100mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 물(20mL*2) 및 염수(20mL)로 세척하였다. 분리된 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 5/1)로 정제하여, 표제 화합물 **6b**(1.79g, 60% 수율)를 황색 오일로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.38-7.35 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 1H), 4.49-4.45 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87-3.77 (m, 2H), 3.39-3.33 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.58-1.55 (m, 2H).

[1436] **단계 2. 2-메톡시-3-((테트라히드로-2*H*-피란-4-일)옥시)아닐린 (6c)**

[1437] 화합물 **6b**(1.25g, 4.93mmol), Fe 분말(1.38g, 24.68mmol) 및 NH_4Cl(1.31g, 24.68mmol)을 EtOH(5mL) 및 H_2O(5mL)의 혼합물에 용해시켰다. 반응 용액을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 여과하였다. 여과액을 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 5/1)로 정제하여, 표제 화합물 **6c**(450mg, 41% 수율)를 적색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.18 min, m/z $(M+H)^+$ = 224.1.

[1438] **단계 3. 에틸 2-클로로-4-((2-메톡시-3-((테트라히드로-2*H*-피란-4-일)옥시)페닐)아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 (6d)**

[1439] 백색 고체인 화합물 **6d**(80mg, 11% 수율)는 **6c**(400mg, 1.79mmol) 및 **4a**(475mg, 2.15mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 2**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.91 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.48-4.40 (m, 4H), 3.89-3.85 (m, 5H), 3.32-3.28 (m, 1H), 2.01-1.71 (m, 4H), 1.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[1440] **단계 4. 에틸 2-((4-플루오로페닐)아미노)-4-((2-메톡시-3-((테트라히드로-2*H*-피란-4-일)옥시)페닐)아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 (6e)**

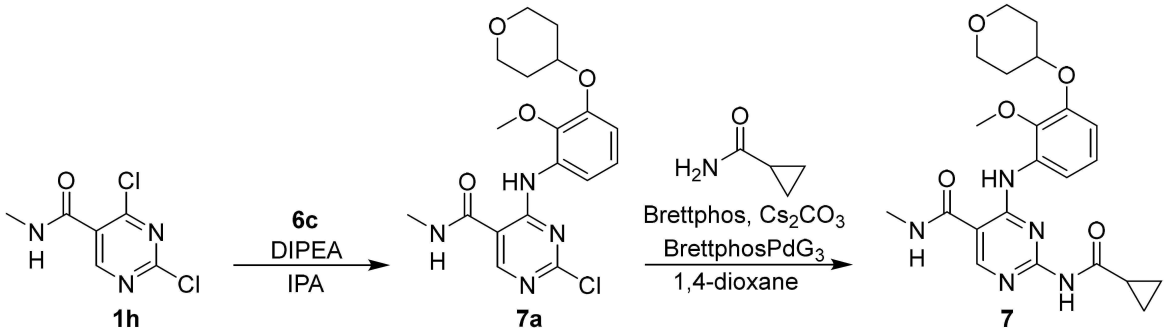
[1441] 백색 고체인 화합물 **6e**(57mg, 66% 수율)는 **6d**(80mg, 0.20mmol) 및 4-플루오로아닐린(33mg, 0.30mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 8**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.01 (brs, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.15 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.02 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.41-4.30 (m, 3H), 3.86-3.82 (m, 5H), 3.27-3.24

(m, 2H), 1.35-1.23 (m, 2H), 1.19-1.03 (m, 2H), 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[1442] **단계 5. 2-((4-플루오로페닐)아미노)-4-((2-메톡시-3-((테트라히드로-2*H*-피란-4-일)옥시)페닐)아미노)-N-메틸피리미딘-5-카르복사미드 (6)**

[1443] 메틸아민(2mL, THF 중 2M) 중의 **6e**(50mg, 0.10mmol)의 혼합물을 80℃에서 2일 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여, 화합물 **6**(6.5mg, 13% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.89 min, m/z $(M+H)^+$ = 468.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.46 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.68-7.66 (m, 2H), 7.12 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 3.87-3.84 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.30-3.23 (m, 2H), 2.79 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 1.81-1.78 (m, 4H).

[1444] **실시예 7**



[1445]

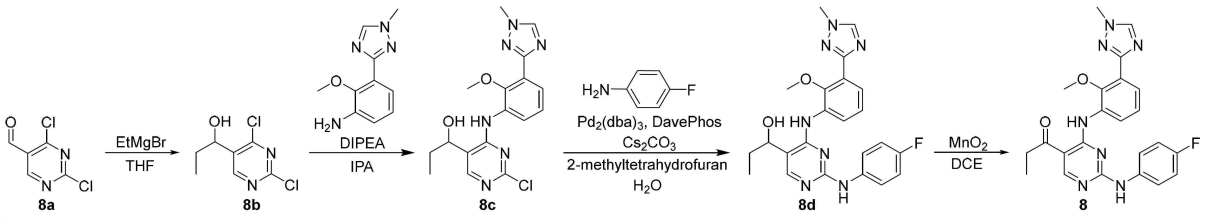
[1446] **단계 1. 2-클로로-4-((2-메톡시-3-((테트라히드로-2*H*-피란-4-일)옥시)페닐)아미노)-N-메틸피리미딘-5-카르복사미드 (7a)**

[1447] 백색 고체인 화합물 **7a**(50mg, 52% 수율)는 **1h**(50mg, 0.24mmol) 및 **6c**(65mg, 0.29mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 2**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.37 min, m/z $(M+H)^+$ = 393.1.

[1448] **단계 2. 2-(시클로프로판카르복사미도)-4-((2-메톡시-3-((테트라히드로-2*H*-피란-4-일)옥시)페닐)아미노)-N-메틸피리미딘-5-카르복사미드 (7)**

[1449] 백색 고체인 화합물 **7**(10mg, 18% 수율)은 **7a**(50mg, 0.12mmol) 및 시클로프로판카르복사미드(64mg, 0.64mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 8**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.11 min, m/z $(M+H)^+$ = 442.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.56 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.62 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 3.92-3.70 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.11-3.00 (m, 2H), 2.81 (t, J = 4.4 Hz, 3H), 2.33-2.32 (m, 1H), 2.15-2.13 (m, 4H), 0.87-0.82 (m, 4H).

[1450] **실시예 8**



[1451]

[1452] **단계 1. 1-(2,4-디클로로피리미딘-5-일)프로판-1-올 (8b)**

[1453] THF(7mL) 중의 **8a**(1g, 5.65mmol)의 용액에, EtMgBr(8mL, 8.48mmol, THF 중 1M)을 -55℃에서 첨가하였다. -55℃에서 4시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 1 N 수성 HCl로 켄칭하고(quenched) EtOAc(50mL*2)로 추출하였다.

합한 유기상을 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 50/1)로 정제하여, 표제 화합물 **8b**(256mg, 22% 수율)를 황색 오일로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 1H), 4.75-4.72 (m, 1H), 1.74-1.72 (m, 1H), 1.66-1.60 (m, 2H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1454] **단계 2. 1-(2-클로로-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)피리미딘-5-일)프로판-1-올 (8c)**

[1455] 황색 오일인 화합물 **8c**(50mg, 18% 수율)는 **8b**(150mg, 0.72mmol) 및 2-메톡시-3-(1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일) 아닐린(221mg, 1.09mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 2**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.38 min, m/z (M+H)$^+$ = 375.2.

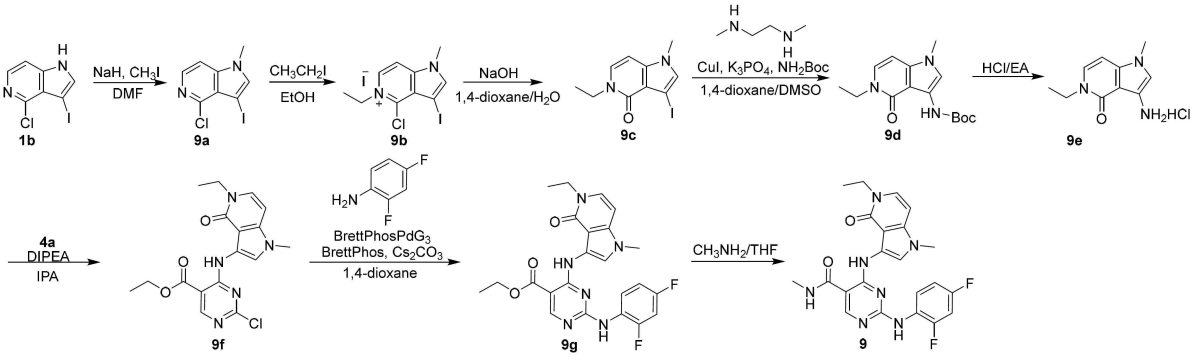
[1456] **단계 3. 1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)피리미딘-5-일)프로판-1-올 (8d))**

[1457] 황색 오일인 화합물 **8d**(50mg, 69% 수율)는 **8c**(60mg, 0.16mmol) 및 4-플루오로아닐린(35mg, 0.32mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 2**의 **단계 4**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.51 min, m/z (M+H)$^+$ = 450.5.

[1458] **단계 4. 1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)피리미딘-5-일)프로판-1-온 (8))**

[1459] 1,2-디클로로에탄(2mL) 중의 **8d**(30mg, 66.74mmol) 및 MnO_2(29.01mg, 0.33mmol)의 현탁 용액을 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 여과하였다. 필터 케이크를 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여, 화합물 **8**(3mg, 10% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 1) t_R = 2.32 min, m/z (M+H)$^+$ = 448.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.90 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.8 Hz, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.02 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1460] **실시예 9**

[1461] 

[1462] **단계 1. 4-클로로-3-요오도-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (9a)**

[1463] DMF(80mL) 중의 **1b**(15g, 53.86mmol)의 용액에, 수소화나트륨(2.48g, 64.64mmol, 광유 중 60%)을 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 이 온도에서 0.5시간 동안 교반한 후, 요오도메탄(6.88g, 48.48mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 교반하면서 물(200mL)에 부었다. 형성된 고체를 여과하여 수집하고, 필터 케이크를 건조하여, 표제 화합물 **9a**(11g, 70% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H).

[1464] **단계 2. 4-클로로-5-에틸-3-요오도-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-5-이움 요오드화물 (9b)**

[1465] 밀봉된 튜브에서 화합물 **9a**(5g, 17.09mmol) 및 C_2H_5I(10mL)를 EtOH(10mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 냉각하고, 농축하여 건조시켰다. 잔류물은

정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.48 min, m/z M^+ = 321.1.

[1466] **단계 3. 5-에틸-3-요오도-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 (9c)**

[1467] 갈색 고체인 화합물 **9c**(2.0g, 40% 수율)는 **9b**(5.4g, 16.79mmol) 및 NaOH(2.02g, 50.38mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.32 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.49 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.84 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H),1.12 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H).

[1468] **단계 4. *Tert*-부틸(5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)카르바메이트 (9d)**

[1469] 백색 고체인 화합물 **9d**(1.5g, 71% 수율)는 **9c**(2.19g, 7.25mmol) 및 *tert*-부틸 카르바메이트(8.49g, 72.49mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 4**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.92 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[1470] **단계 5. 3-아미노-5-에틸-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 염산염 (9e)**

[1471] 백색 고체인 화합물 **9e**(1.3g, 83% 수율)는 **9d**(2.0g, 6.86mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.21 (brs, 3H), 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.97 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[1472] **단계 6. 에틸 2-클로로-4-((5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 (9f)**

[1473] 백색 고체인 화합물 **9f**(160mg, 63% 수율)는 **9e**(130mg, 0.86mmol) 및 2,4-디클로로피리미딘-5-카르복실레이트(150mg, 0.86mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 2**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.40 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

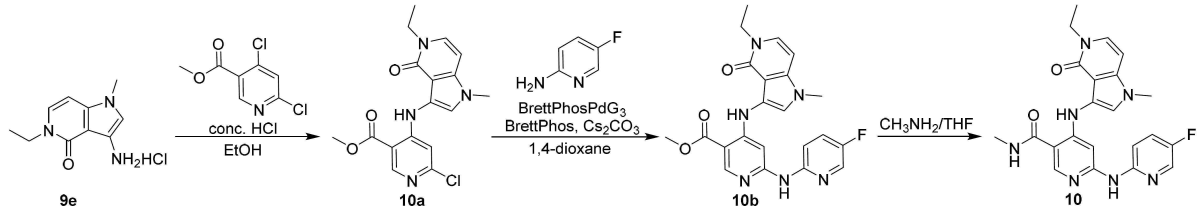
[1474] **단계 7. 에틸 2-((2,4-디플루오로페닐)아미노)-4-((5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 (9g)**

[1475] 황색 고체인 화합물 **9g**(30mg, 70% 수율)는 **9f**(50mg, 0.13mmol) 및 2,4-디플루오로아닐린(35mg, 0.26mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 8**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.57 min, m/z $(M+H)^+$ =469.3.

[1476] **단계 8. 2-((2,4-디플루오로페닐)아미노)-4-((5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸피리미딘-5-카르복사미드 (9)**

[1477] 황색 고체인 화합물 **9**(6mg, 18% 수율)는 **9g**(35mg, 0.07mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 6**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. 조 생성물을 분취용 HPLC(방법 C)로 정제하였다. LC-MS (방법 2) t_R = 3.10 min, m/z $(M+H)^+$ = 454.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.77 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.25-8.20 (m, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.43 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.93 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.77 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 1.20 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[1478] **실시예 10**



[1479]

[1480] **단계 1. 메틸 6-클로로-4-((5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)니코티네이트 (10a)**

[1481] 화합물 **9e**(100mg, 0.43mmol), 메틸 4,6-디클로로피리딘-3-카르복실레이트(136mg, 0.66mmol) 및 농축(conc.) HCl(0.1mL)을 EtOH(1mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 90℃에서 4시간 동안 교반하였다. 현탁액을 냉각시키고 여과하였다. 필터 케이크를 건조시켜, **10a**(120mg, 69% 수율)를 백색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.74 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.99-3.89 (m, 5H), 3.72 (s, 3H), 1.20 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

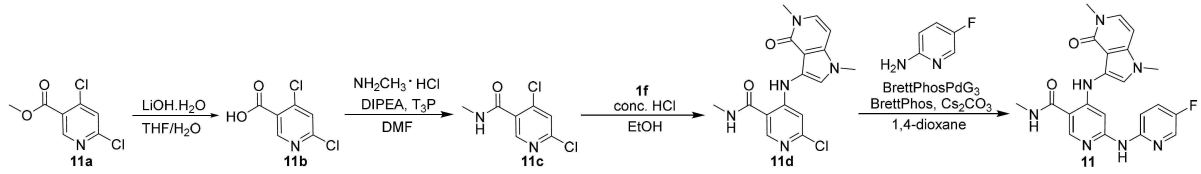
[1482] **단계 2. 메틸 4-((5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)니코티네이트 (10b)**

[1483] 황색 고체인 화합물 **10b**(61mg, 56% 수율)는 **10a**(100mg, 0.25mmol) 및 5-플루오로피리딘-2-아민(34mg, 0.30mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 8**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.88 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71-7.68 (m, 2H), 7.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.59 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[1484] **단계 3. 4-((5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드 (10)**

[1485] 백색 고체인 화합물 **10**(15mg, 30% 수율)은 **10b**(50mg, 0.11mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 6**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. 조 생성물을 분취용 HPLC(방법 C)로 정제하였다. LC-MS (방법 3) t_R = 3.26 min, m/z (M+H)$^+$ = 436.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.30-8.29 (m, 1H), 8.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.55 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.94 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.77 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[1486] **실시예 11**



[1487]

[1488] **단계 1. 4,6-디클로로니코틴산 (11b)**

[1489] 화합물 **11a**(10g, 48.54mmol) 및 LiOH.H_2O(6.12g, 145.61mmol)를 THF/H_2O(100mL, v/v = 1/1)에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl을 사용하여 pH < 7로 산성화하고, EtOAc(10mL*2)로 추출하였다. 합한 유기상을 농축하여, **11b**(9.2g, 99% 수율)를 백색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.95 (brs, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.93 (s, 1H).

[1490] **단계 2. 4,6-디클로로-N-메틸니코틴아미드 (11c)**

[1491] 화합물 **11b**(4.15g, 21.61mmol), 메틸아민 염산염(1.90g, 28.10mmol), DIPEA(11.17g, 86.46mmol) 및 T_3P(27.51g, 86.46mmol, DMF 중 50% 중량)를 DMF(20mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(60mL)로 희석하고, 염수(30mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 2/1)로 정제하여, **11c**(3.9g, 88% 수율)를 백색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.38 (brs, 1H), 3.03 (d, J = 4.4 Hz, 3H).

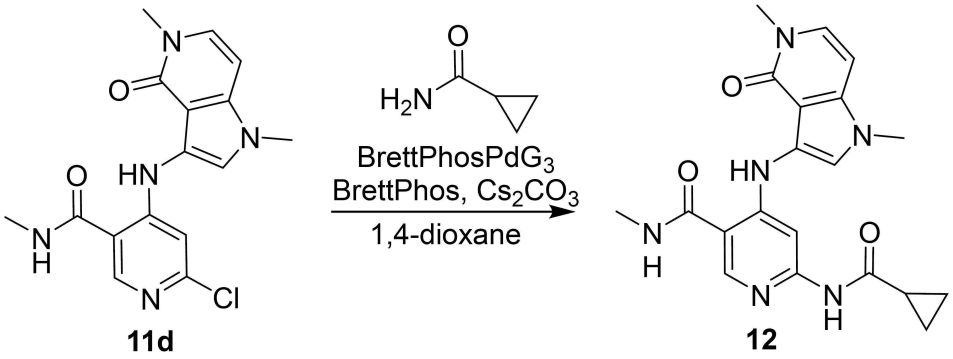
[1492] **단계 3. 6-클로로-4-((1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드 (11d)**

[1493] 화합물 **1f**(90mg, 0.51mmol), **11c**(156mg, 0.76mmol) 및 농축 HCl(0.2mL)을 EtOH(1mL)에 용해시키고, 생성된 반응 혼합물을 90℃에서 6시간 동안 교반하였다. 현탁액을 냉각시키고 여과하였다. 필터 케이크를 건조시켜, **11d**(100mg, 52% 수율)를 황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 8.68 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.79 (d, J = 3.6 Hz, 3H).

[1494] **단계 4. 4-((1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드 (11)**

[1495] 백색 고체인 화합물 **11**(9mg, 15% 수율)은 **11d**(50mg, 0.14mmol) 및 5-플루오로피리딘-2-아민(24mg, 0.21mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 8**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LCMS (방법 1) t_R = 3.01 min, m/z $(M+H)^+$ = 422.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.28-8.28 (m, 2H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 2.77 (d, J = 4.4 Hz, 3H).

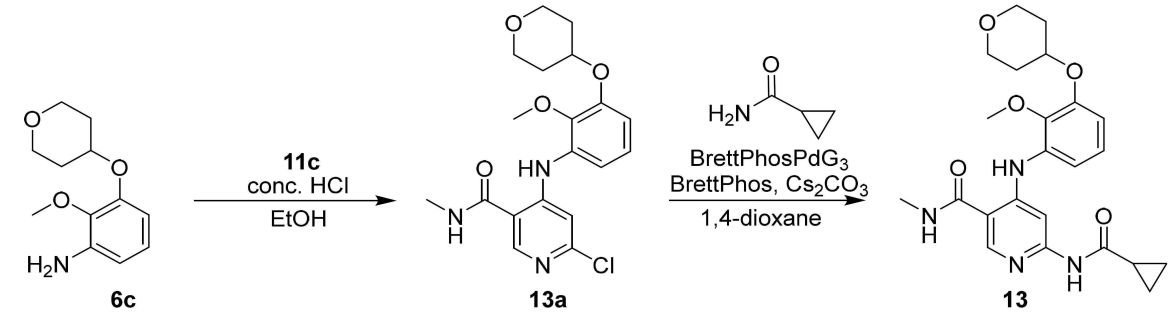
[1496] **실시예 12**

[1497] 

[1498] **단계 1. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드 (12)**

[1499] 백색 고체인 화합물 **12**(12.5mg, 22% 수율)는 **11d**(50mg, 0.14mmol) 및 시클로프로판카르복사미드(61mg. 0.72mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 8**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LCMS (방법 1) t_R = 3.01 min, m/z $(M+H)^+$ = 422.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.28-8.28 (m, 2H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 2.77 (d, J = 4.4 Hz, 3H).

[1500] **실시예 13**

[1501] 

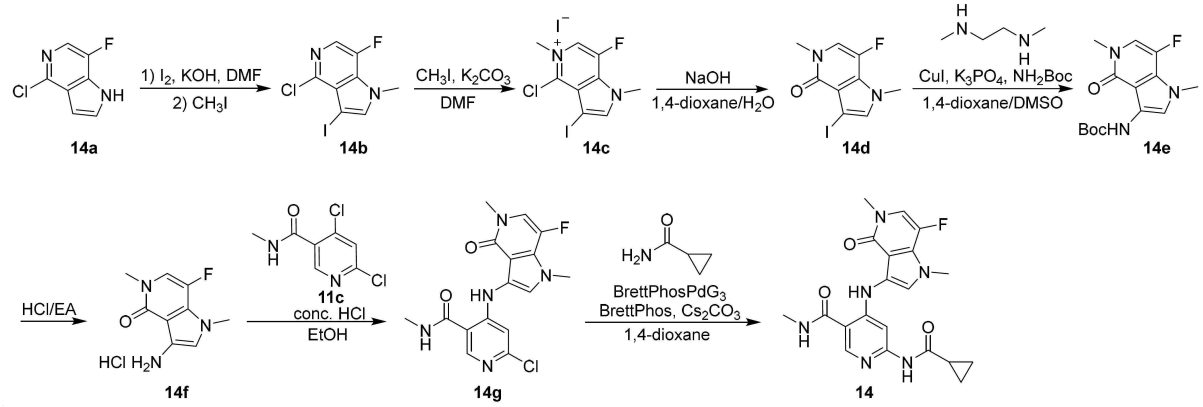
[1502] **단계 1. 6-클로로-4-((2-메톡시-3-((테트라히드로-2*H*-피란-4-일)옥시)페닐)아미노)-N-메틸니코틴아미드 (13a)**

[1503] 백색 고체인 화합물 **13a**(8.6mg, 35% 수율)는 **6c**(200mg, 0.90mmol) 및 **11c**(202mg, 0.99mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 10**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. (방법 3) t_R = 1.49 min, m/z $(M+H)^+$ = 392.3.

[1504] **단계 2. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((2-메톡시-3-((테트라히드로-2*H*-피란-4-일)옥시)페닐)아미노)-N-메틸니코틴아미드 (13)**

[1505] 백색 고체인 화합물 **13**(35mg, 45% 수율)은 **13a**(70mg, 0.18mmol) 및 시클로프로판카르복사미드(76mg, 0.90mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 8**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LCMS (방법 1) t_R = 3.24 min, m/z $(M+H)^+$ = 441.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.08-7.00 (m, 2H), 6.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.82 -3.80 (m, 5H), 3.30-3.24 (m, 2H), 2.78 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 1.98-1.95 (m, 2H), 1.79-1.77 (m, 2H), 1.68-1.60 (m, 2H), 0.78-0.75 (m, 4H).

[1506] **실시예 14**

[1507] 

[1508] **단계 1. 4-클로로-7-플루오로-3-요오도-1-메틸-1H-피롤로[3,2-*c*]피리딘 (14b)**

[1509] DMF(5mL) 중의 **14a**(450mg, 2.64mmol) 및 KOH(296mg, 5.28mmol)의 혼합물에, I_2(668mg, 2.64mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 이 온도에서 1시간 동안 교반한 후, CH_3I(418mg, 2.95mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 흑색 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(30mL)에 붓고, 형성된 고체를 여과하였다. 필터 케이크를 건조시켜, **14b**(550mg, 72% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.05 (s, 3H).

[1510] **단계 2. 4-클로로-7-플루오로-3-요오도-1,5-디메틸-1H-피롤로[3,2-*c*]피리딘-5-이움 요오다이드 (14c)**

[1511] 황색 고체인 화합물 **14c**(570mg, 주어진 수율)는 **14b**(550mg, 1.77mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 2**

의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.13 min, m/z M^+ = 325.1.

[1512] **단계 3. 7-플루오로-3-요오도-1,5-디메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 (14d)**

[1513] 황색 고체인 화합물 **14d**(460mg, 86% 수율)는 **14c**(570mg, 1.75mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (s,1H), 3.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.36 (s, 3H).

[1514] **단계 4. *Tert*-부틸(7-플루오로-1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)카르바메이트 (14e)**

[1515] 황색 고체인 화합물 **14e**(110mg, 50% 수율)는 **14d**(230mg, 0.75mmol) 및 *tert*-부틸 카르바메이트(880mg, 7.51mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 4**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.80(s, 3H), 3.38(s, 3H), 1.47 (s, 9H).

[1516] **단계 5. 3-아미노-7-플루오로-1,5-디메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 염산염 (14f)**

[1517] 백색 고체인 화합물 **14f**(80mg, 93% 수율)는 **14e**(110mg, 0.37mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.10 (brs, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.42 (s, 3H).

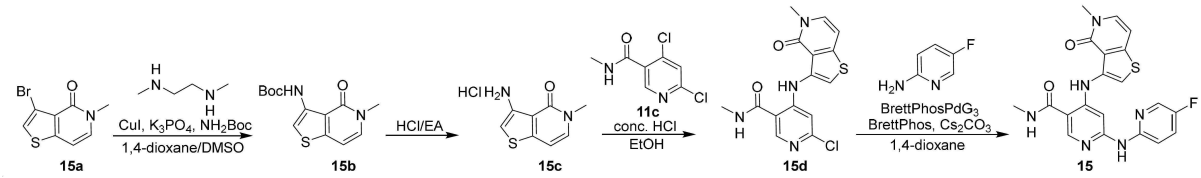
[1518] **단계 6. 6-클로로-4-((7-플루오로-1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드 (14g)**

[1519] 갈색 고체인 화합물 **14g**(68mg, 46% 수율)는 **14f**(80mg, 0.41mmol) 및 **11c**(126mg, 0.61mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 10**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.32 min, m/z $(M+H)^+$ = 364.3.

[1520] **단계 7. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((7-플루오로-1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드 (14)**

[1521] 백색 고체인 화합물 **14**(10mg, 18% 수율)는 **14g**(50mg, 0.14mmol) 및 시클로프로판카르복사미드(47mg, 0.55mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 8**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 2.69 min, m/z $(M+H)^+$ = 413.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.88 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.78 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.03-2.11 (m, 1H), 0.85-0.88 (m, 4H).

[1522] **실시예 15**

[1523] 

[1524] **단계 1. *Tert*-부틸(5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)카르바메이트 (15b)**

[1525] 백색 고체인 화합물 **15b**(92mg, 27% 수율)는 **15a**(300mg, 1.23mmol) 및 *tert*-부틸 카르바메이트(719mg, 6.14mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 4**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.88 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).

[1526] **단계 2. 3-아미노-5-메틸티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 염산염 (15c)**

[1527] 백색 고체인 화합물 **15c**(71mg, 주어진 수율)는 **15b**(59mg, 0.33mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LCMS (방법 3) t_R = 1.15min, m/z (M+H)$^+$ = 181.2.

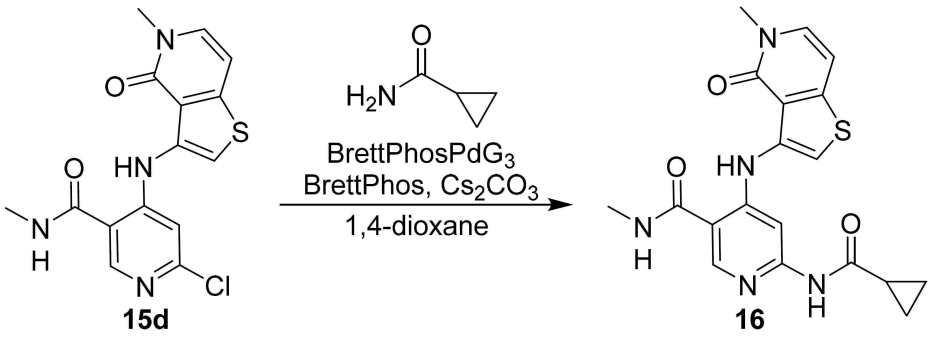
[1528] **단계 3. 6-클로로-N-메틸-4-((5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-*c*]피리딘-3-일)아미노)니코틴아미드 (15d)**

[1529] EtOH(2mL) 중의 **15c**(71mg, 0.33mmol) 및 **11c**(67mg, 0.33mmol), 그리고 농축 HCl(0.2mL)의 혼합물을 밤새 80℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 형성된 고체를 여과하고 필터 케이크를 건조하여, **15d**(60mg, 53% 수율)를 황색 고체로 얻었다.

[1530] **단계 4. 6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-메틸-4-((5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-*c*]피리딘-3-일)아미노)니코틴아미드 (15)**

[1531] 백색 고체인 화합물 **15**(5.6mg, 9% 수율)는 **15d**(50mg, 0.14mmol) 및 5-플루오로피리딘-2-아민(48mg, 0.43mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 8**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LCMS (방법 1) t_R = 3.34 min, m/z (M+H)$^+$ = 425.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.44 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.8, 3.6 Hz, 1H), 7.65 (td, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.77 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H).

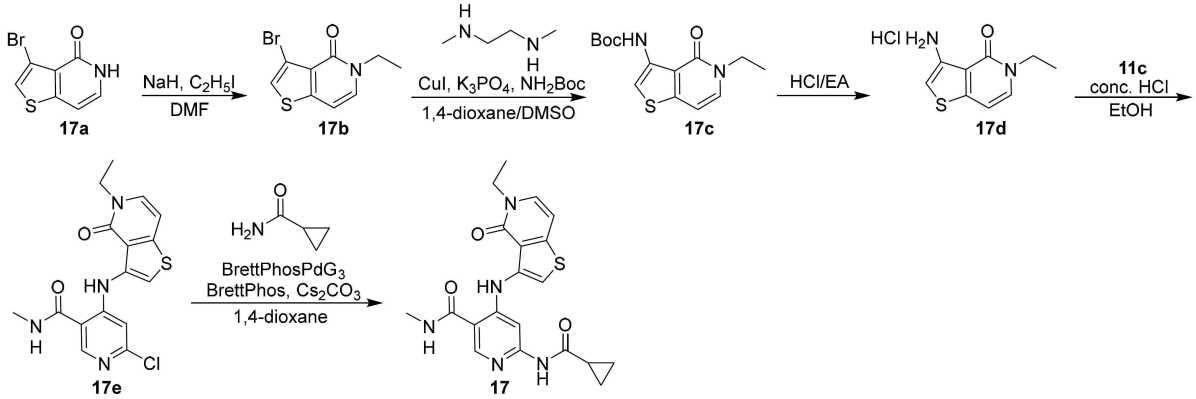
[1532] **실시예 16**

[1533] 

[1534] **단계 1. 6-(시클로프로판카르복사미도)-N-메틸-4-((5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-*c*]피리딘-3-일)아미노)니코틴아미드 (16)**

[1535] 백색 고체인 화합물 **16**(4mg, 7% 수율)은 **15d**(50mg, 0.14mmol) 및 시클로프로판카르복사미드(85mg, 0.61mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 8**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LCMS (방법 1) t_R = 3.07 min, m/z (M+H)$^+$ = 398.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.44 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.77 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.12-1.99 (m, 1H), 0.83-0.80 (m, 4H).

[1536] **실시예 17**

[1537] 

[1538] **단계 1. 3-브로모-5-에틸티에노[3,2-*c*]피리딘-4(5H)-온 (17b)**

[1539] DMF(10mL) 중의 **17a**(1g, 4.35mmol)의 용액에, NaH(150mg, 6.52mmol, 광유 중 60%)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 그 다음, CH_3CH_2I(813mg, 5.22mmol)를 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 물(30mL)에 붓고, EtOAc(50mL*2)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 증발시켰다. 조 생성물을 실리카겔 플래쉬 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 4/1)로 정제하여, **17b**(810mg, 72%)를 흑색 오일로 얻었다. LCMS (방법 3) t_R = 1.43 min, m/z $(M+H)^+$ = 260.1.

[1540] **단계 2. *Tert*-부틸(5-에틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-*c*]피리딘-3-일)카르바메이트 (17c)**

[1541] 황색 오일인 화합물 **17c**(500mg, 71% 수율)는 **17b**(620mg, 2.40mmol) 및 *tert*-부틸 카르바메이트(2.81g, 24.02mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 4**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LCMS (방법 3) t_R = 1.70 min, m/z $(M+H)^+$ = 295.3.

[1542] **단계 3. 3-아미노-5-에틸티에노[3,2-*c*]피리딘-4(5H)-온 염산염 (17d)**

[1543] 황색 고체인 화합물 **17d**(390mg, 주어진 수율)는 **17c**(500mg, 1.7mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LCMS (방법 3) t_R = 1.31 min, m/z $(M+H)^+$ = 195.1.

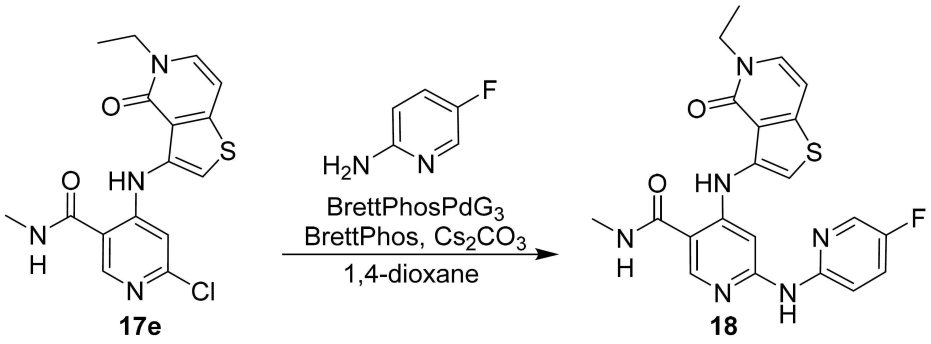
[1544] **단계 4. 6-클로로-4-((5-에틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-*c*]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드 (17e)**

[1545] 갈색 고체인 화합물 **17e**(160mg, 43% 수율)는 **17d**(200mg, 1.03mmol) 및 **11c**(316mg, 1.54mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 10**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LCMS (방법 3) t_R = 1.31 min, m/z $(M+H)^+$ = 363.0.

[1546] **단계 5. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-에틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-*c*]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드 (17)**

[1547] 백색 고체인 화합물 **17**(18mg, 26% 수율)은 **17e**(60mg, 0.17mmol) 및 시클로프로판카르복사미드(28mg, 0.33mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 8**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LCMS (방법 1) t_R = 3.28 min, m/z $(M+H)^+$ = 412.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.45 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.02 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.80 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.27 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.85-0.82 (m, 4H).

[1548] **실시예 18**

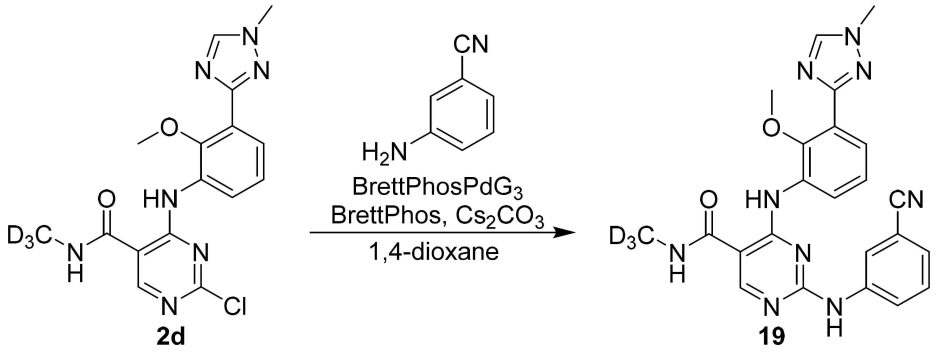
[1549] 

[1550] **단계 1. 4-((5-에틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-*c*]피리딘-3-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드 (18)**

[1551] 백색 고체인 화합물 **18**(3.5mg, 5% 수율)은 **17e**(60mg, 0.17mmol) 및 5-플루오로피리딘-2-아민(37mg, 0.33mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 8**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LCMS (방법 1) t_R = 2.99

min, m/z $(M+H)^+$ =439.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.46 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.79-7.61 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 6.92 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.04 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.81 (d, J = 4.4 Hz, 3H),1.29 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[1552] **실시예 19**

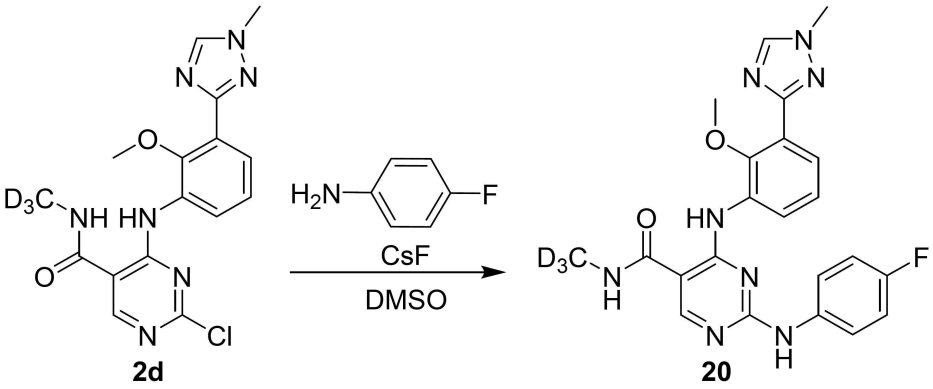


[1553]

[1554] **단계 1. 2-(3-시아노아닐리노)-4-[2-메톡시-3-(1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)아닐리노]-N-(트리듀테리오메틸)피리미딘-5-카르복사미드 (19)**

[1555] 백색 고체인 화합물 **19**(8.6mg, 35% 수율)는 **2d**(20mg, 0.05mmol) 및 3-아미노벤조니트릴(7mg, 0.05mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 8**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LCMS (방법 2) t_R = 4.10 min, m/z $(M+H)^+$ = 459.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.82 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.55-8.51 (m, 3H), 8.27 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54-7.42 (m, 3H), 7.22 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

[1556] **실시예 20**

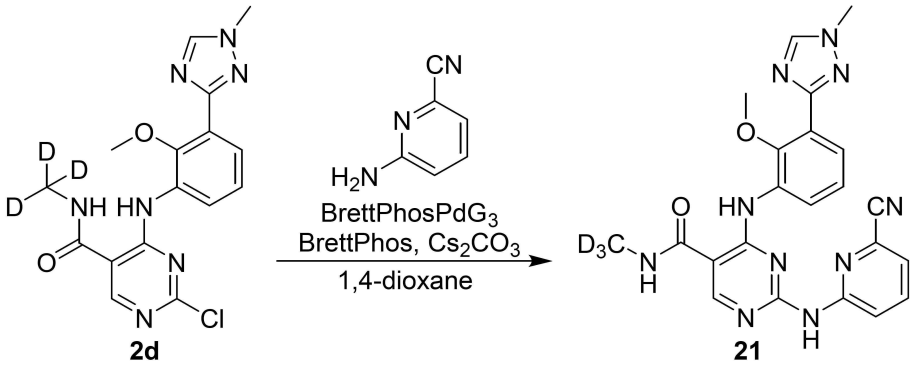


[1557]

[1558] **단계 1. 2-(4-플루오로아닐리노)-4-[2-메톡시-3-(1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)아닐리노]-N-(트리듀테리오메틸)피리미딘-5-카르복사미드 (20)**

[1559] 화합물 **2d**(50mg, 0.13mmol), 4-플루오로아닐린(15mg, 0.13mmol) 및 CsF(18mg, 0.26mmol)를 DMSO(1mL)에 용해시켰다. 반응물을 60℃에서 3일 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, H_2O(5mL)로 희석하고, EtOAc(5mL)로 추출하였다. 유기층을 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여, **20**(1.4mg, 2% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LCMS (방법 1) t_R = 3.77 min, m/z $(M+H)^+$ = 452.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.78 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 9.2, 4.4 Hz, 1H), 7.17-7.12 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

[1560] **실시예 21**

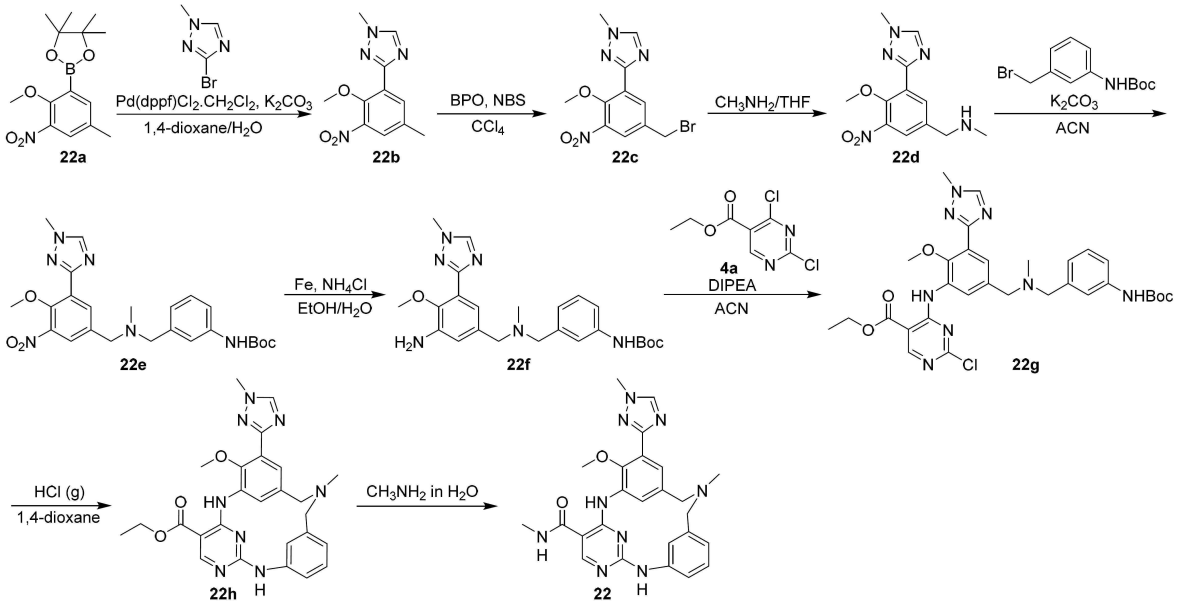


[1561]

[1562] **단계 1. 2-[(6-시아노-2-피리딜)아미노]-4-[2-메톡시-3-(1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)아닐리노]-N-(트리듀테리오메틸)피리미딘-5-카르복사미드 (21)**

[1563] 백색 고체인 화합물 **21**(3.4mg, 7% 수율)은 **2d**(40mg, 0.1mmol) 및 6-아미노피콜리노니트릴(25mg, 0.21mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 8**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LCMS (방법 1) t_R = 3.44 min, m/z $(M+H)^+$ = 460.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.82 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

[1564] **실시예 22**



[1565]

[1566] **단계 1. 3-(2-메톡시-5-메틸-3-니트로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸 (22b)**

[1567] 화합물 **22a**(15.49g, 52.84mmol), 3-브로모-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸(9.42g, 58.13mmol), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$(2.16g, 2.64mmol) 및 K_2CO_3(21.88g, 158.53mmol)을 1,4-디옥산(160mL) 및 H_2O(16mL)에 혼합하였다. 상기 반응물을 110℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20mL)로 희석하고, EtOAc(30mL*2)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc 3/1 내지 EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 **22b**(8.3g, 63% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

[1568] **단계 2. 3-(5-(브로모메틸)-2-메톡시-3-니트로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸 (22c)**

[1569] CCl_4(20mL) 중의 **22b**(2.0g, 8.06mmol)의 혼합물에, BPO(199mg, 3.22mmol) 및 NBS(1.58g, 8.86mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 조사(照射)하였다(irradiated). 혼합물을 H_2O(50mL)로 희석하고, DCM(100mL*3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 2/1)로 정제하여, 표제 화합물 **22c**(1.1g, 42% 수율)를 황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.95 (s, 3H).

[1570] **단계 3. 1-(4-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-니트로페닐)-N-메틸메탄아민 (22d)**

[1571] 화합물 **22c**(1.32g, 4.04mmol)를 THF(2.0M, 20mL) 중의 메탄아민 용액에 용해시키고 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 10/1)로 정제하여, 표제 화합물 **22d**(500mg, 45% 수율)를 황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 2.47 (s, 3H).

[1572] **단계 4. *Tert*-부틸(3-(((4-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-니트로벤질)(메틸)아미노)메틸)페닐)카르바메이트 (22e)**

[1573] 화합물 **22d**(128mg, 0.46mmol), *tert*-부틸(3-(브로모메틸)페닐)카르바메이트(139mg, 0.48mmol) 및 K_2CO_3(191mg, 1.38mmol)을 ACN(3mL)에 용해시켰다. 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 2/1)로 정제하여, 표제 화합물 **22e**(160mg, 72% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R= 1.67 min, m/z $(M+H)^+$ = 483.3.

[1574] **단계 5. *Tert*-부틸(3-(((3-아미노-4-메톡시-5-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)(메틸)아미노)메틸)페닐)카르바메이트 (22f)**

[1575] 황색 고체인 화합물 **22f**(135mg, 90% 수율)는 **22e**(160mg, 0.33mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 6**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.49 min, m/z $(M+H)^+$ = 453.3.

[1576] **단계 6. 에틸 4-((5-(((3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)벤질)(메틸)아미노)메틸)-2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-2-클로로피리미딘-5-카르복실레이트 (22g)**

[1577] ACN(3mL) 중의 **22f**(156mg, 0.35mmol), 에틸 2,4-디클로로피리미딘-5-카르복실레이트(80mg, 0.36mmol) 및 DIPEA(89mg, 0.69mmol)의 혼합물을 85℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 30/1)로 정제하여, **22g**(144mg, 66% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.77 min, m/z $(M+H)^+$ = 637.6.

[1578] **단계 7. 에틸 10-메톡시-15-메틸-11-(1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-2,4,8,15,23-펜타자테트라시클로[15.3.1.13,7.19,13]트리코사-1(21),3(23),4,6,9,11,13(22),17,19-노나엔-6-카르복실레이트 (22h)**

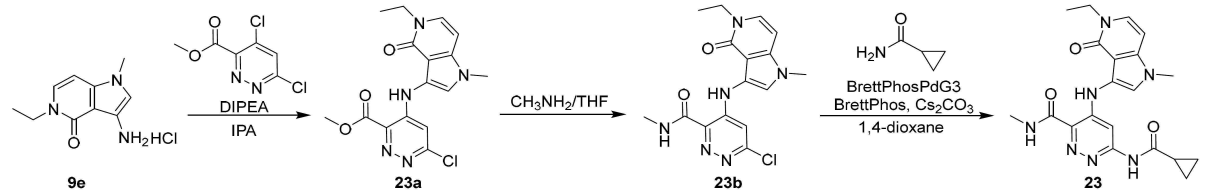
[1579] 화합물 **22g**(124mg, 0.19mmol)을 1,4-디옥산(40mL, 2.0M) 중의 HCl(g)의 용액에 용해시켰다. 상기 반응물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여, 표제 화합물 **22h**(120mg, 순도 40%, 46% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.56 min, m/z $(M+H)^+$ = 501.5.

[1580] **단계 8. 10-메톡시-*N*,15-디메틸-11-(1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-2,4,8,15,23-펜타자테트라시클로[15.3.1.13,7.19,13]트리코사-1(21),3(23),4,6,9,11,13(22),17,19-노나엔-6-카르복사미드 (22)**

[1581] **22h**(120mg, 0.24mmol) 및 메탄아민(18mL, 물 중 40%)의 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여, 표제 화합물 **22**(11mg, 9% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.53 min, m/z $(M+H)^+$ = 486.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.70 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.47-8.44 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.94 (s,

3H), 3.78 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.80 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.40 (s, 3H).

[1582] **실시예 23**

[1583] 

[1584] **단계 1. 메틸 6-클로로-4-((5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)피리다진-3-카르복실레이트 (23a)**

[1585] 황색 고체인 화합물 **23a**(120mg, 50% 수율)는 **9e**(150mg, 0.66mmol) 및 메틸 4,6-디클로로피리다진-3-카르복실레이트(136mg, 0.66mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 2**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.22 min, m/z $(M+H)^+$ = 362.1.

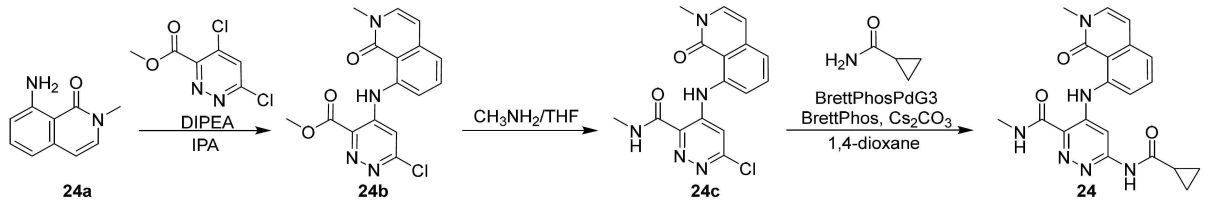
[1586] **단계 2. 6-클로로-4-((5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸피리다진-3-카르복사미드 (23b)**

[1587] 화합물 **23a**(100mg, 0.28mmol)를 메탄아민(5mL, THF 중 2M) 용액에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(5mL)로 세척하고, EtOAc(10mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축하여, 표제 화합물 **23b**(80mg, 80% 수율)를 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.25 min, m/z $(M+H)^+$ = 361.1.

[1588] **단계 3. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸피리다진-3-카르복사미드 (23)**

[1589] 담황색 고체인 화합물 **23**(4.2mg, 19% 수율)은 **23b**(20mg, 0.06mmol) 및 시클로프로판카르복사미드(24mg, 0.28mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 8**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.12 min, m/z $(M+H)^+$ = 410.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.28-11.26 (m, 2H), 8.98 (s, 1H), 8.09-8.07 (m, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.58-6.55 (m, 1H), 3.92 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.85 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.11-2.08 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95-0.73 (m, 4H).

[1590] **실시예 24**

[1591] 

[1592] **단계 1. 메틸 6-클로로-4-((2-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-8-일)아미노)피리다진-3-카르복실레이트 (24b)**

[1593] 황색 고체인 화합물 **24b**(100mg, 21% 수율)는 **24a**(240mg, 1.38mmol) 및 메틸 4,6-디클로로피리다진-3-카르복실레이트(342mg, 1.65mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 2**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.39 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 2.0, 6.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.50 (s, 3H).

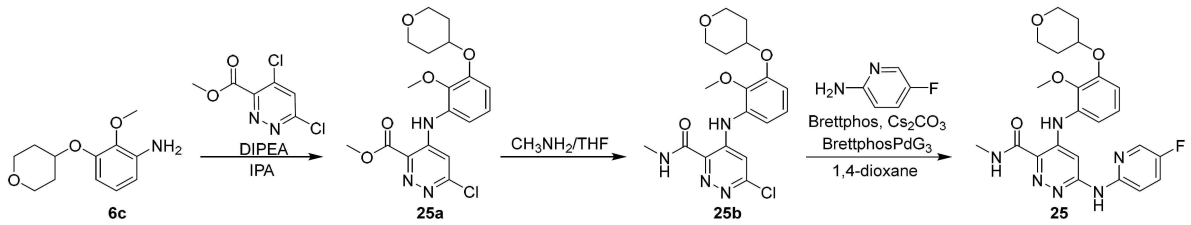
[1594] **단계 2. 6-클로로-N-메틸-4-((2-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-8-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드 (24c)**

[1595] 황색 고체인 화합물 **24c**(100mg, 63% 수율, 50% 순도)는 **24b**(80mg, 0.23mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 23**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.39 min, m/z $(M+H)^+$ = 344.8.

[1596] **단계 3. 6-(시클로프로판카르복사미도)-N-메틸-4-((2-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-8-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드 (24)**

[1597] 황색 고체인 화합물 **24**(11.6mg, 20% 수율)는 **24c**(50mg, 0.15mmol) 및 시클로프로판카르복사미드(25mg, 0.29mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 8**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.64 min, m/z $(M+H)^+$ = 393.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.40 (s, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.95-8.92 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.85 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.09-2.05 (m, 1H), 0.87-0.80 (m, 4H).

[1598] **실시예 25**

[1599] 

[1600] **단계 1. 메틸 6-클로로-4-((2-메톡시-3-((테트라히드로-2*H*-피란-4-일)옥시)페닐)아미노)피리다진-3-카르복실레이트 (25a)**

[1601] 황색 고체인 화합물 **25a**(100mg, 13% 수율)는 **6c**(450mg, 2.02mmol) 및 메틸 4,6-디클로로피리다진-3-카르복실레이트(500mg, 2.42mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 2**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.82 (s, 1H), 7.14-7.10 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.37-4.32 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.98-3.91 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.43-3.37 (m, 2H), 1.89-1.84 (m, 2H), 1.77-1.68 (m, 2H).

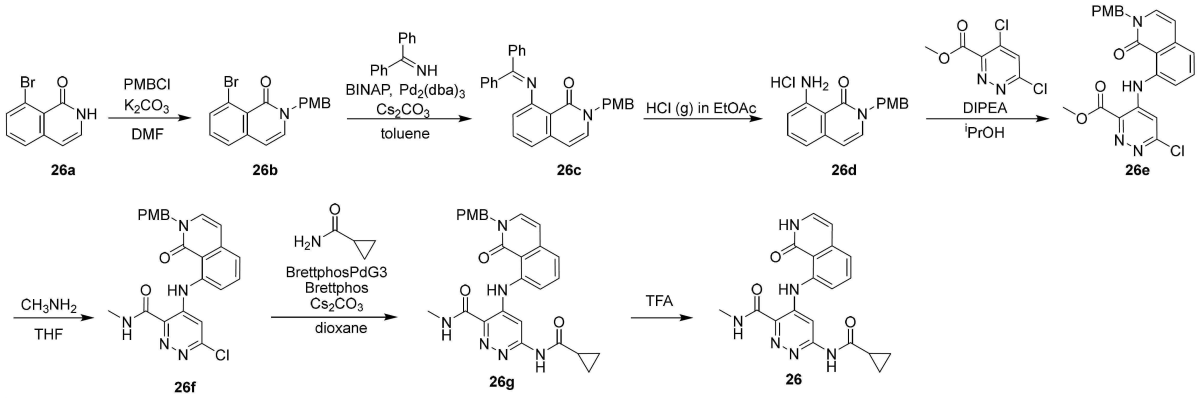
[1602] **단계 2. 6-클로로-4-((2-메톡시-3-((테트라히드로-2*H*-피란-4-일)옥시)페닐)아미노)-N-메틸피리다진-3-카르복사미드 (25b)**

[1603] 백색 고체인 화합물 **25b**(60mg, 60% 수율)는 **25a**(100mg, 0.25mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 23**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.58 min, m/z $(M+H)^+$ = 393.4.

[1604] **단계 3. 6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-4-((2-메톡시-3-((테트라히드로-2*H*-피란-4-일)옥시)페닐)아미노)-N-메틸피리다진-3-카르복사미드 (25)**

[1605] 회백색 고체인 화합물 **25**(12.5mg, 23% 수율)는 **25b**(45mg, 0.11mmol) 및 5-플루오로피리딘-2-아민(39mg, 0.34mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 8**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.85 min, m/z $(M+H)^+$ = 469.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.08-9.04 (m, 1H), 8.20-8.18 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.03-7.14 (m, 2H), 6.88 (dd, *J* = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83-3.79 (m, 2H), 3.29-3.25 (m, 2H), 2.84 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 1.82-1.77 (m, 2H), 1.69-1.60 (m, 2H).

[1606] **실시예 26**



[1607]

[1608] **단계 1. 8-브로모-2-(4-메톡시벤질)이소퀴놀린-1(2*H*)-온 (26b)**

[1609] DMF(10mL) 중의 **26a**(1g, 4.46mmol), 1-(클로로메틸)-4-메톡시벤젠(1.05g, 6.69mmol) 및 K_2CO_3(1.23g, 8.93mmol)의 혼합물을 50℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 물(30mL)에 붓고, EtOAc(20mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축하고, 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 3/1)로 정제하여, **26b**(1.54g, 97% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.61 min, m/z $(M+H)^+$ = 344.2.

[1610] **단계 2. 8-((디페닐메틸렌)아미노)-2-(4-메톡시벤질)이소퀴놀린-1(2*H*)-온 (26c)**

[1611] 톨루엔(15mL) 중의 **26b**(1.5g, 4.36mmol), 디페닐메탄이민(2.37g, 13.07mmol), $Pd_2(dba)_3$(399mg, 0.44mmol), BINAP(814mg, 1.31mmol) 및 Cs_2CO_3(2.83g, 8.72mmol)의 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석하고, EtOAc(20mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축하고, 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1)로 정제하여, **26c**(870mg, 45% 수율)를 적색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.78 min, m/z $(M+H)^+$ = 445.3.

[1612] **단계 3. 8-아미노-2-(4-메톡시벤질)이소퀴놀린-1(2*H*)-온 염산염 (26d)**

[1613] HCl/EtOAc(10mL, 1 M) 중의 **26c**(830mg, 1.87mmol)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 형성된 고체를 여과하고 필터 케이크를 건조하여, **26d**(380mg, 64% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.55 min, m/z $(M+H)^+$ = 281.1.

[1614] **단계 4. 메틸 6-클로로-4-((2-(4-메톡시벤질)-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-8-일)아미노)피리다진-3-카르복실레이트 (26e)**

[1615] ^{i}PrOH(5mL) 중의 **26d**(310mg, 0.98mmol), 메틸 4,6-디클로로피리다진-3-카르복실레이트(304mg, 1.47mmol) 및 DIPEA(379mg, 2.94mmol)의 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 형성된 고체를 여과하고 건조하여, **26e**(100mg, 23% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.56 min, m/z $(M+H)^+$ = 451.2.

[1616] **단계 5. 6-클로로-4-((2-(4-메톡시벤질)-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-8-일)아미노)-N-메틸피리다진-3-카르복사미드 (26f)**

[1617] **26e**(90mg, 0.20mmol) 및 CH_3NH_2(2mmol, 2mL, THF 중 1 M)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고 건조하여, **26f**(80mg, 89% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.61 min, m/z $(M+H)^+$ = 450.2.

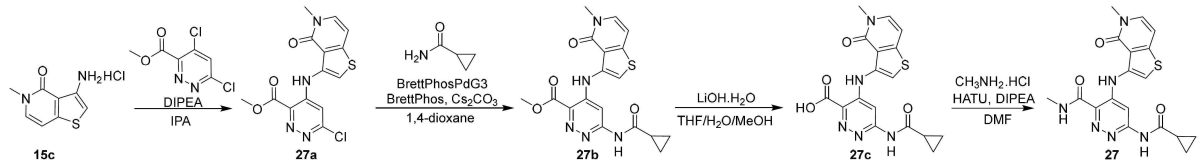
[1618] **단계 6. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((2-(4-메톡시벤질)-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-8-일)아미노)-N-메틸피리다진-3-카르복사미드 (26g)**

[1619] 1,4-디옥산(1mL) 중의 **26f**(90mg, 0.20mmol), 시클로프로판카르복사미드(51mg, 0.60mmol), BrettPhos Pd G3(18mg, 0.02mmol), BrettPhos(21mg, 0.04mmol) 및 Cs_2CO_3(130mg, 0.40mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축하고 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여, **26g**(25mg, 32% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.50 min, m/z $(M+H)^+$ = 499.5.

[1620] **단계 7. 6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-메틸-4-((1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-8-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드 (26)**

[1621] **26g**(50mg, 0.10mmol) 및 TFA(2mL)의 혼합물을 110℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여, **26**(3mg, 8% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 1) t_R = 2.81 min, m/z $(M+H)^+$ = 379.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.30 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 11.20 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.57 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.83 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.09-2.05 (m, 1H), 0.87-0.80 (m, 4H).

[1622] **실시예 27**

[1623] 

[1624] **단계 1. 메틸 6-클로로-4-((5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-*c*]피리딘-3-일)아미노)피리다진-3-카르복실레이트 (27a)**

[1625] 청색 고체인 화합물 **27a**(100mg, 34% 수율)는 **15c**(150mg, 0.83mmol) 및 메틸 4,6-디클로로피리다진-3-카르복실레이트(258mg, 1.25mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 2**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.50 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67-7.65 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.54 (s, 3H).

[1626] **단계 2. 메틸 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-*c*]피리딘-3-일)아미노)피리다진-3-카르복실레이트 (27b)**

[1627] 황색 고체인 화합물 **27b**(100mg, 59% 수율)는 **27a**(150mg, 0.43mmol) 및 시클로프로판카르복사미드(73mg, 0.86mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 8**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.36 min, m/z $(M+H)^+$ = 400.2.

[1628] **단계 3. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-*c*]피리딘-3-일)아미노)피리다진-3-카르복실산 (27c)**

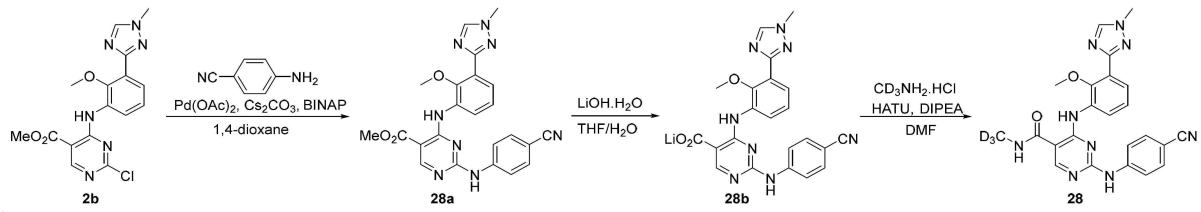
[1629] THF/MeOH/H_2O(0.6mL, v/v/v = 1/1/1) 중의 **27b**(30mg, 0.08mmol), LiOH.H_2O(10mg, 0.24mmol)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5mL)로 희석하고, 1 N HCl로 pH = 4로 산성화하고 농축하여, 화합물 **27c**(28mg, 97% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.04 min, m/z $(M+H)^+$ = 386.1.

[1630] **단계 4. 6-(시클로프로판카르복사미도)-N-메틸-4-((5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-*c*]피리딘-3-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드 (27)**

[1631] DMF(1mL) 중의 **27c**(28mg, 0.07mmol), 메탄아민 염산염(15mg, 0.22mmol), HATU(138mg, 0.36mmol), DIPEA(94mg, 0.73mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5mL)로 희석하고, EtOAc(5mL)로 추출하였다. 유기층을 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여, **27**(1.2mg, 4% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.03 min, m/z $(M+H)^+$ = 399.1. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.62 (s, 1H), 7.47 (d,

J = 7.2 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.85 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.03-1.01 (m, 2H), 0.96-0.93 (m, 2H).

[1632] **실시예 28**

[1633] 

[1634] **단계 1. 메틸 2-((4-시아노페닐)아미노)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 (28a)**

[1635] 1,4-디옥산(1.4mL) 중의 **2b**(50mg, 0.133mmol), 4-아미노벤조니트릴(17mg, 0.146mmol), Cs_2CO_3(87mg, 0.266mmol), BINAP(16.2mg, 0.026mmol) 및 $Pd(OAc)_2$(2.9mg, 0.013mmol)을 N_2 하에 85℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 셀라이트 패드를 통해 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 분취용 TLC(DCM/MeOH = 10/1)로 정제하여, 화합물 **28a**(21mg, 35% 수율)를 갈색-황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.16 min, m/z $(M+H)^+$ = 457.3.

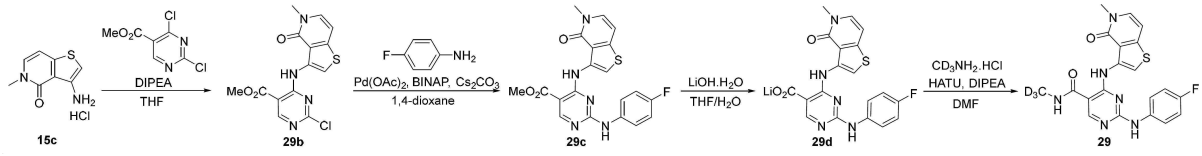
[1636] **단계 2. 리튬 2-((4-시아노페닐)아미노)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 (28b)**

[1637] THF(0.6mL) 및 물(0.3mL) 중의 **28a**(21mg, 0.046mmol)의 교반된 혼합물에, 수산화리튬 일수화물(4mg, 0.092mmol)을 실온에서 12시간 동안 첨가하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여, 조 화합물 **28b**(27mg, 주어진 수율)를 갈색-황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.34 min, m/z $(M+H)^+$ = 443.2.

[1638] **단계 3. 2-((4-시아노페닐)아미노)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-(메틸-d_3)피리미딘-5-카르복사미드 (28)**

[1639] DMF(1.0mL) 중의 **28b**(27mg, 0.06mmol)의 교반된 혼합물에, 메틸-d_3-아민 염산염(13mg, 0.18mmol), HATU(70mg, 0.18mmol) 및 DIPEA(47mg, 0.36mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여, 화합물 **28**(8.5mg, 31% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.20 min, m/z $(M+H)^+$ = 459.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.76 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.57-8.54 (m, 3H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

[1640] **실시예 29**

[1641] 

[1642] **단계 1. 메틸 2-클로로-4-((5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-*c*]피리딘-3-일)아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 (29b)**

[1643] THF(0.8mL) 중의 **15c**(36mg, 0.167mmol) 및 메틸 2,4-디클로로피리미딘-5-카르복실레이트(37mg, 0.184mmol)의 교반된 혼합물에, DIPEA(43mg, 0.334mmol)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 분취용 TLC(PE/EtOAc = 1/4)로 정제하여, 생성물 **29b**(16mg, 27% 수율)를 담황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.46 min, m/z $(M+H)^+$ = 351.1.

[1644] **단계 2. 메틸 2-((4-플루오로페닐)아미노)-4-((5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-*c*]피리딘-3-일)아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 (29c)**

[1645] 1,4-디옥산(1.0mL) 중의 **29b**(32mg, 0.091mmol), 4-플루오로아닐린(12mg, 0.11mmol), Cs_2CO_3(59mg, 0.182mmol), BINAP(16.2mg, 0.026mmol) 및 $Pd(OAc)_2$(2.9mg, 0.013mmol)의 혼합물을 N_2 하에 85℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 셀라이트 패드를 통해 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 분취용 TLC(DCM/MeOH = 10/1)로 정제하여, 생성물 **29c**(30mg, 77% 수율)를 갈색-황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법4) t_R = 4.53 min, m/z $(M+H)^+$ = 426.2.

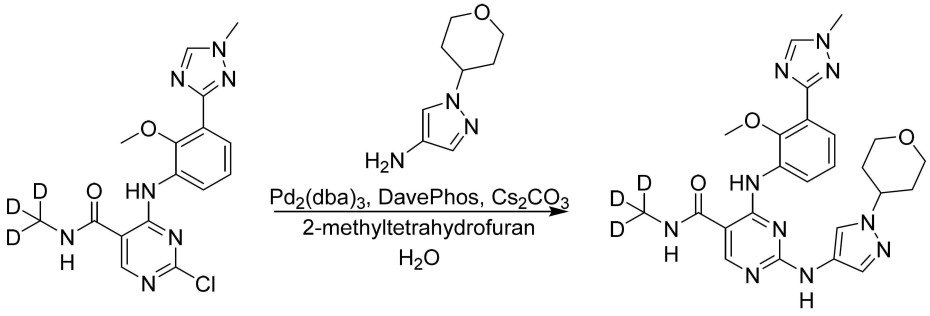
[1646] **단계 3. 리튬 2-((4-플루오로페닐)아미노)-4-((5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-*c*]피리딘-3-일)아미노)피리미딘-5 -카르복실레이트 (29d)**

[1647] THF(0.6mL) 및 물(0.3mL) 중의 **29c**(30mg, 0.07mmol)의 교반된 혼합물에, 수산화리튬 일수화물(8mg, 0.21mmol)을 실온에서 12시간 동안 첨가하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여, 조 화합물 **29d**(35mg, 주어진 수율)를 갈색-황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.63 min, m/z $(M+H)^+$ = 412.1.

[1648] **단계 4. 2-((4-플루오로페닐)아미노)-N-(메틸-d_3)-4-((5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-*c*]피리딘-3-일)아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (29)**

[1649] DMF(1.0mL) 중의 **29d**(35mg, 0.08mmol)의 교반된 혼합물에, 메틸-d_3-아민 염산염(17mg, 0.24mmol), HATU(91mg, 0.24mmol) 및 DIPEA(62mg, 0.48mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여, 표제 생성물 **29**(2.7mg, 8% 수율)를 담황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.48 min, m/z $(M+H)^+$ = 428.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H).

[1650] **실시예 30**



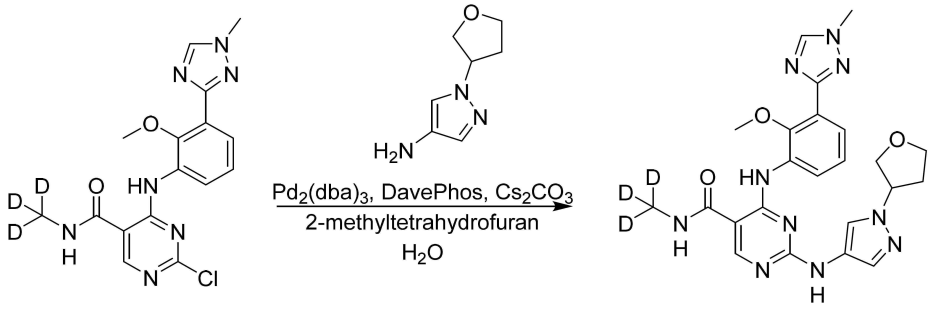
2d **30**

[1651]

[1652] **단계 1. 4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-(메틸-d_3)-2-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (30)**

[1653] 회백색 고체인 화합물 **30**(32.2mg, 48% 수율)은 **2d**(50mg, 0.13mmol) 및 1-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)-1H-피라졸-4-아민(33mg, 0.20mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 2**의 **단계 4**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.48 min, m/z $(M+H)^+$ = 508.2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.22 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.75-7.73 (m, 2H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.92-6.90 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.22-4.20 (m, 1H), 4.09-4.06 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.52-3.50 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 4H).

[1654] 실시예 31

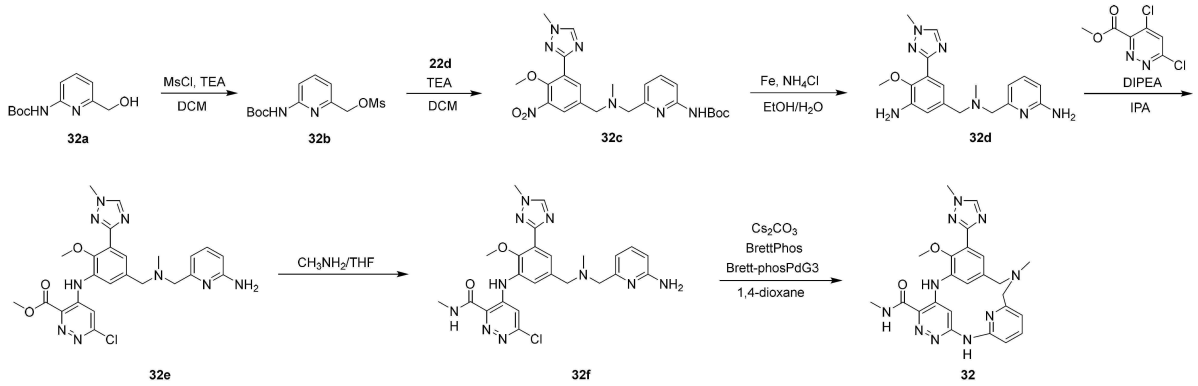


[1655] **2d** **31**

[1656] **단계 1. 4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-(메틸-d3)-2-((1-(테트라히드로푸란-3-일)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (31)**

[1657] 회백색 고체인 화합물 **31**(6mg, 9% 수율)은 **2d**(50mg, 0.13mmol) 및 1-(테트라하이드로푸란-3-일)-1H-피라졸-4-아민(31mg, 0.20mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 2**의 **단계 4**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.33 min, m/z $(M+H)^+$ = 494.2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.27 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.71-7.69 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.16 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.83-4.81 (m, 1H), 4.07-4.00 (m, 6H), 3.93-3.82 (m, 4H), 2.39-2.34 (m, 2H).

[1658] 실시예 32



[1659] **32a** **32b** **32c** **32d** **32e** **32f** **32**

[1660] **단계 1. (6-((*Tert*-부톡시카르보닐)아미노)피리딘-2-일)메틸 메탄술포네이트 (32b)**

[1661] DCM(3mL) 중의 **32a**(300mg, 1.34mmol) 및 TEA(406mg, 4.01mmol)의 용액에, MsCl(161mg, 1.40mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 이 온도에서 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 후처리 없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.12 min, m/z $(M+H)^+$ = 303.2.

[1662] **단계 2. *Tert*-부틸(6-(((4-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-니트로벤질)(메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)카르바메이트 (32c))**

[1663] DCM(5mL) 중의 **32b**(400mg, 1.32mmol) 및 TEA(402mg, 3.97mmol)의 용액에, DCM(5mL) 중의 **22d**(275mg, 0.99mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 30/1)로 정제하여, 표제 화합물 **32c**(213mg, 33% 수율)를 황색 오일로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.62 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.11(d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

[1664] **단계 3. 6-(((3-아미노-4-메톡시-5-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)(메틸)아미노)메틸)피리딘-2-아민 (32d)**

[1665] 황색 고체인 화합물 **32d**(300mg, 순도 35%, 62% 수율)는 **32c**(230mg, 0.48mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 6**의

단계 2의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.12 min, m/z $(M+H)^+$ = 354.2.

[1666] **단계 4. 메틸 4-((5-((((6-아미노피리딘-2-일)메틸)(메틸)아미노)메틸)-2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-6-클로로피리다진-3-카르복실레이트 (32e)**

[1667] 황색 오일인 화합물 **32e**(45mg, 24% 수율)는 **32d**(270mg, 60% 순도, 0.36mmol) 및 메틸 4,6-디클로로피리다진-3-카르복실레이트(89mg, 0.43mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 2**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.87 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.00-7.97 (m, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.56 (brs, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.14 (s, 3H).

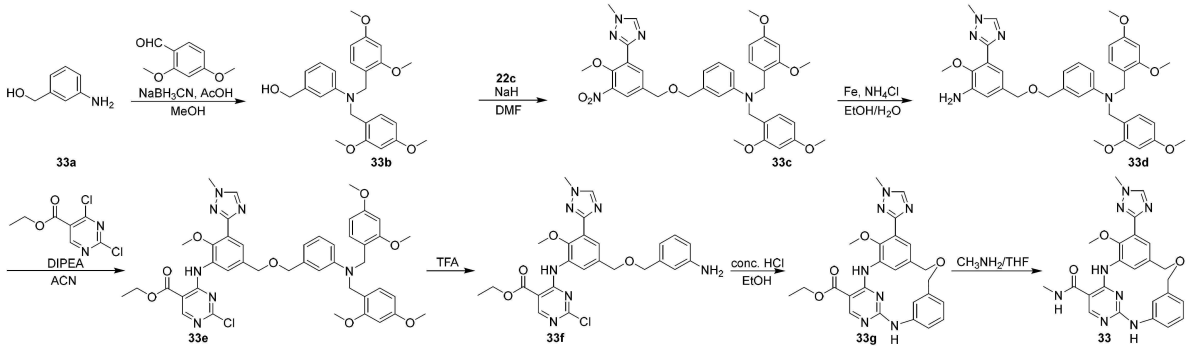
[1668] **단계 5. 4-((5-((((6-아미노피리딘-2-일)메틸)(메틸)아미노)메틸)-2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-6-클로로-N-메틸피리다진-3-카르복사미드 (32f)**

[1669] 황색 오일인 화합물 **32f**(25mg, 83% 수율)는 **32e**(30mg, 0.06mmol) 및 메틸아민(2.36mmol, 1.2mL, THF 중 2M)을 출발 물질로 하여, **실시예 23**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.27 min, m/z $(M+H)^+$ = 523.5.

[1670] **단계 6. 10-메톡시-N,15-디메틸-11-(1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-2,4,5,8,15,21-헥사자테트라시클로[15.3.1.13,7.19,13]트리코사-1(21),3(23),4,6,9,11,13(22),17,19-노나엔-6-카르복사미드 (32)**

[1671] 화합물 **32f**(25mg, 0.05mmol), BrettPhos(3mg, 0.005mmol), BrettPhos Pd G3(4mg, 0.005mmol) 및 Cs_2CO_3(47mg, 0.14mmol)을 1,4-디옥산(15mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과액을 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여, 표제 화합물 **32**(4mg, 17% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.80 min, m/z $(M+H)^+$ = 487.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.67 (s, 1H), 10.44 (brs, 1H), 9.89 (s, 1H), 9.06-9.03 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.63 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.87 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H).

[1672] **실시예 33**



[1673]

[1674] **단계 1. (3-(비스(2,4-디메톡시벤질)아미노)페닐)메탄올 (33b)**

[1675] 화합물 **33a**(2.0g, 16.24mmol), 2,4-디메톡시벤즈알데히드(8.10g, 48.72mmol) 및 AcOH(975mg, 16.24mmol)를 MeOH(30mL)에 용해시켰다. 상기 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 그 다음, $NaBH_3CN$(5.10g, 81.20mmol)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(30mL)로 희석하고 EtOAc(50mL*2)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 30/1)로 정제하여, 표제 화합물 **33b**(1.1g, 16% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.66 min, m/z $(M+H)^+$ = 424.3.

[1676] **단계 2. N,N-비스(2,4-디메톡시벤질)-3-(((4-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-니트로벤질)옥시)메**

틸)아닐린 (33c)

[1677] DMF(2mL) 중의 **33b**(311mg, 0.73mmol)의 혼합물에, NaH(35mg, 0.88mmol, 광유 중 60%)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 그 다음, **22c**(200mg, 0.61mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(5mL)로 켄칭하고, EtOAc(15mL*2)로 추출했다. 합한 유기층을 염수(15mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔(EtOAc) 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 **33c**(150mg, 37% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.78 min, m/z $(M+H)^+$ = 670.4.

[1678] **단계 3. 3-(((3-아미노-4-메톡시-5-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)옥시)메틸)-N,N-비스(2,4-디메톡시벤질)아닐린 (33d)**

[1679] 황색 고체인 화합물 **33d**(150mg, 50% 순도, 52% 수율)는 **33c**(150mg, 0.22mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 6**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.67 min, m/z $(M+H)^+$ = 640.8.

[1680] **단계 4. 에틸 4-((5-(((3-(비스(2,4-디메톡시벤질)아미노)벤질)옥시)메틸)-2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-2-클로로피리미딘-5-카르복실레이트 (33e)**

[1681] ACN(4mL) 중의 에틸에틸 2,4-디클로로피리미딘-5-카르복실레이트(45mg, 0.20mmol), **33d**(100mg, 0.16mmol) 및 DIPEA(61mg, 0.47mmol)의 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1)로 정제하여, **33e**(37mg, 29% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.92 min, m/z $(M-H)^-$ = 822.6.

[1682] **단계 5. 에틸 4-((5-(((3-아미노벤질)옥시)메틸)-2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-2-클로로피리미딘-5-카르복실레이트 (33f)**

[1683] 화합물 **33e**(37mg, 0.05mmol)를 TFA(3mL)에 용해시키고, 생성된 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여, 조 화합물 **33f**(30mg, 주어진 수율)를 적색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.55 min, m/z $(M+H)^+$ = 524.5.

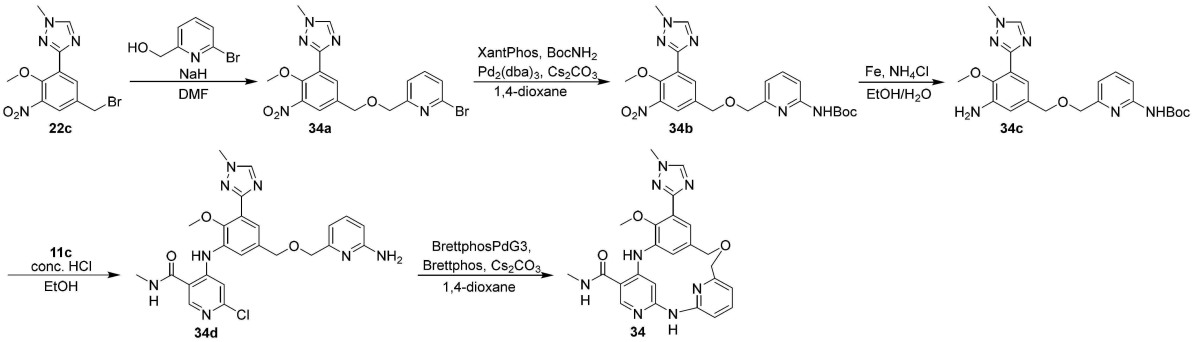
[1684] **단계 6. 에틸 10-메톡시-11-(1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-15-옥사-2,4,8,23-테트라자테트라시클로[15.3.1.13,7.19,13]트리코사-1(21),3(23),4,6,9,11,13(22),17,19-노나엔-6-카르복실레이트 (33g)**

[1685] EtOH(6mL) 중의 **33f**(20mg, 0.04mmol)의 혼합물에, 농축 HCl의 1 방울을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여, 조 표제 화합물 **33g**(20mg, 99% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.56 min, m/z $(M-H)^-$ = 486.5.

[1686] **단계 7. 10-메톡시-N-메틸-11-(1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-15-옥사-2,4,8,23-테트라자테트라시클로[15.3.1.13,7.19,13]트리코사-1(21),3(23),4,6,9,11,13(22),17,19-노나엔-6-카르복사미드 (33)**

[1687] 메틸아민(4mL, 에탄올 용액 중 30% 중량) 중 **33g**(25mg, 0.05mmol)의 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 그 다음, 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여, **33**(3.2mg, 13% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 1) t_R = 2.94 min, m/z $(M+H)^+$ = 473.2. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.92 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.06-7.03 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.91 (s, 3H).

[1688] **실시예 34**



[1689]

[1690] **단계 1. 2-브로모-6-(((4-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-니트로벤질)옥시)메틸)피리딘 (34a)**

[1691] 황색 고체인 화합물 **34a**(269mg, 34% 수율)는 **22c**(600mg, 1.83mmol) 및 (6-브로모피리딘-2-일)메탄올(517mg, 2.75mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 33**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.56 min, m/z $(M+H)^+$ = 436.3.

[1692] **단계 2. *Tert*-부틸(6-(((4-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-니트로벤질)옥시)메틸)피리딘-2-일)카르바메이트 (34b)**

[1693] 화합물 **34a**(269mg, 0.62mmol), *tert*-부틸 카르바메이트(363mg, 3.10mmol), XantPhos(72mg, 0.12mmol), $Pd_2(dba)_3$(57mg, 0.06mmol) 및 Cs_2CO_3(404mg, 1.24mmol)을 1,4-디옥산(4mL)에 용해시켰다. 상기 반응물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1)로 정제하여, 표제 화합물 **34b**(266mg, 91% 수율)를 황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.67 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (brs, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

[1694] **단계 3. *Tert*-부틸(6-(((3-아미노-4-메톡시-5-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)옥시)메틸)피리딘-2-일)카르바메이트 (34c)**

[1695] 백색 고체인 화합물 **34c**(241mg, 97% 수율)는 **34b**(266mg, 0.57mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 6**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.50 min, m/z $(M+H)^+$ = 441.5.

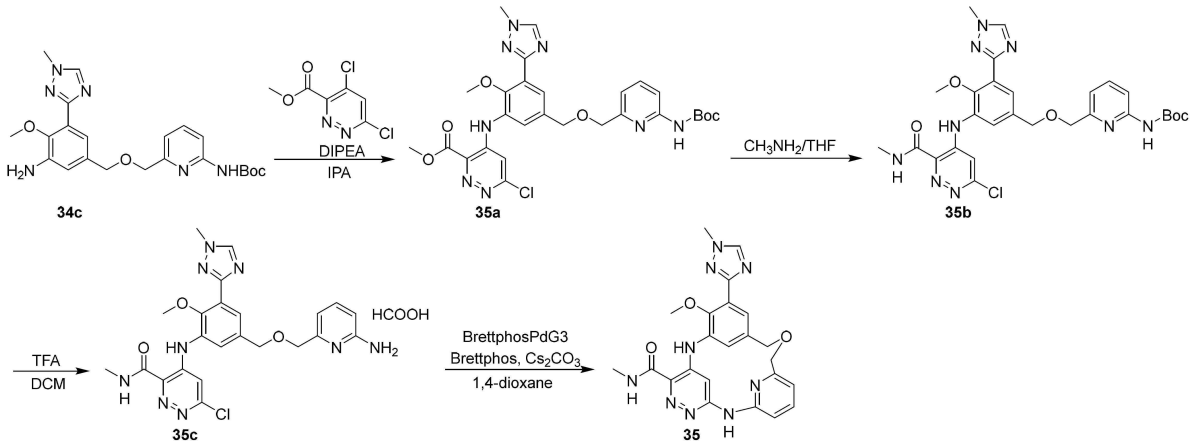
[1696] **단계 4. 4-((5-(((6-아미노피리딘-2-일)메톡시)메틸)-2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-6-클로로-N-메틸니코틴아미드 (34d)**

[1697] 황색 고체인 화합물 **34d**(36mg, 62% 수율)는 **34c**(50mg, 0.11mmol) 및 11c(35mg, 0.17mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 10**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.60 (s, 1H), 8.86-8.76 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.81 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H).

[1698] **단계 5. 10-메톡시-N-메틸-11-(1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-15-옥사-2,4,8,21-테트라자테트라시클로[15.3.1.13,7.19,13]트리코사-1(21),3(23),4,6,9,11,13(22),17,19-노나엔-6-카르복사미드 (34)**

[1699] 황색 고체인 화합물 **34**(8mg, 36% 수율)는 **34d**(24mg, 0.05mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 32**의 **단계 6**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.40 min, m/z $(M+H)^+$ = 473.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.52-8.49 (m, 2H), 8.23 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.80 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H).

[1700] **실시예 35**

[1701] 

[1702] **단계 1. 메틸 4-((5-(((6-((*Tert*-부톡시카르보닐)아미노)피리딘-2-일)메톡시)메틸)-2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-6-클로로피리다진-3-카르복실레이트 (35a)**

[1703] 황색 고체인 화합물 **35a**(25mg, 30% 수율)는 **34c**(60mg, 0.14mmol) 및 메틸 4,6-디클로로피리다진-3-카르복실레이트(56mg, 0.27mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 7**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.23 min, m/z $(M+H)^+$ = 611.1.

[1704] **단계 2. *Tert*-부틸(6-(((3-((6-클로로-3-(메틸카르바모일)피리다진-4-일)아미노)-4-메톡시-5-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)옥시)메틸)피리딘-2-일)카르바메이트 (35b)**

[1705] 황색 고체인 화합물 **35b**(50mg, 주어진 수율)는 **35a**(50mg, 0.08mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 23**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.55 min, m/z $(M+H)^+$ = 610.3.

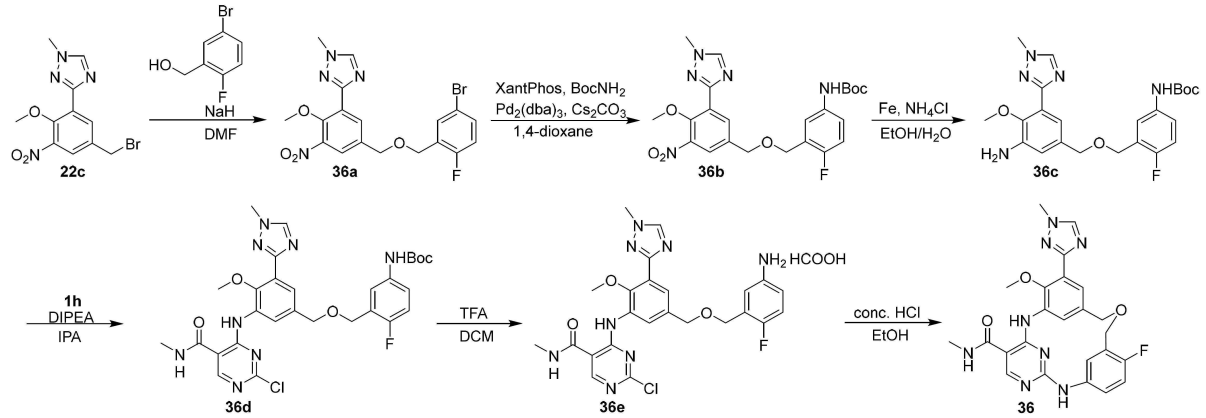
[1706] **단계 3. 4-((5-(((6-아미노피리딘-2-일)메톡시)메틸)-2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-6-클로로-N-메틸피리다진-3-카르복사미드 포르메이트 (35c)**

[1707] 화합물 **35b**(50mg, 0.08mmol)를 TFA(0.5mL) 및 DCM(0.5mL)으로 구성된 용액에 용해시켰다. 생성된 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분취용 HPLC(방법 C)로 정제하여, 표제 화합물 **35c**(45mg, 99% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.31 min, m/z $(M+H)^+$ = 510.5.

[1708] **단계 4. 10-메톡시-N-메틸-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-15-옥사-2,4,5,8,21-펜타아자테트라시클로[15.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}]트리코사-1(21),3,5,7(23),9(22),10,12,17,19-노나엔-6-카르복사미드 (35)**

[1709] 백색 고체인 화합물 **35**(10mg, 26% 수율)는 **35c**(50mg, 0.08mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 32**의 **단계 6**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.18 min, m/z $(M+H)^+$ = 474.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.07 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.87 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H).

[1710] **실시예 36**



[1711]

[1712] **단계 1. 3-(5-(((5-브로모-2-플루오로벤질)옥시)메틸)-2-메톡시-3-니트로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸 (36a)**

[1713] 갈색 고체인 화합물 **36a**(160mg, 29% 수율)는 **22c**(400mg, 1.22mmol) 및 (5-브로모-2-플루오로페닐)메탄올(376mg, 1.83mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 33**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.60 min, m/z $(M+H)^+$ = 451.5.

[1714] **단계 2. *Tert*-부틸(4-플루오로-3-(((4-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-니트로벤질)옥시)메틸)페닐)카르바메이트 (36b))**

[1715] 갈색 고체인 화합물 **36b**(80mg, 74% 수율)는 출발 **36a**(100mg, 0.22mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 34**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.59 min, m/z $(M+H)^+$ = 488.3.

[1716] **단계 3. *Tert*-부틸(3-(((3-아미노-4-메톡시-5-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)옥시)메틸)-4-플루오로페닐)카르바메이트 (36c)**

[1717] 황색 고체인 화합물 **36c**(30mg, 40% 수율)는 **36b**(80mg, 0.16mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 6**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.53 min, m/z $(M-H)^-$ = 456.7.

[1718] **단계 4. *Tert*-부틸(3-(((3-((2-클로로-5-(메틸카르바모일)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시-5-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)옥시)메틸)-4-플루오로페닐)카르바메이트 (36d)**

[1719] 황색 고체인 화합물 **36d**(48mg, 92% 수율)는 **36c**(38mg, 0.08mmol) 및 **1h**(26mg, 0.12mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 7**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.59 min, m/z $(M+H)^+$ = 627.7.

[1720] **단계 5. 4-((5-(((5-아미노-2-플루오로벤질)옥시)메틸)-2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-2-클로로-N-메틸피리미딘-5-카르복사미드 포르메이트 (36e)**

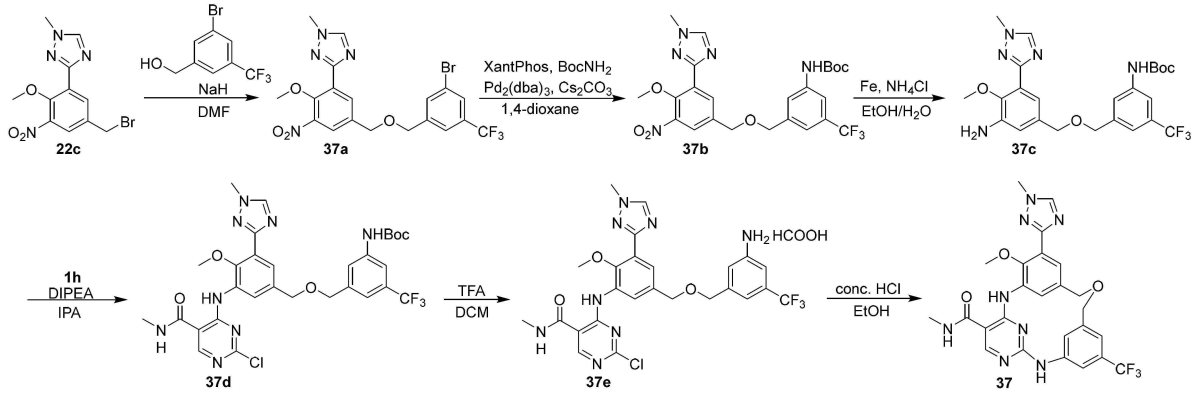
[1721] DCM(1mL) 및 TFA(1mL) 중의 **36d**(103mg, 0.16mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되고 잔류물을 분취용 HPLC(방법 C)로 정제하여**36e**(87mg, 92% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.40 min, m/z $(M+H)^+$ = 527.5.

[1722] **단계 6. 18-플루오로-10-메톡시-N-메틸-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-15-옥사-2,4,8,23-테트라아자테트라사이클로[15.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드 (36)**

[1723] 회백색 고체인 화합물 **36**(18mg, 28% 수율)은 **36e**(70mg, 0.13mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 33**의 **단계 6**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.07 min, m/z $(M+H)^+$ = 491.3. ^{1}H NMR (400

MHz, DMSO-d_6) δ 11.76 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.49-8.45 (m, 2H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.13-7.11 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.80 (d, J = 4.4 Hz, 3H).

[1724] **실시예 37**



[1725]

[1726] **단계 1. 3-(5-(((3-브로모-5-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)메틸)-2-메톡시-3-니트로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸 (37a)**

[1727] 황색 고체인 화합물 **37a**(16mg, 10% 수율)는 **22c**(100mg, 0.31mmol) 및 (3-브로모-5-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올(117mg, 0.46mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 33**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.67 min, m/z $(M+H)^+$ = 503.1.

[1728] **단계 2. *Tert*-부틸(3-(((4-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-트로벤질)옥시)메틸)-5-(트리플루오로메틸)페닐)카르바메이트 (37b)**

[1729] 갈색 고체인 화합물 **37b**(85mg, 56% 순도, 37% 수율)는 **37a**(120mg, 0.24mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 34**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.68 min, m/z $(M+H)^+$ = 538.3.

[1730] **단계 3. *Tert*-부틸(3-(((3-아미노-4-메톡시-5-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)옥시)메틸)-5-(트리플루오로메틸)페닐)카르바메이트 (37c)**

[1731] 황색 고체인 화합물 **37c**(36mg, 45% 수율)는 **37b**(85mg, 0.16mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 6**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.62 min, m/z $(M+H)^+$ = 508.6.

[1732] **단계 4. *Tert*-부틸(3-(((3-((2-클로로-5-(메틸카르바모일)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시-5-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)옥시)메틸)-5-(트리플루오로메틸)페닐)카르바메이트 (37d)**

[1733] 백색 고체인 화합물 **37d**(40mg, 85% 수율)는 **37c**(36mg, 0.07mmol) 및 **1h**(22mg, 0.11mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 7**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.64 min, m/z $(M+H)^+$ = 677.3.

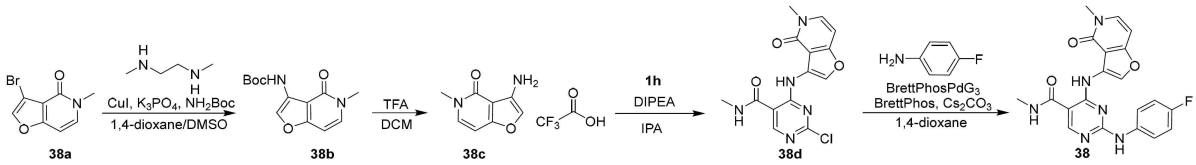
[1734] **단계 5. 4-((5-(((3-아미노-5-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)메틸)-2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-2-클로로-N-메틸피리미딘-5-카르복사미드 포르메이트 (37e)**

[1735] 백색 고체인 화합물 **37e**(30mg, 64% 수율)는 **37d**(51mg, 0.08mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 35**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.19 min, m/z $(M+H)^+$ = 577.1.

[1736] **단계 6. 10-메톡시-N-메틸-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-19-(트리플루오로메틸)-15-옥사-2,4,8,23-테트라아자테트라사이클로[15.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드 (37)**

[1737] 회백색 고체인 화합물 **37**(15mg, 53% 수율)은 **37e**(30mg, 0.05mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 33**의 **단계 6**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R = 3.04 min, m/z $(M+H)^+$ = 541.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.77 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.56-8.54 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.81 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H).

[1738] **실시예 38**

[1739] 

[1740] **단계 1. *Tert*-부틸(5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로푸로[3,2-c]피리딘-3-일)카르바메이트 (38b)**

[1741] 백색 고체인 화합물 **38b**(447mg, 48% 수율)는 **38a**(800mg, 3.51mmol) 및 tert-부틸 카르바메이트(822mg, 7.02mmol)을 출발물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 4**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

[1742] **단계 2. 3-아미노-5-메틸푸로[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 트리플루오로메탄술포네이트 (38c)**

[1743] 화합물 **38b**(100mg, 0.38mmol)를 TFA와 DCM(2mL, v/v = 1/3)의 혼합물에 용해시켰다. 상기 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 건조하여 **38c**(105mg, 주어진 수율)를 갈색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.29 min, m/z $(M+H)^+$ = 165.1.

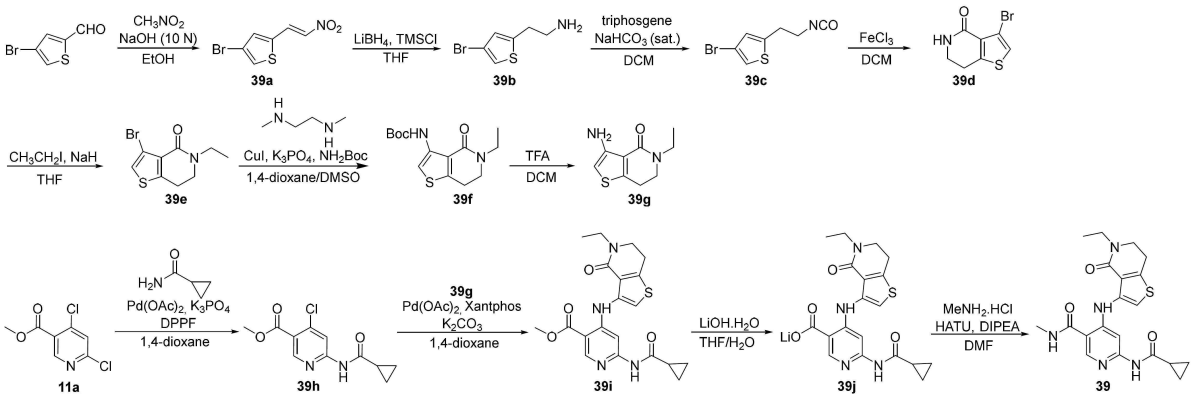
[1744] **단계 3. 2-클로로-N-메틸-4-((5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로푸로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (38d)**

[1745] IPA(2mL) 중의 **1h**(78mg, 0.38mmol), **38c**(105mg, 0.37mmol) 및 DIPEA(244mg, 1.89mmol)의 혼합물을 40℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여 **38d**(38mg, 30% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LCMS (방법 3) t_R = 1.03 min, m/z $(M+H)^+$ = 334.3.

[1746] **단계 4. 2-((4-플루오로페닐)아미노)-N-메틸-4-((5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로푸로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (38)**

[1747] 황색 고체인 화합물 **38**(9mg, 19% 수율)은 **38d**(38mg, 0.11mmol) 및 4-플루오로아닐린(63mg, 0.60mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 8**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LCMS (방법 1) t_R = 3.13 min, m/z $(M+H)^+$ = 408.9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.74 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.79 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H).

[1748] **실시예 39**



[1749]

[1750] **단계 1. (E)-4-브로모-2-(2-니트로비닐)티오펜 (39a)**

[1751] 에탄올(100mL) 중의 4-브로모티오펜-2-카브알데히드(5g, 26.2mmol)의 혼합물에 니트로메탄(2g, 32.7mmol)을 적가하였다. 반응물을 0℃에서 교반한 후, 동일한 조건에서 NaOH(10 N, 2.6mL, 27.4mmol)를 적가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 6 N HCl(100mL)로 켄칭하였다. 형성된 고체를 수집하고 감압 하에 건조하여 화합물 **39a**(2.3g, 37% 수율)를 담황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.36-7.35 (m, 1H). LC-MS (방법 4) t_R = 3.67 min, m/z $(M+H-46)^+$ = 188.0.

[1752] **단계 2. 2-(4-브로모티오펜-2-일)에탄-1-아민 (39b)**

[1753] THF(3.0mL) 중의 $LiBH_4$(4.1mL, 8.2mmol, THF 중 2M)의 용액을 실온에서 트리메틸클로로실란(1.78g, 16.4mmol)으로 질소 분위기 하에 실온에서 적가 처리하였고, 이어서 THF(6mL)에 **39a**(480mg, 2.05mmol)를 적가 처리하였다. 생성된 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 MeOH로 켄칭하고 4 N NaOH를 사용하여 pH = 8 내지 9로 염기화하고 EA로 추출하였다. 유기상을 합하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 농축하여 화합물 **39b**(280mg, 68% 수율)를 담황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.25 min, m/z $(M+H)^+$ =206.1.

[1754] **단계 3. 4-브로모-2-(2-이소시아네이토에틸)티오펜 (39c)**

[1755] DCM(9mL) 중의 **39b**(210mg, 1.01mmol)의 용액을 0℃에서 DCM(0.5mL) 중의 트리포스겐(120mg, 0.4mmol)으로 적가 처리한 후, 포화 나트륨 중탄산염(2.5mL) 용액을 0℃에서 적가 처리하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, Na_2SO_4로 건조시키고 농축하여 조 화합물 **39c**(250mg, 주어진 수율)를 얻었다. 조물질(粗, the crude)을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1756] **단계 4. 3-브로모-6,7-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 (39d)**

[1757] DCM(9mL) 중의 **39c**(250mg, 1.08mmol)의 교반된 용액에 FeCl3(192.18mg, 1.18mmol)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 잔류물을 분취용 TLC(PE/EtOAc = 1/1)로 정제하여 화합물 **39d**(80mg, 32% 수율)를 담황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.63 min, m/z $(M+H)^+$ = 231.9.

[1758] **단계 5. 3-브로모-5-에틸-6,7-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 (39e)**

[1759] DMF(6mL) 중의 **39d**(75mg, 0.323mmol)의 교반된 용액에 NaH(26mg, 0.646mmol, 광유 중 순도 60%) 및 요오도에탄(76mg, 0.485mmol)을 실온에서 적가하였다. 혼합물을 밤새 65℃에서 교반하였다. 잔류물을 분취용 TLC(PE/EtOAc = 1/3)로 정제하여 화합물 **39e**(50mg, 59% 수율)를 담황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.40 min, m/z $(M+H)^+$ = 259.9.

[1760] **단계 6. *Tert*-부틸(5-에틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)카르바메이트 (39f)**

[1761] 1,4-디옥산(1mL) 및 DMSO(0.4mL) 중의 **39e**(50mg, 0.19mmol), *tert*-부틸 카르바메이트(45mg, 0.38mmol), N,N-디메틸렌디아민(7mg, 0.076mmol), CuI(8mg, 0.04mmol) 및 K_3PO_4(81mg, 0.38mmol)의 혼합물을 N_2 하에 90℃에서 교

반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시키고, 잔류물을 분취용 TLC(PE/EtOAc = 1/2)로 정제하여 화합물 **39f**(21mg, 37% 수율)를 담황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.82 min, m/z $(M+H)^+$ = 297.1.

[1762] **단계 7. 3-아미노-5-에틸-6,7-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 (39g)**

[1763] DCM(0.5mL) 중의 **39f**(20mg, 0.067mmol)의 교반된 용액에 TFA(148.00mg, 1.30mmol, 0.1mL)를 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 감압 하에 농축하여 조 화합물 **39g**(25mg, 주어진 수율)을 얻었다. 조물질을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.83 min, m/z $(M+H)^+$ =197.1.

[1764] **단계 8. 메틸 4-클로로-6-(사이클로프로판카르복사미도) 니코티네이트 (39h)**

[1765] 1,4-디옥산(1mL) 중의 **11a**(42mg, 0.2mmol), $Pd(OAc)_2$(4.58mg, 0.02mmol), DPPF(33mg, 0.06mmol), K_3PO_4(85mg, 0.4mmol) 및 시클로프로판카르복사미드(85mg, 0.2mmol)을 75℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 농축하고, 잔류물을 분취용 TLC(PE/EtOAc = 1/2)로 정제하여 화합물 **39h**(40mg, 78% 수율)를 회백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.80 min, m/z $(M+H)^+$ = 255.1.

[1766] **단계 9. 메틸 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-에틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)니코티네이트 (39i)**

[1767] 1,4-디옥산(0.8mL) 중의 **39g**(239mg, 0.068mmol), **39h**(23mg, 0.088mmol), K_2CO_3(40mg, 0.136mmol), XantPhos(8mg, 0.014mmol) 및 $Pd(OAc)_2$(2.0mg, 0.007mmol)의 혼합물을 N_2 하에 85℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시킨 후, 셀라이트 패드를 통해 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 농축하고 분취용 TLC(PE/EtOAc = 1/1)로 정제하여 화합물 **39i**(12mg, 43% 수율)를 갈색-황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.56 min, m/z $(M+H)^+$ = 415.1.

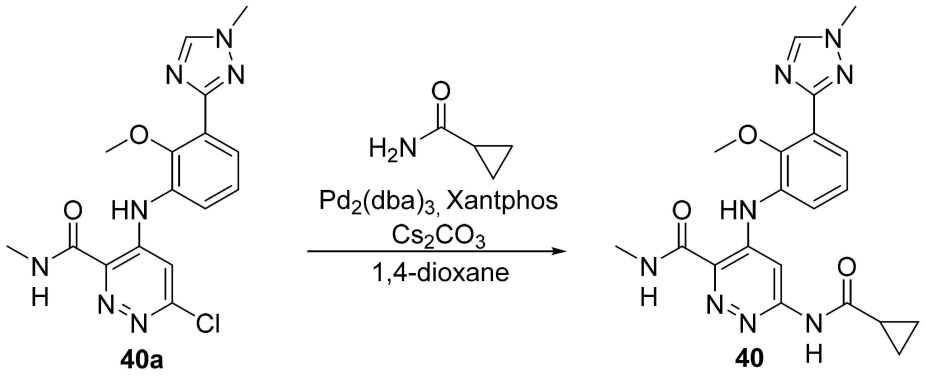
[1768] **단계 10. 리튬6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-에틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)니코티네이트 (39j)**

[1769] THF(0.9mL) 및 물(0.3mL) 중의 **39i**(12mg, 0.029mmol)의 교반된 혼합물에 수산화리튬 일수화물(8mg, 0.21mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 조 화합물 **39j**(19mg, 제공된 수율)를 갈색-황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.89 min, m/z $(M+H)^+$ = 401.1.

[1770] **단계 11. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-에틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸-니코틴아미드 (39)**

[1771] DMF(1.0mL) 중의 **39j**(19mg, 0.05mmol)의 교반된 혼합물에 메틸-d_3-아민 염산염(10mg, 0.14mmol), HATU(54mg, 0.14mmol) 및 DIEA(37mg, 0.28mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 표제 생성물 **39**(1.6mg, 8% 수율)를 황색 고체로 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.47 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.65-3.59 (m, 4H), 3.06-2.99 (m, 5H), 1.55-1.53 (m, 1H), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.10-1.08 (m, 2H), 0.92-0.88 (m, 2H).

[1772] 실시예 40



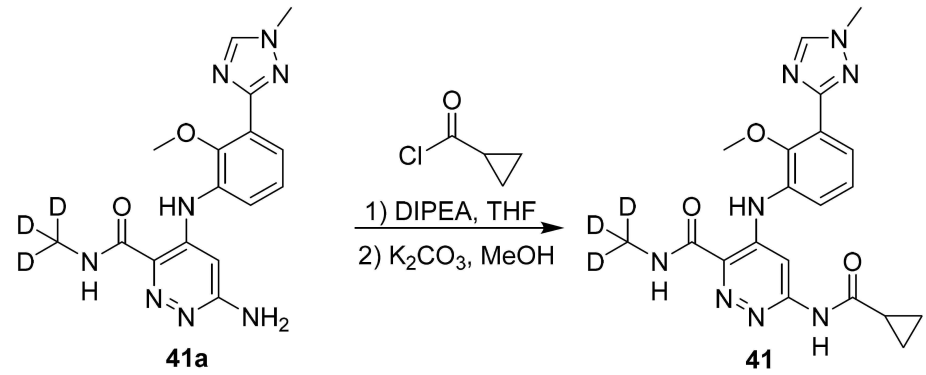
40a 40

[1773]

[1774] **단계 1. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-메틸피리다진-3-카르복스아미드 (40)**

[1775] 화합물 **40a**(35mg, 0.09mmol), 사이클로프로판카복사미드(16mg, 0.19mmol), $Pd_2(dba)_3$(9mg, 0.009mmol), XantPhos(7mg, 0.014mmol) 및 Cs_2CO_3(61mg, 0.19mmol)을 1,4-디옥산(1mL)에 용해시켰다. 상기 반응물을 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5mL)로 희석하고 EtOAc(10mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축 건조시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여 표제 화합물 **40**(9mg, 16% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.16 min, m/z $(M+H)^+$ = 423.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.10 (s, 1H), 9.12 (brs, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.10-8.04 (m, 2H), 7.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.04 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 1.27-1.23 (m, 1H), 1.12-1.08 (m, 2H), 0.95-0.88 (m, 2H).

[1776] 실시예 41



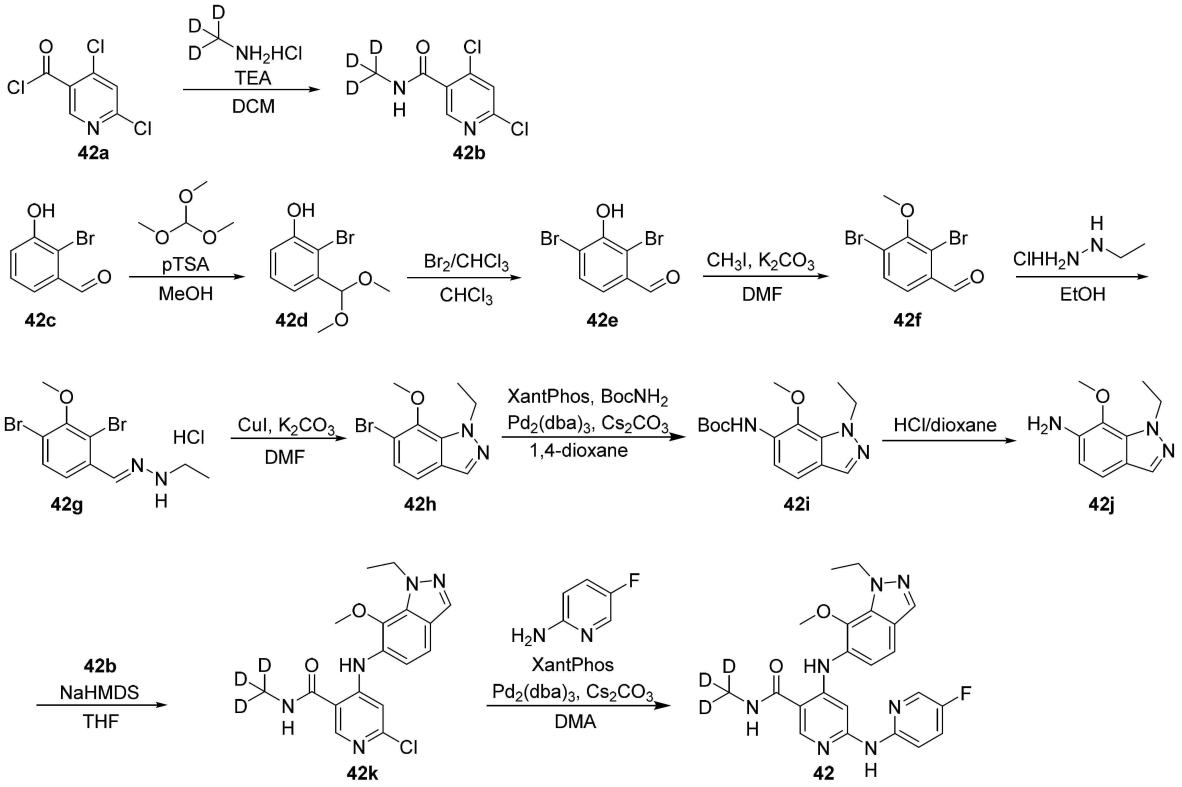
41a 41

[1777]

[1778] **단계 1. 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-(메틸-d_3)피리다진-3-카르복사미드 (41)**

[1779] THF(2mL) 중의 **41a**(100mg, 0.28mmol) 및 DIPEA(108mg, 0.84mmol)의 혼합물에 시클로프로판카르보닐 클로라이드(59mg, 0.56mmol)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 MeOH(4mL)에 용해시킨 후, K_2CO_3(116mg, 0.84mmol)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(8mL)로 희석하고 DCM(15mL*2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여, 표제 화합물 **41**(40mg, 33% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 3.21 min, m/z $(M+H)^+$ = 426.3. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.05 (s, 1H), 9.25 (brs, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (brs, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 1.72-1.68 (m, 1H), 1.12 -1.08 (m, 2H), 0.94-0.89 (m, 2H).

[1780] **실시예 42**



[1781]

[1782] **단계 1. 4,6-디클로로-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (42b)**

[1783] DCM(20mL) 중의 **42a**(1.1g, 5.23mmol)의 용액에 메탄-d_3-아민 염산염(406mg, 5.75mmol) 및 TEA(2.64g, 26.14mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 그 다음, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(20mL)로 희석하고 DCM(20mL)으로 추출하였다. 유기층을 분리하고 염수(20mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축하여 건조시켜 표제 화합물 **42b**(800mg, 74% 수율)를 회백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.18 min, m/z $(M+H)^+$ = 208.0.

[1784] **단계 2. 2-브로모-3-(디메톡시메틸)페놀 (42d)**

[1785] MeOH(30mL) 중의 **42c**(2g, 9.95mmol) 및 트리메톡시메탄(5.28g, 49.75mmol, 5.45mL)의 용액에 pTSA(172mg, 1.00mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 조 생성물 **42d**(2.5g, 주어진 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.54 min, m/z $(M+H)^+$ = 215.0.

[1786] **단계 3. 2,4-디브로모-3-하이드록시벤즈알데히드 (42e)**

[1787] $CHCl_3$(5mL) 중의 **42d**(500mg, 2.02mmol)의 용액에 $CHCl_3$(5mL) 중의 분자 브롬(323mg, 2.02mmol)의 용액을 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 수성 $Na_2S_2O_3$(40mL)으로 켄칭하고 EtOAc(25mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(25mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1 내지 3/1)로 정제하여, 표제 화합물 **42e**(300mg, 53% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.915 min, m/z $(M+H)^+$ = 280.9. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.44 (s, 1H), 10.17 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.83-7.65 (m, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1 H).

[1788] **단계 4. 2,4-디브로모-3-메톡시벤즈알데히드 (42f)**

[1789] DMF(3mL) 중의 **42e**(300mg, 1.07mmol) 및 K_2CO_3(296mg, 2.14mmol)의 용액에 요오도메탄(228mg, 1.61mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반한 후, 물(20mL)에 붓고 EtOAc(20mL*3)로 추출하였다. 합한 유기

층을 염수(30mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 표제 생성물 **42f**(300mg, 95% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.00 min, m/z $(M+H)^+$ = 294.9.

[1790] **단계 5. (E)-1-(2,4-디브로모-3-메톡시벤질리덴)-2-에틸히드라진 염산염 (42g)**

[1791] 화합물 **42f**(300mg, 1.02mmol) 및 에틸히드라진 염산염(128mg, 1.33mmol)을 EtOH(5mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 0℃로 냉각시켰다. 흐린 혼합물을 여과하고, 고체를 EtOH(1mL)로 세척하여 표제 화합물 **42g**(270mg, 71% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.62 min, m/z $(M+H)^+$ = 337.0.

[1792] **단계 6. 6-브로모-1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸 (42h)**

[1793] DMF(2.5mL) 중의 **42g**(270mg, 0.72mmol)의 용액에 K_2CO_3(300mg, 2.17mmol) 및 CuI(14mg, 0.072mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 물(40mL)을 상기 혼합물에 첨가하였다. 용액을 EtOAc(20mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 조 화합물 **42h**(150mg, 81% 수율)를 담황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.99 min, m/z $(M+H)^+$ = 255.0.

[1794] **단계 7. *Tert*-부틸(1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)카르바메이트 (42i)**

[1795] 화합물 **42h**(45mg, 0.18mmol), *tert*-부틸 카르바메이트(41mg, 0.35mmol), $Pd_2(dba)_3$(16mg, 0.018mmol), XantPhos(21mg, 0.035mmol) 및 Cs_2CO_3(144)mg, 0.44mmol)을 디옥산(1mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O로 희석하고, EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1 내지 1/1)로 정제하여, 표제 화합물 **42i**(35mg, 68% 수율)를 담황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.99 min, m/z $(M+H)^+$ = 292.3.

[1796] **단계 8. 1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-아민 (42j)**

[1797] 디옥산(0.5mL) 중의 **42i**(31mg, 0.1mmol) 용액에 디옥산(4 M, 0.5mL) 중의 HCl(g)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 H_2O(10mL)로 희석하고 수성 Na_2CO_3를 사용하여 pH > 7로 조정한 다음, EtOAc(10mL*3)로 추출하였다. 유기층을 수성 Na_2CO_3(15mL) 및 염수(15mL)로 세척하고 분리하였다. 용액을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물 **42j**(20mg, 98% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.73 min, m/z $(M+H)^+$ = 192.3.

[1798] **단계 9. 6-클로로-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d)니코틴아미드 (42k)**

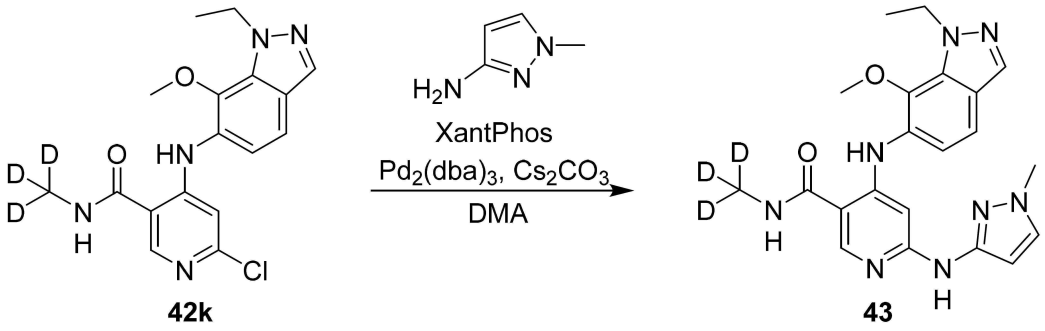
[1799] THF(1mL) 중의 **42j**(20mg, 0.10mmol) 및 **42b**(26mg, 0.13mmol)의 용액에 NaHMDS(0.35mL, 0.7mmol, THF 중 2 M)를 0℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(20mL)로 희석하고 EtOAc(20mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(20mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축하여 건조시켜 표제 화합물 **42k**(30mg, 79% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.52 min, m/z $(M+H)^+$ = 363.2.

[1800] **단계 10. 4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d)니코틴아미드 (42)**

[1801] 화합물 **42k**(30mg, 0.082mmol), 5-플루오로피리딘-2-아민(19mg, 0.17mmol), XantPhos(9.7mg, 0.016mmol), Cs_2CO_3(67mg, 0.20mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$(7.6mg, 0.008mmol)을 DMA(1mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 145℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 건조시키고 분취용 HPLC(방법 D)로 정제하여, 표제 화합물 **42**(2.2mg, 6% 수율)를 회백색 고체로 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H), 9.71 (s, 1H),

8.47 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.52 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS (방법 4) t_R = 2.66 min, m/z $(M+H)^+$ = 439.2.

[1802] **실시예 43**



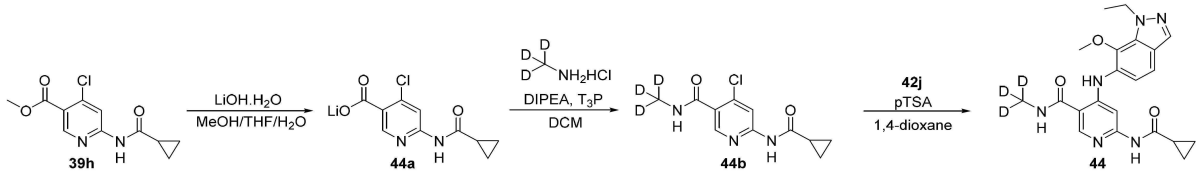
42k **43**

[1803]

[1804] **단계 1. 4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)니코틴아미드 (43)**

[1805] 화합물 **42k**(20mg, 55.1 μmol), 1-메틸-1H-피라졸-3-아민(11mg, 0.11mmol), XantPhos(6mg, 0.011mmol), Cs_2CO_3(44.9mg, 0.14mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$(5mg, 0.005mmol)을 DMA(1mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 N_2 분위기 하에 160℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 건조시키고 분취용 HPLC(방법 D)로 정제하여 화합물 **43**(2.0mg, 9% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.42 min, m/z $(M+H)^+$ = 424.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.57 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.06 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.55 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1806] **실시예 44**



39h **44a** **44b** **44**

[1807]

[1808] **단계 1. 리튬 4-클로로-6-(시클로프로판카르복아미도)니코티네이트 (44a)**

[1809] MeOH(2mL), THF(2mL) 및 물(1mL)을 함유하는 용매 중의 **39h**(500mg, 1.96mmol)의 용액에 $LiOH.H_2O$(165mg, 3.93mmol)를 첨가하였다. 그 다음, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축하여 건조시켜 화합물 **44a**(480mg, 99% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.81 min, m/z $(M+H)^+$ = 241.1.

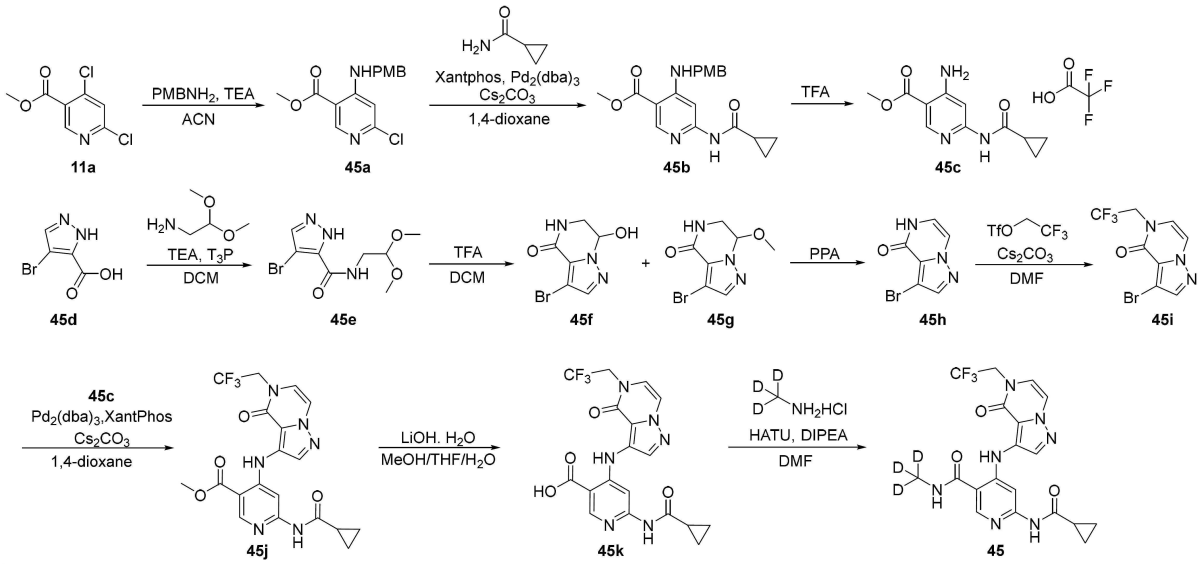
[1810] **단계 2. 4-클로로-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드 (44b)**

[1811] DCM(15mL) 중의 **44a**(480mg, 1.95mmol)의 용액에 메탄-d_3-아민 염산염(275mg, 3.89mmol), DIPEA(1.51g, 11.68mmol) 및 T_3P(1.86g, 2.92mmol, EtOAc 중 50%))를 0℃에서 순차적으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 H_2O(30mL)로 희석하고 DCM(30mL*3)으로 추출하였다. 유기층을 염수(50mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 농축하여 건조하여 **44b**(300mg, 60% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.25 min, m/z $(M+H)^+$ = 257.1.

[1812] **단계 3. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드 (44)**

[1813] 디옥산(1mL) 중의 **42j**(20mg, 0.10mmol), **44b**(27mg, 0.10mmol) 및 pTSA(18mg, 0.1mmol)의 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 화합물 **44**(8.5mg, 20% 수율)를 담황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.16 min, m/z $(M+H)^+$ = 412.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.67 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), .8.00 (s, 1H), 7.78 (s, 1 H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.50 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.91-1.88 (s, 1H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.71-0.66 (m, 4H).

[1814] **실시예 45**

[1815] 

[1816] **단계 1. 메틸 6-클로로-4-((4-메톡시벤질)아미노)니코티네이트 (45a)**

[1817] ACN(8mL) 중의 **11a**(5g, 24.27mmol)의 용액에 (4-메톡시페닐)메탄아민(3.33g, 24.27mmol, 3.17mL) 및 TEA(4.91g, 48.54mmol, 6.77mL)를 첨가한 다음, 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(100mL)로 희석하고, EA(50mL*3)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하고, 플래시 크로마토그래피(PE/EtOAc = 20/1 내지 5/1)로 정제하여 화합물 **45a**(6.5g, 87% 수율)를 회백색 고체로 얻었다. C-MS (방법4) t_R = 4.18 min, m/z $(M+H)^+$ = 307.1.

[1818] **단계 2. 메틸 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((4-메톡시벤질)아미노)니코티네이트 (45b)**

[1819] 1,4-디옥산(30mL) 중의 **45a**(2g, 6.52mmol), 시클로프로판카르복사미드(1.11g, 13.04mmol), XantPhos(754mg, 1.30mmol), $Pd_2(dba)_3$(597mg, 0.65mmol) 및 Cs_2CO_3(5.31g, 16.30mmol)의 혼합물을 110℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 H_2O(100mL)로 희석하고, EA(60mL*3)로 추출하고, 염수로 세척하고 Na_2SO_4로 건조하고, 농축하여 조 화합물 **45b**(2.3g, 99% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법4) t_R = 2.91 min, m/z $(M+H)^+$ = 356.2.

[1820] **단계 3. 메틸 4-아미노-6-(시클로프로판카르복스아미도)니코티네이트 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (45c)**

[1821] TFA(10mL) 중의 **45b**(2.1g, 5.91mmol)의 용액을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 농축하고 EA(10mL)로 희석하고, 여과하고 EA(5mL*2)로 세척한 후, 고체를 건조하여 화합물 **45c**(1.8g, 87% 수율, TFA 염)를 회백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.28 min, m/z $(M+H)^+$ =236.2.

[1822] **단계 4. 4-브로모-N-(2,2-디메톡시에틸)-1H-피라졸-5-카르복사미드(45e)**

[1823] DCM(30mL) 중의 **45d**(1g, 5.24mmol)의 교반된 용액에 TEA(2.65g, 26.18mmol, 3.65mL) 및 2,2-다이메톡시에탄아민(826mg, 7.85mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, T_3P(4.7mL, 7.85mmol, 에틸 아세테이트 중 50%)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(60mL)로 희석

하고 디클로로메탄(30mL*3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1 내지 1/1)로 정제하여 화합물 **45e**(500mg, 34% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.28 min, m/z $(M-H)^-$ = 276.0.

[1824] **단계 5. 3-브로모-7-하이드록시-6,7-디히드로피라졸로[1,5-a]피라진-4(5H)-온 (45f) 및 3-브로모-7-메톡시-6,7-디히드로피라졸로[1,5-a]피라진-4(5H)-온 (45g)**

[1825] DCM(2mL) 중의 **45e**(500mg, 1.80mmol)의 용액에 TFA(266mg, 2.34mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 화합물 **45f**(300mg, 72% 수율) 및 **45g**(120mg, 27% 수율)의 혼합물을 황색 오일로 얻었다. **45f**: LC-MS (방법 4) t_R = 1.32 min, m/z $(M+H)^+$ = 232.0; **45g**: LC-MS (방법 4) t_R = 2.12 min, m/z $(M+H)^+$ = 246.0.

[1826] **단계 6. 3-브로모피라졸로[1,5-a]피라진-4(5H)-온 (45h)**

[1827] PPA(1mL) 중의 **45f**(300mg, 1.29mmol) 및 **45g**(120mg, 0.49mmol)의 혼합물을 145℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(50mL)로 희석하고, DCM(50mL*3)으로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 100/1 내지 20/1)로 정제하여 화합물 **45h**(200mg, 52% 수율)를 회백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.69 min, m/z $(M+H)^+$ = 214.0.

[1828] **단계 7. 3-브로모-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸로[1,5-a]피라진-4(5H)-온 (45i)**

[1829] DMF(3mL) 중의 **45h**(150mg, 0.70mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(571mg, 1.75mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트(244mg, 1.05mmol)를 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10mL)로 희석하고, EA(10mL*3)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하여 조 화합물 **45i**(160mg, 77% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.18 min, m/z $(M+H)^+$ = 296.0.

[1830] **단계 8. 메틸 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로피라졸로[1,5-a]피라진-3-일)아미노)니코티네이트 (45j)**

[1831] 1,4-디옥산(1.5mL) 중의 **45i**(150mg, 0.51mmol), **45c**(212mg, 0.61mmol), Cs_2CO_3(660mg, 2.03mmol), $Pd_2(dba)_3$(46mg, 0.05mmol), XantPhos(58mg, 0.10mmol)의 혼합물을 105℃에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(30mL)로 희석하고, EA(30mL*3)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 100/1 내지 30/1)로 정제하여 화합물 **45j**(120mg, 51% 수율) 담황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.35 min, m/z $(M+H)^+$ = 451.2.

[1832] **단계 9. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로피라졸로[1,5-a]피라진-3-일)아미노)니코틴산 산 (45k)**

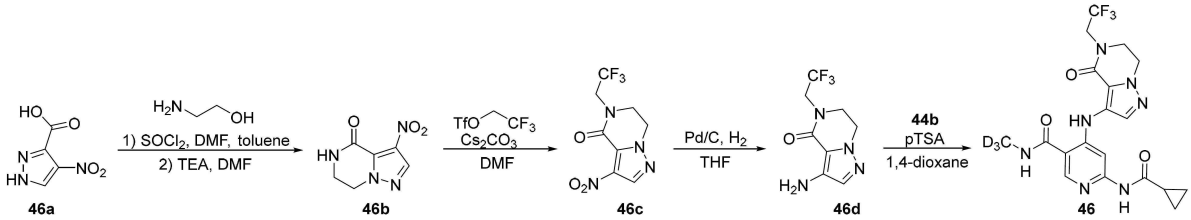
[1833] 용매(2.5mL, MeOH/THF/H_2O = 2/2/1) 중의 메틸 **45j**(100mg, 0.22mmol)의 용액에 LiOH.H_2O(28mg, 0.67mmol)를 첨가한 다음, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(2mL)로 희석하고 수성 HCl(1 N)를 사용하여 pH = 2로 산성화한 다음, 농축하여 화합물 **45k**(100mg, 주어진 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.40 min, m/z $(M+H)^+$ = 437.1.

[1834] **단계 10. 6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d_3)-4-((4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로피라졸로[1,5-a]피라진-3-일)아미노)니코틴아미드 (45)**

[1835] DMF(2mL) 중의 **45k**(100mg, 0.23mmol), 메탄-d_3-아민 염산염(97mg, 1.38mmol), DIPEA(296mg, 2.3mmol), HATU(174mg, 0.45mmol)의 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10mL)로 희석하고, DCM(10mL*3)으로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하고 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 화

합물 **45**(19.6mg, 19% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.51 min, m/z $(M+H)^+$ = 453.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 (s, 1 H), 7.73 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.77 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 2.00-1.95 (m, 1H), 0.82-0.76 (m, 4H).

[1836] **실시예 46**

[1837] 

[1838] **단계 1. 3-니트로-6,7-디히드로피라졸로[1,5-a]피라진-4(5H)-온 (46b)**

[1839] 톨루엔 중의 **46a**(200mg, 1.27mmol) 및 2-아미노에탄올(93.33mg, 1.53mmol)의 용액에 $SOCl_2$(454mg, 3.82mmol) 및 DMF(9mg, 0.13mmol)를 첨가한 다음, 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음, 70℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축하고 DMF(10mL)에 용해시키고 TEA(644mg, 6.37mmol)를 혼합물에 첨가한 후, 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(50mL)로 희석하고, EtOAc(20mL*3)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하여 조 생성물 **46b**(180mg, 78% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.10 min, m/z $(M+H)^+$ = 183.0.

[1840] **단계 2. 3-니트로-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6,7-디히드로피라졸로[1,5-a]피라진-4(5H)-온 (46c)**

[1841] DMF(3mL) 중의 **46b**(170mg, 0.93mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(912mg, 2.80mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트(433mg, 1.87mmol)를 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(20mL)로 희석하고, EA(15mL*3)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하고, 플래시 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1 내지 2/1)로 정제하여 화합물 **46c**(70mg, 28% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.61 min, m/z $(M+H)^+$ = 265.0.

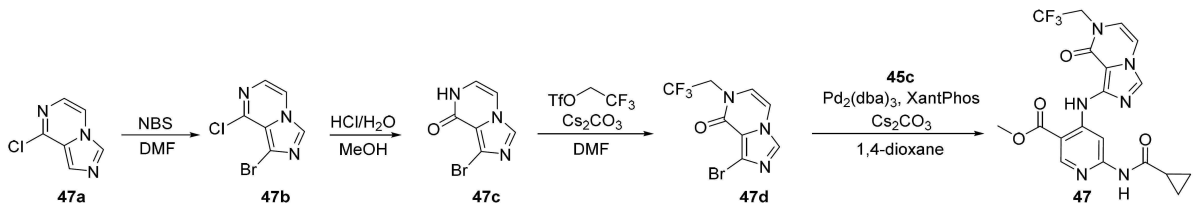
[1842] **단계 3. 3-아미노-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6,7-디히드로피라졸로[1,5-a]피라진-4(5H)-온 (46d)**

[1843] THF(2mL) 중의 **46c**(70mg, 0.26mmol)의 용액에 Pd/C(7mg, 10% 중량)를 첨가한 후, 혼합물을 H_2 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여과액을 농축하여 화합물 **46d**(52mg, 84% 수율)를 무색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.58 min, m/z $(M+H)^+$ = 235.1.

[1844] **단계 4. 6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d_3)-4-((4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피라진-3-일)아미노)니코틴아미드 (46)**

[1845] 1,4-디옥산(1mL) 중의 **44b**(38mg, 0.15mmol), **46d**(35mg, 0.15mmol) 및 pTSA(25mg, 0.15mmol)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 화합물 **46**(14mg, 21% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.44 min, m/z $(M+H)^+$ = 455.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.47-8.45 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.76 (s, 1 H), 4.40-4.30 (m, 4H), 3.90-3.88 (m, 2H), 2.00-1.96 (m, 1H), 0.81-0.79 (m, 4H).

[1846] **실시예 47**

[1847] 

[1848] **단계 1. 1-브로모-8-클로로이미다조[1,5-a]피라진 (47b)**

[1849] DMF(20mL) 중의 **47a**(2.0g, 13.02mmol)의 용액에 NBS(2.32g, 13.02mmol)를 -20℃에서 첨가한 후, 혼합물을 -20℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(100mL)로 희석하고, EA(30mL*3)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1 ~ 2/1)로 정제하여 화합물 **47b**(1.4g, 6.02mmol, 46% 수율)를 백색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H). LC-MS (방법 4) t_R = 2.06 min, m/z $(M+H)^+$ = 234.0.

[1850] **단계 2. 1-브로모이미다조[1,5-a]피라진-8(7H)-온 (47c)**

[1851] MeOH(5mL) 중의 **47b**(400mg, 1.72mmol)의 용액에 HCl(H_2O 중 2N, 1mL)을 첨가하였다. 그 다음 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 화합물 **47c**(350mg, 95% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 0.76 min, m/z $(M+H)^+$ = 214.0.

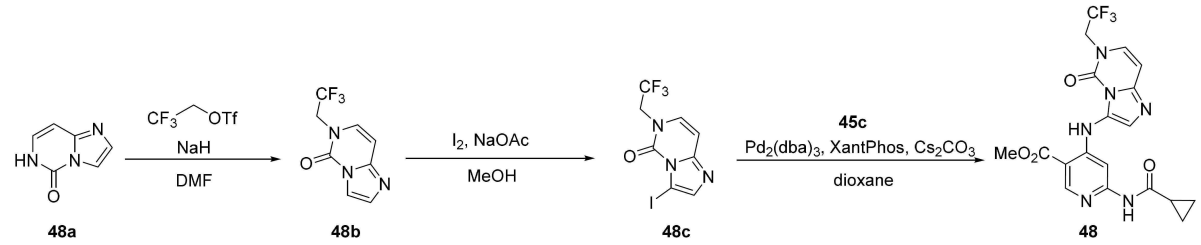
[1852] **단계 3. 1-브로모-7-(2,2,2-트리플루오로에틸)이미다조[1,5-a]피라진-8(7H)-온 (47d)**

[1853] DMF(4mL) 중의 **47c**(250mg, 1.17mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(761mg, 2.34mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트(407mg, 1.75mmol)를 첨가한 다음, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(20mL)로 희석하고, EA(10mL*3)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하여 화합물 **47d**(200mg, 58% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.83 min, m/z $(M+H)^+$ = 296.1.

[1854] **단계 4. 메틸 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((8-옥소-7-(2,2,2-트리플루오로에틸)-7,8-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-일)아미노)니코티네이트 (47)**

[1855] 1,4-디옥산(1mL) 중의 **47d**(50mg, 0.17mmol), **45c**(59mg, 0.17mmol), $Pd_2(dba)_3$(15mg, 0.017mmol), XantPhos(20mg, 0.034mmol) 및 Cs_2CO_3(165mg, 0.51mmol)의 혼합물을 105℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(20mL)로 희석하고, EA(10mL*3)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하고 분취용 HPLC (방법 E)로 정제하여 화합물 **47**(1.8mg, 2.4 % 수율) 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.83 min, m/z $(M+H)^+$ = 451.2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.63 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.89 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.48 (q, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.28-1.24 (m, 1H), 1.18-1.16 (m, 2H), 0.90-0.88 (m, 2H).

[1856] **실시예 48**



[1857]

[1858] **단계 1. 6-(2,2,2-트리플루오로에틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5(6H)-온 (48b)**

[1859] DMF(60mL) 중의 **48a**(810mg, 6.0mmol)의 용액에 NaH(360mg, 0.9mmol, 60% 순도)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 이어서 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트(1.67g, 7.20mmol)를 실온에서 적가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 H_2O(200mL)로 희석하고, EtOAc(100mL*3)로 추출하고, 염수(100mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하여 화합물 **48b**(1.3g, 99% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.53 min, m/z $(M+H)^+$ = 218.1.

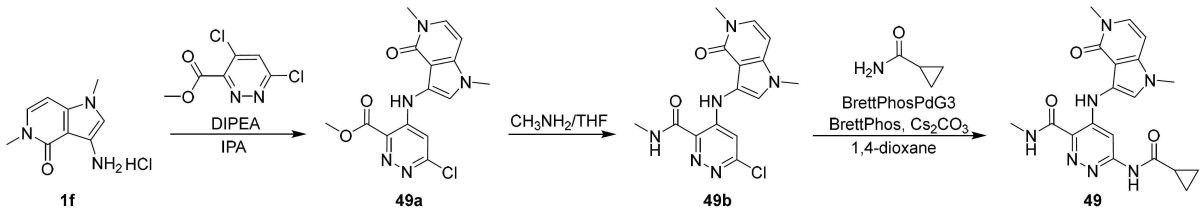
[1860] **단계 2. 3-요오도-6-(2,2,2-트리플루오로에틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5(6H)-온 (48c)**

[1861] 메탄올(6mL) 중의 **48b**(150mg, 0.69mmol)의 교반된 용액에 I_2(265mg, 2.07mmol)를 0 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 55℃에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온에서 포화 티오황산나트륨 용액을 적가하여 켄칭하였다. 혼합물을 H_2O(30mL)로 희석하고, EtOAc(20mL*3)로 추출하였다. 유기층을 농축하고 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 **48c**(186mg, 78% 수율)를 담황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.94 min, m/z $(M+H)^+$ = 343.9.

[1862] **단계 3. 메틸 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-옥소-6-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5,6-디히드로이미다조[1,2-c]피리미딘-3-일)아미노)니코티네이트 (48)**

[1863] 디옥산(1mL) 중의 **48c**(34mg, 0.10mmol), **45c**(36mg, 0.11mmol), $Pd_2(dba)_3$(9mg, 0.01mmol), XantPhos(12mg, 0.02mmol), Cs_2CO_3(114mg, 0.35mmol)의 혼합물을 95℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 화합물 **48**(5mg, 11% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.08 min, m/z $(M+H)^+$ = 451.2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.74 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.81 (q, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.90-1.84 (m, 1H), 0.99-0.95 (m, 2H), 0.90-0.86 (m, 2H).

[1864] **실시예 49**



[1865]

[1866] **단계 1. 메틸 6-클로로-4-((1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)피리다진-3-카르복실레이트 (49a)**

[1867] IPA(6mL) 중의 **1f**(314mg, 1.47mmol), 메틸 4,6-디클로로피리다진-3-카르복실레이트(365mg, 1.76mmol) 및 DIPEA(948mg, 7.35mmol)의 혼합물을 50℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1)로 정제하여, 표제 화합물 **49a**(300mg, 59% 수율)를 황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.15 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H),

6.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.61 (s, 3H).

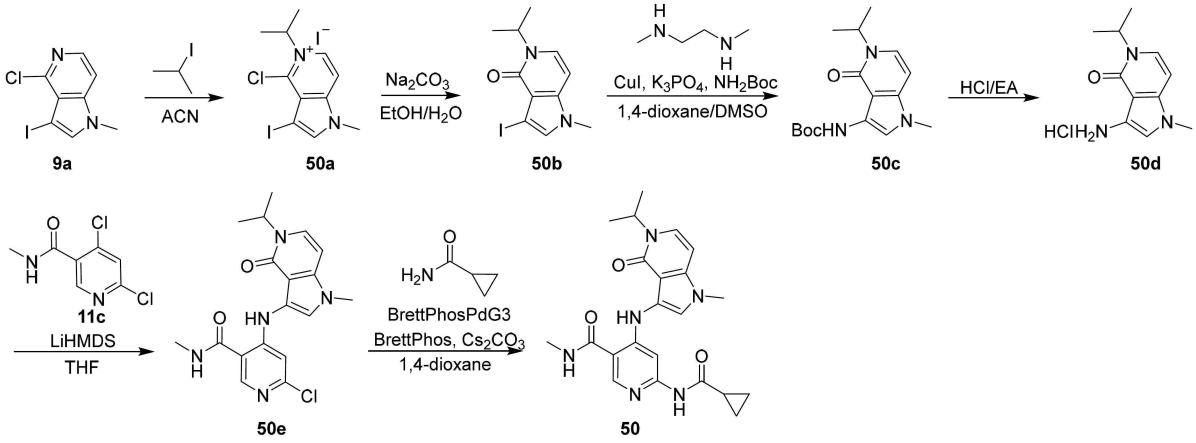
[1868] **단계 2. 6-클로로-4-((1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸피리다진-3-카르복사미드 (49b)**

[1869] **49a**(300mg, 0.86mmol) 및 메틸아민(5mL, THF 중 2.0M)의 용액을 밀봉된 튜브에서 밤새 50℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축하여 표제 화합물 **49b**(210mg, 70% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.26 min, m/z $(M+H)^+$ = 347.0.

[1870] **단계 3. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸피리다진-3-카르복사미드 (49))**

[1871] 1,4-디옥산(2mL) 중의 **49b**(50mg, 0.14mmol), 시클로프로판카르복사미드(61mg, 0.72mmol), BrettPhos(8mg, 0.014mmol), BrettPhos Pd G3(13mg, 0.014mmol) 및 Cs_2CO_3(141mg, 0.43mmol)의 혼합물을 140℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여, 표제 화합물 **49**(7mg, 12% 수율)를 회백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.09 min, m/z $(M+H)^+$ = 396.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.25 (s, 1H), 11.23 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.54 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.10-2.08 (m, 1H), 0.85-0.80 (m, 4H).

[1872] **실시예 50**

[1873] 

[1874] **단계 1. 4-클로로-3-요오도-5-이소프로필-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-5-이움 이황화물(50a)**

[1875] ACN(15mL) 및 2-요오도프로판(15mL) 중의 **9a**(2.0g, 6.84mmol)의 혼합물을 80℃에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 건조시켜 표제 화합물 **50a**(2.0g, 87% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.62 min, m/z $(M+H)^+$ = 335.2.

[1876] **단계 2. 3-요오도-5-이소프로필-1-메틸-1,5-디히드로-4H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 (50b)**

[1877] EtOH/H_2O(15mL/15mL) 중의 **50a**(2.0g, 5.96mmol) 및 Na_2CO_3(1.89g, 17.88mmol)의 혼합물을 60℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 EtOH를 제거하고, EtOAc(20mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 3/1)로 정제하여, 표제 화합물 **50b**(450mg, 24% 수율)를 황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.18-5.13 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[1878] **단계 3. *Tert*-부틸(5-이소프로필-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)카르바메이트 (50c)**

[1879] 황색 고체인 화합물 **50c**(260mg, 90% 수율)는 **50b**(300mg, 0.95mmol) 및 *tert*-부틸 카르바메이트(889mg, 7.59mmol)을 출발물질로 하여 **실시예 1**의 **단계 4**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3)

t_R = 1.58 min, m/z $(M+H)^+$ = 306.3.

[1880] **단계 4. 3-아미노-5-이소프로필-1-메틸-1,5-디히드로-4H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 염산염 (50d)**

[1881] 청색 고체인 화합물 **50d**(150mg, 86% 수율)는 **50c**(260mg, 0.85mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.18 min, m/z $(M+H)^+$ = 206.3.

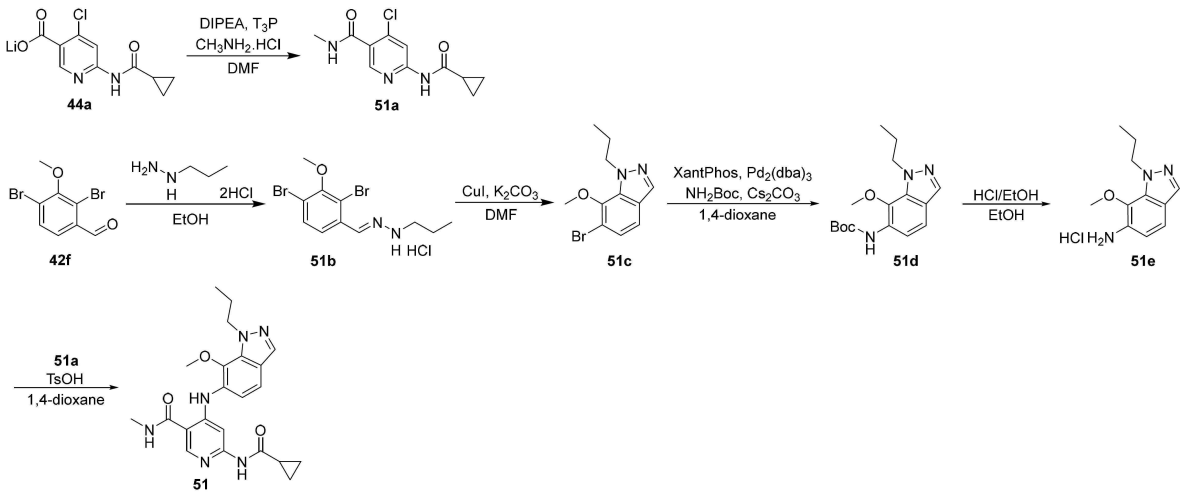
[1882] **단계 5. 6-클로로-4-((5-이소프로필-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드 (50e)**

[1883] THF(1mL) 중의 **50d**(130mg, 0.63mmol) 및 **11c**(130mg, 0.63mmol)의 용액에 LiHMDS(2.53mL, 2.53mmol, THF 중 1.0M)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH_4Cl용액(5mL)으로 켄칭하고 EtOAc(10mL*2)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축하였다. 표제 화합물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여, 표제 화합물 **50e**(120mg, 51% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.36 min, m/z $(M+H)^+$ = 374.3.

[1884] **단계 6. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-이소프로필-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드 (50)**

[1885] 백색 고체인 화합물 **50**(26mg, 46% 수율)은 **50e**(50mg, 0.13mmol) 및 시클로프로판카르복사미드(11mg, 0.13mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 8**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.01 min, m/z $(M+H)^+$ = 423.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.40 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.19-5.16 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.03-2.01 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.85-0.79 (m, 4H).

[1886] **실시예 51**



[1887]

[1888] **단계 1. 4-클로로-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-메틸니코틴아미드 (51a)**

[1889] DMF(2mL) 중의 **44a**(338mg, 1.37mmol), DIPEA(1.06g, 8.23mmol), 메틸아민 염산염(184mg, 2.75mmol) 및 T_3P(1.75g, 2.74mmol, DMF 중 50% 중량)의 혼합물을 50℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5mL)에 붓고 EtOAc(20mL*3)로 추출하였다. 분리된 유기층을 물(5mL)로 세척하고 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 10/1)로 정제하여 표제 화합물 **51a**(120mg, 34% 수율)를 백색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 2.75 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 2.02-1.99 (m, 1H), 0.85-0.82 (m, 4H).

[1890] **단계 2. (E)-1-(2,4-디브로모-3-메톡시벤질리덴)-2-프로필히드라진 염산염 (51b)**

[1891] EtOH(3mL) 중의 **42f**(700mg, 2.38mmol) 및 프로필히드라진 이염산염(290mg, 2.62mmol)의 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각하고 여과하였다. 필터 케이크를 EtOH(2mL)로 세척하고 건조하여 표제 화합물 **51b**(500mg, 60% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.41 min, m/z $(M+H)^+$ = 349.1.

[1892] **단계 3. 6-브로모-7-메톡시-1-프로필-1H-인다졸 (51c)**

[1893] DMF(10mL) 중의 **51b**(400mg, 1.03mmol), K_2CO_3(429mg, 3.10mmol) 및 CuI(79mg, 0.41mmol)의 혼합물을 100℃에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여과액을 물(10mL)로 희석하였다. 혼합물을 EtOAc(20mL*2)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(20mL*2)로 세척하고, 농축하고, 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 30/1)로 정제하여, 표제 화합물 **51c**(120mg, 43% 수율)를 황색 오일로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.52 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.98-1.89 (m, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[1894] **단계 4. *Tert*-부틸(7-메톡시-1-프로필-1H-인다졸-6-일)카르바메이트 (51d)**

[1895] 1,4-디옥산(3mL) 중의 **51c**(120mg, 0.45mmol), *tert*-부틸 카르바메이트(104mg, 0.89mmol), XantPhos(77mg, 0.13mmol)), $Pd_2(dba)_3$(61mg, 0.67mmol) 및 Cs_2CO_3(291mg, 0.89mmol)를 N_2 하에 100℃에서 24시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 물(5mL)로 희석하고 EtOAc(10mL*2)로 추출하였다. 합한 유기상을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 20/1)로 정제하여, 표제 화합물 **51d**(57mg, 42% 수율)를 황색 오일로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.94-1.89 (m, 2H), 1.55 (s, 9H), 0.89 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

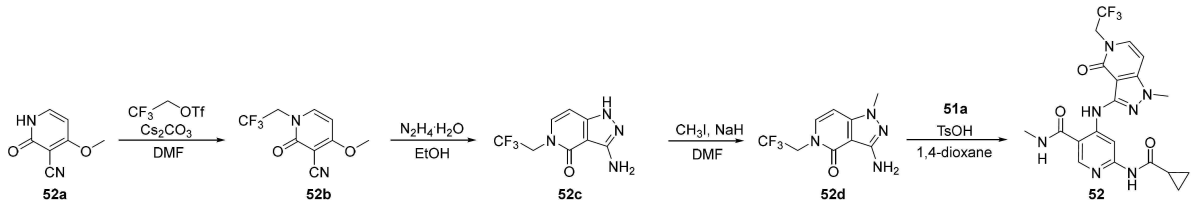
[1896] **단계 5. 7-메톡시-1-프로필-1H-인다졸-6-아민 염산염 (51e)**

[1897] EtOH(1mL) 중의 **51d**(62mg, 0.20mmol)의 혼합물에 EtOH(2mL, 1.5M) 중의 HCl(g)을 0℃에서 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축하여 표제 화합물 **51e**(45mg, 92% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.94 min, m/z $(M+H)^+$ = 206.4.

[1898] **단계 6. 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((7-메톡시-1-프로필-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드 (51)**

[1899] 1,4-디옥산(2mL) 중의 **51e**(19mg, 0.079mmol), **51a**(20mg, 0.079mmol) 및 TsOH(3mg, 0.017mmol)의 혼합물을 100℃에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여 **51**(17mg, 51% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.78 min, m/z $(M+H)^+$ = 423.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.46 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.81 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 2H), 0.84 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.76-0.68 (m, 4H).

[1900] **실시예 52**

[1901] 

[1902] **단계 1. 4-메톡시-2-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,2-디히드로피리딘-3-카르보니트릴 (52b)**

[1903] DMF(100mL) 중의 **52a**(5g, 33.3mmol) 및 Cs_2CO_3(21.7g, 66.6mmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트(23.2g, 99.9mmol)를 0℃에서 첨가한 후, 이어서 혼합물을 25℃에서 14시간 동안 교반하였다.

혼합물을 H_2O(200mL)로 희석하고, EA(100mL*3)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하여 조 생성물 **52b**(8.0g, 주어진 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.34 min, m/z $(M+H)^+$ = 233.0.

[1904] **단계 2. 3-아미노-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,5-디히드로-4H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-온 (52c)**

[1905] EtOH(80mL) 중의 **52b**(8g, 34.5mmol)의 용액에 $N_2H_4.H_2O$(26.5g, 425mmol, H_2O 중 80% 중량)를 0℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 80℃에서 14시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 (MTBE/EA, 25mL/25mL)로 슬러리화하여 화합물 **52c**(4g, 46.4mmol)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.42 min, m/z $(M+H)^+$ = 233.0.

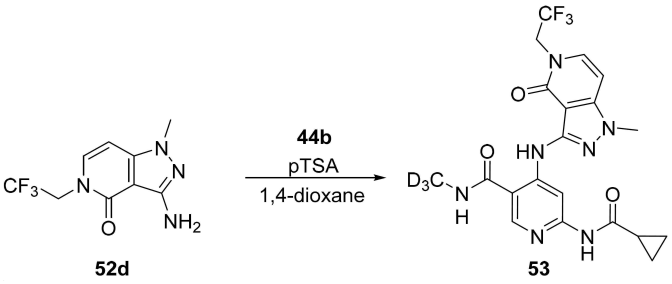
[1906] **단계 3. 3-아미노-1-메틸-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,5-디히드로-4H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-온 (52d)**

[1907] DMF(2mL) 중의 **52c**(250mg, 1.1mmol)의 용액에 NaH(60mg, 1.55mmol, 오일 중 60%)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반한 후, 이어서 CH_3I(550mg, 3.88mmol)를 첨가하고 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(5mL)로 희석하고, EA(5mL*3)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하여 조 화합물 **52d**(250mg, 95% 수율)를 갈색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.06 min, m/z $(M+H)^+$ = 247.1.

[1908] **단계 4. 6-(시클로프로판카르복사미도)-N-메틸-4-((1-메틸-4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)니코틴아미드 (52)**

[1909] 1,4-디옥산(1mL) 중의 **52d**(30mg, 0.12mmol), **51a**(33mg, 0.12mmol) 및 pTSA(25mg, 0.15mmol)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 분취용 HPLC(방법 D)로 정제하여 화합물 **52**(2mg, 4% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.65 min, m/z $(M+H)^+$ = 464.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.54-8.50 (m, 2H), 7.47 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.83 (q, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.77 (d, *J* =4.4 Hz, 3 H), 2.02-1.95 (m, 1H), 0.83-0.74 (m, 4H).

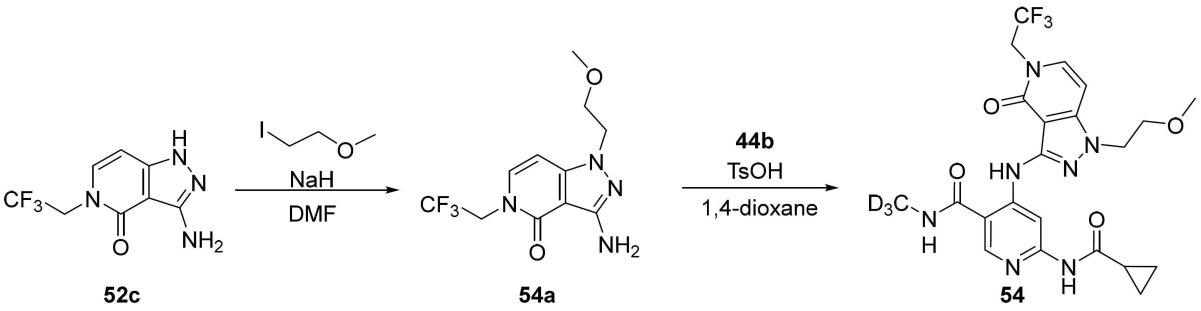
[1910] **실시예 53**

[1911] 

[1912] **단계 1. 6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((1-메틸-4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)니코틴아미드 (53)**

[1913] 1,4-디옥산(1mL) 중의 **52d**(50mg, 0.19mmol), **44b**(48mg, 0.19mmol) 및 pTSA(37mg, 0.19mmol)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 분취용 HPLC(방법 D)로 정제하여 화합물 **53**(20.4mg, 22% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.65 min, m/z $(M+H)^+$ = 467.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.83 (q, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.01-1.94 (m, 1H), 0.82-0.75 (m, 4H).

[1914] 실시예 54



52c 54a 54

[1915]

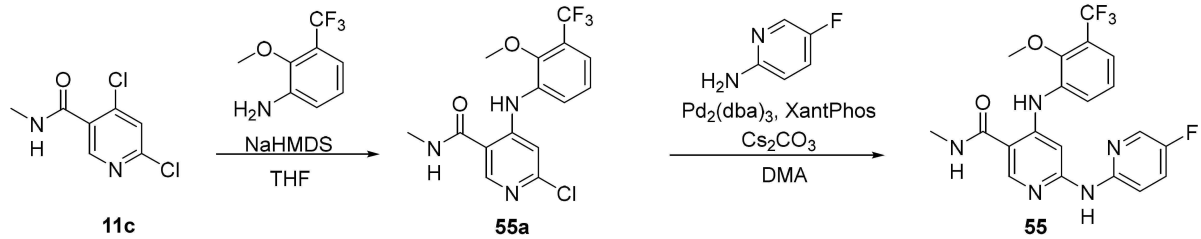
[1916] 단계 1. 3-아미노-1-(2-메톡시에틸)-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,5-디히드로-4H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-온 (54a)

[1917] DMF(5mL) 중의 52c(500mg, 2.2mmol)의 용액에 NaH(107mg, 2.8mmol, 광유 중 60%)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 30분간 교반한 후, 2-요오도에틸 메틸 에테르(801mg, 4.3mmol)를 첨가하고, 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(15mL)로 희석하고, EA(15mL*3)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하여 화합물 54a(500mg, 80%)를 갈색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.25 min, m/z $(M+H)^+$ = 291.2.

[1918] 단계 2 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-(2-메톡시에틸)-4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (54)

[1919] 1,4-디옥산(1mL) 중의 54a(56.52mg, 0.19mmol), 44b(50mg, 0.19mmol) 및 pTSA(37mg, 0.19mmol)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 DIPEA(0.2mL), MeOH(2mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 여과하여 화합물 54(36.5mg, 37% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.03min, m/z $(M+H)^+$ = 511.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.51(s, 1H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.82 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 4.27 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.02-1.96 (m, 1H), 0.81-0.76 (m, 4H).

[1920] 실시예 55



11c 55a 55

[1921]

[1922] 단계 1. 6-클로로-4-((2-메톡시-3-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-N-메틸니코틴아미드 (55a)

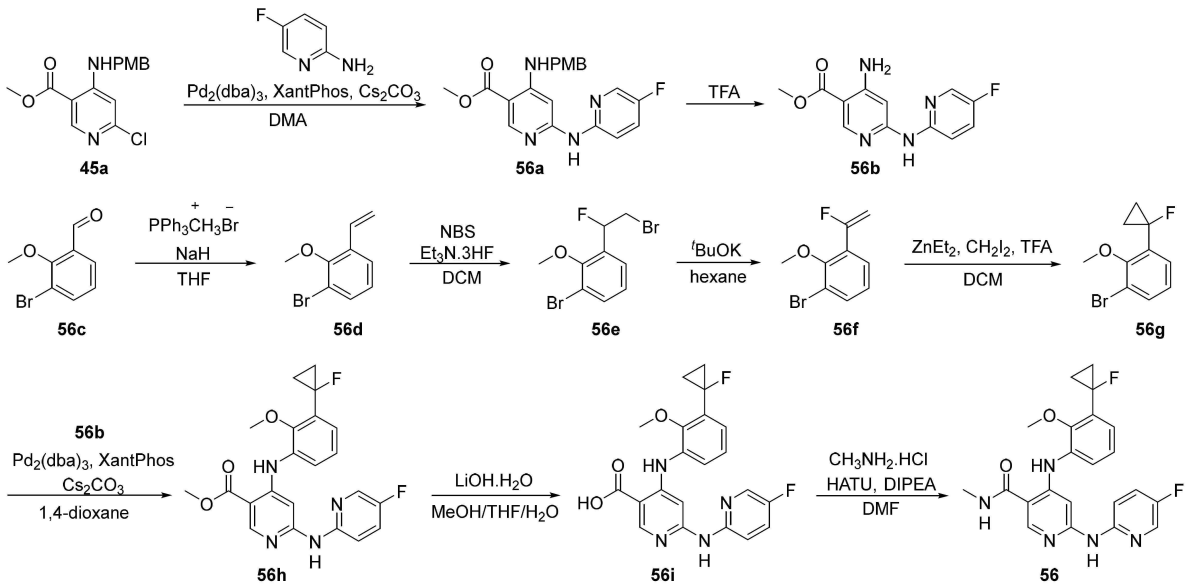
[1923] THF(1mL) 중의 11c(40mg, 0.20mmol), 2-메톡시-3-(트리플루오로메틸)아닐린(41mg, 0.21mmol)의 용액에 NaHMDS(0.86mL, 1.71mmol, 2 M(THF 중 M))을 빙수조(ice-bath)에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10mL)로 희석하고, EtOAc(10mL*3)로 추출하고, 염수(10mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하여 화합물 55a(60mg, 85% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.47 min, m/z $(M+H)^+$ = 360.1.

[1924] 단계 2. 6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-4-((2-메톡시-3-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-N-메틸니코틴아미드 (55)

[1925] DMA(1mL) 중의 55a(20mg, 0.056mmol), 5-플루오로피리딘-2-아민(9.35mg, 0.083mmol), Cs_2CO_3(45mg, 0.14mmol),

$Pd_2(dba)_3$(5mg, 0.006mmol), XantPhos(6mg, 0.011mmol)의 혼합물을 145℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 화합물 **55**(2.2mg, 9% 수율)를 회백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.25 min, m/z $(M+H)^+$ = 436.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.66 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.66 (d, *J* =7.6 Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 5 H), 7.24-7.20 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.02 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H).

[1926] **실시예 56**



[1927]

[1928] **단계 1. 메틸 6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-4-((4-메톡시벤질)아미노)니코티네이트 (56a)**

[1929] DMA(3mL) 중의 **45a**(200mg, 0.65mol), 5-플루오로피리딘-2-아민(110mg, 0.98mmol), $Pd_2(dba)_3$(36mg, 0.039mmol), XantPhos(75mg, 0.13mmol), Cs_2CO_3(531mg, 1.63mmol)의 혼합물을 145℃(M.W.)에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10mL)로 희석하고, EtOAc(10mL*3)로 추출하고, 염수(20mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 100/1 내지 30/ 1)로 정제하여 화합물 **56a**(200mg, 80% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.09 min, m/z $(M+H)^+$ = 383.2.

[1930] **단계 2. 메틸4-아미노-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)니코티네이트 (56b)**

[1931] TFA(4mL) 중의 메틸 **56a**(200mg, 0.52mmol)의 용액을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축한 후 H_2O(20mL)로 희석하고, 수성 Na_2CO_3를 사용하여 pH를 7-9로 조정하고, EtOAc(15mL*3)로 추출하고, 염수(20mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축하고 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 100/1 내지 25/1)로 정제하여 화합물 **56b**(55mg, 40% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.13 min, m/z $(M+H)^+$ = 263.1.

[1932] **단계 3. 1-브로모-2-메톡시-3-비닐벤젠 (56d)**

[1933] THF(50mL) 중의 **56c**(3.0g, 13.95mmol) 및 메틸(트리페닐)포스포늄 브로마이드(6.00g, 16.74mmol)의 현탁액에 NaH(2.23g, 55.80mmol, 광유 중 60%)를 0℃에서 첨가하고, 이어서 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(100mL)로 희석하고, EtOAc(60mL*3)로 추출하고, 염수(100mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 50/1 내지 20/ 1)로 정제하여 화합물 **56d**(2.2g, 74% 수율)를 무색 오일로 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.04-6.95 (m, 2H), 5.78 (dd, *J* =44 Hz, *J* =1.2 Hz, 1H), 5.35 (dd, *J* =44 Hz, *J* =1.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H).

[1934] **단계 4. 1-브로모-3-(2-브로모-1-플루오로에틸)-2-메톡시벤젠 (56e)**

[1935] 화합물 **56d**(2.2g, 10.33mmol)를 DCM(20mL)에 용해시키고, 혼합물을 5℃로 냉각시키고, 트리에틸아민 트리히드로

플루오라이드(4.99g, 30.98mmol) 및 NBS(2.21g, 12.39mmol)를 혼합물에 한번에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 $NaHCO_3$(200mL*2) 10% 수용액 및 염수(100mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시킨 후 45℃에서 진공 증발시켜, 화합물 **56e**(2.5g, 78% 수율)를 무색 오일로 얻었다.

[1936] **단계 5. 1-브로모-3-(1-플루오로비닐)-2-메톡시벤젠 (56f)**

[1937] ^{t}BuOK(1.80g, 16.03mmol)를 헥산(20mL)에 현탁시켰다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 헥산(20mL) 중의 **56e**(2.50g, 8.01mmol)를 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 천천히 실온까지 가열하고 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. EtOAc(200mL)를 첨가하고, 혼합물을 염수(100mL*2)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1 내지 20/1)로 정제하여 조 화합물 **56f**(1.1g, 59% 수율)를 무색 오일로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.01 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.39 (dd, *J* = 52.0 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 19.6 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H).

[1938] **단계 6. 1-브로모-3-(1-플루오로시클로프로필)-2-메톡시벤젠 (56g)**

[1939] DCM(20mL) 중의 디에틸아연(10mL, 10.00mmol, 헥산 중 1 M) 용액에 DCM(5mL) 중의 디요오도메탄(2.87g, 10.71mmol)을 -5℃에서 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 -5℃에서 30분 동안 교반한 다음, DCM(5mL) 중의 TFA(1.09g, 9.52mmol)의 용액을 첨가하고 -5℃에서 30분 동안 교반하였다. DCM(5mL) 중의 **56g**(550mg, 2.38mmol)의 용액을 첨가하였다. 5분 후, 혼합물을 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. 혼합물을 1 N HCl(100mL)로 처리하고 DCM(50mL*3)으로 추출하고, 염수(100mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축하고 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1)로 정제하여 화합물 **56e**(100mg, 17% 수율)를 황색 오일로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59-7.56 (m, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.55-1.36 (m, 2H), 1.03-0.87 (m, 2 H).

[1940] **단계 7. 메틸 4-((3-(1-플루오로시클로프로필)-2-메톡시페닐)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)니코티네이트 (56h)**

[1941] 1,4-디옥산(1mL) 중의 **56g**(30mg, 0.11mmol), **56b**(28mg, 0.11mmol), $Pd_2(dba)_3$(16mg, 0.017mmol), XantPhos(19.86mg, 0.034mmol), Cs_2CO_3(112mg, 0.34mmol)의 혼합물을 95℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 화합물 **56h**(10mg, 20% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.73 min, m/z $(M+H)^+$ = 427.2.

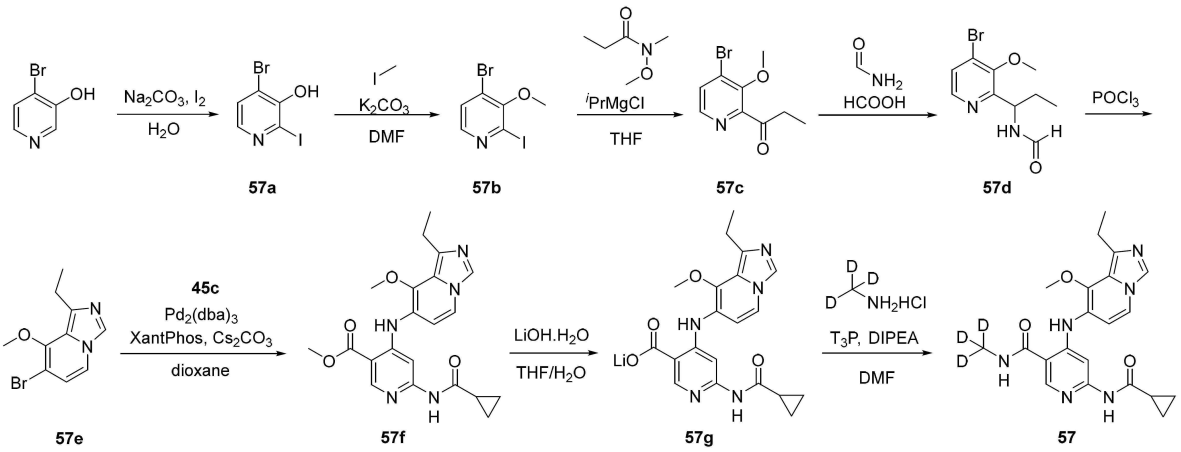
[1942] **단계 8. 4-((3-(1-플루오로시클로프로필)-2-메톡시페닐)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)니코틴산 (56i)**

[1943] 용매(MeOH/THF/H_2O = 2/2/1, 0.5mL) 중의 **56h**(10mg, 0.023mmol)의 용액에 $LiOH.H_2O$(3mg, 0.070mmol)를 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1 N HCl을 사용하여 pH = 4로 산성화한 후, 혼합물을 농축하여 조 화합물 **56i**(9mg, 93% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.44 min, m/z $(M+H)^+$ = 413.1.

[1944] **단계 9. 4-((3-(1-플루오로시클로프로필)-2-메톡시페닐)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드 (56)**

[1945] DMF(0.5mL) 중의 **56i**(9mg, 0.022mmol)의 용액에 DIPEA(25mg, 0.20mol), 메탄아민 염산염(9mg, 0.13mmol) 및 HATU(17mg, 0.044mmol)를 빙수조에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 화합물 **56**(0.7mg, 7% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.33 min, m/z $(M+H)^+$ =426.2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.47 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 3H), 7.18-6.99 (m, 1 H), 6.33 (brs, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.00 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 1.45-1.38 (m, 2H), 1.08-1.04 (m, 2H).

[1946] **실시예 57**



[1947]

[1948] **단계 1. 4-브로모-2-요오도피리딘-3-올 (57a)**

[1949] H_2O(30mL) 중의 4-브로모피리딘-3-올(3.0g, 17.24mmol)의 용액에 Na_2CO_3(3.91g, 36.21mmol) 및 I_2(4.38g, 17.24mmol)를 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 HCl(2N)을 사용하여 pH = 4로 조정하고, 혼합물을 여과하고, 고체를 건조하여 화합물 **57a**(5.1g, 99% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.67 min, m/z $(M+H)^+$ = 299.9.

[1950] **단계 2. 4-브로모-2-요오도-3-메톡시피리딘 (57b)**

[1951] DMF(50mL) 중의 **57a**(5g, 16.67mmol)의 용액에 K_2CO_3(6.90g, 50.02mmol) 및 요오도메탄(3.31g, 23.34mmol, 1.45mL)을 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(200mL)로 희석하고, EtOAc(60mL*3)로 추출하고, 염수(60mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 100/1 내지 2/1)로 정제하여 화합물 **57b**(4.5g, 86% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.43 min, m/z $(M+H)^+$ = 313.9.

[1952] **단계 3. 1-(4-브로모-3-메톡시피리딘-2-일)프로판-1-온 (57c)**

[1953] THF(40mL) 중의 **57b**(4g, 12.74mmol)의 용액에 ^{i}PrMgCl(7.7mL, 15.4mmol, THF 중 2M)을 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. THF(5mL) 중의 N-메톡시-N-메틸-프로판아미드(1.81g, 15.4mmol) 용액을 0℃에서 혼합물에 첨가하고, 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(200mL)로 희석하고, EtOAc(60mL*3)로 추출하고, 염수(60mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 100/1 내지 2/ 1)로 정제하여 화합물 **57c**(2.7g, 87% 수율)를 무색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.80 min, m/z $(M+H)^+$ = 244.0.

[1954] **단계 4. N-(1-(4-브로모-3-메톡시피리딘-2-일)프로필)포름아미드 (57d)**

[1955] 포름아미드(49.82g, 1.11 mol, 44mL) 중의 **57c**(2.7g, 11.06mmol)의 용액에 포름산(10.18g, 221.2mmol, 8mL)을 첨가한 다음, 혼합물을 135℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(200mL)로 희석하고, EtOAc(70mL*3)로 추출하였다. 유기층을 염수(50mL*2)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 10/1 내지 1/2)로 정제하여 화합물 **57d**(600mg, 20% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.94 min, m/z $(M+H)^+$ = 273.1.

[1956] **단계 5. 7-브로모-1-에틸-8-메톡시이미다조[1,5-a]피리딘 (57e)**

[1957] $POCl_3$(6mL) 중의 **57d**(600mg, 2.20mmol)의 용액을 100℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 5℃에서 H_2O(20mL)로 희석하고 EtOAc(15mL*3)로 추출하고 염수(15mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축하고 플

래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 20/1 내지 1/2)로 정제하여 화합물 **57e**(500mg, 89% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.23 min, m/z $(M+H)^+$ = 255.1.

[1958] **단계 6. 메틸6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-에틸-8-메톡시이미다조[1,5-a]피리딘-7-일)아미노)니코티네이트 (57f)**

[1959] 디옥산(2mL) 중의 **57e**(102mg, 0.4mmol), **45c**(140mg, 0.4mmol), $Pd_2(dba)_3$(37mg, 0.04mmol), XantPhos(47mg, 0.08mmol), Cs_2CO_3(522mg, 1.60mmol)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 100/1 내지 20/1)로 정제하여 화합물 **57f**(30mg, 18% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.49 min, m/z $(M+H)^+$ = 410.3.

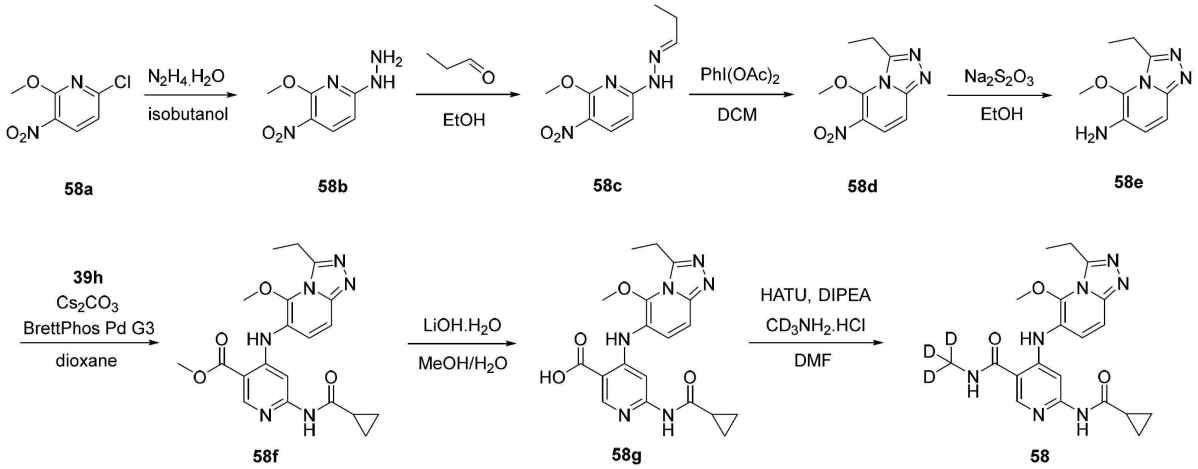
[1960] **단계 7. 리튬6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-에틸-8-메톡시이미다조[1,5-a]피리딘-7-일)아미노)니코티네이트 (57g)**

[1961] THF(2mL) 및 H_2O(0.5mL) 중의 **57f**(30mg, 0.073mmol)의 용액에 $LiOH.H_2O$(9mg, 0.22mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 조 화합물 **57g**(29mg, 99% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.07 min, m/z $(M+H)^+$ = 396.3.

[1962] **단계 8. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-에틸-8-메톡시이미다조[1,5-a]피리딘-7-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드 (57)**

[1963] DMF(2mL) 중의 **57g**(29mg, 0.072mmol)의 용액에 메탄-d_3-아민 염산염(15mg, 0.4mmol), DIPEA(140mg, 1.08mmol) 및 T_3P(138mg, 0.22mmol, EA 중 50% 중량)를 빙수조에서 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(0.5mL)로 켄칭하고 실온에서 15분 동안 교반한 다음, 혼합물을 농축하고 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 화합물 **57**(3.2mg, 11% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.20 min, m/z $(M+H)^+$ = 412.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.85 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.97-1.92 (m, 1H), 1.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.71-0.69 (m, 4H).

[1964] **실시예 58**



[1965]

[1966] **단계 1. 6-히드라진일-2-메톡시-3-니트로피리딘 (58b)**

[1967] 아이소부탄올(5mL) 중의 **58a**(7.00g, 37.12mmol) 및 $N_2H_4.H_2O$(5.57g, 111.37mmol)의 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 황색 현탁액이 형성되었다. 반응 혼합물을 농축하고 MeCN(30mL)으로 분쇄하여 58b(6.8g, 주어진 수율)를 연갈색 고체로 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (방법 4) t_R = 0.61 min, m/z $(M+H)^+$ = 185.1.

[1968] **단계 2. 2-메톡시-3-니트로-6-(2-프로펠리덴히드라진일)피리딘 (58c)**

[1969] 에탄올(60mL) 중의 **58b**(3.00g, 16.29mmol)의 혼합물에 프로판알(870mg, 14.99mmol, 1.07mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 황색 현탁액이 형성되었다. 반응 혼합물을 농축하고 플래쉬 크로마토그래피(PE 중 EA는 10-50%)로 정제하여 **58c**(1.20g, 33% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.87 min, m/z $(M+H)^+$ = 225.1.

[1970] **단계 3. 3-에틸-5-메톡시-6-니트로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 (58d)**

[1971] DCM(15mL) 및 MeOH(5mL) 중의 **58c**(1.20g, 5.35mmol)의 혼합물에 $PhI(AcO)_2$ (1.72g, 5.35mmol)를 20℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 황색 용액이 형성되었다. 반응 혼합물을 물(50mL)로 켄칭하고 DCM(50mL*3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE 중 EA는 10-60%)로 정제하여 **58d**를 황색 고체(410mg, 34% 수율)로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.95 min, m/z $(M+H)^+$ = 223.1.

[1972] **단계 4. 3-에틸-5-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-아민 (58e)**

[1973] 에탄올(10mL) 중의 **58d**(130mg, 0.585mmol)의 용액에 수성 $Na_2S_2O_4$(1M, 5mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 10분 동안 교반하였다. 백색 현탁액이 형성되었다. 반응 혼합물을 물(50mL)로 희석하고 EtOAc(30mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 MeOH는 0-10%임)로 정제하여 **58e**(40mg, 36% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 0.72 min, m/z $(M+H)^+$ = 193.1.

[1974] **단계 5. 메틸 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((3-에틸-5-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)아미노)니코티네이트 (58f)**

[1975] 디옥산(3mL) 중의 **58e**(40mg, 0.208mol), **39h**(53mg, 0.208mmol), BrettPhos(22mg, 0.042mmol), Cs_2CO_3(136mg, 0.416mmol) 및 BrettPhos Pd G3(19mg, 0.021mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에서 100℃에서 6시간 동안 교반하였다. 갈색 용액이 형성되었다. 반응 혼합물을 EtOAc(50mL)로 희석하고 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하고 분취용 TLC(DCM/MeOH = 10/1)로 정제하여 **58f**(80mg, 94% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.77 min, m/z $(M+H)^+$ = 411.2.

[1976] **단계 6. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((3-에틸-5-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)아미노)니코틴산(58g)**

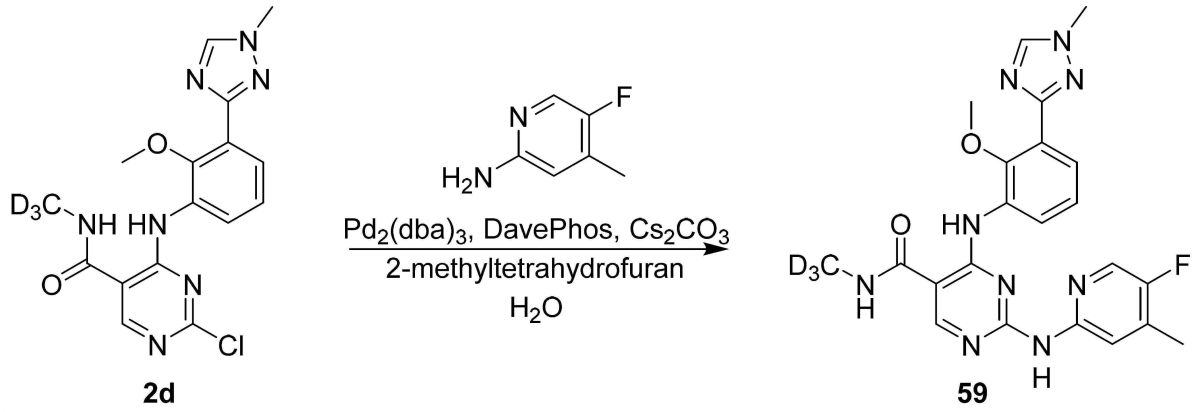
[1977] 메탄올(4mL) 및 물(1mL)의 공용매 중의 **58f**(80mg, 0.195mmol) 및 $LiOH.H_2O$(25mg, 0.585mmol)의 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 황색 용액이 형성되었다. 반응 혼합물을 농축하고 진공에서 건조하여 **58g**(80mg, 주어진 수율)을 황색 고체로 얻었고, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용되었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.05 min, m/z $(M+H)^+$ = 397.2.

[1978] **단계 7. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((3-에틸-5-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (58)**

[1979] DMF(3mL) 중의 **58g**(80mg, 조물질), HATU(154mg, 0.404mmol) 및 메탄-d_3-아민 염산염(14mg, 0.201mmol), DIPEA(78mg, 0.605mmol)의 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 백색 현탁액이 형성되었다. 반응 혼합물을 물(40mL)로 희석하고 EtOAc(40mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(40mL*3), 염수(40mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 **58**(10mg, 12% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.19 min, m/z $(M+H)^+$ = 413.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.60 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.86 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.33 (t, J = 7.6 Hz, 3H),

0.72-0.64 (m, 4H).

[1980] **실시예 59**

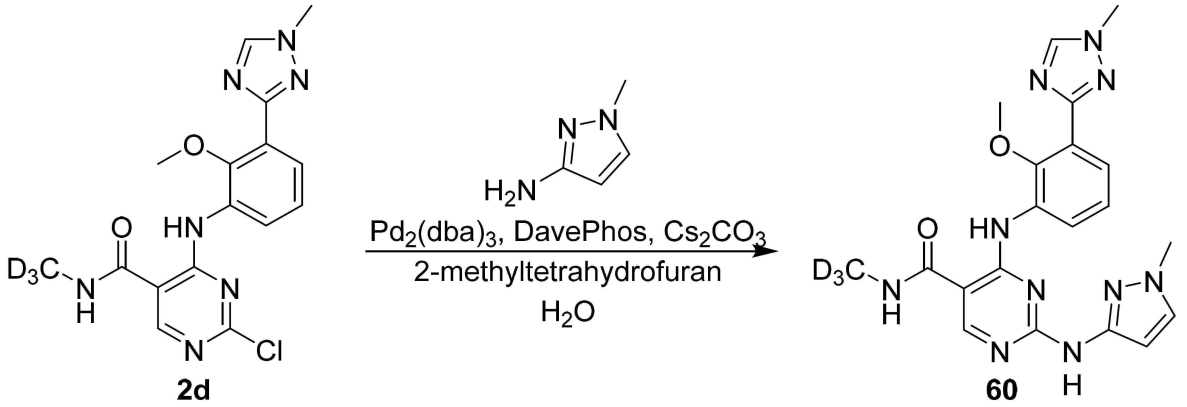
[1981] 

2d **59**

[1982] **단계 1. 2-((5-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)아미노)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-(메틸-d_3)피리미딘-5-카르복사미드 (59)**

[1983] 2-메틸테트라히드로푸란(1mL) 및 H_2O(0.5mL) 중의 **2d**(40mg, 0.16mmol), 5-플루오로-4-메틸피리딘-2-아민(18mg, 0.14mmol), DavePhos(7mg, 0.02mmol), Cs_2CO_3(69mg, 0.21mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$(10mg, 0.01mmol)의 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여 화합물 **59**(10.2mg, 21% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.31 min, m/z $(M+H)^+$ = 467.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.80 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.73-8.70 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

[1984] **실시예 60**

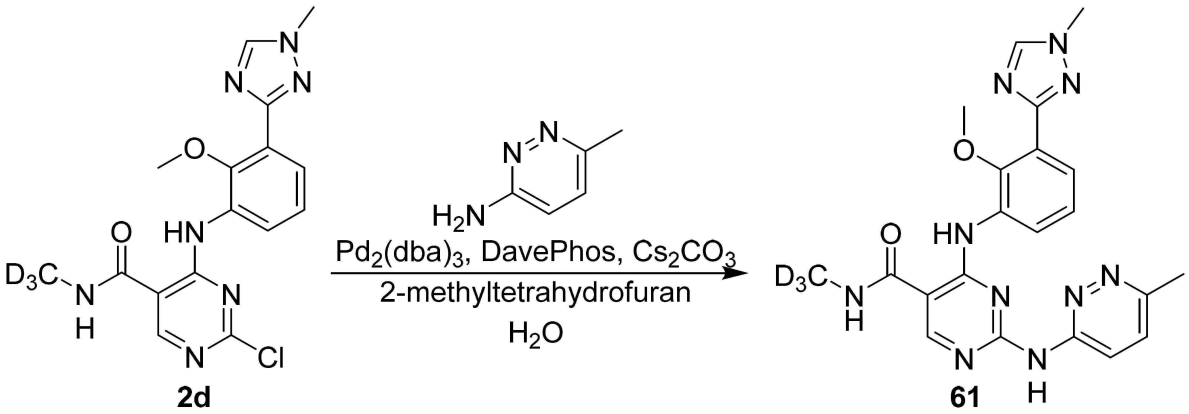
[1985] 

2d **60**

[1986] **단계 1. 4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-(메틸-d_3)-2-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (60)**

[1987] 백색 고체인 화합물 **60**(16.1mg, 28% 수율)은 **2d**(50mg, 0.13mmol) 및 1-메틸-1H-피라졸-3-아민(19mg, 0.20mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 59**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.24 min, m/z $(M+H)^+$ = 438.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.80 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

[1988] 실시예 61

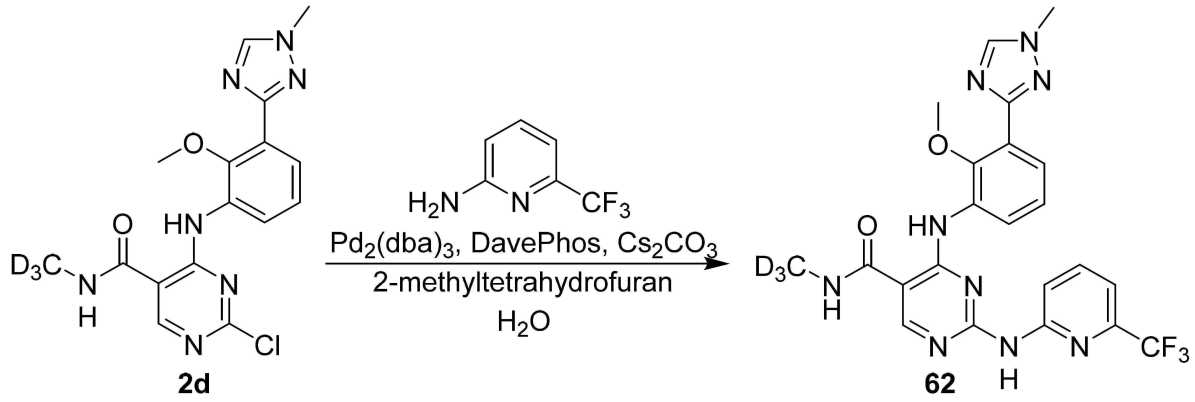


[1989]

[1990] 단계 1. 4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-(메틸-d3)-2-((6-메틸피리다진-3-일)아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (61)

[1991] 백색 고체인 화합물 61(5mg, 8% 수율)은 2d(50mg, 0.13mmol) 및 6-메틸피리다진-3-아민(22mg, 0.20mmol)을 출발 물질로 하여, 실시예 59의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 2.87 min, m/z $(M+H)^+$ = 450.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.80 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.29 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.57 (s, 3H).

[1992] 실시예 62

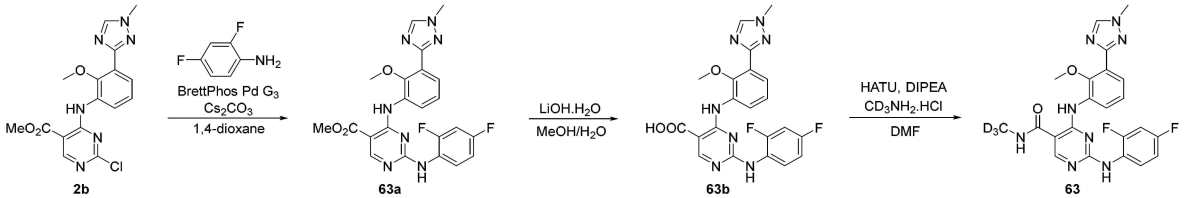


[1993]

[1994] 단계 1. 4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-(메틸-d3)-2-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (62)

[1995] 백색 고체인 화합물 62(9.0mg, 23% 수율)는 2d(30mg, 0.08mmol) 및 6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(19mg, 0.12mmol)을 출발 물질로 하여 실시예 59의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.35 min, m/z $(M+H)^+$ = 503.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.83 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.98 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.58-8.51 (m, 3H), 8.01 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).

[1996] **실시예 63**



[1997]

[1998] **단계 1. 메틸2-((2,4-디플루오로페닐)아미노)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 (63a)**

[1999] 1,4-디옥산(1mL) 중의 **2b**(60mg, 0.16mmol)의 용액에 2,4-디플루오로아닐린(26mg, 0.18mmol), BrettPhos Pd G3(14mg, 0.02mmol)을 및 Cs_2CO_3(104mg, 0.32mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 농축한 다음, 분취용 TLC(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 화합물 **63a**(46mg, 60% 수율)를 황색 고체로 얻었다.

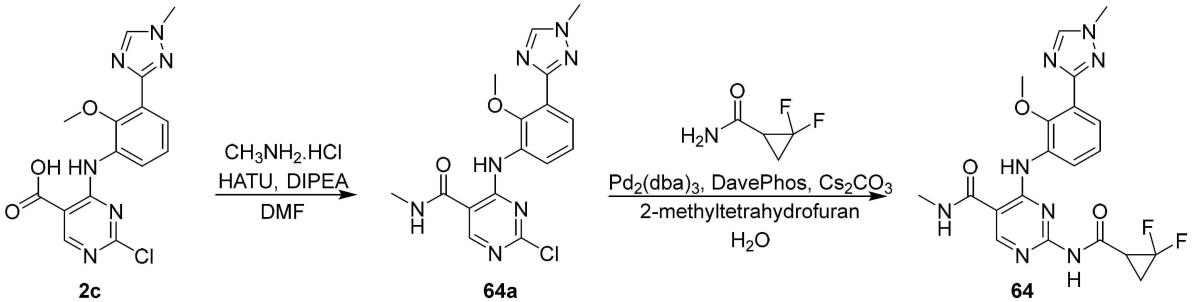
[2000] **단계 2. 2-((2,4-디플루오로페닐)아미노)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)피리미딘-5-카르복실산 (63b)**

[2001] MeOH/H_2O(1mL/0.5mL) 중의 **63a**(46mg, 0.1mmol)의 용액에 (8.5mg, 0.2mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0.5 N HCl 수성 (2mL)로 희석하고, EA (3mL*3)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하여 화합물 **63b**(50mg, 주어진 수율)를 회백색 고체로 얻었다.

[2002] **단계 3. 2-((2,4-디플루오로페닐)아미노)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-(메틸-d_3)피리미딘-5-카르복사미드 (63)**

[2003] DMF(2mL) 중의 **63b**(50mg, 0.11mmol), 메탄-d_3-아민 염산염(23mg, 0.33mmol), DIPEA(71mg, 0.55mmol), HATU(125mg, 0.33mmol)의 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10mL)로 희석하고, DCM(10mL*3)으로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하고 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 화합물 **63**(1mg, 2% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.32 min, m/z $(M+H)^+$ = 470.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.77 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.39 (s, 1 H), 7.53 (m, 1H), 7.40 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.11-7.06 (m, 1H), 6.91 (t, J = 6.4 Hz 1H), 3.90 (s, 3H), 3.72 (s, 3H).

[2004] **실시예 64**



[2005]

[2006] **단계 1. 2-클로로-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-메틸피리미딘-5-카르복사미드 (64a)**

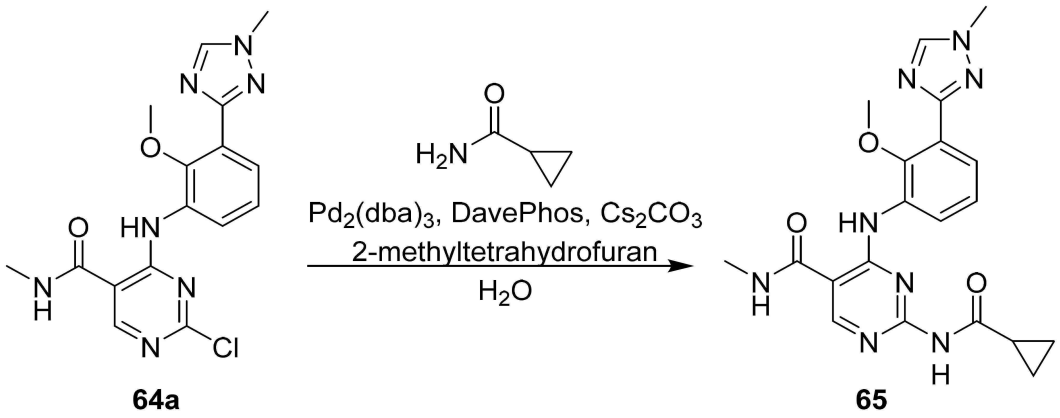
[2007] DMF(1mL) 중의 **2c**(100mg, 0.28mmol), HATU(316mg, 0.83mmol), DIPEA(107.28mg, 0.83mmol) 및 메틸아민 염산염(37mg, 0.55mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(20mL)로 희석하고 염수(5mL*2)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 실리카겔 플래쉬 크로마토

그래피(DCM/MeOH = 10/1)로 정제하여 **64a**(15mg, 14% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.30 min, m/z $(M+H)^+$ = 374.1.

[2008] **단계 2. 2-(2,2-디플루오로시클로프로판-1-카르복스아미도)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-메틸피리미딘-5-카르복사미드 (64)**

[2009] 백색 고체인 화합물 **64**(1mg, 5% 수율)는 **64a**(15mg, 0.04mmol) 및 2,2-다이플루오로시클로프로판-1-카르복사미드(7mg, 0.06mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 59**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 4.06 min, m/z $(M+H)^+$ = 459.2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.02 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.33 (m, 2H).

[2010] **실시예 65**



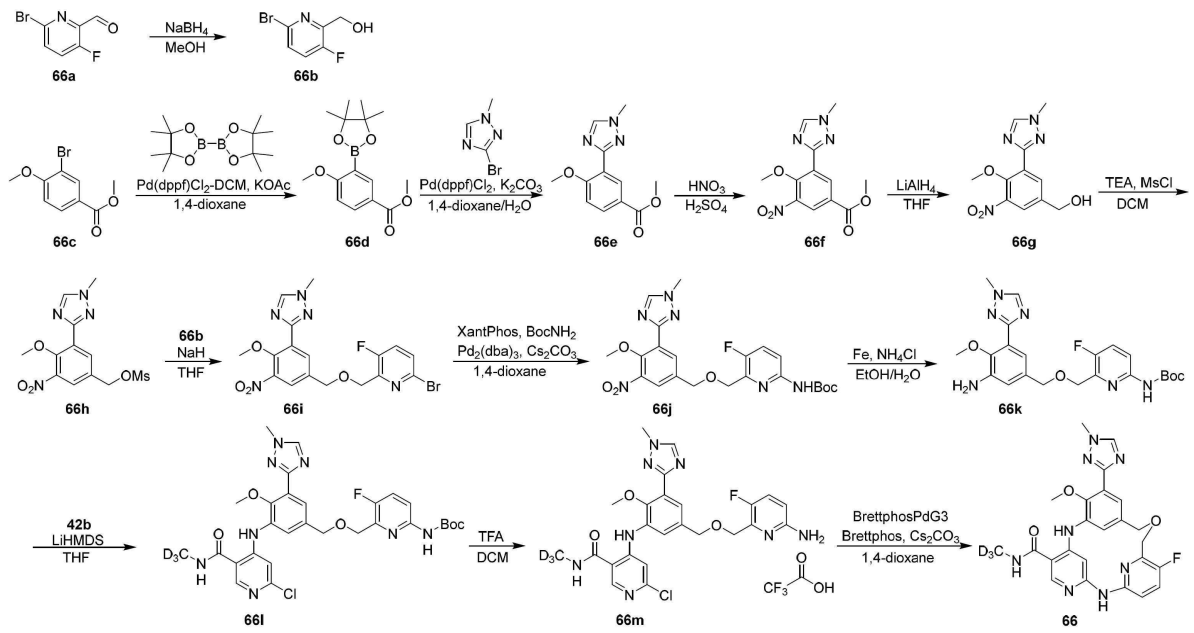
64a **65**

[2011]

[2012] **단계 1. 2-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-메틸피리미딘-5-카르복사미드 (65)**

[2013] 백색 고체인 화합물 **65**(8.2mg, 15% 수율)는 **64a**(50mg, 0.13mmol) 및 시클로프로판카르복사미드(57mg, 0.66mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 59**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R = 3.84 min, m/z $(M+H)^+$ = 423.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.89 (s, 1H), 10.89 (brs, 1H), 9.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.81 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 2.10-2.13 (m, 1H), 0.91-0.81 (m, 4H).

[2014] **실시예 66**



[2015]

[2016] **단계 1. (6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)메탄올 (66b)**

[2017] MeOH(15mL) 중의 6-브로모-3-플루오로피콜린알데히드(1.0g, 4.90mmol)의 혼합물에 $NaBH_4$(278mg, 7.35mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물(15mL)로 희석하고 EtOAc(30mL*2)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물 **66b**(970mg, 96% 수율)를 백색 고체로 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-7.40 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.28 (brs, 1H).

[2018] **단계 2. 메틸4-메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (66d)**

[2019] 1,4-디옥산(100mL) 중의 메틸3-브로모-4-메톡시벤조에이트(9.0g, 36.72mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란)(10.26g, 40.40mmol), $Pd(dppf)Cl_2$.DCM(3.00g, 3.67mmol) 및 KOAc(10.81g, 110.17mmol)의 혼합물을 N_2 하에 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, H_2O(80mL)로 희석하고, EtOAc(150mL*2)로 추출하였다. 유기상을 합하고 염수(100mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하여 화합물 **66d**(10.7g, 주어진 수율)를 흑색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.58 min, m/z $(M+H)^+$ = 293.3.

[2020] **단계 3. 메틸4-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조에이트 (66e)**

[2021] H_2O(10mL) 및 1,4-디옥산(100mL) 중의 3-브로모-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸(7.5g, 46.30mmol), **66d**(14.88g, 50.93mmol), $Pd(dppf)Cl_2$(1.69g, 2.31mmol) 및 K_2CO_3(12.80g, 92.60mmol) 혼합물을 N_2 하에서 110℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라톰을 통해 여과하였다. 필터 케이크를 EtOAc(100mL)로 세척하였다. 여과액을 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 **66e**(5.9g, 52% 수율)를 갈색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.14 min, m/z $(M+H)^+$ = 248.3.

[2022] **단계 4. 메틸 4-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-니트로벤조에이트 (66f)**

[2023] 농축 H_2SO_4(30mL) 중의 **66e**(5.9g, 23.86mmol)의 혼합물에 농축 HNO_3(1.80g, 28.64mmol)를 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물(70mL) 및 MeOH(50mL)에 부었다. 혼합물을 45℃로 가열하였다. 수산화암모늄(25% 중량, 100mL)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 물(50mL)로 세척하고 건조하여 **66f**(5.5g, 79% 수율)를 갈색 고체로

얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H).

[2024] **단계 5. (4-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-니트로페닐)메탄올 (66g)**

[2025] THF(40mL) 중의 **66f**(3.9g, 13.34mmol)의 혼합물에 $LiAlH_4$(557mg, 14.68mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물(4mL)에 이어 15% 수성 NaOH(4mL), 물(12mL)로 켄칭하였다. 혼합물에 Na_2SO_4(40g) 및 EtOAc(150mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 EtOAc(100mL)로 세척하였다. 여과액을 농축하고 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 **66g**(1.7g, 48% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.26 min, m/z $(M+H)^+$ = 265.2.

[2026] **단계 6. 4-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-니트로벤질 메탄설포네이트 (66h)**

[2027] DCM(20mL) 중의 **66g**(2.09g, 7.91mmol) 및 TEA(2.40g, 23.73mmol)의 혼합물에 메탄설포닐 클로라이드(1.36g, 11.86mmol)를 0℃에서 적가하였다. 반응물을 N_2 하에 0℃에서 1시간 동안 교반하고 얼음물(10mL)로 희석하였다. 혼합물을 DCM(30mL*2)으로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물 **66h**(2.71g, 주어진 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.38 min, m/z $(M+H)^+$ = 343.2.

[2028] **단계 7. 6-브로모-3-플루오로-2-(((4-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-니트로벤질)옥시)메틸)피리딘 (66i)**

[2029] THF(5mL) 중의 **66h**(500mg, 1.46mmol) 및 **66b**(316mg, 1.53mmol)의 용액에 NaH(84mg, 2.19mmol, 광유 중 순도 60%)를 0℃에서 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 혼합물을 염수(8mL)로 켄칭하고 EtOAc(10mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1)로 정제하여, 표제 화합물 **66i**(400mg, 61% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.58 min, m/z $(M+H)^+$ = 452.2.

[2030] **단계 8. *Tert*-부틸(5-플루오로-6-(((4-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-니트로벤질)옥시)메틸)피리딘-2-일)카르바메이트 (66j)**

[2031] 1,4-디옥산(7mL) 중의 **66i**(406mg, 0.90mmol), *tert*-부틸 카르바메이트(316mg, 2.69mmol), XantPhos(104mg, 0.18mmol), $Pd_2(dba)_3$(82mg, 0.09mmol) 및 Cs_2CO_3(585mg, 1.80mmol)의 혼합물을 N_2 하에 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1)로 정제하여, 표제 화합물 **66j**(365mg, 83% 수율)를 황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.86 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 3.2, 9.2 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.60 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

[2032] **단계 9. *Tert*-부틸(6-(((3-아미노-4-메톡시-5-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)옥시)메틸)-5-플루오로피리딘-2-일)카르바메이트 (66k)**

[2033] EtOH/H_2O(3mL/0.6mL) 중의 **66j**(360mg, 0.74mmol), Fe 분말(206mg, 3.68mmol) 및 NH_4Cl(394mg, 7.37mmol)의 혼합물을 95℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 여과하였다. 여과액을 농축하고 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여, 표제 화합물 **66k**(310mg, 92% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.43 min, m/z $(M+H)^+$ = 459.3.

[2034] **단계 10. *Tert*-부틸(6-(((3-((2-클로로-5-((메틸-d_3)카르바모일)피리딘-4-일)아미노)-4-메톡시-5-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)옥시)메틸)-5-플루오로피리딘-2-일)카르바메이트 (66l)**

[2035] 황색 오일인 화합물 **66l**(150mg, 91% 수율)은 **66k**(120mg, 0.26mmol) 및 **42b**(60mg, 0.29mmol)를 출발 물질로 하

여, **실시예 50**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.51 min, m/z $(M+H)^+$ = 630.3.

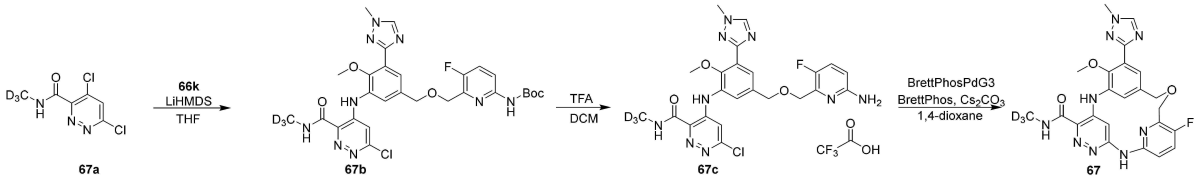
[2036] **단계 11. 4-((5-(((6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)메톡시)메틸)-2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-6-클로로-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 2,2,2-트리플루오로아세트산 (66m)**

[2037] TFA/DCM(1.5mL/1.5mL) 중의 **66l**(150mg, 0.24mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. N_2를 통해 퍼징하여 용매를 제거하고, 잔류물을 분취용 HPLC(방법 B)로 정제하여, 표제 화합물 **66m**(52mg, 34% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.20 min, m/z $(M+H)^+$ = 530.2.

[2038] **단계 12. 18-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d_3)-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-15-옥사-2,4,8,21-테트라아자테트라사이클로[15.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드 (66)**

[2039] **66m**(50mg, 0.08mmol), BrettPhos(4mg, 0.008mmol), BrettPhos Pd G3(7mg, 0.008mmol) 및 Cs_2CO_3(76mg, 0.23mmol)의 혼합물을 N_2 하에서 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여 표제 화합물 **66**(24mg, 62% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 1) t_R = 2.76 min, m/z $(M+H)^+$ = 494.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.73 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.61 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.07-7.05 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

[2040] **실시예 67**

[2041] 

[2042] **단계 1. *Tert*-부틸(6-(((3-((6-클로로-3-((메틸-d_3)카르바모일)피리다진-4-일)아미노)-4-메톡시-5-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)옥시)메틸)-5-플루오로피리딘-2-일)카르바메이트 (67b)**

[2043] 갈색 고체인 화합물 **67b**(165mg, 주어진 수율)는 **66k**(120mg, 0.26mmol) 및 **67a**(60mg, 0.29mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 50**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.64 min, m/z $(M+H)^+$ = 631.5.

[2044] **단계 2. 4-((5-(((6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)메톡시)메틸)-2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-6-클로로-N-(메틸-d_3)피리다진-3-카르복사미드2,2,2-트리플루오로아세트산 (67c)**

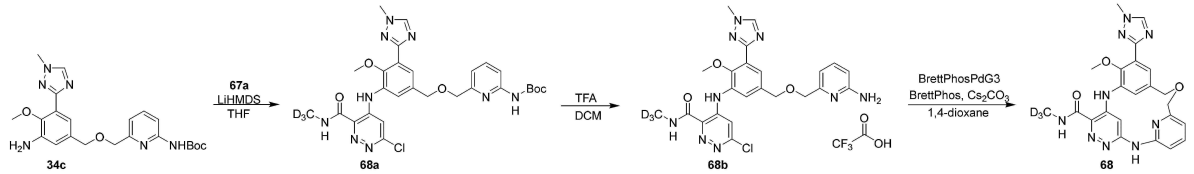
[2045] 갈색 검(gum)인 화합물 **67c**(150mg, 주어진 수율)는 **67b**(147mg, 0.23mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 11**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.17 min, m/z $(M+H)^+$ = 531.2.

[2046] **단계 3. 18-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d_3)-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-15-옥사-2,4,5,8,21-펜타아자테트라사이클로[15.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드 (67)**

[2047] 백색 고체인 화합물 **67**(26mg, 23% 수율)은 **67c**(150mg, 0.23mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 최종 단계의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 2.82 min, m/z $(M+H)^+$ = 495.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 4.70

(s, 2H), 4.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).

[2048] **실시예 68**

[2049] 

[2050] **단계 1. *Tert*-부틸(6-(((3-((6-클로로-3-((메틸-d_3)카르바모일)피리다진-4-일)아미노)-4-메톡시-5-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)옥시)메틸)피리딘-2-일)카르바메이트 (68a)**

[2051] 황색 고체인 화합물 **68a**(237mg, 73% 수율)는 **34c**(234mg, 0.53mmol) 및 **67a**(133mg, 0.64mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 50**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.64 min, m/z $(M+H)^+$ = 613.6.

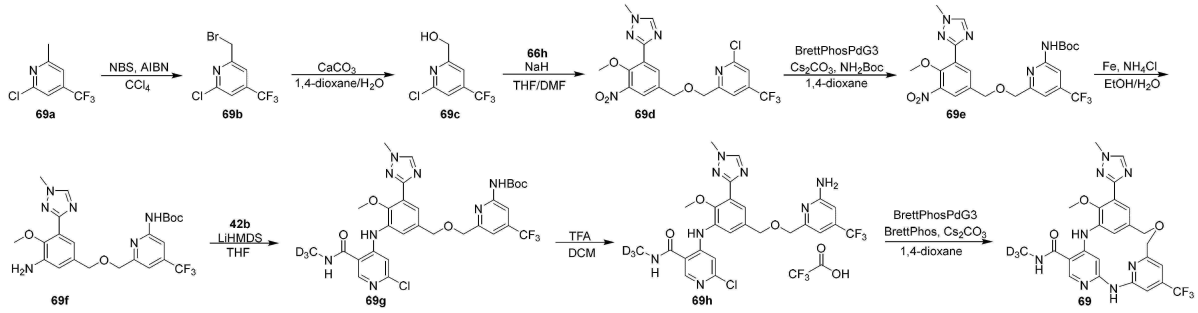
[2052] **단계 2. 4-((5-(((6-아미노피리딘-2-일)메톡시)메틸)-2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-6-클로로-N-(메틸-d_3)피리다진-3-카르복사미드 2,2,2-트리플루오로아세트산 (68b)**

[2053] 황색 고체인 화합물 **68b**(210mg, 87% 수율)는 **68a**(237mg, 0.39mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 11번째 단계의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.35 min, m/z $(M+H)^+$ = 513.5.

[2054] **단계 3. 10-메톡시-N-(메틸-d_3)-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-15-옥사-2,4,5,8,21-펜타아자테트라사이클로[15.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}]트리코사-1(21),3,5,7(23),9(22),10,12,17,19-노나엔-6-카르복사미드 (68)**

[2055] 황색 고체인 화합물 **68**(64mg, 50% 수율)은 **68b**(170mg, 0.27mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 최종 단계의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.28 min, m/z $(M+H)^+$ = 477.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).

[2056] **실시예 69**

[2057] 

[2058] **단계 1. 2-(브로모메틸)-6-클로로-4-(트리플루오로메틸)피리딘 (69b)**

[2059] CCl_4(60mL) 중의 2-클로로-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)피리딘(3.0g, 15.34mmol), AIBN(252mg, 1.53mmol) 및 NBS(2.46g, 13.81mmol)의 혼합물을 16시간 동안 가열하여 환류시켰다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각하고 여과하였다. 여과액을 농축하고 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE)로 정제하여, 표제 화합물 **69b**(1.5g, 36% 수율)를 황색 오일로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.55 (s, 2H).

[2060] **단계 2. (6-클로로-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄올 (69c)**

[2061] H_2O/1,4-디옥산(10mL/10mL) 중의 **69b**(1.62g, 5.92mmol) 및 $CaCO_3$(2.96g, 29.60mmol)의 혼합물을 115℃에서 36

시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 물(15mL)로 희석하고, EtOAc(20mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **69c**(900mg, 72% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.46 min, m/z $(M+H)^+$ = 212.0.

[2062] **단계 3. 2-클로로-6-(((4-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-니트로벤질)옥시)메틸)-4-(트리플루오로메틸)피리딘 (69d)**

[2063] THF(1.5mL) 및 DMF(0.5mL) 중의 **66h**(150mg, 0.44mmol) 및 **69c**(121mg, 0.57mmol)의 혼합물에 NaH(32mg, 0.79mmol, 광유 중 60% 순도)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl(10mL)에 첨가하고 EtOAc(20mL*2)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1)로 정제하여, 표제 화합물 **69d**(125mg, 62% 수율)를 황색 고체로 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.73 (s, 4H), 4.03 (s, 3H), 3.95 (s, 3H).

[2064] **단계 4. *Tert*-부틸(6-(((4-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-니트로벤질)옥시)메틸)-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바메이트 (69e)**

[2065] 1,4-디옥산(3mL) 중의 **69d**(123mg, 0.27mmol), *tert*-부틸 카르바메이트(94mg, 0.81mmol), BrettPhos Pd G3(24mg, 0.027mmol) 및 Cs_2CO_3(263mg, 0.81mmol)의 혼합물을 N_2 하에서 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, H_2O(8mL)로 희석하고, EtOAc(15mL*2)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하여 표제 화합물 **69e**(144mg, 주어진 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.79 min, m/z $(M+H-100)^+$ = 439.3.

[2066] **단계 5. *Tert*-부틸(6-(((3-아미노-4-메톡시-5-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)옥시)메틸)-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바메이트(69f)**

[2067] 갈색 고체인 화합물 **69f**(99mg, 75% 수율)는 **69e**(139mg, 0.26mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 9**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.46 min, m/z $(M+H)^+$ = 509.3.

[2068] **단계 6. *Tert*-부틸(6-(((3-((2-클로로-5-((메틸-d_3)카르바모일)피리딘-4-일)아미노)-4-메톡시-5-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)옥시)메틸)-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바메이트 (69g)**

[2069] 갈색 고체인 화합물 **69g**(119mg, 100% 수율)는 **69f**(89mg, 0.18mmol) 및 42b(40mg, 0.19mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 50**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.73 min, m/z $(M+H)^+$ = 680.5.

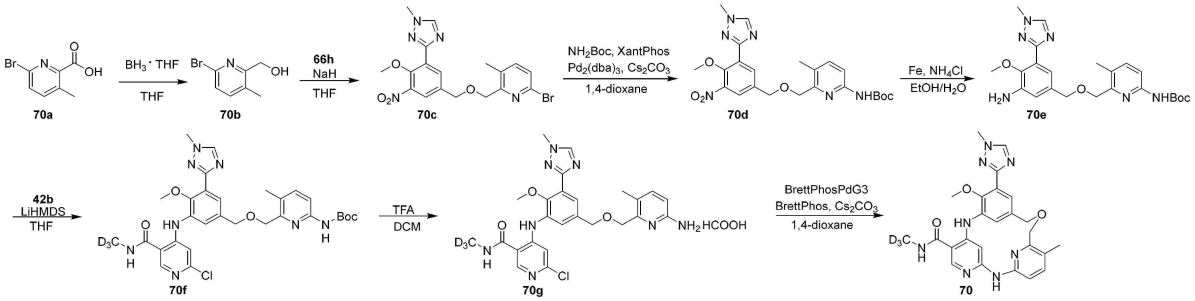
[2070] **단계 7. 4-((5-(((6-아미노-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메톡시)메틸)-2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-6-클로로-N-(메틸-d_3)니코틴아미드2,2,2-트리플루오로아세트산 (69h)**

[2071] 백색 고체인 화합물 **69h**(63mg, 56% 수율)는 **69g**(110mg, 0.16mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 11**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.27 min, m/z $(M+H)^+$ = 580.2.

[2072] **단계 8. 10-메톡시-N-(메틸-d_3)-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-19-(트리플루오로메틸)-15-옥사-2,4,8,21-테트라아자테트라사이클로[15.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}]트리코사-1(21),3,5,7(23),9(22),10,12,17,19-노나엔-6-카르복사미드 (69)**

[2073] 백색 고체인 화합물 **69**(38mg, 77% 수율)는 **69h**(63mg, 0.09mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 12**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R = 3.60 min, m/z $(M+H)^+$ = 544.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.73 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

[2074] **실시예 70**

[2075] 

[2076] **단계 1. (6-브로모-3-메틸피리딘-2-일)메탄올 (70b)**

[2077] THF(10mL) 중의 6-브로모-3-메틸피콜린산(1.0g, 4.63mmol)의 혼합물에 $BH_3 \cdot THF$(9.2mL, 9.26mmol, THF 중 1.0M)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 55℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH(10mL) 및 6M HCl(10mL)로 희석하고 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc(30mL*2)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 4/1)로 정제하여, 표제 화합물 **70b**(280mg, 30% 수율)를 무색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.12 min, m/z $(M+H)^+$ = 202.1.

[2078] **단계 2. 6-브로모-2-(((4-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-니트로벤질)옥시)메틸)-3-메틸피리딘 (70c)**

[2079] 황색 고체인 화합물 **70c**(154mg, 59% 수율)는 **66h**(200mg, 0.58mmol) 및 **70b**(142mg, 0.70mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 7**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.60 min, m/z $(M+H)^+$ = 448.3.

[2080] **단계 3. *Tert*-부틸(6-(((4-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-니트로벤질)옥시)메틸)-5-메틸피리딘-2-일)카르바메이트 (70d)**

[2081] 황색 고체인 화합물 **70d**(160mg, 96% 수율)는 **70c**(154mg, 0.34mmol) 및 *tert*-부틸 카르바메이트(121mg, 1.03mmol)을 출발물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 8**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.69 min, m/z $(M+H-100)^+$ = 385.4.

[2082] **단계 4. *Tert*-부틸(6-(((3-아미노-4-메톡시-5-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)옥시)메틸)-5-메틸피리딘-2-일)카르바메이트 (70e)**

[2083] 황색 고체인 화합물 **70e**(147mg, 80% 수율)는 **70d**(195mg, 0.40mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 9**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.52 min, m/z $(M+H)^+$ = 455.5.

[2084] **단계 5. *Tert*-부틸(6-(((3-((2-클로로-5-((메틸-d_3)카르바모일)피리딘-4-일)아미노)-4-메톡시-5-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)옥시)메틸)-5-메틸피리딘-2-일)카르바메이트 (70f)**

[2085] 황색 고체인 화합물 **70f**(170mg, 97% 수율)는 **70e**(127mg, 0.28mmol) 및 **42b**(76mg, 0.36mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 50**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.51 min, m/z $(M+H)^+$ = 626.0.

[2086] **단계 6. 4-((5-(((6-아미노-3-메틸피리딘-2-일)메톡시)메틸)-2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-6-클로로-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 포름산 (70g)**

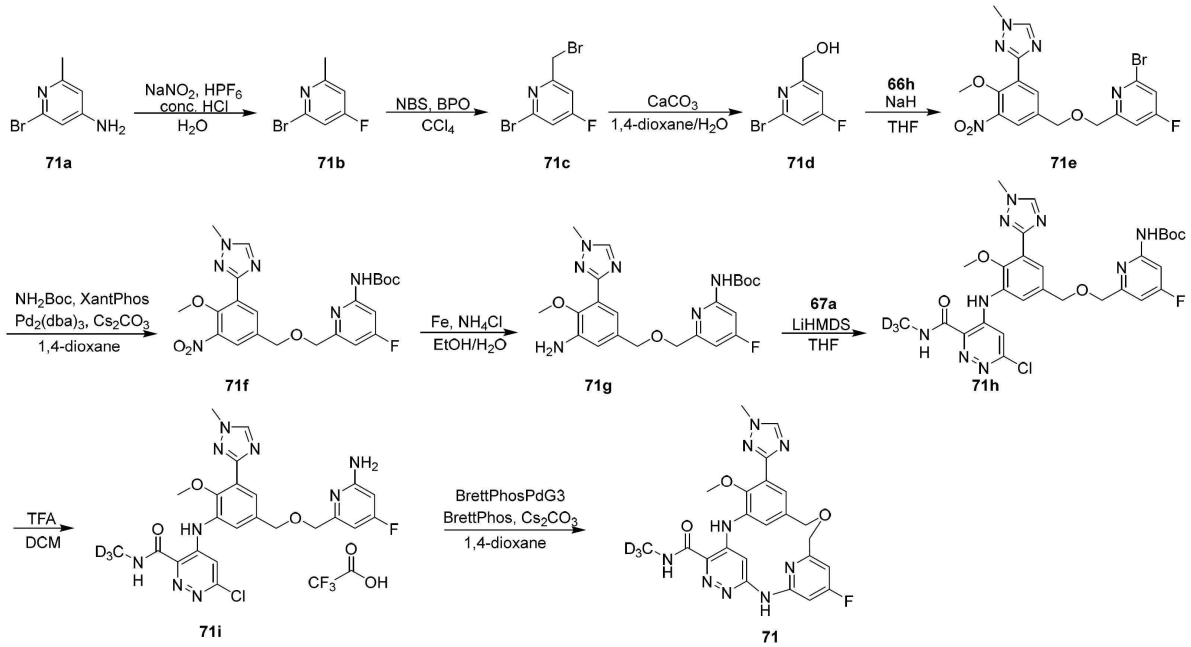
[2087] TFA(3mL) 및 DCM(3mL) 중의 **70f**(175mg, 0.28mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. N_2를 통해 퍼핑하여 용매를 제거하고 잔류물을 분취용 HPLC(방법 C)로 정제하여 표제 화합물 **70g**(112mg, 70% 수율)을 황색 고체

로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.30 min, m/z $(M+H)^+$ = 526.2.

[2088] **단계 7. 10-메톡시-N-(메틸-d_3)-18-메틸-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-15-옥사-2,4,8,21-테트라아자테트라사이클로[15.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드 (70)**

[2089] 백색 고체인 화합물 **70**(42mg, 35% 수율)을 **70g**(140mg, 0.24mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 12**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 2.79 min, m/z $(M+H)^+$ = 490.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.75 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.17 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

[2090] **실시예 71**



[2091]

[2092] **단계 1. 2-브로모-4-플루오로-6-메틸피리딘 (71b)**

[2093] H_2O(40mL) 및 농축 HCl(25mL) 중의 2-브로모-6-메틸피리딘-4-아민(5.0g, 26.73mmol)에 $NaNO_2$(3.69g, 53.47mmol)를 0℃에서 10분에 걸쳐 첨가하였다. 이 온도에서 10분 동안 교반한 후, 반응 혼합물에 헥사플루오로인산 용액(8.58g, 58.81mmol, 65% 순도)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 형성된 고체를 여과하여 수집하였다. 필터 케이크를 얼음물(30mL), 디에틸 에테르(30mL)로 세척하고 공기 중에서 24시간 동안 건조시켰다. 고체를 100℃까지 서서히 가열하였고, 10분 후에 암적색의 오일성 물질이 형성되었다. 실온으로 냉각한 후, 오일을 1M 수성 NaOH로 pH = 10으로 염기화하고, DCM(50mL*2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하여 표제 화합물 **71b**(1.24g, 24% 수율)를 흑색 오일로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.10-7.07 (m, 1H), 6.87 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H).

[2094] **단계 2. 2-브로모-6-(브로모메틸)-4-플루오로피리딘 (71c)**

[2095] CCl_4(10mL) 중의 **71b**(1.1g, 5.79mmol), NBS(1.03g, 5.79mmol) 및 BPO(70mg, 0.29mmol)의 혼합물을 조명 하에 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10mL)로 희석하고 DCM(20mL*2)으로 추출하였다. 합한 유기상을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1)로 정제하여, 표제 화합물 **71c**(710mg, 46% 수율)를 무색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.48 min, m/z $(M+H)^+$ = 267.9.

[2096] **단계 3. (6-브로모-4-플루오로피리딘-2-일)메탄올 (71d)**

[2097] 1,4-디옥산(10mL) 및 H_2O(5mL) 중의 **71c**(710mg, 2.64mmol) 및 $CaCO_3$(1.32g, 13.20mmol)의 혼합물을 110℃에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 4/1)로 정제하여, 표제 화합물 **71d**(88mg, 16% 수율)를 무색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.12 min, m/z $(M+H)^+$ = 205.9.

[2098] **단계 4. 2-브로모-4-플루오로-6-(((4-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-니트로벤질)옥시)메틸)피리딘(71e)**

[2099] 백색 고체인 화합물 **71e**(66mg, 19% 수율)는 **66h**(270mg, 0.79mmol) 및 **71d**(179mg, 0.87mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 7**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.64 min, m/z $(M+H)^+$ = 452.2.

[2100] **단계 5. *Tert*-부틸(4-플루오로-6-(((4-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-니트로벤질)옥시)메틸)피리딘-2-일)카르바메이트 (71f)**

[2101] 갈색 고체인 화합물 **71f**(71mg, 주어진 수율)는 **71e**(66mg, 0.15mmol) 및 *tert*-부틸 카르바메이트(51mg, 0.44mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 8**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.71 min, m/z $(M+H-100)^+$ = 389.3.

[2102] **단계 6. *Tert*-부틸(6-(((3-아미노-4-메톡시-5-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)옥시)메틸)-4-플루오로피리딘-2-일)카르바메이트 (71g)**

[2103] 황색 고체인 화합물 **71g**(43mg, 65% 수율)는 **71f**(70mg, 0.14mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 9**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.50 min, m/z $(M+H)^+$ = 459.3.

[2104] **단계 7. *Tert*-부틸(6-(((3-((6-클로로-3-((메틸-d_3)카르바모일)피리다진-4-일)아미노)-4-메톡시-5-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)옥시)메틸)-4-플루오로피리딘-2-일)카르바메이트 (71h)**

[2105] 황색 고체인 화합물 **71h**(50mg, 84% 수율)는 **71g**(43mg, 0.09mmol) 및 **67a**(20mg, 0.09mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 50**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.53 min, m/z $(M+H)^+$ = 631.2.

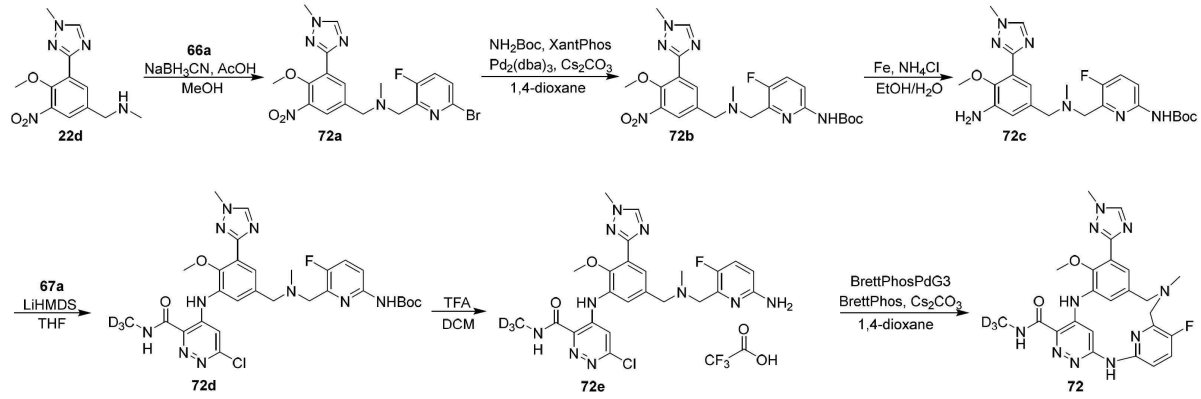
[2106] **단계 8. 4-((5-(((6-아미노-4-플루오로피리딘-2-일)메톡시)메틸)-2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-6-클로로-N-(메틸-d_3)피리다진-3-카르복사미드2,2,2-트리플루오로아세트산 (71i)**

[2107] 백색 고체인 화합물 **71i**(30mg, 59% 수율)는 **71h**(50mg, 0.08mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 11**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.38 min, m/z $(M+H)^+$ = 531.3.

[2108] **단계 9. 19-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d_3)-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-15-옥사-2,4,5,8,21-펜타아자테트라사이클로[15.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}]트리코사-1(21),3,5,7(23),9(22),10,12,17,19-노나엔-6-카르복사미드 (71)**

[2109] 황색 고체인 화합물 **71**(3mg, 13% 수율)은 **71i**(30mg, 0.05mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 12**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R = 3.37 min, m/z $(M+H)^+$ = 495.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 2.0 Hz, 11.2 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).

[2110] **실시예 72**



[2111]

[2112] **단계 1. 1-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-N-(4-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-니트로벤질)-N-메틸메탄아민 (72a)**

[2113] MeOH(2mL) 중의 **22d**(90mg, 0.32mmol) 및 **66a**(66mg, 0.32mmol)의 용액에 $NaBH_3CN$(102mg, 1.62mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, AcOH(2mg, 0.03mmol)를 용액에 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물(5mL)로 켄칭하고 EtOAc(20mL*3)로 추출했다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1)로 정제하여, 표제 화합물 **72a**(80mg, 53% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.51 min, m/z $(M+H)^+$ = 465.1.

[2114] **단계 2. *Tert*-부틸(5-플루오로-6-(((4-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-니트로벤질)(메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)카르바메이트 (72b)**

[2115] 황색 고체인 화합물 **72b**(60mg, 93% 수율)는 **72a**(60mg, 0.13mmol) 및 tert-부틸 카르바메이트(45mg, 0.39mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 8**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.74 min, m/z $(M+H-100)^+$ = 402.3.

[2116] **단계 3. *Tert*-부틸(6-(((3-아미노-4-메톡시-5-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)(메틸)아미노)메틸)-5-플루오로피리딘-2-일)카르바메이트 (72c)**

[2117] 황색 오일인 화합물 **72c**(23mg, 38% 수율)는 **72b**(65mg, 0.13mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 9**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.33 min, m/z $(M+H)^+$ = 472.3.

[2118] **단계 4. *Tert*-부틸(6-(((3-((6-클로로-3-((메틸-d_3)카르바모일)피리다진-4-일)아미노)-4-메톡시-5-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)(메틸)아미노)메틸)-5-플루오로피리딘-2-일)카르바메이트 (72d)**

[2119] 황색 고체인 화합물 **72d**(30mg, 100% 수율)는 **72c**(22mg, 0.05mmol) 및 **67a**(13mg, 0.06mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 50**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.67 min, m/z $(M+H)^+$ = 644.6.

[2120] **단계 5. 4-((5-((((6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)(메틸)아미노)메틸)-2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-6-클로로-N-(메틸-d_3)피리다진-3-카르복사미드2,2,2-트리플루오로아세트산 (72e)**

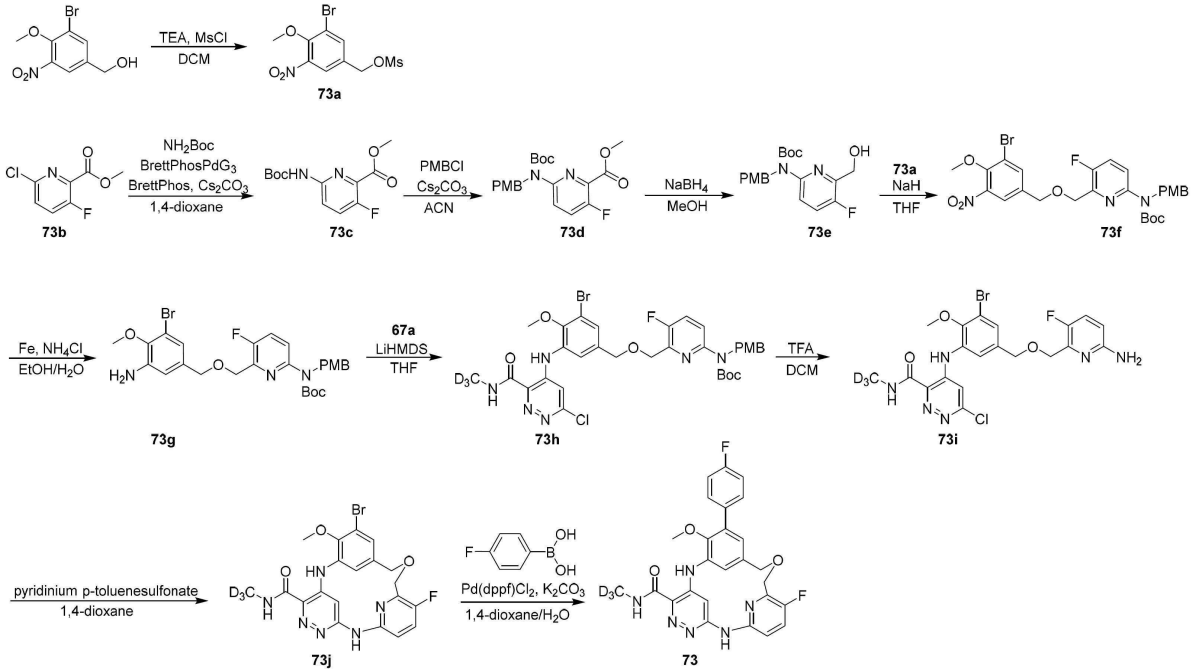
[2121] 황색 고체인 화합물 **72e**(30mg, 98% 수율)는 **72d**(30mg, 0.05mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 11**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.33 min, m/z $(M+H)^+$ = 544.5.

[2122] **단계 6. 18-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d_3)-15-메틸-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2,4,5,8,15,21-헥사아자테트라사이클로[15.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카**

르복사미드 (72)

[2123] 백색 고체인 화합물 **72**(5mg, 22% 수율)는 **72e**(30mg, 0.05mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 12**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R = 3.34 min, m/z $(M+H)^+$ = 508.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.63 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.32 (s, 3H).

[2124] **실시예 73**



[2125]

[2126] **단계 1. 3-브로모-4-메톡시-5-니트로벤질 메탄설포네이트 (73a)**

[2127] 황색 오일인 화합물 **73a**(5.6g, 48% 수율)는 (3-브로모-4-메톡시-5-니트로페닐)메탄올(9.0g, 34.34mmol) 및 메탄술포닐 클로라이드(5.9g, 51.52mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 6**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.14 (s, 3H).

[2128] **단계 2. 메틸6-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-플루오로피콜리네이트 (73c)**

[2129] 황색 고체인 화합물 **73b**(5.5g, 77% 수율)는 **73b**(5.0g, 26.38mmol) 및 *tert*-부틸 카르바메이트(3.71g, 31.65mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 49**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.18 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 9.2, 3.2 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

[2130] **단계 3. 메틸6-((*tert*-부톡시카르보닐)(4-메톡시벤질)아미노)-3-플루오로피콜리네이트 (73d)**

[2131] ACN(40mL) 중의 **73c**(4.6g, 17.02mmol) 및 Cs_2CO_3(11.10g, 34.04mmol)의 혼합물에 PMBCl(3.98g, 25.53mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물(30mL)로 켄칭하고 EtOAc(30mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축하여 표제 화합물 **73d**(6.6g, 99% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.78 min, m/z $(M+H-56)^+$ = 335.3.

[2132] **단계 4. 메틸6-((*tert*-부톡시카르보닐)(4-메톡시벤질)아미노)-3-플루오로피콜리네이트 (73e)**

[2133] MeOH(65mL) 중의 **73d**(6.65g, 17.03mmol)의 용액에 $NaBH_4$(1.29g, 34.06mmol)를 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 반

응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(80mL)로 켄칭하고 EtOAc(70mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축하여 표제 화합물 **73e**(5.4g, 87% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 1) t_R = 1.55 min, m/z $(M+H)^+$ = 363.3.

[2134] **단계 5. *Tert*-부틸(6-(((3-브로모-4-메톡시-5-니트로벤질)옥시)메틸)-5-플루오로피리딘-2-일)(4-메톡시벤질)카르바메이트 (73f)**

[2135] 황색 오일인 화합물 **73f**(500mg, 60% 수율)는 **73e**(500mg, 1.38mmol) 및 **73a**(470mg, 1.38mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 7**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.53 min, m/z $(M+H)^+$ = 607.1.

[2136] **단계 6. *Tert*-부틸(6-(((3-아미노-5-브로모-4-메톡시벤질)옥시)메틸)-5-플루오로피리딘-2-일)(4-메톡시벤질)카르바메이트 (73g)**

[2137] 갈색 오일인 화합물 **73g**(700mg, 74% 수율)는 **73f**(1.0g, 1.65mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 9**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.75 min, m/z $(M+H)^+$ = 576.1.

[2138] **단계 7. *Tert*-부틸(6-(((3-브로모-5-((6-클로로-3-((메틸-d_3)카르바모일)피리다진-4-일)아미노)-4-메톡시벤질)옥시)메틸)-5-플루오로피리딘-2-일)(4-메톡시벤질)카르바메이트 (73h)**

[2139] 황색 고체인 화합물 **73h**(1.17g, 주어진 수율)는 **73g**(900mg, 1.56mmol) 및 **67a**(326mg, 1.56mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 50**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.99 min, m/z $(M+H)^+$ = 748.3.

[2140] **단계 8. 4-((5-(((6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)메톡시)메틸)-3-브로모-2-메톡시페닐)아미노)-6-클로로-N-(메틸-d_3)피리다진-3-카르복사미드 (73i)**

[2141] 황색 고체인 화합물 **73i**(700mg, 72% 수율)는 **73h**(1.37g, 1.83mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 11**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.52 min, m/z $(M+H)^+$ = 528.0.

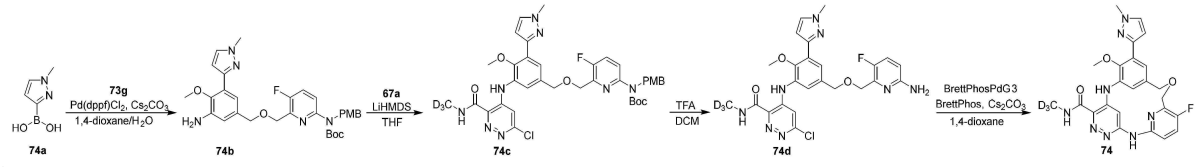
[2142] **단계 9. 11-브로모-18-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d_3)-15-옥사-2,4,5,8,21-펜타아자테트라시클로[15.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드 (73j)**

[2143] 1,4-디옥산(10mL) 중의 **73i**(30mg, 0.056mmol) 및 피리디늄 p-톨루엔설포네이트(43mg, 0.17mmol)의 혼합물을 N 하에서 110℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여, 표제 화합물 **73j**(15mg, 54% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.78 min, m/z $(M+H)^+$ = 492.2.

[2144] **단계 10. 18-플루오로-11-(4-플루오로페닐)-10-메톡시-N-(메틸-d_3)-15-옥사-2,4,5,8,21-펜타아자테트라시클로[15.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드 (73)**

[2145] 1,4-디옥산(0.5mL) 및 H_2O(0.1mL) 중의 **73j**(15mg, 0.03mmol), (4-플루오로페닐)보론산(9mg, 0.61mmol), $Pd(dppf)Cl_2$(4mg, 0.006mmol) 및 K_2CO_3(13mg, 0.09mmol)의 혼합물을 N_2 하에서 100℃에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여, 표제 화합물 **73**(2.1mg, 14% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 3.20 min, m/z $(M+H)^+$ = 508.2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.73 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.38 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.15-7.13 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.85 (dd, *J* = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.50 (s, 3H).

[2146] **실시예 74**

[2147] 

[2148] **단계 1. *Tert*-부틸(6-(((3-아미노-4-메톡시-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)벤질)옥시)메틸)-5-플루오로피리딘-2-일)(4-메톡시벤질)카르바메이트 (74b)**

[2149] 1,4-디옥산/H_2O(1.8mL, v/v = 5/1) 중의 **73g**(200mg, 0.35mmol), **74a**(108mg, 0.52mmol), Cs_2CO_3(226mg, 0.69mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2(26mg, 0.035mmol)의 혼합물을 N_2 하에서 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하고 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1)로 정제하여, 표제 생성물 **74b**(120mg, 60% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.83 min, m/z $(M+H)^+$ = 578.2.

[2150] **단계 2. *Tert*-부틸(6-(((3-((6-클로로-3-((메틸-d_3)카르바모일)피리다진-4-일)아미노)-4-메톡시-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)벤질)옥시)메틸)-5-플루오로피리딘-2-일)(4-메톡시벤질)카르바메이트 (74c)**

[2151] 황색 고체인 화합물 **74c**(101mg, 71% 수율)는 **74b**(110mg, 0.19mmol) 및 **67a**(48mg, 0.23mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 50**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.85 min, m/z $(M+H)^+$ = 750.5.

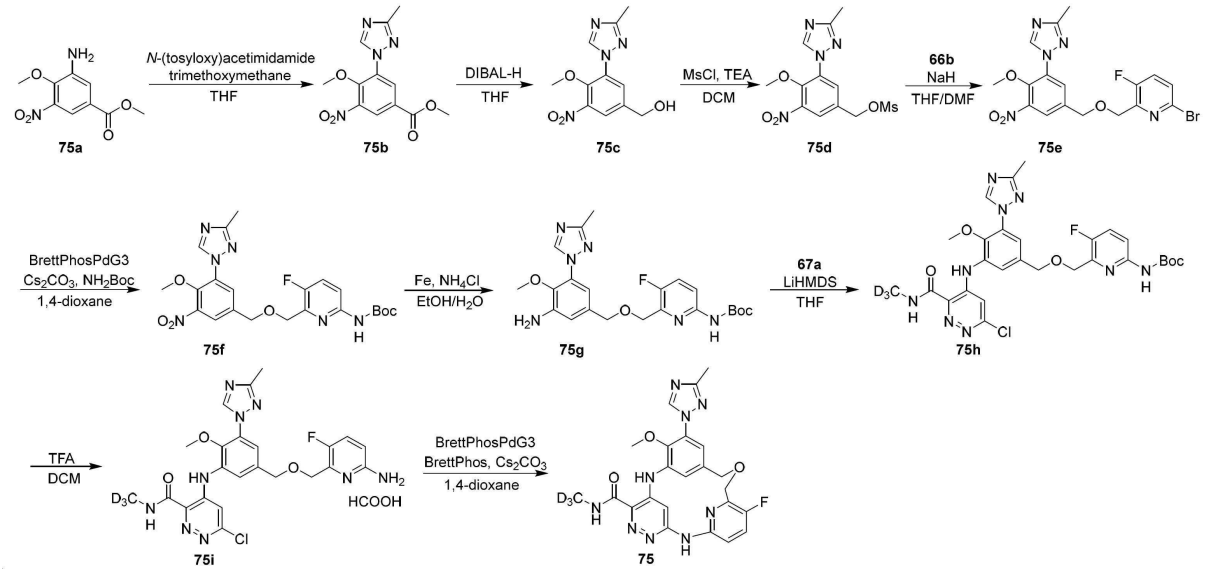
[2152] **단계 3. 4-((5-(((6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)메톡시)메틸)-2-메톡시-3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)아미노)-6-클로로-N-(메틸-d_3)피리다진-3-카르복사미드 (74d)**

[2153] 황색 고체인 화합물 **74d**(69mg, 97% 수율)는 **74c**(101mg, 0.13mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 11**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.48 min, m/z $(M+H)^+$ = 530.3.

[2155] **단계 4. 18-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d_3)-11-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-15-옥사-2,4,5,8,21-펜타아자테트라사이클로[15.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드 (74)**

[2156] 백색 고체인 화합물 **74**(6mg, 9% 수율)는 **74d**(69mg, 0.13mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 12**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.88 min, m/z $(M+H)^+$ = 494.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.75 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 9.2 Hz, 3.2 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.48 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.65 (s, 3H).

[2157] **실시예 75**



[2158]

[2159] **단계 1. 메틸4-메톡시-3-(3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-5-니트로벤조에이트 (75b)**

[2160] THF(15mL) 중의 메틸 3-아미노-4-메톡시-5-니트로벤조에이트(1.3g, 5.75mmol)의 용액에 N-(토실옥시)아세트이미드아미드(1.44g, 6.32mmol)를 첨가하고 이어서 트리메톡시메탄(915mg, 8.62mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 냉각하고 농축하였다. 잔류물을 DCM(50mL)에 용해시키고 포화 $NaHCO_3$(50mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1)로 정제하여, 표제 화합물 **75b**(1.68g, 주어진 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.53 min, m/z $(M+H)^+$ = 293.0.

[2161] **단계 2. (4-메톡시-3-(3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-5-니트로페닐)메탄올 (75c)**

[2162] THF(40mL) 중의 **75b**(1g, 3.42mmol)의 용액에 디이소부틸알루미늄 하이드라이드(20mL, 20.53mmol, 헥산 중 1.0M)를 -70℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 -70℃에서 30분 동안 교반한 다음, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl(50mL)로 켄칭하고 온도를 25℃ 미만으로 유지하였다. 분리된 수성상을 DCM(100mL*2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 **75c**(450mg, 50% 수율)를 무색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.31 min, m/z $(M+H)^+$ = 265.0.

[2163] **단계 3. 4-메톡시-3-(3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-5-니트로벤질 메탄설포네이트 (75d)**

[2164] 황색 고체인 화합물 **75d**(300mg, 51% 수율)는 **75c**(450mg, 1.70mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드(233mg, 2.04mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 6**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.35 min, m/z $(M+H)^+$ = 342.9.

[2166] **단계 4. 6-브로모-3-플루오로-2-(((4-메톡시-3-(3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-5-니트로벤질)옥시)메틸)피리딘 (75e)**

[2167] 황색 오일인 화합물 **75e**(190mg, 48% 수율)는 **75d**(300mg, 0.88mmol) 및 **66b**(181mg, 0.88mmol)를 출발 물질로 하여 **실시예 69**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78-7.69 (m, 2H), 4.69 (s, 4H), 3.62 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

[2168] **단계 5. *Tert*-부틸(5-플루오로-6-(((4-메톡시-3-(3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-5-니트로벤질)옥시)메틸)피**

리딘-2-일)카르바메이트 (75f)

[2169] 1,4-디옥산(2mL) 중의 **75e**(190mg, 0.42mmol), *tert*-부틸 카르바메이트(148mg, 1.26mmol), BrettPhos Pd G3(76mg, 0.084mmol) 및 Cs_2CO_3(274mg, 0.84mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 90℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(10mL)로 희석하고 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물 **75f**(200mg, 97% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.78 min, m/z $(M+H-100)^+$ = 388.9.

[2170] **단계 6. *Tert*-부틸(6-(((3-아미노-4-메톡시-5-(3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)벤질)옥시)메틸)-5-플루오로피리딘-2-일)카르바메이트 (75g)**

[2171] 황색 오일인 화합물 **75g**(120mg, 64% 수율)는 **75f**(200mg, 0.41mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 9**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.65 min, m/z $(M+H)^+$ = 459.0.

[2173] **단계 7. *Tert*-부틸(6-(((3-((6-클로로-3-(메틸카르바모일)피리다진-4-일)아미노)-4-메톡시-5-(3-(메틸-d_3)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)벤질)옥시)메틸)-5-플루오로피리딘-2-일)카르바메이트 (75h)**

[2174] 황색 고체인 화합물 **75h**(120mg, 64% 수율)는 **75g**(60mg, 0.13mmol) 및 **67a**(27mg, 0.13mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 50**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.60 min, m/z $(M+H-100)^+$ = 531.3.

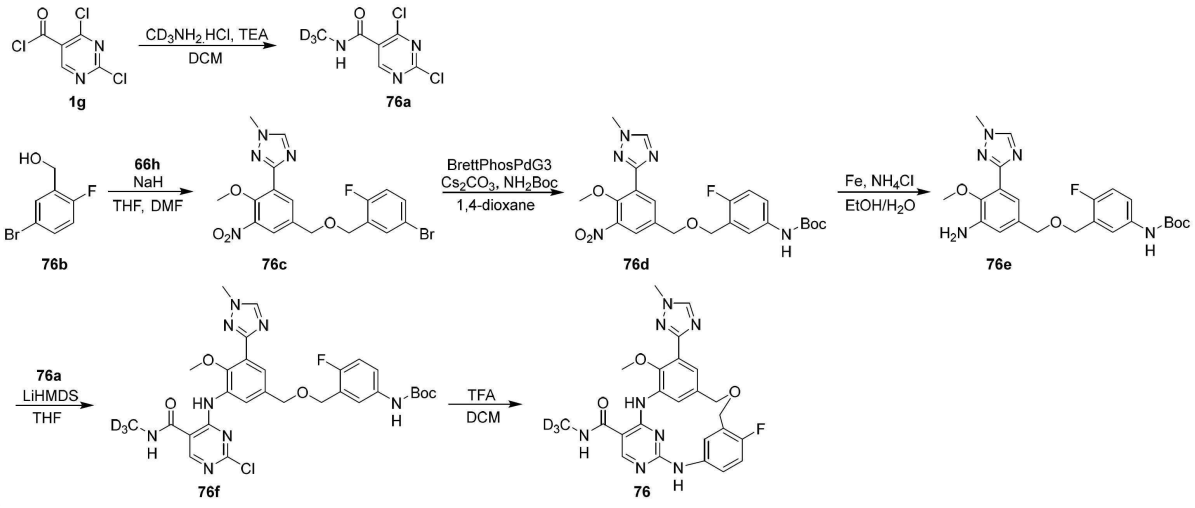
[2175] **단계 8. 4-((5-(((6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)메톡시)메틸)-2-메톡시-3-(3-(메틸-d_3)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐)아미노)-6-클로로-N-메틸피리다진-3-카르복사미드 포메이트 (75i)**

[2176] 황색 고체인 화합물 **75i**(55mg, 73% 수율)는 **75h**(82mg, 0.13mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 11**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.34 min, m/z $(M+H)^+$ = 531.3.

[2178] **단계 9. 18-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d_3)-11-(3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-15-옥사-2,4,5,8,21-펜타아자테트라사이클로[15.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드 (75)**

[2179] 백색 고체인 화합물 **75**(24.7mg, 48% 수율)는 **75i**(60mg, 0.10mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 12**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.85 min, m/z $(M+H)^+$ = 495.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.90 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.69 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.19 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

[2180] **실시예 76**



[2181]

[2182] **단계 1. 2,4-디클로로-N-(메틸-d_3)피리미딘-5-카르복사미드 (76a)**

[2183] DCM(200mL) 중의 메탄-d_3-아민 염산염(1.40g, 19.86mmol)의 혼합물에 **1g**(3.5g, 16.55mmol)을 천천히 첨가한 후 TEA(1.68g, 16.55mmol, 2.31mL)를 -78℃에서 첨가하였다. 이 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 반응물을 물(30mL)로 켄칭하였다. 유기층을 분리하고 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 5/1)로 정제하여, 표제 화합물 **76a**(1.38g, 35% 수율)를 백색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (s, 1H), 8.85 (s, 1H).

[2184] **단계 2. 3-(5-(((5-브로모-2-플루오로벤질)옥시)메틸)-2-메톡시-3-니트로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸 (76c)**

[2185] 갈색 고체인 화합물 **76c**(288mg, 84% 수율)는 **76b**(156mg, 0.76mmol) 및 **66h**(260mg, 0.76mmol)를 출발 물질로 하여 **실시예 69**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.62 min, m/z $(M+H)^+$ = 451.1.

[2186] **단계 3. *Tert*-부틸(4-플루오로-3-(((4-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-니트로벤질)옥시)메틸)페닐)카르바메이트 (76d)**

[2187] 1,4-디옥산(3mL) 중의 **76c**(288mg, 0.64mmol), *tert*-부틸 카르바메이트(97mg, 0.83mmol), BrettPhos Pd G3(59mg, 0.064mmol) 및 Cs_2CO_3(416mg, 1.28mmol)의 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 물(10mL)로 희석하고 EtOAc(20mL*2)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축하여 표제 화합물 **76d**(311mg, 주어진 수율)를 갈색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.62 min, m/z $(M+H)^+$ = 488.3.

[2188] **단계 4. *Tert*-부틸(3-(((3-아미노-4-메톡시-5-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)옥시)메틸)-4-플루오로페닐)카르바메이트 (76e)**

[2189] 갈색 고체인 화합물 **76e**(260mg, 89% 수율)는 **76d**(311mg, 0.64mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 9**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.53 min, m/z $(M+H)^+$ = 458.3.

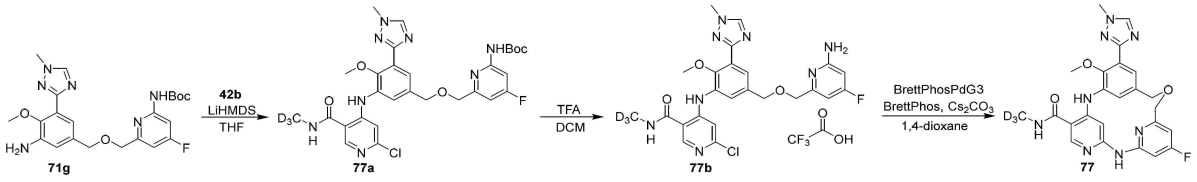
[2190] **단계 5. *Tert*-부틸(3-(((3-((2-클로로-5-((메틸-d_3)카르바모일)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시-5-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)옥시)메틸)-4-플루오로페닐)카르바메이트 (76f)**

[2191] 백색 고체인 화합물 **76f**(110mg, 주어진 수율)는 **76e**(80mg, 0.17mmol) 및 **76a**(48mg, 0.23mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 50**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되엇다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.60 min, m/z $(M+H)^+$ = 630.3.

[2192] **단계 6. 18-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d_3)-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-15-옥사-2,4,8,23-테트라아자테트라사이클로[15.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드 (76)**

[2193] DCM(1mL) 중의 **76f**(110mg, 0.17mmol)의 혼합물에 TFA(1mL)를 0℃에서 적가하였다. 35℃에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 N_2를 통해 퍼핑하여 용매를 제거하고 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여, 표제 화합물 **76**(26mg, 30% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 3.32 min, m/z $(M+H)^+$ = 494.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.76 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.47-8.45 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.13-7.11 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

[2194] **실시예 77**

[2195] 

[2196] **단계 1. *Tert*-부틸(6-(((3-((2-클로로-5-((메틸-d_3)카르바모일)피리딘-4-일)아미노)-4-메톡시-5-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)옥시)메틸)-4-플루오로피리딘-2-일)카르바메이트 (77a)**

[2197] 황색 고체인 화합물 **77a**(54mg, 주어진 수율)는 **71g**(40mg, 0.087mmol) 및 **42b**(18mg, 0.087mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 50**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.58 min, m/z $(M+H)^+$ = 630.3.

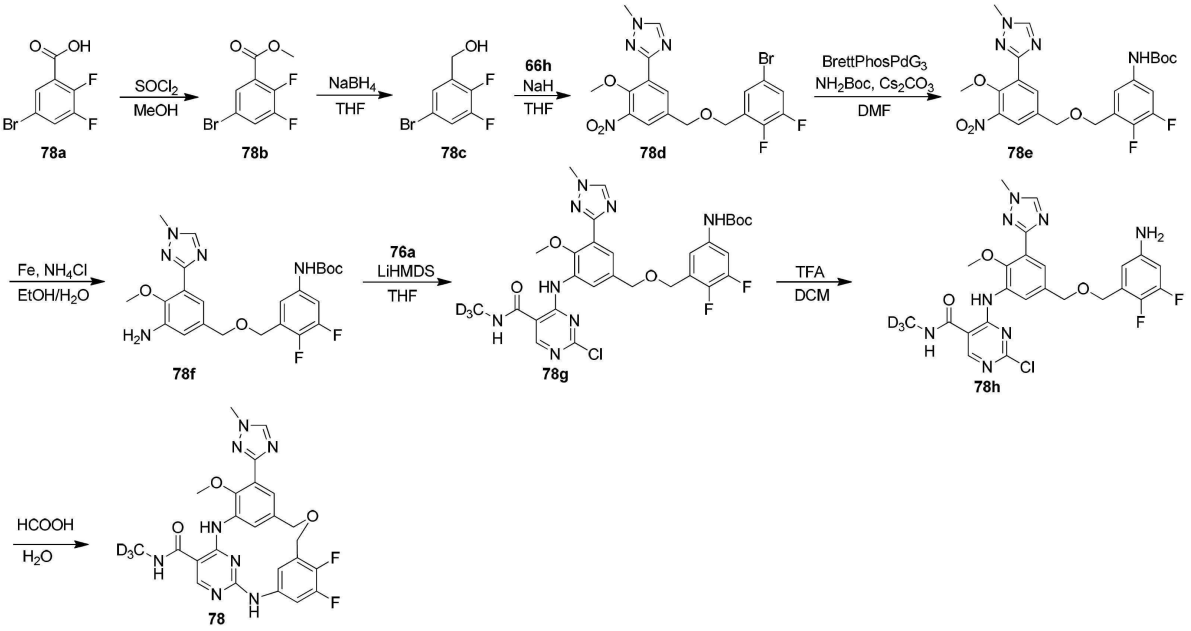
[2198] **단계 2. 4-((5-(((6-아미노-4-플루오로피리딘-2-일)메톡시)메틸)-2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-6-클로로-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 트리플루오로아세테이트 (77b)**

[2199] 황색 고체인 화합물 **77b**(20mg, 36% 수율)는 **77a**(60mg, 0.086mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 11**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.32 min, m/z $(M+H)^+$ = 530.3.

[2200] **단계 3. 19-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d_3)-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-15-옥사-2,4,8,21-테트라아자테트라사이클로[15.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}]트리코사-1(21),3,5,7(23),9(22),10,12,17,19-노나엔-6-카르복사미드 (77)**

[2201] 백색 고체인 화합물 **77**(3.0mg, 19% 수율)은 **77b**(20mg, 0.031mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 12**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 2.83 min, m/z $(M+H)^+$ = 494.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.71 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.55-8.49 (m, 3H), 8.18 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.89 (dd, J = 9.2, 1.6Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 11.6, 2.0 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

[2202] **실시예 78**



[2203]

[2204] **단계 1. 메틸5-브로모-2,3-디플루오로벤조에이트 (78b)**

[2205] MeOH(5mL) 중의 **78a**(500mg, 2.11mmol) 및 $SOCl_2$(1mL)의 용액을 85℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 잔류물을 물(5mL) 및 EtOAc(40mL)로 희석하였다. 분리된 유기층을 염수(10mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하여 표제 화합물 **78b**(500mg, 94% 수율)를 황색 오일로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83-7.83 (m, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 3.95 (s, 3H).

[2206] **단계 2. (5-브로모-2,3-디플루오로페닐)메탄올 (78c)**

[2207] THF(8mL) 중의 **78b**(550mg, 2.19mmol)의 용액에 $NaBH_4$(166mg, 1.38mmol)를 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20mL)로 켄칭하고 EtOAc(20mL*3)로 추출하였다. 분리된 유기층을 염수(20mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하여 표제 화합물 **78c**(200mg, 41% 수율)를 황색 오일로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.38 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 4.77 (s, 2H), 1.93 (brs, 1 H).

[2208] **단계 3. 3-(5-(((5-브로모-2,3-디플루오로벤질)옥시)메틸)-2-메톡시-3-니트로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸 (78d)**

[2209] 황색 고체인 화합물 **78d**(280mg, 83% 수율)는 **78c**(160mg, 0.72mmol) 및 **66h**(246mg, 0.72mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 7**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.64 min, m/z $(M+H)^+$ = 468.9.

[2210] **단계 4. *Tert*-부틸(3,4-디플루오로-5-(((4-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-니트로벤질)옥시)메틸)페닐)카르바메이트 (78e)**

[2211] DMF(5mL) 중의 **78d**(280mg, 0.60mmol), *tert*-부틸 카르바메이트(91mg, 0.78mmol), BrettPhos Pd G3(559mg, 0.06mmol) 및 Cs_2CO_3(389mg, 1.19mmol)의 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 물(10mL)로 희석하고 EtOAc(20mL*2)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축하여 표제 화합물 **78e**(302mg, 주어진 수율)를 갈색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.67 min, m/z $(M+H)^+$ = 506.3.

[2212] **단계 5. *Tert*-부틸(3-(((3-아미노-4-메톡시-5-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)옥시)메틸)-4,5-디플루오**

로페닐)카르바메이트 (78f)

[2213] 황색 고체인 화합물 **78f**(160mg, 57% 수율)는 **78e**(300mg, 0.59mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 9**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.55 min, m/z $(M+H)^+$ = 476.2.

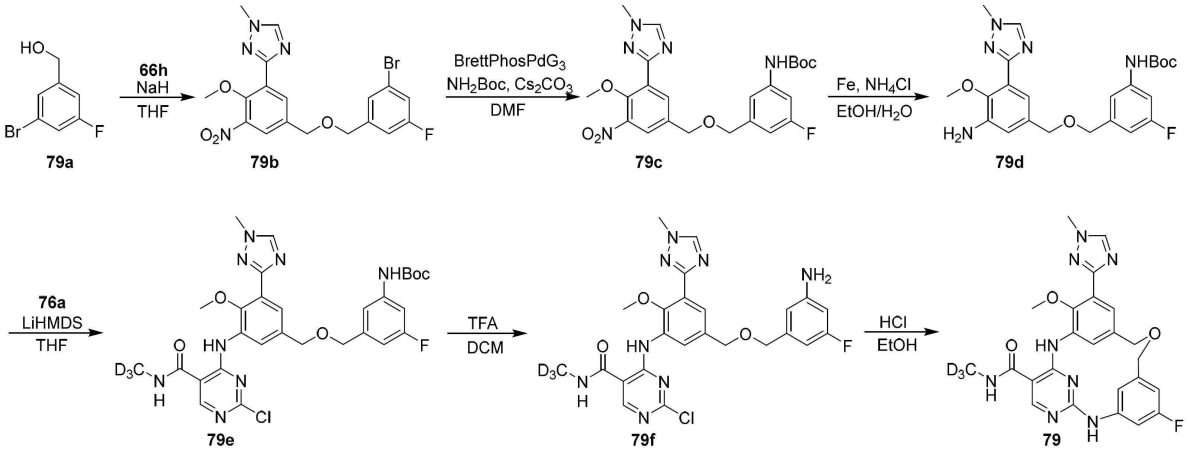
[2214] **단계 6. *Tert*-부틸(3-(((3-((2-클로로-5-((메틸-d_3)카르바모일)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시-5-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)옥시)메틸)-4,5-디플루오로페닐)카르바메이트 (78g)**

[2215] 황색 고체인 화합물 **78g**(60mg, 80% 수율)는 **78f**(50mg, 0.11mmol) 및 **76a**(31mg, 0.15mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 50**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.59 min, m/z $(M+H)^+$ = 648.3.

[2216] **단계 7. 18,19-디플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d_3)-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-15-옥사-2,4,8,23-테트라아자테트라사이클로[15.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드 (78)**

[2217] TFA(1mL) 및 DCM(3mL) 중의 **78g**(60mg, 0.09mmol)의 혼합물을 35℃에서 1시간 동안 교반하였다. N_2를 통해 퍼징하여 용매를 제거하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 C)로 정제하고 용리액을 50℃에서 1시간 동안 농축하였다. 조 생성물을 분취용 HPLC (방법 A)로 정제하여, 표제 화합물 **78**(15mg, 32% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.23 min, m/z $(M+H)^+$ = 512.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.76 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.13-7.08 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

[2218] **실시예 79**



[2219]

[2220] **단계 1. 3-(5-(((3-브로모-5-플루오로벤질)옥시)메틸)-2-메톡시-3-니트로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸 (79b)**

[2221] 갈색 오일인 화합물 **79b**(300mg, 76% 수율)는 **66h**(300mg, 0.88mmol) 및 **79a**(180mg, 0.88mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 7**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.64 min, m/z $(M+H)^+$ = 451.1.

[2222] **단계 2. *Tert*-부틸(3-플루오로-5-(((4-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-니트로벤질)옥시)메틸)페닐)카르바메이트 (79c)**

[2223] 황색 고체인 화합물 **79c**(160mg, 49% 수율)는 **79b**(300mg, 0.66mmol) 및 *tert*-부틸 카르바메이트(99mg, 0.86mmol)을 출발물질로 하여, **실시예 78**의 **단계 4**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.68 min, m/z $(M+H)^+$ = 488.3.

[2224] **단계 3. *Tert*-부틸(3-(((3-아미노-4-메톡시-5-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)옥시)메틸)-5-플루오로페**

닐)카르바메이트 (79d)

[2225] 황색 고체인 화합물 **79d**(30mg, 64% 수율)는 **79c**(50mg, 0.10mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 9**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.49 min, m/z $(M+H)^+$ = 458.3.

[2226] **단계 4. *Tert*-부틸(3-(((3-((2-클로로-5-((메틸-d_3)카르바모일)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시-5-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)옥시)메틸)-5-플루오로페닐)카르바메이트 (79e)**

[2227] 황색 오일인 화합물 **79e**(20mg, 73% 수율)는 **79d**(20mg, 0.04mmol) 및 **76a**(18mg, 0.09mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 50**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.59 min, m/z $(M+H)^+$ = 630.2.

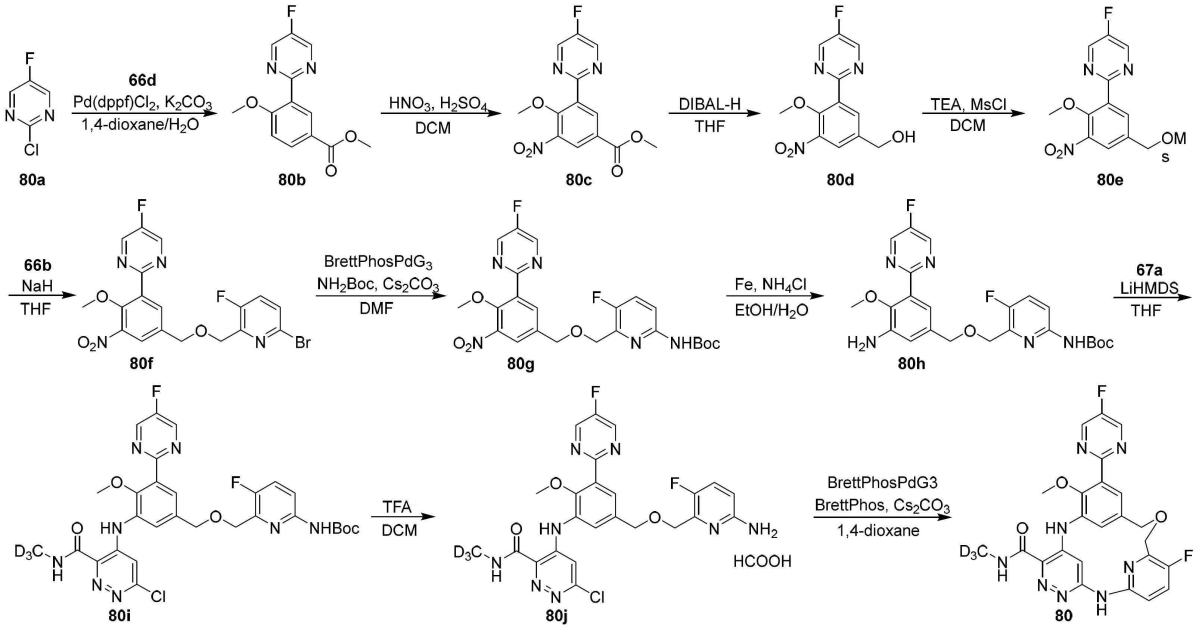
[2228] **단계 5. 4-((5-(((3-아미노-5-플루오로벤질)옥시)메틸)-2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-2-클로로-N-(메틸-d_3)피리미딘-5-카르복사미드 (79f)**

[2229] DCM(1mL) 및 TFA(1mL) 중의 **79e**(120mg, 0.19mmol)의 혼합물을 30℃에서 1시간 동안 교반하였다. N_2를 통해 퍼징하여 용매를 제거하고, 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여, 표제 화합물 **79f**(20mg, 20% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.37 min, m/z $(M+H)^+$ = 530.3.

[2230] **단계 6. 19-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d_3)-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-15-옥사-2,4,8,23-테트라아자테트라사이클로[15.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}]트리코사-1(21),3,5,7(23),9(22),10,12,17,19-노나엔-6-카르복사미드 (79)**

[2231] EtOH(0.5mL) 중의 **79f**(20mg, 0.04mmol)의 용액에 농축 HCl(0.04mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반한 후 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여, 표제 화합물 **79**(9mg, 48% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.60 min, m/z $(M+H)^+$ = 494.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.76 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.91-6.81 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

[2232] **실시예 80**

[2233] 

[2234] **단계 1. 메틸 3-(5-플루오로피리미딘-2-일)-4-메톡시벤조에이트 (80b)**

[2235] 백색 고체인 화합물 **80b**(7.3g, 68% 수율)는 **66d**(12.0g, 41.08mmol) 및 **80a**(5.44g, 41.08mmol)를 출발 물질로

하여, **실시예 66**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.35 min, m/z $(M+H)^+$ = 263.1.

[2236] **단계 2. 메틸 3-(5-플루오로피리미딘-2-일)-4-메톡시-5-니트로벤조에이트 (80c)**

[2237] 농축 H_2SO_4(1mL) 및 DCM(1mL) 중의 **80b**(500mg, 1.91mmol)의 혼합물에 농축 HNO_3(400mg, 3.81mmol)를 0℃에서 적가하였다. 반응물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물(6mL) 및 MeOH(4mL)에 부었다. 수산화암모늄(25% 중량, 10mL)을 혼합물에 첨가하여 pH를 10으로 조정하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 물(20mL)로 세척하고 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 7/1)로 정제하여, 표제 화합물 **80c**(320mg, 55% 수율)를 백색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (s, 2H), 8.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.74 (s, 3H).

[2238] **단계 3. (3-(5-플루오로피리미딘-2-일)-4-메톡시-5-니트로페닐)메탄올 (80d)**

[2239] 황색 고체인 화합물 **80d**(260mg, 89% 수율)는 **80c**(320mg, 1.04mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 75**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (s, 2H), 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.52 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H).

[2240] **단계 4. 3-(5-플루오로피리미딘-2-일)-4-메톡시-5-니트로벤질 메탄설포네이트 (80e)**

[2241] 황색 검인 화합물 **80e**(310mg, 93% 수율)는 **80d**(260mg, 0.93mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 6**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.38 min, m/z $(M+H)^+$ = 358.1.

[2242] **단계 5. 2-(5-(((6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)메톡시)메틸)-2-메톡시-3-니트로페닐)-5-플루오로피리미딘 (80f)**

[2243] 황색 오일인 화합물 **80f**(283mg, 70% 수율)는 **80e**(310mg, 0.87mmol) 및 **66b**(197mg, 0.95mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 7**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.62 min, m/z $(M+H)^+$ = 467.0.

[2244] **단계 6. *Tert*-부틸(5-플루오로-6-(((3-(5-플루오로피리미딘-2-일)-4-메톡시-5-니트로벤질)옥시)메틸)피리딘-2-일)카르바메이트 (80g)**

[2245] 황색 고체인 화합물 **80g**(300mg, 98% 수율)는 **80f**(283mg, 0.61mmol) 및 *tert*-부틸 카르바메이트(213mg, 1.82mmol)을 출발물질로 하여, **실시예 78**의 **단계 4**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.68 min, m/z $(M+H-100)^+$ = 404.2.

[2246] **단계 7. *Tert*-부틸(6-(((3-아미노-5-(5-플루오로피리미딘-2-일)-4-메톡시벤질)옥시)메틸)-5-플루오로피리딘-2-일)카르바메이트 (80h)**

[2247] 황색 고체인 화합물 **80h**(280mg, 99% 수율)는 **80g**(300mg, 0.60mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 9**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.55 min, m/z $(M+H)^+$ = 474.3.

[2248] **단계 8. *Tert*-부틸 (6-(((3-((6-클로로-3-((메틸-d_3)카르바모일)피리다진-4-일)아미노)-5-(5-플루오로피리미딘-2-일)-4-메톡시벤질)옥시)메틸)-5-플루오로피리딘-2-일)카르바메이트 (80i)**

[2249] 황색 고체인 화합물 **80i**(380mg, 99% 수율)는 **80h**(280mg, 0.59mmol) 및 **67a**(148mg, 0.71mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 50**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.67 min, m/z $(M+H)^+$ = 646.3.

[2250] **단계 9. 4-((5-(((6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)메톡시)메틸)-3-(5-플루오로피리미딘-2-일)-2-메톡시페닐)아미노)-6-클로로-N-(메틸-d_3)피리다진-3-카르복사미드 포름산 (80j)**

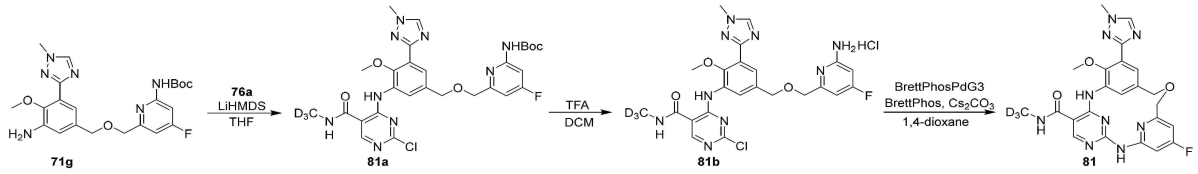
[2251] 황색 고체인 화합물 **80j**(215mg, 56% 수율)는 **80i**(420mg, 0.65mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 11**

의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.45 min, m/z $(M+H)^+$ = 546.3.

[2252] **단계 10. 18-플루오로-11-(5-플루오로피리미딘-2-일)-10-메톡시-N-(메틸-d_3)-15-옥사-2,4,5,8,21-펜타아자테트라사이클로[15.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드 (80)**

[2253] 황색 고체인 화합물 **80**(63mg, 34% 수율)은 **80j**(215mg, 0.36mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 12**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.42 min, m/z $(M+H)^+$ = 510.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.12-9.01 (m, 3H), 8.21 (s, 1H), 7.69 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.74 (s, 3H).

[2254] **실시예 81**

[2255] 

[2256] **단계 1. *Tert*-부틸(6-(((3-((2-클로로-5-((메틸-d_3)카르바모일)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시-5-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)옥시)메틸)-4-플루오로피리딘-2-일)카르바메이트 (81a)**

[2257] 황색 고체인 화합물 **81a**(41mg, 99% 수율)는 **71g**(30mg, 0.07mmol) 및 **76a**(18mg, 0.09mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 50**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.58 min, m/z $(M+H)^+$ = 631.3.

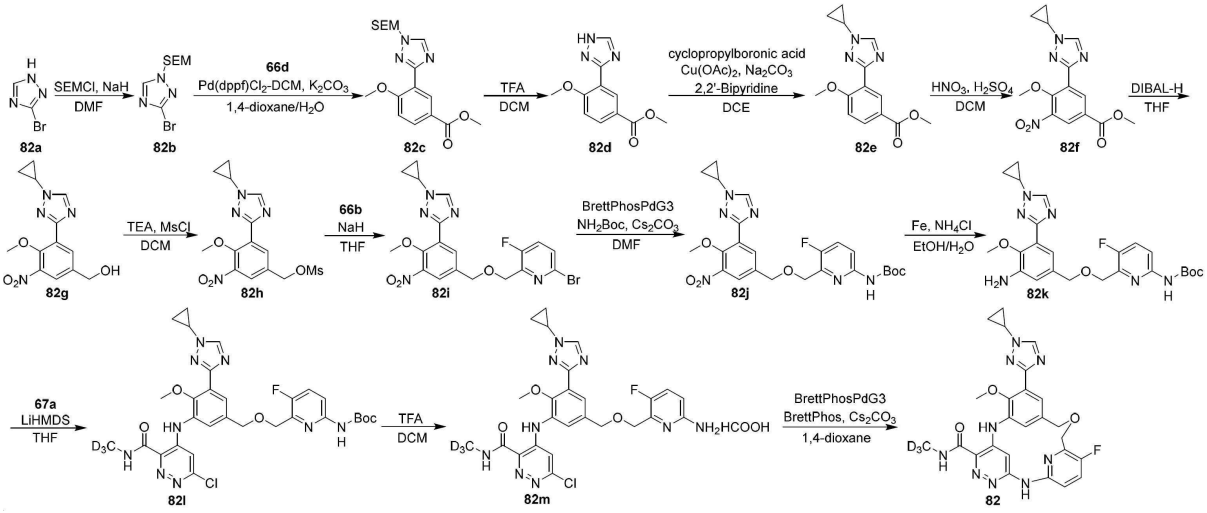
[2258] **단계 2. 4-((5-(((6-아미노-4-플루오로피리딘-2-일)메톡시)메틸)-2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-2-클로로-N-(메틸-d_3)피리미딘-5-카르복사미드 염산염 (81b)**

[2259] TFA(0.5mL) 및 DCM(1.5mL) 중의 **81a**(41mg, 0.06mmol)의 혼합물을 35℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. N_2를 통해 펌핑하여 용매를 제거하고 잔류물을 역플래시(C-18)(0.1% HCl을 함유하는 물 중 5% 내지 95% 아세토니트릴)를 통해 정제하여, 표제 화합물 **81b**(36mg, 98% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.35 min, m/z $(M+H)^+$ = 531.3.

[2260] **단계 3. 19-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d_3)-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-15-옥사-2,4,8,21,23-펜타아자테트라사이클로[15.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}]트리코사-1(21),3,5,7(23),9(22),10,12,17,19-노나엔-6-카르복사미드 (81)**

[2261] 백색 고체인 화합물 **81**(8mg, 26% 수율)은 **81b**(36mg, 0.06mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 12**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R = 3.41 min, m/z $(M+H)^+$ = 495.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.94 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).

[2262] **실시예 82**

[2263] 

[2264] **단계 1. 3-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-1,2,4-트리아졸 (82b)**

[2265] DMF(10mL) 중의 **82a**(918mg, 6.2mmol)의 용액에 NaH(311mg, 8.11mmol, 광유 중 60% 순도)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물에 SEMCl(1.35g, 8.11mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 그 다음 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10mL)로 희석하고, DCM(10mL)으로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 5/1)로 정제하여, 표제 화합물 **82b**(1.0g, 53% 수율)를 무색 오일로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.62 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 0.88 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.02 (s, 9H).

[2266] **단계 2. 메틸 4-메톡시-3-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조에이트 (82c)**

[2267] 1,4-디옥산(200mL) 및 물(40mL) 중의 **82b**(18.25g, 65.59mmol), **66d**(14.74g, 50.34mmol), Pd(dppf)Cl_2-DCM(2.04g, 2.52mmol), K_2CO_3(13.93g, 100.91mmol)의 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과액을 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1)로 정제하여, 표제 화합물 **82c**(8.2g, 45% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.75 min, m/z $(M+H)^+$ = 364.0.

[2268] **단계 3. 메틸4-메톡시-3-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조에이트 (82d)**

[2269] DCM(10mL) 중의 **82c**(8.2g, 22.56mmol)의 용액에 TFA(30mL)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 포화 $NaHCO_3$용액(100mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. DCM(100mL)을 혼합물에 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 염수(100mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물 **82d**(5.2g, 99% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LLC-MS (방법 3) t_R = 1.31 min, m/z $(M+H)^+$ = 234.0.

[2270] **단계 4. 메틸 3-(1-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메톡시벤조에이트 (82e)**

[2271] DCE(30mL) 중의 **82d**(3g, 12.86mmol), Cu(OAc)2(2.80g, 15.44mmol), 2,2'-비피리딘(2.41g, 15.44mmol), Na_2CO_3(2.73g, 25.73mmol)의 용액에 시클로프로필보론산(3.31g, 38.59mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 85℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 **82e**(710mg, 20% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.33 min, m/z $(M+H)^+$ = 274.0.

[2272] **단계 5. 메틸 3-(1-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메톡시-5-니트로벤조에이트 (82f)**

[2273] 황색 고체인 화합물 **82f**(440mg, 53% 수율)는 **82e**(710mg, 2.60mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 80**의 **단계 2**의

유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.40 min, m/z $(M+H)^+$ = 319.1.

[2274] **단계 6. (3-(1-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메톡시-5-니트로페닐)메탄올 (82g)**

[2275] 황색 검인 화합물 **82g**(280mg, 88% 수율)는 **82f**(350mg, 1.10mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 75**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.72-3.67 (m, 1H), 1.25-1.21 (m, 4H).

[2276] **단계 7. 3-(1-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메톡시-5-니트로벤질 메탄설포네이트 (82h)**

[2277] 황색 검인 화합물 **82h**(400mg, 99% 수율)는 **82g**(320mg, 1.10mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 6**의 유사한 제조 과정을 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.33 min, m/z $(M+H)^+$ = 369.1.

[2278] **단계 8. 6-브로모-2-(((3-(1-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메톡시-5-니트로벤질)옥시)메틸)-3-플루오로피리딘 (82i)**

[2279] 황색 오일인 화합물 **82i**(300mg, 67% 수율)는 **82h**(345mg, 0.94mmol) 및 **66b**(212mg, 1.03mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 7**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. C-MS (방법 3) t_R = 1.55 min, m/z $(M+H)^+$ = 478.1.

[2280] **단계 9. *Tert*-부틸(6-(((3-(1-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메톡시-5-니트로벤질)옥시)메틸)-5-플루오로피리딘-2-일)카르바메이트 (82j)**

[2281] 황색 오일인 화합물 **82j**(368mg, 100% 수율)는 **82i**(343mg, 0.72mmol) 및 *tert*-부틸 카르바메이트(168mg, 1.43mmol)을 출발물질로 하여, **실시예 78**의 **단계 4**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.65 min, m/z $(M+H)^+$ = 515.1.

[2282] **단계 10. *Tert*-부틸(6-(((3-아미노-5-(1-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메톡시벤질)옥시)메틸)-5-플루오로피리딘-2-일)카르바메이트 (82k)**

[2283] 황색 고체인 화합물 **82k**(306mg, 88% 수율)는 **82j**(368mg, 0.72mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 9**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.50 min, m/z $(M+H)^+$ = 485.3.

[2284] **단계 11. *Tert*-부틸(6-(((3-((6-클로로-3-((메틸-d_3)카르바모일)피리다진-4-일)아미노)-5-(1-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메톡시벤질)옥시)메틸)-5-플루오로피리딘-2-일)카르바메이트 (82l)**

[2285] 황색 고체인 화합물 **82l**(140mg, 98% 수율)은 **82k**(105mg, 0.22mmol) 및 67a(45mg, 0.22mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 50**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.61 min, m/z $(M+H)^+$ = 657.3.

[2286] **단계 12. 4-((5-(((6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)메톡시)메틸)-3-(1-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메톡시페닐)아미노)-6-클로로-N-(메틸-d_3)피리다진-3-카르복사미드 포름산 (82m)**

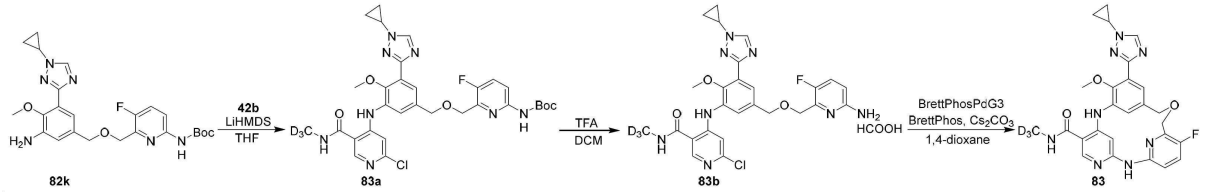
[2287] 황색 고체인 화합물 **82m**(120mg, 79% 수율)은 **82l**(165mg, 0.25mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 70**의 **단계 6**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.37 min, m/z $(M+H)^+$ = 557.3.

[2288] **단계 13. 11-(1-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-18-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d_3)-15-옥사-2,4,5,8,21-펜타아자테트라사이클로[15.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드 (82)**

[2289] 백색 고체인 화합물 **82**(34mg, 33% 수율)는 **82m**(120mg, 0.20mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 12**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.08 min, m/z $(M+H)^+$ = 521.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.14 (d, *J* =

2.0 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.48 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.19-1.05 (m, 4H).

[2290] **실시예 83**

[2291] 

[2292] **단계 1. *Tert*-부틸(6-(((3-((2-클로로-5-((메틸-d_3)카르바모일)피리딘-4-일)아미노)-5-(1-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메톡시벤질)옥시)메틸)-5-플루오로피리딘-2-일)카르바메이트 (83a)**

[2293] 황색 고체인 화합물 **83a**(210mg, 97% 수율)는 **82k**(160mg, 0.33mmol) 및 42b(69mg, 0.33mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 50**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.58 min, m/z $(M+H)^+$ = 656.3.

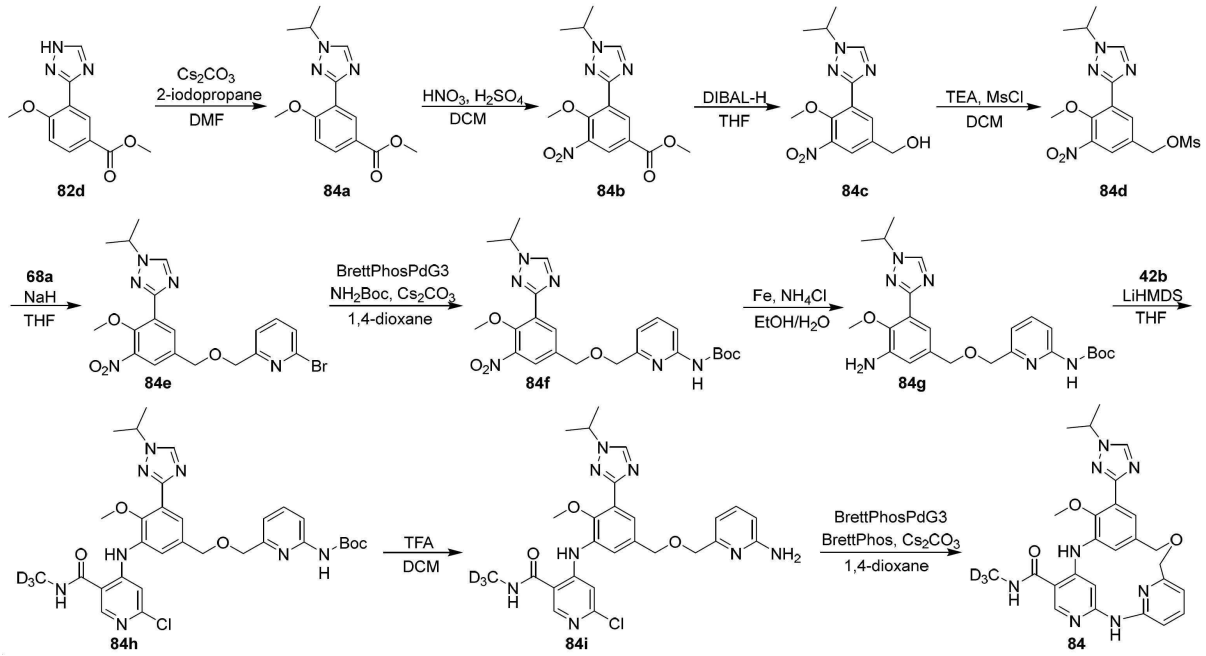
[2294] **단계 2. 4-((5-(((6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)메톡시)메틸)-3-(1-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메톡시페닐)아미노)-6-클로로-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 포메이트 (83b)**

[2295] 황색 고체인 화합물 **83b**(150mg, 70% 수율)는 **83a**(235mg, 0.36mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 70**의 **단계 6**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.34 min, m/z $(M+H)^+$ = 556.3.

[2296] **단계 3. 11-(1-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-18-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d_3)-15-옥사-2,4,8,21-테트라아자테트라사이클로[15.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드 (83)**

[2297] 백색 고체인 화합물 **83**(34mg, 26% 수율)을 **83b**(150mg, 0.25mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 12**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.71 min, m/z $(M+H)^+$ = 520.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.73 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 9.2, 3.2Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.45 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.19-1.05 (m, 4H).

[2298] **실시예 84**

[2299] 

[2300] **단계 1. 메틸3-(1-이소프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메톡시벤조에이트 (84a)**

[2301] DMF(10mL) 중의 **82d**(1.0g, 4.29mmol), Cs_2CO_3(2.79g, 8.58mmol) 및 2-요오도프로판(1.09g, 6.43mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석하고 EtOAc(30mL*2)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(30mL)로 세척하고 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1)로 정제하여, 표제 화합물 **84a**(320mg, 27% 수율)를 백색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (dd, *J* = 8.8, 2.4Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.33-4.23 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 1.45 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

[2302] **단계 2. 메틸 3-(1-이소프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메톡시-5-니트로벤조에이트 (84b)**

[2303] 갈색 검인 화합물 **84b**(370mg, 99% 수율)는 **84a**(320mg, 1.16mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 80**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.45 min, m/z $(M+H)^+$ = 321.1.

[2304] **단계 3. (3-(1-이소프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메톡시-5-니트로페닐)메탄올 (84c)**

[2305] 황색 검인 화합물 **84c**(90mg, 39% 수율)는 **84b**(250mg, 0.78mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 75**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.39-4.33 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.45 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

[2306] **단계 4. 3-(1-이소프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메톡시-5-니트로벤질 메탄술포네이트 (84d)**

[2307] 황색 오일인 화합물 **84d**(110mg, 96% 수율)는 **84c**(90mg, 0.31mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 6**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.39 min, m/z $(M+H)^+$ = 371.1.

[2308] **단계 5. 2-브로모-6-(((3-(1-이소프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메톡시-5-니트로벤질)옥시)메틸)피리딘 (84e)**

[2309] 황색 검인 화합물 **84e**(108mg, 79% 수율)는 **84d**(110mg, 0.30mmol) 및 **68a**(84mg, 0.45mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 7**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.55 min, m/z $(M+H)^+$ = 462.0.

[2310] **단계 6. *Tert*-부틸(6-(((3-(1-이소프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메톡시-5-니트로벤질)옥시)메틸)피리딘-**

2-일)카르바메이트 (84f)

[2311] 황색 고체인 화합물 **84f**(115mg, 99% 수율)는 **84e**(108mg, 0.23mmol) 및 *tert*-부틸 카르바메이트(109mg, 0.93mmol)을 출발물질로 하여, **실시예 69**의 **단계 4**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.71 min, m/z $(M+H-100)^+$ = 399.2.

[2312] **단계 7. *Tert*-부틸(6-(((3-아미노-5-(1-이소프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메톡시벤질)옥시)메틸)피리딘-2-일)카르바메이트 (84g)**

[2313] 백색 고체인 화합물 **84g**(70mg, 62% 수율)는 **84f**(121mg, 0.24mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 9**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.60 min, m/z $(M+H)^+$ = 469.3.

[2314] **단계 8. *Tert*-부틸(6-(((3-((2-클로로-5-((메틸-d_3)카르바모일)피리딘-4-일)아미노)-5-(1-이소프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메톡시벤질)옥시)메틸)피리딘-2-일)카르바메이트 (84h)**

[2315] 백색 고체인 화합물 **84h**(90mg, 94% 수율)는 **84g**(70mg, 0.15mmol) 및 **42b**(31mg, 0.15mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 50**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.66 min, m/z $(M+H)^+$ = 640.3.

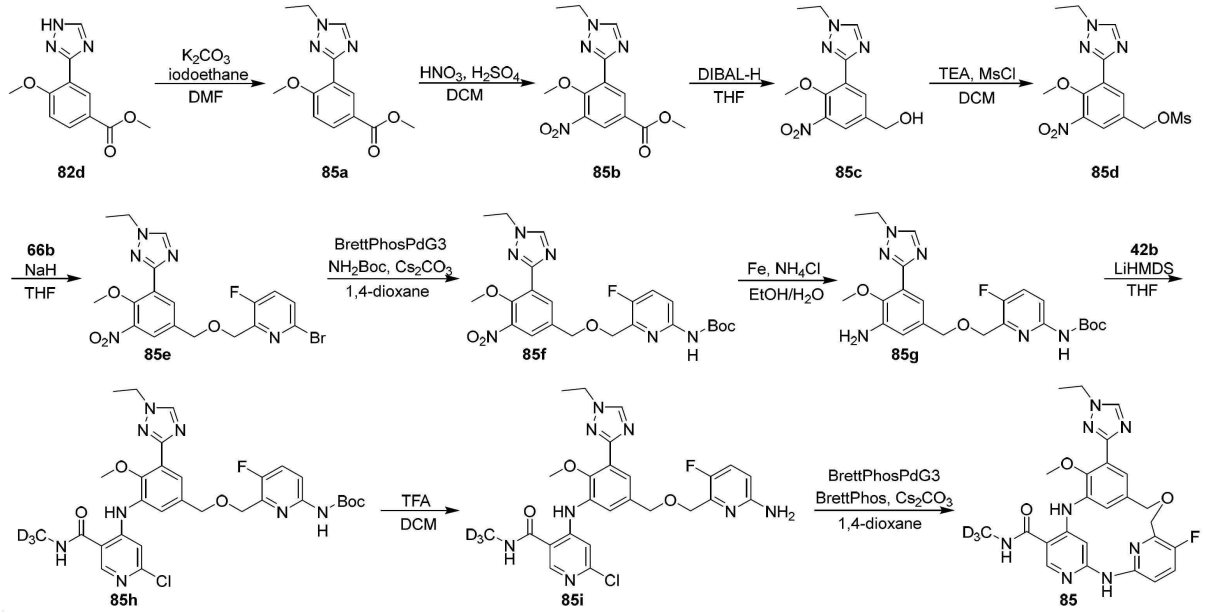
[2316] **단계 9. 4-((5-(((6-아미노피리딘-2-일)메톡시)메틸)-3-(1-이소프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메톡시페닐)아미노)-6-클로로-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (84i)**

[2317] 백색 고체인 화합물 **84i**(56mg, 74% 수율)는 **84h**(90mg, 0.14mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 79**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.36 min, m/z $(M+H)^+$ = 540.1.

[2318] **단계 10. 10-메톡시-N-(메틸-d_3)-11-[1-(프로판-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일]-15-옥사-2,4,8,21-테트라아자테트라사이클로[15.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}]트리코사-1(21),3,5,7(23),9(22),10,12,17,19-노나엔-6-카르복사미드 (84)**

[2319] 백색 고체인 화합물 **84**(33mg, 63% 수율)는 **84i**(56mg, 0.10mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 12**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R = 3.26 min, m/z $(M+H)^+$ = 504.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.62 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.41-4.35 (m, 3H), 3.48 (s, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

[2320] **실시예 85**

[2321] 

[2322] **단계 1. 메틸3-(1-에틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메톡시벤조에이트 (85a)**

[2323] DMF(10mL) 중 요오도에탄(1.00g, 6.43mmol), **82d**(1.00g, 4.29mmol), K_2CO_3(1.78g, 12.86mmol)의 혼합물을 60 ℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얼음물(15mL)을 혼합물에 첨가하고 혼합물을 EtOAc(30mL*2)로 추출하였다. 유기층을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 5/1)로 정제하여, 표제 화합물 **85a**(300mg, 27% 수율)를 황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.26 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[2324] **단계 2. 메틸 3-(1-에틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메톡시-5-니트로벤조에이트 (85b)**

[2325] 황색 오일인 화합물 **85b**(200mg, 55% 수율)는 **85a**(310mg, 1.19mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 80**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.37 min, m/z $(M+H)^+$ = 307.1.

[2326] **단계 3. (3-(1-에틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메톡시-5-니트로페닐)메탄올 (85c)**

[2327] 황색 고체인 화합물 **85c**(60mg, 33% 수율)는 **85b**(200mg, 0.65mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 75**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.23 min, m/z $(M+H)^+$ = 279.0.

[2328] **단계 4. 3-(1-에틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메톡시-5-니트로벤질 메탄설포네이트 (85d)**

[2329] 황색 오일인 화합물 **85d**(40mg, 52% 수율)는 **85c**(60mg, 0.22mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 6**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.35 min, m/z $(M+H)^+$ = 357.1.

[2330] **단계 5. 6-브로모-2-(((3-(1-에틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메톡시-5-니트로벤질)옥시)메틸)-3-플루오로피리딘 (85e)**

[2331] 무색 오일인 화합물 **85e**(40mg, 40% 수율)는 **85d**(76mg, 0.21mmol) 및 **66b**(48mg, 0.23mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 7**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.50 min, m/z $(M+H)^+$ = 466.1.

[2332] **단계 6. *Tert*-부틸(6-(((3-(1-에틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메톡시-5-니트로벤질)옥시)메틸)-5-플루오로피리딘-2-일)카르바메이트 (85f)**

[2333] 황색 고체인 화합물 **85f**(40mg, 93% 수율)는 **85e**(40mg, 0.09mmol) 및 *tert*-부틸 카르바메이트(49mg, 0.43mmol)

을 출발물질로 하여, **실시예 69**의 **단계 4**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.60 min, m/z $(M+H-100)^+$ = 403.2.

[2334] **단계 7. *Tert*-부틸(6-(((3-아미노-5-(1-에틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메톡시벤질)옥시)메틸)-5-플루오로피리딘-2-일)카르바메이트 (85g)**

[2335] 백색 고체인 화합물 **85g**(40mg, 99% 수율)는 **85f**(43mg, 0.09mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 9**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.52 min, m/z $(M+H)^+$ = 473.3.

[2336] **단계 8. *Tert*-부틸(6-(((3-((2-클로로-5-((메틸-d_3)카르바모일)피리딘-4-일)아미노)-5-(1-에틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메톡시벤질)옥시)메틸)-5-플루오로피리딘-2-일)카르바메이트 (85h)**

[2337] 백색 고체인 화합물 **85h**(30mg, 79% 수율)는 **85g**(28mg, 0.06mmol) 및 **42b**(12mg, 0.06mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 50**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.53 min, m/z $(M+H)^+$ = 644.3.

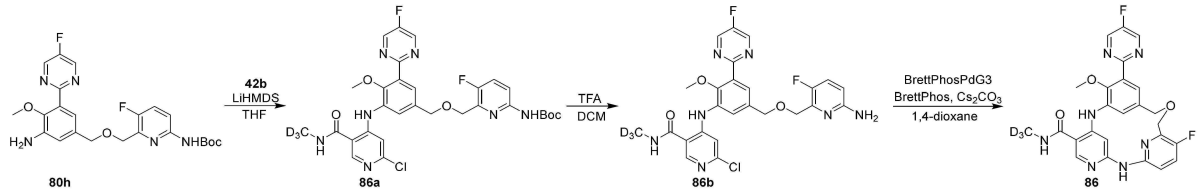
[2338] **단계 9. 4-((5-(((6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)메톡시)메틸)-3-(1-에틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메톡시페닐)아미노)-6-클로로-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (85i)**

[2339] 백색 고체인 화합물 **85i**(40mg, 95% 수율)는 **85h**(50mg, 0.08mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 11**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.31 min, m/z $(M+H)^+$ = 544.1.

[2340] **단계 10. 11-(1-에틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-18-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d_3)-15-옥사-2,4,8,21-테트라아자테트라사이클로[15.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}]트리코사-1(20),3,5,7(23),9,11,13(22),17(21),18-노나엔-6-카르복사미드 (85)**

[2341] 백색 고체인 화합물 **85**(4mg, 11% 수율)는 **85i**(40mg, 0.07mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 12**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R = 3.42 min, m/z $(M+H)^+$ = 508.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.63 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.03 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[2342] **실시예 86**

[2343] 

[2344] **단계 1. *Tert*-부틸(6-(((3-((2-클로로-5-((메틸-d_3)카르바모일)피리딘-4-일)아미노)-5-(5-플루오로피리미딘-2-일)-4-메톡시벤질)옥시)메틸)-5-플루오로피리딘-2-일)카르바메이트 (86a)**

[2345] 백색 고체인 화합물 **86a**(90mg, 86% 수율)는 **80h**(77mg, 0.16mmol) 및 **42b**(37mg, 0.18mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 50**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.64 min, m/z $(M+H)^+$ = 645.1.

[2346] **단계 2. 4-((5-(((6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)메톡시)메틸)-3-(5-플루오로피리미딘-2-일)-2-메톡시페닐)아미노)-6-클로로-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (86b)**

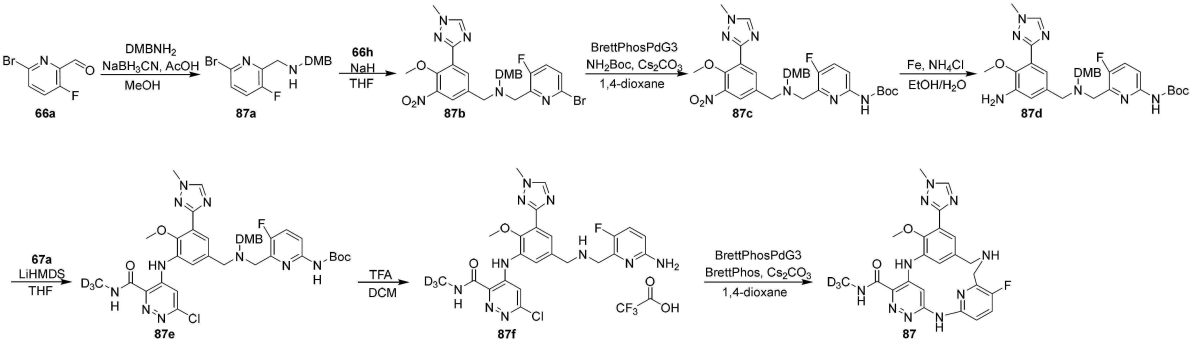
[2347] 백색 고체인 화합물 **86b**(60mg, 91% 수율)는 **86a**(78mg, 0.12mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 11**의

유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.41 min, m/z $(M+H)^+$ = 545.3.

[2348] **단계 3. 18-플루오로-11-(5-플루오로피리미딘-2-일)-10-메톡시-N-(메틸-d_3)-15-옥사-2,4,8,21-테트라아자테트라사이클로[15.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드 (86)**

[2349] 백색 고체인 화합물 **86**(4mg, 6% 수율)은 **86b**(71mg, 0.13mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 12**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.40 min, m/z $(M+H)^+$ = 509.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.73 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.62 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 9.2, 2.8Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.73 (s, 3H).

[2350] **실시예 87**



[2351]

[2352] **단계 1. 1-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-N-(2,4-디메톡시벤질)메탄아민(87a)**

[2353] MeOH(5mL) 중의 **66a**(500mg, 2.45mmol), (2,4-디메틸페닐)메탄아민(410mg, 2.45mmol)의 용액에 아세트산(14.71mg, 0.245mmol)을 첨가하였다. 0℃에서 15분 동안 교반한 후, $NaBH_3CN$(616mg, 9.80mmol)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 물(5mL)로 켄칭하고 EtOAc(8mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축하여 표제 화합물 **87a**(375mg, 43% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.64 min, m/z $(M+H)^+$ = 355.1.

[2354] **단계 2. 1-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-N-(2,4-디메톡시벤질)-N-(4-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4)-트리아졸-3-일)-5-니트로벤질)메탄아민 (87b)**

[2355] 황색 검인 화합물 **87b**(500mg, 81% 수율)는 **87a**(363mg, 1.02mmol) 및 **66h**(350mg, 1.02mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 7**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.67 min, m/z $(M+H)^+$ = 601.0.

[2356] **단계 3. *Tert*-부틸(6-(((2,4-디메톡시벤질)(4-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-니트로벤질)아미노)메틸)-5-플루오로피리딘-2-일)카르바메이트 (87c)**

[2357] 갈색 검인 화합물 **87c**(530mg, 주어진 수율)는 **87b**(500mg, 0.83mmol) 및 *tert*-부틸 카르바메이트(127mg, 1.08mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 76**의 **단계 3**의 유사한 제조 과정을 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.84 min, m/z $(M+H)^+$ = 638.3.

[2358] **단계 4. *Tert*-부틸(6-(((3-아미노-4-메톡시-5-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)(2,4-디메톡시벤질)아미노)메틸)-5-플루오로피리딘-2-일)카르바메이트 (87d)**

[2359] 황색 고체인 화합물 **87d**(349mg, 79% 수율)는 **87c**(450mg, 0.64mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 9**의

유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.69 min, m/z $(M+H)^+$ = 608.3.

[2360] **단계 5. *Tert*-부틸(6-(((3-((6-클로로-3-((메틸-d_3)카르바모일)피리다진-4-일)아미노)-4-메톡시-5-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)(2,4-디메톡시벤질)아미노)메틸)-5-플루오로피리딘-2-일)카르바메이트 (87e)**

[2361] 갈색 고체인 화합물 **87e**(380mg, 92% 수율)는 **87d**(320mg, 0.53mmol) 및 **67a**(121mg, 0.58mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 50**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.74 min, m/z $(M+H)^+$ = 780.2.

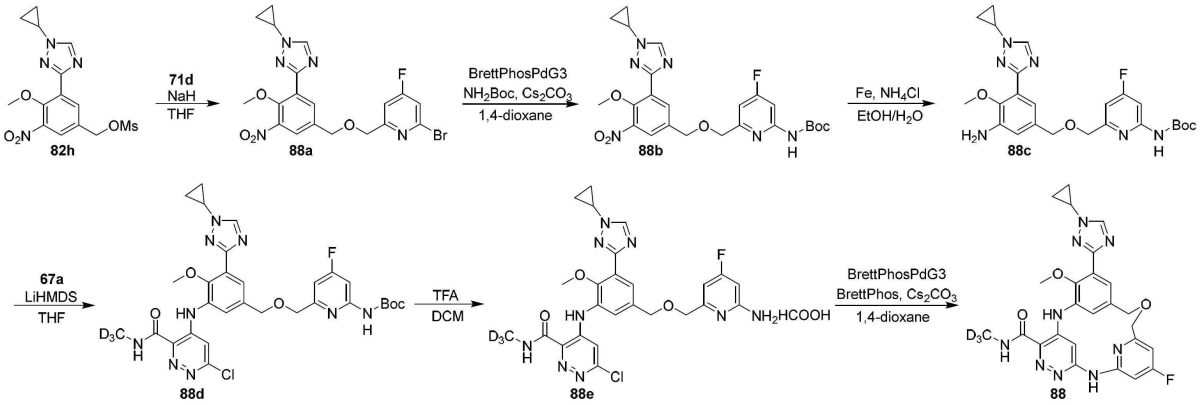
[2362] **단계 6. 4-((5-((((6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)-2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-6-클로로-N-(메틸-d_3)피리다진-3-카르복사미드 트리플루오로아세테이트 (87f)**

[2363] 갈색 고체인 화합물 **87f**(150mg, 61% 수율)는 **87e**(360mg, 0.46mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 11**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.39 min, m/z $(M+H)^+$ = 530.3.

[2364] **단계 7. 18-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d_3)-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2,4,5,8,15,21-헥사아자테트라사이클로[15.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드 (87)**

[2365] 담황색 고체인 화합물 **87**(150mg, 61% 수율)은 **87f**(360mg, 0.46mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 12**의 유사한 제조 절차를 이용하여 합성하였다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.70 min, m/z $(M+H)^+$ = 494.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.60 (t, *J* = 8.8 Hz ,1H), 7.45 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.78 (s, 3H). 3.61 (s, 2H).

[2366] **실시예 88**

[2367] 

[2368] **단계 1. 2-브로모-6-(((3-(1-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메톡시-5-니트로벤질)옥시)메틸)-4-플루오로피리딘 (88a)**

[2369] 황색 고체인 화합물 **88a**(293mg, 65% 수율)는 **82h**(349mg, 0.95mmol) 및 71d(195mg, 0.95mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 7**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.57 min, m/z $(M+H)^+$ = 478.0.

[2370] **단계 2. *Tert*-부틸(6-(((3-(1-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메톡시-5-니트로벤질)옥시)메틸)-4-플루오로피리딘-2-일)카르바메이트 (88b)**

[2371] 갈색 검인 화합물 **88b**(315mg, 주어진 수율)는 **88a**(293mg, 0.61mmol) 및 *tert*-부틸 카르바메이트(93mg, 0.80mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 69**의 **단계 4**의 유사한 제조 과정을 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.74 min, m/z $(M+H-100)^+$ = 415.2.

[2372] **단계 3. *Tert*-부틸(6-(((3-아미노-5-(1-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메톡시벤질)옥시)메틸)-4-플루오로피리딘-2-일)카르바메이트 (88c)**

[2373] 갈색 고체인 화합물 **88c**(186mg, 63% 수율)는 **88b**(315mg, 0.61mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 9**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.58 min, m/z $(M+H)^+$ = 485.3.

[2374] **단계 4. *Tert*-부틸(6-(((3-((6-클로로-3-((메틸-d_3)카르바모일)피리다진-4-일)아미노)-5-(1-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메톡시벤질)옥시)메틸)-4-플루오로피리딘-2-일)카르바메이트 (88d)**

[2375] 황색 고체인 화합물 **88d**(122mg, 주어진 수율)는 **88c**(90mg, 0.19mmol) 및 **67a**(47mg, 0.22mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 50**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되엇다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.63 min, m/z $(M+H)^+$ = 657.3.

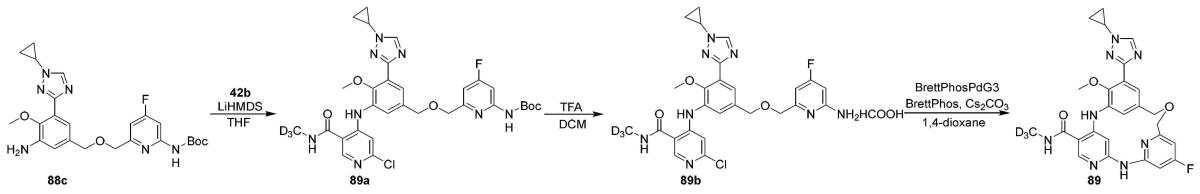
[2376] **단계 5. 4-((5-(((6-아미노-4-플루오로피리딘-2-일)메톡시)메틸)-3-(1-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메톡시페닐)아미노)-6-클로로-N-(메틸-d_3)피리다진-3-카르복사미드 포름산 (88e)**

[2377] 황색 고체인 화합물 **88e**(58mg, 53% 수율)는 **88d**(120mg, 0.18mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 70**의 **단계 6**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.39 min, m/z $(M+H)^+$ = 557.2.

[2378] **단계 6. 11-(1-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-19-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d_3)-15-옥사-2,4,5,8,21-펜타아자테트라사이클로[15.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}]트리코사-1(21),3,5,7(23),9(22),10,12,17,19-노나엔-6-카르복사미드 (88)**

[2379] 백색 고체인 화합물 **88**(15mg, 30% 수율)은 **88e**(58mg, 0.10mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 12**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. 표제 화합물을 분취용 HPLC(방법 C)로 정제하였다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.88 min, m/z $(M+H)^+$ = 521.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.19-1.05 (m, 4H).

[2380] **실시예 89**

[2381] 

[2382] **단계 1. *Tert*-부틸(6-(((3-((2-클로로-5-((메틸-d_3)카르바모일)피리딘-4-일)아미노)-5-(1-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메톡시벤질)옥시)메틸)-4-플루오로피리딘-2-일)카르바메이트 (89a)**

[2383] 황색 고체인 화합물 **89a**(130mg, 96% 수율)는 **88c**(100mg, 0.21mmol) 및 **42b**(43mg, 0.21mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 50**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.64 min, m/z $(M+H)^+$ = 656.3.

[2384] **단계 2. 4-((5-(((6-아미노-4-플루오로피리딘-2-일)메톡시)메틸)-3-(1-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메톡시페닐)아미노)-6-클로로-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 포름산 (89b)**

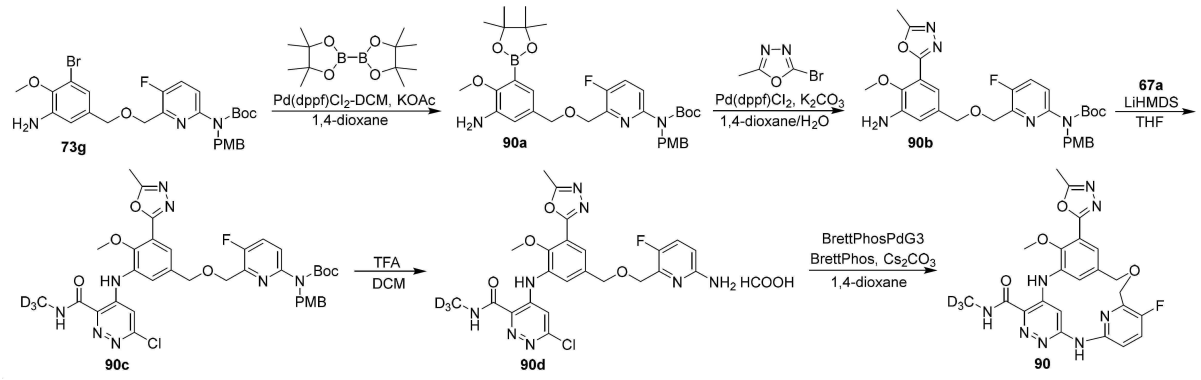
[2385] 황색 고체인 화합물 **89b**(86mg, 72% 수율)는 **89a**(130mg, 0.20mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 70**의 **단계 6**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. 표제 화합물을 분취용 HPLC(방법 C)로 정제하였다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.37 min, m/z $(M+H)^+$ = 556.3.

[2386] **단계 3. 11-(1-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-19-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d_3)-15-옥사-2,4,8,21-테트라아자테트라사이클로[15.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}]트리코사-1(21),3,5,7(23),9(22),10,12,17, 19-노나엔-6-카**

르복사미드 (89)

[2387] 백색 고체인 화합물 89(24mg, 32% 수율)를 89b(86mg, 0.14mmol)를 출발 물질로 하여, 실시예 66의 단계 12의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.16 min, m/z (M+H)$^+$ = 520.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.71 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.19-1.05 (m, 4H).

[2388] 실시예 90

[2389] 

[2390] 단계 1. *Tert*-부틸(6-(((3-아미노-4-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)메틸)-5-플루오로피리딘-2-일)(4-메톡시벤질)카르바메이트 (90a)

[2391] 황색 고체인 화합물 90a(800mg, 46% 수율)는 73g(1.6g, 2.78mmol) 및 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란)(916mg, 3.61mmol)를 출발 물질로 하여,실시예 66의 단계 2의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.90 min, m/z (M+H)$^+$ = 624.3.

[2392] 단계 2. *Tert*-부틸(6-(((3-아미노-4-메톡시-5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)벤질)옥시)메틸)-5-플루오로피리딘-2-일)(4-메톡시벤질)카르바메이트 (90b)

[2393] 황색 고체인 화합물 90b(80mg, 74% 수율)는 90a(101mg, 0.19mmol) 및 2-브로모-5-메틸-1,3,4-옥사디아졸(36mg, 0.22mmol)를 출발 물질로 하여, 실시예 66의 단계 3의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.63 min, m/z (M+H)$^+$ = 580.2.

[2394] 단계 3. *Tert*-부틸(6-(((3-((6-클로로-3-((메틸-d_3)카르바모일)피리다진-4-일)아미노)-4-메톡시-5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)벤질)옥시)메틸)-5-플루오로피리딘-2-일)(4-메톡시벤질)카르바메이트 (90c)

[2395] 무수 THF(14mL) 중의 90b(140mg, 0.24mmol) 및 67a(50mg, 0.24mmol)의 혼합물에 LiHMDS(0.48mL, 0.48mmol, THF 중 1.0M)를 -40℃에서 첨가하였다. 혼합물을 -40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(5mL)로 희석하고, EtOAc(15mL*2)로 추출하였다. 분리된 유기층을mgSO4로 건조시키고, 여과하고 농축하여 조 표제 화합물 90c(180mg, 99% 수율)를 황색 고체로 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.67 min, m/z (M+H)$^+$ = 752.3.

[2396] 단계 4. 4-((5-(((6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)메톡시)메틸)-2-메톡시-3-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐)아미노)-6-클로로-N-(메틸-d_3)피리다진-3-카르복사미드 포름산 (90d)

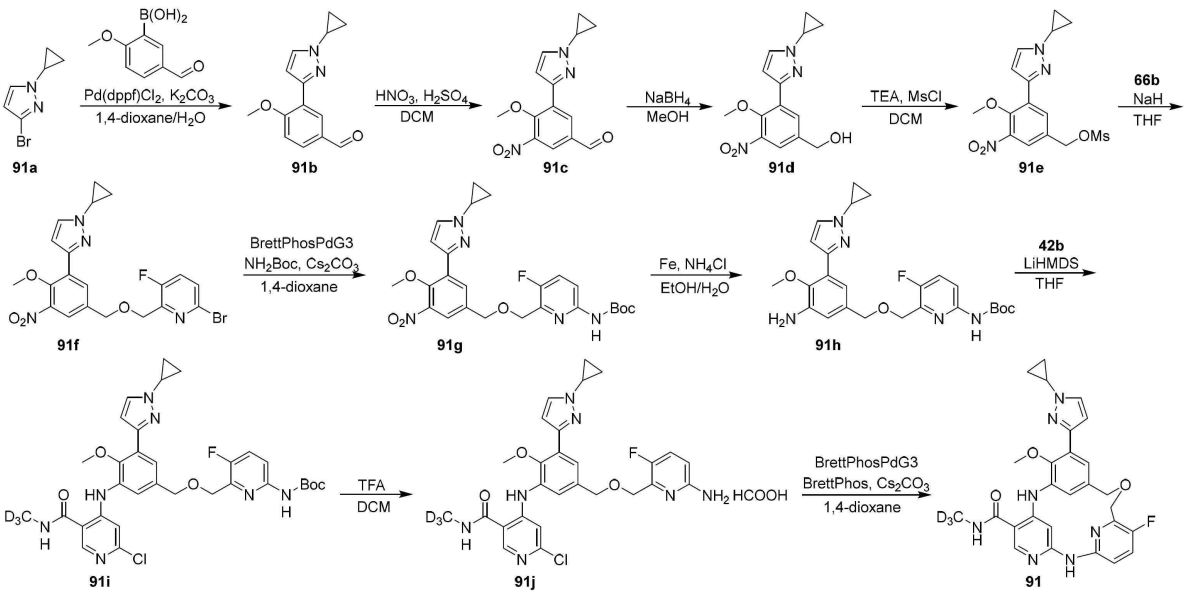
[2397] 황색 고체인 화합물 90d(80mg, 69% 수율)는 90c(150mg, 0.20mmol)를 출발 물질로 하여, 실시예 70의 단계 6의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. 표제 화합물을 분취용 HPLC(방법 C)로 정제하였다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.40 min, m/z (M+H)$^+$ = 532.2.

[2398] 단계 5. 18-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d_3)-11-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-15-옥사-2,4,5,8,21-펜타아자테트라사이클로[15.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복

사미드 (90)

[2399] 백색 고체인 화합물 **90**(13mg, 19% 수율)은 출발 **90d**(80mg, 0.14mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 12**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.11 min, m/z $(M+H)^+$ = 496.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.91 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.70 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 9.6 Hz, 3.2 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).

[2400] **실시예 91**



[2401]

[2402] **단계 1. 3-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-4-메톡시벤즈알데히드 (91b)**

[2403] 황색 고체인 화합물 **91b**(1.26g, 88% 수율)는 **91a**(1.10g, 5.88mmol) 및 (5-포르밀-2-메톡시페닐)보론산(2.12g, 11.76mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.93 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.80-3.75 (m, 1H), 1.12-1.08 (m, 2H), 1.02-0.97 (m, 2H).

[2404] **단계 2. 3-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-4-메톡시-5-니트로벤즈알데히드 (91c)**

[2405] 황색 고체인 화합물 **91c**(260mg, 28% 수율)는 **91b**(770mg, 3.18mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 80**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.05 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.06-1.01 (m, 2H).

[2406] **단계 3. (3-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-4-메톡시-5-니트로페닐)메탄올 (91d)**

[2407] 황색 오일인 화합물 **91d**(250mg, 95% 수율)는 **91c**(260mg, 0.91mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.41 min, m/z $(M+H)^+$ = 290.1.

[2408] **단계 4. 3-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-4-메톡시-5-니트로벤질 메탄설포네이트 (91e)**

[2409] 황색 오일인 화합물 **91e**(310mg, 98% 수율)는 **91d**(250mg, 0.86mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 6**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.55 min, m/z $(M+H)^+$ = 368.1.

[2410] **단계 5. 6-브로모-2-(((3-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-4-메톡시-5-니트로벤질)옥시)메틸)-3-플루오로피리딘 (91f)**

[2411] 황색 오일인 화합물 **91f**(310mg, 75% 수율)는 **91e**(320mg, 0.87mmol) 및 **66b**(215mg, 1.05mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 7**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.70 min, m/z $(M+H)^+$ = 477.0.

[2412] **단계 6. *Tert*-부틸(6-(((3-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-4-메톡시-5-니트로벤질)옥시)메틸)-5-플루오로피리딘-2-일)카르바메이트 (91g)**

[2413] 갈색 오일인 화합물 **91g**(333mg, 주어진 수율)는 **91f**(310mg, 0.65mmol) 및 *tert*-부틸 카르바메이트(380mg, 3.25mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 69**의 **단계 4**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.73 min, m/z $(M+H)^+$ = 514.1.

[2414] **단계 7. *Tert*-부틸(6-(((3-아미노-5-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-4-메톡시벤질)옥시)메틸)-5-플루오로피리딘-2-일)카르바메이트 (91h)**

[2415] 황색 오일인 화합물 **91h**(166mg, 50% 수율)는 **91g**(350mg, 0.68mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 9**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.69 min, m/z $(M+H)^+$ = 484.3.

[2416] **단계 8. *Tert*-부틸(6-(((3-((2-클로로-5-((메틸-d_3)카르바모일)피리딘-4-일)아미노)-5-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-4-메톡시벤질)옥시)메틸)-5-플루오로피리딘-2-일)카르바메이트 (91i)**

[2417] 갈색 고체인 화합물 **91i**(112mg, 주어진 수율)는 **91h**(83mg, 0.17mmol) 및 **42b**(43mg, 0.21mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 50**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.77 min, m/z $(M+H)^+$ = 655.2.

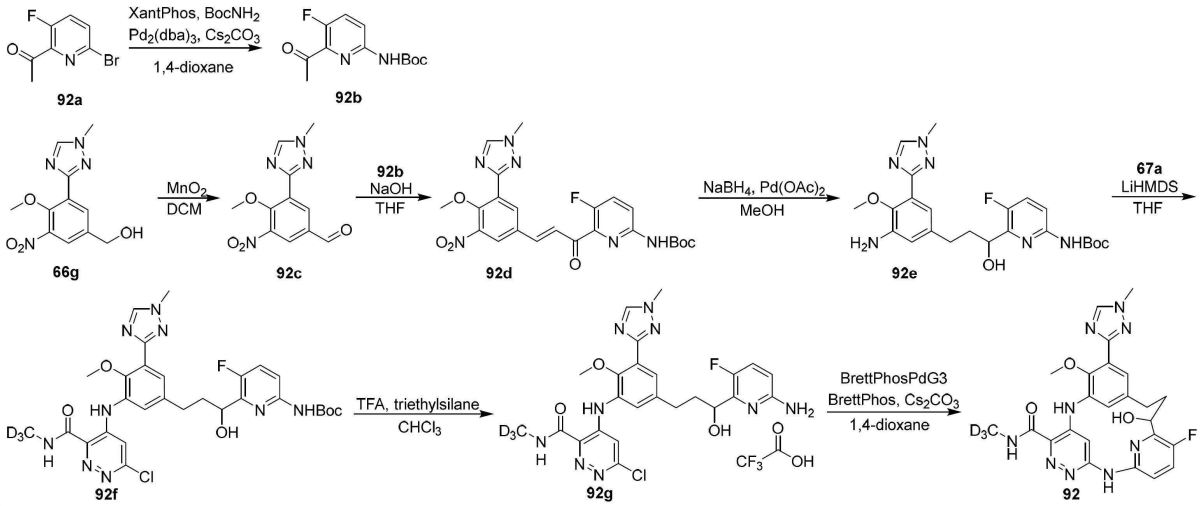
[2418] **단계 9. 4-((5-(((6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)메톡시)메틸)-3-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-2-메톡시페닐)아미노)-6-클로로-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 포름산 (91j)**

[2419] 백색 고체인 화합물 **91j**(52mg, 48% 수율)는 **91i**(118mg, 0.18mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 70**의 **단계 6**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. 표제 화합물을 분취용 HPLC(방법 C)로 정제하였다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.52 min, m/z $(M+H)^+$ = 555.2.

[2420] **단계 10. 11-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-18-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d_3)-15-옥사-2,4,8,21-테트라아자테트라사이클로[15.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드 (91)**

[2421] 회백색 고체인 화합물 **91**(10mg, 22% 수율)은 **91j**(52mg, 0.87mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 12**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.95 min, m/z $(M+H)^+$ = 519.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.11-0.99 (m, 4H).

[2422] **실시예 92**

[2423] 

[2424] **단계 1. *Tert*-부틸(6-아세틸-5-플루오로피리딘-2-일)카르바메이트 (92b)**

[2425] 황색 고체인 화합물 **92b**(550mg, 94% 수율)는 **92a**(500mg, 2.29mmol) 및 *tert*-부틸 카르바메이트(1.34g, 11.47mmol)을 출발물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 8**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.06 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 3.2, 9.2 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

[2426] **단계 2. 4-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-니트로벤즈알데히드 (92c)**

[2427] DCM(3mL) 중의 **66g**(100mg, 0.38mmol) 및 MnO_2(329mg, 3.78mmol)의 혼합물을 30℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 DCM(15mL)으로 세척하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물 **92c**(93mg, 94% 수율)를 황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.06 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.90 (s, 3H).

[2428] **단계 3. *Tert*-부틸(E)-(5-플루오로-6-(3-(4-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-니트로페닐)아크릴로일)피리딘-2-일)카르바메이트 (92d)**

[2429] THF(20mL) 중의 **92c**(420mg, 1.60mmol) 및 **92b**(407mg, 1.60mmol)의 혼합물에 1.5M NaOH(1.60mL, 2.4mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(10mL)로 희석하고 EtOAc(30mL*2)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1)로 정제하여, 표제 화합물 **92d**(444mg, 56% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.70 min, m/z $(M+H)^+$ = 499.2.

[2430] **단계 4. *Tert*-부틸(6-(3-(3-아미노-4-메톡시-5-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-히드록시프로필)-5-플루오로피리딘-2-일)카르바메이트 (92e)**

[2431] **92d**(300mg, 0.60mmol), $NaBH_4$(23mg, 0.60mmol) 및 $Pd(OAc)_2$(7mg, 0.03mmol)의 혼합물을 둥근 바닥 플라스크에서 합쳤다. MeOH(6mL)를 H_2 분위기 하에서 주사기를 통해 플라스크에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여, 표제 화합물 **92e**(80mg, 28% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.38 min, m/z $(M+H)^+$ = 473.2.

[2432] **단계 5. *Tert*-부틸(6-(3-(3-((6-클로로-3-((메틸-d_3)카르바모일)피리다진-4-일)아미노)-4-메톡시-5-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-히드록시프로필)-5-플루오로피리딘-2-일)카르바메이트 (92f)**

[2433] 황색 고체인 화합물 **92f**(30mg, 31% 수율)는 **92e**(72mg, 0.15mmol) 및 **67a**(32mg, 0.15mmol)를 출발 물질로 하여,

실시예 50의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.50 min, m/z $(M+H)^+$ = 645.3.

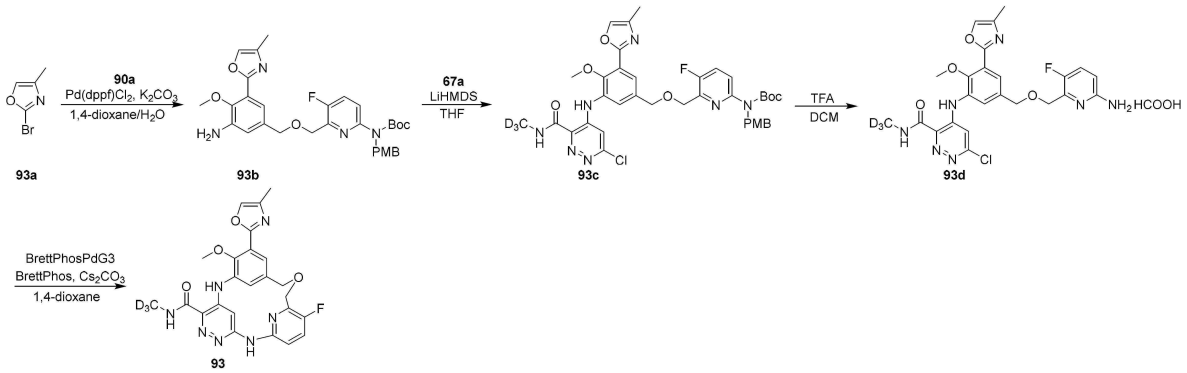
[2434] **단계 6. 4-((5-(3-(6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)-3-히드록시프로필)-2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-6-클로로-N-(메틸-d_3)피리다진-3-카르복사미드2,2,2-트리플루오로아세트산 (92g)**

[2435] $CHCl_3$(1mL) 중의 **92f**(30mg, 0.05mmol), TFA(32mg, 0.28mmol) 및 트리에틸실란(16mg, 0.14mmol)의 혼합물을 50 ℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 농축하여 조 화합물 **92g**(30mg, 98% 수율)을 황색 오일로 얻었고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.37 min, m/z $(M+H)^+$ = 545.3.

[2436] **단계 7. 18-플루오로-16-하이드록시-10-메톡시-N-(메틸-d_3)-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2,4,5,8,21-펜타아자테트라사이클로[15.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드 (92)**

[2437] 백색 고체인 화합물 **92**(2mg, 9% 수율)는 **92g**(30mg, 0.05mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 12**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.98 min, m/z $(M+H)^+$ = 509.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.66 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.46-4.43 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.95-2.79 (m, 2H), 2.40-2.29 (m, 1H), 2.11-2.05 (m, 1H).

[2438] **실시예 93**



[2439]

[2440] **단계 1. *Tert*-부틸(6-(((3-아미노-4-메톡시-5-(4-메틸옥사졸-2-일)벤질)옥시)메틸)-5-플루오로피리딘-2-일)(4-메톡시벤질)카르바메이트 (93b)**

[2441] 황색 오일인 화합물 **93b**(137mg, 85% 수율)는 **90a**(173mg, 0.28mmol) 및 **93a**(58mg, 0.36mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.75 min, m/z $(M+H-100)^+$ = 479.2.

[2442] **단계 2. *Tert*-부틸(6-(((3-((6-클로로-3-((메틸-d_3)카르바모일)피리다진-4-일)아미노)-4-메톡시-5-(4-메틸옥사졸-2-일)벤질)옥시)메틸)-5-플루오로피리딘-2-일)(4-메톡시벤질)카르바메이트 (93c)**

[2443] 황색 고체인 화합물 **93c**(270mg, 99% 수율)는 **93b**(210mg, 0.36mmol) 및 **67a**(76mg, 0.36mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 90**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. 표제 화합물을 분취용 HPLC(방법 C)로 정제하였다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.83 min, m/z $(M+H-100)^+$ = 651.3.

[2444] **단계 3. 4-((5-(((6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)메톡시)메틸)-2-메톡시-3-(4-메틸옥사졸-2-일)페닐)아미노)-6-클로로-N-(메틸-d_3)피리다진-3-카르복사미드 포름산 (93d)**

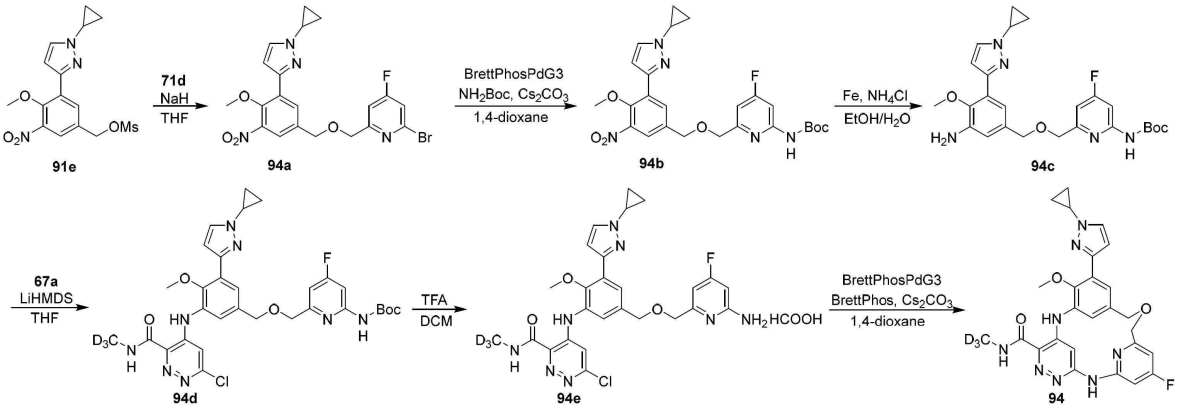
[2445] 황색 고체인 화합물 **93d**(85mg, 50% 수율)는 **93c**(220mg, 0.29mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 70**의 **단계 6**의

유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.51 min, m/z $(M+H)^+$ = 531.2.

[2446] **단계 4. 18-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d_3)-11-(4-메틸-1,3-옥사졸-2-일)-15-옥사-2,4,5,8,21-펜타아자테트라사이클로[15.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드 (93)**

[2447] 백색 고체인 화합물 **93**(20mg, 23% 수율)을 **93d**(100mg, 0.17mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 12**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성하였다. LC-MS (방법 1) t_R = 1.78 min, m/z $(M+H)^+$ = 495.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 3.2, 9.2 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.48 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

[2448] **실시예 94**

[2449] 

[2450] **단계 1. 2-브로모-6-(((3-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-4-메톡시-5-니트로벤질)옥시)메틸)-4-플루오로피리딘 (94a)**

[2451] 황색 고체인 화합물 **94a**(180mg, 71% 수율)는 **91e**(255mg, 0.69mmol) 및 **71d**(110mg, 0.53mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 7**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.71 min, m/z $(M+H)^+$ = 477.0.

[2452] **단계 2. *Tert*-부틸(6-(((3-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-4-메톡시-5-니트로벤질)옥시)메틸)-4-플루오로피리딘-2-일)카르바메이트 (94b)**

[2453] 갈색 오일인 화합물 **94b**(322mg, 99% 수율)는 **94a**(300mg, 0.63mmol) 및 *tert*-부틸 카르바메이트(147mg, 1.26mmol)을 출발물질로 하여, **실시예 69**의 **단계 4**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.82 min, m/z $(M+H-100)^+$ = 414.2.

[2454] **단계 3. *Tert*-부틸(6-(((3-아미노-5-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-4-메톡시벤질)옥시)메틸)-4-플루오로피리딘-2-일)카르바메이트 (94c)**

[2455] 황색 오일인 화합물 **94c**(70mg, 23% 수율)는 **94b**(320mg, 0.62mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 9**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS(방법 3) tR = 1.71분, m/z (M+H)+ = 484.2.

[2456] **단계 4. *Tert*-부틸(6-(((3-((6-클로로-3-((메틸-d_3)카르바모일)피리다진-4-일)아미노)-5-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-4-메톡시벤질)옥시)메틸)-4-플루오로피리딘-2-일)카르바메이트 (94d)**

[2457] 갈색 고체인 화합물 **94d**(95mg, 100% 수율)는 **94c**(70mg, 0.14mmol) 및 **67a**(39mg, 0.19mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 50**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.83 min, m/z $(M+H)^+$ = 656.2.

[2458] **단계 5. 4-((5-(((6-아미노-4-플루오로피리딘-2-일)메톡시)메틸)-3-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-2-메톡시**

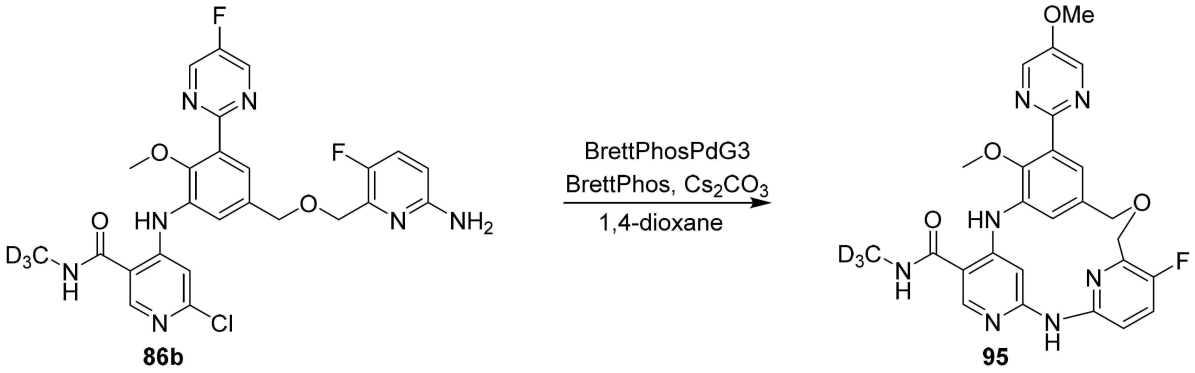
페닐)아미노)-6-클로로-N-(메틸-d_3)피리다진-3-카르복사미드 포름산 (94e)

[2459] 백색 고체인 화합물 **94e**(69mg, 75% 수율)는 **94d**(100mg, 0.15mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 70**의 **단계 6**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. 표제 화합물을 분취용 HPLC(방법 C)로 정제하였다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.59 min, m/z $(M+H)^+$ = 556.2.

[2460] **단계 6. 11-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-19-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d_3)-15-옥사-2,4,5,8,21-펜타아자테트라사이클로[15.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}]트리코사-1(21),3,5,7(23),9(22),10,12,17,19-노나엔-6-카르복사미드 (94)**

[2461] 백색 고체인 화합물 **94**(13mg, 22% 수율)는 **94e**(69mg, 0.11mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 12**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.27 min, m/z $(M+H)^+$ = 520.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.74 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.87-7.82 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.11-0.99 (m, 4H).

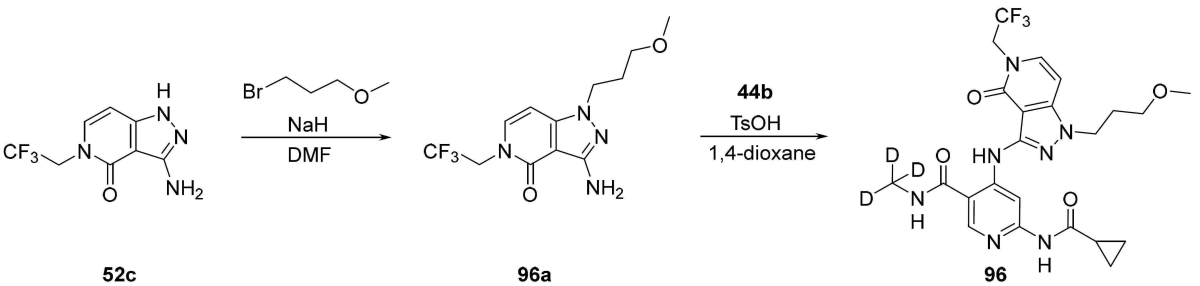
[2462] **실시예 95**

[2463] 

[2464] **단계 1. 18-플루오로-10-메톡시-11-(5-메톡시피리미딘-2-일)-N-(메틸-d_3)-15-옥사-2,4,8,21-테트라아자테트라사이클로[15.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드 (95)**

[2465] 백색 고체인 화합물 **95**(5mg, 7% 수율)는 **86b**(71mg, 0.13mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 66**의 **단계 12**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.27 min, m/z $(M+H)^+$ = 521.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.8 Hz, 2.8 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.46 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.72 (s, 3H).

[2466] **실시예 96**

[2467] 

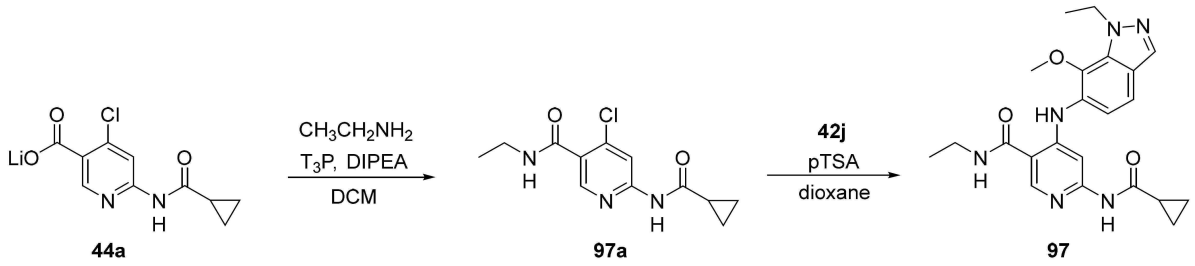
[2468] **단계 1. 3-아미노-1-(3-메톡시프로필)-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,5-디히드로-4H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-온 (96a)**

[2469] DMF(5mL) 중의 **52c**(500mg, 2.15mmol)의 용액에 NaH(90mg, 2.4mmol, 오일 중 60%)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반한 후, 이어서 1-브로모-3-메톡시-프로판(329mg, 2.15mmol)을 첨가하고, 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(15mL)로 희석하고, EA(15mL*3)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하여 화합물 **96a**(480mg, 73% 수율)를 갈색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.58 min, m/z $(M+H)^+$ = 305.2.

[2470] **단계 2 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-(3-메톡시프로필)-4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (96)**

[2471] 1,4-디옥산(1mL) 중의 **96a**(59.26mg, 0.19mmol), **44b**(50mg, 0.19mmol) 및 pTSA(37mg, 0.19mmol)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 DIPEA(0.2mL) 및 MeOH(2mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고 여과하여 화합물 96(26.1mg, 25% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.91 min, m/z $(M+H)^+$ = 525.4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.83 (q, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.15 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.25 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.15(s, 3H), 2.16-2.09 (m, 2H), 2.01-1.95 (m, 1H), 0.81-0.74 (m, 4H).

[2472] **실시예 97**

[2473] 

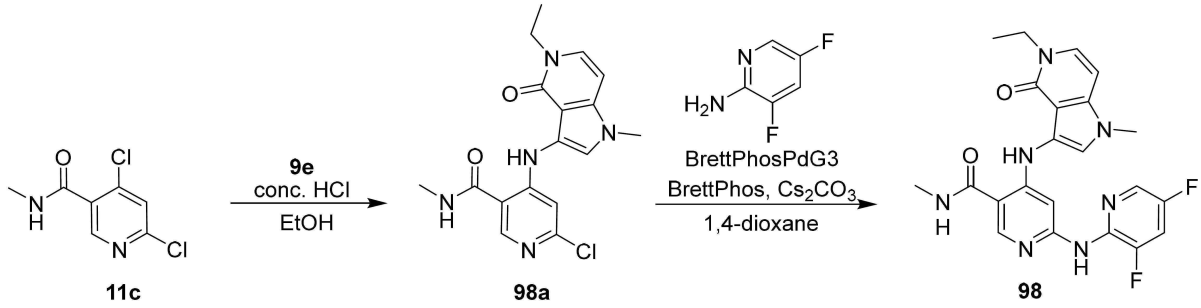
[2474] **단계 1. 4-클로로-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-에틸니코틴아미드 (97a)**

[2475] 회백색 고체인 화합물 **97a**(100mg, 45% 수율)는 **44a**(205mg, 0.83mmol) 및 에틸아민(281mg, 6.23mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 44**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되엇다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.56 min, m/z $(M+H)^+$ = 268.1.

[2476] **단계 2. 6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-에틸-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)니코틴아미드 (97)**

[2477] 백색 고체인 화합물 **97**(33.5mg, 42% 수율)은 **97a**(50mg, 0.19mmol) 및 **42j**(46.4mg, 0.24mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 44**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.16 min, m/z $(M+H)^+$ = 423.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.73 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.66 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.54 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.35-3.26 (m, 2H), 2.00-1.89 (m, 1H), 1.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.78-0.66 (m, 4H).

[2478] 실시예 98



11c 98a 98

[2479]

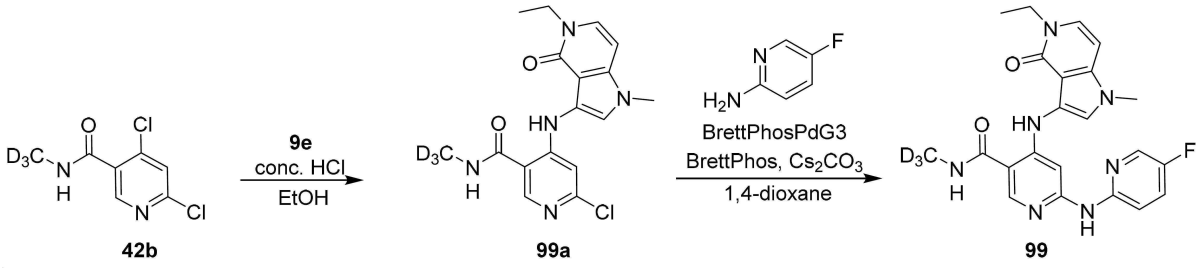
[2480] **단계 1. 6-클로로-4-((5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드 (98a)**

[2481] EtOH(3mL) 중의 **9e**(150mg, 0.66mmol), **11c**(203mg, 0.99mmol)의 혼합물에 농축 HCl(64mg, 0.66mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시키고 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 50/1)로 정제하여, 표제 화합물 **98a**(50mg, 21% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.65 min, m/z $(M+H)^+$ = 360.3.

[2482] **단계 2. 6-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)아미노)-4-((5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드 (98)**

[2483] 백색 고체인 화합물 **98**(20mg, 32% 수율)은 **98a**(50mg, 0.14mmol) 및 3,5-디플루오로피리딘-2-아민(36mg, 0.28mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 49**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.25 min, m/z $(M+H)^+$ = 454.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.35(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.93 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.77 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H),1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[2484] 실시예 99



42b 99a 99

[2485]

[2486] **단계 1. 6-클로로-4-[(5-에틸-1-메틸-4-옥소-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노]-N-(메틸-d)피리딘-3-카르복사미드 (99a)**

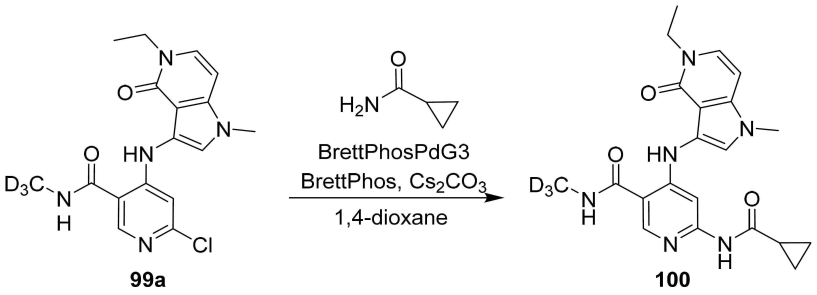
[2487] 황색 고체인 화합물 **99a**(124mg, 35% 수율)는 **42b**(313mg, 1.05mmol) 및 **9e**(200mg, 0.88mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 98**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.15 min, m/z $(M+H)^+$ = 363.1.

[2488] **단계 2. 4-[(5-에틸-1-메틸-4-옥소-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노]-6-[(5-플루오로-2-피리딜)아미노]-N-(메틸-d_3)피리딘-3-카르복사미드 (99)**

[2489] 백색 고체인 화합물 **99**(15mg, 25% 수율)는 **99a**(50mg, 0.14mmol) 및 5-플루오로피리딘-2-아민(31mg, 0.28mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 49**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.24 min, m/z $(M+H)^+$ = 439.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.39 (s, 1H),

8.25 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.93 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.21 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[2490] **실시예 100**



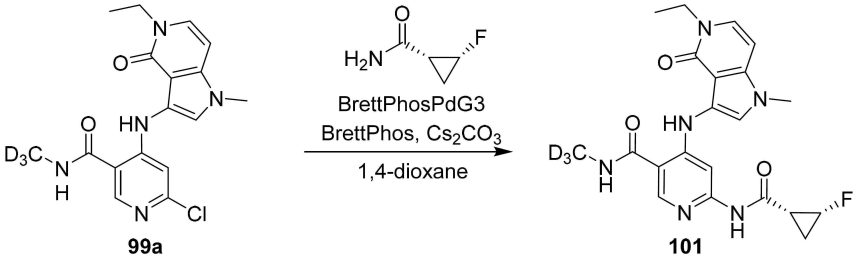
99a **100**

[2491]

[2492] **단계 1. 6-(시클로프로판카보닐아미노)-4-[(5-에틸-1-메틸-4-옥소-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노]-N-(메틸-d_3)피리딘-3-카르복사미드 (100)**

[2493] 백색 고체인 화합물 **100**(10mg, 22% 수율)은 **99a**(40mg, 0.11mmol) 및 시클로프로판카르복사미드(19mg, 0.22mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 49**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 2.60 min, m/z $(M+H)^+$ = 412.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.89 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.53 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.93 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.02-2.01 (m, 1H), 1.20 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.83-0.79 (m, 4H).

[2494] **실시예 101**



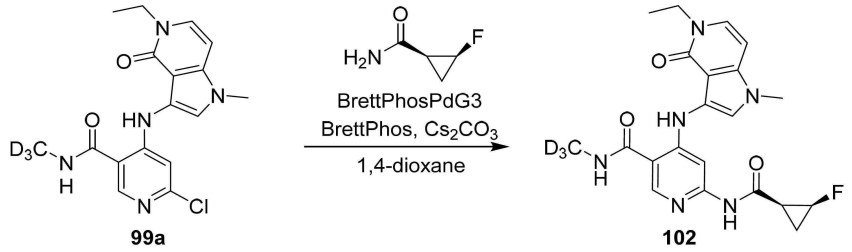
99a **101**

[2495]

[2496] **단계 1. 4-[(5-에틸-1-메틸-4-옥소-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노]-6-[[(1R,2R)-2-플루오로시클로프로판카르보닐]아미노]-N-(메틸-d_3)피리딘-3-카르복사미드 (101)**

[2497] 백색 고체인 화합물 **101**(2.3mg, 4% 수율)은 **99a**(50mg, 0.14mmol) 및 (1R,2R)-2-플루오로시클로프로판카르복사미드(57mg, 0.57mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 49**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 2.87 min, m/z $(M+H)^+$ = 430.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.90 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.98-4.81 (m, 1H), 3.92 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 1.54-1.46 (m, 1H), 1.29-1.18 (m, 5H).

[2498] 실시예 102

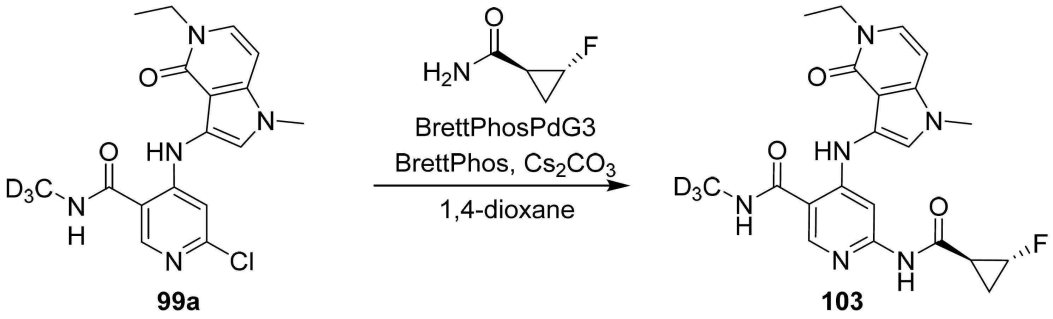


[2499]

[2500] **단계 1. 4-[(5-에틸-1-메틸-4-옥소-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노]-6-[[(1S,2S)-2-플루오로시클로프로판카르보닐]아미노]-N-(메틸-d_3)피리딘-3-카르복사미드 (102)**

[2501] 백색 고체인 화합물 **102**(2.8mg, 5% 수율)는 **99a**(50mg, 0.14mmol) 및 (1S,2S)-2-플루오로시클로프로판카르복사미드(71mg, 0.69mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 49**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 2.56 min, m/z $(M+H)^+$ = 430.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.90 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.02-4.81 (m, 1H), 3.92 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.23-2.07 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1,23-1.12 (m, 4H).

[2502] 실시예 103

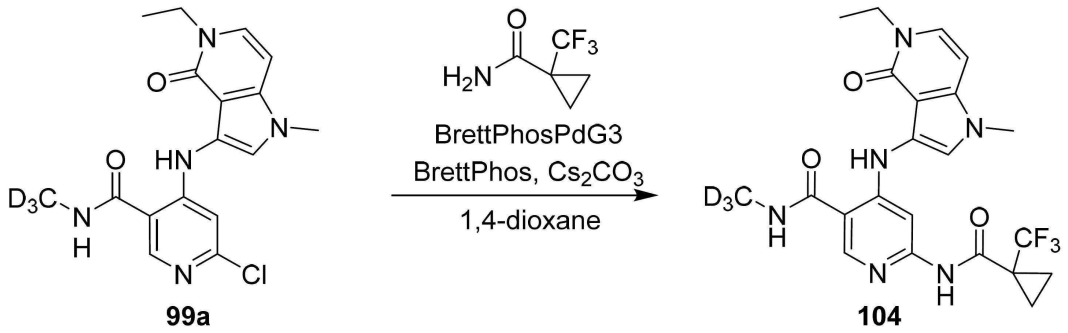


[2503]

[2504] **단계 1. 4-[(5-에틸-1-메틸-4-옥소-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노]-6-[[(1S,2R)-2-플루오로시클로프로판카르보닐]아미노]-N-(메틸-d_3)피리딘-3-카르복사미드 (103)**

[2505] 백색 고체인 화합물 **103**(6mg, 10% 수율)은 **99a**(50mg, 0.14mmol) 및 (1S,2R)-2-플루오로시클로프로판카르복사미드(71mg, 0.69mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 49**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 2.96 min, m/z $(M+H)^+$ = 430.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.89 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.53 (d, J = 7.0Hz, 1H), 4.99-4.81 (m, 1H), 3.92 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.63-2.52 (m, 1H),1.56-1.46 (m, 1H), 1.30-1.18 (m, 4H).

[2506] 실시예 104



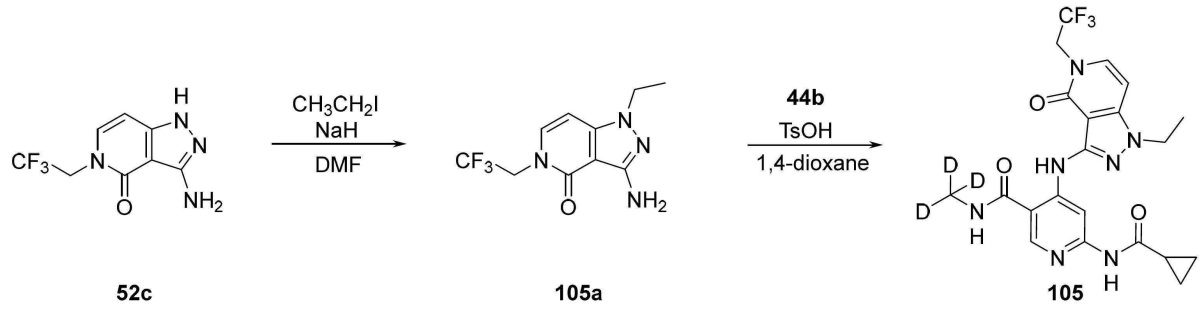
99a 104

[2507]

[2508] 단계 1. 4-[(5-에틸-1-메틸-4-옥소-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노]-N-(메틸-d)-6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로판카르보닐]아미노]피리딘-3-카르복사미드 (104)

[2509] 백색 고체인 화합물 **104**(28mg, 42% 수율)는 **99a**(50mg, 0.14mmol) 및 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판카르복사미드(105mg, 0.69mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 49**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 2.49 min, m/z (M+H)$^+$ = 480.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.90 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.92 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.50-1.49 (m, 2H), 1.30-1.27 (m, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[2510] 실시예 105



52c 105a 105

[2511]

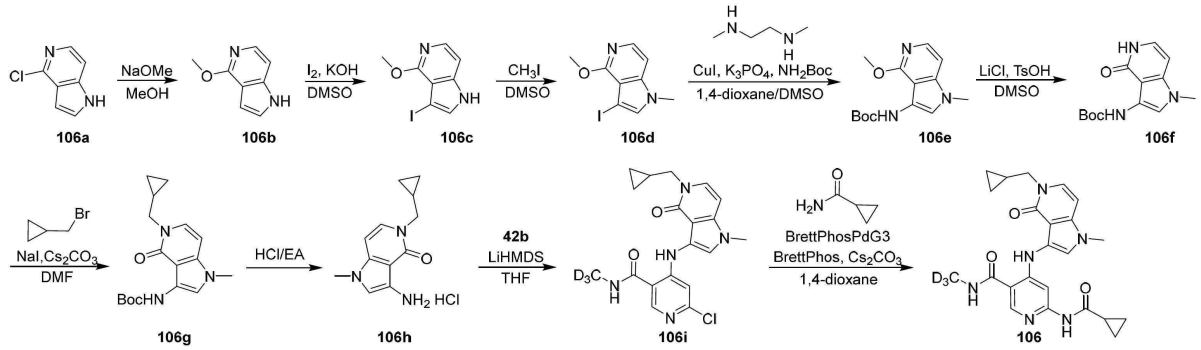
[2512] 단계 1. 3-아미노-1-에틸-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,5-디히드로-4H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-온 (105a)

[2513] DMF(2mL) 중의 **52c**(200mg, 0.86mmol)의 용액에 NaH(39.6mg, 1.0mmol, 광유 중 순도 60%)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반한 후, 요오도에탄(161mg, 1.0mmol)을 첨가하고 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10mL)로 희석하고, EA(10mL*3)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 농축하여 조 화합물 **176a**(190mg, 84% 수율)를 갈색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.46 min, m/z (M+H)$^+$ = 261.1.

[2514] 단계 2 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-에틸-4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d)니코틴아미드 (105)

[2515] 1,4-디옥산(1mL) 중의 **105a**(50.68mg, 0.19mmol), **44b**(50mg, 0.19mmol) 및 pTSA(37mg, 0.19mmol)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 DIPEA(0.2mL) 및 MeOH(2mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고 여과하여 화합물 **105**(35mg, 37% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.14 min, m/z (M+H)$^+$ = 481.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.50(s, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.83 (q, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.81-0.75 (m, 4H).

[2516] **실시예 106**

[2517] 

[2518] **단계 1. 4-메톡시-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (106b)**

[2519] MeOH(100mL) 중의 **106a**(50.0g, 327.69mmol) 및 나트륨 메톡사이드(30.0g, 555.56mmol)의 혼합물을 120℃에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1)로 정제하여, 표제 화합물 **106b**(10.8g, 22% 수율)를 백색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.49 (s, 1H), 7.71 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.48 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H).

[2520] **단계 2. 3-요오도-4-메톡시-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (106c)**

[2521] DMF(80mL) 중의 **106b**(10.8g, 72.89mmol)의 용액에 KOH(8.18g, 145.79mmol)를 0℃에서 5분 동안 첨가하였다. 그 다음 I_2(18.44g, 72.89mmol)를 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 후처리 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.33 min, m/z $(M+H)^+$ = 275.1.

[2522] **단계 3. 3-요오도-4-메톡시-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (106d)**

[2523] DMF(80mL) 중의 **106c**(19.98g, 72.90mmol)의 용액에 CH_3I(15.52g, 109.36mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(400mL)로 희석하고 형성된 고체를 여과하여 **106d**(19.8g, 94% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.28 min, m/z $(M+H)^+$ = 289.1.

[2524] **단계 4. *Tert*-부틸(4-메톡시-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)카르바메이트 (106e)**

[2525] 황색 고체인 화합물 **106e**(5.66g, 68% 수율)는 **106d**(8.6g, 29.85mmol) 및 *tert*-부틸 카르바메이트(6.99g, 59.70mmol)을 출발물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 4**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.65 min, m/z $(M+H)^+$ = 278.3.

[2526] **단계 5. *Tert*-부틸(1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)카르바메이트 (106f)**

[2527] DMSO(50mL) 중의 **106e**(6.0g, 21.64mmol), LiCl(1.19g, 28.13mmol) 및 TsOH · H_2O(5.34g, 28.13mmol)의 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(150mL)로 희석하고 EtOAc(50mL*3)로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 2/1)로 정제하여, 표제 화합물 **106f**(4.1g, 72% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.28 min, m/z $(M+H)^+$ = 264.2.

[2528] **단계 6. *Tert*-부틸(5-(시클로프로필메틸)-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)카르바메이트 (106g)**

[2529] DMF(5mL) 중의 **106f**(300mg, 0.80mmol), (브로모메틸)시클로프로판(215mg, 1.60mmol), NaI(24mg, 0.16mmol) 및 Cs_2CO_3(780mg, 2.40mmol)의 혼합물을 70℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10mL)로 희석하고 EtOAc(20mL*3)로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화

합물 **106g**(127mg, 50% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.61 min, m/z $(M+H-56)^+$ = 262.2.

[2531] **단계 7. 3-아미노-5-(시클로프로필메틸)-1-메틸-1,5-디히드로-4H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 염산염 (106h)**

[2532] 황색 고체인 화합물 **106h**(101mg, 50% 수율)는 **106g**(253mg, 0.80mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.25 min, m/z $(M+H)^+$ = 218.2.

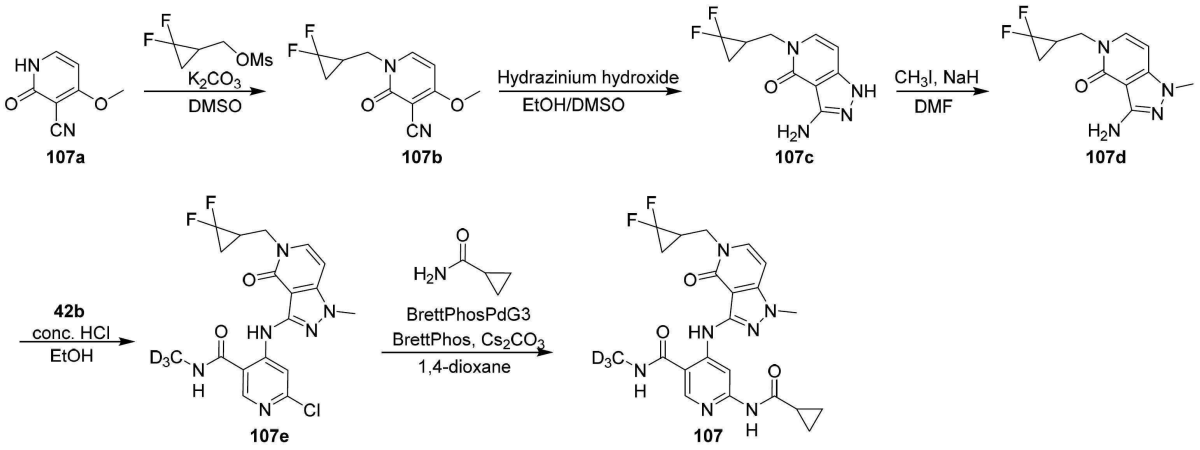
[2533] **단계 8. 6-클로로-4-((5-(시클로프로필메틸)-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (106i)**

[2534] 갈색 고체인 화합물 **106i**(100mg, 52% 수율)는 **106h**(125mg, 0.49mmol) 및 **42b**(103mg, 0.49mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 50**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.44 min, m/z $(M+H)^+$ = 389.5.

[2535] **단계 9. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-(시클로프로필메틸)-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (106)**

[2536] 백색 고체인 화합물 **106**(6mg, 11% 수율)은 **106i**(50mg, 0.13mmol) 및 시클로프로판카르복사미드(55mg, 0.64mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 49**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.18 min, m/z $(M+H)^+$ = 438.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.89 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.24-1.18 (m, 1H), 0.86-0.79 (m, 4H), 0.45-0.42 (m, 2H), 0.38-0.36 (m, 2H).

[2537] **실시예 107**



[2538]

[2539] **단계 1. 1-((2,2-디플루오로시클로프로필)메틸)-4-메톡시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르보니트릴 (107b)**

[2540] DMSO(30mL) 중의 **107a**(2.42g, 16.11mmol), (2,2-다이플루오로시클로프로필)메틸 메탄설포네이트(1.5g, 8.06mmol), K_2CO_3(2.22g, 16.11mmol)의 혼합물을 40 ℃에서 4시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.27 min, m/z $(M+H)^+$ = 241.0.

[2541] **단계 2. 3-아미노-5-((2,2-디플루오로시클로프로필)메틸)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4(5H)-온 (107c)**

[2542] EtOH/DMSO(50mL, v/v = 2/3) 중의 **107b**(1.94g, 8.08mmol), 히드라지늄 수산화물 용액(2mL)의 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 표제 화합물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여 **107c**(500mg, 26% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.25 min, m/z $(M+H)^+$ = 241.0.

[2543] **단계 3. 3-아미노-5-((2,2-디플루오로시클로프로필)메틸)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4(5H)-온 (107d)**

[2544] 무수 DMF(5mL) 중의 **107c**(500mg, 2.08mmol)의 용액에 NaH(74.9mg, 1.87mmol, 광유 중 순도 60%)를 0℃에서 첨가하였다. 0℃에서 30분 동안 교반한 후, 혼합물에 요오도메탄(265.9mg, 1.87mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(5mL)로 희석하고 EtOAc(5mL*2)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 표제 화합물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여 **107d**(130mg, 25% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.27 min, m/z $(M+H)^+$ = 255.0.

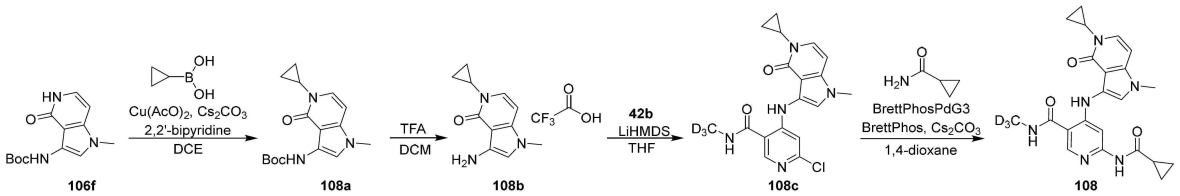
[2545] **단계 4. 6-클로로-4-((5-((2,2-디플루오로시클로프로필)메틸)-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (107e)**

[2546] 백색 고체인 화합물 **107e**(10mg, 5% 수율)는 **107d**(130mg, 0.5mmol) 및 **42b**(117mg, 0.56mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 98**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.61 min, m/z $(M+H)^+$ = 425.9.

[2547] **단계 5. 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((5-((2,2-디플루오로시클로프로필)메틸)-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (107)**

[2548] 백색 고체인 화합물 **107**(2.5mg, 11% 수율)은 **107e**(20mg, 0.047mmol) 및 시클로프로판카르복사미드(20mg, 0.23mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 49**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R = 3.20 min, m/z $(M+H)^+$ = 475.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.66 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H) , 4.05-4.04 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.33-2.32 (m, 2H), 2.22-2.19 (m, 1H), 2.03-1.99 (m, 1H), 0.82-0.80 (m, 4H).

[2549] **실시예 108**

[2550] 

[2551] **단계 1. *Tert*-부틸(5-시클로프로필-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)카르바메이트 (108a)**

[2552] 10mL의 1,2-디클로로에탄 중의 **106f**(440mg, 1.67mmol), 시클로프로필보론산(359mg, 4.18mmol), Na_2CO_3(709mg, 6.68mmol), 2,2'-비피리딘(1.04g, 6.68mmol) 및 구리(II) 아세테이트(455mg, 2.51mmol)의 혼합물을 70℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10mL)로 희석하고 EtOAc(15mL*2)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 4/1)로 정제하여, 표제 화합물 **108a**(340mg, 67% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.49 min, m/z $(M+H)^+$ = 304.3.

[2553] 단계 2. 3-아미노-5-시클로프로필-1-메틸-1,5-디히드로-4H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 트리플루오로아세트산 (108b)

[2554] DCM(4mL) 중의 **108a**(400mg, 1.32mmol)의 용액에 TFA(1mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 표제 화합물 **108b**(400mg, 96% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.29 min, m/z $(M+H)^+$ = 204.3.

[2555] **단계 3. 6-클로로-4-((5-시클로프로필-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (108c)**

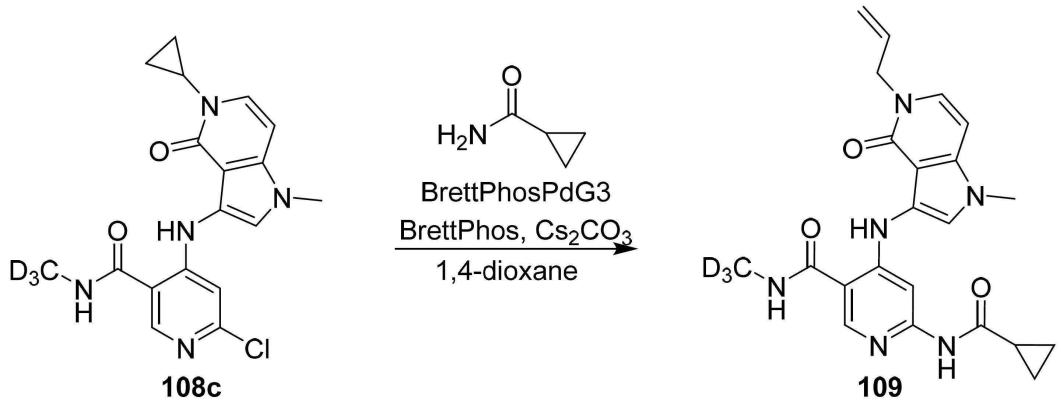
[2556] 황색 고체인 화합물 **108c**(60mg, 18% 수율)는 **108b**(282mg, 0.89mmol) 및 **42b**(184mg, 0.89mmol)를 출발 물질로

하여, **실시예 50**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.30 min, m/z $(M+H)^+$ = 375.3.

[2557] **단계 4. 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((5-시클로프로필-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (108)**

[2558] 백색 고체인 화합물 **108**(10mg, 15% 수율)은 **108c**(60mg, 0.16mmol) 및 시클로프로판카르복사미드(34mg, 0.40mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 49**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.97 min, m/z $(M+H)^+$ = 424.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.90 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.24-3.21 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.02-0.94 (m, 2H), 0.87-0.77 (m, 6H).

[2559] **실시예 109**

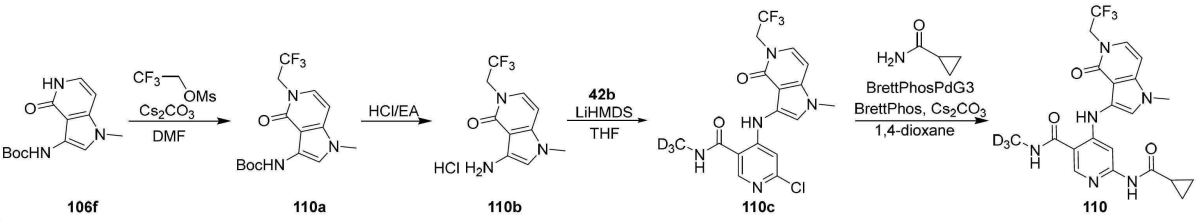


[2560]

[2561] **단계 1. 4-((5-알릴-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드(109)**

[2562] 백색 고체인 화합물 **109**(2mg, 3% 수율)는 **108c**(60mg, 0.16mmol) 및 시클로프로판카르복사미드(34mg, 0.40mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 49**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R = 3.07 min, m/z $(M+H)^+$ = 424.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.88 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.97-5.90 (m, 1H), 5.13 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.03-1.99 (m, 1H), 0.85-0.78 (m, 4H).

[2563] **실시예 110**



[2564]

[2565] **단계 1. *Tert*-부틸(1-메틸-4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)카르바메이트 (110a)**

[2566] DMF(4mL) 중의 **106f**(400mg, 1.06mmol) 및 Cs_2CO_3(1.04g, 3.19mmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로에틸 메탄설포네이트(227mg, 1.28mmol)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(5mL)로 희석하고 EtOAc(8mL*3)로 추출하였다. 합한 유기상을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 5/1)로 정제하여, 표제 화합물 **110a**(135mg, 37% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방

법 3) t_R = 1.51 min, m/z $(M+H)^+$ = 346.3.

[2567] **단계 2. 3-아미노-1-메틸-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,5-디히드로-4H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 염산염 (110b)**

[2568] 백색 고체인 화합물 **110b**(91mg, 83% 수율)는 **110a**(135mg, 0.39mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.95 min, m/z $(M+H)^+$ = 246.1.

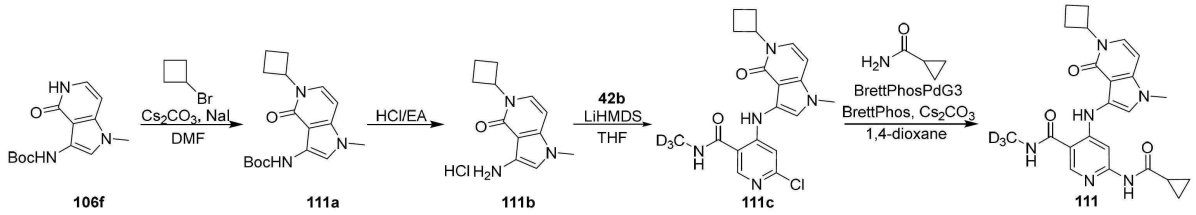
[2569] **단계 3. 6-클로로-N-(메틸-d_3)-4-((1-메틸-4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)니코틴아미드 (110c)**

[2570] 갈색 고체인 화합물 **110c**(124mg, 81% 수율)는 **110b**(90mg, 0.37mmol) 및 **42b**(82mg, 0.37mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 50**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.24 min, m/z $(M+H)^+$ = 417.1.

[2571] **단계 4. 6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d_3)-4-((1-메틸-4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)니코틴아미드 (110)**

[2572] 백색 고체인 화합물 **110**(4mg, 5% 수율)은 **110c**(75mg, 0.18mmol) 및 시클로프로판카르복사미드(46mg, 0.54mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 49**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R = 3.24 min, m/z $(M+H)^+$ = 466.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.66 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.85 (q, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.06-1.87 (m, 1H), 0.87-0.75 (m, 4H).

[2573] **실시예 111**

[2574] 

[2575] **단계 1. *Tert*-부틸(5-시클로부틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)카르바메이트 (111a)**

[2576] DMF(2mL) 중의 **106f**(500mg, 1.90mmol), 브로모사이클로부탄(513mg, 3.80mmol), NaI(569mg, 3.80mmol) 및 Cs_2CO_3(1.86g, 5.70mmol)의 혼합물을 90℃에서 36시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석하고 EtOAc(10mL*3)로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 Na_2SO_3로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1)로 정제하여, 표제 화합물 **111a**(240mg, 40% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.59 min, m/z $(M+H-56)^+$ = 262.2.

[2577] **단계 2. 3-아미노-5-시클로부틸-1-메틸-1,5-디히드로-4H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 염산염 (111b)**

[2578] 갈색 고체인 화합물 **111b**(170mg, 88% 수율)는 **111a**(240mg, 0.76mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.04 min, m/z $(M+H)^+$ = 218.2.

[2579] **단계 3. 6-클로로-4-((5-시클로부틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (111c)**

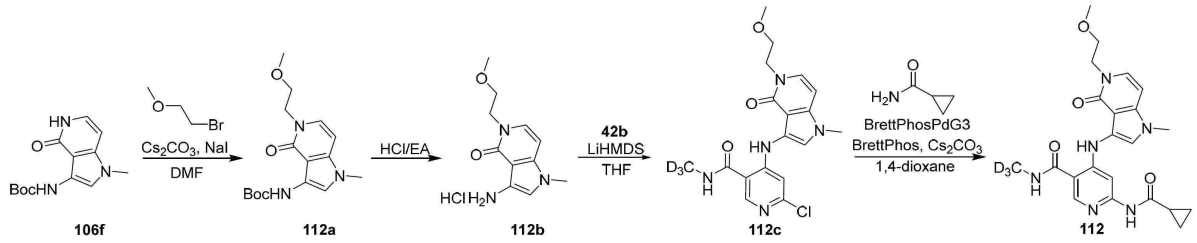
[2580] 갈색 고체인 화합물 **111c**(96mg, 45% 수율)는 **111b**(120mg, 0.55mmol) 및 **42b**(115mg, 0.55mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 50**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.37 min, m/z

$(M+H)^+$ = 389.4.

[2581] **단계 4. 4-((5-시클로부틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (111)**

[2582] 백색 고체인 화합물 **111**(15mg, 27% 수율)은 **111c**(50mg, 0.13mmol) 및 시클로프로판카르복사미드(55mg, 0.64mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 49**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.65 min, m/z $(M+H)^+$ = 438.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.88 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.21-5.17 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.31-2,24 (m, 4H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.81-1.74 (m, 2H), 0.85-0.79 (m, 4H).

[2583] **실시예 112**

[2584] 

[2585] **단계 1. *Tert*-부틸(5-(2-메톡시에틸)-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)카르바메이트 (112a)**

[2586] 황색 고체인 화합물 **112a**(210mg, 69% 수율)는 **106f**(250mg, 0.95mmol) 및 1-브로모-2-메톡시에탄(198mg, 1.42mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 106**의 **단계 6**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.33 min, m/z $(M+H)^+$ = 322.2.

[2587] **단계 2. 3-아미노-5-(2-메톡시에틸)-1-메틸-1,5-디히드로-4H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 염산염 (112b)**

[2588] 백색 고체인 화합물 **112b**(170mg, 88% 수율)는 **112a**(210mg, 0.65mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.33 min, m/z $(M+H)^+$ = 222.2.

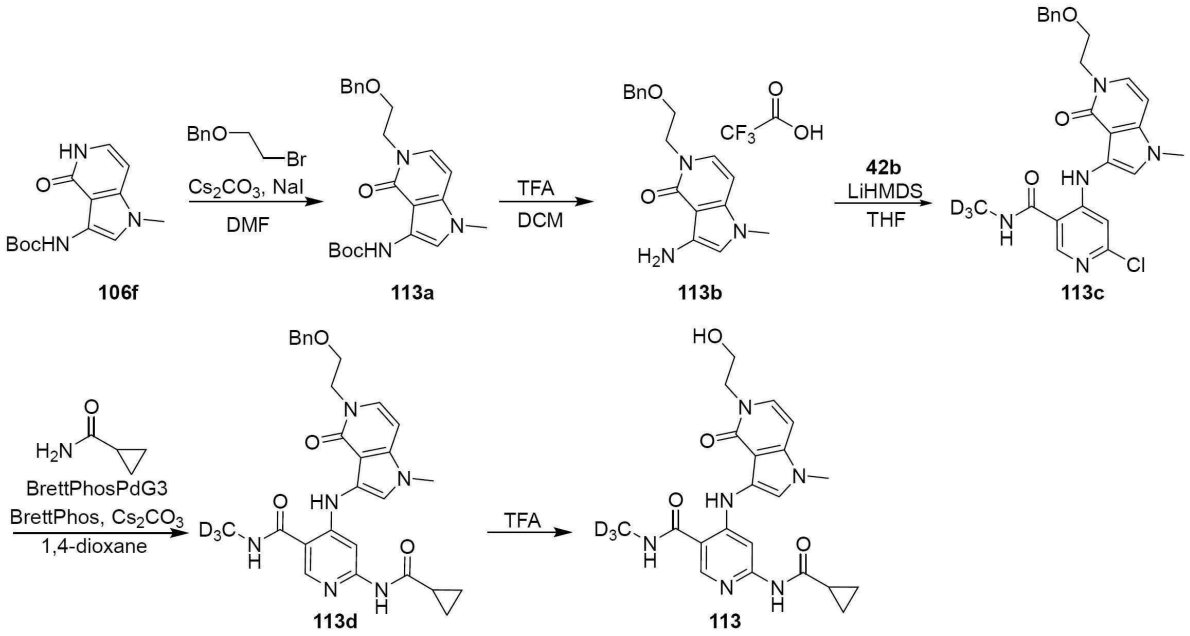
[2590] **단계 3. 6-클로로-4-((5-(2-메톡시에틸)-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (112c)**

[2591] 황색 고체인 화합물 **112c**(160mg, 75% 수율)는 **112b**(160mg, 0.54mmol) 및 **42b**(136mg, 0.65mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 50**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.18 min, m/z $(M+H)^+$ = 393.2.

[2592] **단계 4. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-(2-메톡시에틸)-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (112)**

[2593] 백색 고체인 화합물 **112**(40mg, 71% 수율)는 **16d**(50mg, 0.13mmol) 및 시클로프로판카르복사미드(54mg, 0.64mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 49**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.64 min, m/z $(M+H)^+$ = 442.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.88 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.06 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.55 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.03-1.99 (m, 1H), 0.84-0.78 (m, 4H).

[2594] 실시예 113



[2595]

[2596] **단계 1. *Tert*-부틸(5-(2-(벤질옥시)에틸)-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)카르바메이트 (113a)**

[2597] 황색 오일인 화합물 **113a**(500mg, 66% 수율)는 **106f**(500mg, 1.90mmol) 및 ((2-브로모에톡시)메틸)벤젠(613mg, 2.85mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 106**의 **단계 6**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.57 min, m/z $(M+H)^+$ = 398.2.

[2599] **단계 2. 3-아미노-5-(2-(벤질옥시)에틸)-1-메틸-1,5-디히드로-4H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 트리플루오로아세트산 (113b)**

[2600] 갈색 오일인 화합물 **113b**(300mg, 58% 수율)는 **113a**(500mg, 1.26mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 108**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.28 min, m/z $(M+H)^+$ = 298.2.

[2601] **단계 3. 4-((5-(2-(벤질옥시)에틸)-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-클로로-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (113c)**

[2602] 황색 고체인 화합물 **113c**(85mg, 30% 수율)는 **113b**(250mg, 0.61mmol) 및 **42b**(140mg, 0.67mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 50**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.40 min, m/z $(M+H)^+$ = 469.0.

[2603]

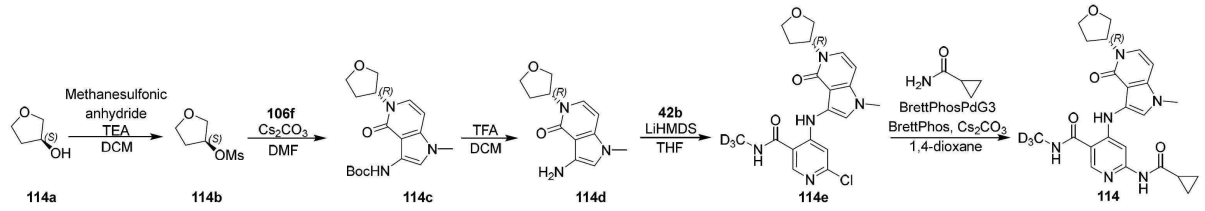
[2604] **단계 4. 4-((5-(2-(벤질옥시)에틸)-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (113d)**

[2605] 황색 고체인 화합물 **113d**(90mg, 96% 수율)는 **113c**(85mg, 0.18mmol) 및 시클로프로판카르복사미드(77mg, 0.91mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 49**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.50 min, m/z $(M+H)^+$ = 518.7.

[2606] **단계 5. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-(2-히드록시에틸)-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (113)**

[2607] TFA(1mL) 중의 **113d**(85mg, 0.16mmol)의 용액을 60℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 용매를 증발시켰다. 반응물을 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 10/1)로 정제하여, 표제 화합물 **113**(7mg, 10% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 1) t_R = 2.21 min, m/z $(M+H)^+$ = 428.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.91 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.83 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.94 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.61 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.03-1.98 (m, 1H), 0.84-0.76 (m, 4H).

[2608] **실시예 114**

[2609] 

[2610] **단계 1. (S)-테트라히드로푸란-3-일 메탄술포네이트 (114b)**

[2611] DCM(10mL) 중의 (S)-테트라하이드로푸란-3-올 **114a**(1.0g, 11.35mmol)의 용액에 메틸설포닐 메탄설포네이트(3.95g, 22.70mmol) 및 TEA(3.45g, 34.05mmol)를 -10℃에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 DCM(20mL)으로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$수용액으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물 **114b**(1.5g, 79% 수율)를 황색 오일로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.31 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.04-3.86 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.77-2.23 (m, 2H).

[2612] **단계 2. *Tert*-부틸(R)-(1-메틸-4-옥소-5-(테트라히드로푸란-3-일)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)카르바메이트 (114c)**

[2613] 담황색 고체인 화합물 **114c**(200mg, 32% 수율)는 **106f**(500mg, 1.90mmol) 및 **114b**(473mg, 2.85mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 110**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.64 min, m/z $(M+H)^+$ = 334.4.

[2614] **단계 3. (R)-3-아미노-1-메틸-5-(테트라히드로푸란-3-일)-1,5-디히드로-4H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 (114d)**

[2615] 녹색 오일인 화합물 **114d**(150mg, 71% 수율)는 **114c**(300mg, 0.90mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 108**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.31 min, m/z $(M+H)^+$ = 234.3.

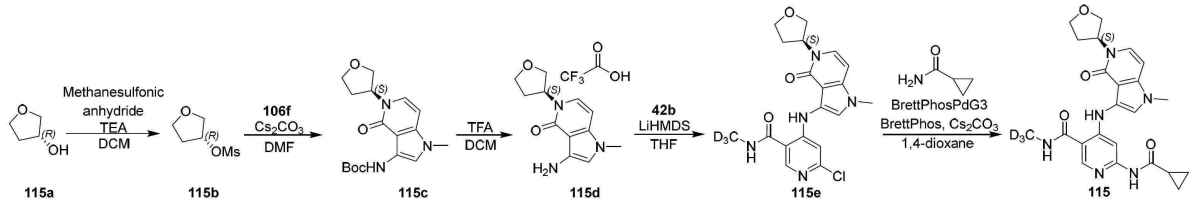
[2616] **단계 4. (R)-6-클로로-N-(메틸-d_3)-4-((1-메틸-4-옥소-5-(테트라히드로푸란-3-일)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)니코틴아미드 (114e)**

[2617] 흑색 고체인 화합물 **114e**(36mg, 14% 수율)는 **114d**(150mg, 0.64mmol) 및 **42b**(134mg, 0.64mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 50**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.32 min, m/z $(M+H)^+$ = 405.3.

[2618] **단계 5. (R)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d_3)-4-((1-메틸-4-옥소-5-(테트라히드로푸란-3-일)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)니코틴아미드 (114)**

[2619] 백색 고체인 화합물 **114**(3mg, 8% 수율)는 **114e**(35mg, 0.09mmol) 및 시클로프로판카르복사미드(37mg, 0.43mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 49**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 2.50 min, m/z $(M+H)^+$ = 454.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.91 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.26 (d, *J* =7.6 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.55-5.52 (m, 1H), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.94-1.88 (m, 1H), 0.86-0.78 (m, 4H).

[2620] **실시예 115**

[2621] 

[2622] **단계 1. (R)-테트라히드로푸란-3-일 메탄술포네이트 (115b)**

[2623] 황색 오일인 화합물 **115b**(1.6g, 85% 수율)는 **115a**(1.0g, 11.35mmol) 및 메틸설포닐 메탄설포네이트(5.93g, 34.05mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 114**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.32-5.29 (m, 1H), 3.88-3.71 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 2.24-2.19 (m, 1H), 2.10-2.08 (m, 1H).

[2624] **단계 2. (S)-*tert*-부틸(1-메틸-4-옥소-5-(테트라히드로푸란-3-일)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)카르바메이트 (115c)**

[2625] 담황색 고체인 화합물 **115c**(350mg, 55% 수율)는 **106f**(500mg, 1.90mmol) 및 115b(473mg, 2.85mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 110**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.45 min, m/z $(M+H)^+$ = 334.3.

[2626] **단계 3. (S)-3-아미노-1-메틸-5-(테트라히드로푸란-3-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 트리플루오로아세트산 (115d)**

[2627] 녹색 오일인 화합물 **115d**(357mg, 98% 수율)는 **115c**(350mg, 1.05mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 108**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.99 min, m/z $(M+H)^+$ = 234.3.

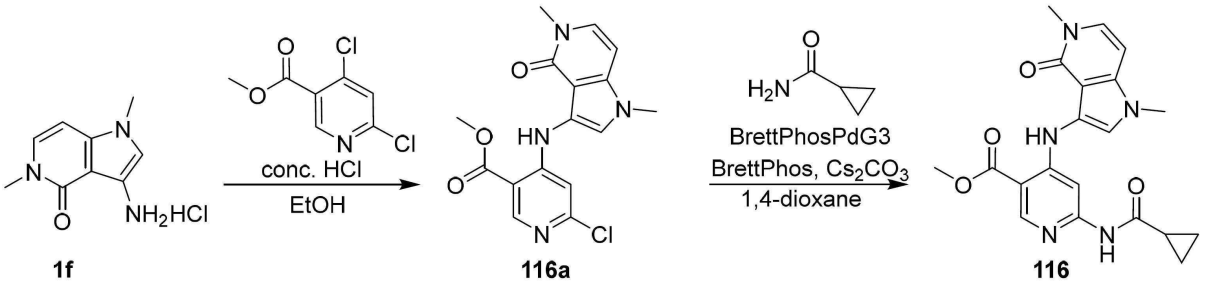
[2628] **단계 4. 6-클로로-4-[[1-메틸-4-옥소-5-[(3S)-테트라히드로푸란-3-일]피롤로[3,2-c]피리딘-3-일]아미노]-N-(메틸-d_3)피리딘-3-카르복사미드 (115e)**

[2629] 갈색 고체인 화합물 **115e**(75mg, 18% 수율)는 **115d**(357mg, 1.03mmol) 및 **42b**(214mg, 1.03mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 50**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.38 min, m/z $(M+H)^+$ = 405.4.

[2630] **단계 5. 6-(시클로프로판카보닐아미노)-4-[[1-메틸-4-옥소-5-[(3S)-테트라하이드로푸란-3-일]피롤로[3,2-c]피리딘-3-일]아미노]-N-(메틸-d_3)피리딘-3-카르복사미드 (115)**

[2631] 황색 고체인 화합물 **115**(26mg, 31% 수율)는 **115e**(75mg, 0.19mmol) 및 시클로프로판카르복사미드(79mg, 0.93mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 49**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.72 min, m/z $(M+H)^+$ = 454.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.56-5.51 (m, 1H), 4.10-4.04 (m, 1H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 1H), 0.84-0.79 (m, 4H).

[2632] 실시예 116



1f 116a 116

[2633]

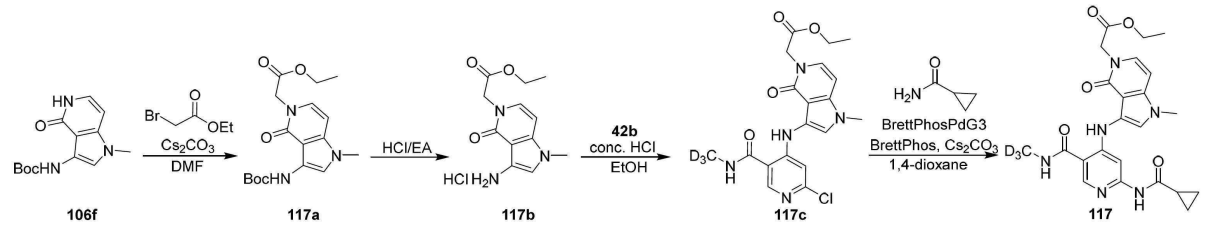
[2634] **단계 1. 메틸 6-클로로-4-((1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)니코티네이트 (116a)**

[2635] 갈색 고체인 화합물 **116a**(150mg, 57% 수율)는 **1f**(280mg, 0.76mmol) 및 메틸 4,6-디클로로니코티네이트(187mg, 0.91mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 98**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.40 min, m/z $(M+H)^+$ = 347.2.

[2636] **단계 2. 메틸 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)니코티네이트 (116)**

[2637] 갈색 고체인 화합물 **116**(150mg, 88% 수율)은 **116a**(150mg, 0.43mmol) 및 시클로프로판카르복사미드(184mg, 2.16mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 49**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 2.86 min, m/z $(M+H)^+$ = 396.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.93 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 2.04-1.99 (m, 1H), 0.86-0.82 (m, 4H).

[2638] 실시예 117



106f 117a 117b 117c 117

[2639]

[2640] **단계 1. 에틸 2-(3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-메틸-4-옥소-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-5(4H)-일)아세테이트 (117a)**

[2641] 황색 고체인 화합물 **117a**(600mg, 90% 수율)는 **11f**(500mg, 1.90mmol) 및 에틸 2-브로모아세테이트(634mg, 3.80mmol)을 출발물질로 하여, **실시예 110**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.47 min, m/z $(M+H)^+$ = 350.2.

[2642] **단계 2. 에틸 2-(3-아미노-1-메틸-4-옥소-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-5(4H)-일)아세테이트 염산염(117b)**

[2643] 황색 고체인 화합물 **117b**(430mg, 88% 수율)는 **117a**(600mg, 1.72mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.13 (brs, 2H), 7.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

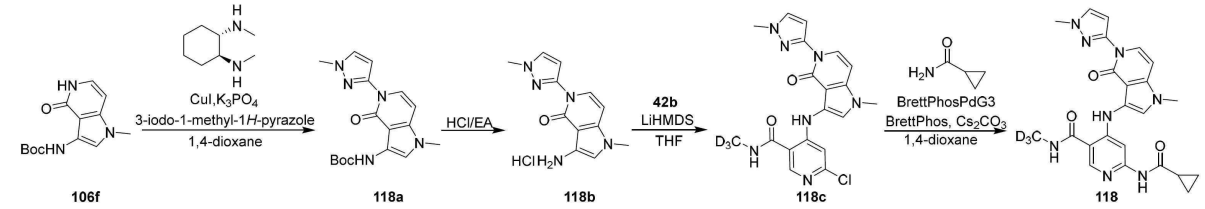
[2644] **단계 3. 에틸 2-(3-((2-클로로-5-((메틸-d_3)카르바모일)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸-4-옥소-1,4-디히드로-5H-피롤로[3,2-c]피리딘-5-일)아세테이트 (117c)**

[2645] 황색 고체인 화합물 **117c**(140mg, 41% 수율)는 **42b**(167mg, 0.80mmol) 및 **117b**(229mg, 0.80mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 98**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.21 min, m/z $(M+H)^+$ = 421.1.

[2646] **단계 4. 에틸 2-(3-((2-(시클로프로판카르복사미도)-5-((메틸-d_3)카르바모일)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸-4-옥소-1,4-디히드로-5H-피롤로[3,2-c]피리딘-5-일)아세테이트 (117)**

[2647] 백색 고체인 화합물 **117**(95mg, 61% 수율)은 **117c**(140mg, 0.33mmol) 및 시클로프로판카르복사미드(142mg, 1.66mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 49**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.65 min, m/z $(M+H)^+$ = 470.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.87 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.03-2.00 (m, 1H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.85-0.78 (m, 4H).

[2648] **실시예 118**

[2649] 

[2650] **단계 1. *Tert*-부틸(1-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)카르바메이트 (118a)**

[2651] 1,4-디옥산(4mL) 중의 **106f**(400mg, 1.52mmol), 3-요오도-1-메틸-1H-피라졸(474mg, 2.28mmol), CuI(145mg, 0.76mmol), K_3PO_4(967mg, 4.56mmol) 및 (1S,2S)-N,N-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민(108mg, 0.76mmol)의 혼합물을 N_2 하에 110℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 4/1)로 정제하여, 표제 화합물 **118a**(350mg, 67% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.48 min, m/z $(M+H)^+$ = 344.3.

[2652] **단계 2. 3-아미노-1-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 염산염 (118b)**

[2653] 백색 고체인 화합물 **118b**(280mg, 98% 수율)는 **118a**(350mg, 1.02mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.23 (brs, 3H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).

[2654] **단계 3. 6-클로로-4-[[1-메틸-5-(1-메틸피라졸-3-일)-4-옥소-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일]아미노]-N-(메틸-d_3)피리딘-3-카르복사미드 (118c)**

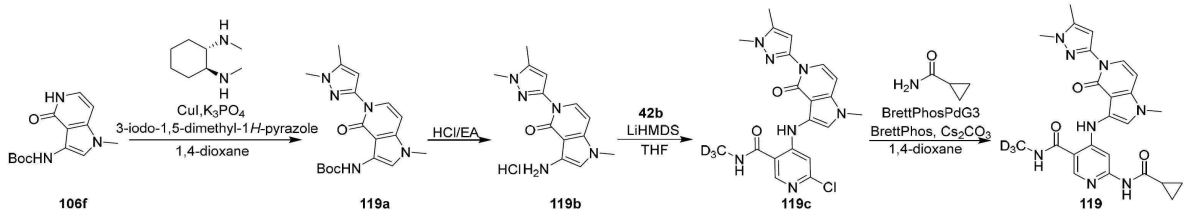
[2655] 갈색 고체인 화합물 **118c**(70mg, 29% 수율)는 **118b**(161mg, 0.58mmol) 및 **42b**(120mg, 0.58mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 50**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되엇다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.26 min, m/z $(M+H)^+$ = 415.3.

[2656] **단계 4. 6-(시클로프로판카보닐아미노)-4-[[1-메틸-5-(1-메틸피라졸-3-일)-4-옥소-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일]아미노]-N-(메틸-d_3)피리딘-3-카르복사미드 (118)**

[2657] 백색 고체인 화합물 **118**(26mg, 33% 수율)은 **118c**(70mg, 0.17mmol) 및 시클로프로판카르복사미드(29mg, 0.34mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 49**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.68 min, m/z $(M+H)^+$ = 464.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.88 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.43

(s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.03-2.00 (m, 1H), 0.84-0.78 (m, 4H).

[2658] **실시예 119**

[2659] 

[2660] **단계 1. *Tert*-부틸(5-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)카르바메이트 (119a)**

[2661] 백색 고체인 화합물 **119a**(405mg, 75% 수율)는 **106f**(400mg, 1.52mmol) 및 3-요오도-1,5-디메틸-1H-피라졸(532mg, 3.04mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 118**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.49 min, m/z $(M+H)^+$ = 358.3.

[2662] **단계 2. 3-아미노-5-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 염산염 (119b)**

[2663] 백색 고체인 화합물 **119b**(400mg, 99% 수율)는 **119a**(490mg, 1.37mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.25 (brs, 3H), 7.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.78 (s, 6H), 2.33 (s, 3H).

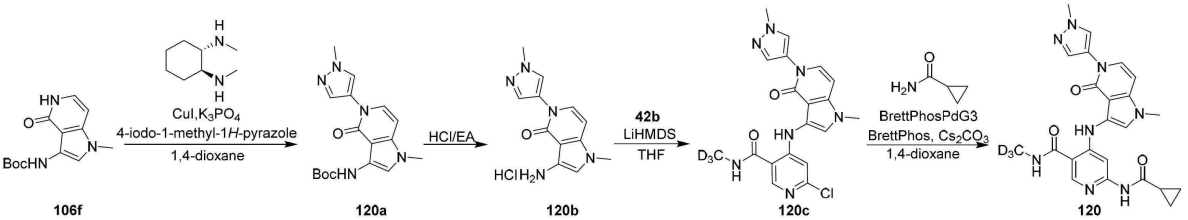
[2664] **단계 3. 6-클로로-4-[[5-(1,5-디메틸피라졸-3-일)-1-메틸-4-옥소-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일]아미노]- N-(메틸-d_3)피리딘-3-카르복사미드 (119c)**

[2665] 백색 고체인 화합물 **119c**(130mg, 39% 수율)는 **119b**(228mg, 0.78mmol) 및 **42b**(162mg, 0.78mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 50**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.32 min, m/z $(M+H)^+$ = 429.3.

[2666] **단계 4. 6-(시클로프로판카르보닐아미노)-4-[[5-(1,5-디메틸피라졸-3-일)-1-메틸-4-옥소-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일]아미노]-N-(메틸-d_3)피리딘-3-카르복사미드 (119)**

[2667] 황색 고체인 화합물 **119**(29mg, 33% 수율)는 **119c**(80mg, 0.19mmol) 및 시클로프로판카르복사미드(79mg, 0.93mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 49**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.78 min, m/z $(M+H)^+$ = 478.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.91 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.02-2.00 (m, 1H), 0.85-0.79 (m, 4H).

[2668] **실시예 120**

[2669] 

[2670] **단계 1. *Tert*-부틸(1-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)카르바메이트 (120a)**

[2671] 황색 고체인 화합물 **120a**(280mg, 61% 수율)는 **106f**(350mg, 1.33mmol) 및 4-요오도-1-메틸-1H-피라졸(553mg,

2.66mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 118**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.40 min, m/z $(M+H)^+$ = 344.3.

[2672] **단계 2. 3-아미노-1-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 염산염 (120b)**

[2673] 백색 고체인 화합물 **120b**(170mg, 83% 수율)는 **120a**(250mg, 0.73mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.21 (brs, 3H), 8.17 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).

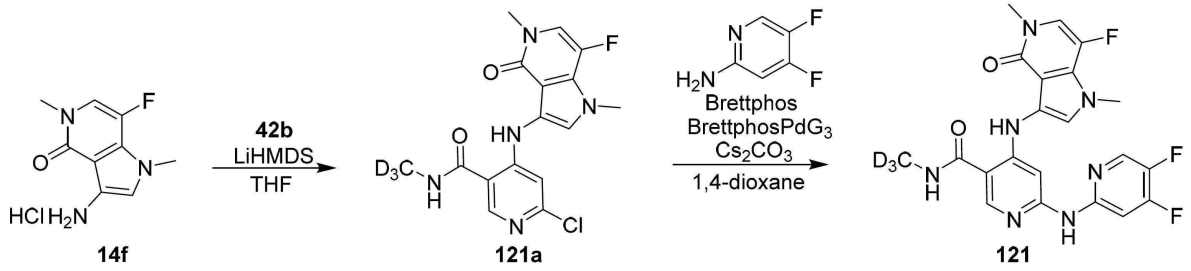
[2674] **단계 3. 6-클로로-N-(메틸-d_3)-4-((1-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)니코틴아미드 (120c)**

[2675] 갈색 고체인 화합물 **120c**(70mg, 29% 수율)는 **120b**(160mg, 0.57mmol) 및 **42b**(119mg, 0.57mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 50**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.22 min, m/z $(M+H)^+$ = 415.3.

[2676] **단계 4. 6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d_3)-4-((1-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)니코틴아미드 (120)**

[2677] 황색 고체인 화합물 **120**(40mg, 51% 수율)은 **120c**(70mg, 0.17mmol) 및 시클로프로판카르복사미드(14mg, 0.17mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 49**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.99 min, m/z $(M+H)^+$ = 464.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.90 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.03-1.99 (m, 1H), 0.86-0.79 (m, 4H).

[2678] **실시예 121**

[2679] 

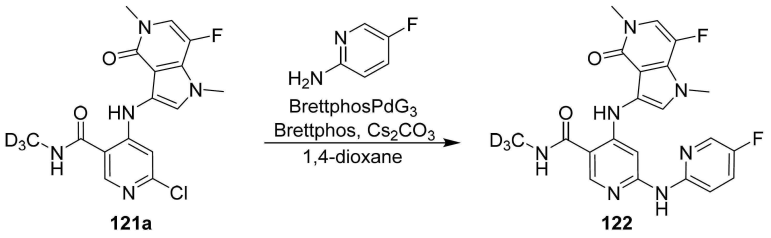
[2680] **단계 1. 6-클로로-4-((7-플루오로-1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (121a)**

[2681] 갈색 고체인 화합물 **121a**(130mg, 90% 수율)는 **14f**(77mg, 0.39mmol) 및 **42b**(82mg, 0.39mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 50**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.32 min, m/z $(M+H)^+$ = 367.2.

[2682] **단계 2. 6-((4,5-디플루오로피리딘-2-일)아미노)-4-((7-플루오로-1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (121)**

[2683] 백색 고체인 화합물 **121**(29.5mg, 21% 수율)은 **121a**(110mg, 0.30mmol) 및 4,5-디플루오로피리딘-2-아민(58.5mg, 0.45mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 49**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.60 min, m/z $(M+H)^+$ = 461.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.46-8.42 (m, 2H), 8.31-8.28 (m, 1H), 8.04-7.99 (m, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.39 (s, 3H).

[2684] **실시예 122**



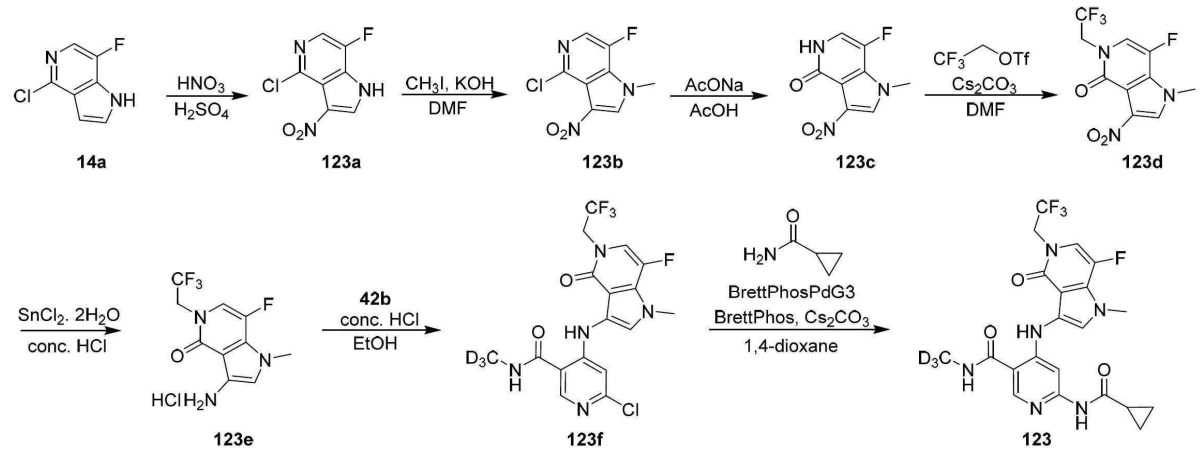
121a 122

[2685]

[2686] **단계 1. 4-((7-플루오로-1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드 (122)**

[2687] 백색 고체인 **화합물 122**(29.5mg, 28% 수율)는 **121a**(90mg, 0.24mmol) 및 5-플루오로피리딘-2-아민(33mg, 0.29mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 49**의 **단계 3** 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.60 min, m/z (M+H)$^+$ = 443.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.27-8.26 (m, 2H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.40 (s, 3H).

[2688] **실시예 123**



14a 123a 123b 123c 123d 123e 123f 123

[2689]

[2690] **단계 1. 4-클로로-7-플루오로-3-니트로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (123a)**

[2691] 농축 H_2SO_4(4mL) 중의 **14a**(400mg, 2.35mmol)의 용액에 HNO_3(273mg, 2.81mmol, 65% 중량)를 0℃에서 천천히 첨가하였다. 0 ℃에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 얼음물에 붓고 형성된 고체를 여과하였다. 필터 케이크를 건조시켜 **123a**(300mg, 59% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.94 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H).

[2692] **단계 2. 4-클로로-7-플루오로-1-메틸-3-니트로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (123b)**

[2693] DMF(3mL) 중의 **123a**(300mg, 1.39mmol)의 용액에 KOH(156mg, 2.78mmol)를 첨가하였다. 0℃에서 5분 동안 교반한 후, 여기에 요오도메탄(296mg, 2.09mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 형성된 고체를 여과하여 수집하였다. 필터 케이크를 건조시켜 **123b**(220mg, 69% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H).

[2694] **단계 3. 7-플루오로-1-메틸-3-니트로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 (123c)**

[2695] 아세트산(3mL) 중의 **123b**(230mg, 1.00mmol) 및 아세트산나트륨(246mg, 3.01mmol)의 혼합물을 130℃에서 20시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응물을 H_2O(3mL)로 희석하고 여과하였다. 필터 케이크를 H_2O(5mL)로 세척하고 감압 하에 건조하여 **123c**(156mg, 74% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08

(s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.41 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H).

[2696] **단계 4. 7-플루오로-1-메틸-3-니트로-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 (123d)**

[2697] DMF(0.5mL) 중의 **123c**(150mg, 0.71mmol), Cs_2CO_3(463mg, 1.42mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트(495mg, 2.13mmol)의 용액을 50℃에서 12시간 동안에서 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응물을 H_2O(3mL)로 희석하고 여과하였다. 필터 케이크를 건조시켜 **123d**(155mg, 74% 수율)를 백색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.82 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H).

[2698] **단계 5. 3-아미노-7-플루오로-1-메틸-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 염산염 (123e)**

[2699] 농축 HCl(10mL) 중의 **123d**(450mg, 1.53mmol)의 용액에 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$(694mg, 3.07mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 0℃에서 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축하여 건조시켜 조물질 **123e**(400mg, 87% 수율)를 담황색 고체로 얻었고, 이는 정제 없이 다음 단계에 사용되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.31 min, m/z $(M+H)^+$ = 264.0.

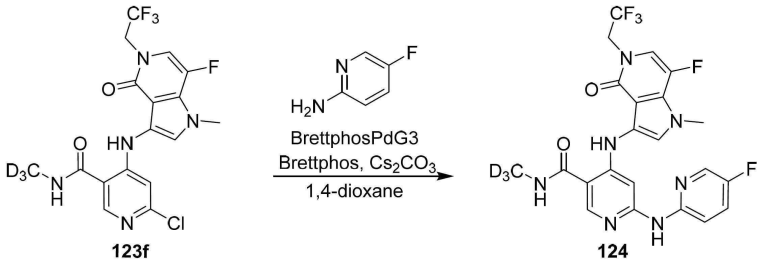
[2700] **단계 6. 6-클로로-4-((7-플루오로-1-메틸-4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (123f)**

[2701] 황색 고체인 화합물 **123f**(84mg, 39% 수율)는 **123e**(130mg, 0.49mmol) 및 **42b**(103mg, 0.49mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 98**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되엇다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.40 min, m/z $(M+H)^+$ = 435.2.

[2702] **단계 7. 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((7-플루오로-1-메틸-4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (123)**

[2703] 백색 고체인 화합물 **123**(26mg, 28% 수율)은 **123f**(84mg, 0.19mmol) 및 시클로프로판카르복사미드(82mg, 0.97mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 49**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R = 3.25 min, m/z $(M+H)^+$ = 484.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.77 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.03-2.00 (m, 1H), 0.84-0.79 (m, 4H).

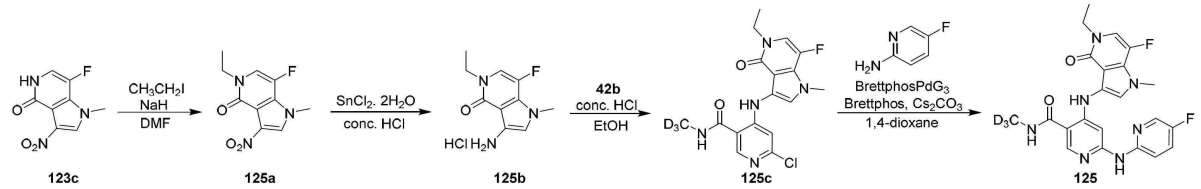
[2704] **실시예 124**

[2705] 

[2706] **단계 1. 4-((7-플루오로-1-메틸-4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (124)**

[2707] 백색 고체인 화합물 **124**(14mg, 9% 수율)는 **123f**(130mg, 0.30mmol) 및 5-플루오로피리딘-2-아민(67mg, 0.60mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 49**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.88 min, m/z $(M+H)^+$ = 511.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.68-7.59 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.81 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H).

[2708] **실시예 125**

[2709] 

[2710] **단계 1. 5-에틸-7-플루오로-1-메틸-3-니트로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 (125a)**

[2711] DMF(5mL) 중의 **123c**(500mg, 2.37mmol)의 교반된 용액에 NaH(181mg, 4.74mmol, 광유 중 60%)를 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 여기에 요오도에탄(554mg, 3.55mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(30mL)로 희석하고 EtOAc(50mL*3)로 추출하였다. 유기상을 감압 하에 증발시켜 **125a**(500mg, 88% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.10 min, m/z $(M+H)^+$ = 240.0.

[2712] **단계 2. 3-아미노-5-에틸-7-플루오로-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 염산염 (125b)**

[2713] 갈색 고체인 화합물 **125b**(500mg, 97% 수율)는 **125a**(500mg, 2.09mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 123**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.14 min, m/z $(M+H)^+$ = 210.0.

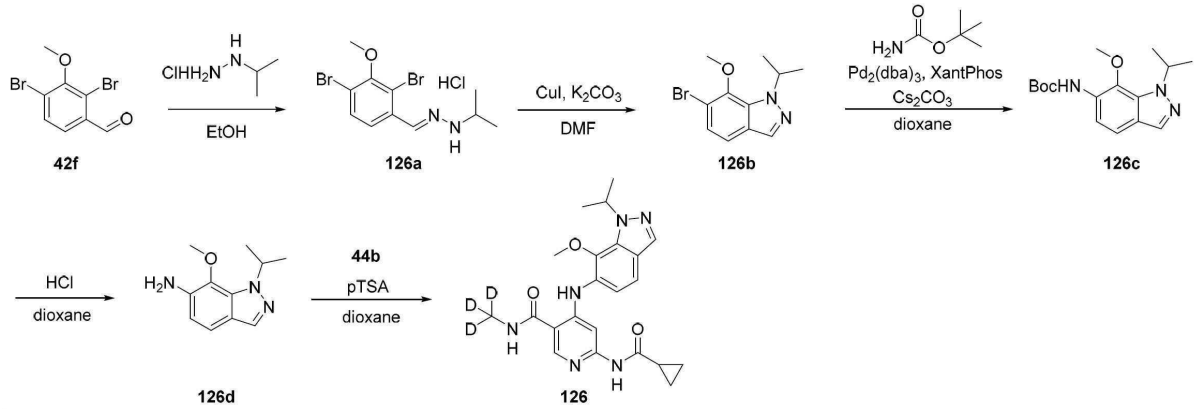
[2714] **단계 3. 6-클로로-4-((5-에틸-7-플루오로-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드(125c)**

[2715] 황색 고체인 화합물 **125c**(200mg, 25% 수율)는 **125b**(513mg, 2.09mmol) 및 **42b**(434mg, 2.09mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 98**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.37 min, m/z $(M+H)^+$ = 381.2.

[2716] **단계 4. 4-((5-에틸-7-플루오로-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (125)**

[2717] 황색 고체인 **화합물 125**(16mg, 13% 수율)는 **125c**(100mg, 0.26mmol) 및 5-플루오로피리딘-2-아민(35mg, 0.32mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 49**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 1.95 min, m/z $(M+H)^+$ = 457.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.28-8.26 (m, 2H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[2718] **실시예 126**

[2719] 

[2720] **단계 1. (E)-1-(2,4-디브로모-3-메톡시벤질리덴)-2-이소프로필히드라진 염산염 (126a)**

[2721] 화합물 **42f**(1.0g, 3.40mmol) 및 이소프로필히드라진 염산염(451mg, 4.08mmol)을 EtOH(12mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 0℃로 냉각시켰다. 흐린 혼합물을 여과하고 EtOH(2mL)로 세척

하여 표제 화합물 **126a**(1.1g, 2.85mmol, 84% 수율)를 회백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 5.22 min, m/z $(M+H)^+$ = 349.0.

[2722] **단계 2. 6-브로모-1-이소프로필-7-메톡시-1H-인다졸 (126b)**

[2723] DMF(15mL) 중의 **126a**(1.1g, 2.85mmol)의 용액에 K_2CO_3(982mg, 7.11mmol) 및 CuI(54mg, 0.28mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 물(50mL)을 상기 혼합물에 첨가하였다. 용액을 EtOAc(20mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축하여 조 화합물 **126b**(700mg, 2.60mmol, 91% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.69 min, m/z $(M+H)^+$ = 269.0.

[2724] **단계 3. *Tert*-부틸(1-이소프로필-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)카르바메이트 (126c)**

[2725] 디옥산(10mL) 중의 **126b**(700mg, 2.60mmol), *tert*-부틸 카르바메이트(609mg, 5.20mmol), $Pd_2(dba)_3$(238mg, 0.26mmol), XantPhos(305mg, 0.52mmol), Cs_2CO_3(2.12g, 6.50mmol)의 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(30mL)로 희석하고, EA(20mL*3)로 추출하고, 염수(30mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하여 조 화합물 **126c**(600mg, 1.96mmol, 75% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.58 min, m/z $(M+H)^+$ = 306.3.

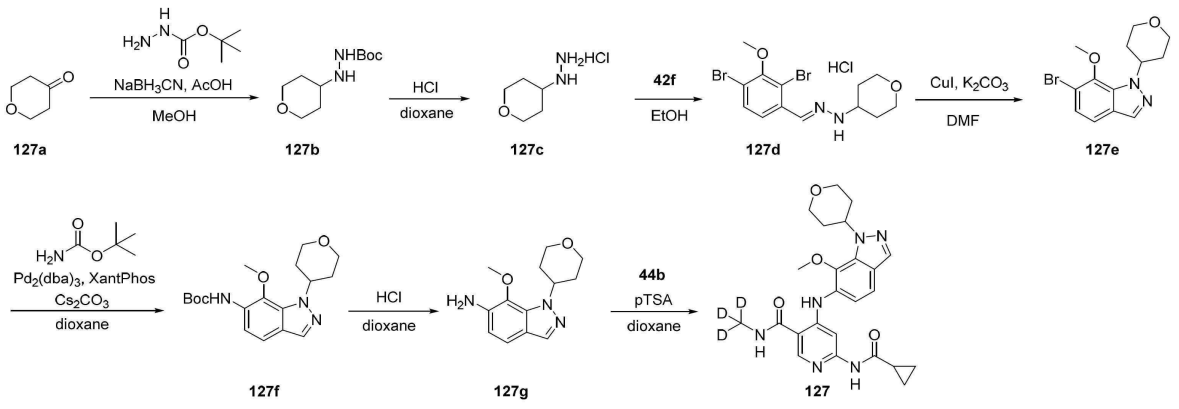
[2726] **단계 4. 1-이소프로필-7-메톡시-1H-인다졸-6-아민 (126d)**

[2727] 디옥산(6mL) 중의 **126c**(600mg, 1.96mmol)의 용액에 디옥산(4 M, 6mL) 중의 HCl(g)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 H_2O(30mL)로 희석하고, 수성 Na_2CO_3를 사용하여 pH를 7-9로 조정하고, EtOAc(30mL*3)로 추출하였다. 유기층을 수성 Na_2CO_3(30mL) 및 염수(30mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물 **126d**(350mg, 87% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.80 min, m/z $(M+H)^+$ = 206.1.

[2728] **단계 5. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-이소프로필-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d)니코틴아미드 (126)**

[2729] 디옥산(2mL) 중의 **126d**(50mg, 0.24mmol), **44b**(69mg, 0.27mmol), pTSA(42mg, 0.24mmol)의 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 화합물 **126**(66mg, 64% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.18 min, m/z $(M+H)^+$ = 426.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), .8.07 (s, 1H), 7.84 (s, 1 H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.28-5.25 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.49 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.86-0.70 (m, 4H).

[2730] **실시예 127**

[2731] 

[2732] **단계 1. *Tert*-부틸2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)히드라진-1-카르복실레이트 (127b)**

[2733] MeOH(10mL) 중의 화합물 **127a**(1g, 9.99mmol)의 용액에 *tert*-부틸 히드라진카르복실레이트(1.58g, 11.99mmol)를 첨가한 다음, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 아세트산(30mg, 0.5mmol) 및 $NaBH_3CN$(1.26g, 19.98mmol)을 혼합물에 첨가하고 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(50mL)로 희석하고, EtOAc(30mL*3)로 추출하고, 염수(50mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 농축하여 화합물 **127b**(2.16g, 9.99mmol)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.30 min, m/z $(M+H-56)^+$ = 161.2.

[2734] **단계 2. (테트라히드로-2H-피란-4-일)히드라진 염산염 (127c)**

[2735] 1,4-디옥산(10mL) 중의 **127b**(2.16g, 9.99mmol)의 용액에 HCl/1,4-디옥산(4 M, 10mL)을 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 조 화합물 **127c**(1.5g, 98% 수율)를 백색 고체로 얻었다. -MS (방법 4) t_R = 0.83 min, m/z $(M+H)^+$ = 117.1.

[2736] **단계 3. (E)-1-(2,4-디브로모-3-메톡시벤질리덴)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)히드라진 염산염 (127d)**

[2737] 화합물 **42f**(500mg, 1.70mmol) 및 **127c**(286mg, 1.87mmol)를 EtOH(5mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 0℃로 냉각시켰다. 흐린 혼합물을 여과하고 EtOH(1mL)로 세척하여 표제 화합물 **127d**(600mg, 1.40mmol, 82% 수율)를 회백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.99 min, m/z $(M+H)^+$ = 391.1.

[2738] **단계 4. 6-브로모-7-메톡시-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인다졸 (127e)**

[2739] DMF(10mL) 중의 **127d**(600mg, 1.40mmol)의 용액에 K_2CO_3(580mg, 4.20mmol) 및 CuI(27mg, 0.14mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 물(30mL)을 상기 혼합물에 첨가하였다. 용액을 EtOAc(20mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 조 화합물 **127e**(250mg, 57% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.72 min, m/z $(M+H)^+$ = 311.2.

[2740] **단계 5. *Tert*-부틸(7-메톡시-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-인다졸-6-일)카르바메이트 (127f)**

[2741] 디옥산(5mL) 중의 **127e**(250mg, 0.80mmol), *tert*-부틸 카르바메이트(235mg, 2.01mmol), $Pd_2(dba)_3$(74mg, 0.08mmol), XantPhos(94mg, 1.60mmol), Cs_2CO_3(654mg, 2.01mmol)의 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(20mL)로 희석하고, EA(20mL*3)로 추출하고, 염수(30mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하여 조 화합물 **127f**(210mg, 75% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.22 min, m/z $(M+H)^+$ = 348.3.

[2742] **단계 6. 7-메톡시-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-인다졸-6-아민 (127g)**

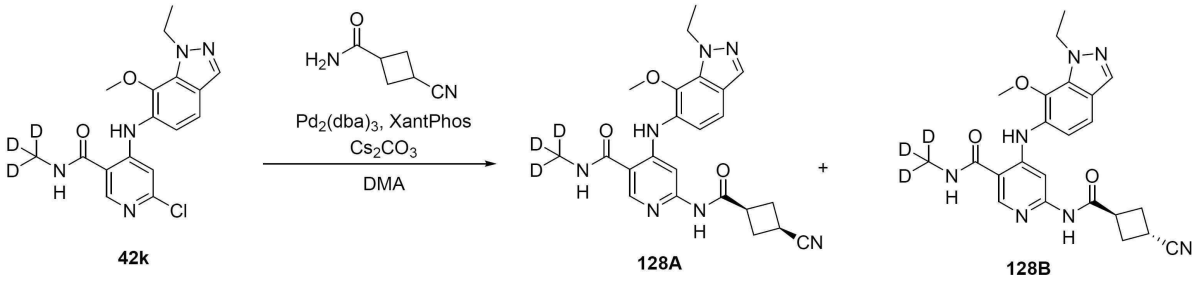
[2743] 디옥산(2mL) 중의 **127f**(200mg, 0.58mmol)의 용액에 디옥산(4 M, 2mL) 중의 HCl(g)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 H_2O(30mL)로 희석하고, 수성 Na_2CO_3를 사용하여 pH를 7-9로 조정하고, EtOAc(30mL*3)로 추출하였다. 유기층을 수성 Na_2CO_3(30mL) 및 염수(30mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축하고 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA 1/1 내지 1/10)로 정제하여, 표제 화합물 **127g**(130mg, 91% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.40 min, m/z $(M+H)^+$ = 248.2.

[2744] **단계 7. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((7-메톡시-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (127)**

[2745] 디옥산(1.5mL) 중의 **127g**(40mg, 0.16mmol), **44b**(41mg, 0.16mmol), pTSA(28mg, 0.16mmol)의 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 화합물 **127**(45mg, 59% 수율)을 백

색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.84 min, m/z $(M+H)^+$ = 468.4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), .8.05 (s, 1H), 7.80 (s, 1 H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.06-5.00 (m, 1H), 3.99-3.96 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.52-3.45 (m, 2H), 2.13-2.07 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 3H), 0.71-0.65 (m, 4H).

[2746] **실시예 128**



[2747]

[2748] **단계 1. 6-((Cis)-3-시아노사이클로부탄-1-카복스아미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (128A) 및 6-((트랜스)-3-시아노사이클로부탄-1-카복스아미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (128B)**

[2749] DMA(1mL) 중의 **42k**(60mg, 0.16mmol), 3-시아노사이클로부탄카르복사미드(51mg, 0.41mmol), XantPhos(19mg, 0.033mol), $Pd_2(dba)_3$(15mg, 0.016mmol), Cs_2CO_3(135mg, 0.41mmol)의 혼합물을 145℃에서 M.W.로 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 H_2O(10mL)로 희석하고, EtOAc(10mL*3)로 추출하고, 염수(10mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축하고 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 회백색 고체인 화합물 **128A**(2.3mg, 3% 수율) 및 백색 고체인 **128B**(2.0mg, 2.7% 수율)을 얻었다.

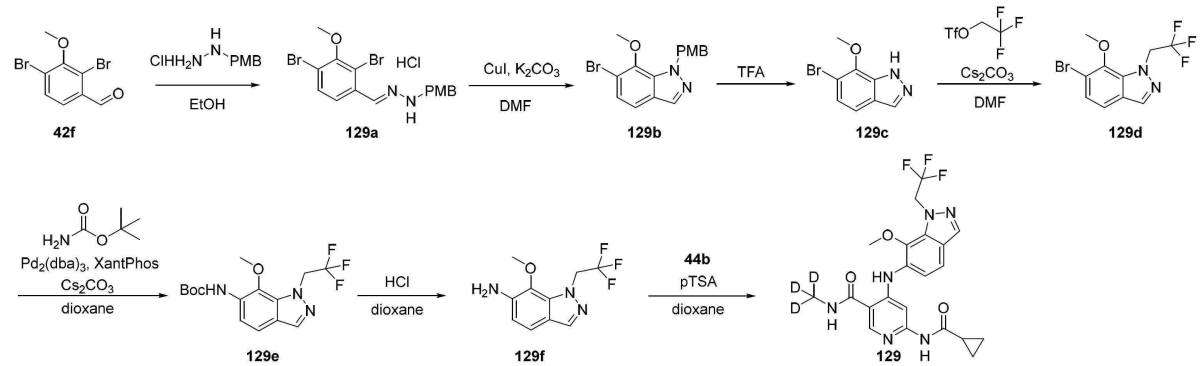
[2750] **128A**: LC-MS (방법 4) t_R = 2.88 min, m/z $(M+H)^+$ = 451.4.

[2751] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.27 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.94-7.93 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.63 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.13-3.01 (m, 2H), 2.77-2.69 (m, 2H), 2.66-2.53 (m, 2H), 1.51 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[2752] **128B**: LC-MS (방법 4) t_R = 2.97 min, m/z $(M+H)^+$ = 451.4.

[2753] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.27 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94-7.93 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.63 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.34-3.27 (m, 1H), 3.23-3.18 (m, 1H), 2.77-2.70 (m, 2H), 2.60-2.53 (m, 2H), 1.51 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[2754] **실시예 129**



[2755]

[2756] **단계 1. (E)-1-(2,4-디브로모-3-메톡시벤질리덴)-2-(4-메톡시벤질)히드라진 염산염 (129a)**

[2757] 화합물 **42f**(3.0g, 10.21mmol) 및 (4-메톡시벤질)히드라진 염산염(2.12g, 11.23mmol)을 EtOH(30mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반한 후, 0℃로 냉각시켰다. 흐린 혼합물을 여과하고 EtOH(5mL)로 세척하여 표제 화합물 **129a**(3.5g, 74% 수율)를 담황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 5.22 min, m/z $(M+H)^+$ = 427.0.

[2758] **단계 2. 6-브로모-7-메톡시-1-(4-메톡시벤질)-1H-인다졸 (129b)**

[2759] DMF(50mL) 중의 **129a**(3.5g, 7.53mmol)의 용액에 K_2CO_3(2.6g, 18.83mmol) 및 CuI(143mg, 0.75mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 물(200mL)을 상기 혼합물에 첨가하였다. 용액을 EtOAc(60mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 조 화합물 **129b**(2.4g, 91% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.81 min, m/z $(M+H)^+$ = 347.1.

[2760] **단계 3. 6-브로모-7-메톡시-1H-인다졸 (129c)**

[2761] **129b**(2.4g, 6.91mmol)를 TFA(20mL)에 용해시킨 후, 혼합물을 90℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축하고, H_2O(50mL)로 희석하고, 수성 $NaHCO_3$를 사용하여 pH를 7로 조정한 다음, EtOAc(50mL*3)로 추출하고, 염수(50mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축하고 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 1/1 내지 1/10)로 정제하여 화합물 **129c**(1.4g, 89% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.39 min, m/z $(M+H)^+$ = 226.9.

[2762] **단계 4. 6-브로모-7-메톡시-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인다졸 (129d)**

[2763] DMF(5mL) 중의 **129c**(400mg, 1.76mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(1.15g, 3.52mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트(613mg, 2.64mmol, 0.38mL)를 첨가한 후, 이어서 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(20mL)로 희석하고, EtOAc(20mL*3)로 추출하고, 염수(30mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하여 화합물 **129d**(80mg, 15% 수율) 및 6-브로모-7-메톡시-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2H-인다졸(300mg, 55% 수율)를 둘 다 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.50 min, m/z $(M+H)^+$ = 309.0. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.19 (q, 2H), 4.06 (s, 3H).

[2764] **단계 5. *Tert*-부틸(7-메톡시-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인다졸-6-일)카르바메이트 (129e)**

[2765] 디옥산(1mL) 중의 **129d**(60mg, 0.19mmol), *tert*-부틸 카르바메이트(57mg, 0.49mmol), $Pd_2(dba)_3$(18mg, 0.02mmol), XantPhos(23mg, 0.04mmol), Cs_2CO_3(190mg, 0.60mmol)의 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(20mL)로 희석하고, EA(20mL*3)로 추출하고, 염수(30mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하여 조 화합물 **129e**(42mg, 63% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.48 min, m/z $(M+H)^+$ = 346.2.

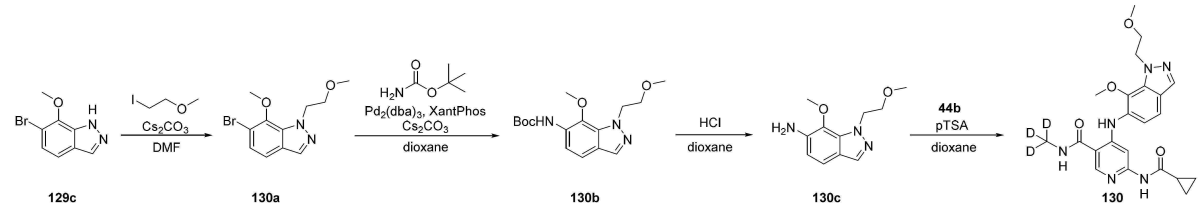
[2766] **단계 6. 7-메톡시-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인다졸-6-아민 (129f)**

[2767] 디옥산(0.5mL) 중의 **129e**(42mg, 0.12mmol)의 용액에 디옥산(4 M, 0.5mL) 중의 HCl(g)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 H_2O(20mL)로 희석하고, 수성 Na_2CO_3를 사용하여 pH를 7-9로 조정하고, EtOAc(20mL*3)로 추출하였다. 유기층을 수성 Na_2CO_3(20mL) 및 염수(20mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축하고 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 1/1 내지 1/10)로 정제하여, 표제 화합물 **129f**(20mg, 67% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.06 min, m/z $(M+H)^+$ = 246.1.

[2768] **단계 7. 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((7-메톡시-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (129)**

[2769] 디옥산(1mL) 중의 **129f**(20mg, 0.082mmol), **44b**(41mg, 0.082mmol), pTSA(14mg, 0.082mmol)의 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 화합물 **129**(5.1mg, 13% 수율)를 담황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.22 min, m/z $(M+H)^+$ = 466.3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.28 (s, 1H), 8.27-8.26 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.19 (q, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.52-1.50 (m, 1H), 1.25-1.02 (m, 2H), 0.88-0.84 (m, 2H).

[2770] **실시예 130**

[2771] 

[2772] **단계 1. 6-브로모-7-메톡시-1-(2-메톡시에틸)-1H-인다졸 (130a)**

[2773] DMF(5mL) 중의 **129c**(400mg, 1.76mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(1.15g, 3.52mmol) 및 1-요오도-2-메톡시에탄(98mg, 0.53mmol)을 실온에서 첨가한 다음 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(20mL)로 희석하고, EtOAc(20mL*3)로 추출하고, 염수(30mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하여 화합물 **130a**(200mg, 40% 수율) 및 6-브로모-7-메톡시-2-(2-메톡시에틸)-2H-인다졸(200mg, 40% 수율)을 둘 다 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.15 min, m/z $(M+H)^+$ = 285.1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.75 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.87 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H).

[2774] **단계 2. *Tert*-부틸(7-메톡시-1-(2-메톡시에틸)-1H-인다졸-6-일)카르바메이트 (130b)**

[2775] 디옥산(2.5mL) 중의 **130a**(200mg, 0.70mmol), *tert*-부틸 카르바메이트(164mg, 1.40mmol), $Pd_2(dba)_3$(64mg, 0.07mmol), XantPhos(82mg, 0.14mmol), Cs_2CO_3(571mg, 1.75mmol)의 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(20mL)로 희석하고, EA(20mL*3)로 추출하고, 염수(30mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하여 조 화합물 **130b**(200mg, 88% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.09 min, m/z $(M+H)^+$ = 322.2.

[2776] **단계 3. 7-메톡시-1-(2-메톡시에틸)-1H-인다졸-6-아민 (130c)**

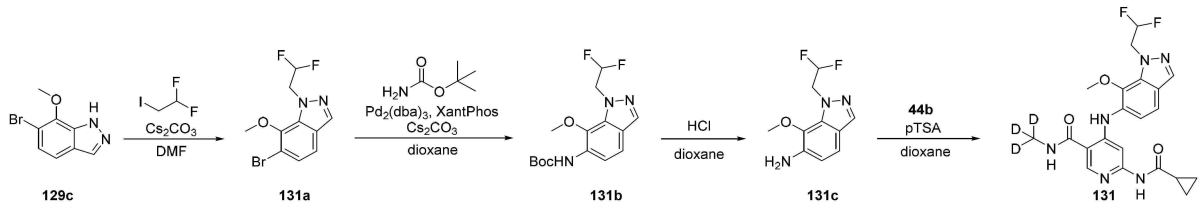
[2777] 디옥산(2mL) 중의 **130b**(200mg, 0.62mmol)의 용액에 디옥산(4 M, 2mL) 중의 HCl(g)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 H_2O(20mL)로 희석하고, 수성 Na_2CO_3를 사용하여 pH를 7-9로 조정하고, EtOAc(20mL*3)로 추출하였다. 유기층을 수성 Na_2CO_3(20mL) 및 염수(20mL)로 세척하고 분리하였다. 용액을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축하고 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 1/1 내지 1/10)로 정제하여, 표제 화합물 **130c**(90mg, 65% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.13 min, m/z $(M+H)^+$ = 222.1.

[2778] **단계 4. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((7-메톡시-1-(2-메톡시에틸)-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d)니코틴아미드 (130)**

[2779] 디옥산(1mL) 중의 **130c**(40mg, 0.18mmol), 44b(51mg, 0.20mmol), pTSA(31mg, 0.18mmol)의 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 화합물 **130**(37mg, 46% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.61 min, m/z $(M+H)^+$ = 442.4. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.22 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.94-7.93 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz,

1H), 6.15 (s, 1H), 4.75 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 1.65-1.46 (m, 1H), 1.04-1.02 (m, 2H), 0.86-0.83 (m, 2H).

[2780] **실시예 131**

[2781] 

[2782] **단계 1. 6-브로모-7-메톡시-1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인다졸 (131a)**

[2783] DMF(2mL) 중의 **129c**(200mg, 0.88mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(574mg, 1.76mmol) 및 1,1-디플루오로-2-요오도에탄(253mg, 1.32mmol)을 실온에서 첨가한 후, 이어서 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(20mL)로 희석하고, EtOAc(20mL*3)로 추출하고, 염수(30mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하여 화합물 131a(110mg, 43% 수율) 및 6-브로모-2-(2,2-디플루오로에틸)-7-메톡시-2H-인다졸(110mg, 43% 수율)을 둘 다 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.28 min, m/z $(M+H)^+$ = 291.1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.25 (tt, J = 56 Hz, J = 4.4 Hz, 1H), 4.93 (td, J = 13.2 Hz, J = 4.4 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H).

[2784] **단계 2. *Tert*-부틸(1-(2,2-디플루오로에틸)-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)카르바메이트 (131b)**

[2785] 디옥산(1.5mL) 중의 **131a**(110mg, 0.38mmol), *tert*-부틸 카르바메이트(117mg, 0.94mmol), $Pd_2(dba)_3$(38mg, 0.042mmol), XantPhos(47mg, 0.079mmol), Cs_2CO_3(369mg, 1.13mmol)의 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(20mL)로 희석하고, EA(20mL*3)로 추출하고, 염수(30mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하여 조 화합물 **131b**(100mg, 88% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.26 min, m/z $(M+H)^+$ = 328.2.

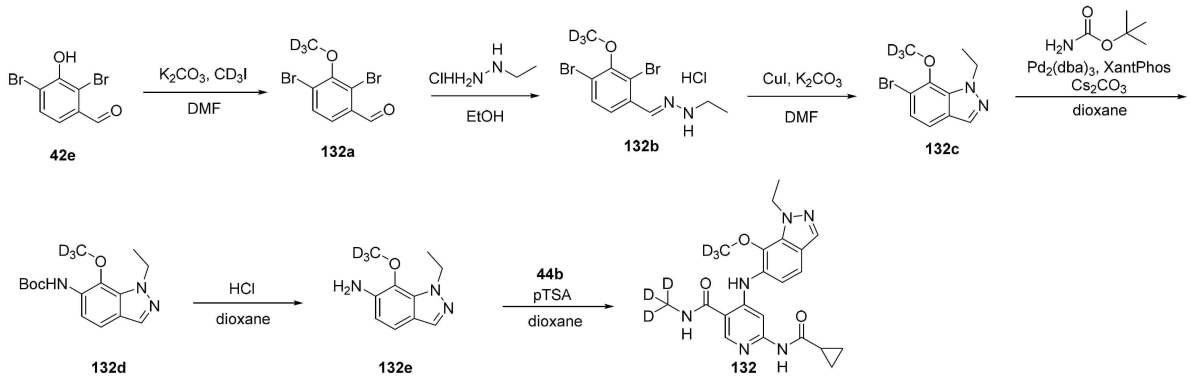
[2786] **단계 3. 1-(2,2-다이플루오로에틸)-7-메톡시-1H-인다졸-6-아민 (131c)**

[2787] 디옥산(2mL) 중의 **131b**(100mg, 0.31mmol)의 용액에 디옥산(4 M, 2mL) 중의 HCl(g)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 H_2O(20mL)로 희석하고, 수성 Na_2CO_3를 사용하여 pH를 7-9로 조정하고, EtOAc(20mL*3)로 추출하였다. 유기층을 수성 Na_2CO_3(20mL) 및 염수(20mL)로 세척하고 분리하였다. 용액을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축하고 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 1/1 내지 1/10)로 정제하여, 표제 화합물 **131c**(50mg, 72% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.66 min, m/z $(M+H)^+$ = 228.1.

[2788] **단계 4. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-(2,2-디플루오로에틸)-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (131)**

[2789] 디옥산(1mL) 중의 **131c**(50mg, 0.22mmol), **44b**(56mg, 0.22mmol), pTSA(38mg, 0.22mmol)의 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 화합물 **131**(33mg, 33% 수율)을 담황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.93 min, m/z $(M+H)^+$ = 448.3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.26 (s, 1H), 8.25-8.24 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.40-6.10 (m, 2H), 4.92 (td, J = 13.2 Hz, J = 4.4 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.51-1.47 (m, 1H), 1.05-1.01 (m, 2H), 0.87-0.82 (m, 2H).

[2790] **실시예 132**



[2791]

[2792] **단계 1. 2,4-디브로모-3-(메톡시-d_3)벤즈알데히드(132a)**

[2793] DMF(20mL) 중 **42e**(1.5g, 5.36mmol) 및 K_2CO_3(1.48g, 10.72mmol)의 용액에 요오도메탄-**d**$_3$(1.17g, 8.04mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반한 후, 물(40mL)에 붓고 EtOAc(30mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 조 화합물 **132a**(1.5g, 94% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.49 min. m/z $(M+H)^+$ = 296.3.

[2794] **단계 2. (E)-1-(2,4-디브로모-3-(메톡시-d_3)벤질리덴)-2-에틸히드라진 염산염 (132b)**

[2795] 화합물 **132a**(500mg, 1.68mmol) 및 에틸히드라진 염산염(179mg, 1.85mmol)을 EtOH(6mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 0℃로 냉각시켰다. 흐린 혼합물을 여과하고 EtOH(1mL)로 세척하여 표제 화합물 **132b**(410mg, 65% 수율)를 회백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 5.05 min, m/z $(M+H)^+$ = 338.0.

[2796] **단계 3. 6-브로모-1-에틸-7-(메톡시-d_3)-1H-인다졸 (132c)**

[2797] DMF(15mL) 중의 **132b**(400mg, 1.07mmol)의 용액에 K_2CO_3(515mg, 3.73mmol) 및 CuI(20mg, 0.11mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 물(50mL)을 상기 혼합물에 첨가하였다. 용액을 EtOAc(20mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 조 화합물 **132c**(250mg, 91% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.49 min, m/z $(M+H)^+$ = 258.1.

[2798] **단계 4. *Tert*-부틸(1-에틸-7-(메톡시-d_3)-1H-인다졸-6-일)카르바메이트 (132d)**

[2799] 디옥산(10mL) 중의 **132c**(100mg, 0.39mmol), *tert*-부틸 카르바메이트(91mg, 0.77mmol), $Pd_2(dba)_3$(35mg, 0.04mmol), XantPhos(46mg, 0.08mmol), Cs_2CO_3(315mg, 0.97mmol)의 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(30mL)로 희석하고, EA(20mL*3)로 추출하고, 염수(30mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하여 조 화합물 **132d**(110mg, 96% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.40 min, m/z $(M+H)^+$ = 295.2.

[2800] **단계 5. 1-에틸-7-(메톡시-d_3)-1H-인다졸-6-아민 (132e)**

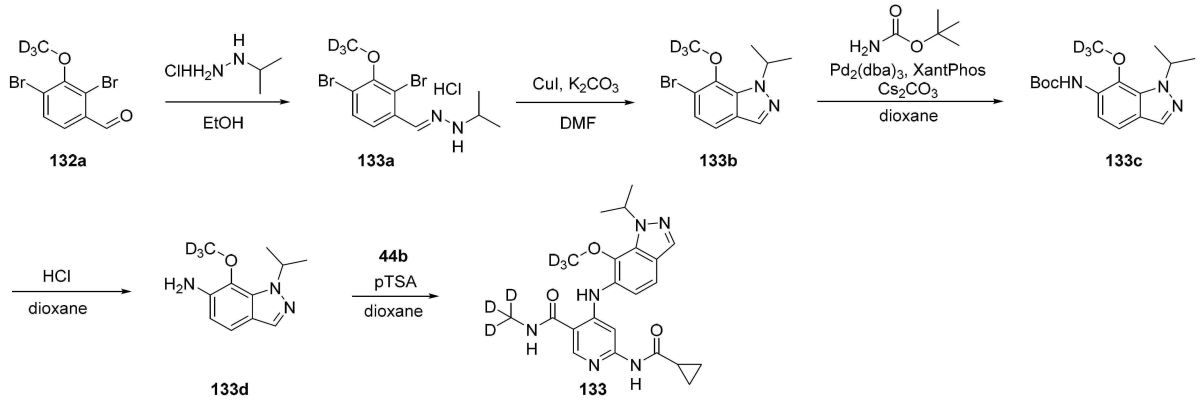
[2801] 디옥산(2mL) 중의 **132d**(110mg, 0.37mmol)의 용액에 디옥산(4 M, 2mL) 중의 HCl(g)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 H_2O(30mL)로 희석하고, 수성 Na_2CO_3를 사용하여 pH를 7-9로 조정하고 EtOAc(30mL*3)로 추출하였다. 유기층을 수성 Na_2CO_3(30mL) 및 염수(30mL)로 세척하고 분리하였다. 용액을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물

132e(40mg, 55% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.34 min, m/z $(M+H)^+$ = 195.3.

[2802] **단계 6. 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-에틸-7-(메톡시-d_3)-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (132)**

[2803] 디옥산(2mL) 중의 **132e**(40mg, 0.21mmol), 44b(53mg, 0.21mmol), pTSA(35mg, 0.21mmol)의 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 화합물 **132**(23mg, 27% 수율)를 담황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.83 min, m/z $(M+H)^+$ = 415.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (s, 1 H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.54 (q, *J* = 7.2Hz, 2H), 1.95-1.93 (m, 1H), 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.74-0.70 (m, 4H).

[2804] **실시예 133**



[2805]

[2806] **단계 1. (E)-1-(2,4-디브로모-3-(메톡시-d_3)벤질리덴)-2-이소프로필히드라진 염산염 (133a)**

[2807] 화합물 **132a**(1.0g, 3.40mmol) 및 이소프로필히드라진 염산염(447mg, 4.04mmol)을 EtOH(10mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 0℃로 냉각시켰다. 흐린 혼합물을 여과하고 EtOH(2mL)로 세척하여 표제 화합물 **133a**(1.19g, 91% 수율)를 회백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 5.22 min, m/z $(M+H)^+$ = 352.0.

[2808] **단계 2. 6-브로모-1-이소프로필-7-(메톡시-d_3)-1H-인다졸 (133b)**

[2809] DMF(15mL) 중의 화합물 **133a**(1.19g, 3.06mmol)의 용액에 K_2CO_3(1.56mg, 7.65mmol) 및 CuI(59mg, 0.31mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 물(50mL)을 상기 혼합물에 첨가하였다. 용액을 EtOAc(20mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 조 화합물 **133b**(700mg, 2.60mmol, 85% 수율)를 황색 오일로 생성하였다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.69 min, m/z $(M+H)^+$ = 272.0.

[2810] **단계 3. *Tert*-부틸(1-이소프로필-7-(메톡시-d_3)-1H-인다졸-6-일)카르바메이트 (133c)**

[2811] 디옥산(10mL) 중의 **133b**(700mg, 2.60mmol), *tert*-부틸 카르바메이트(609mg, 5.20mmol), $Pd_2(dba)_3$(238mg, 0.26mmol), XantPhos(305mg, 0.52mmol), Cs_2CO_3(2.12g, 6.50mmol)의 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(30mL)로 희석하고, EA(20mL*3)로 추출하고, 염수(30mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하여 조 화합물 **133c**(600mg, 1.96mmol, 75% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.58 min, m/z $(M+H)^+$ = 309.3.

[2812] **단계 4. 1-이소프로필-7-(메톡시-d_3)-1H-인다졸-6-아민 (133d)**

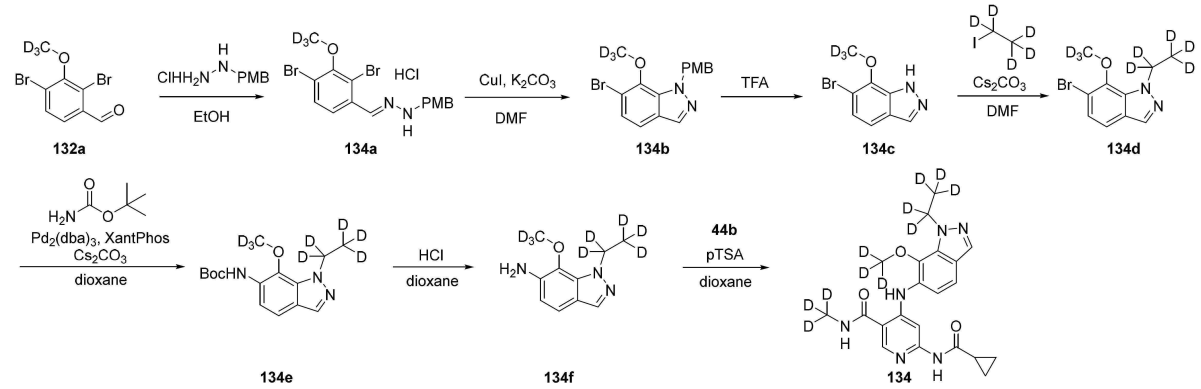
[2813] 디옥산(6mL) 중의 **133c**(600mg, 1.96mmol)의 용액에 디옥산(4 M, 6mL) 중의 HCl(g)의 용액을 첨가하였다. 혼합

물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 H_2O(30mL)로 희석하고, 수성 Na_2CO_3를 사용하여 pH를 7-9로 조정하고, EtOAc(30mL*3)로 추출하였다. 유기층을 수성 Na_2CO_3(30mL) 및 염수(30mL)로 세척하고 분리하였다. 용액을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물 **133d**(350mg, 87% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.80 min, m/z $(M+H)^+$ = 209.1.

[2814] **단계 5. 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-이소프로필-7-(메톡시-d_3)-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (133)**

[2815] 디옥산(8mL) 중의 **133d**(100mg, 0.48mmol), **44b**(148mg, 0.57mmol), pTSA(83mg, 0.48mmol)의 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 화합물 **133**(62.5mg, 30% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.19 min, m/z $(M+H)^+$ = 429.3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.24 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.94-7.93 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.36-5.29 (m, 1H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.53-1.48 (m, 1H), 1.04-1.00 (m, 2H), 0.88-0.81 (m, 2H).

[2816] **실시예 134**

[2817] 

[2818] **단계 1. (E)-1-(2,4-디브로모-3-(메톡시-d_3)벤질리덴)-2-(4-메톡시벤질)히드라진 염산염 (134a)**

[2819] 화합물 **132a**(1.33g, 4.48mmol) 및 (4-메톡시벤질)히드라진 염산염(929mg, 4.93mmol)을 EtOH(10mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반한 후, 0℃로 냉각시켰다. 흐린 혼합물을 여과하고 EtOH(3mL)로 세척하여 표제 화합물 **134a**(1.7g, 81% 수율)를 담황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 5.26 min, m/z $(M+H)^+$ = 430.0.

[2820] **단계 2. 6-브로모-7-(메톡시-d_3)-1-(4-메톡시벤질)-1H-인다졸 (134b)**

[2821] DMF(20mL) 중의 **134a**(1.7g, 3.94mmol)의 용액에 K_2CO_3(1.36g, 18.83mmol) 및 CuI(75mg, 0.39mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 물(200mL)을 상기 혼합물에 첨가하였다. 용액을 EtOAc(60mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 조 화합물 **134b**(1.0g, 72% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.84 min, m/z $(M+H)^+$ = 350.1.

[2822] **단계 3. 6-브로모-7-(메톡시-d_3)-1H-인다졸(134c)**

[2823] **134b**(1.0g, 2.86mmol)를 TFA(10mL)에 용해시킨 후, 혼합물을 90℃에서 4시간 동안 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 농축하고 H_2O(50mL)로 희석하고 수성 $NaHCO_3$를 사용하여 pH를 7로 조정한 다음 EtOAc(50mL*3)로 추출하고 염수(50mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하고 플래시 크로마토그래피(PE/EA = 1/1 내지 1/10)로 정제하여 화합물 **134c**(500mg, 76% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.40 min, m/z $(M+H)^+$ = 230.0.

[2824] **단계 4. 6-브로모-1-(에틸-d_5)-7-(메톡시-d_3)-1H-인다졸 (134d)**

[2825] DMF(5mL) 중의 **134c**(500mg, 2.17mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(1.42g, 4.35mmol) 및 1-브로모에탄-1,1,2,2,2-d_5(322mg, 2.83mmol)를 실온에서 첨가하였다. 그 다음 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(20mL)로 희석하고, EtOAc(20mL*3)로 추출하고, 염수(30mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하여 화합물 **134d**(200mg, 35% 수율) 및 6-브로모-2-(에틸-d_5)-7-(메톡시-d_3)-2H-인다졸(280mg, 49% 수율)을 둘 다 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.36 min, m/z $(M+H)^+$ = 263.1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H).

[2826] **단계 5. *Tert*-부틸(1-(에틸-d_5)-7-(메톡시-d_3)-1H-인다졸-6-일)카르바메이트 (134e)**

[2827] 디옥산(2mL) 중의 **134d**(200mg, 0.76mmol), *tert*-부틸 카르바메이트(178mg, 1.52mmol), $Pd_2(dba)_3$(70mg, 0.076mmol), XantPhos(89mg, 0.15mmol), Cs_2CO_3(619mg, 1.90mmol)의 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(20mL)로 희석하고, EtOAc(20mL*3)로 추출하고, 염수(30mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하여 조 화합물 **134e**(200mg, 88% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.30 min, m/z $(M+H)^+$ = 300.2.

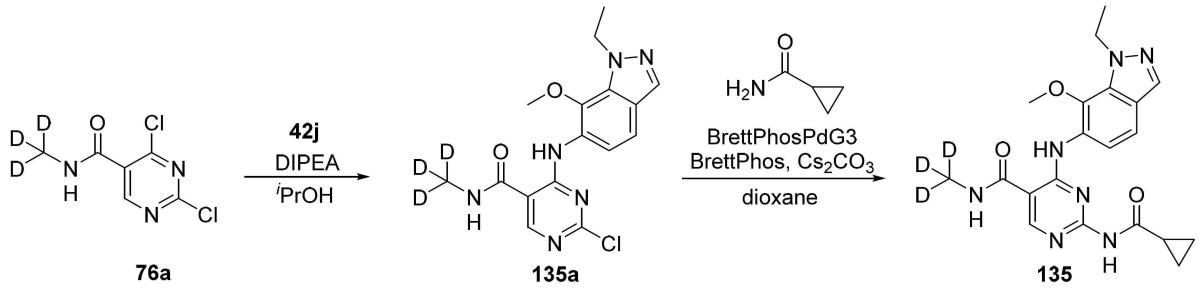
[2828] **단계 6. 1-(에틸-d_5)-7-(메톡시-d_3)-1H-인다졸-6-아민 (134f)**

[2829] 디옥산(2mL) 중의 **134e**(200mg, 0.67mmol)의 용액에 디옥산(4 M, 2mL) 중의 HCl(g)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 H_2O(20mL)로 희석하고, 수성 Na_2CO_3를 사용하여 pH를 7-9로 조정하고, EtOAc(20mL*3)로 추출하였다. 유기층을 수성 Na_2CO_3(20mL) 및 염수(20mL)로 세척하고 분리하였다. 용액을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축하고 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 1/1 내지 1/10)로 정제하여, 표제 화합물 **134f**(120mg, 90% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.32 min, m/z $(M+H)^+$ = 200.3.

[2830] **단계 7. 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-(에틸-d_5)-7-(메톡시-d_3)-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (134)**

[2831] 디옥산(1mL) 중의 **134f**(40mg, 0.20mmol), **44b**(57mg, 0.22mmol), pTSA(34mg, 0.20mmol)의 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 화합물 **134**(46mg, 55% 수율)를 회백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.84 min, m/z $(M+H)^+$ = 420.4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H), 10.54(s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 1.96-1.92 (m, 1H), 0.74-0.70 (m, 4H).

[2832] **실시예 135**

[2833] 

[2834] **단계 1. 2-클로로-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d_3)피리미딘-5-카르복사미드 (135a)**

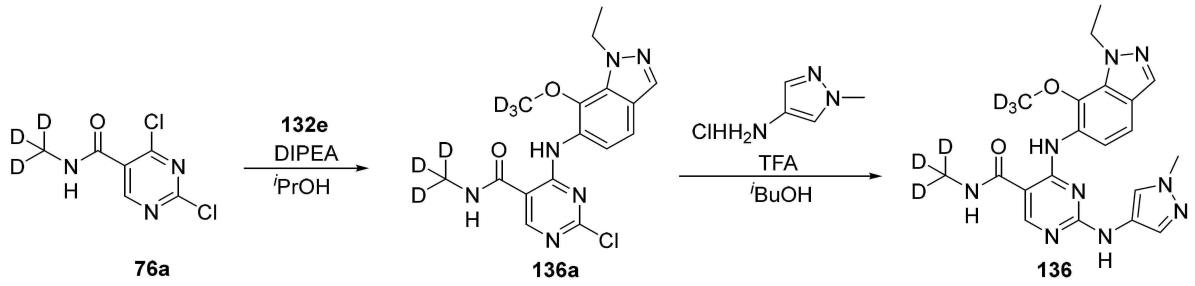
[2835] ^{i}PrOH(1mL) 중의 **76a**(36mg, 0.17mmol) 및 **42j**(30mg, 0.16mol)의 용액에 DIPEA(41mg, 0.31mmol)를 첨가한 후, 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20mL)로 희석하고, EtOAc(20mL*3)로 추출하고, 염수

(30mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하여 조 화합물 **135a**(40mg, 70% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.86 min, m/z $(M+H)^+$ = 364.2.

[2836] **단계 2. 2-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d)피리미딘-5-카르복사미드 (135)**

[2837] 디옥산(1mL) 중의 **135a**(20mg, 0.055mmol), 시클로프로판카르복사미드(47mg, 0.55mmol), BrettPhos(4.43mg, 0.008mmol), BrettPhos Pd G3(7mg, 0.008mmol), Cs_2CO_3(36mg, 0.11mmol)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10mL)로 희석하고, EtOAc(10mL*3)로 추출하고, 염수(20mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축하고 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 화합물 **135**(4.4mg, 19% 수율) 회백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.94 min, m/z $(M+H)^+$ = 413.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.54 (q, *J* = 7.2Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.18-2.16 (m, 1H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.87-0.80 (m, 4H).

[2838] **실시예 136**



76a 136a 136

[2839]

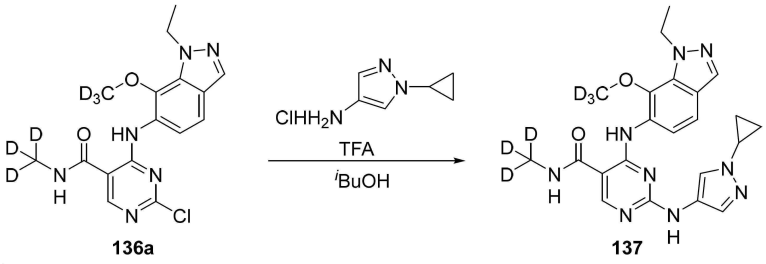
[2840] **단계 1. 2-클로로-4-((1-에틸-7-(메톡시-d$_3$)-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d$_3$)피리미딘-5-카르복사미드 (136a)**

[2841] ^{i}PrOH(2mL) 중의 **76a**(83mg, 0.40mmol) 및 **132e**(70mg, 0.36mol)의 용액에 DIPEA(93mg, 0.72mmol)를 첨가한 후, 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20mL)로 희석하고, EtOAc(20mL*3)로 추출하고, 염수(30mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하여 조 화합물 **136a**(120mg, 91% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.89 min, m/z $(M+H)^+$ = 367.2.

[2842] **단계 2. 4-((1-에틸-7-(메톡시-d$_3$)-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d$_3$)-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (136)**

[2843] ^{i}BuOH(1mL) 중의 **136a**(40mg, 0.11mmol), 1-메틸-1H-피라졸-4-아민 염산염(17mg, 0.13mmol)의 용액에 TFA(12mg, 0.11mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 6시간 동안 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 농축하고 분취용 HPLC (방법 E)로 정제하여 화합물 **136**(20mg, 43% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.86 min, m/z $(M+H)^+$ = 428.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.67-11.36 (m, 1H), 9.58-9.50 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.72-7.79 (m, 1H), 7.55-7.46 (m, 2H), 7.32-7.20 (m, 1H), 4.55 (q, *J* = 7.2Hz, 2H), 3.81-3.52 (m, 3H), 1.40 (t, *J* = 7.2, 3H).

[2844] 실시예 137

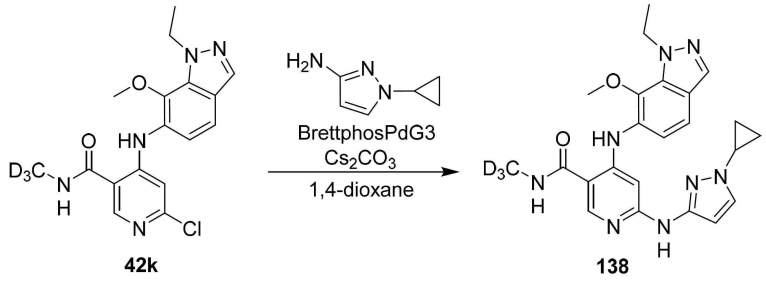


[2845]

[2846] 단계 1. 2-((1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)아미노)-4-((1-에틸-7-(메톡시-d_3)-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d_3)피리미딘-5-카르복사미드 (137)

[2847] i-BuOH(1mL) 중의 **136a**(40mg, 0.11mmol), 1-시클로프로필-1H-피라졸-4-아민 염산염(21mg, 0.13mmol)의 용액에 TFA(12mg, 0.11mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 90℃에서 6시간 동안 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 농축하고 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 화합물 **137**(10mg, 20% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.07 min, m/z $(M+H)^+$ = 454.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.66-11.35 (m, 1H), 9.59-9.51 (m, 1H), 8.67-8.61 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.07-8.02 (m, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.30-7.21 (m, 1H), 4.56 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.49-2.44 (m, 1H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.75-0.72 (m, 4H).

[2848] 실시예 138

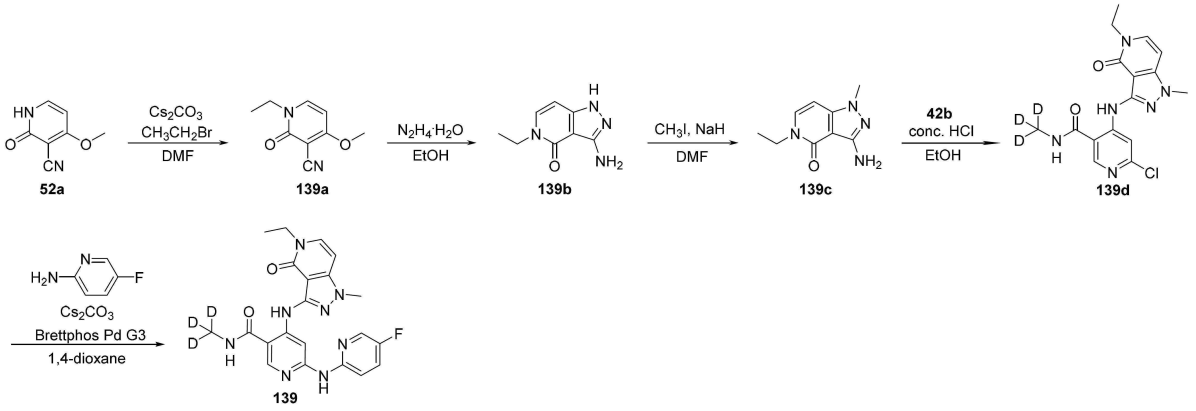


[2849]

[2850] 단계 1. 6-((1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (138)

[2851] 백색 고체인 화합물 **138**(11mg, 18% 수율)은 **42k**(50mg, 0.14mmol) 및 1-시클로프로필-1H-피라졸-3-아민(34mg, 0.28mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 49**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R = 3.52 min, m/z $(M+H)^+$ = 450.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 4.56 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.46-3.43 (m, 1H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.76-0.72 (m, 4H).

[2852] **실시예 139**



[2853]

[2854] **단계 1. 1-에틸-4-메톡시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르보니트릴 (139a)**

[2855] DMF(10mL) 중의 **139a**(0.8g, 5.3mmol) 및 Cs_2CO_3(3.47g, 10.6mmol)의 용액에 브로모에탄(2.49g, 15.9mmol)을 0℃에서 첨가한 후, 혼합물을 25℃에서 14시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(20mL)로 희석하고, EA(20mL*3)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 농축하여 조 생성물 **139a**(1g, 주어진 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.21 min, m/z $(M+H)^+$ = 179.1

[2856] **단계 2. 3-아미노-5-에틸-1,5-디히드로-4H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-온 (139b)**

[2857] EtOH(10mL) 중의 화합물 **139a**(1g, 5.61mmol)의 용액에 $N_2H_4.H_2O$(2.1g, 41.5mmol)를 0℃에서 첨가한 후, 혼합물을 80℃에서 14시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 MTBE/EA(10mL/10mL)로 슬러리화하여 화합물 **139b**(0.5g, 50% 수율)를 회백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 0.73 min, m/z $(M+H)^+$ = 179.1.

[2858] **단계 3. 3-아미노-5-에틸-1-메틸-1,5-디히드로-4H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-온 (139c)**

[2859] DMF(5mL) 중의 **139b**(470mg, 2.64mmol)의 용액에 NaH(121mg, 3.17mmol, 오일 중 60%)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반한 후, CH_3I(449.2mg, 3.17mmol)를 첨가하고, 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(15mL)로 희석하고, EA(15mL*3)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하여 조 화합물 **139c**(250mg, 51% 수율)를 갈색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.28 min, m/z $(M+H)^+$ = 193.1.

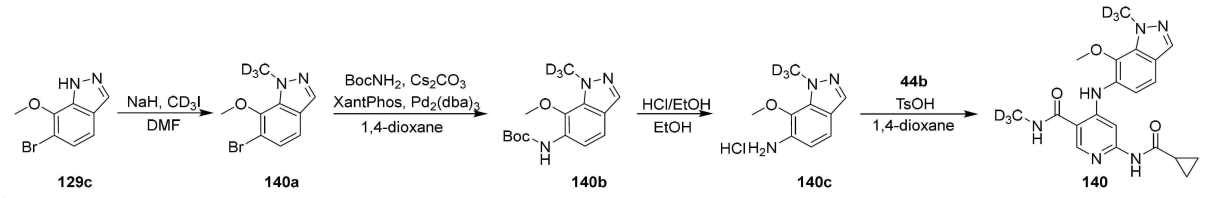
[2860] **단계 4. 6-클로로-4-((5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (139d)**

[2861] HCl(1mL) 중의 **139c**(234mg, 1.22mmol), **42b**(253mg, 1.22mmol) 및 농축 EtOH(2.5mL)의 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25℃로 냉각하고 여과하여 화합물 **139d**(150mg, 34% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.35 min, m/z $(M+H)^+$ = 364.2.

[2862] **단계 5. 4-((5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (139)**

[2863] 1,4-디옥산(2mL) 중의 **139d**(100mg, 0.27mmol)의 용액에 5-플루오로피리딘-2-아민(92.44mg, 0.82mmol), BrettPhos Pd G3(25mg, 0.03mmol) 및 Cs_2CO_3(268mg, 0.82mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 화합물 **139**(43mg, 37% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.77 min, m/z $(M+H)^+$ = 440.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.62 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.24 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.63-7.61(m, 2H), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.90 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.86 (s, 3H) 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[2864] 실시예 140



[2865]

[2866] **단계 1. 6-브로모-7-메톡시-1-(메틸-d_3)-1H-인다졸 (140a)**

[2867] DMF(5mL) 중의 **129c**(200mg, 0.88mmol)의 용액에 NaH(135mg, 3.52mmol, 광유 중 순도 60%)를 0℃에서 첨가하였다. 25℃에서 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물에 DMF(0.2mL) 중의 CD_3I(255mg, 1.76mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고 물(15mL)로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(30mL*3)로 추출하고, 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1)로 정제하여, 표제 화합물 **140a**(148mg, 69% 수율)를 황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H).

[2868] **단계 2. *Tert*-부틸(7-메톡시-1-(메틸-d_3)-1H-인다졸-6-일)카르바메이트 (140b)**

[2869] 황색 고체인 화합물 **140b**(102mg, 85% 수율)는 **140a**(105mg, 0.45mmol) 및 *tert*-부틸 카르바메이트(101mg, 0.86mmol)을 출발물질로 하여, **실시예 51**의 **단계 4**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.22 min, m/z $(M+H)^+$ = 281.2.

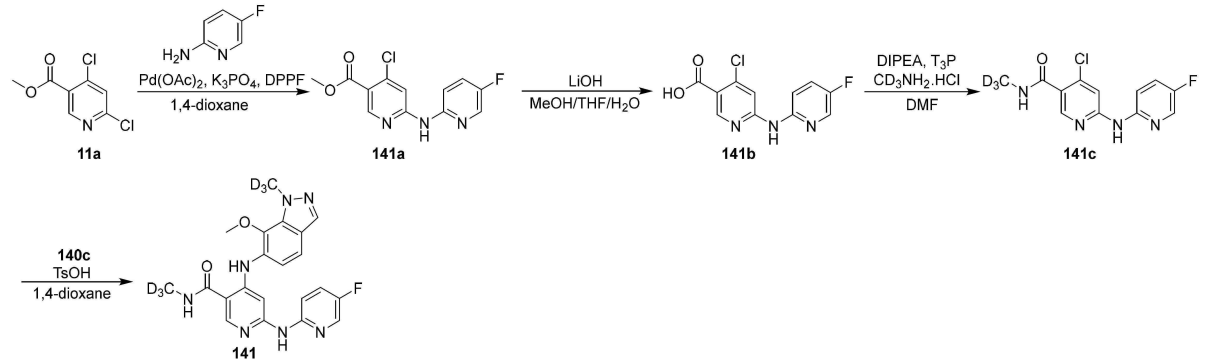
[2870] **단계 3. 7-메톡시-1-(메틸-d_3)-1H-인다졸-6-아민 염산염 (140c)**

[2871] 황색 고체인 화합물 **140c**(102mg, 95% 수율)는 **140b**(102mg, 0.36mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 51**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.85 min, m/z $(M+H)^+$ = 181.1.

[2872] **단계 7. 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((7-메톡시-1-(메틸-d_3)-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (140)**

[2873] 백색 고체인 화합물 **140**(16mg, 41% 수율)은 **140c**(21mg, 0.097mmol) 및 **44b**(25mg, 0.097mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 51**의 **단계 6**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 2.71 min, m/z $(M+H)^+$ = 401.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.96-1.93 (m, 1H), 0.75-0.73 (m, 4H).

[2874] 실시예 141



[2875]

[2876] **단계 1. 메틸4-클로로-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)니코티네이트 (141a)**

[2877] 무수 디옥산(20mL) 중의 **11a**(2.0g, 9.71mmol), 5-플루오로피리딘-2-아민(1.31g, 11.65mmol), K_3PO_4(4.12g, 19.42mmol), DPPF(807mg, 1.46mmol) 및 $Pd(OAc)_2$(327mg, 1.46mmol)를 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 여과하고 여과액을 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 7/1)로 정제하여, 표제 화합물 **141a**(2.0g, 73% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.11 min, m/z $(M+H)^+$ = 282.4.

[2878] **단계 2. 4-클로로-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)니코틴산 (141b)**

[2879] MeOH/THF/H_2O(20mL, v/v/v = 2/2/1) 중의 **141a**(2.0g, 7.10mmol)의 용액에 LiOH.H_2O(1.49g, 35.50mmol)를 첨가하였다. 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축하여 건조시키고 1N HCl을 사용하여 pH = 2로 산성화하였다. 형성된 고체를 여과로 수집하고 필터 케이크를 건조시켜 조 화합물 **141b**(1.8g, 95% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.88 min, m/z $(M+H)^+$ = 268.2.

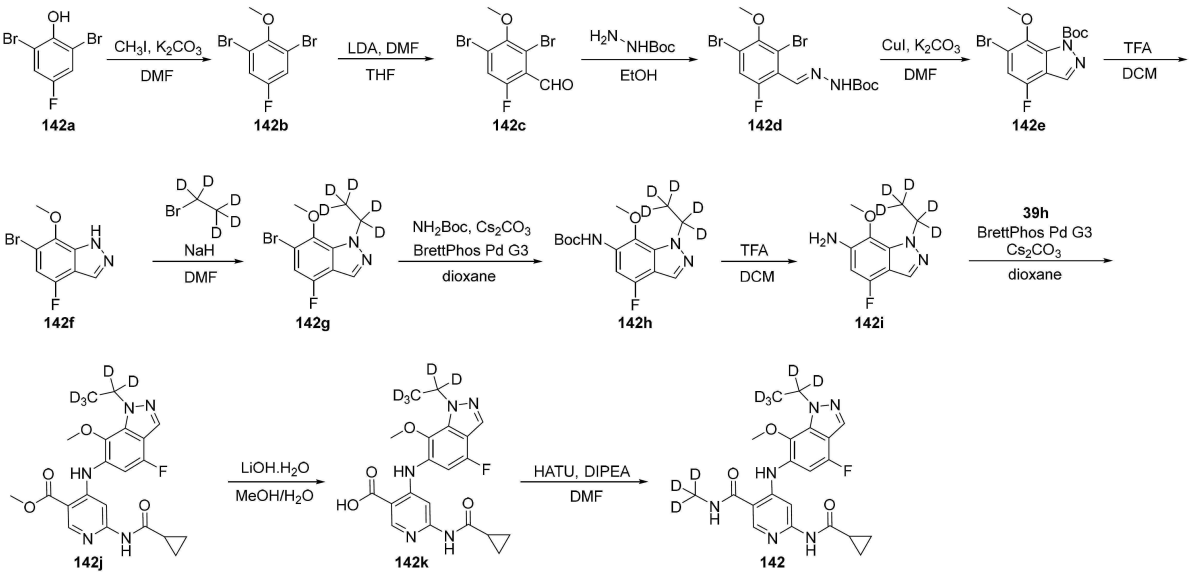
[2880] **단계 3. 4-클로로-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (141c)**

[2881] T_3P(2mL, DMF 중 50% 중량) 중의 **141b**(400mg, 1.50mmol), 트리듀테리오메탄아민 염산염(529mg, 7.50mmol) 및 DIPEA(1.16g, 9.00mmol)의 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 물(10mL)에 붓고 형성된 고체를 여과하여 수집하였다. 필터 케이크를 MeOH(5mL)로 30분 동안 슬러리화하였다. 고체를 여과하고 건조하여 표제 화합물 **141c**(380mg, 90% 수율)를 황색 고체로 얻었다. MS (방법 3) t_R = 1.10 min, m/z $(M+H)^+$ = 284.1.

[2882] **단계 4. 6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-4-((7-메톡시-1-(메틸-d_3)-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (141)**

[2883] 백색 고체인 화합물 **141**(5mg, 6% 수율)은 **141c**(40mg, 0.18mmol) 및 **140c**(52mg, 0.18mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 51**의 **단계 6**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R = 3.06 min, m/z $(M+H)^+$ = 428.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.57 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.06-8.07 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H).

[2884] **실시예 142**

[2885] 

[2886] **단계 1. 1,3-디브로모-5-플루오로-2-메톡시-벤젠 (142b)**

[2887] DMF(10mL) 중의 **142a**(700mg, 2.59mmol) 및 K_2CO_3(537.68mg, 3.89mmol)의 혼합물에 CH_3I(405mg, 2.85mmol)를 20℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 황색 용액이 형성되었다. 반응 혼합물을 물(50mL)로 켄칭하고 EtOAc(50mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE 중 EA는 0-10%)로 정제하여 **142b**(710mg, 96% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.82 min, m/z $(M+H)^+$ = 283.9.

[2888] **단계 2. 2,4-디브로모-6-플루오로-3-메톡시-벤즈알데히드 (142c)**

[2889] THF(10mL) 중의 **142b**(710mg, 2.50mmol)의 혼합물에 LDA(2M, 1.50mL)를 -78℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 15분 동안 교반하였다. 그 다음, DMF(192mg, 2.63mmol, 203 μL)를 -78 ℃에서 상기 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 황색 용액이 형성되었다. 반응 혼합물을 물(50mL)로 켄칭하고 EtOAc(50mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE 중 EA는 0-20%)로 정제하여 **142c**(564mg, 72% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.52 min, m/z $(M+H)^+$ = 311.9.

[2890] **단계 3. *Tert*-부틸-2-(2,4-디브로모-6-플루오로-3-메톡시벤질리덴)히드라진-1-카르복실레이트 (142d)**

[2891] 에탄올(10mL) 중의 **142c**(364mg, 1.17mmol) 및 *tert*-부틸 N-아미노카르바메이트(170mg, 1.28mmol)의 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 황색 현탁액이 형성되었다. 반응 혼합물을 농축하여 황색 고체를 얻었고, 이를 플래쉬 크로마토그래피(PE 중 EA는 10-30%)로 추가 정제하여 **142d**(497mg, 99% 수율)를 담황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.66 min, m/z $(M+H)^+$ = 425.9.

[2892] **단계 4. *Tert*-부틸6-브로모-4-플루오로-7-메톡시-인다졸-1-카르복실레이트 (142e)**

[2893] DMF(2mL) 중의 **142d**(200mg, 0.469mmol), K_2CO_3(130mg, 0.934mmol) 및 CuI(45mg, 0.235mmol)의 용액을 탈기하고 질소로 3회 퍼지하였다(purged). 생성된 혼합물을 N_2 분위기 하에 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 흑색 현탁액이 형성되었다. 반응 혼합물을 물(50mL)로 켄칭하고 EtOAc(30mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 진공에서 건조시켜 **142e**(162mg, 조물질)를 황색 고체로 얻었고, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용되었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.52 min, m/z $(M+H)^+$ = 345.0.

[2894] **단계 5. 6-브로모-4-플루오로-7-메톡시-1H-인다졸 (142f)**

[2895] DCM(3mL) 중의 **142e**(162mg, 0.469mmol)의 혼합물에 TFA(1mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 갈색 현탁액이 형성되었다. 반응 혼합물을 수성 $NaHCO_3$(40mL)로 켄칭하고 DCM(30mL*3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE 중 EA는 20-50%)로 정제하여 **142f**(67mg, 2 단계에 대한 58% 수율)를 황색 고체로 생성하였다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.75 min, m/z $(M+H)^+$ = 245.0.

[2896] **단계 6. 6-브로모-4-플루오로-7-메톡시-1-(1,1,2,2,2-펜타듀테리오에틸)인다졸 (142g)**

[2897] DMF(3mL) 중의 **142f**(67mg, 0.273mmol)의 혼합물에 NaH(32mg, 0.786mmol, 광유 중 60%) 및 1-브로모-1,1,2,2,2-펜타듀테리오에탄(41mg, 0.355mmol)을 0℃에서첨가하였다. 생성된 혼합물을 0-10℃에서 1시간 동안 교반하였다. 황색 현탁액이 형성되었다. 반응 혼합물을 물(50mL)로 켄칭하고 EtOAc(30mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE 중 EA는 10-30%)로 정제하여 **142g**(40mg, 52% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.70 min, m/z $(M+H)^+$ = 278.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (s, 1H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H).

[2898] **단계 7. *Tert*-부틸 N-[4-플루오로-7-메톡시-1-(1,1,2,2,2-펜타듀테리오에틸)인다졸-6-일]카르바메이트 (142h)**

[2899] 디옥산(2mL) 중의 **142g**(40mg, 0.144mmol), *tert*-부틸 카르바메이트(25mg, 0.216mmol), BrettPhos Pd G3(13mg,

0.014mmol), BrettPhos(15mg, 0.029mmol) 및 Cs_2CO_3(117mg, 0.36mmol)의 용액을 탈기하고 질소로 3회 퍼지하였다. 생성된 혼합물을 N_2 분위기 하에 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 흑색 현탁액이 형성되었다. 반응 혼합물을 물(50mL)로 희석한 다음, EtOAc(50mL*2)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(50mL*2), 염수(50mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 분취용 TLC(SiO_2, PE 중 EtOAc는 30%)로 정제하여 **142h**(38mg, 84% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.71 min, m/z $(M+H)^+$ = 315.2

[2900] **단계 8. 4-플루오로-7-메톡시-1-(1,1,2,2,2-펜타듀테리오에틸)인다졸-6-아민 (142i)**

[2901] DCM(3mL) 중의 **142h**(38mg, 0.121mmol)의 혼합물에 TFA(1mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 갈색 현탁액이 형성되었다. 반응 혼합물을 수성 $NaHCO_3$(40mL)로 켄칭하고 DCM(30mL*3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE 중 EA는 10-50%)로 정제하여 **142i**(15mg, 58% 수율)를 황색 고체로 생성하였다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.07 min, m/z $(M+H)^+$ = 215.1.

[2902] **단계 9. 메틸 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-(에틸-d_5)-4-플루오로-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)니코티네이트 (142j)**

[2903] 디옥산(2mL) 중의 **142i**(15mg, 0.07mmol), 메틸 4-클로로-6-(시클로프로판카보닐아미노)피리딘-3-카복실레이트(18mg, 0.070mmol), BrettPhos(8mg, 0.014mmol), Cs_2CO_3(57mg, 0.175mmol) 및 BrettPhos Pd G3(6mg, 0.007mmol)의 용액을을 탈기하고 질소로 3회 퍼지하였다. 생성된 혼합물을 N_2 분위기 하에 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 흑색 현탁액이 형성되었다. 반응물을 EtOAc(50mL)로 희석하고 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하고 분취용 TLC(DCM 중 MeOH = 1/10)로 정제하여 **142j**(30mg, 0.069mmol, 99% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.08 min, m/z $(M+H)^+$ = 433.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.99 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 1.99-1.90 (m, 1H), 0.80-0.70 (m, 4H).

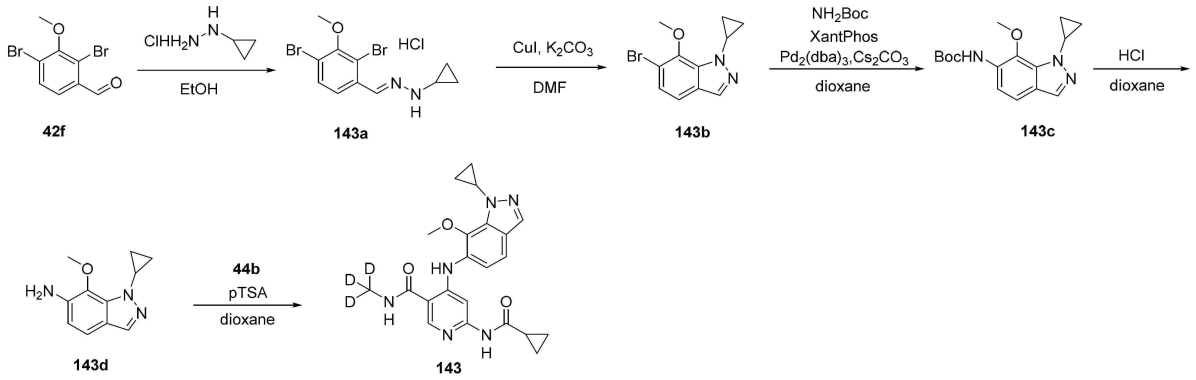
[2904] **단계 10. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-(에틸-d_5)-4-플루오로-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)니코틴산 (142k)**

[2905] MeOH(3mL) 및 물(1mL)의 공용매 중의 메틸 **142j**(30mg, 0.069mmol) 및 $LiOH.H_2O$(9mg, 0.208mmol)의 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 황색 용액이 형성되었다. 반응 혼합물을 물(5mL)로 희석하고, 1 M 수성 HCl를 사용하여 pH = 6으로 조정하고, 농축하고 진공에서 건조하여 **142k**(29mg, 주어진 수율)를 황색 고체로 얻었고, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용되었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.10 min, m/z $(M+H)^+$ = 419.2.

[2906] **단계 11. 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-(에틸-d_5)-4-플루오로-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (142)**

[2907] DMF(3mL) 중의 **142k**(29mg, 0.069mmol), HATU(40mg, 0.104mmol) 및 트리듀테리오메탄아민(10mg, 0.139mmol), DIPEA(27mg, 0.208mmol, 0.036mL)의 혼합물 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 백색 현탁액이 형성되었다. 반응 혼합물을 물(40mL)로 희석하고 EtOAc(40mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(40mL*3), 염수(40mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 **142**(5.3mg, 0.012mmol, 17.6% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.29 min, m/z $(M+H)^+$ = 435.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.96 (d, J = 10.8 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3H), 1.99-1.90 (m, 1H), 0.85-0.70 (m, 4H).

[2908] **실시예 143**



[2909]

[2910] **1 단계. (E)-1-시클로프로필-2-(2,4-디브로모-3-메톡시벤질리덴)히드라진 염산염 (143a)**

[2911] EtOH(20mL) 중의 **42f**(1.0g, 3.42mmol)의 교반된 용액에 시클로프로필히드라진 염산염(500mg, 4.26mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 EtOH(10mL)로 슬러리화하여**143a**(1.0g, 84% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LCMS (방법 4) t_R = 4.58 min, m/z $(M+H)^+$ = 347.0.

[2912] **단계 2. 6-브로모-1-시클로프로필-7-메톡시-1H-인다졸 (143b)**

[2913] DMF(10mL) 중의 **143a**(500mg, 1.45mmol)의 용액에 CuI(55mg, 0.29mmol) 및 K_2CO_3(400mg, 2.9mmol)를 첨가하고, 혼합물을 N_2 분위기 하에서 100℃ 에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10mL)로 희석하고, EA(20mL*3)로 추출하고, 염수(20mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 100/1 내지 10/ 1)로 정제하여 화합물 **143b**(40mg, 10% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.52 min, m/z $(M+H)^+$ = 267.0.

[2914] **단계 3. *Tert*-부틸(1-시클로프로필-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)카르바메이트 (143c)**

[2915] 1,4-디옥산(1mL) 중의 **143b**(40mg, 0.15mmol) 및 *tert*-부틸 카르바메이트(120mg, 0.49mmol)의 혼합물에 XantPhos(173mg, 0.03mmol), $Pd_2(dba)_3$(14mg, 0.015mmol) 및 Cs_2CO_3(98mg, 0.30mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(50mL)로 희석하고, EtOAc(20mL*3)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 100/1 내지 10/1)로 정제하여 화합물 **143c**(30mg, 60% 수율)회백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.45 min, m/z $(M+H)^+$ = 304.2.

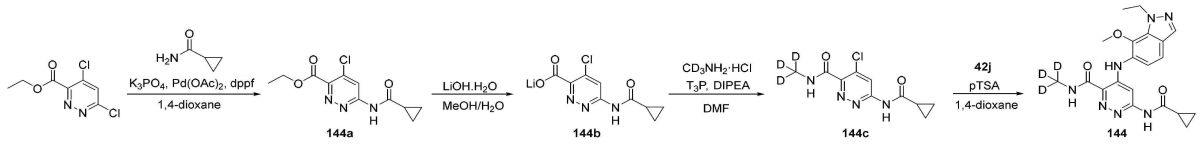
[2916] **단계 4. 1-시클로프로필-7-메톡시-1H-인다졸-6-아민 염산염 (143d)**

[2917] ACN(1mL) 중의 **143c**(30mg, 0.09mmol)의 용액에 HCl/1,4-디옥산(1mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 화합물 **143d**(21mg, 99% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.53 min, m/z $(M+H)^+$ = 204.2.

[2918] **단계 5. 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-시클로프로필-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (143)**

[2919] 1,4-디옥산(2mL) 중의 **143d**(21mg, 0.09mmol) 및 **44b**(30mg,0.012mmol)의 용액에 pTSA(15mg, 0.09mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 5시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 농축하고 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 화합물 **143**(5.7mg, 14% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.03 min, m/z $(M+H)^+$ = 424.2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.28 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.04-3.95 (m, 1H), 3.90 (s, 3H). 1.51-1.41(m, 1H), 1.39-1.30 (m, 2H), 1.10-0.98 (m, 4H), 0.90-0.81 (m, 2H).

[2920] **실시예 144**

[2921] 

[2922] **단계 1. 메틸 4-클로로-6-(시클로프로판카르복스아미도)피리다진-3-카르복실레이트 (144a)**

[2923] 1,4-디옥산(20mL) 중의 에틸 4,6-디클로로피리다진-3-카르복실레이트(500mg, 2.4mmol) 및 시클로프로판카르복사미드(408mg, 4.8mmol)의 용액에 $Pd(OAc)_2$(54mg, 0.24mmol), dppf(265mg, 0.48mmol) 및 K_3PO_4(1.01g, 4.8mmol)를 첨가한 후, 혼합물을 N_2 분위기 하에 90℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(50mL)로 희석하고, EtOAc(30mL*3)로 추출하고, 염수(30mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 100/1 내지 10/ 1)로 정제하여 화합물 **144a**(200mg, 33% 수율)를 회백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.46 min, m/z $(M+H)^+$ = 270.1.

[2924] **단계 2. 리튬 4-클로로-6-(시클로프로판카르복스아미도)피리다진-3-카르복실레이트 (144b)**

[2925] MeOH(1mL) 및 H_2O(1mL) 중의 **144a**(100mg, 0.41mmol)의 용액에 $LiOH.H_2O$(34mg, 0.82mmol)를 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 추가 정제 없이 직접 다음 단계에 사용하였다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.44 min, m/z $(M+H)^+$ = 242.1.

[2926] **단계 3. 4-클로로-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d_3)피리다진-3-카르복사미드 (144c)**

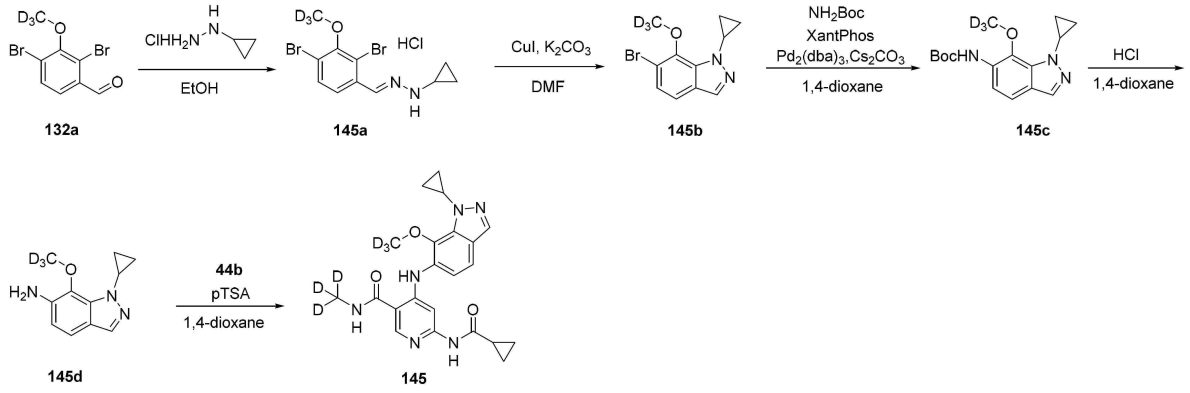
[2927] DMF(1mL) 중의 **144b**(132mg, 조물질)의 용액에 메탄-d_3-아민 염산염(58mg, 0.82mmol) 및 DIPEA(251mg,1.95mmol)를 첨가하고, 혼합물을 2℃에서 20분 동안 교반한 후, T_3P(368mg, 0.58mmol, EtOAc 중 50%)를 반응 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(50mL)로 희석하고, EtOAc(30mL*3)로 추출하고, 염수(30mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 100/1 내지 10/ 1)로 정제하여 화합물 **144c**(15mg, 14% 수율, 2단계에 걸쳐)를 회백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.24 min, m/z $(M+H)^+$ = 258.1.

[2928] **단계 4. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d)피리다진-3-카르복사미드 (144)**

[2929] 1,4-디옥산(1mL) 중의 **144c**(15mg, 0.058mmol), **42j**(10mg, 0.05mmol) 및 pTSA(9mg, 0.05mmol)의 혼합물을 100℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 화합물 **144**(3.7mg, 15% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.03 min, m/z $(M+H)^+$ = 413.4.

[2930] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.81 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (s, 1 H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.61 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.48 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.08-1.01(m, 2H), 0.92-0.85 (m, 2H).

[2931] **실시예 145**



[2932]

[2933] **단계 1. (E)-1-시클로프로필-2-(2,4-디브로모-3-(메톡시-d_3)벤질리덴)히드라진 염산염 (145a)**

[2934] EtOH(20mL) 중의 **132a**(1g, 3.38mmol)의 교반된 용액에 시클로프로필히드라진 염산염(500mg, 4.26mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 EtOH(2mL)로 슬러리화하여 화합물 **145a**(1g, 77% 수율)를 백색 고체로 얻었다. t_R = 4.58 min, m/z $(M+H)^+$ = 350.0.

[2935] **단계 2. 6-브로모-1-시클로프로필-7-(메톡시-d_3)-1H-인다졸(145b)**

[2936] DMF(10mL) 중의 **145a**(1g, 2.6mmol)의 용액에 CuI(49.4mg, 0.26mmol) 및 K_2CO_3(717mg, 5.2mmol)를 첨가하고, 혼합물을 N_2 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10mL)로 희석하고, EA(20mL*3)로 추출하고, 염수(20mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 100/1 내지 10/ 1)로 정제하여 화합물 **145b**(110mg, 0.40mmol, 15% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.52 min, m/z $(M+H)^+$ = 270.0.

[2937] **단계 3. *Tert*-부틸(1-시클로프로필-7-(메톡시-d_3)-1H-인다졸-6-일)카르바메이트 (145c)**

[2938] 1,4-디옥산(1mL) 중의 **145b**(110mg, 0.40mmol) 및 *tert*-부틸 카르바메이트(94mg, 0.80mmol)의 혼합물에 XantPhos(46mg, 0.08mmol), $Pd_2(dba)_3$(36mg, 0.04mmol) 및 Cs_2CO_3(260mg, 0.8mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(50mL)로 희석하고, EtOAc(20mL*3)로 추출하고, 염수(30mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 100/1 내지 10/ 1)로 정제하여 화합물 **145c**(40mg, 33% 수율)를 회백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.45 min, m/z $(M+H)^+$ = 307.2.

[2939] **단계 4. 1-시클로프로필-7-(메톡시-d_3)-1H-인다졸-6-아민 (145d)**

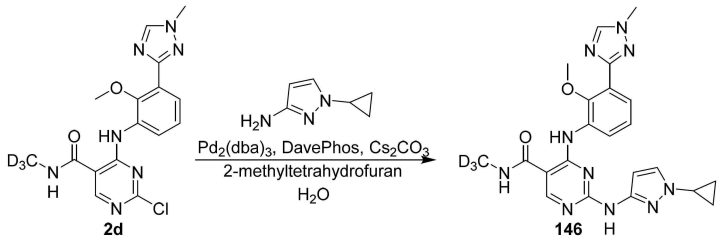
[2940] CH_3CN(2mL) 중의 **145c**(40mg, 0.13mmol)의 용액에 HCl/디옥산(2mL, 4M)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하고, 수성 $NaHCO_3$(10mL, 3 M)를 첨가하여 pH를 7 이상으로 조정하고, 반응 혼합물을 DCM(10mL*5)으로 추출하고 염수(5mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 농축하여 화합물 **145d**(28mg, 99% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.53 min, m/z $(M+H)^+$ = 207.2.

[2941] **단계 5. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-시클로프로필-7-(메톡시-d_3)-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (145)**

[2942] 1,4-디옥산(2mL) 중의 **145d**(28mg, 0.13mmol) 및 **44b**(31mg,0.013mmol)의 용액에 pTSA(22mg, 0.13mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 5시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 농축하고 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여

화합물 **145**(5.7mg, 10% 수율)를 회백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.06 min, m/z $(M+H)^+$ = 427.2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.27 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81 (s, 1 H), 7.45 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 1.51-1.42 (m, 1H), 1.39-1.30 (m, 2H), 1.12-1.10 (m, 4H), 0.98-0.80 (m, 2H).

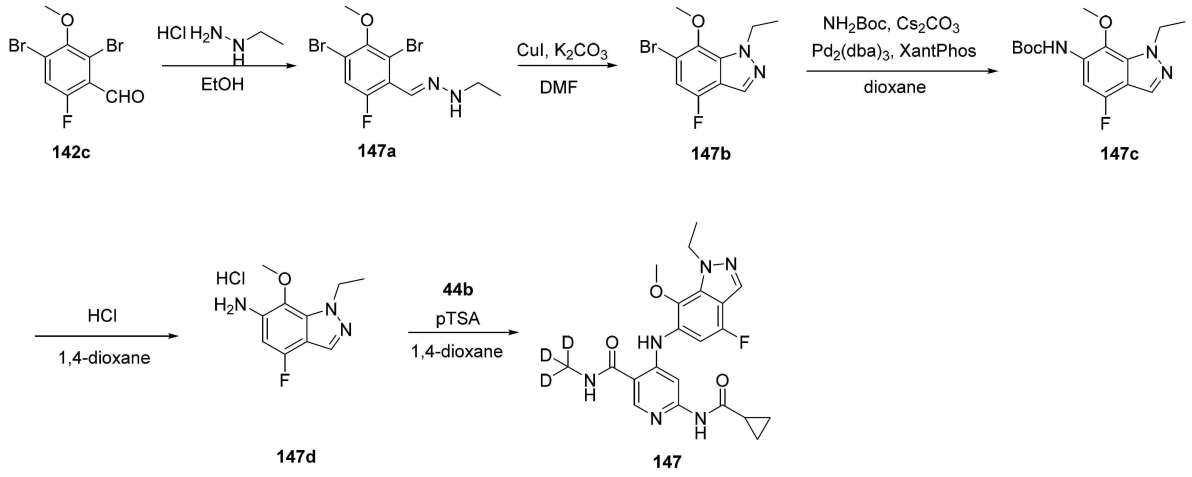
[2943] **실시예 146**

[2944] 

[2945] **단계 1. 2-((1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-(메틸-d_3)피리미딘-5-카르복사미드 (146)**

[2946] 백색 고체인 화합물 **146**(9.9mg, 40% 수율)은 **2d**(20mg, 0.05mmol) 및 1-시클로프로필-1H-피라졸-3-아민(13mg, 0.11mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 2**의 **단계 4**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 2.92 min, m/z $(M+H)^+$ = 464.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.79 (s, 1H), 9.91-9.84 (m, 1H), 8.86-8.80 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.53-6.39 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.66-3.60 (m, 1H), 1.01-0.92 (m, 4H).

[2947] **실시예 147**

[2948] 

[2949] **단계 1. (E)-1-(2,4-디브로모-6-플루오로-3-메톡시벤질리덴)-2-에틸히드라진 염산염 (147a)**

[2950] EtOH(10mL) 중의 **142c**(108mg, 0.35mmol)의 용액에 에틸히드라진 염산염(43mg, 0.45mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 10/1)로 정제하여 화합물 **147a**(104mg, 77% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.67 min, m/z $(M+H)^+$ = 352.9.

[2951] **단계 2. 6-브로모-1-에틸-4-플루오로-7-메톡시-1H-인다졸 (147b)**

[2952] DMF(5mL) 중의 **147a**(240mg, 0.61mmol)의 용액에 CuI(13mg, 0.07mmol) 및 K_2CO_3(260mg, 1.88mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그 다음 혼합물을 실온으로 냉각되도록 허용하고, 물(10mL)로 켄칭하고, EtOAc(10mL*3)로 추출하였다. 유기층을 합치고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 농축

시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(PE/EA = 8/1)로 정제하여 화합물 **147b**(95mg, 57% 수율)를 담황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.70 min, m/z $(M+H)^+$ = 273.0.

[2953] **단계 3. *Tert*-부틸(1-에틸-4-플루오로-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)카르바메이트 (147c)**

[2954] 무수 1,4-디옥산(5mL) 중의 **147b**(95mg, 0.35mmol) 및 *tert*-부틸 카르바메이트(54mg, 0.46mmol)의 용액에 $Pd_2(dba)_3$(16mg, 0.02mmol), XantPhos(24mg, 0.04mmol) 및 Cs_2CO_3(230mg, 0.70mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 실온으로 냉각되도록 허용하였다. 고체를 여과하여 제거하고, 여과액을 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(PE/EA = 6/1)로 정제하여 화합물 **147c**(83mg, 77% 수율)를 담황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.71 min, m/z $(M+H)^+$ = 310.2.

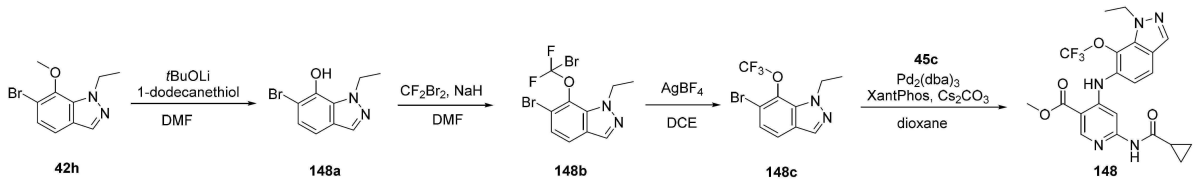
[2955] **단계 4. 1-에틸-4-플루오로-7-메톡시-1H-인다졸-6-아민 염산염 (147d)**

[2956] 1,4-디옥산(1mL) 중의 **147c**(83mg, 0.27mmol)의 용액에 HCl/1,4-디옥산(4M, 1.5mL, 6mmol)을 첨가하였다. 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 용매를 제거하여 화합물 **147d**(60mg, 90% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.14 min, m/z $(M+H)^+$ = 210.1.

[2957] **단계 5. 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-에틸-4-플루오로-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (147)**

[2958] 1,4-디옥산(2mL) 중의 **147d**(83mg, 0.34mmol) 및 **44d**(80mg, 0.31mmol)의 용액에 pTSA(86mg, 0.5mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 85℃에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 용매를 제거하고 잔류물을 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 화합물 **147**(7.0mg, 4.8% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.26 min, m/z $(M+H)^+$ = 430.3. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.39 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.61 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.81 (s, 1H), 1.45 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H), 0.90-0.80 (m, 4H).

[2959] **실시예 148**



[2960]

[2961] **단계 1. 6-브로모-1-에틸-1H-인다졸-7-올 (148a)**

[2962] DMF(5mL) 중의 화합물 **42h**(0.5g, 1.96mmol) 및 1-도데칸티올(845mg, 4.17mmol)의 교반 용액에 t-BuOLi(343mg, 4.28mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물(20mL)로 켄칭하였다. 2N HCl 수용액을 사용하여 pH를 5로 조정하고 EtOAc(13mL*3)로 추출하였다. 유기층을 합치고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(PE/EA = 10/1)로 정제하여 화합물 **148a**(0.45g, 95% 수율)를 담황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.62 min, m/z $(M+H)^+$ = 241.0.

[2963] **단계 2. 6-브로모-7-(브로모디플루오로메톡시)-1-에틸-1H-인다졸(148b)**

[2964] DMF(5mL) 중의 **148a**(0.45g, 1.87mmol)의 용액에 NaH(247mg, 6.17mmol, 광유 중 60%)를 0℃에서 첨가하였다. 실온에서 0.5시간 동안 교반한 후, 디브로모디플루오로메탄(3.92g, 18.6mmol)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 그 다음, 물(20mL)로 켄칭하고 EtOAc(15mL*3)로 추출하였다. 유기층을 합치고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(PE/EA = 15/1)로 정제하여 화합물 **148b**(0.60g, 87% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 5.11 min, m/z $(M+H)^+$ = 369.0.

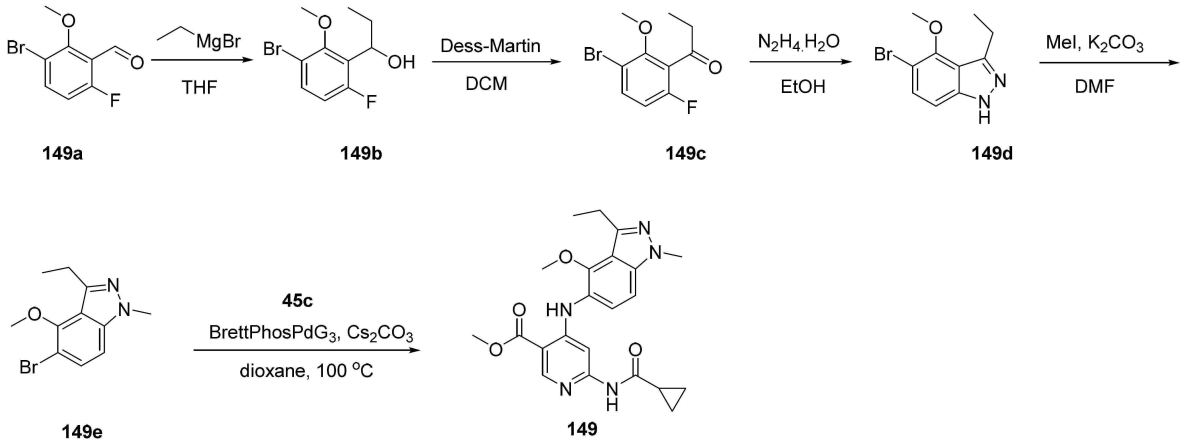
[2965] **단계 3. 6-브로모-1-에틸-7-(트리플루오로메톡시)-1H-인다졸 (148c)**

[2966] DCE(10mL) 중의 **148b**(0.6g, 1.62mmol)의 용액에 AgBF4(1.1g, 5.64mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 질소 분위기 하에 65℃에서 4시간 동안 교반하였다. 그 다음 이를 물(10mL)로 켄칭하고 DCM(20mL*3)으로 추출하였다. 유기층을 합치고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(PE/EA = 9/1)로 정제하여 화합물 **148c**(428mg, 77% 수율)를 암황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 5.15 min, m/z $(M+H)^+$ = 309.0.

[2967] **단계 4. 메틸 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-에틸-7-(트리플루오로메톡시)-1H-인다졸-6-일)아미노)니코티네이트 (148)**

[2968] 무수 1,4-디옥산(12mL) 중의 **148c**(407mg, 1.32mmol) 및 **45c**(312mg, 0.94mmol)의 용액에 $Pd_2(dba)_3$(65mg, 0.07mmol), XantPhos(100mg, 0.17mmol) 및 Cs_2CO_3(1.12g, 3.44mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 하에 100℃에서 8시간 동안 환류시켰다. 그 다음, 혼합물을 실온으로 냉각되도록 허용하였다. 고체를 여과하여 제거하고, 여과액을 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 화합물 **148**(83mg, 12% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.40 min, m/z $(M+H)^+$ = 464.2. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.03 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.55 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.53-1.48 (m, 1H) 1.47 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.03-0.99 (m, 2H), 0.87-0.82 (m, 2H).

[2969] **실시예 149**



[2970]

[2971] **단계 1. 1-(3-브로모-6-플루오로-2-메톡시페닐)프로판-1-올 (149b)**

[2972] 무수 THF(25mL) 중의 **149a**(2.0g, 8.58mmol)의 용액에 EtMgBr(THF에 녹인 2M, 6.5mL, 13mmol)을 질소 분위기 하에 0℃에서 적가했다. 그 다음, 혼합물을 실온까지 가온되도록 두었고, 1시간 동안 교반하고, 조심스럽게 포화 NH_4Cl(20mL)로 켄칭하였다. 층 분리 후, 수성층을 DCM(20mL*3)으로 추출하였다. 유기층을 합치고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(PE/EA = 5/1)로 정제하여 **149b**(1.11g, 49% 수율)를 무색 액체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.86 min, m/z $(M+H-18)^+$ = 245.0.

[2973] **단계 2. 1-(3-브로모-6-플루오로-2-메톡시페닐)프로판-1-온 (149c)**

[2974] DCM(15mL) 중의 **149b**(1.11g, 4.22mmol)의 용액에 Dess-Martin(2.3g, 5.42mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(PE/EA = 5/1)로 정제하여 **149c**(880mg, 80% 수율)를 무색 액체로 얻었다.

[2975] **단계 3. 5-브로모-3-에틸-4-메톡시-1H-인다졸 (149d)**

[2976] EtOH(15mL) 중의 **149c**(880mg, 3.37mmol) 및 히드라진 수화물(6mL, H_2O 중 80%)의 용액을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 용액을 실온으로 냉각하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래

피(PE/EA = 7/1)로 정제하여 **149d**(215mg, 25% 수율)를 담황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.94 min, m/z $(M+H)^+$ = 255.0.

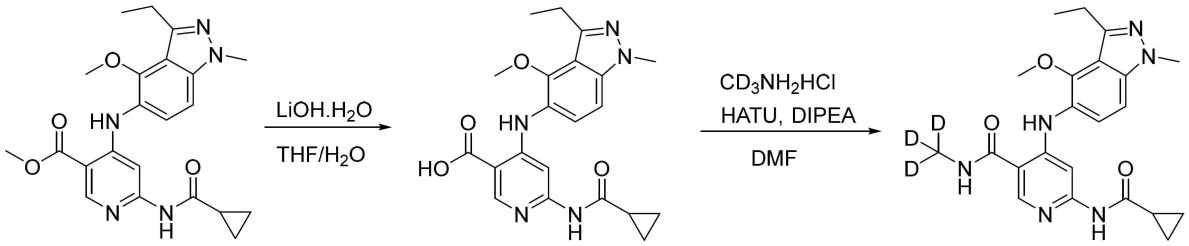
[2977] **단계 4. 5-브로모-3-에틸-4-메톡시-1-메틸-1H-인다졸 (149e)**

[2978] DMF(6mL) 중의 **149d**(215mg, 0.84mmol) 및 K_2CO_3(242mg, 1.75mmol)의 교반된 혼합물에 MeI(136mg, 0.95mmol)를 첨가하였다. 70℃에서 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 물(15mL)로 켄칭하고, EA(12mL*3)로 추출하고, 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(PE/EA = 7/1)로 정제하여 **149e**(144mg, 64% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.48 min, m/z $(M+H)^+$ = 269.0.

[2979] **단계 5. 메틸 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((3-에틸-4-메톡시-1-메틸-1H-인다졸-5-일)아미노)니코티네이트 (149)**

[2980] 무수 1,4-디옥산(12mL) 중의 **149e**(144mg, 0.53mmol) 및 **45c**(133mg, 0.40mmol)의 용액에 BrettPhos Pd G3(63mg, 0.07mmol) 및 Cs_2CO_3(486mg, 1.49mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 환류시켰다. 그 다음, 혼합물을 실온으로 냉각되도록 허용하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 분취용 HPLC (방법 E)로 정제하여 화합물 **149**(25mg, 11% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.50 min, m/z $(M+H)^+$ = 424.3. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.60 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.13 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.50-1.44 (m, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.01-0.97 (m, 2H), 0.84-0.80 (m, 2H).

[2981] **실시예 150**

[2982] 

149 **150a** **150**

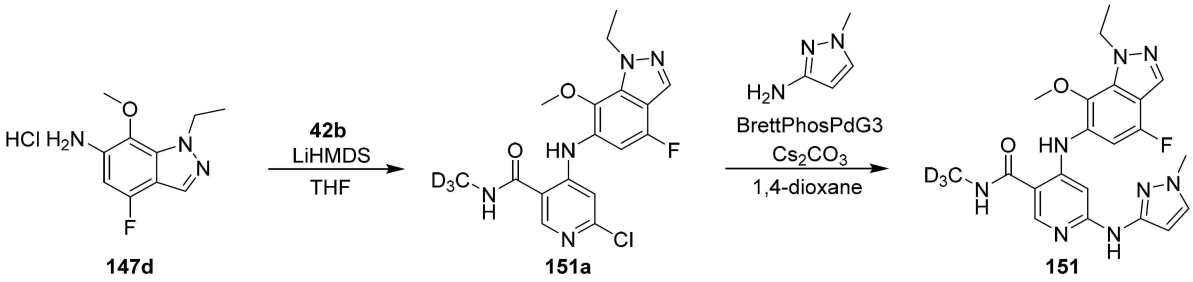
[2983] **단계 1. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((3-에틸-4-메톡시-1-메틸-1H-인다졸-5-일)아미노)니코틴산 (150a)**

[2984] THF(0.8mL) 및 H_2O(0.2mL) 중의 **149**(22mg, 0.05mmol)의 용액에 LiOH.H_2O(52mg, 1.24mmol)를 첨가하고, 혼합물을 65℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그 다음, 실온으로 냉각시키고 2N HCl 수용액을 사용하여 pH를 5로 조정하였다. 산성화된 용액을 DCM/MeOH = 6:1(3mL*7)로 추출하고 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 그 다음 농축하여 조 생성물 **150a**(15mg, 71% 수율)를 담황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.64 min, m/z $(M+H)^+$ = 410.3.

[2985] **단계 2. 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((3-에틸-4-메톡시-1-메틸-1H-인다졸-5-일)아미노)-N-(메틸-d)니코틴아미드 (150)**

[2986] DMF(1mL) 중의 **150a**(15mg, 0.04mmol) 및 HATU(15mg, 0.04mmol)의 용액에 DIPEA(18mg, 0.14mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분 동안 교반한 후, 메틸-d_3-아민 염산염(5.4mg, 0.08mmol)을 첨가하고 최종 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 여과하고 여과액을 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 화합물 **150**(4.2mg, 27% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.83 min, m/z $(M+H)^+$ = 426.3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.94 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.03 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.49-1.43 (m, 1H), 1.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.01-0.97 (m, 2H), 0.83-0.78 (m, 2H).

[2987] 실시예 151



[2988]

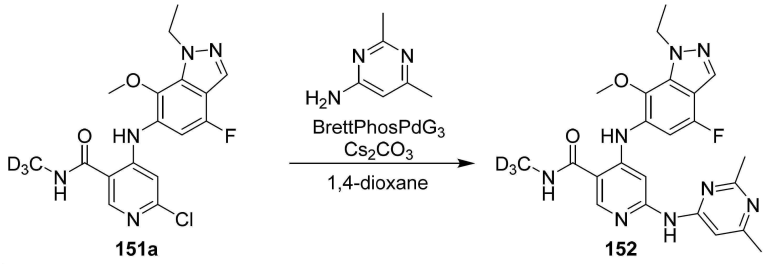
[2989] 단계 1. 6-클로로-4-((1-에틸-4-플루오로-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드 (151a)

[2990] THF(5mL) 중 **147d**(280mg, 1.14mmol), **42b**(237mg, 1.14mmol)의 혼합물에 LiHMDS(9.12mL, THF 중 1 M)를 -60℃에서 첨가하였다. 20℃에서 20분 동안 교반한 후, 반응물을 얼음물(5mL)로 켄칭하고 유기층을 진공 하에 제거하였다. 형성된 고체를 여과로 수집하고 건조하여 표제 화합물 **151a**(340mg, 81% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.71 min, m/z $(M+H)^+$ = 381.1.

[2991] 단계 2. 4-((1-에틸-4-플루오로-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)니코틴아미드 (151)

[2992] 무수 디옥산(1mL) 중의 **151a**(22mg, 0.058mmol), 1-메틸-1H-피라졸-3-아민(11mg, 0.16mmol), BrettPhos Pd G3(26mg, 0.028mmol), Cs_2CO_3(38mg, 0.12mmol)을 N_2 하에서 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각하고, 농축하고, 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여 화합물 **151**(6mg, 24% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 3.43 min, m/z $(M+H)^+$ = 442.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.13 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.55 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 1.42 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[2993] 실시예 152

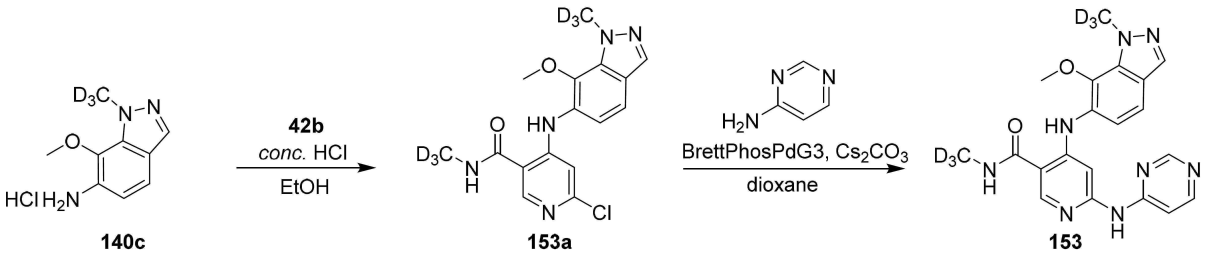


[2994]

[2995] 단계 1. 6-((2,6-디메틸피리미딘-4-일)아미노)-4-((1-에틸-4-플루오로-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드 (152)

[2996] 무수 디옥산(1mL) 중의 **151a**(36mg, 0.095mmol), 2,6-디메틸피리미딘-4-아민(23mg, 0.19mmol), BrettPhos Pd G3(34mg, 0.038mmol), Cs_2CO_3(62mg, 0.19mmol)의 혼합물을 N_2 하에서 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여, 표제 화합물 **152**(22mg, 50% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.60 min, m/z $(M+H)^+$ = 468.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.11-7.09 (m, 2H), 4.56 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.23 (s, 3H),1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[2997] **실시예 153**



[2998]

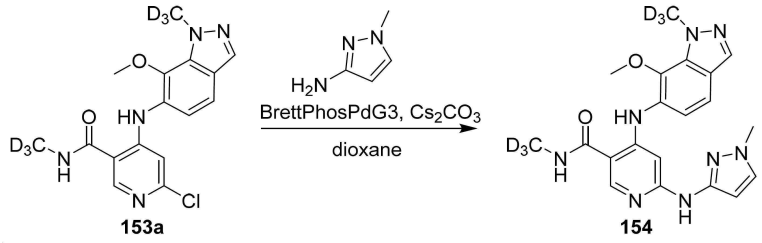
[2999] **단계 1. 6-클로로-4-((7-메톡시-1-(메틸-d_3)-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (153a)**

[3000] EtOH(1mL) 중의 **140c**(70mg, 0.32mmol), **42b**(74mg, 0.36mmol) 및 농축 HCl(1.18mg, 0.032mmol)의 혼합물을 80℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여, 표제 화합물 **153a**(100mg, 88% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 1.19 min, m/z $(M+H)^+$ = 352.2.

[3001] **단계 2. 4-((7-메톡시-1-(메틸-d_3)-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d_3)-6-(피리미딘-4-일아미노)니코틴아미드 (153)**

[3002] 무수 디옥산(1mL) 중의 **153a**(50mg, 0.14mmol), 피리미딘-4-아민(27mg, 0.28mmol), BrettPhos Pd G3(26mg, 0.028mmol) 및 Cs_2CO_3(93mg, 0.28mmol)의 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여, 표제 화합물 **153**(25mg, 42% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.23 min, m/z $(M+H)^+$ = 411.1. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.62 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H).

[3003] **실시예 154**

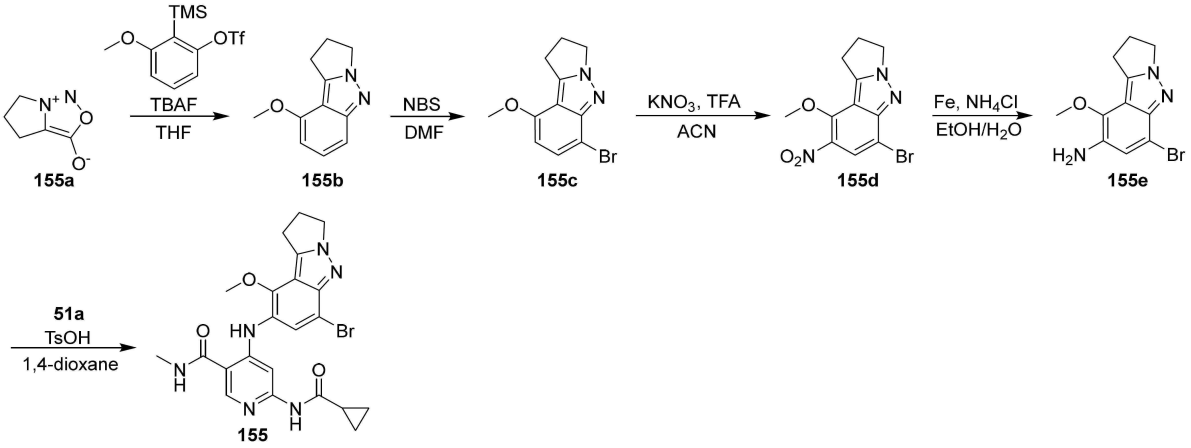


[3004]

[3005] **단계 1. 4-((7-메톡시-1-(메틸-d_3)-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d_3)-6-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)니코틴아미드 (154)**

[3006] 무수 디옥산(1mL) 중의 **153a**(50mg, 0.14mmol), 피리미딘-4-아민(28mg, 0.28mmol), BrettPhos Pd G3(26mg, 0.028mmol) 및 Cs_2CO_3(93mg, 0.28mmol)의 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여, 표제 화합물 **154**(20mg, 34% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.49 min, m/z $(M+H)^+$ = 413.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.57 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.63 (s, 3H).

[3007] **실시예 155**



[3008]

[3009] **단계 1. 9-메톡시-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-b]인다졸 (155b)**

[3010] THF(20mL) 중의 **155a**(2.30g, 18.27mmol) 및 (3-메톡시-2-트리메틸실릴-페닐)트리플루오로메탄술포네이트(5g, 15.23mmol)의 용액에 TBAF(6.37g, 24.36mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 혼합물을 포화 $NaHCO_3$(20mL)에 붓고 EtOAc(20mL*2)로 추출하였다. 분리된 유기층을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 3/1)로 정제하여, 표제 화합물 **155b**(1.5g, 52% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.17 min, m/z $(M+H)^+$ = 189.1.

[3011] **단계 2. 6-브로모-9-메톡시-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-b]인다졸 (155c)**

[3012] DMF(5mL) 중의 **155b**(450mg, 2.39mmol)의 용액에 NBS(426mg, 2.39mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 5℃에서 30분 동안 교반한 후, 혼합물을 얼음물(10mL)에 붓고 형성된 고체를 여과하였다. 필터 케이크를 건조시켜 표제 화합물 **155c**(600mg, 94% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.83-2.76 (m, 2H).

[3013] **단계 3. 6-브로모-9-메톡시-8-니트로-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-b]인다졸 (155d)**

[3014] ACN(8mL) 중의 **155c**(200mg, 0.75mmol)의 혼합물에 TFA(2mL)에 이어서 KNO_3(76mg, 0.75mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 50℃에서 3시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 Na_2CO_3(10mL)로 pH를 8~9로 조절하고 EtOAc (20mL*2)로 추출하였다. 합한 유기상을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 100/1)로 정제하여, 표제 화합물 **155d**(150mg, 64% 수율)를 황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (s, 1H), 4.60 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.87-2.84 (m, 2H).

[3015] **단계 4. 6-브로모-9-메톡시-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-b]인다졸-8-아민(155e)**

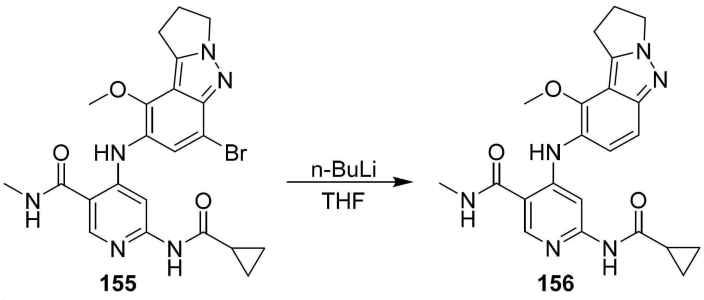
[3016] EtOH(5mL) 및 H_2O(2.5mL) 중 **155d**(110mg, 0.35mmol), Fe(98mg, 1.76mmol) 및 NH_4Cl(189mg, 3.52mmol)의 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 MeOH(10mL)로 세척하였다. 여과액을 농축하고 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 100/1)로 정제하여, 표제 화합물 **155e**(32mg, 32% 수율)를 황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.28 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.18 (t, *J* =7.2 Hz, 2H), 2.70-2.67 (m, 2H).

[3017] **단계 5. 4-((6-브로모-9-메톡시-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-b]인다졸-8-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-메틸니코틴아미드 (155)**

[3018] 화합물 **155**(30mg, 63% 수율)는 **155e**(27mg, 0.96mmol) 및 **51a**(27mg, 0.11mmol)를 출발 물질로 하여 **실시예 51**의 **단계 6**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.23 min, m/z $(M+H)^+$ = 499.0. ^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.42 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.27-3.25 (m, 2H), 2.79 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.76-2.68 (m, 2H), 2.02-1.97 (m, 1H), 0.83-0.74 (m, 4H).

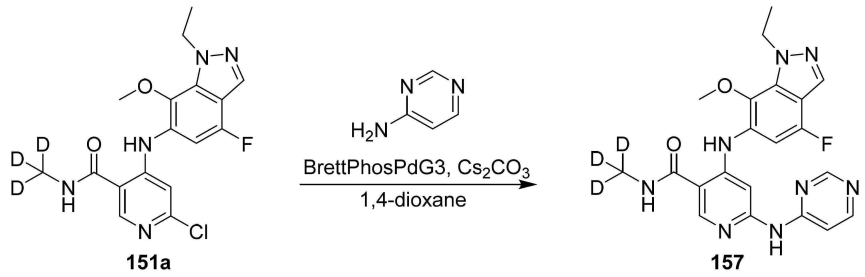
[3019] **실시예 156**

[3020] 

[3021] **단계 1. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((9-메톡시-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-b]인다졸-8-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드 (156)**

[3022] THF(0.5mL) 중의 **155**(22mg, 0.044mmol)의 혼합물에 n-BuLi(1.76mL, 4.4mmol, THF 중 2.5M)를 -60℃에서 첨가하였다. 실온에서 10분 동안 교반한 후, 반응을 H_2O(2mL)로 0℃에서 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(5mL*2)로 추출하였다. 합한 유기상을 농축하고 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여, 표제 화합물 **156**(4.4mg, 24% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 3.40 min, m/z $(M+H)^+$ = 421.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.53 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.19 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.79 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.71-2.65 (m, 2H), 1.99-1.94 (m, 1H), 0.75-0.74 (m, 4H).

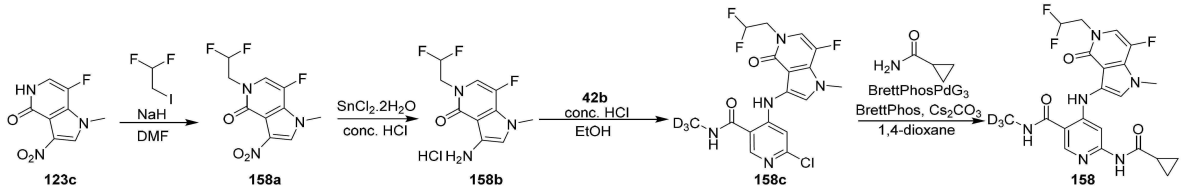
[3023] **실시예 157**

[3024] 

[3025] **단계 1. 4-((1-에틸-4-플루오로-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-(피리미딘-4-일아미노)니코틴아미드 (157)**

[3026] 무수 1,4-디옥산(1mL) 중의 **151a**(50mg, 0.13mmol), 피리미딘-4-아민(25mg, 0.26mmol), BrettPhos Pd G3(24mg, 0.03mmol) 및 Cs_2CO_3(86mg, 0.26mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여 **157**(25mg, 43% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.60 min, m/z $(M+H)^+$ = 440.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.71 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.42 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.74 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.12 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.58 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[3027] **실시예 158**

[3028] 

[3029] **단계 1. 5-(2,2-디플루오로에틸)-7-플루오로-1-메틸-3-니트로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 (158a)**

[3030] 황색 고체인 화합물 **158a**(200mg, 61% 수율)는 **123c**(250mg, 1.18mmol) 및 1,1-디플루오로-2- 요오도에탄(341mg, 1.78mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 125**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.21 min, m/z $(M+H)^+$ = 276.0.

[3032] **단계 2. 3-아미노-5-(2,2-디플루오로에틸)-7-플루오로-1-메틸-1,5-디히드로-4H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 염산염 (158b)**

[3033] 황색 고체인 화합물 **158b**(60mg, 29% 수율)는 **158a**(200mg, 0.72mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 123**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.27 min, m/z $(M+H)^+$ = 246.1.

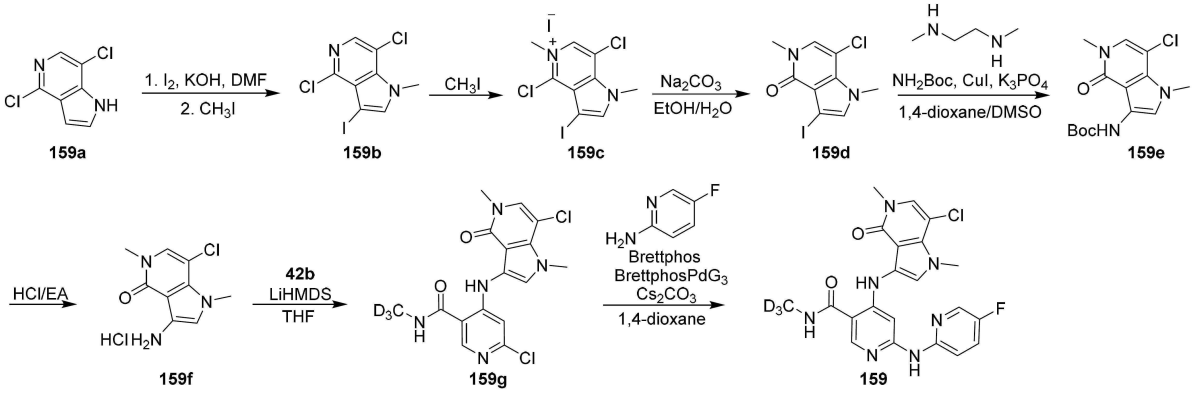
[3034] **단계 3. 6-클로로-4-((5-(2,2-디플루오로에틸)-7-플루오로-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘--3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (158c)**

[3035] 백색 고체인 화합물 **158c**(60mg, 68% 수율)는 **158b**(60mg, 0.21mmol) 및 **42b**(53mg, 0.26mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 98**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.97 min, m/z $(M+H)^+$ = 417.0.

[3036] **단계 4. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-(2,2-디플루오로에틸)-7-플루오로-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (158)**

[3037] 황색 고체인 화합물 **158**(10mg, 15% 수율)은 **158c**(30mg, 0.14mmol) 및 시클로프로판카르복사미드(61mg, 0.72mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 49**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.22 min, m/z $(M+H)^+$ = 466.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.90 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.27 (t, J = 15.6 Hz, 1H), 4.30-4.27 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.04-1.98 (m, 1H), 0.83-0.79 (m, 4H).

[3038] **실시예 159**

[3039] 

[3040] **단계 1. 4,7-디클로로-3-요오도-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (159b)**

[3041] DMF(5mL) 중의 **159a**(836mg, 2.67mmol) 및 KOH(299mg, 5.34mmol)의 혼합물에 CH_3I(569mg, 4.01mmol)를 첨가하였

다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고 여과하였다. 필터 케이크를 건조시켜 **159b**(460mg, 53% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (s, 1H), 7.04 (s,1H), 4.10 (s, 3H).

[3042] **단계 2. 4,7-다이클로로-3-요오도-1,5-다이메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-5-이움 이황화물 (159c)**

[3043] CH_3I(15mL) 중의 **159b**(680mg, 2.08mmol)의 혼합물을 80℃에서 5시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 감압 하에 농축하여 **159c**(711mg, 주어진 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.36 min, m/z M^+ = 341.0.

[3044] **단계 3. 7-클로로-3-요오도-1,5-디메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 (159d)**

[3045] EtOH/H_2O(1mL/1mL) 중의 **159c**(100mg, 0.29mmol) 및 Na_2CO_3(93mg, 0.88mmol)의 용액을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(25mL)로 희석하고 EtOAc(20mL*2)로 추출하였다. 유기상을 감압 하에 농축하여 **159d**(43mg, 99% 수율)를 황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.59 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.39 (s, 3H).

[3046] **단계 4. *Tert*-부틸(7-클로로-1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)카르바메이트 (159e)**

[3047] 갈색 고체인 화합물 **159e**(208mg, 61% 수율)는 **159d**(350mg, 1.09mmol) 및 *tert*-부틸 카르바메이트(636mg, 5.43mmol)을 출발물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 4**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

[3049] **단계 5. 3-아미노-7-클로로-1,5-디메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 염산염 (159f)**

[3050] 백색 고체인 화합물 **159f**(148mg, 93% 수율)는 **159e**(200mg, 0.64mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.85 min, m/z $(M+H)^+$ = 212.2.

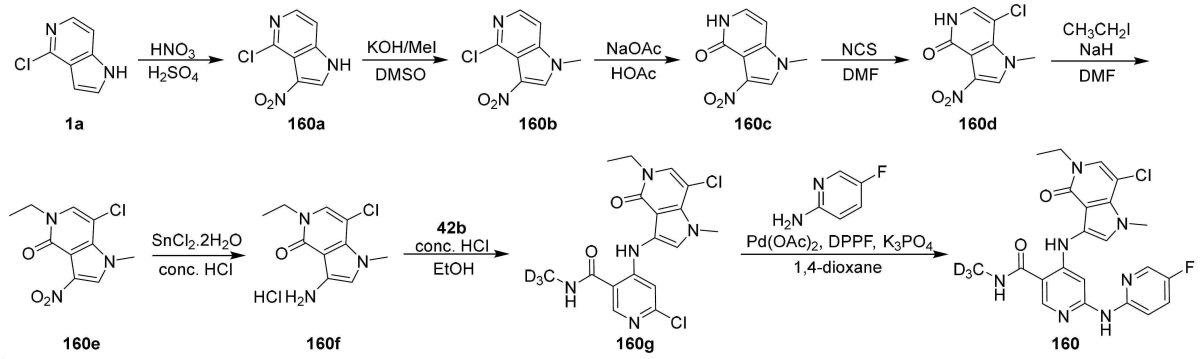
[3051] **단계 6. 6-클로로-4-((7-클로로-1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (159g)**

[3052] 갈색 고체인 화합물 **159g**(130mg, 94% 수율)는 **159f**(90mg, 0.36mmol) 및 **42b**(75mg, 0.36mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 50**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.42 min, m/z $(M+H)^+$ = 383.1.

[3053] **단계 7. 4-((7-클로로-1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (159)**

[3054] 백색 고체인 화합물 **159**(13mg, 21% 수율)는 **159g**(100mg, 0.26mmol) 및 5-플루오로피리딘-2-아민(35mg, 0.31mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 49**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.37 min, m/z $(M+H)^+$ = 459.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.27-8.26 (m, 2H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.43 (s, 3H).

[3055] **실시예 160**



[3056]

[3057] **단계 1. 4-클로로-3-니트로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (160a)**

[3058] 백색 고체인 화합물 **160a**(11g, 85% 수율)는 **1a**(10g, 65.5mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 123**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.17 (brs, 1H), 8.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 5.6 Hz, 1H).

[3059] **단계 2. 4-클로로-1-메틸-3-니트로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (160b)**

[3060] 황색 고체인 화합물 **160b**(8.5g, 72% 수율)는 **160a**(11g, 55.6mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 123**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 1H), 6.28 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H).

[3061] **단계 3. 1-메틸-3-니트로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 (160c)**

[3062] 황색 고체인 화합물 **160c**(712mg, 78% 수율)는 **160b**(1g, 4.73mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 123**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.24 (brs, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H).

[3063] **단계 4. 7-클로로-1-메틸-3-니트로-1,5-디히드로-4H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 (160d)**

[3064] DMF(40mL) 중의 **160c**(3.25g, 16.83mmol) 및 NCS(2.47g, 18.51mmol)의 용액을 35℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(120mL)로 희석하고 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 건조시켜 **160d**(2.9g, 76% 수율)를 황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.57 (brs, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.05 (s, 3H).

[3065] **단계 5. 7-클로로-5-에틸-1-메틸-3-니트로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 (160e)**

[3066] 황색 고체인 화합물 **160e**(1.89g, 84% 수율)는 **160d**(2.0g, 8.79mmol) 및 요오도에탄(5.48g, 35.15mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 125**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.93 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[3067] **단계 6. 3-아미노-7-클로로-5-에틸-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 염산염 (160f)**

[3068] 황색 고체인 화합물 **160f**(1.85g, 92% 수율)는 **160e**(1.95g, 7.63mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 123**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.21 min, m/z $(M+H)^+$ = 226.1.

[3069] **단계 7. 6-클로로-4-((7-클로로-5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드(160g)**

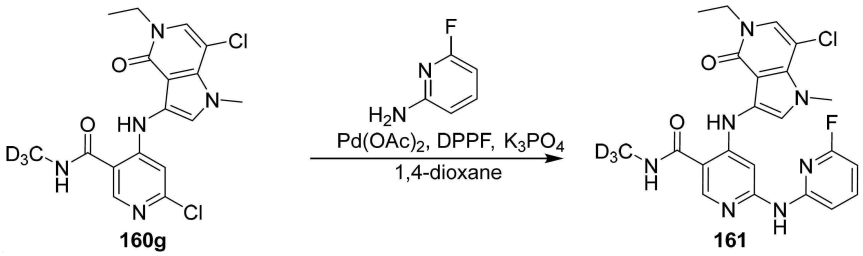
[3070] 황색 고체인 화합물 **160g**(1.84g, 66% 수율)은 **160f**(1.85g, 7.06mmol) 및 **42b**(1.47g, 7.06mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 98**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.44 min, m/z

$(M+H)^+$ = 397.1.

[3071] **단계 8. 4-((7-클로로-5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (160)**

[3072] 디옥산(1mL) 중의 **160g**(50mg, 0.13mmol), 5-플루오로피리딘-2-아민(17mg, 0.15mmol) $Pd(OAc)_2$(3mg, 12.59umol), DPPF(2mg, 25.17umol) 및 K_3PO_4(27mg, 0.13mmol)의 혼합물을 16시간 동안 100℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 농축하고 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여 **160**(15mg, 25% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.10 min, m/z $(M+H)^+$ = 473.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.27-8.25 (m, 2H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.94 (q, J = 7.2 Hz, 2H),1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[3073] **실시예 161**

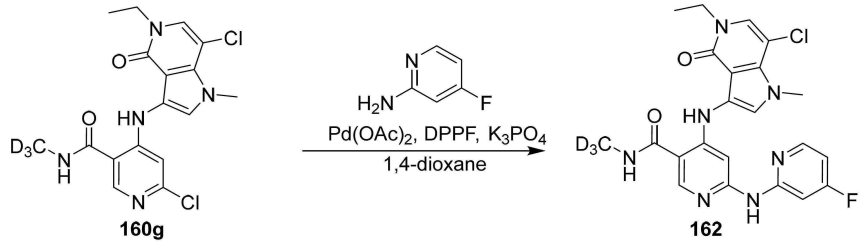


[3074]

[3075] **단계 1. 4-((7-클로로-5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-((6-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (161)**

[3076] 갈색 고체인 화합물 **161**(12mg, 10% 수율)은 **160g**(100mg, 0.25mmol) 및 6-플루오로피리딘-2-아민(34mg, 0.30mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 160**의 **단계 8**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.63 min, m/z $(M+H)^+$ = 473.0. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) 11.14 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.44 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.60 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.95 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[3077] **실시예 162**

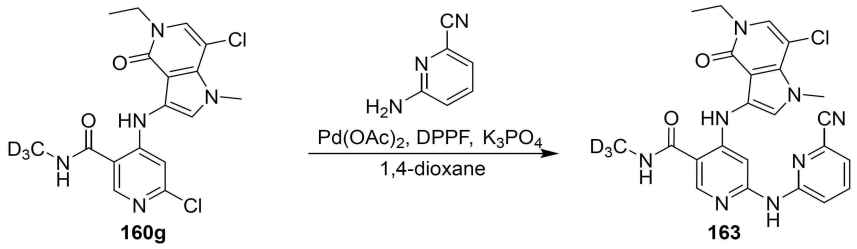


[3078]

[3079] **단계 1. 4-((7-클로로-5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-((4-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (162)**

[3080] 갈색 고체인 화합물 **162**(25mg, 21% 수율)는 **160g**(100mg, 0.25mmol) 및 4-플루오로피리딘-2-아민(37mg, 0.33mmol)을 출발 물질로 사용하여, **실시예 160**의 **단계 8**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.08 min, m/z $(M+H)^+$ = 473.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.32-8.28 (m, 2H), 7.73 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.85-6.82 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.93 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[3081] **실시예 163**

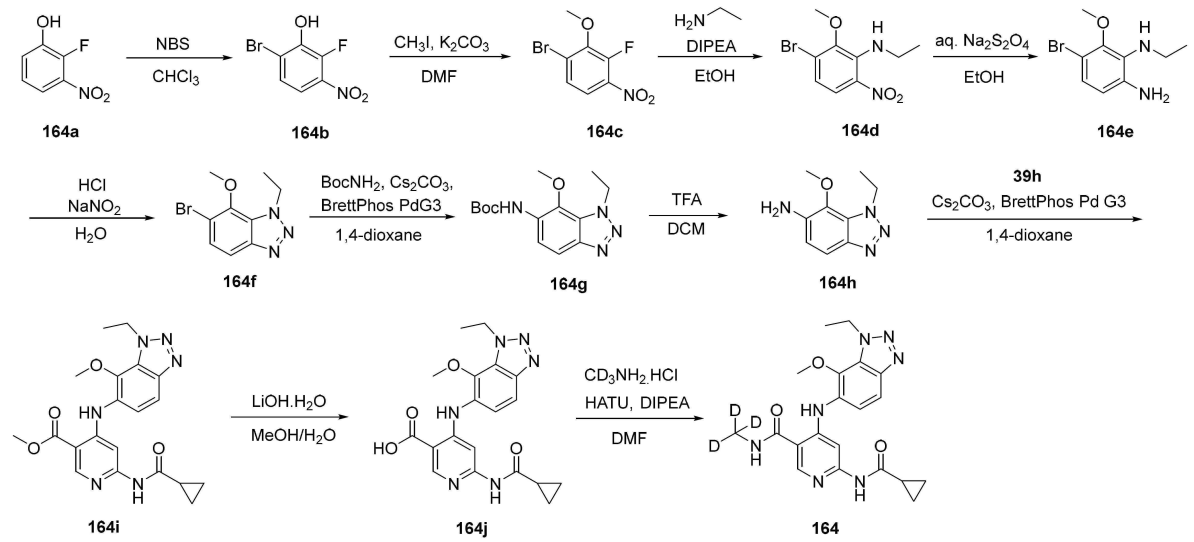


[3082]

[3083] **단계 1. 4-((7-클로로-5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-((6-시아노피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드(163)**

[3084] 백색 고체인 화합물 **163**(1.5mg, 1% 수율)은 **160g**(100mg, 0.25mmol) 및 6-아미노피콜리노니트릴(36mg, 0.30mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 160**의 **단계 8**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.50 min, m/z $(M+H)^+$ = 480.1. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.93-7.84 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.91 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[3085] **실시예 164**



[3086]

[3087] **단계 1. 6-브로모-2-플루오로-3-니트로-페놀 (164b)**

[3088] $CHCl_3$(5mL) 중의 **164a**(300mg, 1.91mmol), NBS(340mg, 1.91mmol)의 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 황색 용액이 형성되었다. 반응 혼합물을 물(40mL)로 희석하고 DCM(30mL*3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE 중 EA는 10-30%)로 정제하여 **164b**(300mg, 48% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.44 min, m/z $(M+H)^+$ = 235.9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.60 (brs, 1H), 7.60 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 9.2 Hz, 6.8 Hz, 1H).

[3089] **단계 2. 1-브로모-3-플루오로-2-메톡시-4-니트로-벤젠 (164c)**

[3090] DMF(15mL) 중의 **164b**(1.10g, 4.66mmol), CH_3I(860mg, 6.06mmol) 및 K_2CO_3(837mg, 6.06mmol)의 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 황색 현탁액이 형성되었다. 반응 혼합물을 물(40mL)로 희석하고 EtOAc(40mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(40mL*3), 염수(40mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(PE 중 EtOAc는 0-10%임)로 정제하여 **164c**(746mg, 64% 수율)를 황색 고체로

얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 5.03 min, m/z $[M-H]^-$ = 248.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68 (dd, J = 9.2 Hz, 7.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H) , 4.04 (d, J = 1.6 Hz, 3H).

[3091] **단계 3. 3-브로모-N-에틸-2-메톡시-6-니트로-아닐린 (164d)**

[3092] 에탄올(10mL) 중의 **164c**(550mg, 2.20mmol), DIPEA(569mg, 4.40mmol) 및 에탄아민(1.32mL, 2.64mmol, THF 중 2.0M)의 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 백색 현탁액이 형성되었다. 반응 혼합물을 물(40mL)로 희석하고 EtOAc(40mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(40mL*3) 및 염수(40mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(PE 중 EtOAc는 0-10%임)로 정제하여 **164d**(600mg, 99% 수율)를 주황색 오일로 얻었다. LCMS (방법 4) t_R = 4.82 min, m/z $(M+H)^+$ = 275.0.

[3093] **단계 4. 5-브로모-N1-에틸-6-메톡시벤젠-1,2-디아민 (164e)**

[3094] 에탄올(10mL) 중의 **164d**(600mg, 2.18mmol)의 용액에 수성 $Na_2S_2O_4$(8.55mL, 8.55mmol, 1M)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 10분 동안 교반하였다. 백색 현탁액이 형성되었다. 반응 혼합물을 물(50mL)로 희석하고 EtOAc(30mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 MeOH는 0-10%임)로 정제하여 **164e**(248mg, 35% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. LCMS (방법 4) t_R = 2.23 min, m/z $(M+H)^+$ = 247.0.

[3095] **단계 5. 6-브로모-1-에틸-7-메톡시-벤조트리아졸 (164f)**

[3096] HCl(0.2 M, 12.24mL) 중의 $NaNO_2$(84mg, 1.22mmol)의 혼합물에 HCl(0.2 M, 12mL) 중의 **164e**(200mg, 0.816mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0-5℃에서 2시간 동안 교반하였다. 갈색 현탁액이 형성되었다. 반응 혼합물을 물(30mL)로 희석하고, NaOH(2 M)를 사용하여 pH를 12로 조정하고, EtOAc(40mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(40mL*3), 염수(40mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(PE 중 EtOAc는 10-30%임)로 정제하여 **164f**(164mg, 78% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LCMS (방법 4) t_R = 3.94 min, m/z $(M+H)^+$ = 257.0. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.81 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 1.63 (t, J = 7.2 Hz, 3 H).

[3097] **단계 6. *Tert*-부틸N-(3-에틸-4-메톡시-벤조트리아졸-5-일)카르바메이트 (164g)**

[3098] 디옥산(1mL) 중의 **164f**(150mg, 0.585mmol), *tert*-부틸 카르바메이트(103mg, 0.878mmol), BrettPhos Pd G3(53mg, 0.058mmol) 및 Cs_2CO_3(477mg, 1.46mmol)의 용액을 탈기하고 질소로 3회 퍼지하였다. 생성된 혼합물을 N_2 분위기 하에 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 흑색 현탁액이 형성되었다. 반응 혼합물을 EtOAc(50mL)로 희석하고 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하여 황색 오일을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(PE 중 EtOAc는 10-50%)로 정제하여 **164g**(170mg, 99% 수율)을 황색 검으로 생성하였다. LCMS (방법 4) t_R = 3.95 min, m/z $(M+H)^+$ = 293.1.

[3099] **단계 7. 3-에틸-4-메톡시-벤조트리아졸-5-아민 (164h)**

[3100] DCM(3mL) 중의 **164g**(170mg, 0.581mmol)의 혼합물에 TFA(740mg, 6.49mmol, 0.5mL)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0-10℃에서 1시간 동안 교반하였다. 황색 용액이 형성되었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 수성 Na_2CO_3로 염기화된 H_2O(20mL)로 희석하고, EtOAc(20mL*3)로 추출하고, 염수(20mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래프(PE 중 EA는 10-30%)로 정제하여 **164h**(110mg, 98% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LCMS (방법 4) t_R = 2.08 min, m/z $(M+H)^+$ = 193.0. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.74 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.00 (brs, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.61 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[3101] **단계 8. 메틸 6-(시클로프로판카보닐아미노)-4-[(3-에틸-4-메톡시-벤조트리아졸-5-일)아미노]피리딘-3-카복실레이트 (164i)**

[3102] 디옥산(3mL)에 중의 **164h**(60mg, 0.312mmol), **39h**(79mg, 0.312mmol), BrettPhos(33mg, 0.062mmol), Cs_2CO_3(254mg, 0.78mmol) 및 BrettPhos Pd G3(28mg, 0.031mmol)의 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 갈색 용액이 형성되었다. 반응 혼합물을 EtOAc(50mL)로 희석하고 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하고 분취용 TLC(DCM/MeOH = 10/1)로 정제하여 **164i**(110mg, 85% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LCMS (방법 4) t_R = 3.36 min, m/z $(M+H)^+$ = 411.2.

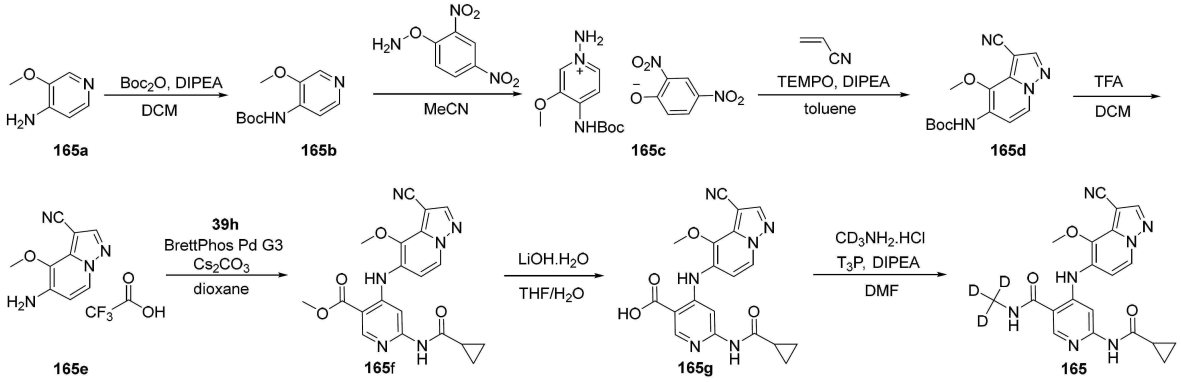
[3103] **단계 9. 6-(시클로프로판카르보닐아미노)-4-[(3-에틸-4-메톡시-벤조트리아졸-5-일)아미노]피리딘-3-카르복실산 (164j)**

[3104] MeOH(6mL) 및 물(2mL)의 공용매 중의 **164i**(110mg, 0.268mmol) 및 $LiOH.H_2O$(34mg, 0.804mmol)의 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 황색 용액이 형성되었다. 혼합물을 2N HCl를 사용하여 pH = 2로 조정하였다. 반응 혼합물을 농축하고 진공에서 건조하여 **164j**(106mg, 조물질)를 황색 고체로서 얻었고, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용되었다. LCMS (방법 4) t_R = 2.51 min, m/z $(M+H)^+$ = 397.1.

[3105] **단계 10. 6-(시클로프로판카르보닐아미노)-4-[(3-에틸-4-메톡시-벤조트리아졸-5-일)아미노]-N-(트리듀테리오메틸)피리딘-3-카르복사미드 (164)**

[3106] DMF(3mL) 중의 메탄-d_3-아민 염산염(19mg, 0.268mmol), HATU(203mg, 0.535mmol) 및 **164j**(106mg, 0.267mmol), DIPEA(104mg, 0.802mmol, 0.14mL)의 혼합물를 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 백색 현탁액이 형성되었다. 반응 혼합물을 물(40mL)로 희석하고 EtOAc(40mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(40mL*3) 및 염수(40mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 **164**(1.8mg, 1.6% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LCMS (방법 4) t_R = 2.62 min, m/z $(M+H)^+$ = 413.2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.32 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.81 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.60 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.04-0.98 (m, 2H), 0.88-0.80 (m, 2H).

[3107] **실시예 165**

[3108] 

[3109] **단계 1. *Tert*-부틸(3-메톡시피리딘-4-일)카르바메이트 (165b)**

[3110] DCM(15mL) 중의 **165a**(800mg, 6.44mmol), Boc_2O(1.83g, 8.38mmol, 1.9mL) 및 DIPEA(1.67g, 12.89mmol, 2.24mL)의 용액을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 황색 용액이 형성되었다. 반응 혼합물을 농축하고 플래쉬 크로마토그래피(PE 중 EtOAc는 10-50%임)로 정제하여 **165b**(1.45g, 제공된 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.92 min, m/z $(M+H)^+$ = 225.1.

[3111] **단계 2. 1-아미노-4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-메톡시피리딘-1-ium 2,4-디니트로페놀레이트 (165c)**

[3112] MeCN(50mL) 중의 **165b**(1.45g, 6.47mmol) 및 O-(2,4-디니트로페닐)히드록실아민(1.42g, 7.11mmol)의 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 황색 용액이 형성되었다. 반응물을 농축하여 **165c**(2.73g, 조물질)를 황색 고체로 얻었고, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용되었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.66 min, m/z M^+ =

240.1.

[3113] **단계 3. 3급-부틸(3-시아노-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)카르바메이트 (165d)**

[3114] 톨루엔(1mL) 중의 **165c**(88mg, 0.208mmol), 아크릴로니트릴(27mg, 0.312mmol), TEMPO(40mg, 0.25mmol) 및 DIPEA(54mg, 0.416mmol, 73μL)의 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 흑색 용액이 형성되었다. 반응 혼합물을 물(30mL)로 희석하고 EtOAc(30mL*2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(40mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE 중 EtOAc는 10-50%임)로 정제하여 **165d**(30mg, 2단계에 걸쳐 50% 수율)를 황색 고체로 생성하였다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.02 min, m/z $(M+H)^+$ = 289.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (brs, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.56 (s, 9H).

[3115] **단계 4. 5-아미노-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보니트릴2,2,2-트리플루오로아세테이트 (165e)**

[3116] DCM(3mL) 중의 **165d**(30mg, 0.104mmol)의 혼합물에 TFA(1.49g, 13.1mmol, 1mL)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 황색 용액이 형성되었다. 반응 혼합물을 농축하고 진공에서 건조하여 **165e**(20mg, 조물질)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.97 min, m/z $(M+H)^+$ = 189.0.

[3117] **단계 5. 메틸 4-((3-시아노-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)니코티네이트 (165f)**

[3118] 디옥산(3mL) 중의 **165e**(20mg, 0.106mmol), **39h**(54mg, 0.212mmol), BrettPhos(11mg, 0.021mmol), Cs_2CO_3(104mg, 0.319mmol) 및 BrettPhos Pd G3(10mg, 0.011mmol)의 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 갈색 용액이 형성되었다. 반응 혼합물을 EtOAc(50mL)로 희석하고 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하고 분취용 TLC(DCM/MeOH = 10/1)로 정제하여 **165f**(50mg, 조물질)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.54 min, m/z $(M+H)^+$ = 407.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.08 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.83 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.77 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3H), 2.05-1.94 (m, 1H), 0.85-0.72 (m, 4H).

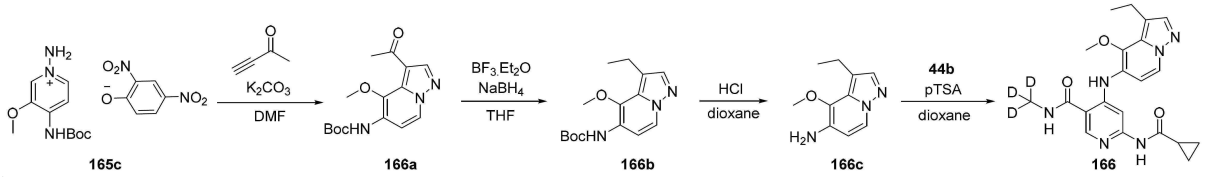
[3119] **단계 6. 4-((3-시아노-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)니코틴산 (165g)**

[3120] THF(3mL) 및 물(1mL)의 공용매 중의 **165f**(40mg, 0.098mmol) 및 $LiOH.H_2O$(9mg, 0.208mmol)의 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 황색 용액이 형성되었다. 반응 혼합물을 1 N HCl를 사용하여 pH = 2로 조정하고 진공에서 농축 및 건조시켜 황색 고체로서 **165g**(40mg, 주어진 수율)을 얻었고, 이는 추가 정제 없이 직접 다음 단계에 사용되었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.35 min, m/z $(M+H)^+$ = 393.2.

[3121] **단계 7. 4-((3-시아노-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (165)**

[3122] DMF(3mL) 중의 트리듀테리오메탄아민 염산염(13mg, 0.184mmol), **165g**(36mg, 0.092mmol), DIPEA(36mg, 0.275mmol) 및 T_3P(117mg, 0.184mmol, 130uL, EtOAc 중 50%)의 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 황색 용액이 형성되었다. 반응 혼합물을 여과하고 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 **165**(4.3mg, 11.5% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.74 min, m/z $(M+H)^+$ = 409.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.75 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.70 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.28 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3H), 2.01-1.93 (m, 1H), 0.80-0.72 (m, 4H).

[3123] **실시예 166**

[3124] 

[3125] **단계 1. *Tert*-부틸(3-아세틸-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)카르바메이트 (166a)**

[3126] DMF(10mL) 중의 **165c**(969mg, 2.29mmol)의 용액에 K_2CO_3(632mg, 4.58mmol) 및 부트-3-인-2-온(187mg, 2.75mmol)을 실온에서 첨가하였다. 그 다음 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(30mL)로 희석하고, EtOAc(20mL*3)로 추출하고, 염수(20mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 10/1 내지 1/ 1)로 정제하여 화합물 **166a**(180mg, 25% 수율)를 황색 오일로 얻었고, *tert*-부틸(3-아세틸-6-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)카르바메이트(290mg, 41% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.59 min, m/z $(M+H)^+$ = 306.2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 8.30 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 0.4 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.55 (s, 9H).

[3127] **단계 2. *Tert*-부틸(3-에틸-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)카르바메이트 (166b)**

[3128] THF(2mL) 중의 **166b**(140mg, 0.46mmol)의 용액에 BF3·Et2O(130mg, 0.92mmol) 및 $NaBH_4$(17mg, 0.46mmol)를 빙수조에서 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 MeOH(0.5mL)로 켄칭하고 농축하여 조생성물 **166b**(130mg, 97% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.45 min, m/z $(M+H)^+$ = 292.2.

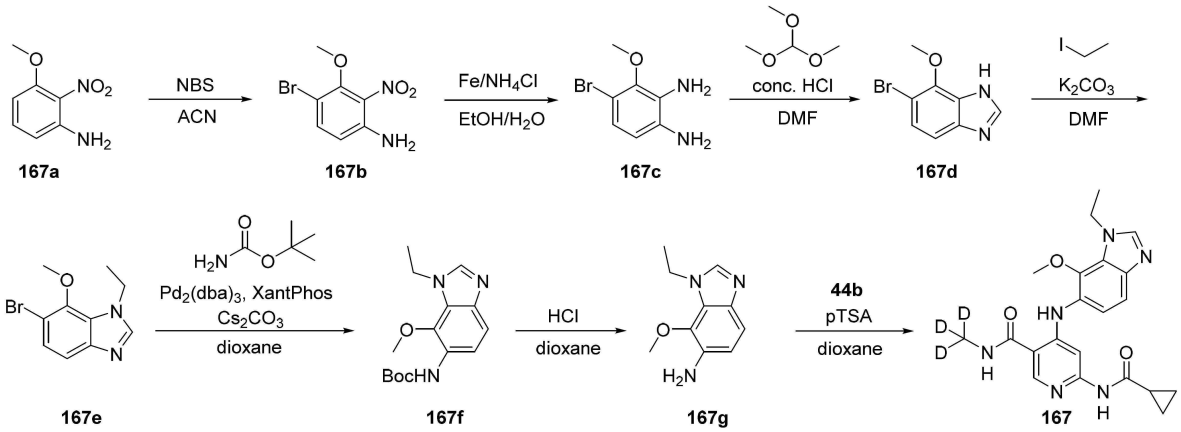
[3129] **단계 3. 3-에틸-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-아민 (166c)**

[3130] 디옥산(2mL) 중의 **166b**(130mg, 0.45mmol)의 용액에 디옥산(4M, 2mL) 중의 HCl(g)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 H_2O(20mL)로 희석하고, 수성 Na_2CO_3를 사용하여 pH를 7-9로 조정하고, EtOAc(20mL*3)로 추출하였다. 유기층을 수성 Na_2CO_3(20mL) 및 염수(20mL)로 세척하고 분리하였다. 용액을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물 **166c**(80mg, 93% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.75 min, m/z $(M+H)^+$ = 192.1.

[3131] **단계 4. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((3-에틸-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (166)**

[3132] 디옥산(2mL) 중의 **166c**(40mg, 0.21mmol), **44b**(54mg, 0.21mmol), pTSA(36mg, 0.21mmol)의 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 화합물 **166**(20mg, 23% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.96 min, m/z $(M+H)^+$ = 412.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 10.78 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.80 (s, 1 H), 6.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.81 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.97-1.95 (m, 1H), 1.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.76-0.74 (m, 4H).

[3133] 실시예 167



[3134]

[3135] 단계 1. 4-브로모-3-메톡시-2-니트로아닐린 (167b)

[3136] ACN(60mL) 중의 **167a**(4.0g, 23.79mmol)의 용액에 NBS(4.23g, 23.79mmol)를 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(100mL)로 희석하고, EtOAc(50mL*3)로 추출하고, 염수(50mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축하고, 플래시 크로마토그래피(PE/EA = 20/1 내지 1/ 1)로 정제하여 화합물 **167b**(590mg, 10% 수율) 및 6-브로모-3-메톡시-2-니트로아닐린(3.5g, 14.17mmol, 60% 수율)을 둘 다 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.82 min, m/z $(M+H)^+$ = 247.0. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.98 (s, 3H).

[3137] 단계 2. 4-브로모-3-메톡시벤젠-1,2-디아민 (167c)

[3138] H_2O(2mL) 및 EtOH(10mL) 중의 **167b**(580mg, 2.35mmol)의 용액에 Fe(656mg, 11.74mmol) 및 NH_4Cl(628mg, 11.74mmol)을 첨가한 후, 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(30mL)로 희석하고, EtOAc(30mL*3)로 추출하고, 염수(50mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하여 조 생성물 **167c**(500mg, 98% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.22 min, m/z $(M+H)^+$ = 217.0.

[3139] 단계 3. 6-브로모-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸 (167d)

[3140] DMF(5mL) 중의 **167c**(400mg, 1.85mmol)의 용액에 트리메톡시메탄(980mg, 9.24mmol, 1.01mL) 및 농축 HCl(0.1mL)을 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 H_2O(30mL)로 희석하고 pH를 7-9로 조정하고, EtOAc(30mL*3)로 추출하고, 염수(30mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하여 화합물 **167d**(300mg, 71% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.26 min, m/z $(M+H)^+$ = 227.0.

[3141] 단계 4. 6-브로모-1-에틸-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸 (167e)

[3142] DMF(3mL) 중의 **167d**(300mg, 1.32mmol)의 용액에 K_2CO_3(365mg, 2.64mmol) 및 요오도에탄(268mg, 1.72mmol)을 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(20mL)로 희석하고, EtOAc(15mL*3)로 추출하고, 염수(20mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하고, 플래시 크로마토그래피(PE/EA = 20/1 내지 1/ 2)로 정제하여 화합물 **167e**(80mg, 24% 수율) 및 5-브로모-1-에틸-4-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸(240mg, 71% 수율)을 둘 다 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.74 min, m/z $(M+H)^+$ = 255.0. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.38(d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.54 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[3143] 단계 5. *Tert*-부틸(1-에틸-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)카르바메이트 (167f)

[3144] 디옥산(1mL) 중의 **167e**(80mg, 0.31mmol), *tert*-부틸 카르바메이트(74mg, 0.63mmol), $Pd_2(dba)_3$(29mg,

0.03mmol), XantPhos(37mg, 0.62mmol), Cs_2CO_3(255mg, 0.78mmol)의 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10mL)로 희석하고, EtOAc(10mL*3)로 추출하고, 염수(20mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 10/1 내지 1/ 2)로 정제하여 화합물 **167f**(40mg, 44% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.98 min, m/z $(M+H)^+$ = 292.2.

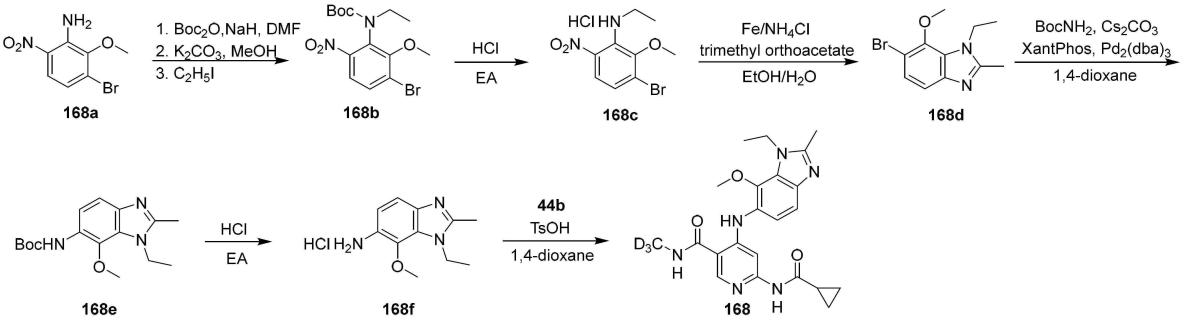
[3145] **단계 6. 1-에틸-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-6-아민 (167g)**

[3146] 디옥산(1mL) 중의 **167f**(40mg, 0.14mmol)의 용액에 HCl/디옥산(4M, 1mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 H_2O(10mL)로 희석하고, 수성 Na_2CO_3를 사용하여 pH를 7-9로 조정하고, EtOAc(10mL*3)로 추출하였다. 유기층을 수성 Na_2CO_3(10mL) 및 염수(10mL)로 세척하고 분리하였다. 용액을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물 **167g**(25mg, 80% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.07 min, m/z $(M+H)^+$ = 192.1.

[3147] **단계 7. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d)니코틴아미드 (167)**

[3148] 디옥산(1mL) 중의 **167g**(20mg, 0.13mmol), **44b**(34mg, 0.13mmol), pTSA(23mg, 0.13mmol)의 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 화합물 **167**(5.8mg, 10.8% 수율)을 담황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.50 min, m/z $(M+H)^+$ = 412.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.66 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.70 (s, 1 H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.93-1.92 (m, 1H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.73-0.68 (m, 4H).

[3149] **실시예 168**



[3150]

[3151] **단계 1. *Tert*-부틸(3-브로모-2-메톡시-6-니트로페닐)(에틸)카르바메이트 (168b)**

[3152] DMF(8mL) 중의 **168a**(1.6g, 6.48mmol, CAS 89677-51-0)의 용액에 NaH(993mg, 25.91mmol, 광유 중 순도 60%)를 0℃에서 첨가하였다. 25℃에서 30분 동안 교반한 후, 여기에 DMF(0.5mL) 중의 Boc_2O(4.24g, 19.43mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고 물(30mL)로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(50mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30mL*3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 MeOH(20mL)에 용해시키고 여기에 K_2CO_3(1.73g, 12.52mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 요오도에탄(3.03g, 19.44mmol)을 반응물에 첨가하였다. 반응물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 농축하고 잔류물을 물(30mL)로 희석하고 EtOAc(30mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 감압 하에 농축하고, 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1)로 정제하여, 표제 화합물 **168b**(780mg, 32% 수율)를 황색 오일로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.64-3.61 (m, 1H), 3.46-3.60 (m, 1H), 1.23 (s, 9H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[3153] **단계 2. 3-브로모-N-에틸-2-메톡시-6-니트로아닐린 염산염 (168c)**

[3154] HCl/EtOAc(10mL, 2 M) 중의 **168b**(780mg, 2.08mmol)의 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 **168c**(585mg, 90% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.34 min, m/z $(M+H)^+$ = 275.1.

[3155] **단계 3. 6-브로모-1-에틸-7-메톡시-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸 (168d)**

[3156] EtOH(4mL) 및 H_2O(0.8mL) 중의 **168c**(500mg, 1.82mmol), 트리메틸 오르토아세테이트(2.18g, 18.18mmol), Fe 분말(508mg, 9.09mmol) 및 NH_4Cl(583mg, 10.91mmol)의 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석하고 EtOAc(20mL*3)로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하고, 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1)로 정제하여, 표제 화합물 **168d**(300mg, 61% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.15 min, m/z $(M+H)^+$ = 269.0.

[3157] **단계 4. *Tert*-부틸(1-에틸-7-메톡시-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)카르바메이트 (168e)**

[3158] 흑색 고체인 화합물 **168e**(200mg, 59% 수율)는 **168d**(300mg, 1.11mmol) 및 *tert*-부틸 카르바메이트(196mg, 1.67mmol)을 출발물질로 하여, **실시예 51**의 **단계 4**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.75 min, m/z $(M+H)^+$ = 306.0.

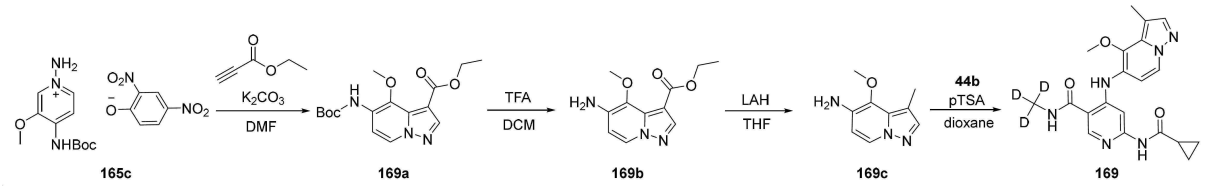
[3159] **단계 5. 1-에틸-7-메톡시-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-아민 (168f)**

[3160] HCl/EtOAc(2mL, 2M) 중의 **168e**(200mg, 0.66mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축하여 **168f**(100mg, 63% 수율)를 흑색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.85 min, m/z $(M+H)^+$ = 206.1.

[3162] **단계 6. 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (168)**

[3163] 갈색 고체인 화합물 **168**(4mg, 7% 수율)은 **168f**(43mg, 0.017mmol) 및 **44b**(25mg, 0.014mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 51**의 **단계 6**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.51 min, m/z $(M+H)^+$ = 426.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.30 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.32 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.73-0.68 (m, 4H).

[3164] **실시예 169**

[3165] 

[3166] **단계 1. 에틸 5-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (169a)**

[3167] DMF(15mL) 중의 **165c**(1.50g, 3.12mmol)의 용액에 K_2CO_3(647mg, 4.69mmol)을 첨가하고 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 에틸 프로피올레이트(460mg, 4.69mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(50mL)로 희석하고 EtOAc(20mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20mL*2)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 진공에서 증발시키고, (PE/EA=10/1)로 용리된 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 **169a**(150mg, 14%수율)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 5) t_R = 2.91 min, m/z $(M+H)^+$ = 336.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.23 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.31 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[3168] **단계 2. 에틸 5-아미노-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (169b),**

[3169] DCM(5mL) 중의 **169a**(150mg, 0.448mmol)의 용액을 0℃로 냉각하고 TFA(1mL)를 적가한 후 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 잔류물을 DCM(10mL)으로 희석하고 포화 $NaHCO_3$용액을 사용하여 pH를 8로 조정하고 DCM(10mL*3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10mL*2)로 세척하고 황산나트륨으로 건조시킨 후 진공에서 증발시켜 **169b**(70.0mg, 66% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 5) t_R = 1.40 min, m/z $(M+H)^+$ = 236.2.

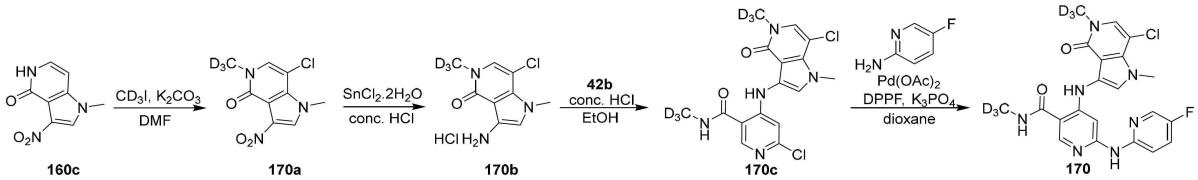
[3170] **단계 3. 4-메톡시-3-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-아민 (169c)**

[3171] THF(3mL) 중의 **169b**(70.0mg, 0.298mmol)의 용액에 $LiAlH_4$(113mg, 2.98mmol)를 N_2 하에 조금씩 첨가한 후, 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 $Na_2SO_4.10H_2O$(500mg)로 켄칭하고 여과하고, 여과액을 진공에서 증발시켜 조 생성물을 얻었다. 잔류물을 분취용 TLC(PE/EA = 1/1)로 정제하여 **169c**(30.0mg, 57% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 5) t_R = 1.82 min, m/z $(M+H)^+$ = 178.2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

[3172] **단계 4. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((4-메톡시-3-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (169)**

[3173] 디옥산(3mL) 중의 **169c**(30mg, 0.169mmol) 및 **44b**(43.4mg, 0.169mmol)의 용액에 pTSA(58.1mg, 0.338mmol)를 첨가하고 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이를 25℃로 냉각하고 분취용 TLC(DCM/MeOH = 15/1)로 정제하여 **169**(24.0mg, 36% 수율)를 회백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 6), t_R = 2.83 min, m/z $(M+H)^+$ = 398.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.01-1.94 (m, 1H), 0.77-0.75 (m, 4H).

[3174] **실시예 170**

[3175] 

[3176] **단계 1. 7-클로로-1-메틸-5-(메틸-d_3)-3-니트로-1,5-디히드로-4H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 (170a)**

[3177] DMF(2mL) 중의 **160c**(198mg, 0.87mmol), K_2CO_3(240mg, 1.74mmol) 및 CD_3I(189mg, 1.30mmol)의 혼합물을 50℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 H_2O(8mL)로 희석하고, DCM(10mL*2)으로 추출하고 염수(5mL)로 세척하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc(5mL)로 슬러리화하고 여과하였다. 필터 케이크를 건조시켜 표제 화합물 **170a**(199mg, 94% 수율)를 녹색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.12 min, m/z $(M+H)^+$ = 245.0.

[3178] **단계 2. 3-아미노-7-클로로-1-메틸-5-(메틸-d_3)-1,5-디히드로-4H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 염산염 (170b)**

[3179] 황색 고체인 화합물 **170b**(160mg, 94% 수율)는 **170a**(195mg, 0.80mmol) 및 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$(180mg, 0.80mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 123**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.18 min, m/z $(M+H)^+$ = 215.2.

[3180] **단계 3. 6-클로로-4-((7-클로로-1-메틸-5-(메틸-d_3)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (170c)**

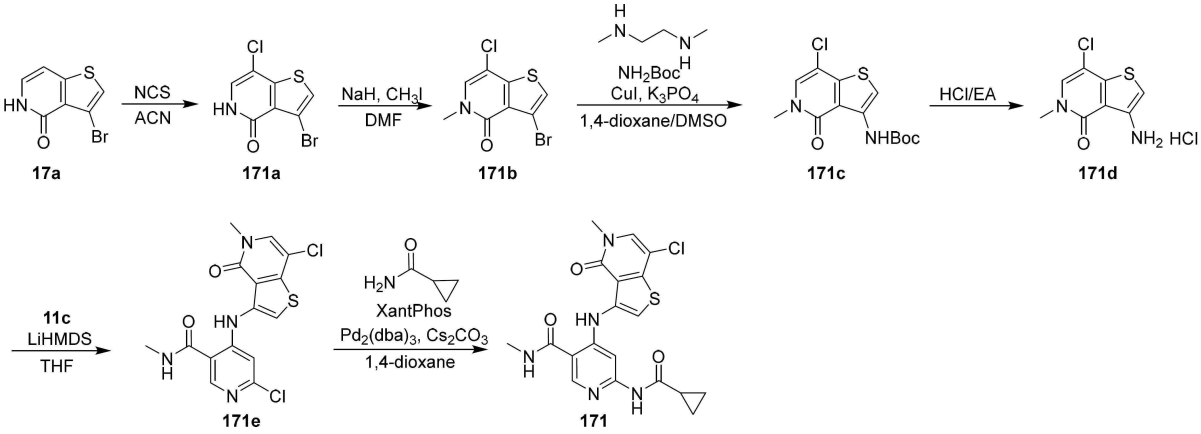
[3181] 황색 고체인 화합물 **170c**(160mg, 47% 수율)는 **170b**(180mg, 0.72mmol) 및 **42b**(149mg, 0.72mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 98**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.36 min, m/z

$(M+H)^+$ = 386.1.

[3182] **단계 4. 4-((7-클로로-1-메틸-5-(메틸-d_3)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (170)**

[3183] 백색 고체인 화합물 **170**(4.5mg, 8% 수율)은 **170c**(50mg, 0.13mmol) 및 5-플루오로피리딘-2-아민(29mg, 0.26mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 160**의 **단계 8**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 3.36 min, m/z $(M+H)^+$ = 462.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.28-8.26 (m, 2H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.66-7.63 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.04 (s, 3H).

[3184] **실시예 171**

[3185] 

[3186] **단계 1. 3-브로모-7-클로로티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 (171a)**

[3187] ACN(10mL) 중의 **17a**(1.5g, 6.52mmol) 및 NCS(1.13g, 8.48mmol)의 혼합물을 90℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 얼음물(20mL)에 붓고 EtOAc(50mL*2)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하여 표제 화합물 **171a**(2.0g, 주어진 수율)를 갈색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.34 min, m/z $(M+H)^+$ = 264.0.

[3188] **단계 2. 3-브로모-7-클로로-5-메틸티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 (171b)**

[3189] DMF(5mL) 중의 **171a**(500mg, 1.89mmol)의 혼합물에 NaH(145mg, 6.05mmol, 광유 중 60%)를 0℃에서 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 여기에 MeI(537mg, 3.78mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 얼음물에 부었다. 혼합물을 EtOAc(50mL*2)로 추출하고 합한 유기상을 염수(20mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 5/1)로 정제하여 **171b**(310mg, 59% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (s,1H), 7.87 (s, 1H), 3.51 (s, 3H).

[3190] **단계 3. *Tert*-부틸(7-클로로-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)카르바메이트 (171c)**

[3191] 황색 고체인 화합물 **171c**(229mg, 23% 수율)는 **171b**(900mg, 3.23mmol) 및 *tert*-부틸 카르바메이트(3.78g, 32.31mmol)을 출발물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 4**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.72 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).

[3192] **단계 4. 3-아미노-7-클로로-5-메틸티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 염산염 (171d)**

[3193] 황색 고체인 화합물 **171d**(79mg, 99% 수율)는 **171c**(100mg, 0.32mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.14 min, m/z $(M+H)^+$ = 215.0.

[3194] **단계 5. 6-클로로-4-((7-클로로-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸니코틴아**

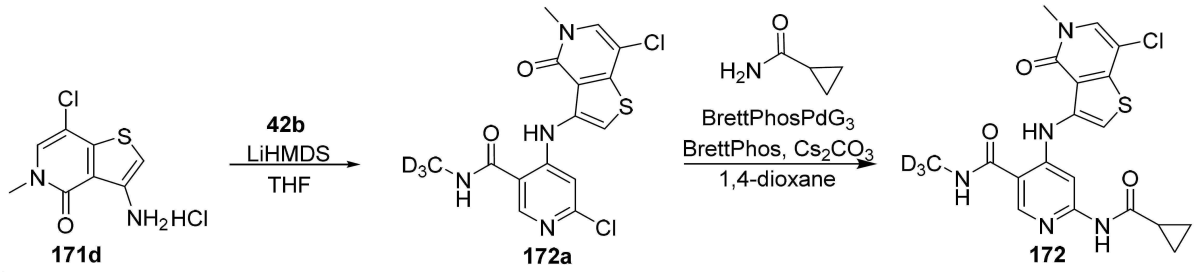
미드(171e)

[3195] 황색 고체인 화합물 **171e**(55mg, 39% 수율)는 **171d**(92mg, 0.37mmol) 및 **11c**(91mg, 0.44mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 50**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.38 min, m/z $(M+H)^+$ = 383.0.

[3196] **단계 6. 4-((7-클로로-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-메틸니코틴아미드 (171)**

[3197] 1,4-디옥산(4mL) 중의 **171**(50mg, 0.13mmol), 시클로프로판카르복사미드(56mg, 0.65mmol), $Pd_2(dba)_3$(12mg, 0.013mmol), XantPhos(15mg, 0.026mmol) 및 Cs_2CO_3(85mg, 0.26mmol)의 혼합물을 N_2 하에서 70℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여, 표제 화합물 **171**(3mg, 5% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.35 min, m/z $(M+H)^+$ = 432.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.44 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.48-8.46 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.78 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 2.03-1.94 (m, 1H), 0.91-0.71 (m, 4H).

[3198] **실시예 172**



[3199]

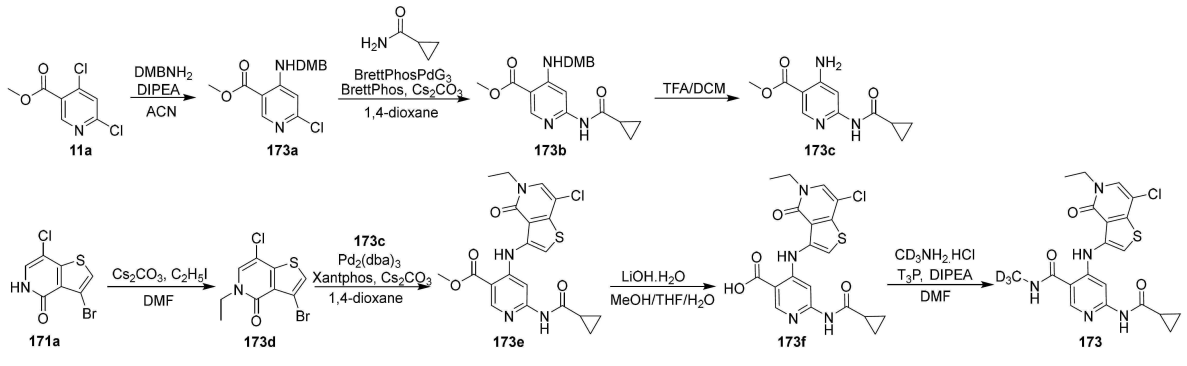
[3200] **단계 1. 6-클로로-4-((7-클로로-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d)니코틴아미드 (172a)**

[3201] 갈색 고체인 화합물 **172a**(40mg, 65% 수율)는.**171d**(40mg, 0.16mmol) 및 **42b**(33mg, 0.16mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 50**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.46 min, m/z $(M+H)^+$ = 386.1.

[3202] **단계 2. 4-((7-클로로-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (172)**

[3203] 백색 고체인 화합물 **172**(3.5mg, 10% 수율)는 **172a**(30mg, 0.08mmol) 및 시클로프로판카르복사미드(33mg, 0.39mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 49**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.10 min, m/z $(M+H)^+$ = 435.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.43 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.03-1.98 (m, 1H), 0.85-0.79 (m, 4H).

[3204] **실시예 173**



[3205]

[3206] **단계 1. 메틸 6-클로로-4-((2,4-디메톡시벤질)아미노)니코티네이트 (173a)**

[3207] ACN(50mL) 중의 **11a**(5.0g, 24.27mmol) 및 DIPEA(9.39g, 72.81mmol)의 용액에 (2,4-디메톡시페닐)메탄아민(4.46g, 26.70mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(100mL)로 희석하고 EtOAc(100mL*2)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축하여 표제 화합물 **173a**(8.10g, 99% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.25 min, m/z $(M+H)^+$ = 336.9.

[3208] **단계 2. 메틸 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((2,4-디메톡시벤질)아미노)니코티네이트 (173b)**

[3209] 회백색 고체인 화합물 **173b**(3.1g, 68% 수율)는 **173a**(4.0g, 1.89mmol) 및 시클로프로판카르복사미드(2.53g, 29.69mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 49**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.56 min, m/z $(M+H)^+$ = 386.2.

[3210] **단계 3. 메틸 4-아미노-6-(시클로프로판카르복스아미도)니코티네이트 (173c)**

[3211] DCM(30mL) 중의 **173b**(4g, 10.38mmol)의 용액에 TFA(10mL)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 30℃에서 2시간 동안 교반하였다. N_2를 통해 펌핑하여 용매를 제거하였다. 잔류물을 물(20mL)에 희석하고 포화 Na_2CO_3로 염기화하여 pH를 7 이상으로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc(80mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하여 표제 화합물 **173c**(1.4g, 57% 수율)를 회백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.29 min, m/z $(M+H)^+$ = 236.0.

[3212] **단계 4. 3-브로모-7-클로로-5-에틸티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 (173d)**

[3213] 갈색 고체인 화합물 **173d**(480mg, 87% 수율)는 **171a**(500mg, 1.89mmol) 및 요오도에탄(884mg, 5.67mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 110**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 3.98 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[3214] **단계 5. 메틸 4-((7-클로로-5-에틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)니코티네이트 (173e)**

[3215] 황색 고체인 화합물 **173e**(200mg, 44% 수율)는 **173d**(300mg, 1.03mmol) 및 **173c**(193mg, 0.82mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 171**의 **단계 6**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.59 min, m/z $(M+H)^+$ = 447.0.

[3216] **단계 6. 4-((7-클로로-5-에틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)니코틴산 (173f)**

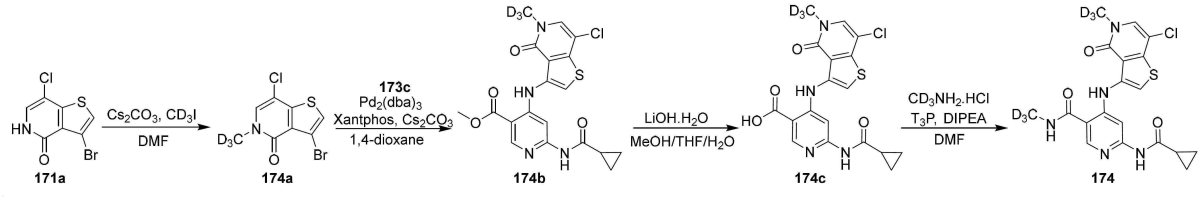
[3217] 황색 고체인 화합물 **173f**(120mg, 62% 수율)는 **173e**(200mg, 0.45mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 27**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.19 min, m/z $(M+H)^+$ = 433.0.

[3218] **단계 7. 4-((7-클로로-5-에틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사**

미도)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (173)

[3219] 황색 고체인 화합물 **173**(20mg, 18% 수율)은 **173f**(120mg, 0.28mmol) 및 트리듀테리오메탄아민 염산염(98mg, 1.39mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 11**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R = 3.35 min, m/z $(M+H)^+$ = 449.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.44 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.00 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.84-0.81 (m, 4H).

[3220] **실시예 174**

[3221] 

[3222] **단계 1. 3-브로모-7-클로로-5-(메틸-d_3)티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 (174a)**

[3223] 백색 고체인 화합물 **174a**(430mg, 81% 수율)는 **171a**(500mg, 1.89mmol) 및 CD_3I(411mg, 2.84mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 110**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 (s, 1H), 7.84 (s, 1H).

[3224] **단계 2. 메틸 4-((7-클로로-5-(메틸-d_3)-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사미도) 니코티네이트 (174b)**

[3225] 백색 고체인 화합물 **174b**(170mg, 55% 수율)는 **174a**(200mg, 0.71mmol) 및 **173c**(134mg, 0.57mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 171**의 **단계 6**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.65 min, m/z $(M+H)^+$ = 436.1.

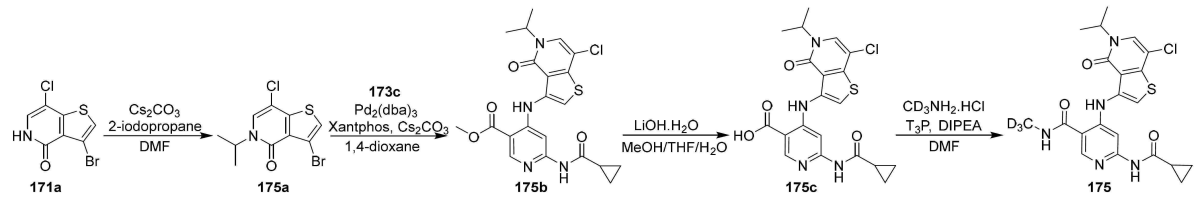
[3226] **단계 3. 4-((7-클로로-5-(메틸-d_3)-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)니코틴산 산 (174c)**

[3227] 백색 고체인 화합물 **174c**(158mg, 96% 수율)는 **174b**(170mg, 0.39mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 27**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.16 min, m/z $(M+H)^+$ = 422.1.

[3228] **단계 4. 4-((7-클로로-5-(메틸-d_3)-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (174)**

[3229] 백색 고체인 화합물 **174**(7mg, 4% 수율)는 **174c**(158mg, 0.37mmol) 및 트리듀테리오메탄아민 염산염(32mg, 0.45mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 11**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.17 min, m/z $(M+H)^+$ = 438.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.44 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 2.03-1.99 (m, 1H), 0.85-0.80 (m, 4H).

[3230] **실시예 175**

[3231] 

[3232] **단계 1. 3-브로모-7-클로로-5-이소프로필티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 (175a)**

[3233] 갈색 고체인 화합물 **175a**(1.0g, 86% 수율)는 **171a**(1.0g, 3.78mmol) 및 2-요오도프로판(1.29g, 7.56mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 110**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.62 min, m/z $(M+H)^+$ = 305.9.

[3234] **단계 2. 메틸 4-((7-클로로-5-이소프로필-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사미도)니코티네이트 (175b)**

[3235] 황색 고체인 화합물 **175b**(600mg, 80% 수율)는 **175a**(500mg, 1.63mmol) 및 **173c**(235mg, 1.30mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 171**의 **단계 6**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.96 min, m/z $(M+H)^+$ = 461.0.

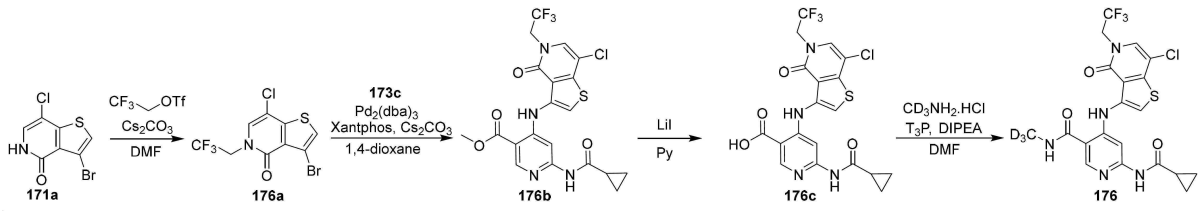
[3236] **단계 3. 4-((7-클로로-5-이소프로필-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)니코틴산 (175c)**

[3237] 백색 고체인 화합물 **175c**(60mg, 80% 수율)는 **175b**(83mg, 0.19mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 27**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.47 min, m/z $(M+H)^+$ = 447.1.

[3238] **단계 4. 4-((7-클로로-5-이소프로필-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (175)**

[3239] 백색 고체인 화합물 **175**(5mg, 6% 수율)는 **175c**(77mg, 0.17mmol) 및 트리듀테리오메탄아민 염산염(24mg, 0.34mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 11**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R = 3.89 min, m/z $(M+H)^+$ = 463.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.46 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.20-5.17 (m, 1H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.83-0.81 (m, 4H).

[3240] **실시예 176**

[3241] 

[3242] **단계 1. 3-브로모-7-클로로-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 (176a)**

[3243] 백색 고체인 화합물 **176a**(0.98g, 75% 수율)는 **171a**(1.0g, 3.78mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트(1.75g, 7.56mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 110**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.08 min, m/z $(M+H)^+$ = 345.8.

[3244] **단계 2. 메틸 4-((7-클로로-4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)니코티네이트 (176b)**

[3245] 황색 고체인 화합물 **176b**(130mg, 31% 수율)는 **176a**(200mg, 0.85mmol) 및 **173c**(589mg, 1.70mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 171**의 **단계 6**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.78 min, m/z $(M+H)^+$ = 501.1.

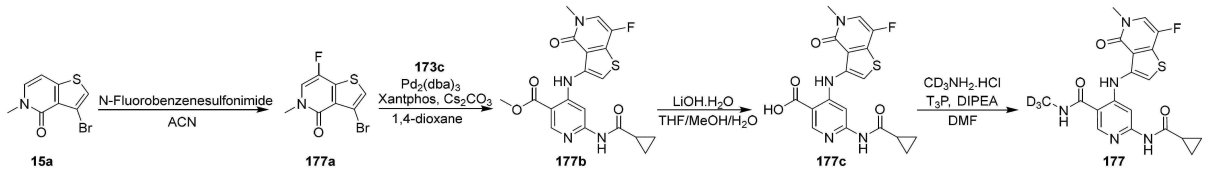
[3246] **단계 3. 4-((7-클로로-4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사미도)니코틴산 (176c)**

[3247] 피리딘(0.5mL) 중의 **176b**(120mg, 0.24mmol) 및 LiI(144mg, 1.08mmol)의 혼합물을 마이크로파 하에 140℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 물(5mL)로 희석하고 여과하였다. 필터 케이크를 건조시켜 **176c**(77mg, 66% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.78 min, m/z $(M-H)^-$ = 485.0.

[3248] **단계 4. 4-((7-클로로-4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (176)**

[3249] 백색 고체인 화합물 **176**(2.4mg, 4% 수율)은 **176c**(50mg, 0.12mmol) 및 트리듀테리오메탄아민 염산염(33mg, 0.47mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 11**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R = 3.66 min, m/z $(M+H)^+$ = 502.9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.41 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.93 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 2.03-1.99 (m, 1H), 0.92-0.81 (m, 4H).

[3250] **실시예 177**

[3251] 

[3252] **단계 1. 3-브로모-7-플루오로-5-메틸티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 (177a)**

[3253] ACN(1mL) 중의 **15a**(117mg, 0.48mmol) 및 N-플루오로벤젠설폰이미드(185mg, 0.96mmol)의 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 4/1)로 정제하여 **177a**(30mg, 24% 수율)를 적색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.39 min, m/z $(M+H)^+$ = 261.8.

[3254] **단계 3. 메틸 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((7-플루오로-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)니코티네이트 (177b)**

[3255] 갈색 고체인 화합물 **177b**(81mg, 32% 수율)는 **177a**(120mg, 0.46mmol) 및 **173c**(108mg, 0.46mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 171**의 **단계 6**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.49 min, m/z $(M+H)^+$ = 417.0.

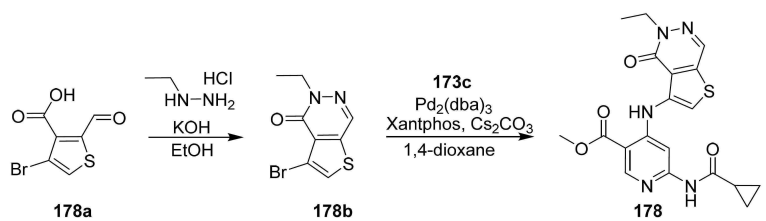
[3256] **단계 4. 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((7-플루오로-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)니코틴산 (177c)**

[3257] 백색 고체인 화합물 **177c**(65mg, 84% 수율)는 **177b**(80mg, 0.19mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 27**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.30 min, m/z $(M+H)^+$ = 402.9.

[3258] **단계 5. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((7-플루오로-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (177)**

[3259] 백색 고체인 화합물 **177**(2.4mg, 19% 수율)은 **177c**(65mg, 0.16mmol) 및 트리듀테리오메탄아민 염산염(23mg, 0.32mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 11**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 2.64 min, m/z $(M+H)^+$ = 419.0. ^{1}H NMR (400 MHz, Trifluoroacetic acid-d) δ 8.87 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.64-3.67 (m, 1H), 1.62-1.66 (m, 4H).

[3260] **실시예 178**

[3261] 

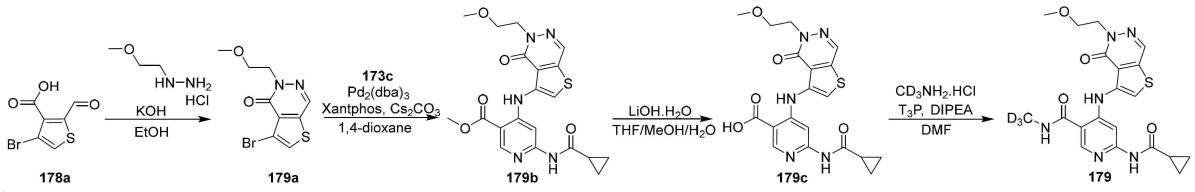
[3262] **단계 1. 3-브로모-5-에틸티에노[2,3-d]피리다진-4(5H)-온 (178b)**

[3263] EtOH(20mL) 중의 에틸히드라진 염산염(1.71g, 17.72mmol) 및 KOH(994mg, 17.72mmol)의 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 백색 고체를 여과 제거하고, 여과액을 EtOH 10mL 중의 **178a**(3.5g, 14.76mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 **178b**(3.15g, 82% 수율)를 황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[3264] **단계 2. 메틸 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-에틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)니코티네이트 (178)**

[3265] 백색 고체인 화합물 **178**(670mg, 84% 수율)은 **178b**(500mg, 1.93mmol) 및 **173c**(454mg, 1.93mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 11**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.54 min, m/z $(M+H)^+$ = 414.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.31 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.19 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.02-2.05 (m, 1H), 1.30 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.83-0.85 (m, 4H).

[3266] **실시예 179**

[3267] 

[3268] **단계 1. 3-브로모-5-(2-메톡시에틸)티에노[2,3-d]피리다진-4(5H)-온 (179a)**

[3269] 황색 고체인 화합물 **179a**(290mg, 24% 수율)는 **178a**(1.0g, 4.25mmol) 및 (2-메톡시에틸)히드라진 염산염(2-메톡시에틸)히드라진 염산염(539mg, 4.25mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 178**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 1.34 min, m/z $(M+H)^+$ = 288.9.

[3270] **단계 2. 메틸 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-(2-메톡시에틸)-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)니코티네이트 (179b)**

[3271] 백색 고체인 화합물 **179b**(315mg, 71% 수율)는 **179a**(290mg, 1.00mmol) 및 **173c**(236mg, 1.00mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 171**의 **단계 6**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.75 min, m/z $(M+H)^+$ = 443.8.

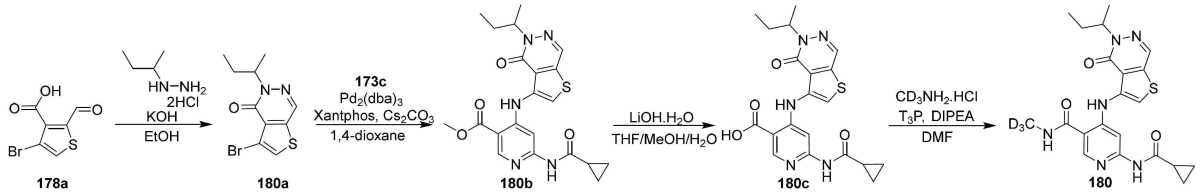
[3272] **단계 3. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-(2-메톡시에틸)-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)니코틴산 (179c)**

[3273] 백색 고체인 화합물 **179c**(270mg, 89% 수율)는 **179b**(315mg, 0.71mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 27**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.23 min, m/z $(M+H)^+$ = 429.9.

[3274] **단계 4. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-(2-메톡시에틸)-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (179)**

[3275] 백색 고체인 화합물 **179**(80mg, 29% 수율)는 **179c**(270mg, 0.63mmol) 및 트리듀테리오메탄아민 염산염(221mg, 3.14mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 11**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.27 min, m/z $(M+H)^+$ = 446.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.41 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.31(t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.71(t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.04-1.98 (m, 1H), 0.87-0.80 (m, 4H).

[3276] **실시예 180**

[3277] 

[3278] **단계 1. 3-브로모-5-(sec-부틸)티에노[2,3-d]피리다진-4(5H)-온 (180a)**

[3279] 백색 고체인 화합물 **180a**(150mg, 15% 수율)는 **178a**(800mg, 3.37mmol) 및 sec-부틸히드라진 디히드로클로라이드(761mg, 4.72mmol)을 출발물질로 하여, **실시예 178**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 1.34 min, m/z $(M+H)^+$ = 287.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 5.07-5.02 (m, 1H), 1.82-1.66 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.75 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[3280] **단계 2. 메틸 4-((5-(sec-부틸)-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)니코티네이트 (180b)**

[3281] 백색 고체인 화합물 **180b**(110mg, 51% 수율)는 **180a**(140mg, 0.49mmol) 및 **173c**(126mg, 0.54mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 171**의 **단계 6**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R = 3.27 min, m/z $(M+H)^+$ = 442.0.

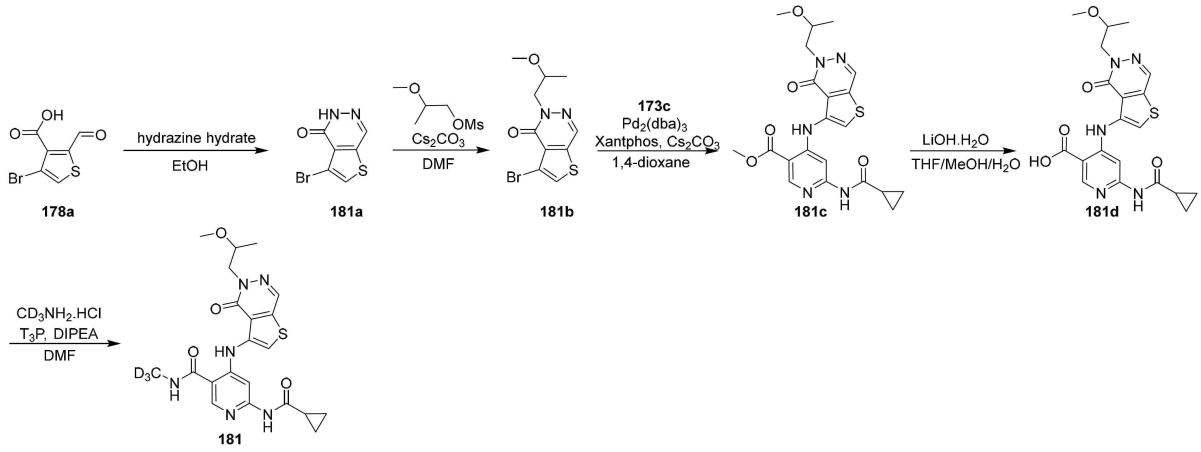
[3282] **단계 3. 4-((5-(Sec-부틸)-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)니코틴산 (180c)**

[3283] 백색 고체인 화합물 **180c**(83mg, 78% 수율)는 **180b**(110mg, 0.25mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 27**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.66 min, m/z $(M+H)^+$ = 427.8.

[3284] **단계 4. 4-((5-(Sec-부틸)-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (180)**

[3285] 백색 고체인 화합물 **180**(6.2mg, 7% 수율)은 **180c**(83mg, 0.19mmol) 및 트리듀테리오메탄아민 염산염(27mg, 0.39mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 11**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R = 3.16 min, m/z $(M+H)^+$ = 444.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.43 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.51-8.48 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.11-5.06 (m, 1H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.87-0.80 (m, 4H), 0.77 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[3286] **실시예 181**

[3287] 

[3288] **단계 1. 3-브로모티에노[2,3-d]피리다진-4(5H)-온 (181a)**

[3289] EtOH(60mL) 중의 **178a**(8.4g, 35.43mmol)의 용액에 히드라진 수화물(8.86g, 177.16mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 형성된 고체를 여과하고 필터 케이크를 건조하여 **181a**(4.9g, 60% 수율)를 황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.84 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.14 (s, 1H).

[3290] **단계 2. 3-브로모-5-(2-메톡시프로필)티에노[2,3-d]피리다진-4(5H)-온 (181b)**

[3291] DMF(2mL) 중의 **181a**(300mg, 1.30mmol), 2-메톡시프로필 메탄설포네이트(328mg, 1.95mmol) 및 Cs_2CO_3(847mg, 2.60mmol)의 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 물(10mL)로 희석하였다. 형성된 고체를 여과하고 필터 케이크를 건조시켜 **181b**(350mg, 89% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LLC-MS (방법 3) t_R = 1.38 min, m/z $(M+H)^+$ = 303.0.

[3292] **단계 3. 4-((5-(Sec-부틸)-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)니코틴산 (181c)**

[3293] 황색 고체인 화합물 **181c**(400mg, 76% 수율)는 **181b**(350mg, 1.15mmol) 및 **173c**(272mg, 1.15mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 171**의 **단계 6**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.60 min, m/z $(M+H)^+$ = 458.2.

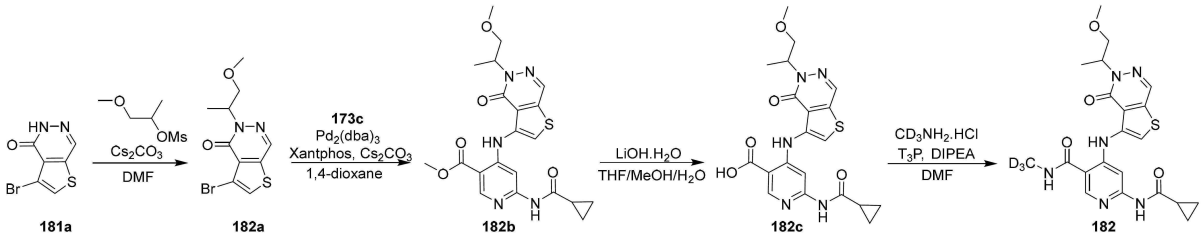
[3294] **단계 4. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-(2-메톡시프로필)-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)니코틴산 (181d)**

[3295] 황색 고체인 화합물 **181d**(300mg, 77% 수율)는 **181c**(400mg, 0.87mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 27**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.16 min, m/z $(M+H)^+$ = 444.1.

[3296] **단계 5. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-(2-메톡시프로필)-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드(181)**

[3297] 회색 고체인 화합물 **181**(100mg, 32% 수율)은 **181d**(300mg, 0.68mmol) 및 트리듀테리오메탄아민 염산염(239mg, 3.38mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 11**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 2.61 min, m/z $(M+H)^+$ = 460.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.39 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.29-4.27 (m, 1H), 4.01-3.99 (m, 1H), 3.88-3.76 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.00-1.98 (m, 1H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.82-0.80 (m, 4H).

[3298] **실시예 182**

[3299] 

[3300] **단계 1. 3-브로모-5-(1-메톡시프로판-2-일)티에노[2,3-d]피리다진-4(5H)-온 (182a)**

[3301] 황색 고체인 화합물 **182a**(400mg, 69% 수율)는 **181a**(300mg, 1.30mmol) 및 1-메톡시프로판-2-일 메탄설포네이트(327mg, 1.95mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 110**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 5.38-5.33 (m, 1H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[3302] **단계 2. 메틸 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-(1-메톡시프로판-2-일)-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피**

리다진-3-일)아미노)니코티네이트 (182b)

[3303] 황색 고체인 화합물 **182b**(210mg, 52% 수율)는 **182a**(270mg, 0.89mmol) 및 **173c**(209mg, 0.89mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 171**의 **단계 6**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.62 min, m/z $(M+H)^+$ = 458.2.

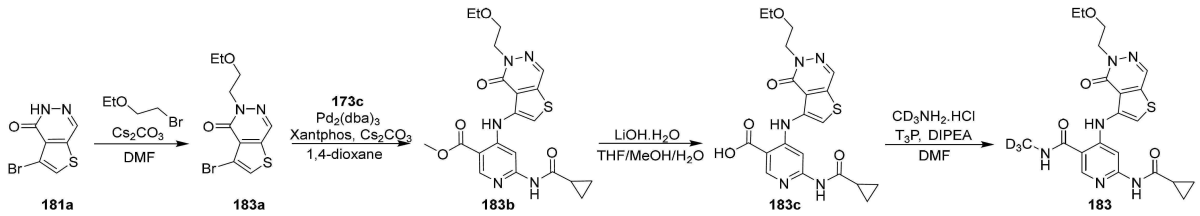
[3304] **단계 3. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-(1-메톡시프로판-2-일)-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)니코틴산 산 (182c)**

[3305] 황색 고체인 화합물 **182c**(195mg, 96% 수율)는 **182b**(210mg, 0.46mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 27**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.21 min, m/z $(M+H)^+$ = 444.1.

[3306] **단계 4. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-(1-메톡시프로판-2-일)-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (182)**

[3307] 황색 고체인 화합물 **182**(90mg, 45% 수율)는 **182c**(194mg, 0.44mmol) 및 트리듀테리오메탄아민 염산염(124mg, 1.76mmol)을 출발 물질로 하여 **실시예 11**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R= 3.16 min, m/z $(M+H)^+$ = 460.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.06 (s, 1H), 11.68 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 5.39-5.34 (m, 1H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.53-3.49 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.99-0.91 (m, 4H).

[3308] **실시예 183**

[3309] 

[3310] **단계 1. 3-브로모-5-(2-에톡시에틸)티에노[2,3-d]피리다진-4(5H)-온 (183a)**

[3311] 황색 고체인 화합물 **183a**(390mg, 99% 수율)는 **181a**(300mg, 1.30mmol) 및 1-브로모-2-에톡시에탄(298mg, 1.95mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 110**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.48 min, m/z $(M+H)^+$ = 305.1.

[3312] **단계 2. 메틸 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-(2-에톡시에틸)-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)니코티네이트 (183b)**

[3313] 황색 고체인 화합물 **183b**(500mg, 85% 수율)는 **183a**(390mg, 1.29mmol) 및 **173c**(363mg, 1.54mmol)를 **실시예 171**의 **단계 6**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.45 min, m/z $(M+H)^+$ = 458.1.

[3314] **단계 3. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-(2-에톡시에틸)-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)니코틴산 (183c)**

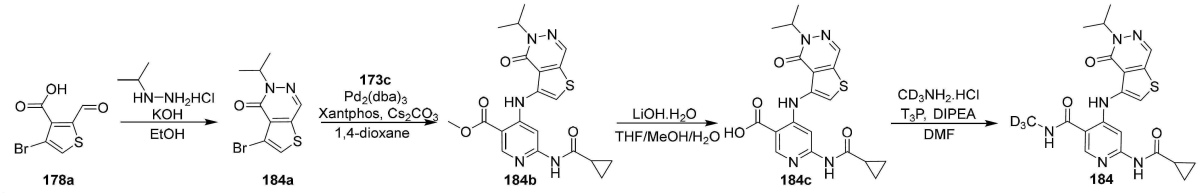
[3315] 백색 고체인 화합물 **183c**(227mg, 78% 수율)는 **183b**(300mg, 0.66mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 27**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.15 min, m/z $(M+H)^+$ = 444.1.

[3316] **단계 4. 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((5-(2-에톡시에틸)-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드(183)**

[3317] 백색 고체인 화합물 **183**(40mg, 17% 수율)은 **183c**(225mg, 0.51mmol) 및 트리듀테리오메탄아민 염산염(143mg, 2.03mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 11**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R= 2.58 min, m/z $(M+H)^+$ = 460.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.41 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.58 (s,

1H), 8.51 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.29 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.74 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.45 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.03-2.01 (m, 1H), 1.06 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.84-0.81 (m, 4H).

[3318] **실시예 184**

[3319] 

[3320] **단계 1. 3-브로모-5-이소프로필티에노[2,3-d]피리다진-4(5H)-온 (184a)**

[3321] 황색 고체인 화합물 **184a**(2.8g, 97% 수율)는 **178a**(2.5g, 10.55mmol) 및 이소프로필히드라진 염산염(1.75g, 15.82mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 178**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 1.52 min, m/z $(M+H)^+$ = 274.9.

[3322] **단계 2. 메틸 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-이소프로필-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)니코티네이트 (184b)**

[3323] 황색 고체인 화합물 **184b**(500mg, 64% 수율)는 **184a**(500mg, 1.83mmol) 및 **173c**(344mg, 1.46mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 171**의 **단계 6**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R= 1.78 min, m/z $(M+H)^+$ = 427.9.

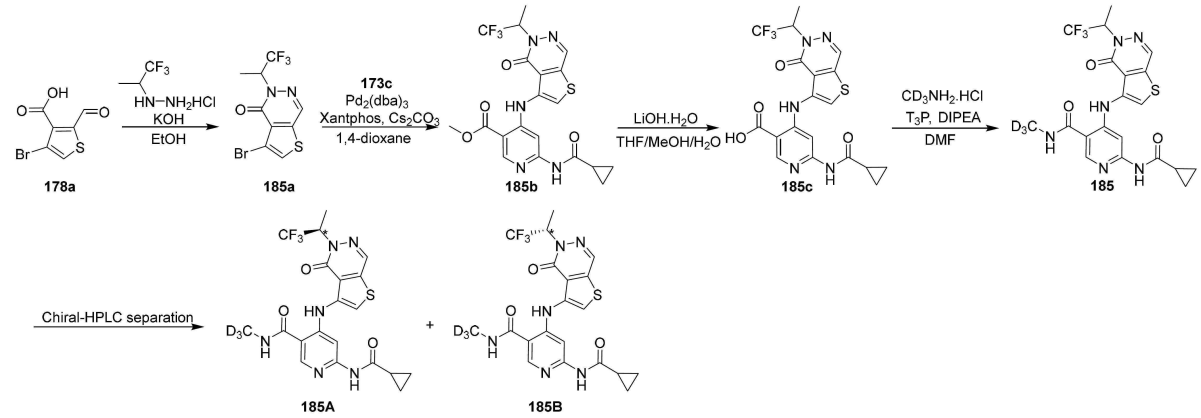
[3324] **단계 3. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-이소프로필-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)니코틴산 (184c)**

[3325] 황색 고체인 화합물 **184c**(195mg, 78% 수율)는 **184b**(269mg, 0.61mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 27**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.18 min, m/z $(M+H)^+$ = 414.1.

[3326] **단계 4. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-이소프로필-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (184)**

[3327] 백색 고체인 화합물 **184**(80mg, 48% 수율)는 **184c**(195mg, 0.47mmol) 및 트리듀테리오메탄아민 염산염(133mg, 1.89mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 11**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.31 min, m/z $(M+H)^+$ = 430.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.12 (s, 1H), 11.68 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 5.28-5.23 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 0.96-0.92 (m, 4H).

[3328] **실시예 185**

[3329] 

[3330] **단계 1. 3-브로모-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)티에노[2,3-d]피리다진-4(5H)-온 (185a)**

[3331] 황색 고체인 화합물 **185a**(3.4g, 65% 수율)는 **178a**(5.0g, 15.95mmol) 및 (1,1,1-트리플루오로프로판--2-일)히드라진 염산염(2.63g, 15.95mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 178**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 1.48 min, m/z $(M+H)^+$ = 328.9.

[3332] **단계 2. 메틸 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((4-옥소-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)니코티네이트 (185b)**

[3333] 황색 고체인 화합물 **185b**(560mg, 76% 수율)는 **185a**(500mg, 1.53mmol) 및 **173c**(323mg, 1.38mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 171**의 **단계 6**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.63 min, m/z $(M+H)^+$ = 482.0.

[3334] **단계 3. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((4-옥소-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)니코틴산(185c)**

[3335] THF/MeOH/H_2O(5mL, v/v/v = 3/1/1mL) 중의 **185b**(250mg, 0.52mmol) 및 LiOH.H_2O(109mg, 2.60mmol)의 용액을 60 ℃에서 12시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 감압 하에 제거하고 수성층(aqueous layer)을 1 N HCl을 사용하여 pH = 2로 산성화하였다. 형성된 고체를 여과하여 수집하고 건조하여 화합물 **185c**(230mg, 95% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.23 min, m/z $(M+H)^+$ = 468.0.

[3336] **단계 4. 6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d_3)-4-((4-옥소-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)니코틴아미드 (185)**

[3337] 담황색 고체인 화합물 **185**(120mg, 50% 수율)는 **185c**(230mg, 0.49mmol) 및 트리듀테리오메탄아민 염산염(174mg, 2.46mmol)을 출발물질로 하여, **실시예 11**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R = 3.52 min, m/z $(M+H)^+$ = 484.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.45 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.94-5.91 (m, 1H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.61 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.83-0.81 (m, 4H).

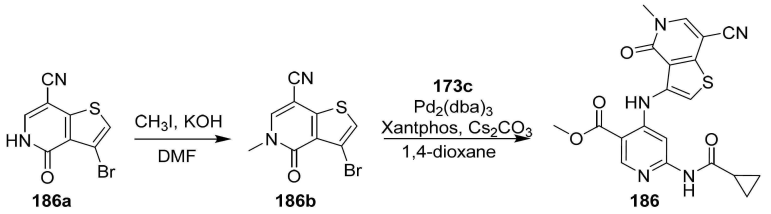
[3338] **단계 5. (R*)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d_3)-4-((4-옥소-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)니코틴아미드 (185A) 및 (S*)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d_3)-4-((4-옥소-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)니코틴아미드 (185B)**

[3339] 화합물 **185**(40mg)를 분취용 키랄 HPLC로 분리하여 **185A**(14.5mg, 36% 수율)를 황색 고체로 얻었고, **185B**(15.0mg, 37% 수율)를 황색 고체로 얻었다.

[3340] **185A**: LC-MS (방법 2) t_R = 3.39 min, m/z $(M+H)^+$ = 484.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.46 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.94-5.91 (m, 1H), 2.00-1.98 (m, 1H), 1.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.83-0.81 (m, 4H).

[3341] **185B**: LC-MS (방법 2) t_R = 3.44 min, m/z $(M+H)^+$ = 484.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.46 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.94-5.91 (m, 1H), 2.00-1.98 (m, 1H), 1.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.83-0.81 (m, 4H).

[3342] 실시예 186

[3343] 

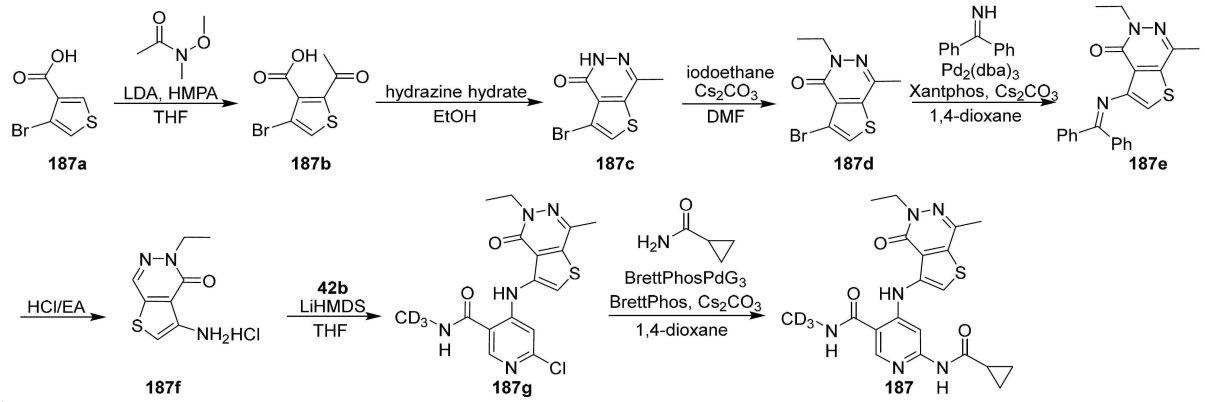
[3344] 단계 1. 3-브로모-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴 (186b)

[3345] DMF(8mL) 중의 **186a**(700mg, 2.74mmol), KOH(770mg, 13.72mmol) 및 요오도메탄(779mg, 5.49mmol)의 혼합물을 30℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석하고 형성된 고체를 여과하였다. 필터 케이크를 건조시켜 **186b**(200mg, 27% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.65 min, m/z $(M+H)^+$ = 270.1.

[3346] 단계 2. 메틸 4-((7-시아노-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)니코티네이트 (186)

[3347] 황색 고체인 화합물 **186**(140mg, 44% 수율)은 **186b**(200mg, 0.74mmol) 및 **173c**(175mg, 0.74mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 171**의 **단계 6**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.72 min, m/z $(M+H)^+$ = 424.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.31 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.05-2.01 (m, 1H), 0.86-0.80 (m, 4H).

[3348] 실시예 187

[3349] 

[3350] 단계 1. 2-아세틸-4-브로모티오펜-3-카르복실산 (187b)

[3351] THF(100mL) 중의 **187a**(5g, 23.92mmol) 및 헥사메틸포스포르아미드(857mg, 4.78mmol)의 용액에 LDA(26.3mL, 52.62mmol, THF 중 2M)를 -60° 에서 적가하였다. -60℃에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물에 N-메톡시-N-메틸-아세트아미드(4.19g, 40.66mmol)를 동일한 온도에서 첨가하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl로 켄칭하여 pH = 1로 조정하고 EtOAc(50mL*2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축하여 **187b**(3.5g, 58% 수율)를 황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (s, 1H), 3.62 (s, 3H).

[3352] 단계 2. 3-브로모-7-메틸티에노[2,3-d]피리다진-4(5H)-온 (187c)

[3353] 황색 고체인 화합물 **187c**(1.0g, 51% 수율)는 **187b**(2.0g, 7.97mmol) 및 히드라지늄 하이드록사이드(1.99g, 40mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 181**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.78 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 2.62 (s, 3H).

[3354] 단계 3. 3-브로모-5-에틸-7-메틸티에노[2,3-d]피리다진-4(5H)-온 (187d)

[3355] DMF(5mL) 중의 **187c**(500mg, 2.04mmol), 요오도에탄(477mg, 3.06mmol) 및 Cs_2CO_3(1.33g, 4.08mmol)의 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(20mL)로 희석하고 형성된 고체를 여과하였다. 필터 케이크를 건조시켜 **187d**(485mg, 87% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 1) t_R = 1.42 min, m/z $(M+H)^+$ = 274.0.

[3356] **단계 4. 3-((디페닐메틸렌)아미노)-5-에틸-7-메틸티에노[2,3-d]피리다진-4(5H)-온 (187e)**

[3357] 1,4-디옥산(4mL) 중의 **187d**(435mg, 1.59mmol), 디페닐메탄이민(433mg, 2.39mmol), $Pd_2(dba)_3$(73mg, 0.08mmol), XantPhos(46mg, 0.08mmol) 및 Cs_2CO_3(1.04g, 3.19mmol)의 혼합물을 N_2 하에서 90℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여 **187e**(344mg, 58% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.87 min, m/z $(M+H)^+$ = 374.1.

[3358] **단계 5. 3-아미노-5-에틸티에노[2,3-d]피리다진-4(5H)-온 염산염 (187f)**

[3359] HCl/EtOAc(7mL, 2M) 중의 **187e**(344mg, 0.92mmol)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 건조시켜 **187f**(170mg, 75% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R= 2.46 min, m/z $(M+H)^+$ = 196.1.

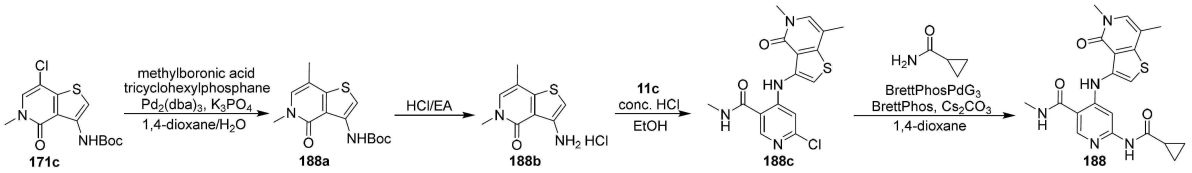
[3360] **단계 6. 6-클로로-4-((5-에틸-7-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)-N-(메틸-d)니코틴아미드 (187g)**

[3361] 갈색 고체인 화합물 **187g**(145mg, 62% 수율)은 **187f**(150mg, 0.61mmol) 및 **42b**(127mg, 0.61mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 50**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.82 min, m/z $(M+H)^+$ = 381.1.

[3362] **단계 7. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-에틸-7-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (187)**

[3363] 백색 고체인 화합물 **187**(80mg, 51% 수율)은 **187g**(140mg, 0.37mmol) 및 시클로프로판카르복사미드(156mg, 1.84mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 49**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.58 min, m/z $(M+H)^+$ = 430.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.45 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.83-0.81 (m, 4H).

[3364] **실시예 188**

[3365] 

[3366] **단계 1. *Tert*-부틸 (5,7-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)카르바메이트 (188a)**

[3367] 디옥산 및 H_2O(4mL, v/v = 8/1) 중의 메틸보론산(46mg, 0.76mmol), **171c**(120mg, 0.38mmol), $Pd_2(dba)_3$(70mg, 0.076mmol), K_3PO_4(162mg, 0.76mmol), 트리사이클로헥실포스판(43mg, 0.15mmol)의 용액을 N_2 분위기 하에서 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 농축하고 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 3/1)로 정제하여 화합물 **188a**(64mg, 57% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.53 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40 (br s, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).

[3368] **단계 2. 3-아미노-5,7-디메틸티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 염산염 (188b)**

[3369] 갈색 고체인 화합물 **188b**(27mg, 57% 수율)는 **188a**(60mg, 0.02mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 5**의

유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.28 min, m/z $(M+H)^+$ = 195.1.

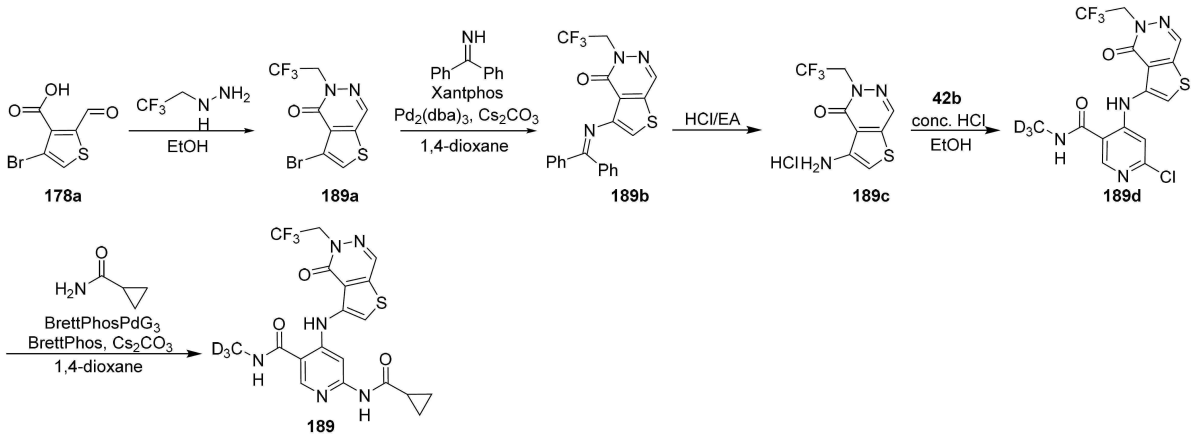
[3370] **단계 3. 6-클로로-4-((5,7-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드 (188c)**

[3371] 갈색 고체인 화합물 **188c**(17mg, 43% 수율)는 **188b**(25mg, 0.11mmol) 및 **11c**(27mg, 0.13mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 98**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.36 min, m/z $(M+H)^+$ = 363.1.

[3372] **단계 4. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5,7-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드 (188)**

[3373] 백색 고체인 화합물 **188**(1.0mg, 6% 수율)은 **188c**(15mg, 0.04mmol) 및 시클로프로판카르복사미드(16mg, 0.20mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 49**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.07 min, m/z $(M+H)^+$ = 412.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.45 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.46-8.44 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.78 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.03-1.99 (m, 1H), 0.85-0.79 (m, 4H).

[3374] **실시예 189**



[3375]

[3376] **단계 1. 3-브로모-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-d]피리다진-4(5H)-온 (189a)**

[3377] 30mL의 EtOH 중의 (2,2,2-트리플루오로에틸)히드라진(2.27g, 19.91mmol) 및 **178a**(2.6g, 6.64mmol)의 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 EtOAc(100mL)에 용해시키고 포화 Na_2CO_3(20mL*2), 염수(20mL)를 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하여 화합물 **189a**(1.64g, 79% 수율)를 회백색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 4.15 (q, J = 9.2 Hz, 2H).

[3378] **단계 2. 3-((디페닐메틸렌)아미노)-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-d]피리다진-4(5H)-온 (189b)**

[3379] 1,4-디옥산(4mL) 중의 **189a**(680mg, 2.17mmol), 디페닐메탄이민(787mg, 4.34mmol), $Pd_2(dba)_3$(199mg, 0.22mmol), XantPhos(126mg, 0.22mmol) 및 Cs_2CO_3(1.42g, 4.34mmol)의 혼합물을 N 하에서 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여 화합물 **189b**(600mg, 67% 수율)를 황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 7.84-7.80 (m, 2H), 7.71-7.69 (m, 2H), 7.60-7.40 (m, 3H), 7.37-7.36 (m, 2H), 7.28-7.14 (m, 2H), 4.93 (q, J = 8.4 Hz, 2H).

[3380] **단계 3. 3-아미노-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-d]피리다진-4(5H)-온 염산염 (189c)**

[3381] HCl/EtOAc(12mL, 2M) 중의 **189b**(600mg, 1.45mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 형성된 고체를

여과하고 필터 케이크를 건조시켜 표제 화합물 **189c**(260mg, 63% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.52 min, m/z $(M+H)^+$ = 249.9.

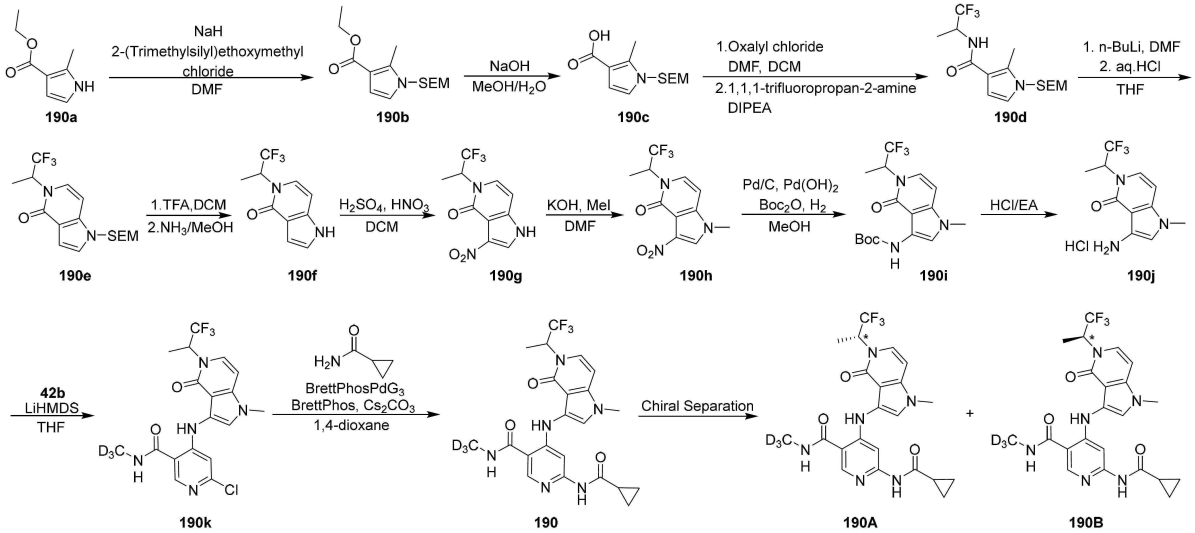
[3382] **단계 4. 6-클로로-N-(메틸-d_3)-4-((4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)니코틴아미드 (189d)**

[3383] 백색 고체인 화합물 **189d**(160mg, 49% 수율)는 **189c**(220mg, 0.77mmol) 및 **42b**(160mg, 0.77mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 98**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.51 min, m/z $(M+H)^+$ = 421.1.

[3384] **단계 5. 6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d_3)-4-((4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)니코틴아미드 (189)**

[3385] 백색 고체인 화합물 **189**(101mg, 50% 수율)는 **189d**(180mg, 0.43mmol) 및 시클로프로판카르복사미드(182mg, 2.14mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 49**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.88 min, m/z $(M+H)^+$ = 470.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.43 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.53-8.52 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.05-4.98 (m, 2H), 1.45-1.40 (m, 1H), 0.85-0.83 (m, 4H).

[3386] **실시예 190**



[3387]

[3388] **단계 1. 에틸 2-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤-3-카르복실레이트 (190b)**

[3389] DMF(200mL) 중의 에틸 2-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 **190a**(20g, 130.57mmol)의 용액에 NaH(3.60g, 150.10mmol, 광유 중 순도 60%)를 0℃에서 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, 반응물에 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드(26.28g, 156.68mmol)를 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물(50mL)에 붓고 EtOAc(100mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하여 화합물 **190b**(28.8g, 78% 수율)를 황색 오일로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.54 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.23 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.30 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.01 (s, 9H).

[3390] **단계 2. 2-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤-3-카르복실산 (190c)**

[3391] MeOH(30mL) 및 H_2O(10mL) 중의 **190b**(3g, 10.58mmol) 및 NaOH(2.12g, 52.92mmol)의 용액을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 용액을 농축하고 잔류물을 물(30mL)로 희석하였다. 수성층을 2M HCl을 사용하여 pH = 3으로 조정하고 EtOAc(50mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건

조시키고, 여과하고 농축하여 화합물 **190c**(2.7g, 주어진 수율)를 백색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.95 (brs, 1H), 6.84 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.49 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 0.87 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.02 (s, 9H).

[3392] **단계 3. 2-메틸-N-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤-3-카르복사미드 (190d)**

[3393] DCM(20mL) 중의 **190c**(1.6g, 6.27mmol) 및 DMF(46mg, 0.62mmol)의 용액에 옥살릴 클로라이드(2.39g, 18.80mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 0℃에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 용액을 농축하고 잔류물을 DCM(20mL)에 용해시켰다. 용액에 DIPEA(3.23g, 25.06mmol)를 첨가한 다음 1,1,1-트리플루오로프로판-2-아민(709mg, 6.27mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. DCM(50mL)으로 희석하였다. 용액을 물(15mL), 염수(15mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 5/1)로 정제하여 화합물 **190d**(1.12g, 51% 수율)를 황색 오일로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.82-4.73 (m, 1H), 3.48 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.34 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.01 (s, 9H).

[3394] **단계 4. 5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 (190e)**

[3395] THF(30mL) 중의 **190d**(3g, 8.56mmol)의 용액에 n-BuLi(7mL, 17.5mmol, THF 중 2.5M)를 -30℃에서 적가하였다. 이 온도에서 30분 동안 교반한 후, 여기에 무수 DMF(1.25g, 17.12mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -30℃에서 30분 동안 교반하였다. 그 다음, 수성 HCl(6.5mL, 2M)을 반응 혼합물에 천천히 첨가하고 온도를 -5℃ 미만으로 유지하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물(50mL)에 부었다. 용액을 EtOAc(50mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하여 화합물 **190e**(2.85g, 92% 수율)를 흑색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.75 min, m/z $(M+H)^+$ = 360.8.

[3396] **단계 5. 5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 (190f)**

[3397] TFA/DCM(15mL, v/v = 1/3) 중의 **190e**(2.85g, 7.91mmol)의 용액을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 용액을 농축하고 잔류물을 MeOH(20mL, 2 M) 중의 NH_3(g)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 2/1)로 정제하여 화합물 **190f**(788mg, 43% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.54 (brs, 1H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.57-6.55 (m, 2H), 5.99-5.92 (m, 1H), 1.57 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[3398] **단계 6. 3-니트로-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,5-디히드로-4H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 (190g)**

[3399] DCM(2mL) 중의 **190f**(200mg, 0.87mmol)의 용액에 농축된 황산(109mg, 1.09mmol)에 이어서 질산(21mg, 0.22mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5mL)에 붓고 형성된 고체를 여과하여 수집하고 건조하여 화합물 **190g**(200mg, 84% 수율)을 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.63 min, m/z $(M+H)^+$ = 275.8.

[3400] **단계 7. 1-메틸-3-니트로-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 (190h)**

[3401] DMF(2mL)에 용해된 **190g**(250mg, 0.91mmol)의 용액에 KOH(102mg, 1.82mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 0℃에서 30분 동안 교반한 후, 여기에 MeI(258mg, 1.82mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고 물(5mL)에 부었다. 혼합물을 EtOAc(5mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축하여 화합물 **190h**(150mg, 57% 수율)를 황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.97-5.91 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.61 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[3402] **단계 8. *Tert*-부틸(1-메틸-4-옥소-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-**

3-일)카르바메이트 (190i)

[3403] MeOH(2mL) 중의 **190h**(100mg, 0.35mmol), Pd(OH)2(10mg, 10% 중량), Pd/C(10mg, 10% 중량) 및 디-*tert*-부틸 디카보네이트(151mg, 0.69mmol)의 혼합물을 H_2(1 atm) 하에 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여과액을 농축하여 화합물 **190i**(124mg, 주어진 수율)를 갈색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.81 min, m/z $(M+H)^+$ = 360.0.

[3404] **단계 9. 3-아미노-1-메틸-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 염산염 (190j)**

[3405] HCl/EtOAc(2mL, 2M) 중의 **190i**(124mg, 0.35mmol)의 용액을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응물을 여과하고 필터 케이크를 건조시켜 화합물 **190j**(77mg, 75% 수율)를 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.67 min, m/z $(M+H)^+$ = 360.0.

[3406] **단계 10. 6-클로로-N-(메틸-d_3)-4-((1-메틸-4-옥소-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)니코틴아미드 (190k)**

[3407] 백색 고체인 화합물 **190k**(18mg, 22% 수율)는 **190j**(55mg, 0.19mmol) 및 **42b**(39mg, 0.19mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 50**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.36 min, m/z $(M+H)^+$ = 431.0.

[3408] **단계 11. 6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d_3)-4-((1-메틸-4-옥소-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)니코틴아미드 (190)**

[3409] 백색 고체인 화합물 **190**(3.0mg, 15% 수율)은 **190k**(18mg, 0.04mmol) 및 시클로프로판카르복사미드(18mg, 0.21mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 49**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.71 min, m/z $(M+H)^+$ = 480.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.6 Hz 1H), 7.07 (s, 1H), 6.68 (d, *J* = 7.6 Hz 1H), 5.95-5.85 (m, 1H), 5.92 (s, 3H), 2.11-2.09 (m, 1H), 1.58 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.85-0.79 (m, 4H).

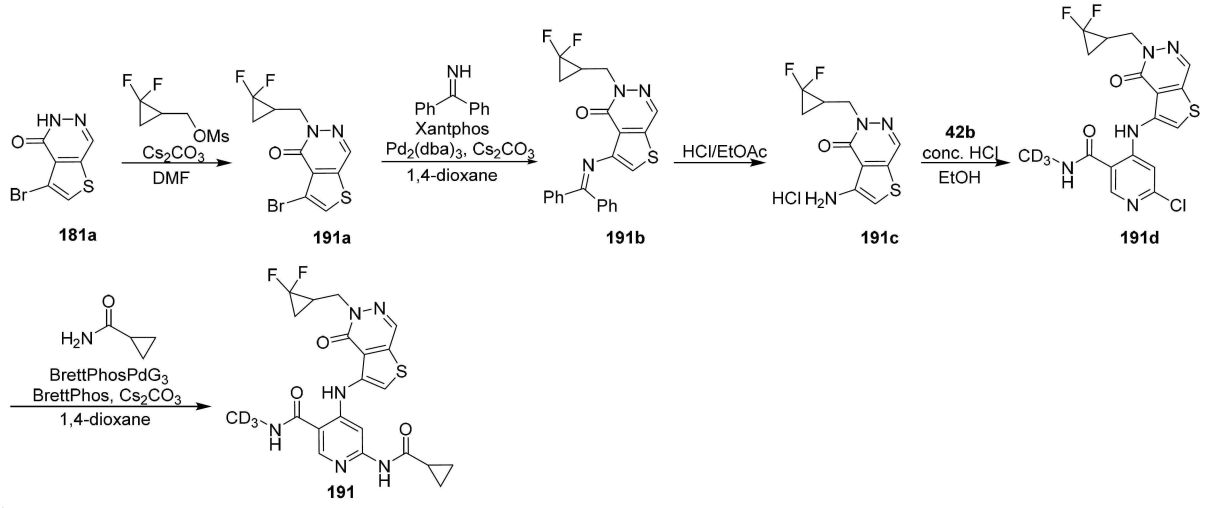
[3410] **단계 12. (R*)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d_3)-4-((1-메틸-4-옥소-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)니코틴아미드 (190A) 및 (S*)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d_3)-4-((1-메틸-4-옥소-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노) 니코틴아미드(90B)**

[3411] 화합물 **190**(17.2mg)을 분취용 키랄 HPLC로 분리하여 표제 화합물 **190A**(8.1mg)를 백색 고체로, **190B**(8.2mg)를 백색 고체로 얻었다.

[3412] **190A**: LC-MS (방법 1) t_R = 2.70 min, m/z $(M+H)^+$ = 480.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.94-5.89 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.58 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 0.85-0.79 (m, 4H).

[3413] **190B**: LC-MS (방법 1) t_R = 2.71 min, m/z $(M+H)^+$ = 480.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.94-5.89 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.58 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 0.85-0.79 (m, 4H).

[3414] **실시예 191**



[3415]

[3416] **단계 1. 3-브로모-5-((2,2-디플루오로시클로프로필)메틸)티에노[2,3-d]피리다진-4(5H)- 온(191a)**

[3417] DMF(0.5mL) 중의 **181a**(400mg, 1.73mmol), (2,2-디플루오로시클로프로필)메틸 메탄설포네이트(387mg, 2.08mmol) 및 Cs_2CO_3(1.13g, 3.46mmol)의 혼합물을 70℃에서 30분 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 얼음물(10mL)로 희석하고 형성된 고체를 여과하였다. 필터 케이크를 건조시켜 **191a**(500mg, 90% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.45 min, m/z $(M+H)^+$ = 321.0.

[3418] **단계 2. 5-((2,2-디플루오로시클로프로필)메틸)-3-((디페닐메틸렌)아미노)티에노[2,3-d]피리다진-4(5H)-온(191b)**

[3419] 갈색 고체인 화합물 **191b**(250mg, 38% 수율)는 **191a**(500mg, 1.56mmol) 및 디페닐메탄이민(296mg, 1.63mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 189**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.67 min, m/z $(M+H)^+$ = 422.1.

[3420] **단계 3. 3-아미노-5-((2,2-디플루오로시클로프로필)메틸)티에노[2,3-d]피리다진-4(5H)-온 염산염 (191c)**

[3421] 황색 고체인 화합물 **191c**(120mg, 69% 수율)는 **191b**(250mg, 0.59mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 189**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.46 min, m/z $(M+H)^+$ = 258.1.

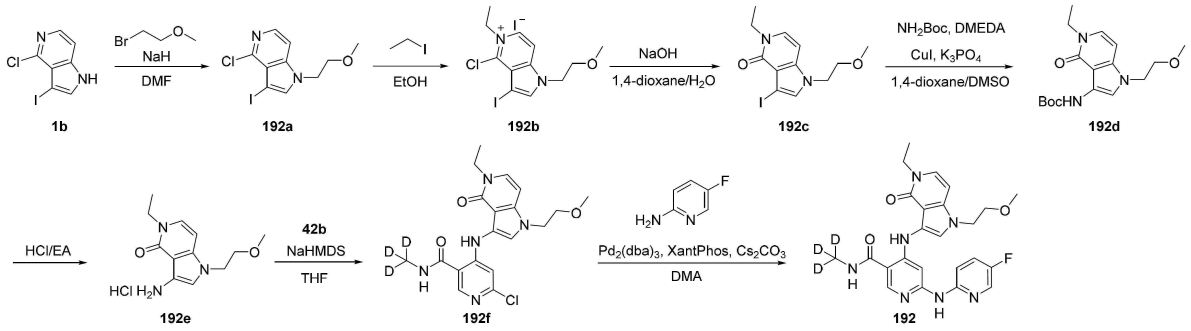
[3422] **단계 4. 6-클로로-4-((5-((2,2-디플루오로시클로프로필)메틸)-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드(191d)**

[3423] EtOH(3mL) 중의 **191c**(120mg, 0.41mmol) 및 **42b**(85mg, 0.41mmol)의 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 형성된 고체를 여과로 수집하고 건조하여 **191d**(127mg, 72% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.42 min, m/z $(M+H)^+$ = 429.0.

[3424] **단계 5. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-((2,2-디플루오로시클로프로필)메틸)-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (191)**

[3425] 화합물 **191**(5mg, 10% 수율)은 **191d**(47mg, 0.11mmol) 및 시클로프로판카복스아미드(47mg, 0.55mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 49**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R = 3.20 min, m/z $(M+H)^+$ = 478.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.41 (s, 1H), 11.88 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.29-4.24 (m, 2H), 2.25-2.24 (m, 1H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.68-1.65 (m, 1H), 1.46-1.43 (m, 1H), 0.82-0.80 (m, 4H).

[3426] **실시예 192**



[3427]

[3428] **단계 1. 4-클로로-3-요오도-1-(2-메톡시에틸)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (192a)**

[3429] 담황색 고체인 화합물 **192a**(1.30g, 77% 수율)는 **1b**(1.4g, 5.03mmol) 및 1-브로모-2-메톡시에탄(629mg, 4.53mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 9**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.33 min, m/z $(M+H)^+$ = 337.2.

[3430] **단계 2. 4-클로로-5-에틸-3-요오도-1-(2-메톡시에틸)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-5-이움 요오다이드 (192b)**

[3431] 적색 고체인 화합물 **192b**(1.90g, 주어진 수율)는 **192a**(1.3g, 3.86mmol) 및 요오도에탄(4.82g, 30.88mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 9**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.09 min, m/z M^+ = 365.2.

[3432] **단계 3. 5-에틸-3-요오도-1-(2-메톡시에틸)-1,5-디히드로-4H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 (192c)**

[3433] 회색 고체인 화합물 **192c**(760mg, 2.19mmol)는 **192b**(1.61g, 4.4mmol) 및 NaOH(528mg, 13.2mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.29 min, m/z $(M+H)^+$ = 347.2.

[3434] **단계 4. *Tert*-부틸(5-에틸-1-(2-메톡시에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)카르바메이트 (192d)**

[3435] 담황색 고체인 화합물 **192d**(400mg, 54% 수율)는 **192c**(760mg, 2.19mmol) 및 *tert*-부틸 카르바메이트(512)를 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 4**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.58 min, m/z $(M+H)^+$ = 336.2.

[3436] **단계 5. 3-아미노-5-에틸-1-(2-메톡시에틸)-1,5-디히드로-4H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 염산염 (192e)**

[3437] 갈색 고체인 화합물 **192e**(276mg, 85% 수율)는 **192d**(400mg, 1.19mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.58 min, m/z $(M+H)^+$ = 236.2.

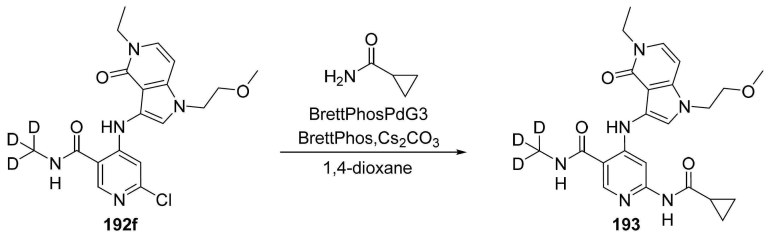
[3438] **단계 6. 6-클로로-4-((5-에틸-1-(2-메톡시에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (192f)**

[3439] THF(5mL) 중의 **192e**(141mg, 0.52mmol) 및 **42b**(130mg, 0.62mmol)의 교반된 용액에 NaHMDS(1.30mL, 2.6mmol, THF 중 2M)를 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10mL)로 희석하고 EtOAc(10mL*2)로 추출하였다. 유기층을 염수(15mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 농축하여 건조시켜 표제 화합물 **192f**(150mg, 71% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.64 min, m/z $(M+H)^+$ = 407.2.

[3440] **단계 7. 4-((5-에틸-1-(2-메톡시에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (192)**

[3441] DMA(1.5mL) 중의 **192f**(28mg, 0.07mmol) 및 5-플루오로피리딘-2-아민(15mg, 0.14mmol)의 교반된 용액에 $Pd_2(dba)_3$(6mg, 0.007mmol), XantPhos(8mg, 0.014mmol) 및 Cs_2CO_3(45mg, 0.14mmol)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 밤새 100℃에서 교반하였다. 혼합물을 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 화합물 **192**(12.5mg, 37% 수율)를 담황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.38 min, m/z $(M+H)^+$ = 483.4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.24-8.23 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.67-7.59 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.22 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.90 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.63 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

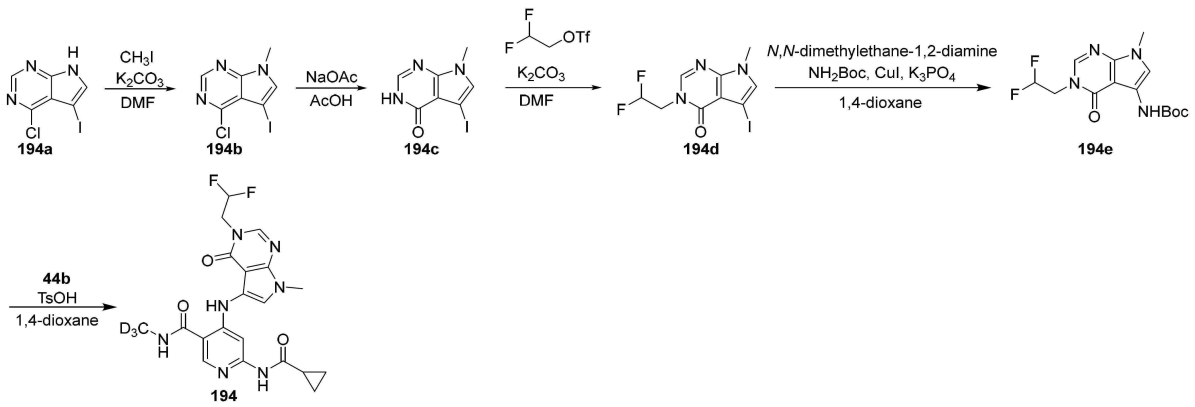
[3442] **실시예 193**

[3443] 

[3444] **단계 1. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-에틸-1-(2-메톡시에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (193)**

[3445] 디옥산(1.2mL) 중의 **192f**(10mg, 0.024mmol), 시클로프로판카르복사미드(10mg, 0.12mmol), BrettPhos(2.6mg, 0.005mmol), BrettPhos Pd G3(2.2mg, 2.4 μmol) 및 Cs_2CO_3(16mg, 0.048mmol)의 혼합물을 밤새 100℃에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 화합물 **193**(3.0mg, 26.8% 수율)을 담황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.44 min, m/z $(M+H)^+$ = 456.3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.00 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.70 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 1.87-1.85 (m, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.98-0.96 (m, 2H), 0.91-0.86 (m, 2H).

[3446] **실시예 194**

[3447] 

[3448] **단계 1. 4-클로로-5-요오도-7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (194b)**

[3449] DMF(20mL) 중의 **194a**(2g, 7.16mmol) 및 K_2CO_3(1.98g, 14.31mmol)의 혼합물에 CH_3I(1.52g, 10.73mmol)를 첨가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 혼합물을 물(10mL)로 희석하고 EtOAc(30mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 5/1)로 정제하여, 표제 화합물 **194b**(408mg, 19% 수율)를 황색 고체로 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 3.82 (s, 3H).

[3450] **단계 2. 5-요오도-7-메틸-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4(7H)-온 (194c)**

[3451] AcOH(5mL) 중의 **194b**(408mg, 1.39mmol) 및 NaOAc(378mg, 2.78mmol)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축하여 표제 화합물 **194c**(380mg, 99% 수율)를 흑색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.94 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.70 (s, 3H).

[3452] **단계 3. 3-(2,2-디플루오로에틸)-5-요오도-7-메틸-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4(7H)-온 (194d)**

[3453] DMF(3mL) 중의 **194c**(220mg, 0.80mmol) 및 K_2CO_3(221mg, 1.60mmol)의 혼합물에 2,2-디플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트(257mg, 1.2mmol)를 첨가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 혼합물을 물(20mL)로 희석하고 EtOAc(80mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 5/1)로 정제하여, 표제 화합물 **194d**(200mg, 74% 수율)를 무색 오일로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.47-6.20 (m, 1H), 4.47-4.38 (m, 2H), 3.69 (s, 3H).

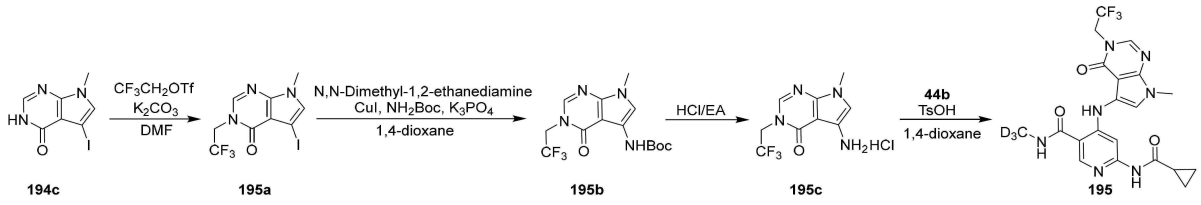
[3454] **단계 4. *Tert*-부틸(3-(2,2-디플루오로에틸)-7-메틸-4-옥소-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)카르바메이트 (194e)**

[3455] 1,4-디옥산(2mL) 중의 **194d**(150mg, 0.44mmol), *Tert*-부틸카르바메이트(104mg, 0.88mmol), N,N-디메틸에탄-1,2-디아민(20mg, 0.22mmol), CuI(42mg)의 혼합물 , 0.22mmol) 및 K_3PO_4(188mg, 0.88mmol)를 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 3/1)로 정제하여, 표제 화합물 **194e**(65mg, 45% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 1) t_R = 1.29 min, m/z $(M+H)^+$ = 329.3.

[3456] **단계 5. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((3-(2,2-디플루오로에틸)-7-메틸-4-옥소-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (194)**

[3457] 1,4-디옥산(0.5mL) 중의 **194e**(45mg, 0.14mmol), **44b**(35mg, 0.14mmol) 및 TsOH(2mg, 0.014mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 12시간 동안 100℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여, 표제 화합물 **194**(20mg, 33% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.83 min, m/z $(M+H)^+$ = 449.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.75 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.44-6.16 (m, 1H), 4.46-4.38 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.00-1.98 (m, 1H), 0.79-0.77 (m, 4H).

[3458] **실시예 195**

[3459] 

[3460] **단계 1. 5-요오도-7-메틸-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-3,7-디히드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온 (195a)**

[3461] DMF(10mL) 중의 **194c**(700mg, 2.55mmol) 및 K_2CO_3(704mg, 5.09mmol)의 혼합물에 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트(1.77g, 7.64mmol)를 실온에서 첨가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석하고 EtOAc(80mL*3)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(50mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 5/1)로 정제하여, 표제 화합물 **195a**(300mg, 33% 수율)를 황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.65 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H).

[3462] **단계 2. *Tert*-부틸(7-메틸-4-옥소-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)카르바메이트(195b)**

[3463] 무수 1,4-디옥산(3mL) 중의 **195a**(250mg, 0.70mmol), *tert*-부틸 카르바메이트(123mg, 1.05mmol), N,N-디메틸-1,2-에탄디아민(31mg, 0.35mmol), CuI(67mg)의 혼합물 , 0.35mmol) 및 K_3PO_4(446mg, 2.10mmol)를 90 ℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 5/1)로 정제하여, 표제 화합물 **195b**(107mg, 54% 수율)를 백색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.62 (q, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

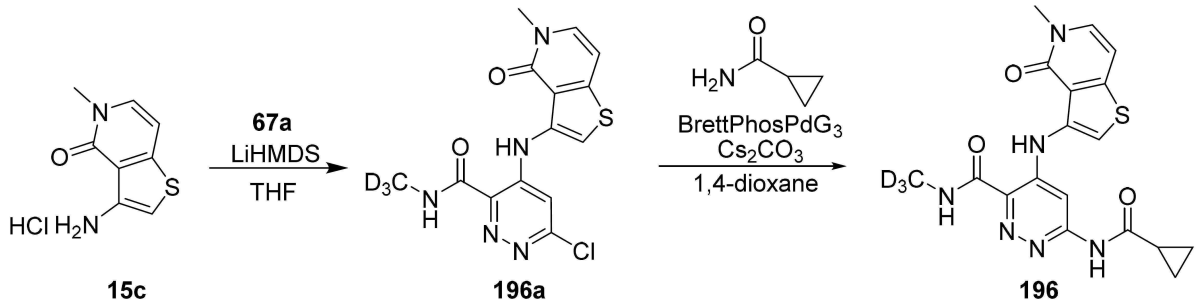
[3464] **단계 3. 5-아미노-7-메틸-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-3,7-디히드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온 염산염 (195c)**

[3465] HCl/EtOAc(2mL, 2M) 중의 **195b**(118mg, 0.34mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 표제 화합물 **195c**(95mg, 99% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 0.49 min, m/z $(M+H)^+$ = 247.1.

[3466] **단계 4. 6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d_3)-4-((7-메틸-4-옥소-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)니코틴아미드 (195)**

[3467] 1,4-디옥산(1.5mL) 중의 **195c**(80mg, 0.28mmol), **44b**(80mg, 0.31mmol) 및 TsOH(10mg, 0.057mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 여과하였다. 필터 케이크를 EtOAc(2mL)로 세척하여 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 MeOH(2mL) 중에 슬러리화하고 여과하여 표제 화합물 **195**(58mg, 44% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.41 min, m/z $(M+H)^+$ = 467.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.49 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.43-7.31 (m, 2H), 4.91 (q, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.96-1.88 (m, 1H), 0.91-0.85 (m, 4H).

[3468] **실시예 196**

[3469] 

[3470] **단계 1. 6-클로로-N-(메틸-d_3)-4-((5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드 (196a)**

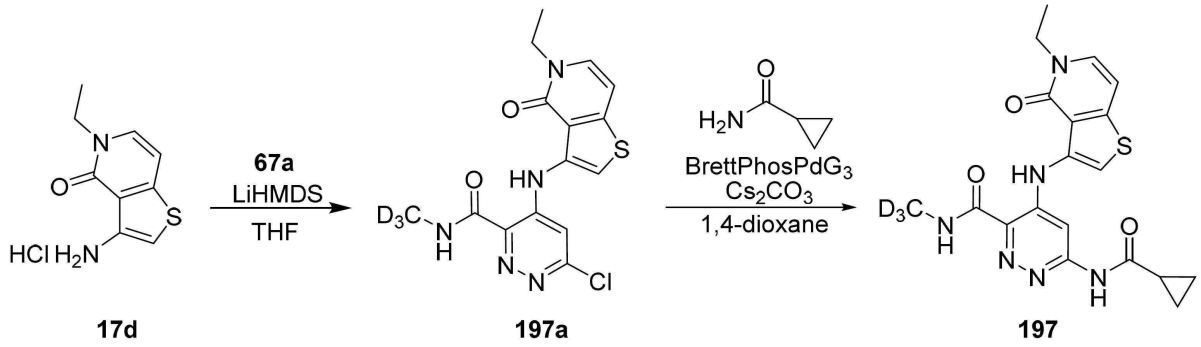
[3471] THF(2mL) 중의 **15c**(270mg, 1.50mmol) 및 **67a**(313mg, 1.50mmol)의 용액에 LiHMDS(6.0mL, 6.00mmol, THF 중 1M)를 -60℃에서 첨가하고, 0 ℃에서 15분 동안 교반하였다. 반응물을 얼음물(3mL)로 켄칭하고 유기 용매를 진공하에 제거하였다. 형성된 고체를 여과하고 건조하여 표제 화합물 **196a**(300mg, 57% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.12 min, m/z $(M+H)^+$ = 353.2.

[3472] **단계 2. 6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d_3)-4-((5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드 (196)**

[3473] 무수 1,4-디옥산(3mL) 중의 **196a**(150mg, 0.43mmol), 시클로프로판카르복사미드(181mg, 2.13mmol), BrettPhos Pd G3(78mg, 0.085mmol) 및 Cs_2CO_3(277mg, 0.85mmol)의 혼합물을 N_2 하에 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 물(10mL)에 붓고 EtOAc(20mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여, 표제 화합물 **196**(30mg, 18% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.54 min, m/z $(M+H)^+$ = 402.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ

11.92 (s, 1H), δ 11.38 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.61(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.12-2.07 (m, 1H), 0.87-0.86 (m, 4H).

[3474] 실시예 197

[3475] 

17d 197a 197

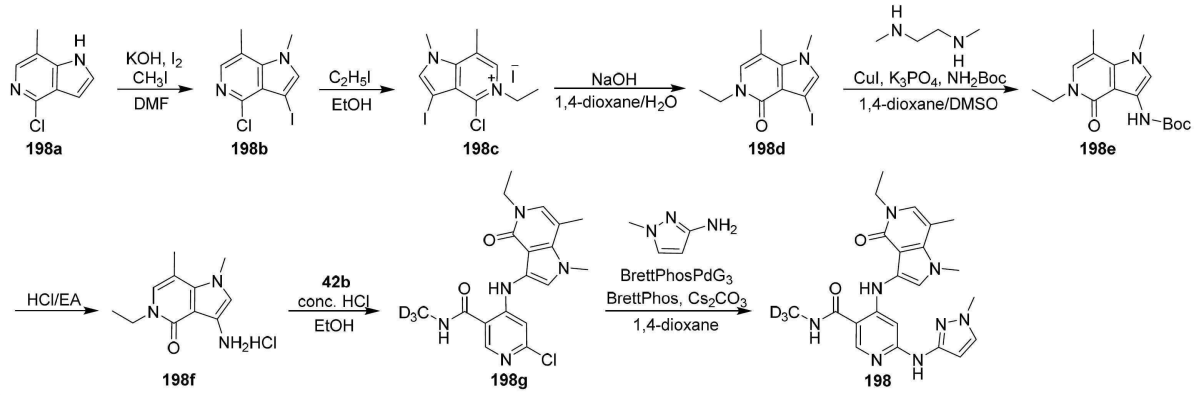
[3476] 단계 1. 6-클로로-N-(메틸-d_3)-4-((5-에틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드(197a)

[3477] THF(4mL) 중의 **17d**(400mg, 2.06mmol) 및 **67a**(344mg, 1.65mmol)의 용액에 LiHMDS(8.2mL, 8.2mmol, THF 중 1M)를 -60℃에서 첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 얼음물(0.5mL)로 켄칭하고 유기 용매를 진공하에 제거하였다. 형성된 고체를 여과하고 건조하여 표제 화합물 **197a**(500mg, 66% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.21 min, m/z $(M+H)^+$ = 367.3.

[3478] 단계 2. 6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d_3)-4-((5-에틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드 (197)

[3479] 무수 1,4-디옥산(3mL) 중의 **197a**(200mg, 0.55mmol), 시클로프로판카르복사미드(70mg, 0.82mmol), BrettPhos Pd G3(74mg, 0.08mmol) 및 Cs_2CO_3(355mg, 1.09mmol)의 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여, 표제 화합물 **197**(70mg, 31% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 3.37 min, m/z $(M+H)^+$ = 416.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.91 (s, 1H), 11.37 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.01 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.11-2.09 (m, 1H), 1.25 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.87-0.85 (m, 4H).

[3480] 실시예 198

[3481] 

198a 198b 198c 198d 198e 198f 198g 198

[3482] 단계 1. 4-클로로-3-요오도-1,7-디메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (198b)

[3483] DMF(10mL) 중의 **198a**(1g, 6.00mmol)의 용액에 KOH(674mg, 12.0mmol)를 0℃에서 5분 동안 첨가하였다. 이어서, I_2(1.52g, 6.0mmol)를 반응물에 첨가하고 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 요오도메탄(1.28g, 9.03mmol)을 첨가하였다. 0℃에서 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물(20mL)로 켄칭하고, 형성

된 고체를 여과하여 수집하였다. 필터 케이크를 건조시켜 표제 화합물 **198b**(1.55g, 84% 수율)를 백색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.63 (s, 3H).

[3484] **단계 2. 4-클로로-5-에틸-3-요오도-1,7-디메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-5-이움 요오다이드 (198c)**

[3485] 백색 고체인 화합물 **198c**(0.72g, 51% 수율)는 **198b**(1.3g, 4.24mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 9**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.43 min, m/z M^+ = 335.0.

[3486] **단계 3. 5-에틸-3-요오도-1,7-디메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 (198d)**

[3487] 황색 고체인 화합물 **198d**(0.60g, 45% 수율)는 **198c**(1.4g, 4.17mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 192**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.17 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.17 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[3488] **단계 4. *Tert*-부틸(5-에틸-1,7-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)카르바메이트 (198e)**

[3489] 황색 고체인 화합물 **198e**(330mg, 62% 수율)는 **198d**(550mg, 1.74mmol) 및 *tert*-부틸 카르바메이트(611mg, 5.22mmol)을 출발물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 4**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.53 min, m/z $(M+H)^+$ = 306.2.

[3490] **단계 5. 3-아미노-5-에틸-1,7-디메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 염산염 (198f)**

[3491] 백색 고체인 화합물 **198f**(261mg, 94% 수율)는 **198e**(330mg, 1.08mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 1**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.27 min, m/z $(M+H)^+$ = 206.2.

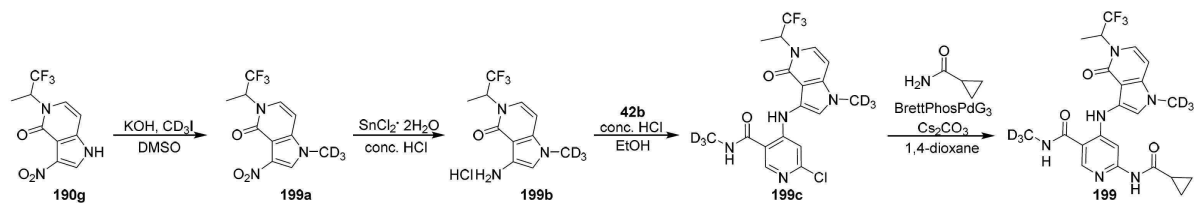
[3492] **단계 6. 6-클로로-4-((5-에틸-1,7-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (198g)**

[3493] 갈색 고체인 화합물 **198g**(162mg, 55% 수율)는 **198f**(190mg, 0.79mmol) 및 **42b**(180mg, 0.86mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 98**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.17 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[3494] **단계 7. 4-((5-에틸-1,7-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d)-6-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노) 니코틴아미드 (198)**

[3495] 백색 고체인 화합물 **198**(8mg, 23% 수율)은 **198g**(30mg, 0.08mmol) 및 1-메틸-1H-피라졸-3-아민(15mg, 0.16mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 49**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.58 min, m/z $(M+H)^+$ = 438.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.19 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[3496] **실시예 199**

[3497] 

[3498] **단계 1. 1-(메틸-d_3)-3-니트로-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 (199a)**

[3499] DMSO(6mL) 중의 **190g**(800mg, 2.91mmol) 및 KOH(326mg, 5.81mmol)의 혼합물에 CD_3I(632mg, 4.36mmol)를 0℃에서

첨가하였다. 0℃에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물(20mL)에 부었다. 형성된 고체를 여과에 의해 수집하고 필터 케이크를 건조시켜 표제 화합물 **199a**(620mg, 73% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.97-5.91 (m, 1H), 1.61 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[3500] **단계 2. 3-아미노-1-(메틸-d_3)-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 염산염 (199b)**

[3501] 갈색 고체인 화합물 **199b**(500mg, 90% 수율)는 **199a**(620mg, 2.12mmol) 및 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$(922mg, 4.09)를 출발 물질로 하여, **실시예 123**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.34 min, m/z $(M+H)^+$ = 263.3.

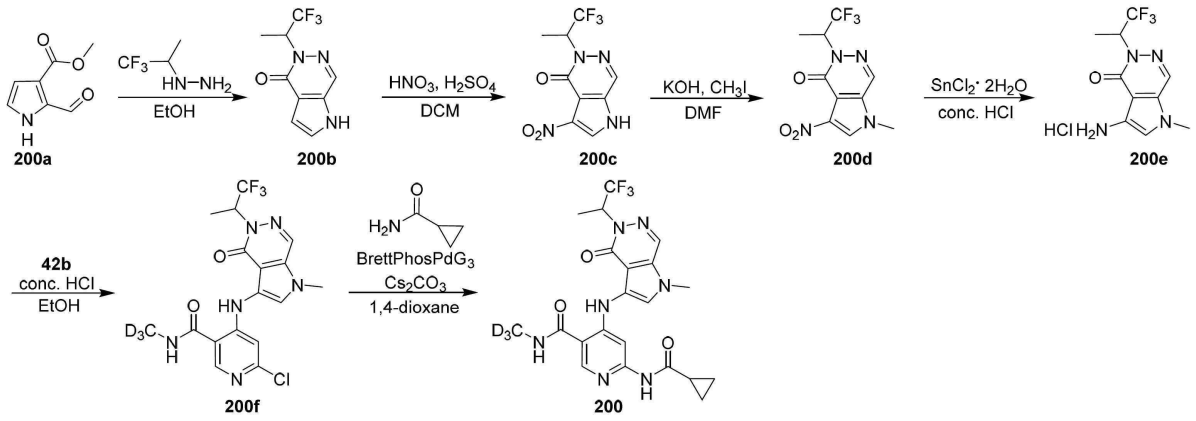
[3502] **단계 3. 6-클로로-N-(메틸-d_3)-4-((1-(메틸-d_3)-4-옥소-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)니코틴아미드 (199c)**

[3503] 갈색 고체인 화합물 **199c**(400mg, 10% 수율)는 **199b**(450mg, 1.72mmol) 및 **42b**(357mg, 1.72mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 98**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.47 min, m/z $(M+H)^+$ = 434.3.

[3504] **단계 4. 6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d_3)-4-((1-(메틸-d_3)-4-옥소-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)니코틴아미드 (199)**

[3505] 1,4-디옥산(0.5mL) 중의 **199c**(100mg, 0.23mmol), 사이클로프로판카복사미드(98mg, 1.15mmol), BrettPhos Pd G3(42mg, 0.023mmol) 및 Cs_2CO_3(150mg, 0.46mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에서 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여, 표제 화합물 **199**를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 3.47 min, m/z $(M+H)^+$ = 483.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.94-5.89 (m, 1H), 2.01-2.00 (m, 1H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.83-0.81 (m, 4H).

[3506] **실시예 200**

[3507] 

[3508] **단계 1. 5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-4(5H)-온 (200b)**

[3509] EtOH(15mL) 중의 **200a**(1.3g, 8.49mmol) 및 (2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)히드라진(1.09g, 8.49mmol)의 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여, 표제 화합물 **200b**(860mg, 44% 수율)를 황색 오일로 얻었다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.42 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 6.73 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.09-3.99 (m, 1H),

1.61 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[3510] **단계 2. 3-니트로-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,5-디히드로-4H-피롤로[2,3-d]피리다진-4-온 (200c)**

[3511] 황색 고체인 화합물 **200c**(160mg, 12% 수율)는 **200b**(1.1g, 4.76mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 190**의 **단계 6**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.24 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.19-4.13 (m, 1H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[3512] **단계 3. 1-메틸-3-니트로-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,5-디히드로-4H-피롤로[2,3-d]피리다진-4-온 (200d)**

[3513] DMF(2mL) 중의 **200c**(160mg, 0.058mmol) 및 KOH(165mg, 1.16mmol)의 혼합물에 MeI(164mg, 1.16mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 0℃에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물(5mL)에 부었다. 혼합물을 DCM(5mL*2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 5/1)로 정제하여, 표제 화합물 **200d**(90mg, 54% 수율)를 황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 5.91-5.88 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 1.57 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[3514] **단계 4. 3-아미노-1-메틸-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,5-디히드로-4H-피롤로[2,3-d]피리다진-4-온 염산염(200e)**

[3515] 황색 고체인 화합물 **200e**(80mg, 87% 수율)는 **200d**(900mg, 0.31mmol) 및 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$(140mg, 0.62mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 123**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.31 min, m/z $(M+H)^+$ = 261.0.

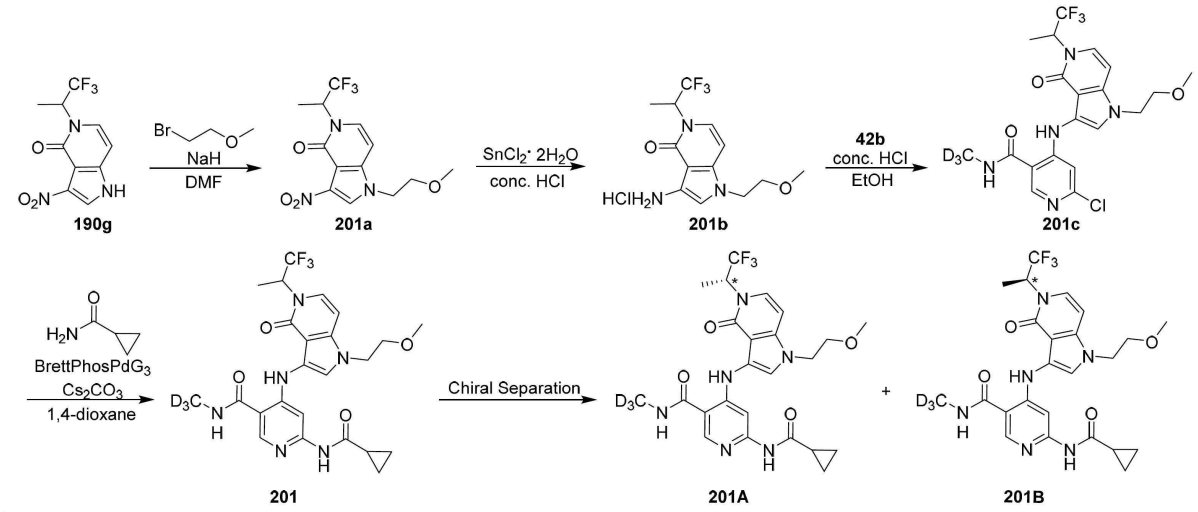
[3516] **단계 5. 6-클로로-N-(메틸-d_3)-4-((1-메틸-4-옥소-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,5-디히드로-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)니코틴아미드(200f)**

[3517] 갈색 고체인 화합물 **200f**(7mg, 5% 수율)는 **200e**(80mg, 0.27mmol) 및 **42b**(64mg, 0.31mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 98**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.50 min, m/z $(M+H)^+$ = 432.2.

[3518] **단계 6. 6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d_3)-4-((1-메틸-4-옥소-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,5-디히드로-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)니코틴아미드 (200)**

[3519] 백색 고체인 화합물 **200**(2mg, 25% 수율)은 **200f**(7mg, 0.016mmol) 및 시클로프로판카르복사미드(3mg, 0.035mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 199**의 **단계 4**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.17 min, m/z $(M+H)^+$ = 481.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.90 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.51-8.48 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.89-5.85 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.85-0.78 (m, 4H).

[3520] 실시예 201

[3521] 

[3522] **단계 1. 1-(2-메톡시에틸)-3-니트로-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,5-디히드로-4H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 (201a)**

[3523] DMF(15mL) 중의 **190g**(1.0g, 3.63mmol)의 혼합물에 NaH(291mg, 7.27mmol, 광유 중 60%)를 0℃에서 첨가하였다. 25℃에서 30분 동안 교반한 후, 반응물에 1-브로모-2-메톡시에탄(758mg, 5.45mmol)을 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 물(30mL)에 부었다. 형성된 고체를 여과하여 수집하고 필터 케이크를 건조하여 표제 화합물 **201a**(300mg, 25% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.25 min, m/z $(M+H)^+$ = 334.3.

[3524] **단계 2. 3-아미노-1-(2-메톡시에틸)-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,5-디히드로-4H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 염산염 (201b)**

[3525] 갈색 고체인 화합물 **201b**(200mg, 66% 수율)는 **201a**(300mg, 0.90mmol) 및 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$(405mg, 1.80mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 123**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.19 min, m/z $(M+H)^+$ = 304.3.

[3526] **단계 3. 6-클로로-4-((1-(2-메톡시에틸)-4-옥소-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (201c)**

[3527] 황색 고체인 화합물 **201c**(100mg, 24% 수율)는 **201b**(300mg, 0.89mmol) 및 **42b**(184mg, 0.89mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 98**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.25 min, m/z $(M+H)^+$ = 475.3.

[3528] **단계 4. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-(2-메톡시에틸)-4-옥소-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,5-디히드로-1H-피롤로 [3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (201)**

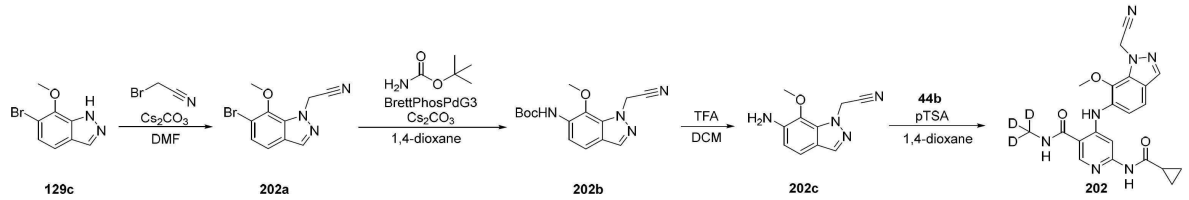
[3529] 황색 고체인 화합물 **201**(11mg, 10% 수율)은 **201c**(100mg, 0.21mmol) 및 시클로프로판카르복사미드(54mg, 0.63mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 199**의 **단계 4**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.16 min, m/z $(M+H)^+$ = 524.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.93 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.89-5.85 (m, 1H), 4.22 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.58 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.81-0.78 (m, 4H).

[3530] **단계 5. (R*)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-(2-메톡시에틸)-4-옥소-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (201A) 및 (S*)-6-(시클로프로판카르**

복사미도)-4-((1-(2-메톡시에틸)-4-옥소-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (201B)

[3531] 화합물 **201**(11mg)을 분취용 키랄 HPLC로 분리하여 표제 화합물 **201A**(4.7mg, 43% 수율)를 황색 고체로 얻었고, **201B**(4.1mg, 37% 수율)를 황색 고체로 얻었다.

[3532] **실시예 202**

[3533] 

[3534] **단계 1. 2-(6-브로모-7-메톡시-1H-인다졸-1-일)아세토니트릴 (202a)**

[3535] DMF(5mL) 중의 **129c**(200mg, 0.88mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(861mg, 2.64mmol) 및 2-브로모아세토니트릴(211mg, 1.76mmol)을 실온에서 첨가하였다. 그 다음 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(20mL)로 희석하고, EtOAc(20mL*3)로 추출하고, 염수(30mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하여 화합물 **202a**(130mg, 55% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.54 min, m/z $(M+H)^+$ = 266.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.14 (s, 3H).

[3536] **단계 2. *Tert*-부틸(1-(시아노메틸)-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)카르바메이트 (202b)**

[3537] 1,4-디옥산(1.5mL) 중의 **202a**(100mg, 0.36mmol), *tert*-부틸 카르바메이트(110mg, 0.94mmol), BrettPhos Pd G3(68mg, 0.75mmol), Cs_2CO_3(306mg, 0.94mmol)의 혼합물 N_2 하에서 95℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10mL)로 희석하고, EA(10mL*3)로 추출하고, 염수(20mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하여 조 화합물 **202b**(100mg, 88% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.85 min, m/z $(M+H)^+$ = 303.2.

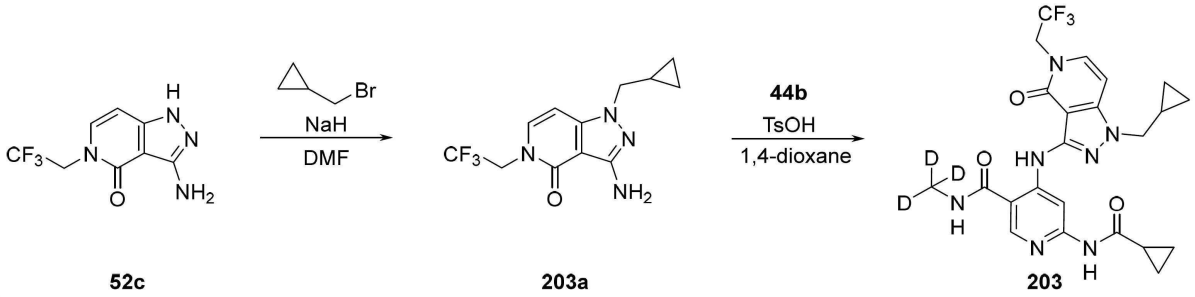
[3538] **단계 3. 2-(6-아미노-7-메톡시-1H-인다졸-1-일)아세토니트릴 (202c)**

[3539] DCM(1mL) 중의 **202b**(80mg, 0.26mmol)의 용액에 TFA(0.5mL)를 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 H_2O(10mL)로 희석하고, 수성 Na_2CO_3를 사용하여 pH를 7-9로 조정하고, EtOAc(10mL*3)로 추출하였다. 유기층을 수성 Na_2CO_3(10mL) 및 염수(10mL)로 세척하고 분리하였다. 용액을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축하고 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 1/1 내지 1/10)로 정제하여, 표제 화합물 **202c**(30mg, 56% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.30 min, m/z $(M+H)^+$ = 203.1.

[3540] **단계 4. 4-((1-(시아노메틸)-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (202)**

[3541] 1,4-디옥산(1mL) 중 **202c**(30mg, 0.15mmol), **44b**(38mg, 0.15mmol), pTSA(26mg, 0.15mmol)의 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 화합물 **202**(16.3mg, 26% 수율)를 회백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.81 min, m/z $(M+H)^+$ = 423.4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.88(s,1H),7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.96-1.93 (m, 1H), 0.75-0.72 (m, 4H).

[3542] **실시예 203**



52c 203a 203

[3543]

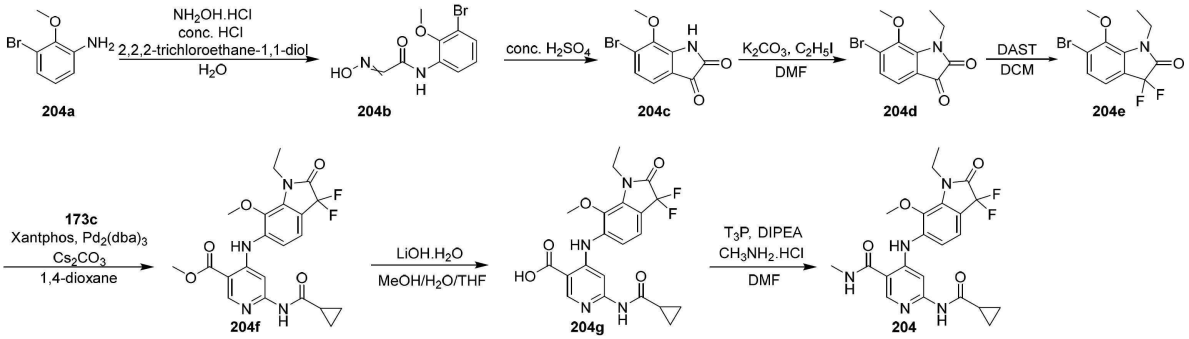
[3544] **단계 1. 3-아미노-1-(시클로프로필메틸)-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,5-디히드로-4H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-온(203a)**

[3545] DMF(2mL) 중의 **52c**(200mg, 0.86mmol)의 용액에 NaH(40mg, 1.0mmol, 광유 중 60%)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 30분간 교반하였다. 그 다음, (브로모메틸)시클로프로판(135mg, 1.0mmol)을 첨가하고 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10mL)로 희석하고, EA(10mL*3)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 농축하여 조 화합물 **203a**(150mg, 74% 수율)를 갈색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.84 min, m/z $(M+H)^+$ = 287.1.

[3546] **단계 2. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-(시클로프로필메틸)-4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d)니코틴아미드 (203)**

[3547] 1,4-디옥산(2mL) 중 **203a**(111mg, 0.38mmol), **44b**(100mg, 0.38mmol) 및 pTSA(74mg, 0.38mmol)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 DIPEA(0.4mL) 및 MeOH(4mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고 여과하여 화합물 **203**(48mg, 24% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.39 min, m/z $(M+H)^+$ = 507.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.83 (q, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.36-1.29 (m, 1H), 0.79-0.75 (m, 4H), 0.49-0.41 (m, 4H).

[3548] **실시예 204**



204a 204b 204c 204d 204e 204f 204g 204

[3549]

[3550] **단계 1. N-(3-브로모-2-메톡시페닐)-2-(히드록시이미노)아세트아미드 (204b)**

[3551] H_2O(25mL) 중의 **204a**(5g, 24.75mmol), $NH_2OH.HCl$(10.32g, 148.48mmol), 농축 HCl(24.75mmol, 2.5mL)의 용액에 2,2,2-트리클로로에탄-1,1-디올(4.09g, 24.75mmol)을 천천히 첨가한 다음 H_2O(100mL) 중의 Na_2SO_4(21.09g, 148.48mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응물을 75℃에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 건조시켜 표제 화합물 **204b**(6.0g, 89% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.21 min, m/z $(M-H)^-$ = 271.0.

[3552] **단계 2. 6-브로모-7-메톡시인돌린-2,3-디온 (204c)**

[3553] 농축 H_2SO_4(30mL) 중의 **204b**(5g, 18.31mmol)의 용액을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(40mL)로 희석하고 형성된 고체를 여과하여 수집하였다. 필터 케이크를 건조시켜 표제 화합물 **204c**(3.19g, 68% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.01 min, m/z $(M+H)^+$ = 256.2.

[3554] **단계 3. 6-브로모-1-에틸-7-메톡시인돌린-2,3-디온 (204d)**

[3555] DMF(15mL) 중의 **204c**(1.5g, 5.86mmol), K_2CO_3(2.43g, 17.57mmol) 및 CH_3CH_2I(1.37g, 8.79mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10mL)로 희석하고 EtOAc(50mL)로 추출하였다. 분리된 유기층을 염수(10mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 5/1)로 정제하여, 표제 화합물 **204d**(1.38g, 83% 수율)를 적색 오일로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.22 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[3556] **단계 4. 6-브로모-1-에틸-3,3-디플루오로-7-메톡시인돌린-2-온 (204e)**

[3557] DCM(5mL) 중의 **204d**(500mg, 1.76mmol)의 용액에 DAST(284mg, 1.76mmol)를 0℃에서 적가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 용액을 DCM(20mL)으로 희석하고 물(5mL)로 세척하였다. 분리된 유기층을 염수(10mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1)로 정제하여, 표제 화합물 **204e**(240mg, 45% 수율)를 황색 오일로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 4.05-3.92 (m, 5H), 1.32 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[3558] **단계 5. 메틸 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-에틸-3,3-디플루오로-7-메톡시-2-옥소인돌린-6-일)아미노)니코티네이트 (204f)**

[3559] 담황색 고체인 화합물 **204f**(110mg, 37% 수율)는 **204e**(200mg, 0.65mmol) 및 **173c**(184mg, 0.78mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 171**의 **단계 6**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.17 min, m/z $(M+H)^+$ = 461.3.

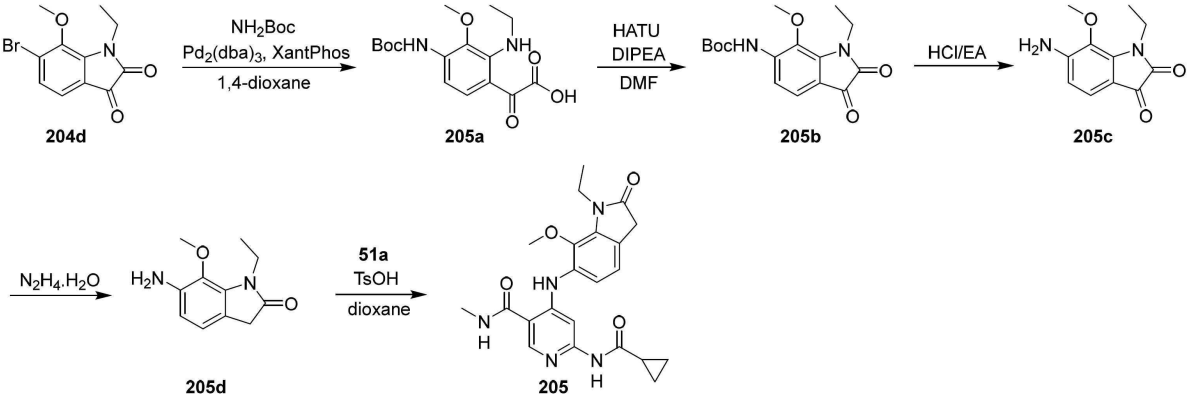
[3560] **단계 6. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-에틸-3,3-디플루오로-7-메톡시-2-옥소인돌린-6-일)아미노)니코틴산 (204g)**

[3561] 황색 고체인 화합물 **204g**(34mg, 29% 수율)는 **204f**(120mg, 0.26mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 27**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.98 min, m/z $(M-H)^-$ = 445.3

[3562] **단계 7. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-에틸-3,3-디플루오로-7-메톡시-2-옥소인돌린-6-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드 (204)**

[3563] 황색 고체인 화합물 **204**(3.3mg, 9% 수율)는 **204g**(34mg, 0.076mmol) 및 메탄아민 염산염(21mg, 0.30mmol)을 출발 물질로 하여, **실시예 11**의 **단계 2**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.94 min, m/z $(M+H)^+$ = 460.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.93 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.73-8.70 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.89 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.80 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.87-0.76 (m, 4H).

[3564] **실시예 205**



204d 205a 205b 205c 205d 205

[3565]

[3566] **단계 1. 2-(4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-(에틸아미노)-3-메톡시페닐)-2-옥소아세트산 (205a)**

[3567] 1,4-디옥산(9mL) 중의 **204d**(900mg, 3.17mmol), *tert*-부틸 카르바메이트(557mg, 4.75mmol), XantPhos(366mg, 0.63mmol), $Pd_2(dba)_3$(290mg, 0.31mmol) 및 Cs_2CO_3(2.07g, 6.34mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 물(10mL)로 희석하고 EtOAc(10mL*2)로 추출하였다. 합한 유기상을 농축하고 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여, 표제 화합물 **205a**(440mg, 41% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.42 min, m/z $(M+H)^+$ = 339.2.

[3568] **단계 2. *Tert*-부틸(1-에틸-7-메톡시-2,3-디옥소인돌린-6-일)카르바메이트 (205b)**

[3569] DMF(3mL) 중의 **205a**(350mg, 1.03mmol), HATU(787mg, 2.07mmol) 및 DIPEA(401mg, 3.10mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축하고 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여, 표제 화합물 **205b**(150mg, 45% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.29 min, m/z $(M+H)^+$ = 321.0.

[3570] **단계 3. 6-아미노-1-에틸-7-메톡시인돌린-2,3-디온 (205c)**

[3571] HCl/EtOAc(4mL, 2M) 중의 **205b**(170mg, 0.53mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 농축하고 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여, 표제 화합물 **205c**(35mg, 30% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.94 min, m/z $(M+H)^+$ = 221.1.

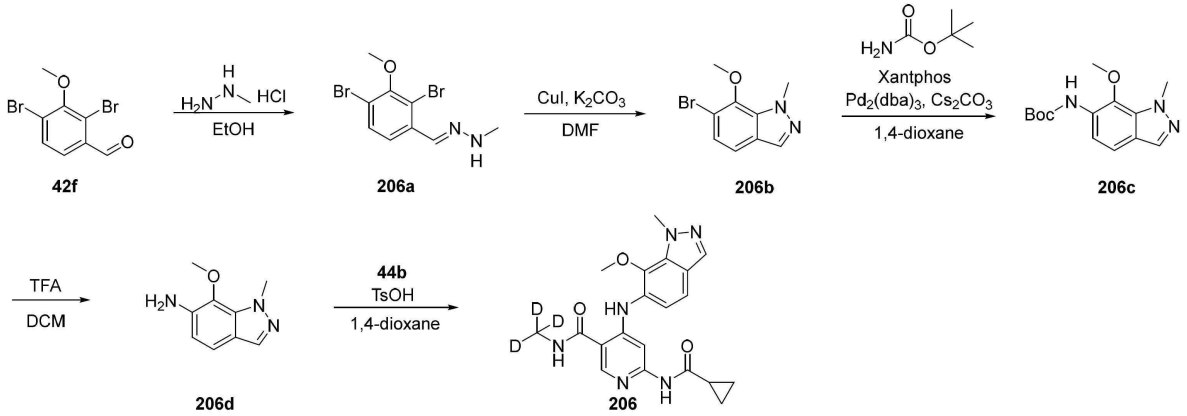
[3572] **단계 4. 6-아미노-1-에틸-7-메톡시인돌린-2-온 (205d)**

[3573] 히드라진 수화물(1mL, 98% 순도) 중의 **205c**(30mg, 0.13mmol)의 용액을 130℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 농축하였다. 잔류물을 역 크로마토그래피(방법 A)로 정제하여, 표제 화합물 **205d**(5mg, 18% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.07 min, m/z $(M+H)^+$ = 207.4.

[3574] **단계 5. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-2-옥소인돌린-6-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드 (205)**

[3575] 디옥산(1mL) 중의 **205d**(5mg, 0.0024mmol), 51a(6mg, 0.0024mmol) 및 TsOH(0.42mg, 0.0024mmol)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여, 표제 화합물 **205**(2mg, 19% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.55 min, m/z $(M+H)^+$ = 424.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.71 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.62-8.59 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.84 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 2.79 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 1.95-1.91 (m, 1H), 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.76-0.72 (m, 4H).

[3576] **실시예 206**



[3577]

[3578] **단계 1. (E)-1-(2,4-디브로모-3-메톡시벤질리덴)-2-메틸히드라진 (206a)**

[3579] EtOH(20mL) 중의 **42f**(5.00g, 17.0mmol)의 용액에 메틸히드라진 염산염(2.81g, 34.0mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 여과하였다. 필터 케이크를 수집하고 EtOH(5mL)로 세척하였다. 고체를 진공에서 건조시켜 조물질 **206a**(5.00g, 91% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 5) t_R = 2.80 min, m/z $(M+H)^+$ = 322.8. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.86 (s, 3H).

[3580] **단계 2. 6-브로모-7-메톡시-1-메틸-1H-인다졸 (206b)**

[3581] DMF(50mL) 중의 **206a**(5.00g, 13.9mol) 및 탄산칼륨(13.6g, 41.7mol)의 용액에 요오드화구리(I)(0.530g, 2.78mol)을 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25℃로 냉각하고 물(300mL)에 부었다. 잔류물을 EA(50mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL*2)로 세척하고 황산나트륨으로 건조시킨 후 진공에서 증발시켜 조 생성물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼으로 정제하고 PE/EA = 20/1 내지 3/1로 용리하여 **206b**(3.00g, 74% 수율)를 적색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 6) t_R = 2.68 min, m/z $(M+H)^+$ = 240.7. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.94 (s, 3H).

[3582] **단계 3. *Tert*-부틸(7-메톡시-1-메틸-1H-인다졸-6-일)카르바메이트 (206c)**

[3583] 1,4-디옥산(15mL) 중의 **206b**(1.00g, 4.10mmol), *tert*-부틸 카르바메이트(1.44g, 12.3mmol) 및 탄산세슘(3.34g, 10.3mmol)의 혼합물을 질소 하에서 교반하고, 여기에 $Pd_2(dba)_3$(0.190g, 0.205mmol) 및 XantPhos(0.240g, 0.410mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 30℃로 냉각시켰다. 물(30mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EA(50mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30mL*2)로 세척하고 황산나트륨으로 건조시킨 후 진공에서 증발시켜 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 분취용 TLC(PE/EA = 3/1)를 통해 정제하여 **206c**(400mg, 35% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 6) t_R = 2.60 min, m/z $(M+H)^+$ = 277.8. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

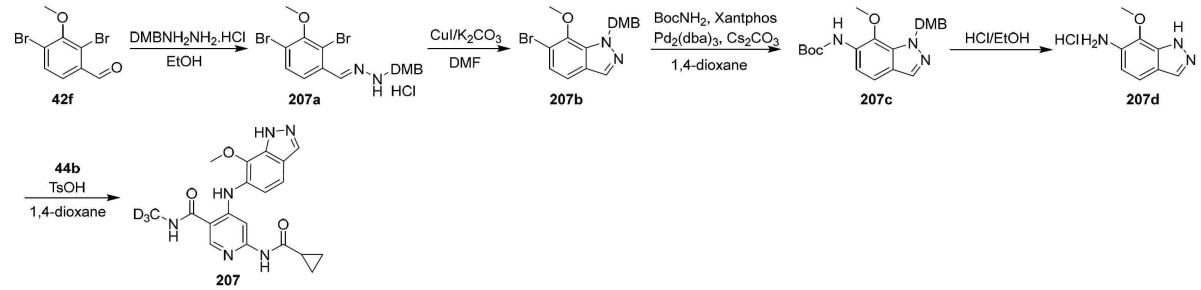
[3584] **단계 4. 7-메톡시-1-메틸-1H-인다졸-6-아민 (206d)**

[3585] DCM(2mL) 중의 **206c**(400mg, 1.44mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(906mg, 4.31mmol)을 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 Na_2CO_3수용액을 사용하여 pH = 7-8로 조정하고, DCM(5mL*3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공에서 증발시켜 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 분취용 TLC(PE/EA = 2/1)를 통해 정제하여 **206d**(180mg, 60% 수율)를 적색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 6) t_R = 1.71 min, m/z $(M+H)^+$ = 177.8. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.09 (brs, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.74 (s, 3H).

[3586] **단계 5. 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((7-메톡시-1-메틸-1H-인다졸-6일)아미노)-N-(메틸-d)니코틴아미드 (206)**

[3587] 1,4-디옥산(3mL) 중의 **206d**(180mg, 1.02mmol), **44b**(261mg, 1.02mmol) 및 p-TSA(262mg, 1.52mmol)의 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 물(1mL)을 첨가하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(컬럼: XBridge-1 5 μm 19-150 mm; 이동상: ACN/H_2O(0.1% NH_3 H_2O); 구배: 20-35% ACN, 8분; 유속: 20mL/min))로 정제하여 **206**(11.0mg, 2.8% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 6) t_R = 2.12 min, m/z $(M+H)^+$ = 398.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 1.99-1.88 (m, 1H), 0.75-0.73 (m, 4H).

[3588] **실시예 207**

[3589] 

[3590] **단계 1. (E)-1-(2,4-디브로모-3-메톡시벤질리덴)-2-(2,4-디메톡시벤질)히드라진 염산염(207a)**

[3591] EtOH(2mL) 중의 **42f**(2g, 6.80mmol)의 용액에 $DMBNHNH_2 \cdot HCl$(1.78g, 8.16mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고 여과하였다. 필터 케이크를 건조시켜 표제 화합물 **207a**(3.01g, 97% 수율)를 황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92-6.88 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 8.4 Hz, 2.1 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).

[3592] **단계 2. 6-브로모-1-(2,4-디메톡시벤질)-7-메톡시-1H-인다졸 (207b)**

[3593] DMF(30mL) 중의 **207a**(3g, 6.11mmol)의 용액에 K_2CO_3(1.81g, 13.10mmol) 및 CuI(1.25g, 6.55mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10mL)로 희석하고 EtOAc(50mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 20/1)로 정제하여, 표제 화합물 **207b**(801mg, 35% 수율)를 무색 오일로 얻었다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 2.1, 8.4 Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).

[3594] **단계 3. *Tert*-부틸(1-(2,4-디메톡시벤질)-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)카르바메이트 (207c)**

[3595] 1,4-디옥산(10mL) 중의 **207b**(500mg, 1.33mmol), *tert*-부틸 카르바메이트(310mg, 2.65mmol), XantPhos(153mg, 0.27mmol), Cs_2CO_3(864mg, 2.65mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$(242mg, 0.27mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 100℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 15/1)로 정제하여 **207c**(450mg, 82% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.42 min, m/z $(M+H)^+$ = 414.5.

[3596] **단계 4. 7-메톡시-1H-인다졸-6-아민 염산염 (207d)**

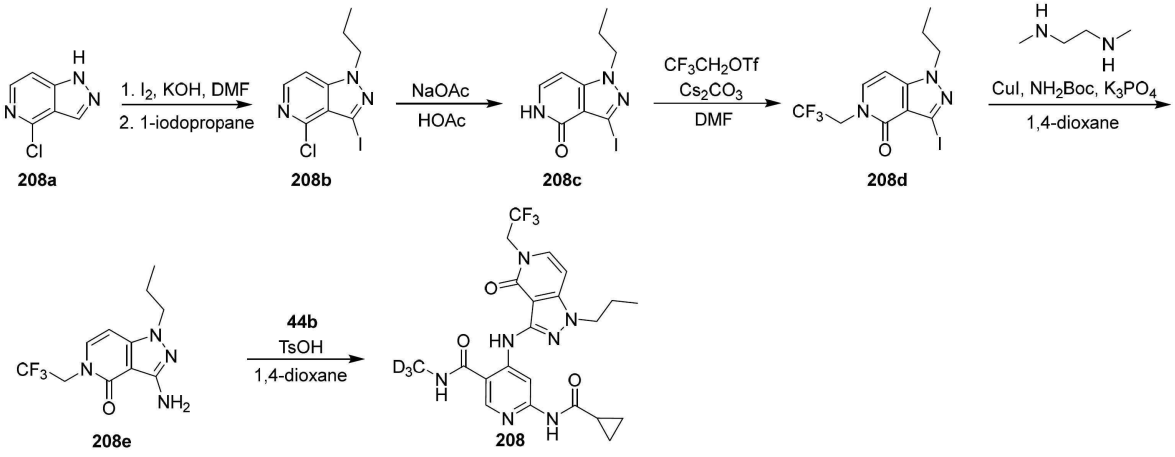
[3597] HCl/EtOH(3mL, 2M) 중의 **207c**의 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 형성된 고체를 여과하고 건조하여

207d(70mg, 71% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.42 min, m/z $(M+H)^+$ = 164.3.

[3598] **단계 5. 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (207)**

[3599] 1,4-디옥산(1mL) 중의 **207d**(70mg, 0.43mmol), **44b**(132mg, 0.52mmol) 및 TsOH(7mg, 0.04mmol)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 **207**(16mg, 10% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.76 min, m/z $(M+H)^+$ = 384.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.28 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.95-1.92 (m, 1H), 0.73-0.71 (m, 4H).

[3600] **실시예 208**



[3601]

[3602] **단계 1. 4-클로로-3-요오도-1-프로필-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘 (208b)**

[3603] DMF(5mL) 중의 **208a**(400mg, 2.60mmol), KOH(585mg, 10.42mmol) 및 I_2(1.32g, 5.21mmol)의 혼합물을 75℃에서 8시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물에 1-요오도프로판(730mg, 4.29mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 24시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석하고 EtOAc(30mL*2)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(30mL)로 세척하고 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 9/1)로 정제하여 **208b**(400mg, 58% 수율)를 백색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.32 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.00-1.91 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[3604] **단계 2. 3-요오도-1-프로필-1,5-디히드로-4H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-온 (208c)**

[3605] AcOH(5mL) 중의 **208b**(530mg, 1.65mmol) 및 NaOAc(270mg, 3.30mmol)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 물(10mL)로 희석하고 DCM(20mL*2)으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하여 **208c**(480mg, 96% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.01 min, m/z $(M+H)^+$ = 304.0.

[3606] **단계 3. 3-요오도-1-프로필-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,5-디히드로-4H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-온 (208d)**

[3607] DMF(6mL) 중의 **208c**(480mg, 1.58mmol), Cs_2CO_3(1.03g, 3.17mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트(735mg, 3.17mmol)의 혼합물을 40° 에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석하고 EtOAc(30mL*2)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(30mL)로 세척하고 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 4/1)로 정제하여 **208d**(470mg, 77% 수율)를 백색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.61 (q, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.97-1.88 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

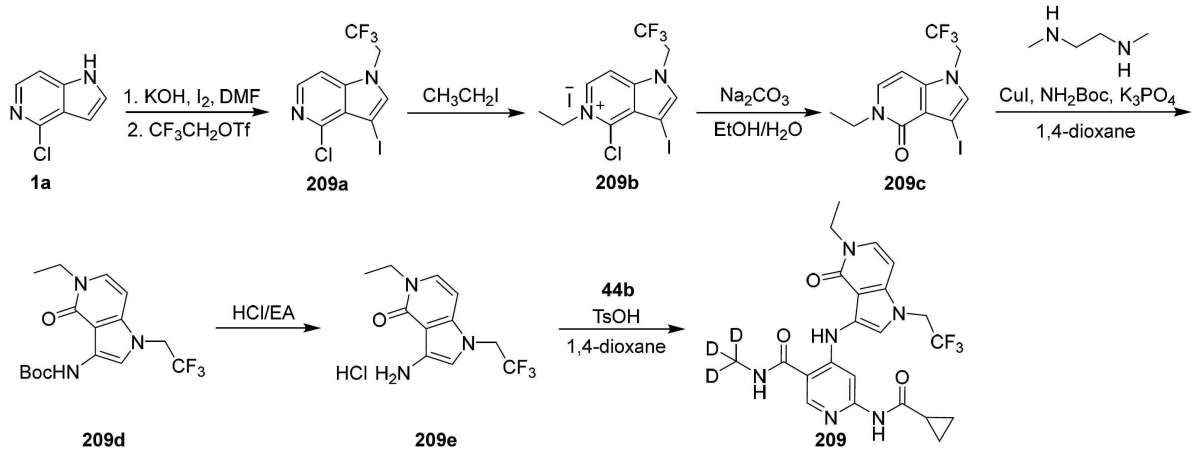
[3608] **단계 4. 3-아미노-1-프로필-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,5-디히드로-4H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-온 (208e)**

[3609] 무수 1,4-디옥산(3mL) 중의 **208d**(250mg, 0.65mmol), *tert*-부틸 카르바메이트(114mg, 0.97mmol), N,N'-디메틸-1,2-에탄디아민(29mg, 0.33mmol), CuI(62mg, 0.33mmol) 및 K_3PO_4(413mg, 1.95mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에서 100℃에서 20시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1)로 정제하여 **208e**(40mg, 22% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.12 min, m/z $(M+H)^+$ = 275.1.

[3610] **단계 5. 6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d_3)-4-((4-옥소-1-프로필-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)니코틴아미드 (208)**

[3611] 1,4-디옥산(1mL) 중의 **208e**(40mg, 0.15mmol), **44b**(45mg, 0.18mmol) 및 TsOH(13mg, 0.07mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 100℃에서 24시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 EtOAc(3mL)로 세척하여 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 ACN(5mL)으로 30분 동안 슬러리화하고 여과하였다. 필터 케이크를 건조시켜 **208**(46mg, 64% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.91 min, m/z $(M+H)^+$ = 495.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (s, 1H), 11.62 (br s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.88 (q, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.19 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 2H), 0.97-0.87 (m, 4H), 0.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[3612] **실시예 209**



[3613]

[3614] **단계 1. 4-클로로-3-요오도-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (209a)**

[3615] DMF(10mL) 중의 **1a**(1.0g, 6.55mmol) 및 KOH(1.10g, 19.66mmol)의 용액에 I_2(1.66g, 6.55mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 이 온도에서 0.5시간 동안 교반한 후, 반응물에 2,2,2-트리플루오로에틸 메탄술포네이트(1.73g, 9.70mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물(30mL)로 희석하였다. 혼합물을 EtOAc(30mL*3)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(30mL)로 세척하고 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 5/1)로 정제하여**209a**(2.2g, 94% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.33 min, m/z $(M+H)^+$ = 361.0.

[3616] **단계 2. 4-클로로-5-에틸-3-요오도-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-5-이움 요오다이드 (209b)**

[3617] **209a**(950mg, 2.64mmol) 및 요오도에탄(10mL)의 혼합물을 70℃에서 5시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축하여 **209b**(1.33g, 98% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.07 min, m/z M^+ = 389.1.

[3618] **단계 3. 5-에틸-3-요오도-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,5-디히드로-4H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 (209c)**

[3619] EtOH(10mL) 및 H_2O(10mL) 중의 **209b**(1.33g, 2.57mmol) 및 Na_2CO_3(816mg, 7.70mmol)의 혼합물을 70℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 농축하였다. 잔류물을 물(30mL)로 희석하고 EtOAc(30mL*3)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(30mL)로 세척하고 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/2)로 정제하여 **209c**(600mg, 63% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.14 min, m/z $(M+H)^+$ = 371.2.

[3620] **단계 4. *Tert*-부틸(5-에틸-4-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)카르바메이트 (209d)**

[3621] 무수 1,4-디옥산(10mL) 중의 **209c**(600mg, 1.62mmol), *tert*-부틸 카르바메이트(380mg, 3.24mmol), CuI(154mg, 0.81mmol), K_3PO_4(688mg, 3.24mmol) 및 DMEDA(71mg, 0.81mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 밤새 90℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1)로 정제하여 **209d**(468mg, 80% 수율)를 황색 오일로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.40 (q, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.10 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

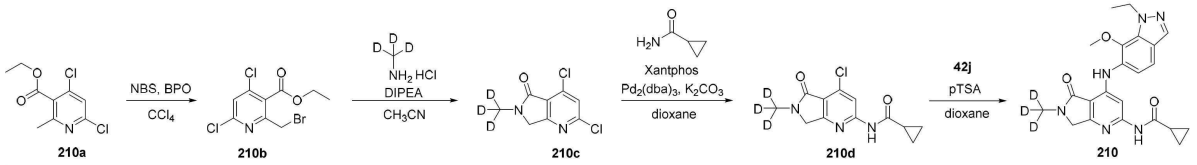
[3622] **단계 5. 3-아미노-5-에틸-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,5-디히드로-4H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 염산염 (209e)**

[3623] HCl/EtOAc(10mL, 2.0 M) 중의 **209d**(468mg, 1.30mmol)의 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 형성된 고체를 여과로 수집하고 건조하여 **209e**(268mg, 70% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.91 min, m/z $(M+H)^+$ = 260.3.

[3624] **단계 6. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-에틸-4-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (209)**

[3625] 1,4-디옥산(5mL) 중의 **209e**(250mg, 0.85mmol), **44b**(217mg, 0.85mmol) 및 TsOH(29mg, 0.17mmol)의 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 4/1)로 정제하여 조 화합물을 얻었다. 조 화합물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여 **209**(15mg, 4% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 3.34 min, m/z $(M+H)^+$ = 480.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.11 (q, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.94 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.21 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.81-0.79 (m, 4H).

[3626] **실시예 210**

[3627] 

[3628] **단계 1. 에틸 2-(브로모메틸)-4,6-디클로로니코티네이트 (210b)**

[3629] CCl_4(80mL) 중의 **210a**(5g, 21.3mmol)의 용액에 N-브로모숙신이미드(11.4g, 64mmol) 및 벤조일 퍼옥사이드(1.54g, 6.4mmol)를 첨가하고 혼합물을 85℃에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 여과한 후, 여과액을 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(100mL)에 용해시키고, 염수(50mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1 내지 1/1)로 정제하여 **210b**(4g, 60% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.21 min, m/z $(M+H)^+$ = 312.0.

[3630] **단계 2. 2,4-디클로로-6-(메틸-d_3)-6,7-디히드로-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-5-온 (210c)**

[3631] CH_3CN(30mL) 중의 **210b**(3g, 9.55mmol)의 용액에 DIPEA(2.46g, 19.1mmol) 및 메탄-d_3-아민 염산염(1.2g,

14.3mmol)을 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축시키고, 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1 내지 1/3)로 정제하여 화합물 **210c**(700mg, 33% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.58 min, m/z $(M+H)^+$ = 220.0.

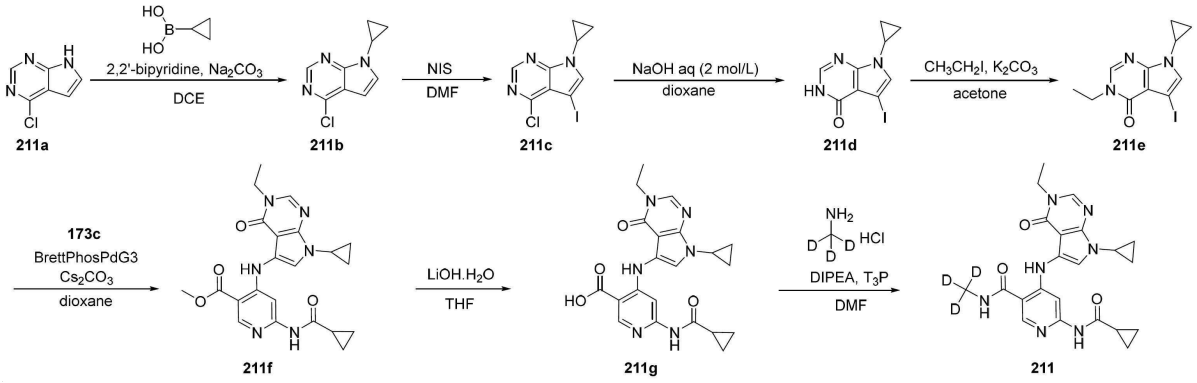
[3632] **단계 3. N-(4-클로로-6-(메틸-d_3)-5-옥소-6,7-디히드로-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-2-일)시클로프로판카르복사미드 (210d)**

[3633] 디옥산(5mL) 중의 **210c**(500mg, 2.27mmol)의 용액에 XantPhos(262mg, 0.454mmol), $Pd_2(dba)_3$(210mg, 0.23mmol), K_2CO_3(626mg, 4.54mmol) 및 시클로프로판카르복사미드(459mg, 4.54mmol)를 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(5mL)로 희석하고, EA(20mL*3)로 추출하고, 염수(20mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하고, 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 100/1 내지 10/1)로 정제하여 화합물 **210d**(120mg, 24% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.81 min, m/z $(M+H)^+$ = 269.1.

[3634] **단계 4. N-(4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-6-(메틸-d_3)-5-옥소-6,7-디히드로-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-2-일)시클로프로판카르복사미드 (210)**

[3635] 디옥산(1mL) 중의 **210d**(40mg, 0.15mmol) 및 **42j**(28.8mg, 0.15mmol)의 용액에 pTSA(25mg, 0.15mmol)를 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10mL)로 희석하고, EA(20mL*3)로 추출하고, 염수(20mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 **210**(5.0mg, 15% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.49 min, m/z $(M+H)^+$ = 424.3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.61 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.87(s, 3H), 1.48 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.23 (m, 1H), 1.08-0.99 (m, 2H), 0.89-0.80 (m, 2H).

[3636] **실시예 211**

[3637] 

[3638] **단계 1. 4-클로로-7-시클로프로필-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (211b)**

[3639] DCE(40mL) 중의 **211a**(3.0g, 19.54mmol), 2,2'-바이피리딘(3.0g, 19.21mmol), Na_2CO_3(4.14g, 39.07mmol)의 용액에 시클로프로필보론산(3.36g, 39.07mmol))을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 DCM(40mL)에 첨가하고 여과하였다. 여과액을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조물질을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 10/1 내지 1/1)로 정제하여 **211b**(4.5g, 95% 수율, 80% 순도)를 주황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.30 min, m/z $(M+H)^+$ = 194.1.

[3640] **단계 2. 4-클로로-7-시클로프로필-5-요오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (211c)**

[3641] DMF(30mL) 중의 **211b**(4.5g, 18.59mmol)의 용액에 1-요오도피롤리딘-2,5-디온(6.27g, 27.89mmol)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. H_2O(30mL)를 첨가하고 혼합물을 EA(50mL)로 추출하였다.

합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조물질을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 10/1 내지 1/1)로 정제하여 **211c**(3.6g, 61% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.18 min, m/z $(M+H)^+$ = 320.0.

[3642] **단계 3. 7-시클로프로필-5-요오도-3,7-디히드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온 (211d)**

[3643] 디옥산(12mL) 중의 **211c**(1.5g, 4.69mmol)의 용액에 NaOH(2M, 23.5mL)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 수성 잔류물을 물(30mL)로 희석하고 1.5 N 염산 용액을 사용하여 pH 4-6으로 산성화하였다. 침전된 고체를 여과하고, 헥산으로 세척하고 농축하여**211d**(1.3g, 92% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.58 min, m/z $(M+H)^+$ = 302.0.

[3644] **단계 4. 7-시클로프로필-3-에틸-5-요오도-3,7-디히드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온 (211e)**

[3645] 아세톤(8mL) 중의 **211d**(1.3g, 4.32mmol)의 용액에 요오도에탄(1.35g, 8.64mmol, 0.69mL) 및 K_2CO_3(1.79g, 12.95mmol)를 실온에서 첨가하고 반응 혼합물을 55℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과하였다. 고체를 에틸 아세테이트(40mL)로 세척하고 합한 여과액을 증발시켜 조 생성물을 얻었고, 이를 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 10/1 내지 1/1)로 정제하여 **211e**(1.2g, 84% 수율)를 회색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.24 min, m/z $(M+H)^+$ = 330.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.95 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.59-3.46 (m, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.00-0.95 (m, 4H).

[3646] **단계 5. 메틸 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((7-시클로프로필-3-에틸-4-옥소-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)니코티네이트 (211f)**

[3647] 디옥산(12mL) 중의 **211e**(300mg, 0.91mmol), BrettPhos Pd G3(40mg, 0.044mmol), Cs_2CO_3(891mg, 2.73mmol)의 용액에 **173c**(257.3mg, 1.09mmol)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 N_2 보호 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. H_2O(30mL)를 첨가하고 혼합물을 EA(30mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조물질을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1 내지 5/1)로 정제하여 **211f**(80mg, 20% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.47 min, m/z $(M+H)^+$ = 437.2.

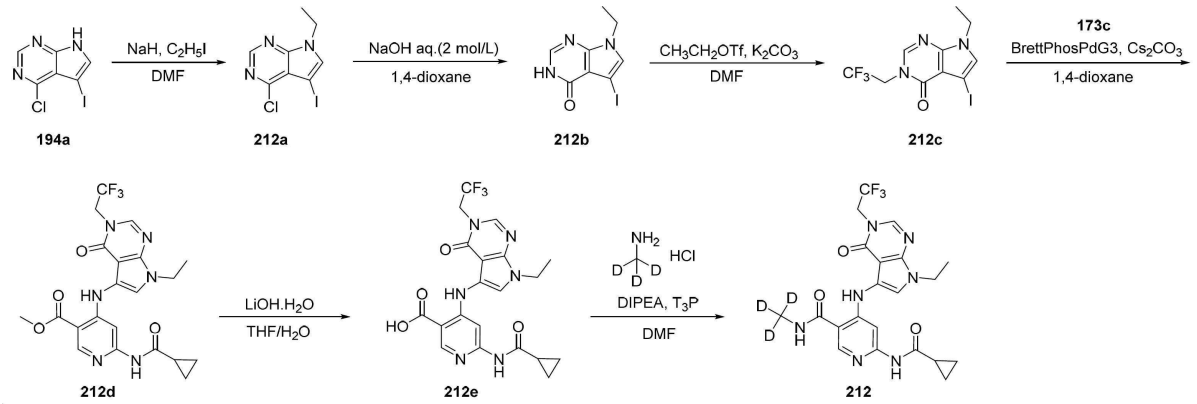
[3648] **단계 6. 메틸 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((7-시클로프로필-3-에틸-4-옥소-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)니코틴산염 (211g)**

[3649] THF(6mL) 및 물(2mL) 중의 **211f**(80mg, 0.18mmol)의 용액에 LiOH.H_2O(7.7mg, 0.18mmol)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 물(10mL)로 희석하고 2 N 염산 용액을 사용하여 pH 4-6으로 산성화하였다. 용액을 EA(30mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하여 **211g**(70mg, 90% 수율)을 담황색 고체로 얻었다.LC-MS (방법 4) t_R = 2.56 min, m/z $(M+H)^+$ = 423.3.

[3650] **단계 7. 메틸 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((7-시클로프로필-3-에틸-4-옥소-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)니코티네이트 (211)**

[3651] DMF(3mL) 중의 **211g**(50mg, 0.12mmol), N-에틸-N-이소프로필-프로판-2-아민(38.2mg, 0.30mmol, 0.052mL), T_3P(56.5mg, 0.18mmol)의 용액에 트리듀테리오메탄아민 염산염(25mg, 0.36mmol)을 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. H_2O(30mL)를 첨가하고 혼합물을 EA(30mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조물질을 분취용 HPLC(방법 D)로 정제하여 **211**(2.5mg, 4.8% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.76 min, m/z $(M+H)^+$ = 439.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.75 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.96 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.59-3.50 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.26-1.20 (t, *J* = 7.2 Hz , 3H), 1.08-0.96 (m, 4H), 0.83-0.76 (m, 4H).

[3652] **실시예 212**



[3653]

[3654] **단계 1. 4-클로로-7-에틸-5-요오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (212a)**

[3655] DMF(30mL) 중의 **194a**(2g, 7.16mmol)의 용액에 수소화나트륨(343.5mg, 8.59mmol, 광유 중 순도 60%)을 질소 보호 하에 0℃에서 첨가하였다. 10분 후, 요오도에탄(1.34g, 8.59mmol, 0.69mL)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 실온까지 2시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 H_2O(40mL)에 첨가하고 EA(40mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 농축하여 조 생성물을 얻었다. 조물질을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 10/1 내지 1/1)로 정제하여 **212a**(1.61g, 73% 수율)를 담황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.19 min, m/z $(M+H)^+$ = 308.0.

[3656] **단계 2. 7-에틸-5-요오도-3,7-디히드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온 (212b)**

[3657] 회색 고체인 화합물 **212b**(1.4g, 92% 수율)는 **212a**(1.61g, 5.24mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 211**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.70 min, m/z $(M+H)^+$ = 290.0.

[3658] **단계 3. 7-에틸-5-요오도-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-3,7-디히드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온 (212c)**

[3659] DMF(12mL) 중의 **212b**(850mg, 2.94mmol), K_2CO_3(1.15g, 3.53mmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트(819mg, 3.53mmol, 0.51mL)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 용액을 H_2O(30mL)에 첨가하고 EA(30mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30mL*3)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축하고 조물질을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 10/1 내지 1/1)로 정제하여 **212c**(900mg, 82% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.01 min, m/z $(M+H)^+$ = 372.3.

[3660] **단계 4. 메틸 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((7-에틸-4-옥소-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)니코티네이트 (212d)**

[3661] 백색 고체인 화합물 **212d**(100mg, 26% 수율)는 **212c**(300mg, 0.81mmol) 및 **173c**(190.2mg, 0.81mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 211**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.46 min, m/z $(M+H)^+$ = 479.3.

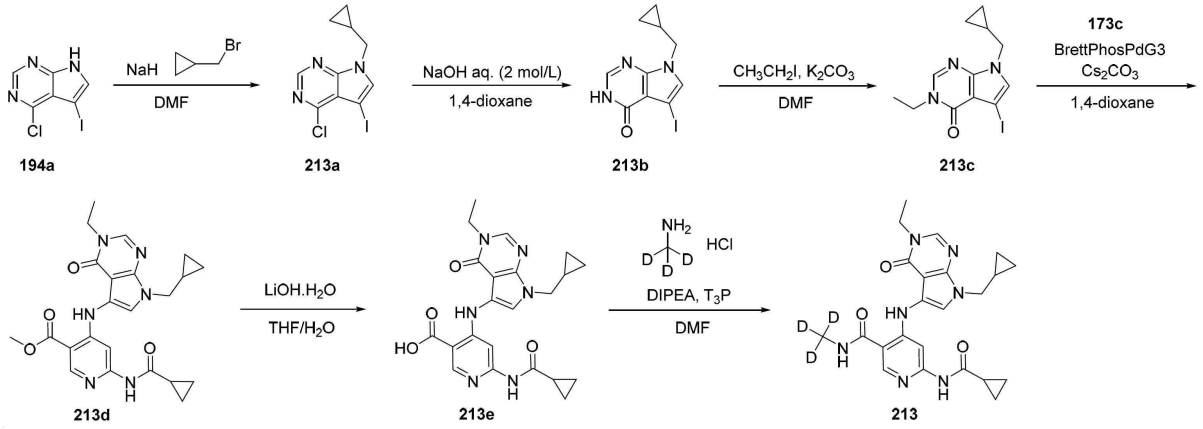
[3662] **단계 5. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((7-에틸-4-옥소-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)니코틴산(212e)**

[3663] 담황색 오일인 화합물 **212e**(60mg, 62% 수율)는 **212d**(100mg, 0.21mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 211**의 **단계 6**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 4) t_R = 0.79 min, m/z $(M+H)^+$ = 465.3.

[3664] **단계 6. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((7-에틸-4-옥소-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (212)**

[3665] 백색 고체인 화합물 **212**(14.8mg, 36% 수율)는 **212e**(40mg, 0.086mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 211**의 **단계 7**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.99 min, m/z $(M+H)^+$ = 481.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.90 (q, *J* = 9.4 Hz, 2H), 4.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.83-0.76 (m, 4H).

[3666] **실시예 213**

[3667] 

[3668] **단계 1. 4-클로로-7-(시클로프로필메틸)-5-요오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (213a)**

[3669] 백색 고체인 화합물 **213a**(2g, 84% 수율)는 **194a**(2g, 7.16mmol) 및 (브로모메틸)시클로프로판(1.15g, 8.59mmol)을 출발물질로 하여, **실시예 212**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.66 min, m/z $(M+H)^+$ = 334.0.

[3670] **단계 2. 7-(시클로프로필메틸)-5-요오도-3,7-디히드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온 (213b)**

[3671] 회색 고체인 화합물 **213b**(1.6g, 89% 수율)는 **213a**(1.9g, 5.70mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 211**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.12 min, m/z $(M+H)^+$ = 316.1.

[3672] **단계 3. 7-(시클로프로필메틸)-3-에틸-5-요오도-3,7-디히드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온 (213c)**

[3673] 황색 오일인 화합물 **213c**(0.85g, 73% 수율)는 **213b**(1g, 3.17mmol)를 출발 물질로 하고 DMF를 용매로 하여, **실시예 211**의 **단계 4**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 4) t_R = 5.39 min, m/z $(M+H)^+$ = 344.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.99-3.90 (m, 4H), 1.29-1.13 (m, 4H), 0.53-0.44 (m, 2H), 0.42-0.34 (m, 2H).

[3674] **단계 4. 메틸 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((7-(시클로프로필메틸)-3-에틸-4-옥소-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)니코티네이트 (213d)**

[3675] 황색 고체인 화합물 **213d**(70mg, 18% 수율)는 **213c**(300mg, 0.87mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 211**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 4) t_R = 5.11 min, m/z $(M+H)^+$ = 451.4.

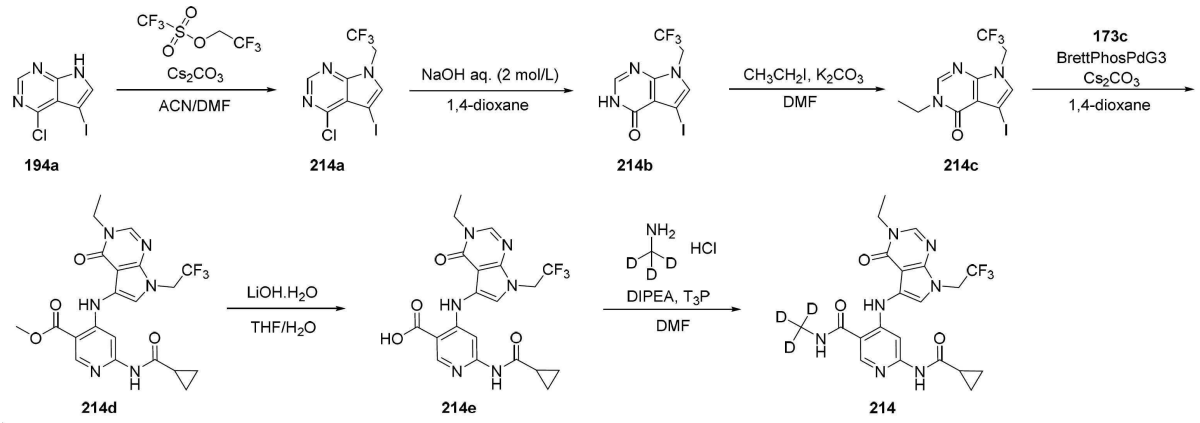
[3676] **단계 5. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((7-(시클로프로필메틸)-3-에틸-4-옥소-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)니코틴산 (213e)**

[3677] 황색 고체인 **화합물 213e**(50mg, 74% 수율)는 **213d**(70mg, 0.16mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 211**의 **단계 6**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.41 min, m/z $(M+H)^+$ = 437.2.

[3678] **단계 6. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((7-(시클로프로필메틸)-3-에틸-4-옥소-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (213)**

[3679] 백색 고체인 화합물 **213**(8.7mg, 15% 수율)은 **213e**(55mg, 0.13mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 211**의 **단계 7**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.23 min, m/z $(M+H)^+$ = 453.4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.01-3.91 (m, 4H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.28-1.20 (m, 4H), 0.81-0.77 (m, 4H), 0.59-0.50 (m, 2H), 0.47-0.39 (m, 2H).

[3680] **실시예 214**

[3681] 

[3682] **단계 1. 4-클로로-5-요오도-7-(2,2,2-트리플루오로에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (214a)**

[3683] DMF(4mL) 및 ACN(6mL) 중의 **194a**(2g, 7.16mmol), Cs_2CO_3(2.80g, 8.59mmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트(1.99g, 8.59mmol, 1.24mL) 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 보호 하에서 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서 용액을 H_2O(30mL)에 첨가하고 EA(50mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 농축하여 조 생성물을 얻었다. 조물질을 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 10/1 내지 2/1)로 정제하여 **214a**(1.58g, 61% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.34 min, m/z $(M+H)^+$ = 362.0.

[3684] **단계 2. 5-요오도-7-(2,2,2-트리플루오로에틸)-3,7-디히드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온 (214b)**

[3685] 회색 고체인 화합물 **214b**(1.4g, 93% 수율)는 **214a**(1.58g, 4.37mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 211**의 **단계 3**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.62 min, m/z $(M+H)^+$ = 344.0.

[3686] **단계 3. 3-에틸-5-요오도-7-(2,2,2-트리플루오로에틸)-3,7-디히드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온 (214c)**

[3687] 담황색 고체인 화합물 **214c**(1.1g, 73% 수율)는 **214b**(1.4g, 4.08mmol)를 출발 물질로 하고 DMF를 용매로 하여, **실시예 211**의 **단계 4**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.31 min, m/z $(M+H)^+$ = 372.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.03 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 3.97 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[3688] **단계 4. 메틸 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((3-에틸-4-옥소-7-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)니코티네이트 (214d)**

[3689] 황색 고체인 화합물 **214d**(80mg, 21% 수율)는 **214c**(300mg, 0.81mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 211**의 **단계 5**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.46 min, m/z $(M+H)^+$ = 479.3.

[3690] **단계 5. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((3-에틸-4-옥소-7-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)니코틴산 (214e)**

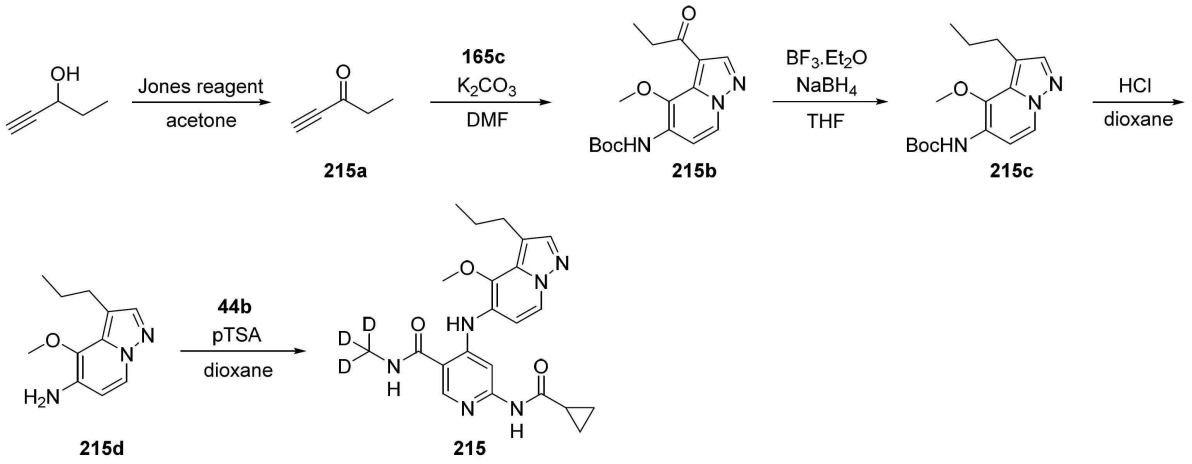
[3691] 황색 고체인 화합물 **214e**(60mg, 77% 수율)는 **214d**(80mg, 0.17mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 211**의 **단계 6**

의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 4) t_R = 0.77 min, m/z $(M+H)^+$ = 465.2.

[3692] **단계 6. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((3-에틸-4-옥소-7-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (214)**

[3693] 백색 고체인 화합물 **214**(4.1mg, 6.6% 수율)는 **214e**(60mg, 0.13mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 211**의 **단계 7**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.62 min, m/z $(M+H)^+$ = 481.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.05 (q, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.97 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.88-0.82 (m, 4H).

[3694] **실시예 215**



[3695]

[3696] **단계 1. Pent-1-yn-3-one (215a)**

[3697] 아세톤(2mL) 중의 펜트-1-인-3-올(200mg, 2.38mmol)의 용액에 빙수조에서 존스 시약(4.76mmol, 3M, 1.6mL)을 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수조에서 i-PrOH(0.5mL)로 켄칭하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 H_2O(15mL)로 희석하고, EtOAc(5mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 수성 Na_2CO_3(10mL) 및 염수(10mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시켜 조 화합물 **215a**(15mL, 2.38mmol, EtOAc 중 0.16M)를 용액으로 얻었다.

[3698] **단계 2. *Tert*-부틸(4-메톡시-3-프로피오닐피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)카르바메이트 (215b)**

[3699] DMF(10mL) 중의 **165c**(370mg, 0.87mmol)의 용액에 K_2CO_3(302mg, 2.18mmol)을 첨가한 후, **215a**(11mL, 1.75mmol, EtOAc 중 0.16M)를 혼합물에 첨가하였다. 그 다음 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(30mL)로 희석하고, EtOAc(20mL*3)로 추출하고, 염수(20mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 10/1 ~ 1/ 1)로 정제하여 화합물 **215b**(120mg, 43% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.83 min, m/z $(M+H)^+$ = 320.2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.95 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[3700] **단계 3. *Tert*-부틸(4-메톡시-3-프로필피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)카르바메이트 (215c)**

[3701] THF(2mL) 중의 **215b**(120mg, 0.38mmol)의 용액에 BF3·Et2O(107mg, 0.75mmol) 및 $NaBH_4$(28mg, 0.75mmol)를 빙수조에서 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 MeOH(0.5mL)로 켄칭하고 농축하여 조 생성물 **215c**(110mg, 96% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.42 min, m/z $(M+H)^+$ = 306.2.

[3702] **단계 4. 4-메톡시-3-프로필피라졸로[1,5-a]피리딘-5-아민 (215d)**

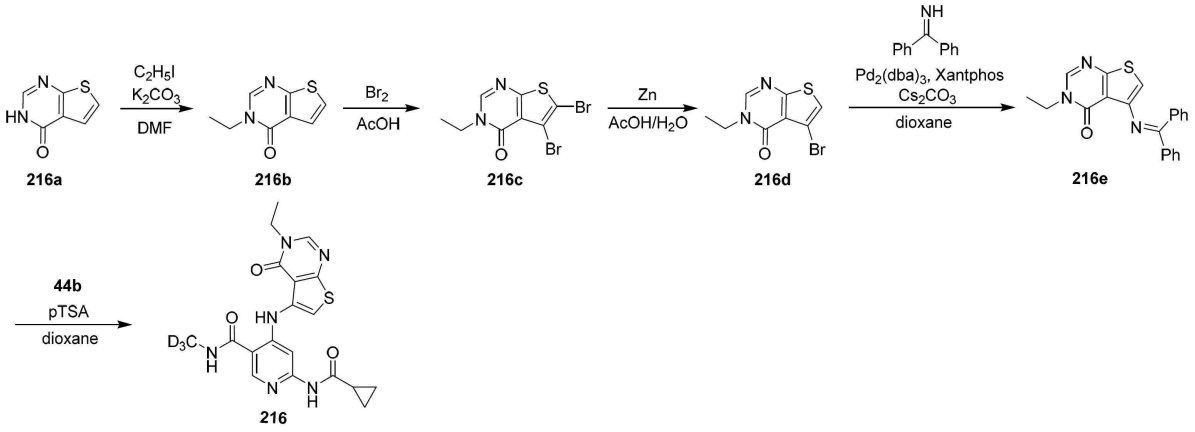
[3703] 디옥산(1.5mL) 중의 **215c**(110mg, 0.36mmol)의 용액에 디옥산(4M, 1.5mL) 중의 HCl(g)의 용액을 첨가하였다. 혼

합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 H_2O(20mL)로 희석하고, 수성 Na_2CO_3를 사용하여 pH를 7-9로 조정하고, EtOAc(20mL*3)로 추출하였다. 유기층을 수성 Na_2CO_3(20mL) 및 염수(20mL)로 세척하였다. 용액을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물 **215d**(51mg, 69% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.27 min, m/z $(M+H)^+$ = 206.1.

[3704] **단계 5. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((4-메톡시-3-프로필피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (215)**

[3705] 디옥산(2mL) 중의 **215d**(50mg, 0.24mmol), **44b**(63mg, 0.24mmol), pTSA(42mg, 0.24mmol)의 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 화합물 **215**(47mg, 45% 수율)를 회백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.32 min, m/z $(M+H)^+$ = 426.3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.21 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92 (s, 1 H), 7.68 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.79 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.71-1.67 (m, 2H), 1.52-1.46 (m, 1H), 1.06-1.03 (m, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.89-0.84 (m, 2H).

[3706] **실시예 216**

[3707] 

[3708] **단계 1. 3-에틸티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온 (216b)**

[3709] DMF(10mL) 중의 **216a**(1.00g, 6.57mmol), K_2CO_3(1.09g, 7.89mmol) 및 C_2H_5I(1.13g, 7.23mmol)의 혼합물을 50℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 물(20mL)로 희석하고 EtOAc(30mL*3)로 추출하였다. 유기층을 농축하고, 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 3/1)로 정제하여 **216b**(1.1g, 93% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[3710] **단계 2. 5,6-디브로모-3-에틸티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온 (216c)**

[3711] AcOH(10mL) 중의 **216b**(500mg, 2.77mmol) 및 KOAc(1.63g, 16.65mmol)의 혼합물에 Br_2(2.66g, 16.65mmol)를 0℃에서 적가하였다. 120℃에서 16시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 포화 Na_2CO_3용액을 사용하여 pH = 8-9로 염기화하고 EtOAc(20mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 증발시켜 **216c**(650mg, 69% 수율)를 백색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 3.99 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[3712] **단계 3. 5-브로모-3-에틸티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온 (216d)**

[3713] AcOH/H_2O(6mL, v/v = 4/1) 중의 **216c**(650mg, 1.92mmol)의 용액에 Zn 분진(377mg, 5.77mmol)을 실온에서 첨가하였다. 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 반응물에 또 다른 배치(batch)의 Zn 분진(377mg, 5.77mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 30분 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 물(5mL)로 희석하고 EtOAc(20mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하여

216d(350mg, 70% 수율)를 백색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 3.99 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

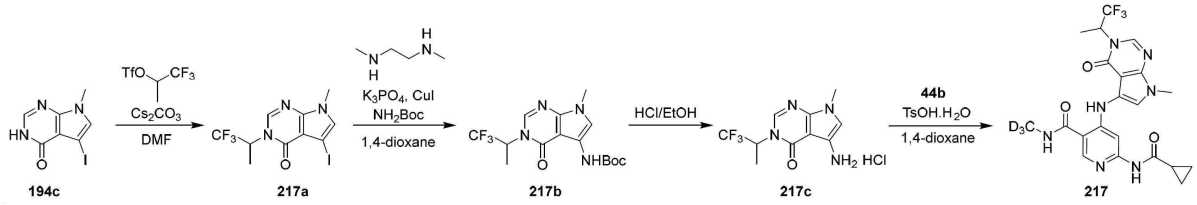
[3714] **단계 4. 5-((디페닐메틸렌)아미노)-3-에틸티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온 (216e)**

[3715] 1,4-디옥산(3mL) 중의 **216d**(340mg, 1.31mmol), 디페닐메탄이민(285mg, 1.57mmol), $Pd_2(dba)_3$(120mg, 0.13mmol), XantPhos(76mg, 0.13mmol) 및 Cs_2CO_3(855mg, 2.62mmol)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 물(5mL)로 희석하고 EtOAc(10mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축하고 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 2/1)로 정제하여 **216e**(166mg, 35% 수율)를 황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (s, 1H), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.60-7.40 (m, 3H), 7.29-7.28 (m, 3H), 7.14-7.12 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 3.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[3716] **단계 5. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((3-에틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (216)**

[3717] 디옥산(1mL) 중의 **216e**(136mg, 0.38mmol), **44b**(97mg, 0.38mmol) 및 TsOH·H_2O(7mg, 0.037mmol)의 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 화합물 **216**(44mg, 28% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 3.62 min, m/z $(M+H)^+$ = 416.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.27 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.84-0.80 (m, 4H).

[3718] **실시예 217**

[3719] 

[3720] **단계 1. 5-요오도-7-메틸-3-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-3,7-디히드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온 (217a)**

[3721] DMF(50mL) 중의 **194c**(2.0g, 7.27mmol), Cs_2CO_3(7.11g, 21.81mmol) 및 1,1,1-트리플루오로프로판-2-일 트리플루오로메탄술포네이트(3.58g, 14.54mmol)의 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 물(80mL)로 희석하고 EtOAc(80mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축하고, 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 5/1)로 정제하여 **217a**(1.52g, 56% 수율)를 황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.79-7.75 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.70 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[3722] **단계 2. *Tert*-부틸(7-메틸-4-옥소-3-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)카르바메이트 (217b)**

[3723] 무수 디옥산(15mL) 중의 **217a**(1.51g, 4.07mmol), *tert*-부틸 카르바메이트(715mg, 6.10mmol), CuI(387mg, 2.03mmol), K_3PO_4(2.59g, 12.21mmol) 및 N,N-디메틸에탄-1,2-디아민(179mg, 2.03mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 90℃에서 18시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축하고 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 3/1)로 정제하여 **217b**(1.39g, 95% 수율)를 갈색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.30 min, m/z $(M+H)^+$ = 361.3.

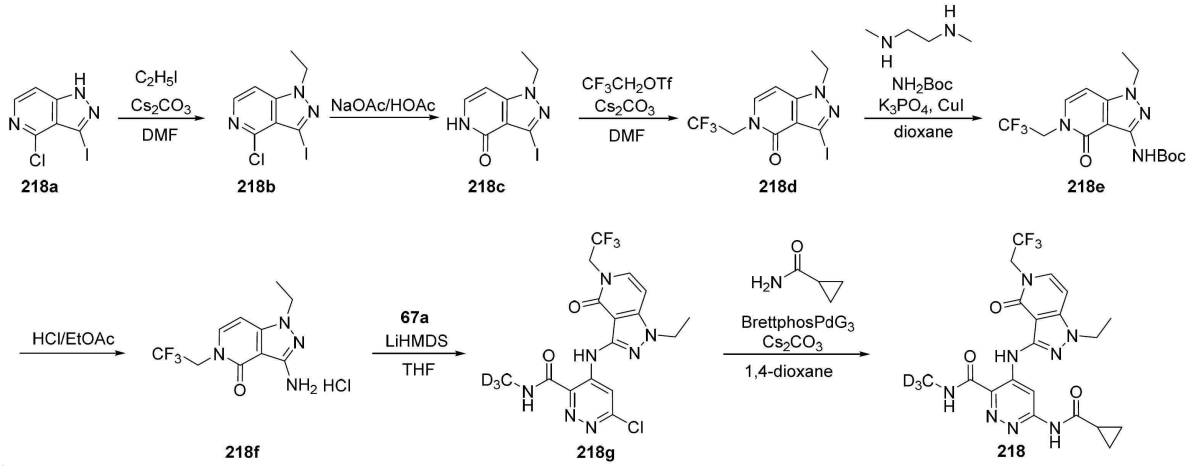
[3724] **단계 3. 5-아미노-7-메틸-3-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-3,7-디히드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온 염산염 (217c)**

[3725] EtOH(20mL, 1 M) 중의 **217b**(1.4g, 3.89mmol) 및 HCl(g)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 형성된 고체를 여과하고 필터 케이크를 건조시켜 **217c**(977mg, 85% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.88 min, m/z $(M+H)^+$ = 261.1.

[3726] **단계 4. 6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d_3)-4-((7-메틸-4-옥소-3-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)니코틴아미드 (217)**

[3727] 디옥산(10mL) 중의 **217c**(977mg, 3.29mmol), **44b**(761mg, 2.96mmol) 및 TsOH·H_2O(125mg, 0.66mmol)의 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 95/5)로 정제하여 조물질 **217**(830mg, 54% 수율)을 얻었다. 15mg의 조 화합물을 분취용 HPLC (방법 C)로 정제하여 **217**(7.3mg, 54% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.57 min, m/z $(M+H)^+$ = 481.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.80-5.75 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.22-1.97 (m, 1H), 1.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.81-0.76 (m, 4H).

[3728] **실시예 218**

[3729] 

[3730] **단계 1. 4-클로로-1-에틸-3-요오도-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘 (218b)**

[3731] DMF(5mL) 중의 **218a**(400mg, 1.43mmol), Cs_2CO_3(932mg, 2.87mmol) 및 C_2H_5I(447mg, 2.87mmol)의 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 물(20mL)로 희석하고 EtOAc(30mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축하고 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 3/1)로 정제하여 **218b**(380mg, 86% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.26 min, m/z $(M+H)^+$ = 307.9.

[3732] **단계 2. 1-에틸-3-요오도-1,5-디히드로-4H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-온 (218c)**

[3733] HOAc(10mL) 중의 **218b**(400mg, 1.30mmol) 및 NaOAc(213mg, 2.60mmol)의 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축하였다. 그리고 잔류물을 물(20mL)로 희석하고 DCM(30mL*3)으로 추출하였다. 분리된 유기층을 농축하여 **218c**(370mg, 98% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.94 min, m/z $(M+H)^+$ = 290.1.

[3734] **단계 3. 1-에틸-3-요오도-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,5-디히드로-4H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-온 (218d)**

[3735] DMF(10mL) 중의 **218c**(320mg, 1.11mmol), Cs_2CO_3(721mg, 2.21mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에틸 메탄설포네이트(217mg, 1.22mmol)의 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 물(20mL)로 희석하고 EtOAc(30mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축하고 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 3/1)로 정제하여 **218d**(338mg, 82% 수율)를 백색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.61 (q, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.27 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H),

1.50 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[3736] **단계 4. *Tert*-부틸(1-에틸-4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일) 카르바메이트 (218e)**

[3737] 무수 디옥산(5mL) 중의 **218d**(200mg, 0.54mmol), *tert*-부틸 카르바메이트(126mg, 1.08mmol), CuI(51mg, 0.27mmol), K_3PO_4(229mg, 1.08mmol) 및 N,N-디메틸에탄-1,2-디아민(24mg, 0.27mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 90℃에서 18시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축하고 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1)로 정제하여 **218e**(190mg, 98% 수율)를 갈색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.26 min, m/z $(M+H)^+$ = 361.2.

[3738] **단계 5. 3-아미노-1-에틸-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,5-디히드로-4H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-온 염산염 (218f)**

[3739] HCl/EtOAc(5mL, 1 M) 중의 **218e**(190mg, 0.53mmol)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 형성된 고체를 여과하였다. 그리고 필터 케이크를 건조하여 **218f**(150mg, 96% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.05 min, m/z $(M+H)^+$ = 261.3.

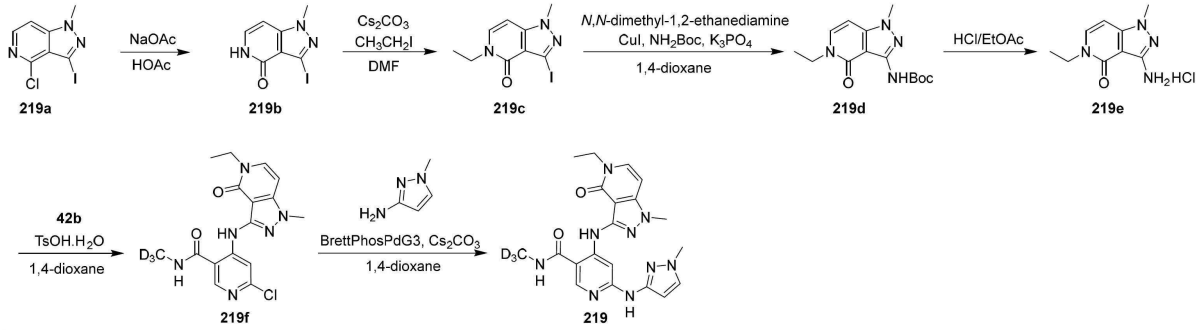
[3740] **단계 6. 6-클로로-4-((1-에틸-4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)피리다진-3-카르복사미드 (218g)**

[3741] THF(5mL) 중의 **218f**(150mg, 0.46mmol) 및 **67a**(96mg, 0.46mmol)의 용액에 LiHMDS(1.84mL, 1.84mmol, THF 중 1.0 M)를 -78℃에서 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 10분 동안 교반하고 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 얼음물(10mL)로 켄칭하였다. 그리고 형성된 고체를 여과하고 건조하여 **218g**(173mg, 72% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.32 min, m/z $(M+H)^+$ = 433.1.

[3742] **단계 7. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-에틸-4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)피리다진-3-카르복사미드 (218)**

[3743] 1,4-디옥산(1.5mL) 중의 **218g**(113mg, 0.26mmol), 시클로프로판카르복사미드(111mg, 1.31mmol), BrettPhos Pd G3(47mg, 0.052mmol) 및 Cs_2CO_3(170mg, 0.52mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 90℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각하고 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 **218**(8mg, 6% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.87 min, m/z $(M+H)^+$ = 482.2. ^1H NMR (400 MHz, Trifluoroacetic acid-d) δ 8.79 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.88-4.82 (m, 2H), 4.76 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.06-2.03 (m, 1H), 1.64 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.45-1.41 (m, 4H).

[3744] **실시예 219**



[3745]

[3746] **단계 1. 3-요오도-1-메틸-1,5-디히드로-4H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-온 (219b)**

[3747] HOAc(4mL) 중의 **219a**(185mg, 0.63mmol) 및 아세트산나트륨(103mg, 1.26mmol)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 물(20mL)로 희석하고 수성 Na_2CO_3를 사용하여 pH를 9까지 조정하

였다. 형성된 고체를 여과하고 건조하여 **219b**(129mg, 74% 수율)를 황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 6.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H).

[3748] **단계 2. 5-에틸-3-요오도-1-메틸-1,5-디히드로-4H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-온 (219c)**

[3749] DMF(3mL) 중의 **219b**(329mg, 1.20mmol), CH_3CH_2I(746mg, 4.78mmol) 및 Cs_2CO_3(779mg, 2.39mmol)의 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10mL)에 붓고 여과하였다. 필터 케이크를 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1)로 정제하여 **219c**(247mg, 68% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.00 min, m/z $(M+H)^+$ = 304.0.

[3750] **단계 3. *Tert*-부틸(5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)카르바메이트 (219d)**

[3751] 무수 디옥산(3mL) 중의 **219c**(247mg, 0.82mmol), *tert*-부틸 카르바메이트(143mg, 1.22mmol), CuI(78mg, 0.41mmol), K_3PO_4(519mg, 2.44mmol) 및 N,N-디메틸에탄-1,2-디아민(36mg, 0.41mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축하고 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 10/1)로 정제하여 **219d**(129mg, 54% 수율)를 회색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.13 min, m/z $(M+H)^+$ = 293.1.

[3752] **단계 4. 3-아미노-5-에틸-1-메틸-1,5-디히드로-4H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-온 염산염 (219e)**

[3753] HCl/EtOAc(2mL, 2M) 중의 **219d**(129mg, 0.44mmol)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 **219e**(100mg, 99% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.69 min, m/z $(M+H)^+$ = 193.1.

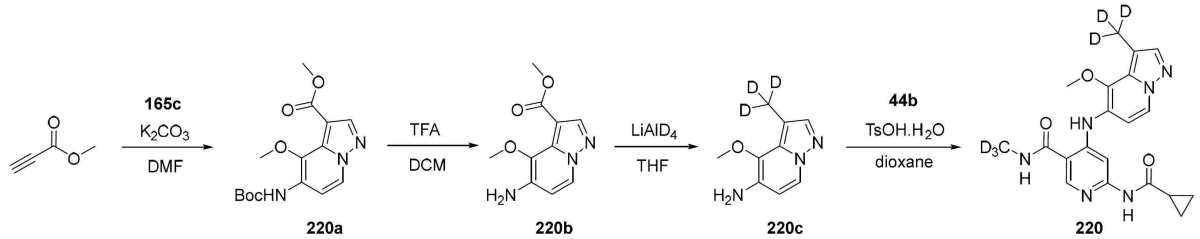
[3754] **단계 5. 6-클로로-4-((5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (219f)**

[3755] 1,4-디옥산(2mL) 중의 **219e**(50mg, 0.22mmol), **42b**(54mg, 0.26mmol) 및 TsOH·H_2O(8mg, 0.042mmol)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 **219f**(42mg, 53% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.07 min, m/z $(M+H)^+$ = 364.3.

[3756] **단계 6. 4-((1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d)-6-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)니코틴아미드 (219)**

[3757] 디옥산(0.5mL) 중의 **219f**(44mg, 0.12mmol), BrettPhos Pd G3(21mg, 0.023mmol) 및 Cs_2CO_3(188mg, 0.58mmol)의 혼합물을 N_2 하에서 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각하고 감압 하에 농축하고 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여 **219**(5.6mg, 11% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.29 min, m/z $(M+H)^+$ = 425.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.64 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.93 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 1.22 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[3758] **실시예 220**

[3759] 

[3760] **단계 1. 메틸 5-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (220a)**

[3761] DMF(5mL) 중의 메틸 프로피올레이트(749mg, 8.91mmol, 7.93mL), **165c**(1.89g, 4.45mmol) 및 K_2CO_3(1.23g, 8.91mmol)의 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 흑색 현탁액이 형성되었다. 반응 혼합물을 농축하고 물(50mL)로 희석한 다음 EtOAc(50mL*2)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(50mL*2), 염수(50mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(PE 중 EtOAc는 10-30%)로 정제하여 **220a**(350mg, 24% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.13 min, m/z $(M+H)^+$ = 322.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (s, 1H), 8.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (brs, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.55 (s, 9H).

[3762] **단계 2. 메틸 5-아미노-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (220b)**

[3763] DCM(3mL) 중의 **220a**(200mg, 0.62mmol)의 용액에 TFA(1mL)를 0℃에서 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축하여 건조시키고 포화 Na_2CO_3를 사용하여 pH를 8 이상으로 조정하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc(5mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(5mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축하여 **220b**(120mg, 87% 수율)를 갈색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.88 min, m/z $(M+H)^+$ = 222.3.

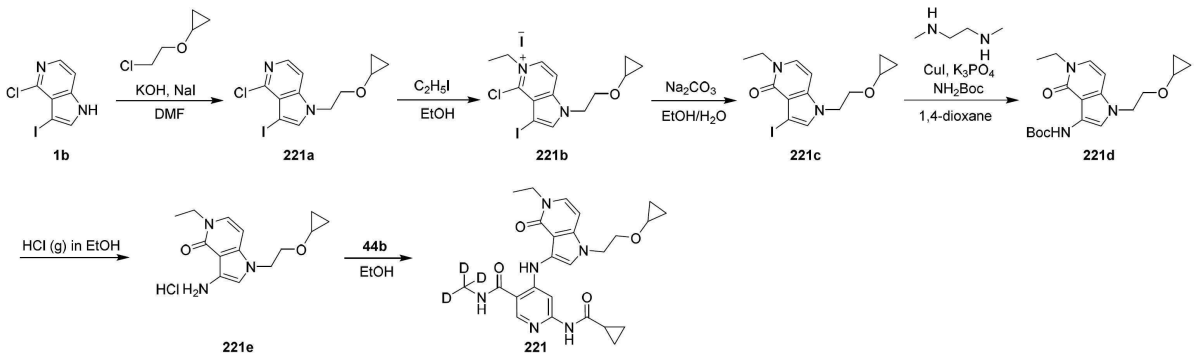
[3764] **단계 3. 4-메톡시-3-(메틸-d_3)피라졸로[1,5-a]피리딘-5-아민 (220c)**

[3765] THF(2mL) 중의 **220b**(120mg, 0.54mmol)의 용액에 $LiAlD_4$(137mg, 3.25mmol)를 0℃에서 천천히 첨가하였다. 0℃에서 0.5시간 동안 교반한 후, 혼합물을 60℃로 가온하고 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 H_2O(0.13mL), 15% 수성 NaOH(0.13mL) 및 H_2O(0.26mL)로 차례로 0℃에서 켄칭하였다. 그 다음 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여 **220c**(60mg, 61% 수율)를 회색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.83 min, m/z $(M+H)^+$ = 181.3.

[3766] **단계 4. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((4-메톡시-3-(메틸-d_3)피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (220)**

[3767] 디옥산/EtOH(0.5mL/0.5mL)에 용해된 **220c**(60mg, 0.33mmol), **44b**(77mg, 0.30mmol) 및 TsOH·H_2O(63mg, 0.33mmol)의 용액을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 **220**(28mg, 21% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 3.10 min, m/z $(M+H)^+$ = 401.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.98-1.95 (m, 1H), 0.76-0.74 (m, 4H).

[3768] **실시예 221**

[3769] 

[3770] **단계 1. 4-클로로-1-(2-시클로프로폭시에틸)-3-요오도-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (221a)**

[3771] DMF(5mL) 중의 **1b**(1.6g, 5.75mmol), 2-클로로에톡시시클로프로판(554mg, 4.60mmol), NaI(86mg, 0.57mmol) 및 KOH(644mg, 11.49mmol)의 용액을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 물

(15mL)에 붓고, EtOAc(30mL*2)로 추출하고 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1)로 정제하여 **221a**(260mg, 12% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.32 min, m/z $(M+H)^+$ = 363.1.

[3772] **단계 2. 4-클로로-1-(2-시클로프로폭시에틸)-5-에틸-3-요오도-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-5-이움 이움 이황화물 (221b)**

[3773] 밀봉된 튜브 내의 **221a**(180mg, 0.49mmol), C_2H_5I(1mL) 및 EtOH(1mL)의 혼합물을 70℃에서 4시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 농축하여 **221b**(194mg, 주어진 수율)를 황색 고체로 얻었다. 조 생성물을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.34 min, m/z M^+ = 391.1.

[3774] **단계 3. 1-(2-시클로프로폭시에틸)-5-에틸-3-요오도-1,5-디히드로-4H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 (221c)**

[3775] EtOH(1mL) 및 H_2O(1mL) 중의 **221b**(194mg, 0.49mmol), Na_2CO_3(103mg, 0.97mmol)의 혼합물을 70℃에서 15분 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 용매를 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 1/10)로 정제하여 **221c**(180mg, 97% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.20 min, m/z $(M+H)^+$ = 373.1.

[3776] **단계 4. *Tert*-부틸(1-(2-시클로프로폭시에틸)-5-에틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)카르바메이트 (221d)**

[3777] 무수 디옥산(1mL) 중의 **221c**(160mg, 0.43mmol), *tert*-부틸 카르바메이트(100mg, 0.86mmol), CuI(41mg, 0.21mmol), K_3PO_4(182mg, 0.86mmol) 및 N,N-디메틸에탄-1,2-디아민(19mg, 0.21mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축하고 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1)로 정제하여 **221d**(90mg, 58% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.37 min, m/z $(M+H)^+$ = 362.3.

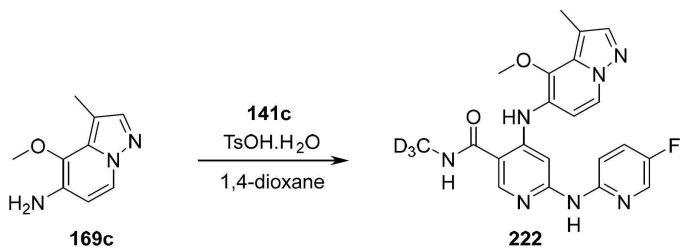
[3778] **단계 5. 3-아미노-1-(2-시클로프로폭시에틸)-5-에틸-1,5-디히드로-4H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 염산염 (221e)**

[3779] HCl/EtOAc(5mL, 2 M) 중의 **221d**(279mg, 1mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 형성된 고체를 여과하고 필터 케이크를 건조하여 **221e**(65mg, 98% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.89 min, m/z $(M+H)^+$ = 262.1.

[3780] **단계 6. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-(2-시클로프로폭시에틸)-5-에틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (221)**

[3781] EtOH(0.5mL) 중의 **221e**(65mg, 0.22mmol) 및 **44b**(56mg, 0.22mmol)의 용액을 90℃에서 18시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 농축하고 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여, 표제 화합물 **221**(10mg, 10% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 3.04 min, m/z $(M+H)^+$ = 482.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.88 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.16 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.74 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.26-3.23 (m, 1H), 2.01-2.00 (m, 1H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.80-1.25 (m, 4H), 0.37-0.34 (m, 4H).

[3782] **실시예 222**

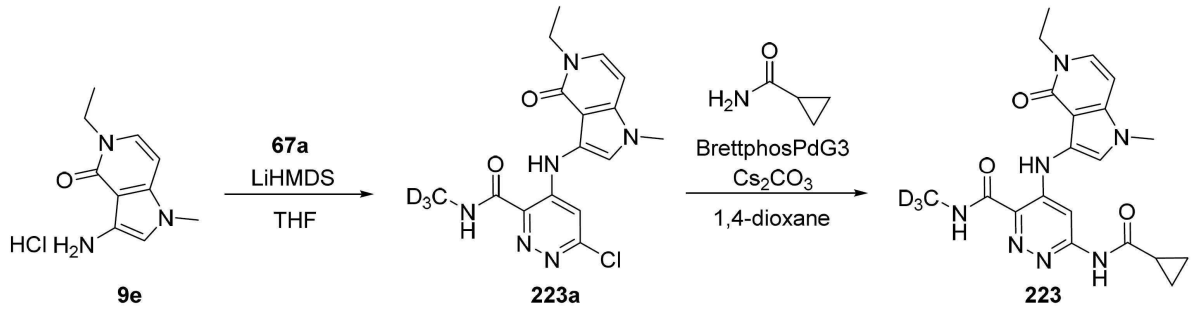
[3783] 

169c 222

[3784] **단계 1. 6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-4-((4-메톡시-3-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (222)**

[3785] 1,4-디옥산(1mL) 중의 **169c**(19mg, 0.11mmol), **141c**(34mg, 0.12mmol) 및 TsOH·H_2O(9mg, 0.05mmol)의 혼합물을 100℃에서 밀봉된 튜브에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 여과하고, 필터 케이크를 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여 **222**(10.5mg, 21% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 3.08, m/z $(M+H)^+$ = 425.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.52-8.49 (m, 3H), 8.17 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

[3786] **실시예 223**

[3787] 

9e **223a** **223**

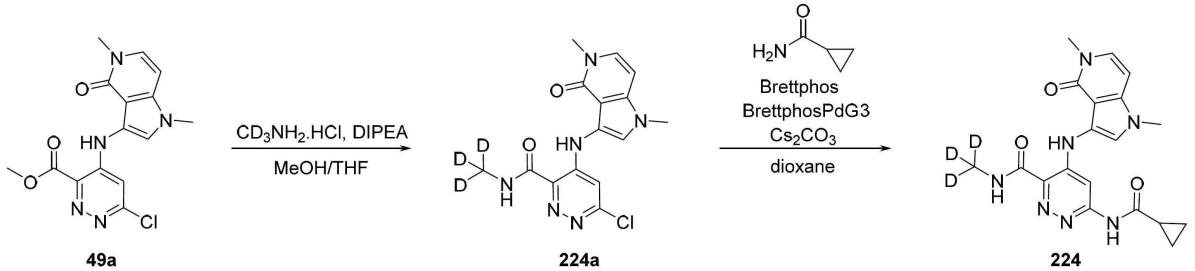
[3788] **단계 1. 6-클로로-4-((5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d)피리다진-3-카르복사미드 (223a)**

[3789] THF(2mL) 중의 **9e**(170mg, 0.75mmol) 및 **67a**(156mg, 0.75mmol)의 용액에 LiHMDS(3mL, 3.0mmol, THF 중 1M)를 -40℃에서 첨가하였다. 반응물을 -40℃에서 실온까지 교반하였다. 1시간 동안. 반응물을 H_2O(2mL)로 켄칭하고 에틸 아세테이트(10mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 화합물 **223a**(90mg, 33% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.07 min, m/z $(M+H)^+$ = 364.3.

[3790] **단계 2. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d_3)피리다진-3-카르복사미드 (223)**

[3791] 1,4-디옥산(1.5mL) 중의 **223a**(70mg, 0.19mmol), 사이클로프로판카복사미드(82mg, 0.96mmol), BrettPhos Pd G3(35mg, 0.038mmol) 및 Cs_2CO_3(125mg, 0.38mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 90℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 화합물 **223**(34mg, 43% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.50 min, m/z $(M+H)^+$ = 413.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.25 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.92 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.20 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.86-0.84 (m, 4H).

[3792] **실시예 224**

[3793] 

49a **224a** **224**

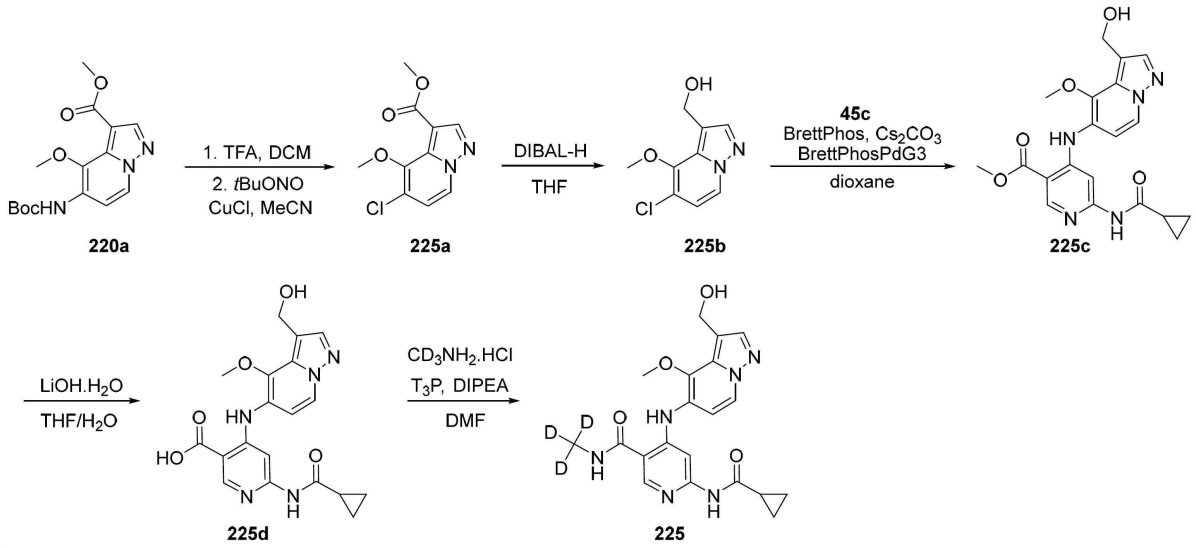
[3794] **단계 1. 6-클로로-4-((1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드 (224a)**

[3795] MeOH(5mL) 및 THF(5mL) 중의 **49a**(500mg, 1.44mmol)의 교반된 용액에 메탄-d_3-아민 염산염(1.45g, 20.5mmol) 및 DIPEA(3.98g, 30.8mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 100/1 내지 10/1)로 정제하여**224a**(350mg, 69% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.06 min, m/z $(M+H)^+$ = 350.2.

[3796] **단계 2. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드 (224)**

[3797] 디옥산(5mL) 중의 **224a**(350mg, 1.0mmol)의 용액에 BrettPhos Pd G3(192mg, 0.2mmol), BrettPhos(107mg, 0.2mmol), Cs_2CO_3(652mg, 2mmol) 및 시클로프로판카르복사미드(851mg, 10mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 120℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10mL)로 희석하고, EA(20mL*3)로 추출하고, 염수(20mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하고, 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 100/1 내지 10/1)로 정제하여 화합물 **224**(41mg, 10% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.85 min, m/z $(M+H)^+$ = 399.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.24 (s, 1H), 11.21 (s, 1H), 8.91(s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 7.6 Hz ,1H), 3.67 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.09-2.02(m, 1H), 1.26-1.18 (m, 2H), 0.86-0.79 (m, 2H).

[3798] **실시예 225**



220a 225a 225b 225c 225d 225

[3799]

[3800] **단계 1. 메틸 5-클로로-4-메톡시-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (225a)**

[3801] DCM(3mL) 중의 **225a**(400mg, 1.24mmol)의 혼합물에 TFA(1mL)를 20℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 황색 용액이 형성되었다. 반응 혼합물을 농축하여 메틸 5-아미노-4-메톡시-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 염산염(280mg, 조물질)을 황색 고체로 생성하였다. LC-MS (방법 4) t_R = 0.46 min, m/z $(M+H)^+$ = 222.1.

[3802] MeCN(5mL) 중의 메틸 5-아미노-4-메톡시-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 염산염(280mg, 조물질)의 혼합물에 *tert*-부틸 아질산염(196mg, 1.90mmol, 0.23mL)을 0℃에서 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후, CuCl(250mg, 2.54mmol)을 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 80 ℃에서 12시간 동안 교반하였다.황색 용액이 형성되었다. 반응 혼합물을 농축하고 컬럼 크로마토그래피(PE 중 EA는 10-30%)로 정제하여 **225a**(173mg, 57% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.31 min, m/z $(M+H)^+$ = 241.2.

[3803] **단계 2. (5-클로로-4-메톡시-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)메탄올 (225b)**

[3804] THF(5mL) 중의 **225a**(173mg, 0.719mmol)의 혼합물에 DIBAL-H(1.44mL, 2.16mmol, 톨루엔 중 1.5M)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 20℃로 가온하고 3시간 동안 추가로 교반하였다. 황색 용액이 형성되었다. 반응 혼합물을 수성 Na_2CO_3(50mL)로 켄칭하고 EtOAc(50mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하여 황색 고체를 얻었다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(PE 중 EtOAc는 10-60%임)로 정제하여 **225b**(130mg, 85% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.78 min, m/z $(M+H)^+$ = 213.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.99 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H).

[3805] **단계 3. 메틸 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((3-(히드록시메틸)-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)니코티네이트 (225c)**

[3806] 디옥산(3mL) 중의 **225b**(50mg, 0.235mmol), **45c**(90mg, 0.258mmol), BrettPhos(25.2mg, 0.047mmol), Cs_2CO_3(383.1mg, 1.18mmol) 및 BrettPhos Pd G3(21.3mg, 0.024mmol)의 혼합물을 탈기하고 질소로 퍼지하였다. 생성된 혼합물을 N_2 분위기 하에 100℃에서 24시간 동안 교반하였다. 황색 현탁액이 형성되었다. 반응 혼합물을 농축하고 플래쉬 크로마토그래피(DCM 중 MeOH는 0-8%임)로 정제하여**225c**(50mg, 52% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LCMS (방법 4) t_R = 1.72 min, m/z $(M+H)^+$ = 412.2.

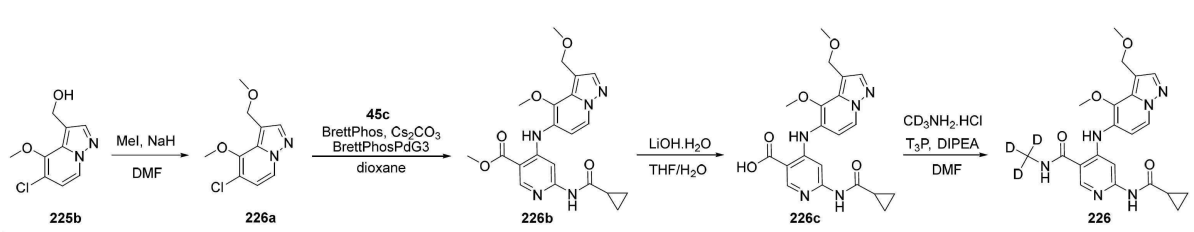
[3807] **단계 4. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((3-(히드록시메틸)-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)니코틴산 (225d)**

[3808] THF(3mL) 및 물(1mL)의 공용매 중의 **225c**(50mg, 0.12mmol) 및 $LiOH.H_2O$(15mg, 0.36mmol)의 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 황색 용액이 형성되었다. 반응 혼합물을 농축하고 진공에서 건조하여 **225d**(48mg, 주어진 수율)를 황색 고체로 얻었고, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용되었다. LCMS (방법 4) t_R = 0.86 min, m/z $(M+H)^+$ = 398.2.

[3809] **단계 5. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((3-(히드록시메틸)-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (225)**

[3810] DMF(2mL) 중의 $CD_3NH_2.HCl$(26mg, 0.36mmol), **225d**(48mg, 0.12mmol), DIPEA(78mg, 0.60mmol, 0.105mL) 및 T_3P(115.3mg, 0.36mmol, EtOAc 중 50% 순도)의 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 황색 용액이 형성되었다. 반응 혼합물을 여과하고 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 **225**(3.0mg, 6% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LCMS (방법 4) t_R = 2.37 min, m/z $(M+H)^+$ = 414.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.47 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.86 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.90 (brs, 1H), 4.75-4.69 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 1.98-1.90 (m, 1H), 0.76-0.71 (m, 4H).

[3811] **실시예 226**

[3812] 

[3813] **단계 1. 5-클로로-4-메톡시-3-(메톡시메틸)피라졸로[1,5-a]피리딘 (226a)**

[3814] DMF(3mL) 중의 **225b**(140mg, 0.658mmol)의 혼합물에 NaH(53mg, 1.32mmol, 광유 중 순도 60%) 및 요오도메탄(121.5mg, 0.856mmol, 0.053mL)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 황색

용액이 형성되었다. 반응 혼합물을 물(50mL)로 켄칭하고 EtOAc(50mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE 중 EA는 10-30%)로 정제하여 **226a**(90mg, 60% 수율)를 황색 오일로 생성하였다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.46 min, m/z $(M+H)^+$ = 227.0. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.42 (s, 3H).

[3815] **단계 2. 메틸 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((4-메톡시-3-(메톡시메틸)피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)니코티네이트 (226b)**

[3816] 디옥산(3mL) 중의 **226a**(90mg, 0.397mmol), **45c**(166mg, 0.476mmol), BrettPhos(42.6mg, 0.079mmol), Cs_2CO_3(388.1mg, 1.19mmol) 및 BrettPhos Pd G3(36mg, 0.04mmol)의 혼합물을 탈기하고 질소로 3회 퍼지하였다. 생성된 혼합물을 N_2 분위기 하에 100℃에서 24시간 동안 교반하였다. 황색 현탁액이 형성되었다. 반응 혼합물을 EtOAc(50mL)로 희석하고 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하고 플래쉬 크로마토그래피(DCM 중 MeOH는 0-8%임)로 정제하여 **226b**(168mg, 99% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LCMS (방법 4) t_R = 2.20 min, m/z $(M+H)^+$ = 426.2.

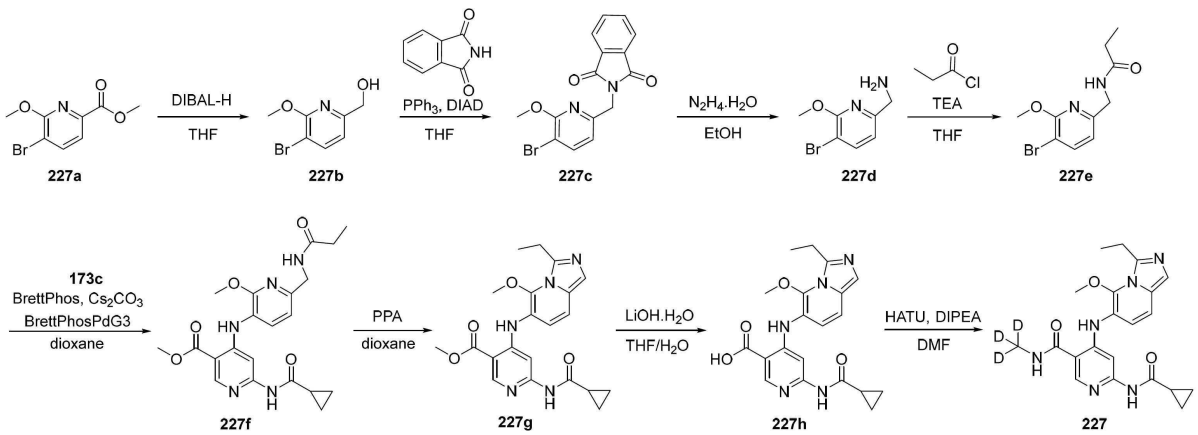
[3817] **단계 3. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((4-메톡시-3-(메톡시메틸)피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)니코틴산 (226c)**

[3818] THF(6mL) 및 물(2mL)의 공용매 중의 **226b**(168mg, 0.395mmol) 및 $LiOH.H_2O$(50mg, 1.18mmol)의 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 황색 용액이 형성되었다. 반응 혼합물을 농축하고 진공에서 건조하여 **226c**(162mg, 99% 수율)를 황색 고체로 얻었고, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용되었다. LCMS (방법 4) t_R = 1.73 min, m/z $(M+H)^+$ = 412.3.

[3819] **단계 4. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((4-메톡시-3-(메톡시메틸)피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (226)**

[3820] DMF(5mL) 중의 $CD_3NH_2.HCl$(83mg, 1.18mmol), **226c**(162mg, 0.39mmol), DIPEA(203.6mg, 1.58mmol, 0.27mL) 및 T_3P(751.7mg, 1.18mmol, EtOAc 중 50% 순도)의 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 황색 용액이 형성되었다. 반응 혼합물을 여과하고 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 **226**(26.3mg, 16% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LLCMS (방법 4) t_R = 1.76 min, m/z $(M+H)^+$ = 428.4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.89 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 1.98-1.90 (m, 1H), 0.76-0.71 (m, 4H).

[3821] **실시예 227**



[3822]

[3823] **단계 1. (5-브로모-6-메톡시피리딘-2-일)메탄올 (227b)**

[3824] THF(30mL) 중의 **227a**(1.00g, 4.06mmol)의 혼합물에 DIBAL-H(1.5M, 6.2mL)를 -5℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20℃로 가온하고 12시간 동안 교반하였다. 황색 용액이 형성되었다. 반응 혼합물을 수성 Na_2CO_3(50mL)으로 켄칭하고 EtOAc(50mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하여 **227b**(886mg, 주어진 수율)를 백색 고체로 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.99 min, m/z $(M+H)^+$ = 218.0.

[3825] **단계 2. 2-((5-브로모-6-메톡시피리딘-2-일)메틸)이소인돌린-1,3-디온 (227c)**

[3826] THF(15mL) 중의 **227b**(886mg, 4.06mmol) 및 이소인돌린-1,3-디온(658mg, 4.47mmol)의 혼합물에 PPh_3(1.28g, 4.88mmol) 및 DIAD(986mg, 4.88mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 황색 용액이 형성되었다. 반응 혼합물을 물(50mL)로 켄칭하고 EtOAc(50mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE 중 EA는 10-30%)로 정제하여 **227c**(2.50g, 주어진 수율)를 황색 고체로 얻었다. LCMS (방법 4) t_R = 3.46 min, m/z $(M+H)^+$ = 347.0.

[3827] **단계 3. (5-브로모-6-메톡시피리딘-2-일)메탄아민 (227d)**

[3828] 에탄올(40mL) 중의 **227c**(2.50g, 4.06mmol) 및 $N_2H_4.H_2O$(1.35g, 21.60mmol, 80% 순도)의 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 백색 현탁액이 형성되었다. 반응 혼합물을 EtOAc(50mL)로 희석하고 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하고 플래쉬 크로마토그래피(DCM 중 MeOH는 0-10%)로 정제하여 **227d**(1.56g, 주어진 수율)를 황색 오일로 얻었다. LCMS (방법 4) t_R = 1.01 min, m/z $(M+H)^+$ = 217.0.

[3829] **단계 4. N-((5-브로모-6-메톡시피리딘-2-일)메틸)프로피온아미드 (227e)**

[3830] DCM(30mL) 중의 **227d**(1.89g, 8.71mmol)의 혼합물에 TEA(1.32g, 13.06mmol, 1.82mL) 및 프로피오닐 클로라이드(1.05g, 11.32mmol, 0.99mL)를 0° 에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 황색 용액이 형성되었다. 반응 혼합물을 물(50mL)로 켄칭하고 DCM(50mL*3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 MeOH는 0-10%임)로 정제하여 **227e**(1.79g, 6.55mmol, 75% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LCMS (방법 4) t_R = 2.94 min, m/z $(M+H)^+$ = 273.1.

[3831] **단계 5. 메틸 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((2-메톡시-6-(프로피온아미도메틸)피리딘-3-일)아미노)니코티네이트 (227f)**

[3832] 디옥산(3mL) 중의 **227e**(120mg, 0.44mmol), **173c**(108mg, 0.46mmol), Cs_2CO_3(429mg, 1.32mmol), BrettPhos(28.3mg, 0.053mmol) 및 BrettPhos Pd G3(24mg, 0.026mmol)의 용액을 탈기하고 질소로 3회 퍼지하였다. 생성된 혼합물을 N_2 분위기 하에 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 황색 현탁액이 형성되었다. 반응 혼합물을 물(50mL)로 희석한 다음, EtOAc(50mL*2)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(50mL*2), 염수(50mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(DCM 중 MeOH는 0-10%임)로 정제하여 **227f**(120mg, 64% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LCMS (방법 4) t_R = 2.92 min, m/z $(M+H)^+$ = 428.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.93 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.35 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.20 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.05 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.80-0.74 (m, 4H).

[3833] **단계 6. 메틸 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((3-에틸-5-메톡시이미다조[1,5-a]피리딘-6-일)아미노)니코티네이트 (227g)**

[3834] 디옥산(10mL) 중의 **227f**(90mg, 0.21mmol)의 혼합물에 PPA(300mg)를 20℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100

℃에서 2시간 동안 교반하였다. 흑색 현탁액이 형성되었다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 물(50mL)로 희석하고 2 M 수성 NaOH를 사용하여 pH = 11로 염기화하고 EtOAc(50mL*2)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(50mL*2), 염수(50mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(DCM 중 MeOH는 0-10%임)로 정제하여 **227g**(50mg, 58% 수율)을 녹색 고체로 얻었다. LCMS (방법 4) t_R = 2.23 min, m/z $(M+H)^+$ = 410.2.

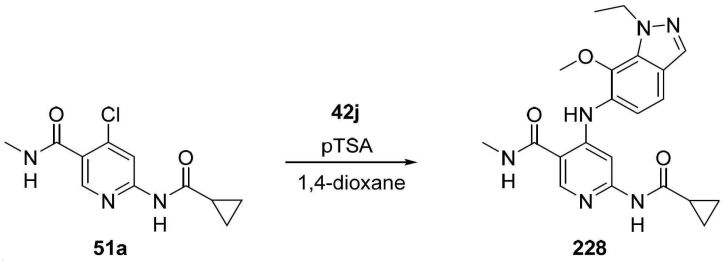
[3835] **단계 7. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((3-에틸-5-메톡시이미다조[1,5-a]피리딘-6-일)아미노)니코틴산 (227h)**

[3836] THF(3mL) 및 물(1mL)의 공용매 중의 **227g**(50mg, 0.122mmol) 및 $LiOH.H_2O$(15mg, 0.366mmol)의 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 황색 용액이 형성되었다. 반응 혼합물을 농축하고 진공에서 건조하여 **227h**(48mg, 99% 수율)를 황색 고체로 얻었고, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용되었다. LCMS (방법 4) t_R = 0.85 min, m/z $(M+H)^+$ = 396.2.

[3837] **단계 8 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((3-에틸-5-메톡시이미다조[1,5-a]피리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (227)**

[3838] DMF(2mL) 중의 $CD_3NH_2.HCl$(13mg, 0.18mmol), **227g**(48mg, 0.121mmol), DIPEA(47mg, 0.364mmol) 및 HATU(69mg, 0.182mmol)의 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 황색 용액이 형성되었다. 반응 혼합물을 여과하고 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 **227**(15mg, 30% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LCMS (방법 4) t_R = 1.79 min, m/z $(M+H)^+$ = 412.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 6.59 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.14 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.05 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.75-0.68 (m, 4H).

[3839] **실시예 228**

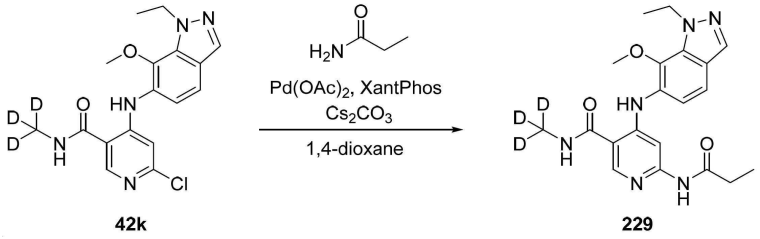
[3840] 

51a 228

[3841] **단계 1. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드 (228)**

[3842] 디옥산(7mL) 중의 **51a**(100mg, 0.39mmol), pTSA(67.9mg, 0.39mmol), 51a(100mg, 0.39mmol)의 용액에 **42j**(75mg, 0.39mmol)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 용액에 H_2O(30mL)를 첨가하고 EA(30mL*2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 **228**(26mg, 16% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.99 min, m/z $(M+H)^+$ = 409.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.66-8.60 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.55 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.80 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.00-1.89 (m, 1H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.78-0.66 (m, 4H).

[3843] 실시예 229

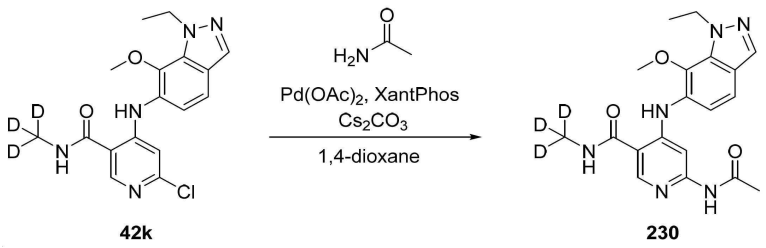
[3844] 

42k 229

[3845] 단계 1. 4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-프로피온아미도니코틴아미드 (229)

[3846] 1,4-디옥산(1mL) 중의 **42k**(19mg, 0.05mmol) 및 프로피온아미드(8mg, 0.11mmol)의 용액에 $Pd(OAc)_2$(1.3mg, 0.006mmol), XantPhos (3.5mg, 0.006mmol) 및 Cs_2CO_3(33mg, 0.10mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 8시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 화합물 **229**(6.2mg, 29% 수율)를 담황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.94 min, m/z $(M+H)^+$ = 400.3. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.24 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.62 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.36 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[3847] 실시예 230

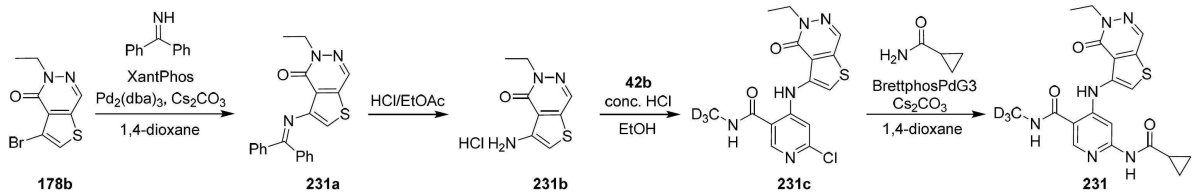
[3848] 

42k 230

[3849] 단계 1. 6-아세트아미도-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드 (230)

[3850] 1,4-디옥산(1mL) 중의 **42k**(29mg, 0.08mmol) 및 아세트아미드(15mg, 0.25mmol)의 용액에 $Pd(OAc)_2$(1.8mg, 0.008mmol), XantPhos(4.7mg, 0.008mmol) 및 Cs_2CO_3(52mg, 0.16mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 8시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 화합물 **230**(11.7mg, 38% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.75 min, m/z $(M+H)^+$ = 386.3. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.28 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.62 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[3851] 실시예 231

[3852] 

178b 231a 231b 231c 231

[3853] 단계 1. 3-((디페닐메틸렌)아미노)-5-에틸티에노[2,3-d]피리다진-4(5H)-온 (231a)

[3854] 1,4-디옥산(15mL) 중의 **178b**(2g, 7.72mmol), 디페닐메탄이민(2.24g, 12.35mmol), $Pd_2(dba)_3$(707mg, 0.77mmol),

XantPhos(446mg, 0.77mmol) 및 Cs_2CO_3(4.01g, 12.35mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여 **231a**(1.6g, 58% 수율)를 황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (s, 1H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.55-7.46 (m, 3H), 7.28-7.26 (m, 2H), 7.15-7.13 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 4.06 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[3855] **단계 2. 3-아미노-5-에틸티에노[2,3-d]피리다진-4(5H)-온 염산염 (231b)**

[3856] HCl/EtOAc(16mL, 2 M) 중의 **231a**(1.6g, 4.45mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 형성된 고체를 여과하고 필터 케이크를 건조하여 **231b**(800mg, 77% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.20 min, m/z $(M+H)^+$ = 196.1.

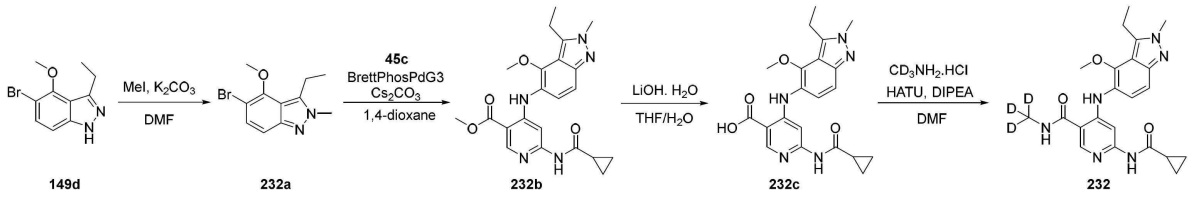
[3857] **단계 3. 6-클로로-4-((5-에틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드 (231c)**

[3858] EtOH(40mL) 중의 **231b**(600mg, 2.59mmol), **42b**(592mg, 2.85mmol)의 혼합물에 농축 HCl(0.022mL, 0.26mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 형성된 고체를 여과하고 필터 케이크를 건조하여 **231c**(500mg, 53% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.46 min, m/z $(M+H)^+$ = 367.1.

[3859] **단계 4. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((5-에틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드 (231)**

[3860] 1,4-디옥산(5mL) 중의 **231c**(280mg, 0.76mmol), 사이클로프로판카복사미드(324mg, 3.82mmol), BrettPhos Pd G3(276mg, 0.31mmol) 및 Cs_2CO_3(496mg, 1.53mmol)의 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여 **231**(148mg, 47% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.92 min, m/z $(M+H)^+$ = 416.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.43 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.17 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.03-2.00 (m, 1H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.83-0.80 (m, 4H).

[3861] **실시예 232**

[3862] 

[3863] **단계 1. 5-브로모-3-에틸-4-메톡시-2-메틸-2H-인다졸 (232a)**

[3864] DMF(6mL) 중의 **149d**(215mg, 0.84mmol) 및 K_2CO_3(242mg, 1.75mmol)의 교반된 혼합물에 CH_3I(135.6mg, 0.95mmol)를 첨가하였다. 70℃에서 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 물로 켄칭하고, EA(12mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 7/1)로 정제하여 **232a**(46mg, 20% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 4.48 min, m/z $(M+H)^+$ = 269.1.

[3865] **단계 2. 메틸 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((3-에틸-4-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-일)아미노)니코티네이트 (232b)**

[3866] 무수 1,4-디옥산(3.5mL) 중의 **232a**(46mg, 0.17mmol) 및 **45c**(40mg, 0.12mmol)의 용액에 BrettPhos Pd G3(13mg, 0.014mmol) 및 Cs_2CO_3(150mg, 0.46mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 환류시켰다. 그 다음, 혼합물을 실온까지 냉각되도록 허용했습니다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 15/1)로 정제하여 조물질을 얻었고, 이를 분취용 HPLC(방법 E)로 추가

로 정제하여 화합물 **232b**(8.6mg, 12.0% 수율) 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.21 min, m/z $(M+H)^+$ = 424.3. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.60 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.13 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.48-1.43 (m, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.02-0.95 (m, 2H), 0.84-0.78 (m, 2H).

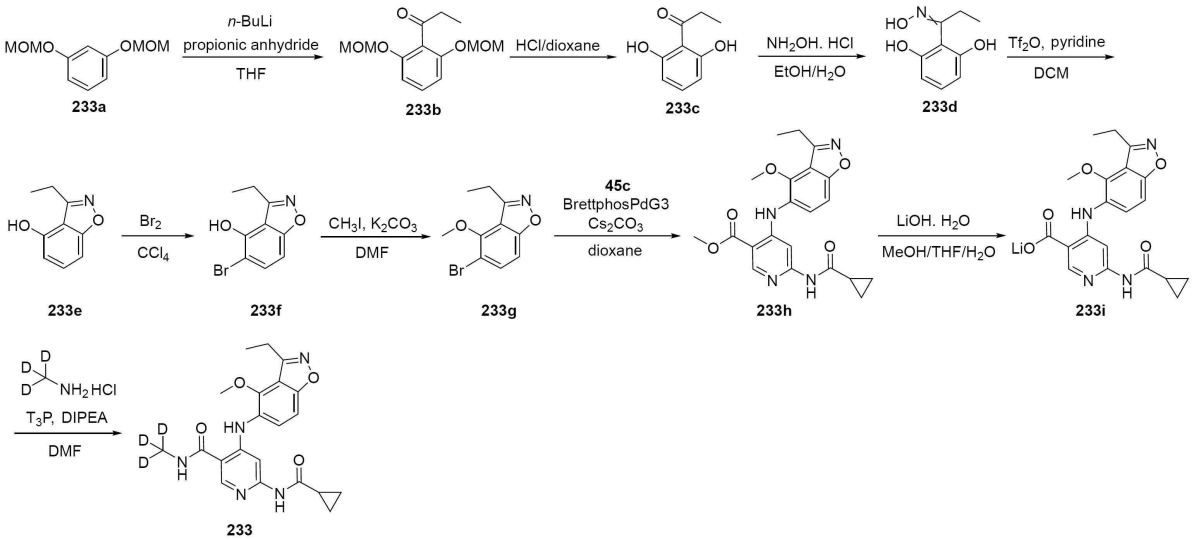
[3867] **단계 3. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((3-에틸-4-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-일)아미노)니코틴산 (232c)**

[3868] THF(0.4mL) 및 H_2O(0.1mL) 중의 **232b**(7mg, 0.016mmol)의 용액에 LiOH.H_2O(14mg, 0.036mmol)를 첨가하고, 혼합물을 65℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 2 N HCl 수용액을 사용하여 pH = 5로 조정하였다. 산성화된 용액을 DCM/MeOH = 6/1(3mL*7)로 추출하고 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 그 다음 농축하여 조 화합물 **232c**(5mg, 76% 수율)를 담황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.64 min, m/z $(M+H)^+$ = 410.3.

[3869] **단계 4. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((3-에틸-4-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-일)아미노)-N-(메틸-d)니코틴아미드 (232)**

[3870] DMF(1mL) 중의 **232c**(5mg, 0.012mmol) 및 HATU(5mg, 0.013mmol)의 용액에 DIPEA(6.6mg, 0.05mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분 동안 교반한 후, 메틸-d_3-아민 염산염(2mg, 0.028mmol)을 첨가하고 최종 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 여과하고 여과액을 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 **232**(1.6mg, 31% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.71 min, m/z $(M+H)^+$ = 426.3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.87 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.12 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.48-1.41 (m, 1H), 1.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.01-0.95 (m, 2H), 0.82-0.76 (m, 2H).

[3871] **실시예 233**



[3872]

[3873] **단계 1. 1-(2,6-비스(메톡시메톡시)페닐)프로판-1-온 (233b)**

[3874] THF(50mL) 중의 **233a**(5g, 25.23mmol)의 용액에 n-BuLi(12mL, 30mmol, 2.5M)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 0℃에서 1시간 동안 교반한 후, 프로피온산 무수물(13.27g, 102mmol)을 -78℃에서 반응 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 물로 켄칭한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 수집된 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 조 생성물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1 내지 1/3)로 정제하여 **233b**(3g, 47% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.46 min, m/z $(M+H)^+$ = 255.2.

[3875] **단계 2. 1-(2,6-디하이드록시페닐)프로판-1-온 (233c)**

[3876] MeOH(20mL) 중의 **233b**(3g, 11.80mmol)의 용액에 HCl(10mL, H_2O 중 3M)을 25℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 **233c**(1.8g, 92% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.57 min, m/z $(M+H)^+$ = 167.1.

[3877] **단계 3. 1-(2,6-디하이드록시페닐)프로판-1-온 옥심 (233d)**

[3878] EtOH(14mL) 및 H_2O(6mL) 중의 **233c**(1.4g, 8.42mmol)의 용액에 $NH_2OH.HCl$(705mg, 10.22mmol), CH_3COONa(528mg, 6.44mmol)를 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 12시간 동안 100℃에서 교반하고, H_2O(10mL)를 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(50mL)로 희석하고, 염수(10mL*3)로 세척하였다. 분리된 유기층을 농축하고, 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1 내지 1/5)로 정제하여 **233d**(1.1g, 72% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.62 min, m/z $(M+H)^+$ = 182.1.

[3879] **단계 4. 3-에틸벤조[d]이속사졸-4-올 (233e)**

[3880] DCM(8mL) 중의 **233d**(790mg, 4.36mmol)의 용액에 Tf2O(1.23g, 4.36mmol) 및 피리딘(517mg, 6.54mmol)을 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1 내지 1/6)로 정제하여 **233e**(230mg, 32% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.47 min, m/z $(M+H)^+$ = 164.1.

[3881] **단계 5. 5-브로모-3-에틸벤조[d]이속사졸-4-올 (233f)**

[3882] CCl_4(5mL) 중의 **233e**(210mg, 1.29mmol)의 용액에 Br_2(102.8mg, 0.64mmol)를 -30℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 -30℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1 내지 1/5)로 정제하여 **233f**(105mg, 34% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.64 min, m/z $(M+H)^+$ = 242.0.

[3883] **단계 6. 5-브로모-3-에틸-4-메톡시벤조[d]이속사졸 (233g)**

[3884] DMF(0.5mL) 중의 **233f**(95mg, 0.39mmol)의 용액에 CH_3I(277mg, 1.96mmol) 및 K_2CO_3(108mg, 0.78mmol)를 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1 내지 1/5)로 정제하여 **233g**(45mg, 45% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.37 min, m/z $(M+H)^+$ = 256.0.

[3885] **단계 7. 메틸 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((3-에틸-4-메톡시벤조[d]이속사졸-5-일)아미노)니코티네이트 (233h)**

[3886] 디옥산(2mL) 중의 **45c**(56mg, 0.16mmol)의 용액에 **233g**(40mg, 0.16mmol), BrettPhos Pd G3(45mg, 0.05mmol), Cs_2CO_3(104mg, 0.32mmol)을 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 90℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10mL)로 희석하고, EA(20mL*3)로 추출하고, 염수(10mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 100/1 내지 10/ 1)로 정제하여 **233h**(50mg, 39% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.65 min, m/z $(M+H)^+$ = 411.2.

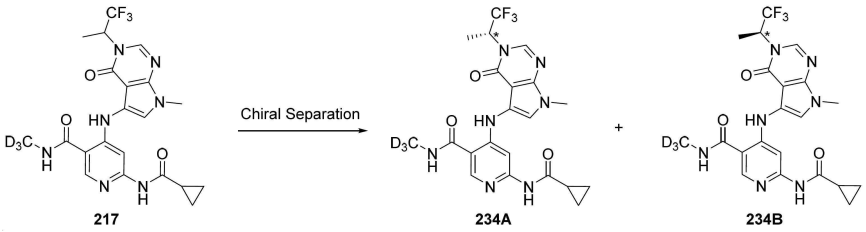
[3887] **단계 8. 리튬 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((3-에틸-4-메톡시벤조[d]이속사졸-5-일)아미노)니코티네이트 (233i)**

[3888] H_2O(0.5mL), THF(0.5mL), MeOH(0.5mL)에 중의 **233h**(45mg, 0.054mmol)의 용액에 $LiOH.H_2O$(7mg, 0.164mmol)를 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 **233i**(60mg, 주어진 수율)를 황색 고체로 얻었다. 조 생성물을 추가 정제 없이 직접 다음 단계에 사용하였다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.85 min, m/z $(M+H)^+$ = 397.2.

[3889] **단계 9. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((3-에틸-4-메톡시벤조[d]이속사졸-5-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (233)**

[3890] DMF(1mL) 중의 **233i**(60mg, 0.14mmol) 및 메탄-d_3-아민 염산염(11mg, 0.162mmol)의 용액에 T_3P(89mg, 0.14mmol, EtOA 중 50% 중량)및 DIPEA(91mg, 0.70mmol)를 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(5mL)로 희석하고, EA(10mL*3)로 추출하고, 염수(10mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 100/1 ~ 10/ 1)로 정제하여 화합물 **233**(5.9mg, 16% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.16 min, m/z $(M+H)^+$ = 413.3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.97 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.32 (s, 3H), 2.90 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.51-1.42 (m, 1H), 1.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.06-0.95 (m, 2H), 0.85-0.79 (m, 2H).

[3891] **실시예 234**

[3892] 

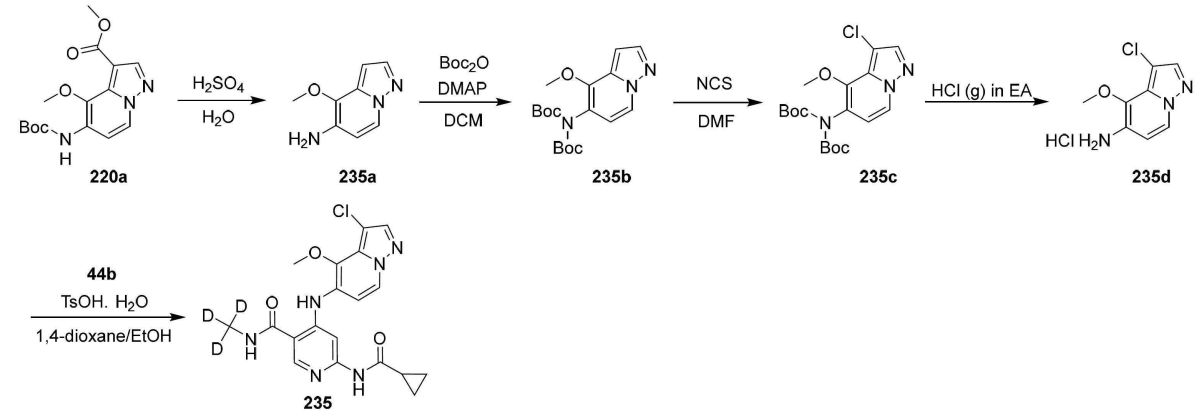
[3893] **단계 1. (R*)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d_3)-4-((7-메틸-4-옥소-3-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)니코틴아미드(234A) 및 (S*)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d_3)-4-((7-메틸-4-옥소-3-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)니코틴아미드 (234B)**

[3894] 화합물 **217**(250mg, 0.52mmol)을 분취용 키랄 HPLC로 분리하여 황색 고체로서 화합물 **234A**(66.6mg, 26% 수율) 및 백색 고체로서 **234B**(57.3mg, 23% 수율)를 얻었다.

[3895] **217A**: LC-MS (방법 2) t_R = 2.78 min, m/z $(M+H)^+$ = 481.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.83-5.73 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.01-1.99 (m, 1H), 1.69 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.81-0.78 (m, 4H).

[3896] **217B**: LC-MS (방법 2) t_R = 2.77 min, m/z $(M+H)^+$ = 481.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.82-5.75 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.69 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.81-0.78 (m, 4H).

[3897] **실시예 235**

[3898] 

[3899] **단계 1. 4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-아민 (235a)**

[3900] 농축 H_2SO_4/H_2O(3mL, v/v = 1/1) 중의 **220a**(350mg, 1.09mmol)의 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 10% NaOH를 사용하여 pH = 9로 염기화하고 EtOAc(10mL*3)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하여 **235a**(152mg, 86% 수율)를 흑색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.79 min, m/z $(M+H)^+$ = 164.0.

[3901] **단계 2. *Tert*-부틸(*tert*-부톡시카르보닐)(4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)카르바메이트 (235b)**

[3902] DCM(1mL) 중의 **235a**(177mg, 1.08mmol), Boc_2O(474mg, 2.17mmol), DMAP(27mg, 0.22mmol)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1)로 정제하여 **235b**(86mg, 22% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.39 min, m/z $(M+H)^+$ = 364.3.

[3903] **단계 3. *Tert*-부틸(*tert*-부톡시카르보닐)(3-클로로-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)카르바메이트 (235c)**

[3904] DMF(0.4mL) 중의 **235b**(80mg, 0.22mmol) 및 NCS(44mg, 0.33mmol)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5mL)로 희석하고 EtOAc(10mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축하여 **235c**(87mg, 99% 수율)를 적색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.54 min, m/z $(M+H)^+$ = 398.2.

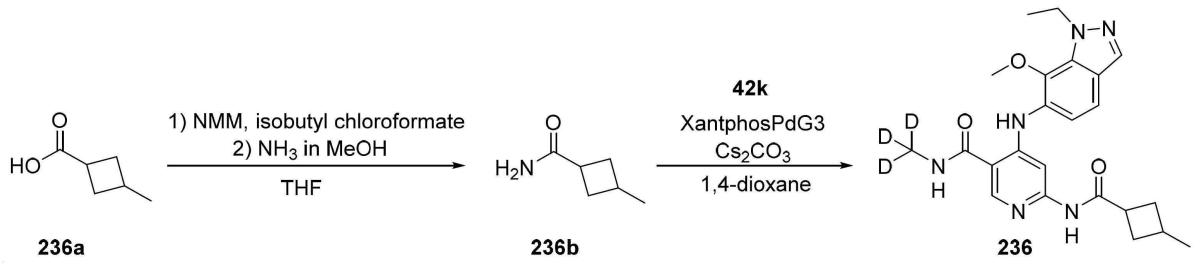
[3905] **단계 4. 3-클로로-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-아민 염산염 (235d)**

[3906] HCl/EtOAc(0.5mL, 2 M) 중의 **235c**(80mg, 0.20mmol)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하고 잔류물을 분취용 HPLC(방법 C)로 정제하여 **235d**(30mg, 64% 수율)를 적색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.99 min, m/z $(M+H)^+$ = 198.2.

[3907] **단계 5. 4-((3-클로로-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (235)**

[3908] 1,4-디옥산 및 EtOH(1mL, v/v = 1/1) 중의 **44b**(39mg, 0.15mmol), **235d**(30mg, 0.13mmol) 및 TsOH·H_2O(5mg, 0.02mmol)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여 **235**(7mg, 13% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.01 min, m/z $(M+H)^+$ = 418.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.55-8.53 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.01-1.94 (m, 1H), 0.79-0.77 (m, 4H).

[3909] **실시예 236**

[3910] 

236a 236b 236

[3911] **단계 1. 3-메틸사이클로부탄-1-카복스아미드 (236b)**

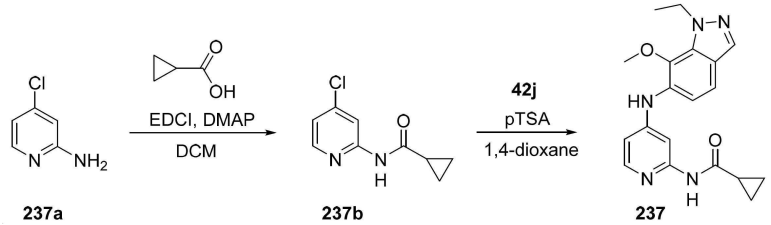
[3912] THF(15mL) 중의 **236a**(1g, 8.76mmol)의 용액에 4-메틸모르폴린(1.06g, 10.51mmol, 1.16mL)을 N_2 보호 하에 0℃에서 첨가하였다. 이소부틸 클로로포르메이트(1.29g, 10.51mmol)를 적가하였다. 반응물을 30분 동안 교반하고 CH_3OH 중의 암모니아(7 M, 12.52mL)를 첨가하였다. 그 다음 생성된 혼합물을 0℃에서 r.t.까지 교반하였다. 밤새. 반응 혼합물을 HCl(1 M)로 희석하고 EA(20mL*3)로 추출하였다. 유기층을 분리하고mgSO4로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 PE/EA로부터 재결정화하여 **236b**(650mg, 65% 수율)를 백색 고체로 얻었다. ^1H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.09 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 2.75-2.73 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 1H), 2.19-2.05 (m, 2H), 1.69-1.59 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[3913] **단계 2. 4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d_3)-6-(3-메틸사이클로부탄-1-카복스아미도)니코틴아미드 (236)**

[3914] 디옥산(12mL) 중의 **42k**(100mg, 0.28mmol), Cs_2CO_3(179.6mg, 0.55mmol), XantPhosPdG3(26.1mg, 0.028mmol)의 용액에 **236b**(31.2mg, 0.28mmol)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 보호 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 H_2O(30mL)에 첨가하고 EA(30mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 **236**(25mg, 20% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.32 min, m/z $(M+H)^+$ = 440.4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.58-10.54 (m, 1H), 10.26-10.18 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.07-8.05 (m, 1H), 7.90-7.86 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14-7.12 (m, 1H), 4.56 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.77-3.75 (m, 3H), 3.10-3.08 (m, 1H), 2.31-2.06 (m, 3H), 1.72-1.61 (m, 2H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.07-1.05 (m, 1H), 0.97-0.95 (m, 2H).

[3915] **실시예 237**

[3916] 

237a 237b 237

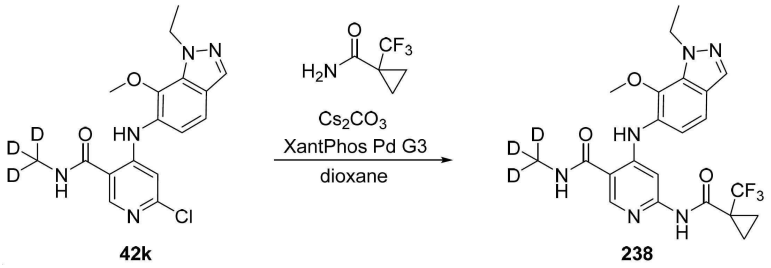
[3917] **단계 1. N-(4-클로로피리딘-2-일)시클로프로판카르복사미드 (237b)**

[3918] 12mL DCM 중의 **237a**(300mg, 2.33mmol)의 용액에 DMAP(427.6mg, 3.50mmol)를 첨가하였다. 잠시 후 시클로프로판카르복실산(200.9mg, 2.33mmol) 및 EDCI(671mg, 3.50mmol)를 첨가하였다. 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 생성된 용액을 H_2O(40mL)에 첨가하고 EA(40mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(20mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 10/1 내지 1/1)로 정제하여 **237b**(330mg, 72% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.26 min, m/z $(M+H)^+$ = 197.1.

[3919] **단계 2. N-(4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)피리딘-2-일)시클로프로판카르복사미드 (237)**

[3920] 회백색 고체인 화합물 **237**(10.5mg, 6% 수율)은 **237b**(100mg, 0.51mmol) 및 **42j**(126.4mg, 0.66mmol)를 출발 물질로 하여, **실시예 228**의 **단계 1**의 유사한 제조 절차를 활용하여 합성되었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.80 min, m/z $(M+H)^+$ = 352.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.46 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.89 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 5.8, 2.2 Hz, 1H), 4.55 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.76-0.70 (m, 4H).

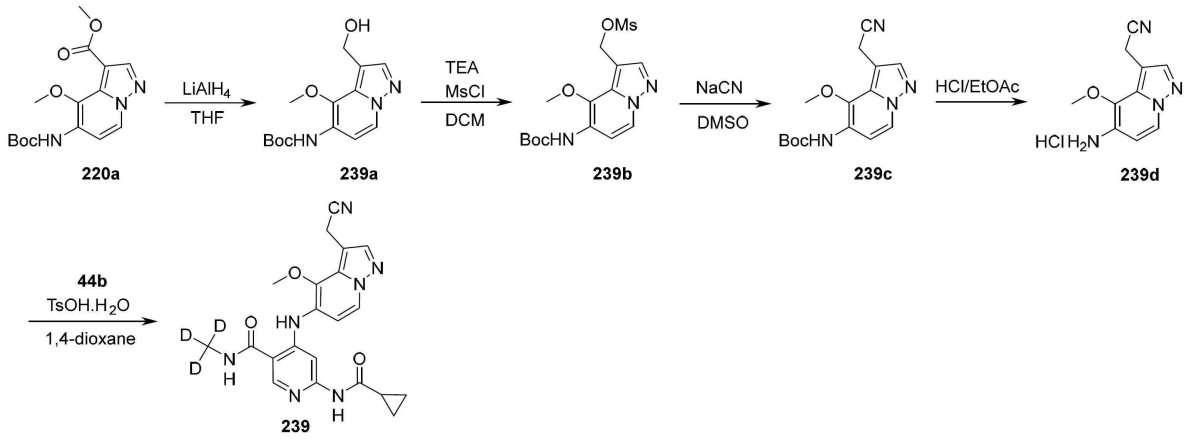
[3921] 실시예 238

[3922] 

[3923] 단계 1. 4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복사미도)니코틴아미드 (238)

[3924] 디옥산(1mL) 중의 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복사미드(38mg, 0.25mmol) 및 **42k**(30mg, 0.083mmol)의 용액에 Xantphos Pd G3(7.6mg, 0.008mmol) 및 Cs_2CO_3(53.9mg, 0.166mmol)를 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 12시간 동안 100℃에서 교반하고, 혼합물을 H_2O(2mL)로 희석하고, EA(10mL*3)로 추출하고, 염수(10mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축하고 실리카 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH = 100/1 내지 10/1)로 정제하여 화합물 **238**(14.5mg, 37% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.64 min, m/z $(M+H)^+$ = 480.4. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.39 (s, 1H),8.47 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.63 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.49 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.32-1.27 (m, 4H).

[3925] 실시예 239

[3926] 

[3927] 단계 1. *Tert*-부틸(3-(히드록시메틸)-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)카르바메이트 (239a)

[3928] THF(2mL) 중의 **220a**(300mg, 0.93mmol)의 혼합물에 $LiAlH_4$(71mg, 1.87mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 20℃에서 1시간 동안 교반한 후, 반응물을 수성 세그네트 염(10mL)으로 켄칭하고 EtOAc(20mL*2)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축하고 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1)로 정제하여 **239a**(180mg, 66% 수율)를 녹색 오일로 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.55 (s, 9H).

[3929] 단계 2. (5-((*Tert*-부톡시카르보닐)아미노)-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)메틸 메탄술포네이트 (239b)

[3930] DCM(2mL) 중의 **239a**(160mg, 0.55mmol) 및 TEA(166mg, 1.64mmol)의 혼합물에 MsCl(94mg, 0.82mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 0℃에서 0.5시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 얼음물(5mL)로 희석하고 DCM(10mL*2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 농축하여 **239b**(200mg, 98% 수율)를 황색 오일로 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.87 (s, 3H),

3.07 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

[3931] **단계 3. *Tert*-부틸(3-(시아노메틸)-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)카르바메이트 (239c)**

[3932] DMSO(3mL) 중의 **239b**(200mg, 0.54mmol)의 혼합물에 NaCN(264mg, 5.38mmol)을 실온에서 첨가하였다. 60℃에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 얼음물(20mL)에 붓고 EtOAc(30mL*2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20mL*2)로 세척하고 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 3/1)로 정제하여 **239c**(90mg, 55% 수율)를 황색 오일로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.55 (s, 9H).

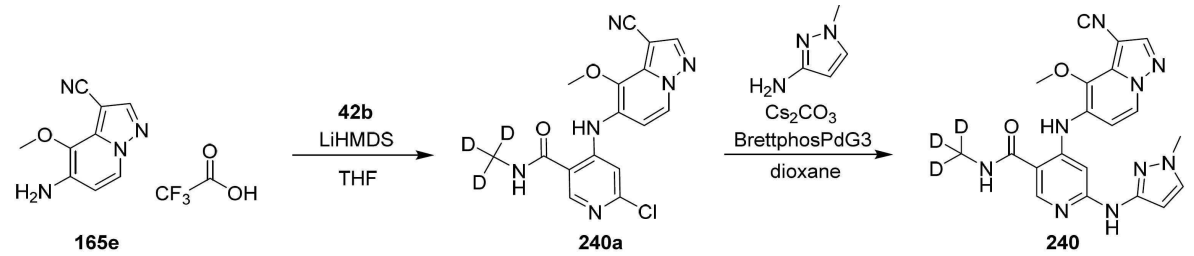
[3933] **단계 4. 2-(5-아미노-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)아세토니트릴 염산염 (239d)**

[3934] HCl/EtOAc(2mL, 2M) 중의 **239c**(80mg, 0.26mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 **239d**(40mg, 63% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.88 min, m/z $(M+H)^+$ = 203.1.

[3935] **단계 5. 4-((3-(시아노메틸)-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (239)**

[3936] 1,4-디옥산(2mL) 중의 **239d**(40mg, 0.168mmol), **44b**(65mg, 0.25mmol) 및 TsOH·H_2O(16mg, 0.084mmol)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 농축하고, 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여 **239**(25mg, 35% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.41 min, m/z $(M+H)^+$ = 423.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.02-1.92 (m, 1H), 0.80-0.70 (m, 4H).

[3937] **실시예 240**

[3938] 

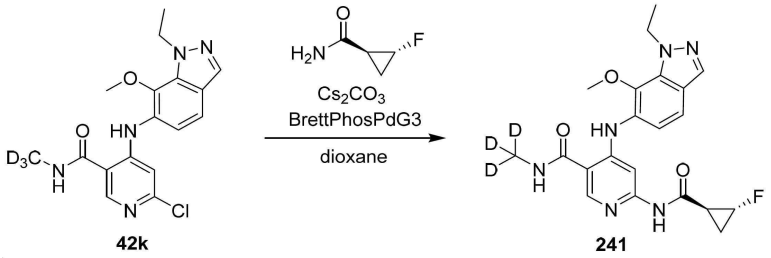
[3939] **단계 1. 6-클로로-4-((3-시아노-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (240a)**

[3940] THF(3mL) 중의 **160e**(94mg, 0.31mmol) 및 **42b**(65mg, 0.31mmol)의 용액에 LiHMDS(1.5mL, 1.5mmol, THF 중 1 M)를 -40℃에서 첨가하였다. 반응물을 -40℃에서 실온까지 1시간 동안 교반하고, H_2O(2mL)로 켄칭하고 농축하였다. 형성된 고체를 여과로 수집하고 건조하여 **240a**(62mg, 55% 수율)를 적색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.09 min, m/z $(M+H)^+$ = 360.4.

[3941] **단계 2. 4-((3-시아노-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d_3)-6-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)니코틴아미드 (240)**

[3942] 1,4-디옥산(1mL) 중의 **240a**(40mg, 0.11mmol), 1-메틸-1H-피라졸-3-아민(32mg, 0.33mmol), BrettPhos Pd G3(20mg, 0.022mmol) 및 Cs_2CO_3(72mg, 0.22mmol)을 N_2 분위기 하에 밤새 90℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 10/1)로 정제하여 **240**(8mg, 17% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 3.16 min, m/z $(M+H)^+$ = 421.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.21 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.57-7.48 (m, 3H), 6.09 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.73 (s, 3H).

[3943] 실시예 241



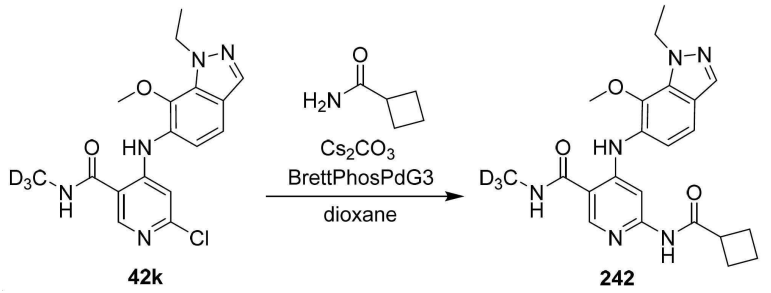
42k 241

[3944]

[3945] 단계 1. 4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-6-(트랜스-2-플루오로시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (241)

[3946] 1,4-디옥산(1mL) 중의 **42k**(50mg, 0.138mmol), 트랜스-2-플루오로시클로프로판카르복사미드(28mg, 0.276mmol), BrettPhos Pd G3(25mg, 0.028mmol) 및 Cs_2CO_3(135mg, 0.413mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여 **241**(14mg, 23% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.57 min, m/z $(M+H)^+$ = 430.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.87 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.87-4.70 (m, 1H), 4.54 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.45-2.42 (m, 1H), 1.50-1.42 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.17-1.09 (m, 1H).

[3947] 실시예 242



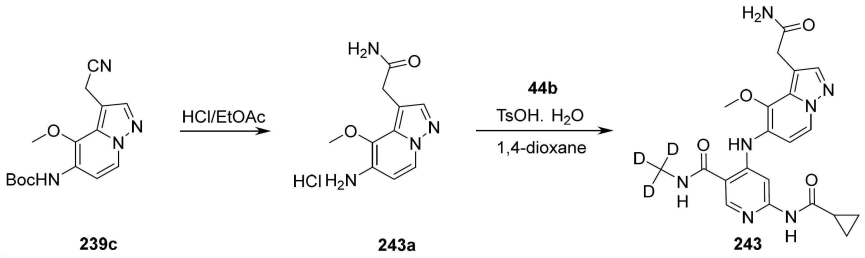
42k 242

[3948]

[3949] 단계 1. 6-(사이클로부탄카복사미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d)니코틴아미드 (242)

[3950] 1,4-디옥산(0.5mL) 중의 **42k**(50mg, 0.14mmol), 사이클로부탄카복사미드(41mg, 0.41mmol), BrettPhos Pd G3(25mg, 0.028mmol) 및 Cs_2CO_3(90mg, 0.28mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에서 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 **242**(15.5mg, 26% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.13 min, m/z $(M+H)^+$ = 426.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.56 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.57 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.45-2.43 (m, 1H), 2.13-2.09 (m, 2H), 2.06-2.02 (m, 2H), 1.90-1.86 (m, 1H), 1.74-1.72 (m, 1H), 1.39 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[3951] **실시예 243**



[3952]

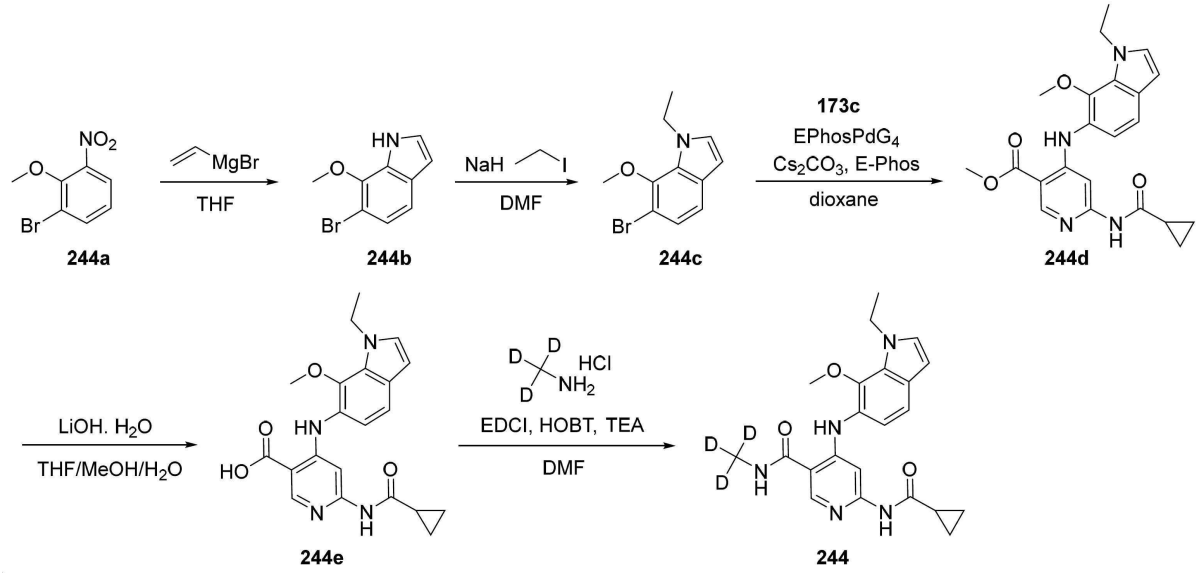
[3953] **단계 1. 2-(5-아미노-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)아세트아미드 염산염 (243a)**

[3954] HCl/EtOAc(2mL, 2M) 중의 **239c**(80mg, 0.26mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 **243a**(20mg, 29% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LLC-MS (방법 3) t_R = 0.30 min, m/z $(M+H)^+$ = 221.1.

[3955] **단계 2. 4-((3-(2-아미노-2-옥소에틸)-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (243)**

[3956] 1,4-디옥산(2mL) 중의 **243a**(20mg, 0.078mmol), **44b**(65mg, 0.25mmol) 및 TsOH·H_2O(16mg, 0.084mmol)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여 **243**(9mg, 26% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.10 min, m/z $(M+H)^+$ = 441.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.82-7.81 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.82 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 1.99-1.93 (m, 1H), 0.76-0.74 (m, 4H).

[3957] **실시예 244**



[3958]

[3959] **단계 1. 6-브로모-7-메톡시-1H-인돌 (244b)**

[3960] THF(50mL) 중의 **244a**(5g, 21.64mmol)의 용액에 N_2 분위기 하에 -40℃에서 비닐마그네슘 브로마이드(64.93mL, 64.93mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -20℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 수성 NH_4Cl(150mL)로 켄칭하고 EtOAc(200mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(200mL*2)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시킨 후 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 30/1 내지 8/1)로 정제하여 **244b**(1.5g, 26% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 5) t_R = 2.84 min, m/z $(M+H)^+$ = 225.9.

[3961] **단계 2. 6-브로모-1-에틸-7-메톡시-1H-인돌 (244c)**

[3962] DMF(15mL) 중의 **244b**(1.5g, 6.64mmol)의 용액에 60% NaH(292mg, 7.30mmol)를 0℃에서 첨가하고 N_2 분위기 하에 0.5시간 동안 교반하였다. 그 다음 C_2H_5I(1.55g, 9.96mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 수성 NH_4Cl(30mL)로 켄칭하고 EtOAc(10mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30mL*2)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시킨 후 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 30/1 내지 5/1)로 정제하여 **244c**(600mg, 33% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 5) t_R = 3.19 min, m/z $(M+H)^+$ = 253.9.

[3963] **단계 3. 메틸 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인돌-6-일)아미노)니코티네이트 (244d)**

[3964] 디옥산(5mL) 중의 **244c**(400mg, 1.57mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(1.54g, 4.72mmol), E-PhosPd 4G(144.6mg, 0.157mmol), E-Phos(168.4mg, 0.315mmol) 및 173c(370mg, 1.57mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 100℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물(30mL)로 희석하고 EtOAc(5mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(5mL*2)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시킨 후 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 분취용 TLC(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 **244d**(150mg, 17% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 5) t_R = 2.45 min, m/z $(M+H)^+$ = 409.1.

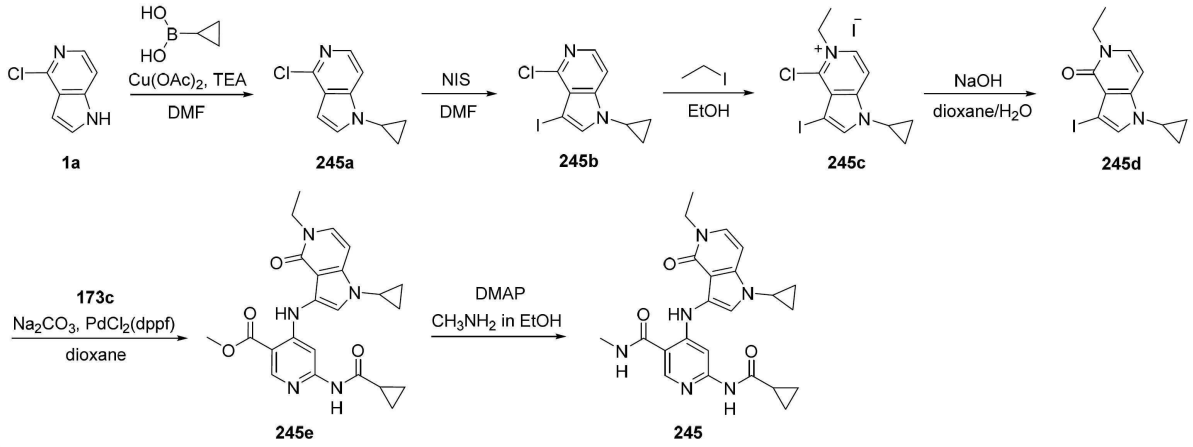
[3965] **단계 4. 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인돌-6-일)아미노)니코틴산 (244e)**

[3966] THF/MeOH/H_2O = 3/2/1(2mL) 중의 **244d**(150mg, 0.367mmol)의 용액에 LiOH.H_2O(30.9mg, 0.735mmol)를 첨가하고, N_2 분위기 하에 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10mL)로 희석하고 EtOAc(2mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2mL*2)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시킨 후 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 분취용 TLC(DCM/MeOH = 10/1)로 정제하여 **244e**(100mg, 59% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 5), t_R = 1.55 min, m/z $(M+H)^+$ = 395.0.

[3967] **단계 5. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인돌-6-일)아미노)-N-(메틸-d)니코틴아미드 (244)**

[3968] DMF(2mL) 중의 **244e**(100mg, 0.254mmol)의 용액에 메탄-d_3-아민 염산염(26.8mg, 0.380mmol), EDCI(58.5mg, 0.304mmol), HOBT(41.1mg, 0.304mmol) 및 TEA(153.8mg, 1.52mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10mL)로 희석하고 EA(3mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2mL*2)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 분취용 TLC(DCM/MeOH = 10/1)로 정제하여 조 생성물(30mg)을 얻었다. 그 다음, 조 생성물을 분취용 HPLC(방법 A)로 재정제하여 **244**(2.8mg, 2.7% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 5) t_R = 2.83 min, m/z $(M+H)^+$ = 411.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.34 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.94-1.91 (m, 1H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.71-0.69 (m, 4H).

[3969] **실시예 245**



[3970]

[3971] **단계 1. 4-클로로-1-시클로프로필-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (245a)**

[3972] DMF(100mL) 중의 **1a**(5.00g, 32.8mmol)의 용액에 시클로프로필보론산(8.46g, 98.4mmol), Cu(OAc)2(17.8g, 98.4mmol) 및 TEA(16.5g, 164mmol))를 첨가하였다. 반응 혼합물을 O_2 분위기 하에 120℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물(250mL)로 희석하고, EtOAc(200mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(200mL*2)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 50/1 내지 10/1)로 정제하여 **245a**(5.10g, 81% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 5), t_R = 1.28 min, m/z $(M+H)^+$ = 193.1.

[3973] **단계 2. 4-클로로-1-시클로프로필-3-요오도-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (245b)**

[3974] DMF(100mL) 중의 **245a**(5.10g, 28.6mmol)의 용액에 NIS(9.65g, 42.9mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물(250mL)로 희석하고, EtOAc(200mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(200mL*2)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시킨 후 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 20/1 내지 5/1)로 정제하여 **245b**(2.09g, 25% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 5) t_R = 1.72 min, m/z $(M+H)^+$ = 318.9. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.40-3.38 (m, 1H), 1.16-1.14 (m, 2H), 1.03-1.01 (m, 2H).

[3975] **단계 3. 4-클로로-1-시클로프로필-5-에틸-3-요오도-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-5-이움 이황화물 (245c)**

[3976] EtOH(10mL) 중의 **245b**(2.09g, 6.57mmol) 및 C_2H_5I(10mL)의 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 5/1)로 정제하여 **245c**(700mg, 30% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 5) t_R = 0.28 min, m/z M^+ = 346.9.

[3977] **단계 4. 1-시클로프로필-5-에틸-3-요오도-1,5-디히드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 (245d)**

[3978] H_2O/디옥산 = 1/1(10mL) 중의 **245c**(700mg, 2.01mmol)의 용액에 NaOH(161mg, 4.03mmol)를 첨가하고 5℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20mL)로 희석하고 EtOAc(20mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20mL*2)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시킨 후 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 10/1 내지 3/1)로 정제하여 **245d**(260mg, 94% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 5), t_R = 0.91 min, m/z $(M+H)^+$ = 328.9. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.03 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.28-3.25 (m, 1H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.03-1.01 (m, 2H) , 0.98-0.97 (m, 2H).

[3979] **단계 5. 메틸 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-시클로프로필-5-에틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)니코티네이트 (245e)**

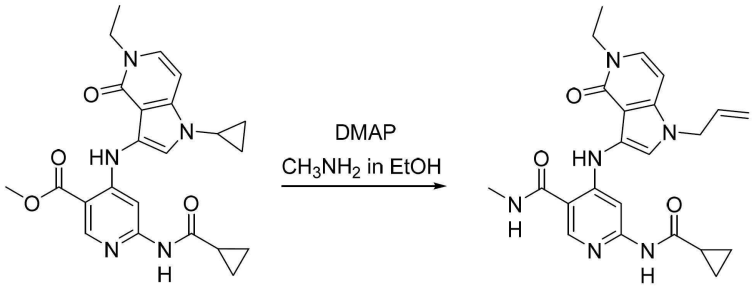
[3980] 디옥산(5mL) 중의 **245d**(260mg, 0.792mmol)의 용액에 Na_2CO_3(161mg, 1.58mmol), Pd(dppf)Cl_2(23.0mg, 0.031mmol)

및 **173c**(279mg, 1.18mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물(10mL)로 희석하고, EtOAc(10mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20mL*2)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시킨 후 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 분취용 TLC(PE/EA = 1/1)로 정제하여 **245e**(24.0mg, 7% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 5) t_R = 2.04 min, m/z $(M+H)^+$ = 436.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.95 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.52-2.50 (m, 1H), 2.04-2.01 (m, 1H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.07-1.06 (m, 2H), 0.97-0.95 (m, 2H), 0,87-0.85 (m, 4H).

[3981] **단계 6. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-시클로프로필-5-에틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드 (245)**

[3982] DMAP(3.1mg, 0.028mmol) 및 **245e**(12mg, 0.028mmol)를 에탄올(1.4mL, 1M) 중의 메틸아민의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여 **245**(0.4mg, 3.6% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 5) t_R = 2.13 min, m/z $(M+H)^+$ = 435.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.91 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.43-8.38 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.95 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.31-3.32 (m, 1H), 2.78 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.04-2.00 (m, 1H) , 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.04-1.02 (m, 2H), 0.96-0.92 (m, 2H), 0,84-0.78 (m, 4H).

[3983] **실시예 246**

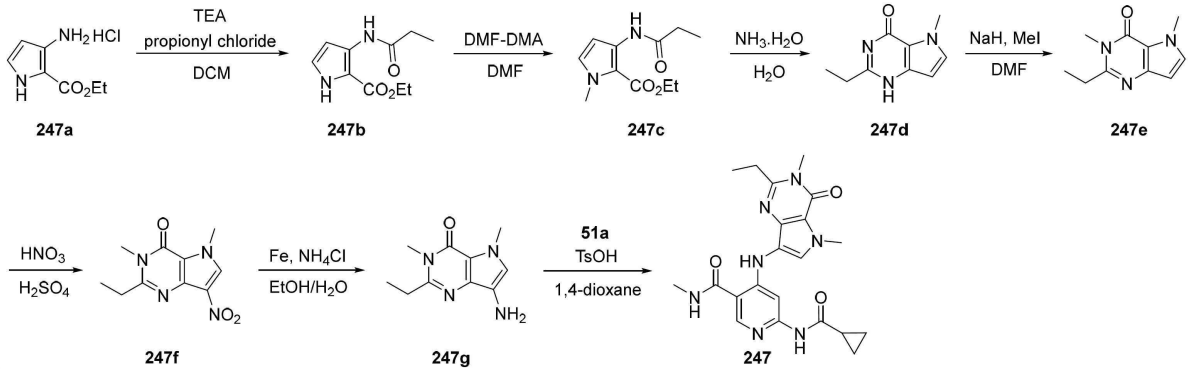
[3984] 

245e **246**

[3985] **단계 1. 4-((1-알릴-5-에틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-메틸니코틴아미드 (246)**

[3986] DMAP(3.1mg, 0.028mmol) 및 **245e**(12mg, 0.028mmol)를 에탄올(1.4mL, 1M) 중의 메틸아민의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여 **246**(3.6mg, 30% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 5) t_R = 2.10 min, m/z $(M+H)^+$ = 435.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.89 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.44-8.41 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.03-5.93 (m, 1H), 5.19-5.16 (m, 1H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.69-4.68 (m, 2H), 3.95 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.79 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.01-1.97 (m, 1H), 1.22 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0,81-0.78 (m, 4H).

[3987] **실시예 247**



[3988]

[3989] **단계 1. 에틸 3-프로피온아미도-1H-피롤-2-카르복실레이트 (247b)**

[3990] DCM(100mL) 중의 **247a**(10.0g, 52.47mmol) 및 TEA(21mL, 151.08mmol)의 교반된 용액에 프로피오닐 클로라이드(5.7mL, 65.24mmol)를 0℃에서 적가하였다. 0℃에서 5분 동안 교반한 후, 반응 용액을 실온에서 3시간 동안 교반되도록 하였다. 그 다음, 반응물을 2 N HCl(30mL)로 켄칭하고 포화 $NaHCO_3$로 중화하였다. 유기층을 분리하고 염수(10mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 농축하고 잔류물을 EA로부터 재결정화하여 **247b**(9.27g, 84% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.14 min, m/z $(M+H)^+$ = 211.1.

[3991] **단계 2. 에틸 1-메틸-3-프로피온아미도-1H-피롤-2-카르복실레이트 (247c)**

[3992] DMF-DMA(50mL) 및 DMF(100mL) 중의 **247b**(9.27g, 44.10mmol)의 용액을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 용액을 H_2O(150mL)로 켄칭하고 DCM(80mL*3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 진공 하에 농축하여 잔류물을 얻었고 이를 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 5/1)로 정제하여, 표제 화합물 **247c**(7.13g, 72% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.97 min, m/z $(M+H)^+$ = 225.2.

[3993] **단계 3. 2-에틸-5-메틸-1,5-디히드로-4H-피롤로[3,2-d]피리미딘-4-온 (247d)**

[3994] 밀봉된 튜브에 **247c**(7.13g, 31.79mmol) 및 $NH_3 \cdot H_2O$(100mL, H_2O 중 28-30% 중량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 115℃에서 7시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 용액을 농축하고 잔류물을 C-18 컬럼(5-25% MeCN/H_2O(0.5% NH_4HCO_3), 30분)으로 정제하여, 표제 화합물 **247d**(632mg, 11%수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 0.71 min, m/z $(M+H)^+$ = 178.1.

[3995] **단계 4. 2-에틸-3,5-디메틸-3,5-디히드로-4H-피롤로[3,2-d]피리미딘-4-온 (247e)**

[3996] DMF(10mL) 중의 **247d**(632mg, 3.57mmol)의 용액에 NaH(428mg, 10.70mmol, 광유 중 60% 순도)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 그 다음 MeI를 첨가하고 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10mL)로 희석하고, DCM(10mL*3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축하여 잔류물을 얻었고 이를 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 13/1)로 정제하여, 표제 화합물 **247e**(330mg, 49% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 0.85 min, m/z $(M+H)^+$ = 192.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.98 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.80 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[3997] **단계 5. 2-에틸-3,5-디메틸-7-니트로-3,5-디히드로-4H-피롤로[3,2-d]피리미딘-4-온 (247f)**

[3998] 농축 H_2SO_4(4mL) 중의 **247e**(330mg, 1.72mmol)의 용액에 HNO_3(0.5mL)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고 H_2O(15mL)로 0℃에서 켄칭하였다. 포화 $NaHCO_3$로 0℃에서 중화시킨 후. 혼합물 용액을 DCM(10mL*3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다.

여과액을 농축하여 표제 화합물 **247f**(298mg, 73% 수율)를 담황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 0.96 min, m/z $(M+H)^+$ = 237.1.

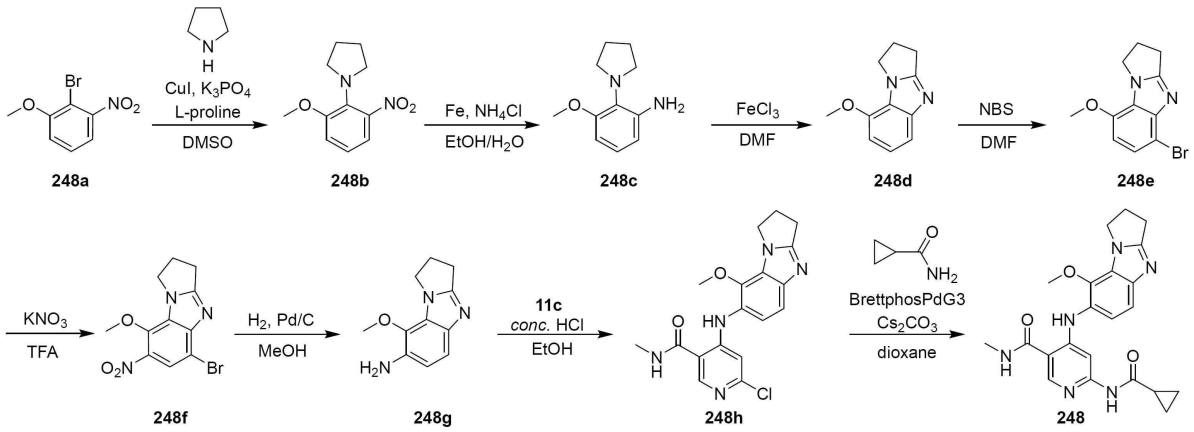
[3999] **단계 6. 7-아미노-2-에틸-3,5-디메틸-3,5-디히드로-4H-피롤로[3,2-d]피리미딘-4-온 (247g)**

[4000] EtOH(4mL) 및 H_2O(1mL) 중의 화합물 **247f**(298mg, 1.26mmol)의 용액에 Fe 분말(340mg, 6.10mmol) 및 NH_4Cl(675mg, 12.62mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하였다. 여과액을 H_2O(8mL)로 희석하고 DCM(10mL*3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물 **247g**(203mg, 78% 수율)을 갈색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 0.69 min, m/z $(M+H)^+$ = 207.2.

[4001] **단계 7. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((2-에틸-3,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-3H-피롤로[3,2-d]피리미딘-7-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드 (247)**

[4002] 무수 1,4-디옥산(1mL) 중의 **247g**(39mg, 0.19mmol) 및 **51a**(30mg, 0.12mmol)의 용액에 TsOH(25mg, 0.14mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90℃에서 5시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 농축하고 잔류물을 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 화합물 **247**(8.0mg, 10% 수율)을 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.25 min, m/z $(M+H)^+$ = 424.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.49 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.77-2.70 (m, 5H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.73-0.68 (m, 4H).

[4003] **실시예 248**



[4004]

[4005] **단계 1. 1-(2-메톡시-6-니트로페닐)피롤리딘 (248b)**

[4006] DMSO(20mL) 중의 **248a**(4.6g, 19.82mmol), 피롤리딘(2.82g, 39.65mmol), CuI(378mg, 1.98mmol), L-프롤린(456mg, 3.96mmol) 및 K_3PO_4(8.42g, 39.65mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 물(20mL)로 희석하고, EtOAc(50mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1)로 정제하여 **248b**(2.8g, 64% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.47 min, m/z $(M+H)^+$ = 223.2.

[4007] **단계 2. 3-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)아닐린 (248c)**

[4008] EtOH(10mL) 및 물(10mL) 중의 **248b**(2.8g, 12.60mmol), Fe 분말(3.52g, 62.99mmol) 및 NH_4Cl(4.04g, 75.59mmol)의 혼합물을 90℃에 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 여과하고, 여과액을 농축하여 **248c**(2.2g, 91% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.28 min, m/z $(M+H)^+$ = 193.4.

[4009] **단계 3. 8-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]피롤로[1,2-a]이미다졸 (248d)**

[4010] DMF(16mL) 중의 **248c**(1.6g, 8.32mmol) 및 FeCl3(135mg, 0.83mmol)의 혼합물을 60℃에서 4시간 동안

교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석하고 EtOAc(20mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1)로 정제하여 **248d**(600mg, 38% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.14 min, m/z $(M+H)^+$ = 189.2.

[4011] **단계 4. 5-브로모-8-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]피롤로[1,2-a]이미다졸 (248e)**

[4012] DMF(2mL) 중의 **248d**(200mg, 0.85mmol)의 용액에 NBS(121mg, 0.68mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 0℃에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 물(4mL)로 희석하였다. 형성된 고체를 여과하여 수집하고 건조하여 **248e**(200mg, 88% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.19 min, m/z $(M+H)^+$ = 267.1.

[4013] **단계 5. 5-브로모-8-메톡시-7-니트로-2,3-디히드로-1H-벤조[d]피롤로[1,2-a]이미다졸 (248f)**

[4014] TFA(2mL) 중의 **248e**(200mg, 0.75mmol) 및 KNO_3(151mg, 1.50mmol)의 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, N_2 를 통해 퍼핑하여 용매를 제거하였다. 잔류물을 물(2mL)로 희석하고 EtOAc(5mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하여 **248f**(130mg, 56% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.22 min, m/z $(M+H)^+$ = 312.2.

[4015] **단계 6. 8-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]피롤로[1,2-a]이미다졸-7-아민 (248g)**

[4016] MeOH(4mL) 중의 **248f**(400mg, 1.28mmol) 및 Pd/C(40mg, 50% 물에 습윤된 10% 중량)의 혼합물을 H_2(50 Psi) 분위기하에 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 MeOH(4mL)로 세척하였다. 합한 여과액을 농축하고 잔류물을 Prep-HPLC(방법 A)로 정제하여 **248g**(60mg, 23% 수율)을 흰색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.85 min, m/z $(M+H)^+$ = 204.0.

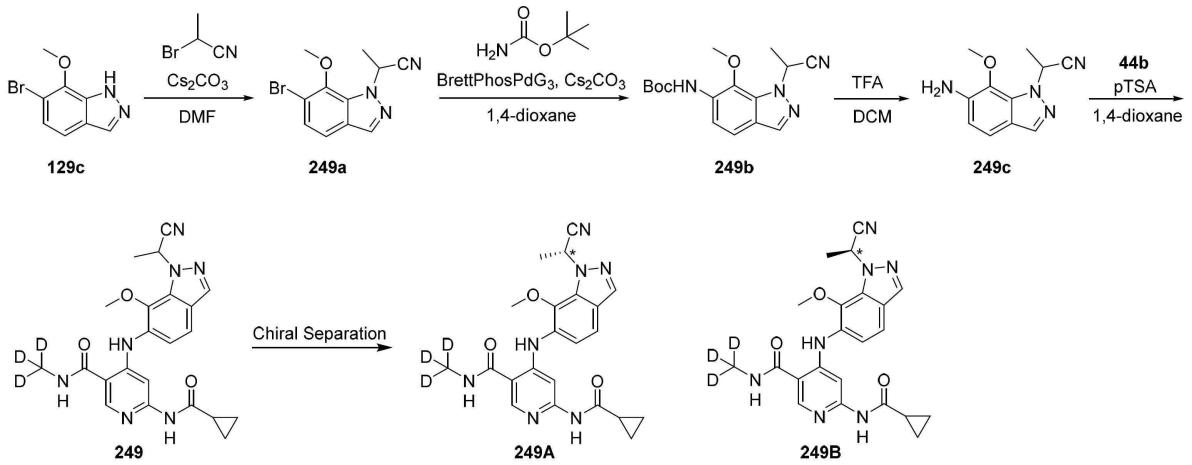
[4017] **단계 7. 6-클로로-4-((8-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]피롤로[1,2-a]이미다졸-7-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드 (248h)**

[4018] EtOH(1mL) 중의 **248g**(70mg, 0.34mmol), **11c**(71mg, 0.34mmol) 및 농축 HCl(1방울)을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 농축시키고, 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여 **248h**(24mg, 19% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.85 min, m/z $(M+H)^+$ = 372.3.

[4019] **단계 8. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((8-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]피롤로[1,2-a]이미다졸-7-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드 (248)**

[4020] 디옥산(1mL) 중의 **248h**(24mg, 0.064mmol), 시클로프로판카르복사미드(27mg, 0.32mmol), BrettPhos Pd G3(12mg, 0.012mmol) 및 Cs_2CO_3(42mg, 0.13mmol)의 혼합물은 N_2 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 여과하고 여과액을 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 C)로 정제하여 **248**(6mg, 22% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 1) t_R = 2.52 min, m/z $(M+H)^+$ = 421.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.58-8.54 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.93 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.68-2.62 (m, 3H), 2.73-2.50 (m, 2H), 1.95-1.90 (m, 1H), 0.73-0.68 (m, 4H).

[4021] **실시예 249**



[4022]

[4023] **단계 1. 2-(6-브로모-7-메톡시-1H-인다졸-1-일)프로판니트릴 (249a)**

[4024] DMF(4mL) 중의 **129c**(300mg, 1.32mmol), Cs_2CO_3(1.29g, 3.96mmol)의 용액에 2-브로모프로판니트릴(354mg, 2.64mmol)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 H_2O(30mL)에 첨가하고 EA(30mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20mL*3)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 10/1 내지 1/1)로 정제하여 **249a**(220mg, 59% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.07 min, m/z $(M+H)^+$ = 280.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.28 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.90 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[4025] **단계 2. *Tert*-부틸(1-(1-시아노에틸)-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)카르바메이트 (249b)**

[4026] 디옥산(12mL) 중의 **249a**(220mg, 0.79mmol), BrettPhos Pd G3(71.2mg, 0.079mmol), Cs_2CO_3(767.7mg, 2.36mmol)의 용액에 *tert*-부틸 카르바메이트(184mg, 1.57mmol))를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 보호 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 용액에 H_2O(20mL)를 첨가하고 EA(30mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30mL*3)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 10/1 내지 1/1)로 정제하여 **249b**(200mg, 80% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.06 min, m/z $(M+H)^+$ = 317.2.

[4027] **단계 3. 2-(6-아미노-7-메톡시-1H-인다졸-1-일)프로판니트릴 (249c)**

[4028] DCM(10mL) 중의 **249b**(200mg, 0.63mmol)의 용액에 TFA(720.9mg, 6.32mmol, 0.48mL)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 H_2O(10mL)로 희석하고, 1 M Na_2CO_3용액을 사용하여 pH를 7-9로 조정하고 EA(20mL*3)로 추출하였다. 유기층을 염수(10mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 농축하고 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 10/1 내지 1/2)로 정제하여 **249c**(80mg, 58% 수율)를 회백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.81 min, m/z $(M+H)^+$ = 217.1.

[4029] **단계 4. 4-((1-(1-시아노에틸)-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (249)**

[4030] 디옥산(10mL) 중의 **249c**(50mg, 0.23mmol), 4-메틸벤젠술폰산(39.9mg, 0.23mmol)의 용액에 **44b**(59.4mg, 0.23mmol)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 용액에 H_2O(20mL)를 첨가하고 EA(30mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 **249**(30.5mg, 30% 수율)를 백색 고체로 얻

었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.01 min, m/z $(M+H)^+$ = 437.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.75 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.30 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.77-0.69 (m, 4H).

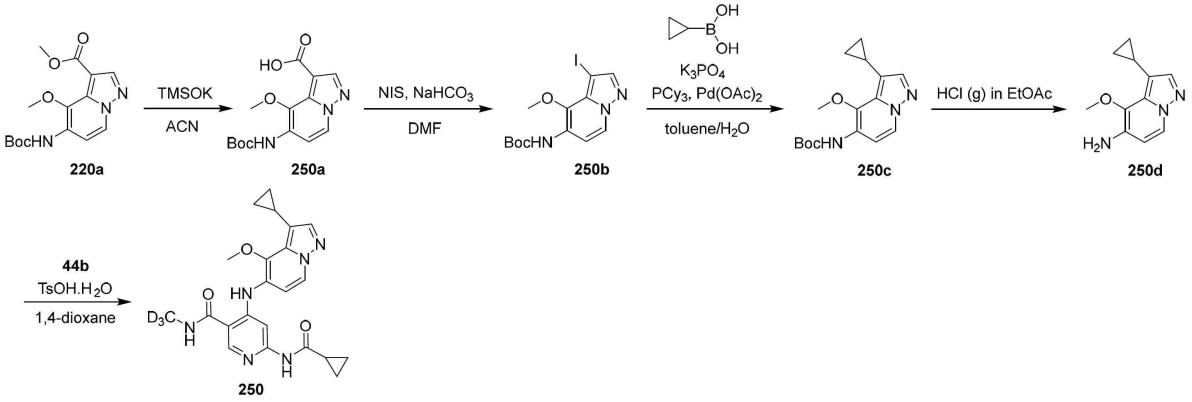
[4031] **단계 5. (R*)-4-((1-(1-시아노에틸)-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (249A) 및 (S*)-4-((1-(1-시아노에틸)-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (249B)**

[4032] **249**(50mg, 0.11mmol)를 키랄-HPLC로 분리하여, 백색 고체로서 **249A**(11.6mg, 13% 수율) 및 백색 고체로서 **249B**(10.4mg, 12% 수율)를 얻었다.

[4033] **249A**: LC-MS (방법 2) t_R = 2.85 min, m/z $(M+H)^+$ = 437.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.73 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.31 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.97-1.95 (m, 1H), 1.89 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.78-0.74 (m, 4H).

[4034] **249B**: LC-MS (방법 2) t_R = 2.90 min, m/z $(M+H)^+$ = 437.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.73 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.31 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.97-1.95 (m, 1H), 1.89 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.78-0.74 (m, 4H).

[4035] **실시예 250**



[4036]

[4037] **단계 1. 5-((*Tert*-부톡시카르보닐)아미노)-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 (250a)**

[4038] ACN(20mL) 중의 **220a**(1.79g, 5.57mmol)의 혼합물에 칼륨 트리메틸실라놀레이트(2.86g, 22.27mmol)를 첨가하고 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 잔류물을 물(10mL)에 용해시켰다. 수성층을 2 M HCl을 사용하여 pH = 2로 산성화하였다. 수성층을 EtOAc(30mL*3)로 추출하고, 염수(10mL)로 세척하였다. 합한 유기층을 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 10/1)로 정제하여 화합물 **250a**(1.32g, 77% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.16 min, m/z $(M+H)^+$ = 308.2.

[4039] **단계 2. *Tert*-부틸(3-요오도-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)카르바메이트 (250b)**

[4040] DMF(10mL) 중의 **250a**(1g, 3.25mmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$(820mg, 9.76mmol) 및 NIS(952mg, 4.23mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 물(10mL)로 희석하였다. 수성층을 EtOAc(30mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20mL)로 세척하고 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 5/1)로 정제하여 화합물 **250b**(722mg, 57% 수율)를 청색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.32 min, m/z $(M+H)^+$ = 390.2.

[4041] **단계 3. *Tert*-부틸(3-시클로프로필-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)카르바메이트 (250c)**

[4042] 톨루엔/H_2O(0.7mL, v/v = 6/1) 중의 **250b**(200mg, 0.51mmol), 시클로프로필 보론산(88mg, 1.03mmol), 트리사이클로펜틸포스핀(61mg, 0.26mmol), $Pd(OAc)_2$(12mg, 0.05mmol) 및 K_3PO_4(327mg, 1.54mmol)의 혼합물을 N_2 하에 4시간 동안 마이크로파 하에 90℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1)로 정제하여 **250c**(30mg, 19% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.75 min, m/z $(M+H)^+$ = 304.2.

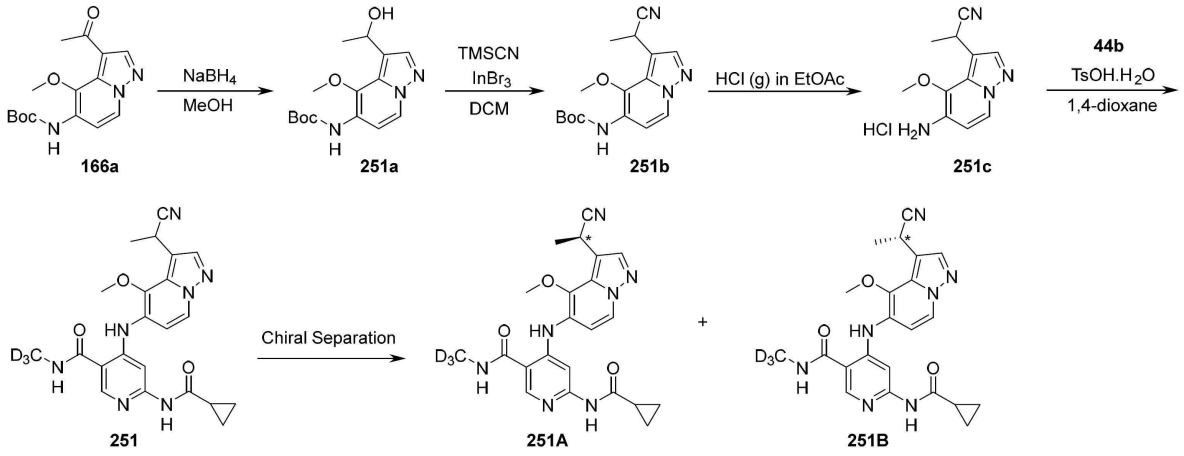
[4043] **단계 4. 3-시클로프로필-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-아민 염산염 (250d)**

[4044] HCl/EtOAc(1mL, 2M) 중의 **250c**(30mg, 0.10mmol)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 형성된 고체를 여과하였다. 필터 케이크를 건조시켜 화합물 **250d**(20mg, 84% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.08 min, m/z $(M+H)^+$ = 204.1.

[4045] **단계 5. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((3-시클로프로필-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (250)**

[4046] 1,4-디옥산(0.5mL) 중의 **44b**(25mg, 0.10mmol), **250d**(20mg, 0.10mmol) 및 TsOH·H_2O(2mg, 0.01mmol)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여 화합물 **250**(8mg, 19% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.70 min, m/z $(M+H)^+$ = 424.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.19-2.15 (m, 1H), 2.00-1.97 (m, 1H), 0.94-0.91 (m, 2H), 0.78-0.76 (m, 4H), 0.70-0.66 (m, 2H).

[4047] **실시예 251**

[4048] 

[4049] **단계 1. *Tert*-부틸(3-(1-하이드록시에틸)-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)카르바메이트 (251a)**

[4050] MeOH(3mL) 중의 **166a**(300mg, 0.98mmol)의 혼합물에 $NaBH_4$(74mg, 1.97mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물(10mL)로 희석하고 EtOAc(10mL*2)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하여 화합물 **251a**(300mg, 99% 수율)를 황색 고체로 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.30 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.50 (s, 1H), 1.69 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.55 (s, 9H).

[4051] **단계 2. *Tert*-부틸(3-(1-시아노에틸)-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)카르바메이트 (251b)**

[4052] DCM(4mL) 중의 **251a**(200mg, 0.65mmol) 및 InBr3(46mg, 0.13mmol)의 혼합물에 TMSCN(194mg, 1.95mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하고 얼음물(5mL)로 희석하였다. 혼합물을 DCM(10mL)으로 추출하였다. 분리된 유기층을 농축하고 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 4/1)로 정제하여

화합물 **251b**(136mg, 66% 수율)를 황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.36 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.55 (s, 9H).

[4053] **단계 3. 2-(5-아미노-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)프로판니트릴 염산염 (251c)**

[4054] HCl(g) EtOAc(3mL, 2 M) 중의 **251b**(170mg, 0.54mmol)의 혼합물을 30℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 화합물 **251c**(135mg, 99% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.02 min, m/z $(M+H)^+$ = 217.1.

[4055] **단계 4. 4-((3-(1-시아노에틸)-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (251)**

[4056] 1,4-디옥산(2mL) 중의 **251c**(135mg, 0.53mmol), **44b**(151mg, 0.59mmol) 및 TsOH·H_2O(51mg, 0.27mmol)의 혼합물을 100℃에서 밀봉된 튜브에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 화합물 **251**(64mg, 27% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.78 min, m/z $(M+H)^+$ = 437.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.55 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.66 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.76-0.74 (m, 4H).

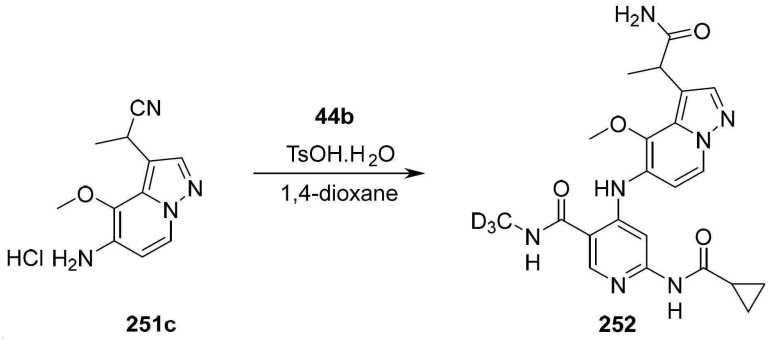
[4057] **단계 5. (R*)-4-((3-(1-시아노에틸)-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (251A) 및 (S*)-4-((3-(1-시아노에틸)-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (251B)**

[4058] **251**(53mg, 0.12mmol)을 키랄-HPLC로 분리하여 백색 고체로서 **251A**(19mg, 36% 수율) 및 백색 고체로서 **251B**(20mg, 38% 수율)를 얻었다.

[4059] **251A**: LC-MS (방법 2) t_R = 2.72 min, m/z $(M+H)^+$ = 437.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.55 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.66 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.78-0.71 (m, 4H).

[4060] **251-B**: LC-MS (방법 2) t_R = 2.72 min, m/z $(M+H)^+$ = 437.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.55 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.66 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.78-0.71 (m, 4H).

[4061] **실시예 252**



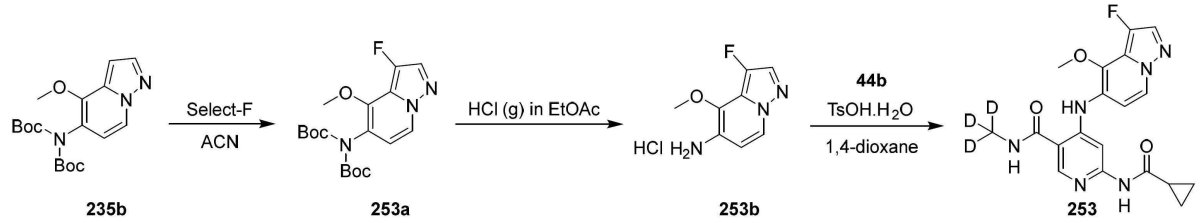
251c **252**

[4062]

[4063] **단계 1. 4-((3-(1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (252)**

[4064] 1,4-디옥산(2mL) 중 **251c**(135mg, 0.53mmol), **44b**(151mg, 0.59mmol) 및 TsOH·H_2O(51mg, 0.27mmol)의 혼합물을 100℃에서 밀봉된 튜브에서 16시간 동안교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 조 생성물(20mg)을 얻었다. 조물질을 분취용 HPLC(방법 A)에 의해 추가로 정제하여 화합물 **252**(7mg, 3% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.20 min, m/z $(M+H)^+$ = 455.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.80-6.82 (m, 2H), 4.01 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.75-0.74 (m, 4H).

[4065] **실시예 253**

[4066] 

[4067] **단계 1. *Tert*-부틸(*tert*-부톡시카르보닐)(3-플루오로-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)카르바메이트 (253a)**

[4068] ACN(5mL) 중의 **235b**(90mg, 0.25mmol)의 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 여기에 셀렉트플루어(88mg, 0.25mmol)를 첨가하였다. 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 3/1)로 정제하여 화합물 **253a**(30mg, 32% 수율)를 보라색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.34 min, m/z $(M+H)^+$ = 382.4.

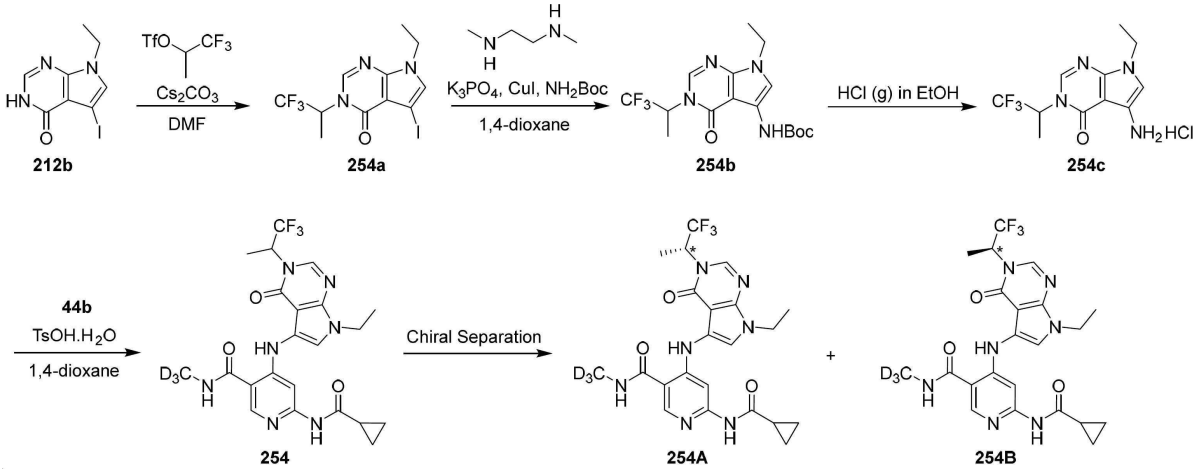
[4069] **단계 2. 3-플루오로-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-아민 염산염 (253b)**

[4070] HCl/EtOAc(5mL, 2 M) 중의 **253a**(30mg, 0.079mmol)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 형성된 고체를 여과하였다. 필터 케이크를 건조시켜 화합물 **253b**(17mg, 99% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.90 min, m/z $(M+H)^+$ = 182.3.

[4071] **단계 3. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((3-플루오로-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (253)**

[4072] 디옥산(1mL) 중의 **253b**(17mg, 0.078mmol) 및 **44b**(20mg, 0.078mmol)의 용액에 TsOH·H_2O(3mg, 0.016mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 농축하고 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여 화합물 **253**(8mg, 26% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.40 min, m/z $(M+H)^+$ = 402.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.00-1.94 (m, 1H), 0.77-0.70 (m, 4H).

[4073] **실시예 254**

[4074] 

[4075] **단계 1. 7-에틸-5-요오도-3-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4(7H)-온 (254a)**

[4076] DMF(15mL) 중의 **212b**(1.5g, 5.19mmol), Cs_2CO_3(5.07g, 15.57mmol) 및 1,1,1-트리플루오로프로판-2-일 트리플루오로메탄술포네이트(3.83g, 15.57mmol)의 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 물(20mL)로 희석하고 EtOAc(50mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축하고 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 5/1)로 정제하여 화합물 **254a**(415mg, 21% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.32 min, m/z $(M+H)^+$ = 386.1.

[4077] **단계 2. *Tert*-부틸(7-에틸-4-옥소-3-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)카르바메이트 (254b)**

[4078] 무수 디옥산(3mL) 중의 **254a**(200mg, 0.52mmol), *tert*-부틸 카르바메이트(91mg, 0.78mmol), CuI(49mg, 0.26mmol), K_3PO_4(331mg, 1.56mmol) 및 N,N-디메틸에탄-1,2-디아민(23mg, 0.26mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 90℃에서 18시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축하고 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 3/1)로 정제하여 화합물 **254b**(140mg, 72% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.45 min, m/z $(M+H)^+$ = 375.2.

[4079] **단계 3. 5-아미노-7-에틸-3-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-3,7-디히드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온 염산염 (254c)**

[4080] HCl/EtOAc(2mL, 2M) 중의 **254b**(140mg, 0.37mmol)의 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 형성된 고체를 여과하였다. 필터 케이크를 건조시켜 화합물 **254c**(110mg, 95% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.88 min, m/z $(M+H)^+$ = 275.3.

[4081] **단계 4. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((7-에틸-4-옥소-3-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (254)**

[4082] 디옥산(0.5mL) 중의 **254c**(53mg, 0.17mmol), **44b**(35mg, 0.14mmol) 및 TsOH·H_2O(6mg, 0.034mmol)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 95/5)로 정제하여 화합물 **254**(25mg, 30% 수율)를 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 1.17 min, m/z $(M+H)^+$ = 495.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.80-5.75 (m, 1H), 4.17 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.70 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.80-0.76 (m, 4H).

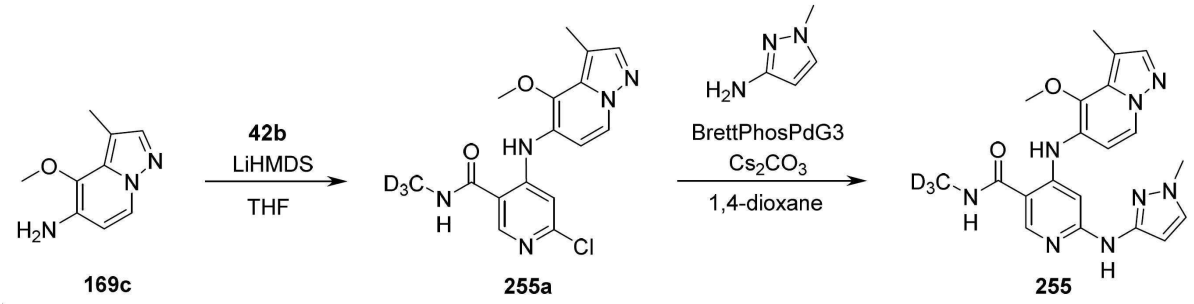
[4083] **단계 5. (R*)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((7-에틸-4-옥소-3-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (254A) 및 (S*)-6-(시클로프로판카르복**

스아미도)-4-((7-에틸-4-옥소-3-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (254B)

[4084] **254A**: LC-MS (방법 2) t_R = 3.21 min, m/z $(M+H)^+$ = 495.1. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84-10.76 (m, 2H), 8.53-8.49 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.84-5.80 (m, 1H), 4.23 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H), 1.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.81-0.78 (m, 4H).

[4085] **254B**: LC-MS (방법 2) t_R = 3.21 min, m/z $(M+H)^+$ = 495.1. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.53-8.49 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.84-5.80 (m, 1H), 4.22 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.72 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.88-0.75 (m, 4H).

[4086] 실시예 255

[4087] 

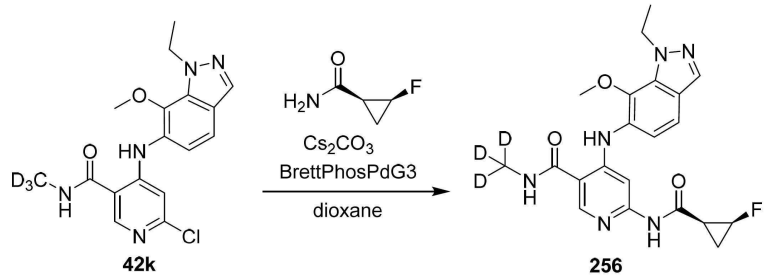
[4088] 단계 1. 6-클로로-4-((4-메톡시-3-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (255a)

[4089] 무수 THF(1mL) 중의 **169c**(20mg, 0.113mmol) 및 **42b**(25mg, 0.119mmol)의 혼합물에 LiHMDS(0.45mL, 0.45mmol, THF 중 1M)를 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 10분 동안 교반하고 얼음물(5mL)에 부었다. 혼합물을 EtOAc(10mL*2)로 추출하고 합한 유기층을 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 **255a**(25mg, 64% 수율)를 회백색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.13 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.58 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

[4090] 단계 2. 4-((4-메톡시-3-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d_3)-6-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)니코틴아미드 (255)

[4091] 1,4-디옥산(1mL) 중의 **255a**(30mg, 0.086mmol), 1-메틸-1H-피라졸-3-아민(42mg, 0.43mmol), BrettPhos Pd G3(16mg, 0.017mmol) 및 Cs_2CO_3(84mg,0.26mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여 **255**(10mg, 28% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.51 min, m/z $(M+H)^+$ = 410.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.60 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.41-8.39 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

[4092] 실시예 256

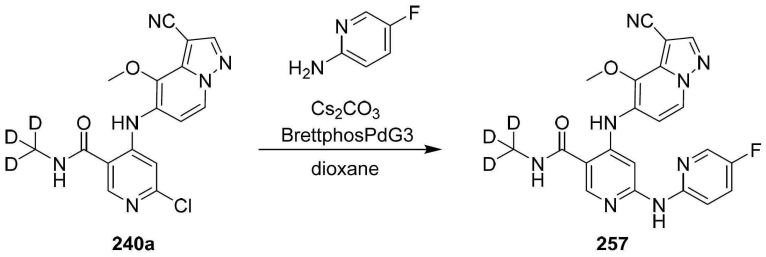
[4093] 

[4094] 단계 1. 4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-6-(시스-2-플루오로시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸

-d_3)니코틴아미드 (256)

[4095] 1,4-디옥산(1mL) 중의 **42k**(50mg, 0.14mmol), 시스-2-플루오로시클로프로판카르복사미드(28mg, 0.28mmol), BrettPhos Pd G3(25mg, 0.028mmol) 및 Cs_2CO_3(224mg, 0.69mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 농축하고, 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여 **256**(4.8mg, 8% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.49 min, m/z $(M+H)^+$ = 430.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.73 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.96-4.75 (m, 1H), 4.55 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.57-1.47 (m, 1H), 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.35-1.06 (m, 1H).

[4096] 실시예 257



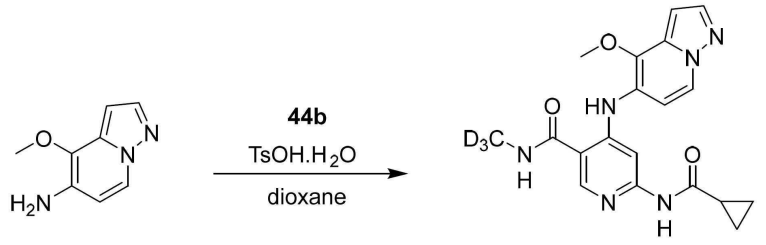
240a 257

[4097]

[4098] 단계 1. 4-((3-시아노-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (257)

[4099] 디옥산(0.5mL) 중의 **240A** (35mg, 0.097mmol), 5- 플루오로 피리딘 -2- 아민 (22mg, 0.19mmol), Cs_2CO_3(63mg, 0.19mmol) 및 Brettphos PD G3 (18mg, 0.019mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 화합물 **257**(13mg, 31% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.66 min, m/z $(M+H)^+$ = 436.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.16 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.60-8.53 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H).

[4100] 실시예 258



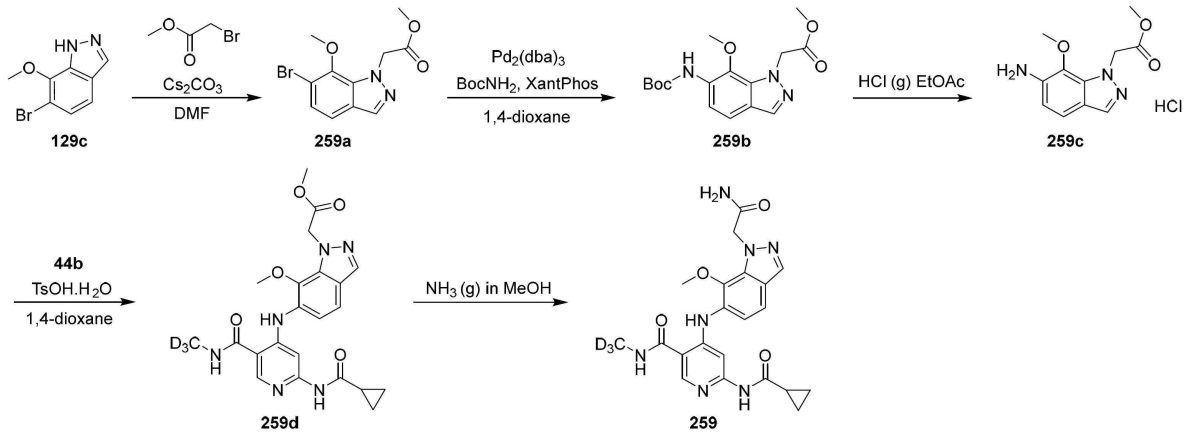
235a 258

[4101]

[4102] 단계 1. 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (258)

[4103] 디옥산(0.5mL) 중의 **235a**(16.3mg, 0.10mmol), **44b**(26mg, 0.10mmol) 및 TsOH·H_2O(4mg, 0.02mmol)의 용액을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 농축하고 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 화합물 **258**(4mg, 10% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.21 min, m/z $(M+H)^+$ = 384.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.98-1.95 (m, 1H), 0.76-0.74 (m, 4H).

[4104] **실시예 259**



[4105]

[4106] **단계 1. 메틸 2-(6-브로모-7-메톡시-1H-인다졸-1-일)아세테이트 (259a)**

[4107] DMF(10mL) 중의 **129c**(1.1g, 4.84mmol), Cs_2CO_3(3.16g, 9.69mmol) 및 메틸 브로모아세테이트(1.11g, 7.27mmol)의 혼합물을 40℃에서 6시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 여과하고 여과액을 물(20mL)로 희석하였다. 수성층을 EtOAc(30mL*3)로 추출하고, 합한 유기층을 염수(30mL*3)로 세척하고, 농축하고, 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 2/1)로 정제하여 화합물 **259a**(568mg, 39% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.31 min, m/z $(M+H)^+$ = 299.0.

[4108] **단계 2. 메틸 2-(6-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-7-메톡시-1H-인다졸-1-일)아세테이트 (259b)**

[4109] 1,4-디옥산(10mL) 중의 **259a**(324mg, 1.08mmol), $BocNH_2$(254mg, 2.17mmol), $Pd_2(dba)_3$(198mg, 0.22mmol), Xantphos(125mg, 0.22mmol) 및 Cs_2CO_3(706mg 2.17mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 100℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 2/1)로 정제하여 화합물 **259b**(350mg, 96% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.27 min, m/z $(M+H)^+$ = 336.2.

[4110] **단계 3. 메틸 2-(6-아미노-7-메톡시-1H-인다졸-1-일)아세테이트 염산염 (259c)**

[4111] HCl/EtOAc(2 M, 10mL) 중의 **259b**(350mg, 1.04mmol)의 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 건조시켜 화합물 **259c**(251mg, 88% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.90 min, m/z $(M+H)^+$ = 236.1.

[4112] **단계 4. 메틸 2-(6-((2-(시클로프로판카르복사미도)-5-((메틸-d_3)카르바모일)피리딘-4-일)아미노)-7-메톡시-1H-인다졸-1-일)아세테이트 (259d)**

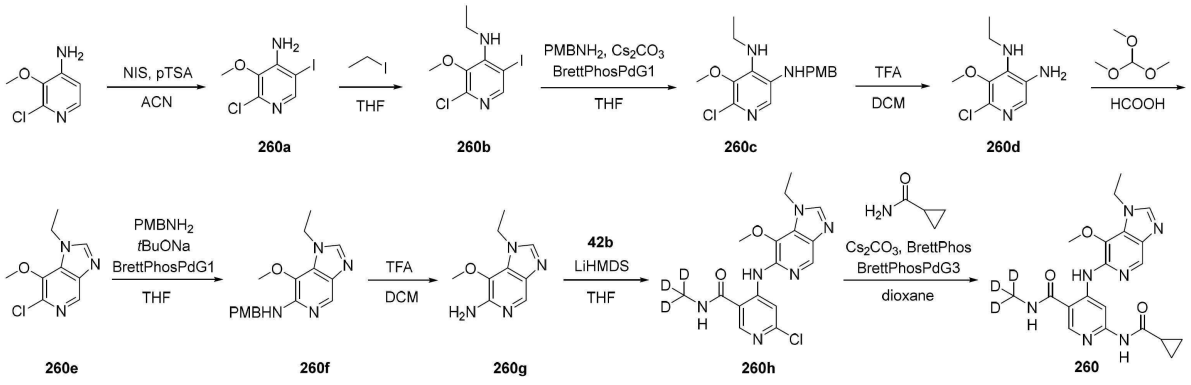
[4113] 1,4-디옥산(5mL) 중의 **259c**(250mg, 0.92mmol), **44b**(201mg, 0.78mmol) 및 TsOH·H_2O(35mg, 0.18mmol)의 혼합물을 90℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 94/6)로 정제하여 화합물 **259d**(200mg, 47% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. LCLC-MS (방법 3) t_R = 0.98 min, m/z $(M+H)^+$ = 456.4.

[4114] **단계 5. 4-((1-(2-아미노-2-옥소에틸)-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (259)**

[4115] MeOH(20mL) 중의 **259d**(230mg, 0.50mmol)와 포화 NH_3(g)를 45℃에서 4일 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 조생성물(200mg, 90)을 황색 고체로 얻었다. 20mg의 조 생성물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여 화합물 **259**(9mg, 41% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.17 min, m/z $(M+H)^+$ = 441.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (s, 1H),

7.52 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.96-1.93 (m, 1H), 0.75-0.73 (m, 4H).

[4116] **실시예 260**

[4117] 

[4118] **단계 1. 2-클로로-5-요오도-3-메톡시피리딘-4-아민 (260a)**

[4119] ACN(20mL) 중의 2-클로로-3-메톡시-피리딘-4-아민(2g, 12.61mmol)의 용액에 NIS(3.12g, 13.87mmol) 및 pTSA(217mg, 1.26mmol)를 첨가하고, 이어서 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(60mL)로 희석하고, EtOAc(30mL*3)로 추출하고, 염수(30mL*2)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 20/1 내지 1/1)로 정제하여 화합물 **260a**(3.0g, 84% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 3.10 min, m/z $(M+H)^+$ = 285.0.

[4120] **단계 2. 2-클로로-N-에틸-5-요오도-3-메톡시피리딘-4-아민 (260b)**

[4121] THF(20mL) 중의 **260a**(1.4g, 4.92mmol)의 용액에 NaH(394mg, 9.84mmol, 광유 중 순도 60%)를 0℃에서 첨가한 후, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 요오도에탄(768mg, 4.92mmol)을 혼합물에 첨가하고 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수조에서 H_2O(40mL)로 희석하고, EtOAc(30mL*3)로 추출하고, 염수(30mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 100/1 내지 1/1)로 정제하여 화합물 **260b**(1.0g, 65% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 5.40 min, m/z $(M+H)^+$ = 313.0.

[4122] **단계 3. 6-클로로-N^4-에틸-5-메톡시-N^3-(4-메톡시벤질)피리딘-3,4-디아민 (260c)**

[4123] THF(20mL) 중의 **260b**(1.0g, 3.20mmol), (4-메톡시페닐)메탄아민(439mg, 3.20mmol), BrettPhosPdG1(256mg, 0.32mmol), Cs_2CO_3(2.61g, 8.00mmol)의 혼합물을 N_2 하에 50℃에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(60mL)로 희석하고, EtOAc(50mL*3)로 추출하고, 염수(50mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고, 플래시 크로마토그래피(PE/EA = 50/1 내지 1/1)로 정제하여 화합물 **260c**(700mg, 68% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.85 min, m/z $(M+H)^+$ = 322.2.

[4124] **단계 4. 6-클로로-N^4-에틸-5-메톡시피리딘-3,4-디아민 (260d)**

[4125] DCM(10mL) 중의 **260c**(700mg, 2.18mmol)의 용액에 TFA(3mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 H_2O(30mL)로 희석하고, 수성 Na_2CO_3를 사용하여 pH >7로 조정하고 EtOAc(30mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL*2)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 100/1 내지 10/1)로 정제하여 화합물 **260d**(300mg, 68% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.22 min, m/z $(M+H)^+$ = 202.1.

[4126] **단계 5. 6-클로로-1-에틸-7-메톡시-1H-이미다조[4,5-c]피리딘 (260e)**

[4127] 트리메톡시메탄(1.58g, 14.88mmol, 1.63mL) 중의 **260d**(300mg, 1.49mmol)의 용액에 포름산(71mg, 1.49mmol)을 첨가한 후, 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 H_2O(20mL)로 희석하고,

EtOAc(15mL*3)로 추출하고, 염수(15mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축하고 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 20/1 내지 1/2)로 정제하여 화합물 **260e**(200mg, 64% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.95 min, m/z $(M+H)^+$ = 212.1.

[4128] **단계 6. 1-에틸-7-메톡시-N-(4-메톡시벤질)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-아민 (260f)**

[4129] THF(2mL) 중의 **260e**(140mg, 0.66mmol), (4-메톡시페닐)메탄아민(136mg, 0.99mmol), BrettPhosPdG1(53mg, 0.066mmol), ^{t}BuONa(191mg, 1.98mmol)의 혼합물을 70℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 100/1 내지 20/1)로 정제하여 화합물 **260f**(120mg, 58% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.71 min, m/z $(M+H)^+$ = 313.2.

[4130] **단계 7. 1-에틸-7-메톡시-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-아민 (260g)**

[4131] DCM(1mL) 중의 **260f**(120mg, 0.38mmol)의 용액에 TFA(2mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 H_2O(20mL)로 희석하고, 수성 Na_2CO_3를 사용하여 pH > 7로 조정하고 EtOAc(20mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30mL*2)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 100/1 내지 5/1)로 정제하여 화합물 **260g**(60mg, 81% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 0.38 min, m/z $(M+H)^+$ = 193.1.

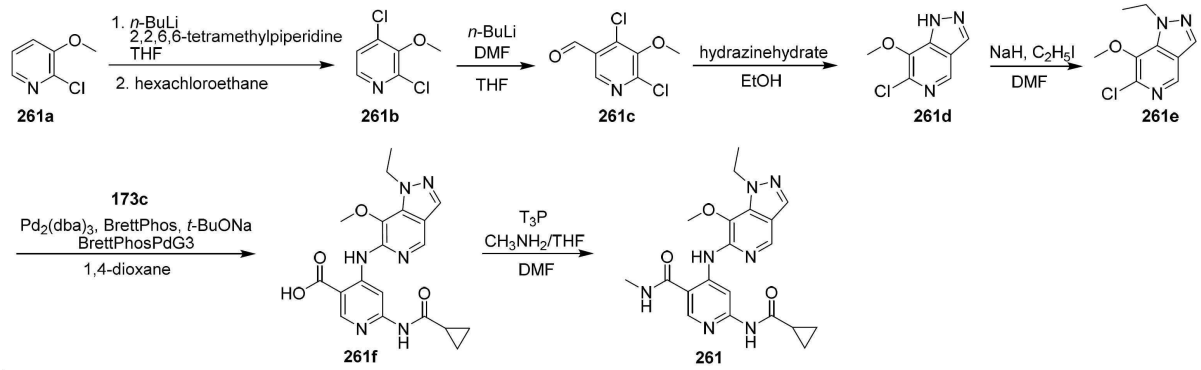
[4132] **단계 8. 6-클로로-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d)니코틴아미드 (260h)**

[4133] THF(1mL) 중의 **260g**(50mg, 0.26mmol), **42b**(60mg, 0.29mmol)의 용액에 LiHMDS(1mL, 1.00mmol, THF 중 1M)를 0℃에서 첨가하였다. 그 다음 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10mL)로 희석하고 EtOAc(10mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 100/1 내지 20/1)로 정제하여 화합물 **260h**(60mg, 63% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.98 min, m/z $(M+H)^+$ = 364.2.

[4134] **단계 9. 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (260)**

[4135] DMA(1.5mL) 중의 **260h**(40mg, 0.11mmol), 시클로프로판카르복사미드(94mg, 1.10mmol), BrettPhos(6mg, 0.011mmol), BrettPhos Pd G3(10mg, 0.011mmol), Cs_2CO_3(107mg, 0.33mmol)의 혼합물을 N_2 하에 130℃에서 M.W.에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 화합물 **260**(15.8mg, 35% 수율)을 담황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.64 min, m/z $(M+H)^+$ = 413.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.46 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 4.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.97-1.95 (m, 1H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.77-0.73 (m, 4H).

[4136] **실시예 261**



[4137]

[4138] **단계 1. 2,4-디클로로-3-메톡시피리딘 (261b)**

[4139] THF(25mL) 중의 n-BuLi(5.5mL, 13.93mmol, THF 중 2.5M)의 용액에 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘(2.3g, 16.72mmol)을 -78° 에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 15분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물에 THF(25mL) 중의 **261a**(2.0g, 13.93mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 4시간 동안 교반하였다. THF(50mL) 중의 헥사클로로에탄(6.6g, 27.86mmol)의 용액을 반응물에 적가하고 온도를 -60℃ 미만으로 유지하였다. -78℃에서 추가로 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl(20mL)로 켄칭하고, 물(40mL)로 희석하고 EtOAc(30mL*3)로 추출하였다. 유기층을 염수(20mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1)로 정제하여 화합물 **261b**(700mg, 28% 수율)를 황색 오일로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H).

[4140] **단계 2. 4,6-디클로로-5-메톡시니코틴알데히드 (261c)**

[4141] THF(30mL) 중의 n-BuLi(9.4mL, 23.59mmol, THF 중 2.5M)의 용액에 **261b**(2.8g, 15.73mmol)를 -78℃에서 첨가하였다. -78 ℃에서 30분간 교반한 후, 반응 혼합물에 무수 DMF(1.7g, 23.59mmol)를 -78 ℃에서 첨가하였다. -78 ℃에서 2시간 동안 교반한 후, 반응물을 포화 NH_4Cl(20mL)로 켄칭하고 EtOAc(100mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(20mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 5/1)로 정제하여 화합물 **261c**(2.0g, 61% 수율)를 백색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.25 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 3.93 (s, 3H).

[4142] **단계 3. 6-클로로-7-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘 (261d)**

[4143] EtOH(20mL) 중의 **261c**(1.5g, 7.28mmol) 및 히드라진 수화물(3.6g, 21.84mmol, 물 중 30% 중량)의 혼합물을 100℃에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 3/1)로 정제하여 화합물 **261d**(300mg, 22% 수율)를 백색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.95 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 4.04 (s, 3H).

[4144] **단계 4. 6-클로로-1-에틸-7-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘 (261e)**

[4145] DMF(10mL) 중의 **261d**(740mg, 4.03mmol)의 혼합물에 NaH(322mg, 8.06mmol, 광유 중 순도 60%)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 요오도에탄(2.5g, 16.12mmol)을 0℃에서 반응물에 첨가하였다. 30℃에서 1시간 동안 교반한 후, 반응물을 H_2O(10mL)로 켄칭하고 EtOAc(20mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피(PE/EtOAc = 3/1)로 정제하여 화합물 **261e**(410mg, 48% 수율)를 황색 오일로 얻었다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 4.52 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 1.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[4146] **단계 5. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)아미노)니코틴산**

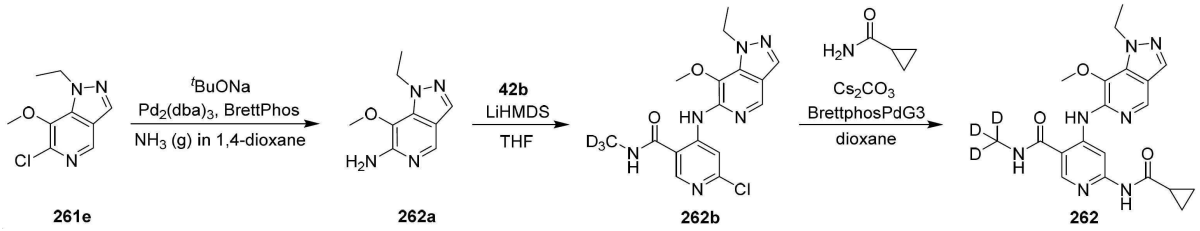
(261f)

[4147] 1,4-디옥산(1mL) 중의 **261e**(70mg, 0.33mmol), **173c**(86mg, 0.36mmol), $Pd_2(dba)_3$(15mg, 0.02mmol), BrettPhos(27mg, 0.05mmol), t-BuONa(48mg, 0.50mmol) 및 BrettPhos Pd G3(15mg, 0.02mmol)을 N_2 분위기 하에 120℃에서 36시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 15/1)로 정제하여 조 화합물을 얻었다. 조 화합물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여 화합물 **261f**(15mg, 11% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.06 min, m/z $(M+H)^+$ = 397.4.

[4148] **단계 6. 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드 (261)**

[4149] DMF(0.5mL) 중의 **261f**(15mg, 0.04mmol) 및 T_3P(60mg, 0.19mmol, DMF 중 50% 중량)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 CH_3NH_2(0.49mL, 0.49mmol, THF 중 1M)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 35℃에서 22시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 여과하였다. 여과액을 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여 화합물 **261**(1.7mg, 11% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.53 min, m/z $(M+H)^+$ = 410.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.60 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.68-8.66 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 4.52 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.82 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.87-0.78 (m, 4H).

[4150] **실시예 262**

[4151] 

[4152] **단계 1. 1-에틸-7-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-아민 (262a)**

[4153] 포화 NH_3/디옥산(3mL) 중의 **261e**(270mg, 1.2mmol), $Pd_2(dba)_3$(11mg, 0.0123mmol), BrettPhos(34mg, 0.064mmol), ^{t}BuONa(183mg, 1.9mmol)의 혼합물을 100℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여 화합물 **262a**(60mg, 24% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.19 min, m/z $(M+H)^+$ = 193.2.

[4154] **단계 2. 6-클로로-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d)니코틴아미드 (262b)**

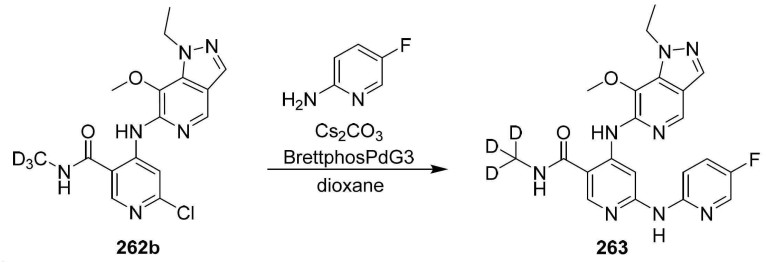
[4155] THF(3mL) 중의 **262a**(150mg, 0.78mmol) 및 **42b**(178mg, 0.86mmol)의 용액에 LiHMDS(3.1mL, 3.1mmol, THF 중 1M)를 -40℃에서 첨가하였다. 반응물을 -40℃에서 실온까지 1시간 동안 교반하고, H_2O(2mL)로 켄칭하였다. 유기 용매를 감압 하에 증발시켰다. 형성된 고체를 여과하여 수집하고 건조하여 화합물 **262b**(90mg, 32% 수율)를 적색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.25 min, m/z $(M+H)^+$ = 364.2.

[4156] **단계 3. 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (262)**

[4157] 1,4-디옥산(1mL) 중의 **262b**(70mg, 0.19mmol), 사이클로프로판카복사미드(82mg, 0.96mmol), BrettPhos Pd G3(35mg, 0.038mmol) 및 Cs_2CO_3(125mg, 0.38mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 90℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 화합물 **262**(25mg, 32% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.72 min, m/z $(M+H)^+$ = 413.1. ^1H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.61 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 4.52(q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.80-0.78 (m, 4H).

[4158] **실시예 263**

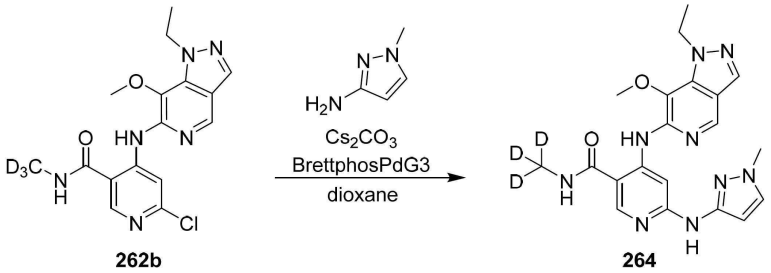
[4159] 

262b 263

[4160] **단계 1. 4-((1-에틸-7-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (263)**

[4161] 1,4-디옥산(1.0mL) 중의 **262b** (50mg, 0.14mmol), 5-플루오로 피리딘-2-아민 (46mg, 0.41mmol), BrettPhos PD G3 (25mg, 0.027mmol) 및 Cs_2CO_3(90mg, 0.27mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 90℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 화합물 **263**(26.0mg, 43% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 1) t_R = 3.12 min, m/z $(M+H)^+$ = 440.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.26-8.22 (m, 2H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 4.53 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[4162] **실시예 264**

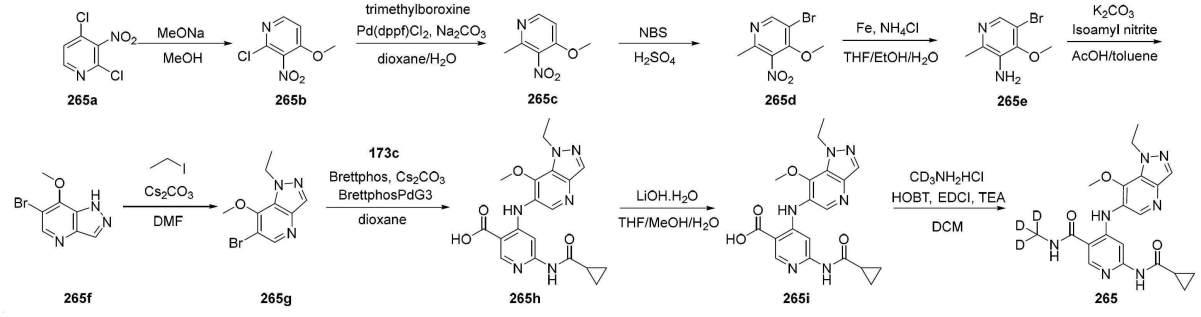
[4163] 

262b 264

[4164] **단계 1. 4-((1-에틸-7-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d_3)-6-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)니코틴아미드 (264)**

[4165] 1,4-디옥산(0.5mL) 중의 **262b**(50mg, 0.14mmol), 1-메틸-1H-피라졸-3-아민(40mg, 0.41mmol), BrettPhos Pd G3(25mg, 0.027mmol) 및 Cs_2CO_3(90mg, 0.27mmol)을 N_2 분위기 하에 밤새 90℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 화합물 **264**(20.5mg, 35% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.77 min, m/z $(M+H)^+$ = 425.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.75 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.58 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 1.50 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[4166] **실시예 265**

[4167] 

[4168] **단계 1. 2-클로로-4-메톡시-3-니트로피리딘 (265b)**

[4169] 0℃에서 교반된 MeOH(500mL) 중의 **265a**(25g, 130mmol)의 용액에 MeONa(10.49g, 190mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물(100mL)에 붓고 EtOAc(250mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100mL*2)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시킨 후 진공에서 증발시켜 조 생성물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 20/1 내지 2/1)로 정제하여 **265b**(24g, 94% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 5) t_R = 1.27 min, m/z $(M+H)^+$ = 189.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H).

[4170] **단계 2. 4-메톡시-2-메틸-3-니트로피리딘 (265c)**

[4171] 디옥산/H_2O = 5/1(300mL) 중의 **265b**(23.1g, 120mmol), 트리메틸보록신(36.9g, 140mmol) 및 Na_2CO_3(38.9g, 360mmol)의 용액에 Pd(dppf)Cl_2(8.9g, 120mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 100℃로 유지하고 N_2 하에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물(200mL)에 붓고 EtOAc(200mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(200mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시킨 후 진공에서 증발시켜 조 생성물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 20/1 내지 2/1)로 정제하여 **265c**(14g, 56% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 5) t_R = 1.26 min, m/z $(M+H)^+$ = 169.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

[4172] **단계 3. 5-브로모-4-메톡시-2-메틸-3-니트로피리딘 (265d)**

[4173] 농축 H_2SO_4(250mL) 중의 **265c**(14g, 83mmol)의 용액에 NBS(29.65g, 160mmol)를 0℃에서 천천히 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 60℃로 가온하고 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 Na_2CO_3(2000mL)을 사용하여 pH = 7로 조정하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 EtOAc(600mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 20/1 내지 10/1)로 정제하여 **265d**(8.3g, 38% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 5) t_R = 2.3 min, m/z $(M+H)^+$ = 247.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 2.45 (s, 3H).

[4174] **단계 4. 5-브로모-4-메톡시-2-메틸피리딘-3-아민 (265e)**

[4175] THF(120mL), EtOH(120mL) 및 H_2O(24mL) 중의 **265d**(8.3g, 33mmol)의 용액에 Fe 분말(9.3g, 160mmol) 및 NH_4Cl(9.0g, 160mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 25℃로 냉각시키고 물(100mL)로 켄칭하고 EtOAc(20mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10mL*2)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시킨 후 진공에서 증발시켜 조 생성물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 20/1 내지 10/1)로 정제하여 **265e**(5.5g, 72% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 5) t_R = 0.44 min, m/z $(M+H)^+$ = 217.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.75 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

[4176] **단계 5. 6-브로모-7-메톡시-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘 (265f)**

[4177] 톨루엔(100mL) 및 AcOH(100mL) 중의 **265e**(5g, 23mmol) 및 K_2CO_3(3.4g, 34mmol)의 용액을 0℃로 냉각시켰다. 이소아밀 니트라이트(4.31g, 37mmol)를 적가하고 50 ℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$(200mL)을 사용하여 pH = 7로 조정하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 EtOAc(100mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 20/1 내지 5/1)로 정제하여 화합물 **265f**(2.6g, 46% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 5) t_R = 1.32 min, m/z $(M+H)^+$ = 228.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 4.21 (s, 3H).

[4178] **단계 6. 6-브로모-1-에틸-7-메톡시-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘(265g)**

[4179] DMF(20mL) 중의 **265f**(1g, 4.4mmol) 및 Cs_2CO_3(2.8g, 8.8mmol)의 용액을 교반하고 0℃로 냉각시켰다. 요오도에탄(1.37g, 8.8mmol)을 적가하고 반응물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물(20mL)에 붓고 EtOAc(10mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 50/1 내지 10/1)로 정제하여 황색 오일로서 **265g**(110mg, 9% 수율) 및 황색 고체로서 6-브로모-2-에틸-7-메톡시-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘(1g, 86% 수율)을 얻었다. LC-MS (방법 5) t_R = 1.69 min, m/z $(M+H)^+$ = 256.0.

[4180] **단계 7. 메틸 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-6-일)아미노)니코티네이트 (265h)**

[4181] 디옥산(1mL) 중의 **173c**(50mg, 0.21mmol), **265h**(108mg, 0.42mmol) 및 Cs_2CO_3(208mg, 0.64mmol)의 용액에 BrettPhos Pd G3(19mg, 0.021mmol) 및 BrettPhos(23mg, 0.042mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 100℃로 가열하고 N_2 하에 16시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EA = 1/1)는 반응 혼합물이 완료되었음을 보여주었다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물(10mL)에 붓고 EtOAc(5mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(5mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 진공에서 증발시켜 조 생성물을 얻었다. 잔류물을 분취용 TLC(PE/EtOAc = 1/1)로 정제하여 **265h**(34mg, 37% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 5) t_R = 2.04 min, m/z $(M+H)^+$ = 411.1.

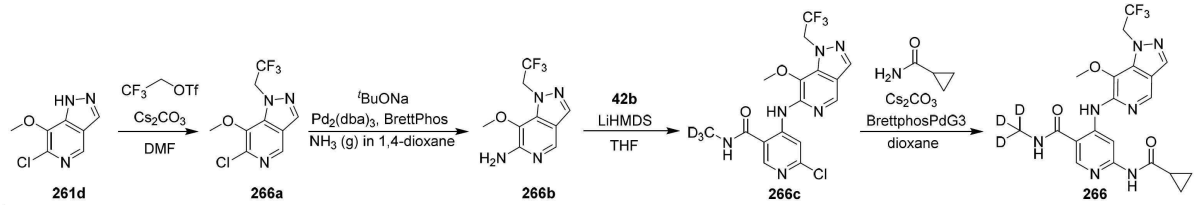
[4182] **단계 8. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-6-일)아미노)니코틴산 (265i)**

[4183] MeOH(5mL), THF(5mL) 및 H_2O(2mL) 중의 **265h**(34mg, 0.083mmol)의 용액에 LiOH.H_2O(10mg, 0.25mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 25℃로 유지하고 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10mL)에 첨가하고 1 N HCl(10mL)을 사용하여 pH = 7로 조정하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 EtOAc(10mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고 농축하여 조 화합물 **265i**(30g, 88% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 5) t_R = 1.53 min, m/z $(M+H)^+$ = 397.2.

[4184] **단계 9. 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (265)**

[4185] DCM(5mL) 중의 **265i**(30mg, 0.075mmol), 메탄-d_3-아민 염산염(27mg, 0.37mmol), 1-하이드록시벤조트리졸(10mg, 0.075mmol) 및 3-(((에틸이미노)메틸렌)아미노)-N,N-디메틸프로판-1-아민 염산염(15mg, 0.075mmol)의 용액에 트리에틸아민(15mg, 0.15mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(5mL)에 첨가하고 EtOAc(5mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 화합물 **265**(3.0mg, 10% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 5) t_R = 1.97 min, m/z $(M+H)^+$ = 413.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.54 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.95-1.91 (m, 1H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.74-0.66 (m, 4H).

[4186] 실시예 266

[4187] 

[4188] 단계 1. 6-클로로-7-메톡시-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘 (266a)

[4189] DMF(10mL) 중의 **261d**(1g, 5.4mmol), 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트(2.5g, 11mmol) 및 Cs_2CO_3(3.5g, 11mmol)의 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(20mL)로 희석하고 EtOAc(20mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(20mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축하고 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 3/1)로 정제하여 화합물 **266a**(254mg, 18% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.23 min, m/z $(M+H)^+$ = 266.0.

[4190] 단계 2. 7-메톡시-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-아민 (266b)

[4191] **266a**(254mg, 0.96mmol), $Pd_2(dba)_3$(17mg, 0.019mmol), BrettPhos(25mg, 0.047mmol), ^{t}BuONa(137mg, 1.4mmol) 및 포화 NH_3/디옥산(4mL)의 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각하고, 농축하고, 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여 화합물 **266b**(59mg, 25% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.34 min, m/z $(M+H)^+$ = 247.2.

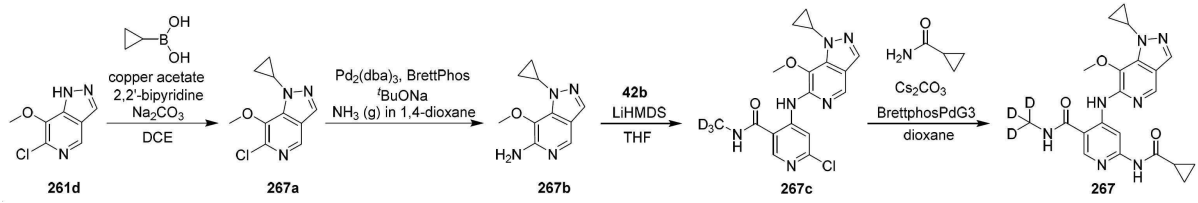
[4192] 단계 3. 6-클로로-4-((7-메톡시-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (266c)

[4193] THF(0.5mL) 중의 **266b**(45mg, 0.18mmol) 및 **42b**(46mg, 0.22mmol)의 용액에 LiHMDS(0.7mL, 0.7mmol, THF 중 1 M)를 -40℃에서 첨가하였다. 반응물을 -40℃에서 실온까지 1시간 동안 교반하고 H_2O(2mL)로 켄칭하였다. 유기 용매를 감압 하에 증발시켰다. 형성된 고체를 여과하여 수집하고 건조하여 화합물 **266c**(12mg, 16% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.63 min, m/z $(M+H)^+$ = 418.2.

[4194] 단계 4. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((7-메톡시-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (266)

[4195] 1,4-디옥산(0.3mL) 중의 **266c**(12mg, 0.03mmol), 시클로프로판카르복사미드(12mg, 0.14mmol), BrettPhos Pd G3(5mg, 0.006mmol) 및 Cs_2CO_3(19mg, 0.06mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 90℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여 화합물 **266**(3.5mg, 26% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.69 min, m/z $(M+H)^+$ = 467.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 5.33 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.03-2.00 (m, 1H), 0.81-0.78 (m, 4H).

[4196] 실시예 267

[4197] 

[4198] 단계 1. 6-클로로-1-시클로프로필-7-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘 (267a)

[4199] DCE(6mL) 중의 **261d**(500mg, 2.72mmol), 시클로프로필 보론산(514mg, 5.99mmol), 구리 아세테이트(494mg, 2.72mmol), 2,2'-바이피리딘(425mg, 2.72mmol) 및 Na_2CO_3(346mg, 3.27mmol)의 혼합물을 O_2 분위기 하에 70℃에서 14시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각하고 여과하였다. 여과액을 EtOAc(20mL)로 희석하고, $NH_3 \cdot H_2O$(10mL) 및 1N HCl(10mL)로 세척하였다. 분리된 유기층을 농축하고 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 3/1)로 정제하여 화합물 **267a**(330mg, 54% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.55 min, m/z $(M+H)^+$ = 224.1.

[4200] **단계 2. 1-시클로프로필-7-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-아민 (267b)**

[4201] 포화 NH_3/디옥산(5mL) 중의 **267a**(350mg, 1.5mmol), $Pd_2(dba)_3$(281mg, 0.313mmol), BrettPhos(42mg, 0.078mmol), ^tBuONa(225mg, 2.3mmol)의 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여 **267b**(67mg, 20% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.19 min, m/z $(M+H)^+$ = 205.2.

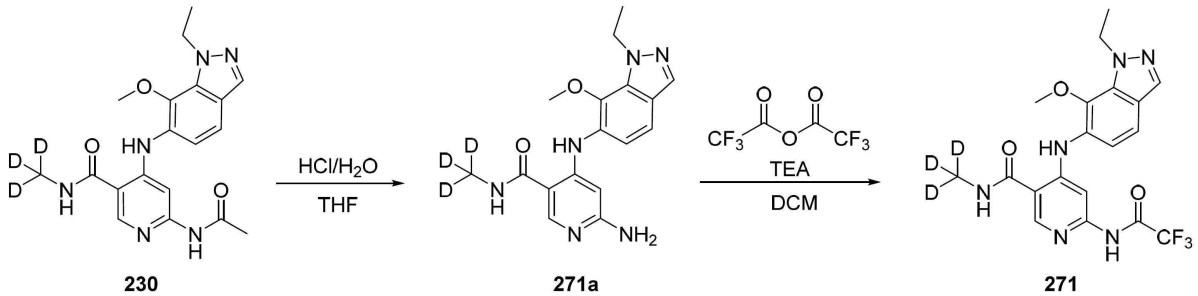
[4202] **단계 3. 6-클로로-4-((1-시클로프로필-7-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d)니코틴아미드 (267c)**

[4203] THF(1mL) 중의 **267b**(57mg, 0.28mmol) 및 **42b**(64mg, 0.31mmol)의 용액에 LiHMDS(1.1mL, 1.1mmol, THF 중 1M)를 -40℃에서 첨가하였다. 반응물을 -40℃에서 실온까지 1시간 동안 교반하고 H_2O(2mL)로 켄칭하였다. 유기 용매를 감압 하에 증발시켰다. 형성된 고체를 여과하여 수집하고 건조하여 화합물 **267c**(30mg, 29% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.37 min, m/z $(M+H)^+$ = 376.2.

[4204] **단계 4. 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-시클로프로필-7-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (267)**

[4205] 1,4-디옥산(0.5mL) 중의 **267c**(30mg, 0.08mmol), 사이클로프로판카복사미드(34mg, 0.40mmol), BrettPhos Pd G3(14mg, 0.016mmol) 및 Cs_2CO_3(52mg, 0.16mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 90℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축하였다. 그리고 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 화합물 **267**(10mg, 30% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.56 min, m/z $(M+H)^+$ = 425.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.72 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.66-8.64 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 4.04-4.02 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.04-2.02 (m, 1H), 1.23-1.14 (m, 4H), 0.82-0.81 (m, 4H).

[4206] **실시예 271**



230 **271a** **271**

[4207]

[4208] **단계 1. 6-아미노-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d)니코틴아미드 (271a)**

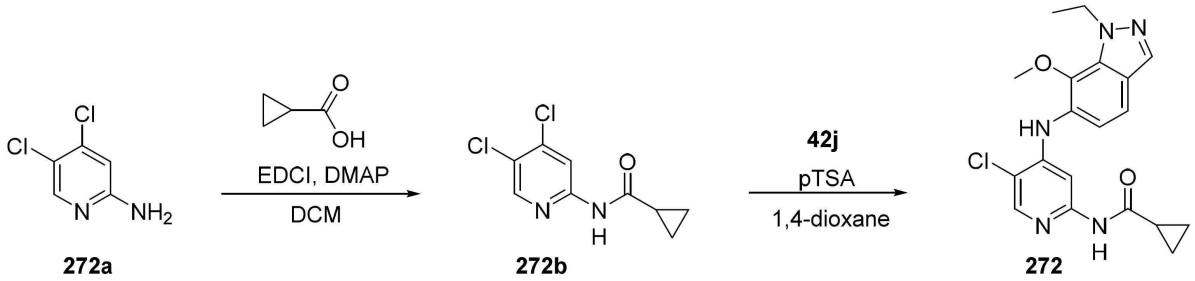
[4209] THF(1mL)에 중의 **230**(60mg, 0.15mmol)의 용액에 HCl(1mL, H_2O 중 2M)을 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 5시간 동안 교반하고 수성 Na_2CO_3 용액(5mL)을 사용하여 pH > 7로 조정하였다. 이어서, 혼합물을 EA(10mL*3)로 추출하고, 염수(10mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피

(DCM/MeOH = 100/1 내지 8/1)로 정제하여 화합물 **271a**(48mg, 89% 수율) 백색 고체이다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.74 min, m/z $(M+H)^+$ = 344.2.

[4210] **단계 2. 4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d_3)-6-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)니코틴아미드 (271)**

[4211] DCM(1mL) 중의 **271a**(20mg, 0.058mmol)의 용액에 TEA(14.7mg, 0.15mmol) 및 Tf2O(14.7mg, 0.07mmol)를 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(2mL)로 희석하고, DCM(5mL*3)으로 추출하고, 염수(5mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 100/1 내지 10/ 1)로 정제하여 화합물 **271**(6.1mg, 24% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.69 min, m/z $(M+H)^+$ = 440.3. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.33 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.63 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.50 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[4212] **실시예 272**

[4213] 

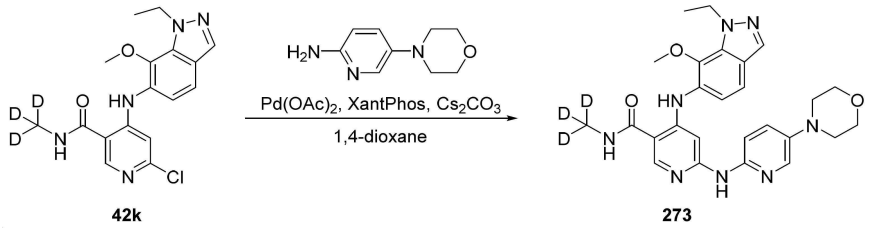
[4214] **단계 1. N-(4,5-디클로로피리딘-2-일)시클로프로판카르복사미드 (272b)**

[4215] DCM(12mL) 중의 **272a**(300mg, 1.84mmol)의 용액에 DMAP(337.3mg, 2.76mmol)를 실온에서 첨가하였다. 잠시 후 시클로프로판카르복실산(158.4mg, 1.84mmol) 및 EDCI(423.4mg, 2.21mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 용액에 H_2O(20mL)를 첨가하고 EA(30mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(15mL*3)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 진공에서 농축하고 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 10/1 내지 2/1)로 정제하여**272b**(160mg, 37% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.83 min, m/z $(M+H)^+$ = 231.0.

[4216] **단계 2. N-(5-클로로-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)피리딘-2-일)시클로프로판카르복사미드 (272)**

[4217] 디옥산(7mL) 중의 **272b**(80mg,0.35mmol), 4-메틸벤젠술폰산(59.6mg, 0.35mmol)의 용액에 **42j**(86.1mg, 0.45mmol)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 용액에 H_2O(10mL)를 첨가하고 EA(20mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(15mL*3)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 진공에서 농축하고 잔류물을 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여**272**(2.6mg, 2% 수율)를 백색 고체로 얻었다.LC-MS (방법 4) t_R = 2.26 min, m/z $(M+H)^+$ = 386.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.53 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.54 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.71-0.65 (m, 2H), 0.65-0.59 (m, 2H).

[4218] **실시예 273**



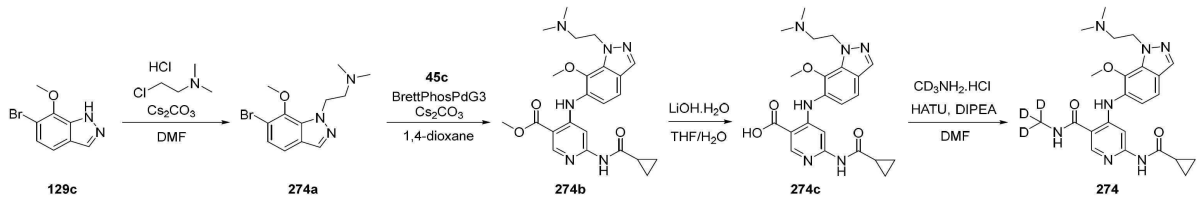
42k 273

[4219]

[4220] **단계 1. 4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-((5-모르폴리노피리딘-2-일)아미노)니코틴아미드 (273)**

[4221] 무수 1,4-디옥산(1mL) 중의 **42k**(22mg, 0.06mmol) 및 5-모르폴리노피리딘-2-아민(12mg, 0.07mmol)의 용액에 $Pd(OAc)_2$(2.8mg, 0.012mmol), XantPhos(5.3mg, 0.009mmol) 및 Cs_2CO_3(26mg, 0.08mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 105℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 용액을 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었고, 이를 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 화합물 **273**(5.3mg, 17% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.16 min, m/z $(M+H)^+$ = 506.4. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.19 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 4.63 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.85-3.81 (m, 4H), 3.05-3.01 (m, 4H), 1.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[4222] **실시예 274**



129c 274a 274b 274c 274

[4223]

[4224] **단계 1. 2-(6-브로모-7-메톡시-1H-인다졸-1-일)-N,N-디메틸에탄-1-아민 (274a)**

[4225] DMF(4mL) 중의 **129c**(100.0mg, 0.44mmol) 및 2-클로로-N,N-디메틸에탄-1-아민 염산염(72mg, 0.5mmol)의 교반 용액에 Cs_2CO_3(275mg, 0.85mmol))을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 85℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서 이를 실온으로 냉각시키고, 물(10mL)로 켄칭하고, DCM(15mL*3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 진공 하에 농축하여 잔류물을 얻었고, 이를 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 10/1)로 정제하여 화합물 **274a**(86mg, 65% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.42 min, m/z $(M+H)^+$ = 298.1.

[4226] **단계 2. 메틸 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-(2-(디메틸아미노)에틸)-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)니코티네이트 (274b)**

[4227] 무수 1,4-디옥산(3.5mL) 중의 **274a**(75mg, 0.25mmol) 및 **129c**(52mg, 0.16mmol)의 용액에 BrettPhos Pd G3(22mg, 0.024mmol) 및 Cs_2CO_3(182mg, 0.56mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 105℃에서 16시간 동안 환류시켰다. 그 다음, 혼합물을 실온으로 냉각되도록 두었다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 15/1)로 정제하여 조 생성물을 얻었고, 이를 분취용 HPLC(방법 E)로 추가로 정제하여 화합물 **274b**(42.5mg, 37% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.60 min, m/z $(M+H)^+$ = 453.3.

[4228] **단계 3. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-(2-(디메틸아미노)에틸)-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)니코틴산 (274c)**

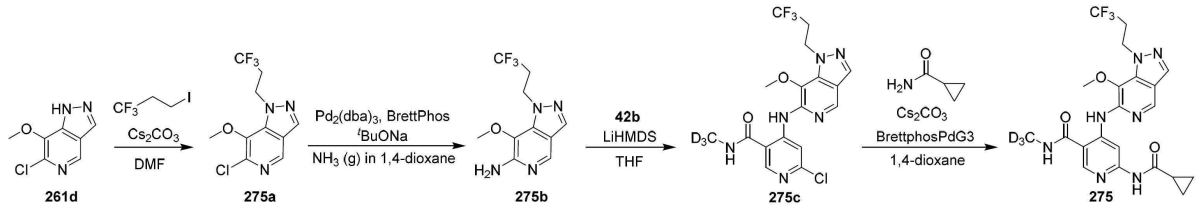
[4229] THF(1mL) 및 H_2O(0.2mL) 중의 **274b**(42.5mg, 0.094mmol)의 용액에 $LiOH.H_2O$(58mg, 1.38mmol)를 첨가하고, 혼합물을 65℃에서 6시간 동안 교반하였다. 그 다음, 실온으로 냉각시키고 2 N 수성 HCl를 사용하여 pH = 5로 조정

하였다. 산성화된 용액을 농축하여 화합물 **274c**(40mg, 97% 수율)를 담황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 0.56 min, m/z $(M+H)^+$ = 439.3.

[4230] **단계 4. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((1-(2-(디메틸아미노)에틸)-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (274)**

[4231] DMF(2mL) 중의 **274c**(42.5mg, 0.094mmol) 및 HATU(42.3mg, 0.11mmol)의 용액에 DIPEA(78 μL, 0.45mmol)를 첨가하였다. 실온에서 5분 동안 교반한 후, 메틸-d_3-아민 염산염(11.4mg, 0.16mmol)을 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 여과하고 여과액을 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 화합물 **274**(6.5mg, 15% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 0.69 min, m/z $(M+H)^+$ = 455.4. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.18 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.69-4.65 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 1.50-1.44 (m, 1H), 1.03-0.99 (m, 2H), 0.85-0.80 (m, 2H).

[4232] **실시예 275**

[4233] 

[4234] **단계 1. 6-클로로-7-메톡시-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘 (275a)**

[4235] DMF(5mL) 중의 **261d**(470mg, 2.56mmol), 1,1,1-트리플루오로-3-요오도프로판(860mg, 3.84mmol) 및 Cs_2CO_3(1.67g, 5.12mmol)의 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(20mL)로 희석하고 EtOAc(20mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(20mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축하고 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 3/1)로 정제하여 화합물 **275a**(180mg, 25% 수율)를 황색 오일로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 4.79 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.04-2.92 (m, 2H).

[4236] **단계 2. 7-메톡시-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-아민 (275b)**

[4237] 포화 NH_3/디옥산(4mL) 중의 **275a**(330mg, 1.18mmol), $Pd_2(dba)_3$(54mg, 59umol), BrettPhos(32mg, 0.059mmol), ^{t}BuONa(170mg, 1.77mmol)의 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각하고 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여 화합물 **275b**(100mg, 32% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LLC-MS (방법 3) t_R = 1.44 min, m/z $(M+H)^+$ = 261.2.

[4238] **단계 3. 6-클로로-4-((7-메톡시-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (275c)**

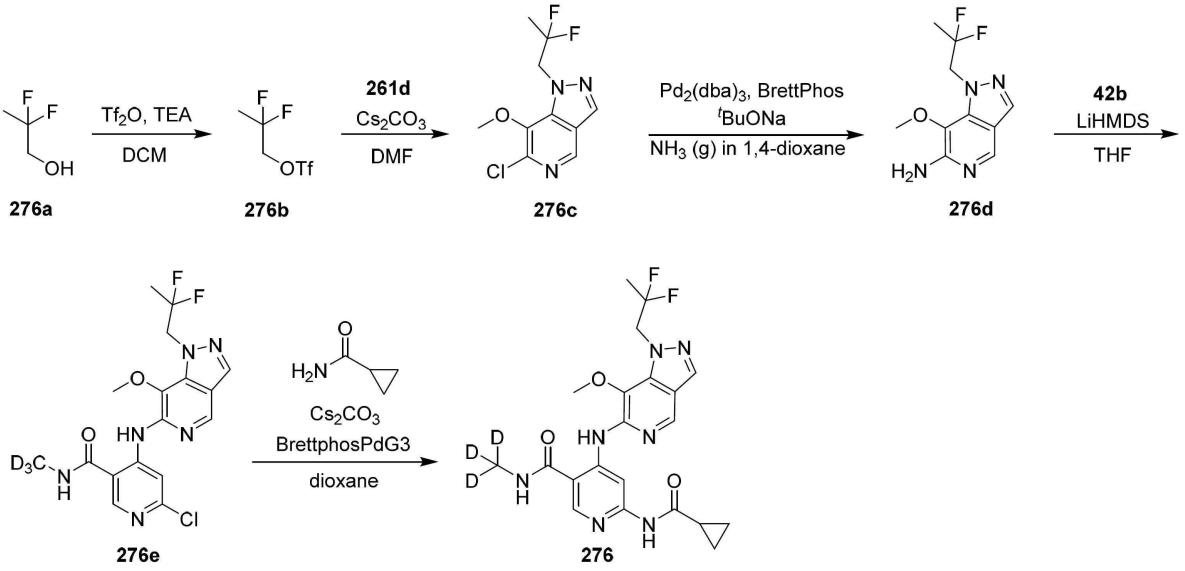
[4239] THF(0.8mL) 중의 **275b**(80mg, 0.31mmol) 및 **42b**(77mg, 0.37mmol)의 용액에 LiHMDS(1.2mL, 1.2mmol, THF 중 1M)를 -40℃에서 첨가하였다. 반응물을 -40℃에서 실온까지 1시간 동안 교반하고, H_2O(2mL)로 켄칭하였다. 유기 용매를 감압 하에 증발시켰다. 형성된 고체를 여과하여 수집하고 건조하여 화합물 **275c**(50mg, 38% 수율)를 적색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.31 min, m/z $(M+H)^+$ = 432.1.

[4240] **단계 4. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((7-메톡시-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (275)**

[4241] 1,4-디옥산(0.5mL) 중의 **275c**(50mg, 0.12mmol), 시클로프로판카르복사미드(49mg, 0.58mmol), BrettPhos Pd

G3(21mg, 0.023mmol) 및 Cs_2CO_3(75mg, 0.23mmol)의 용액을 N_2 분위기 하에 90℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 화합물 **275**(17mg, 31% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 3.19 min, m/z $(M+H)^+$ = 481.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.60 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 4.75 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.02-1.97 (m, 1H), 0.81-0.76 (m, 4H).

[4242] **실시예 276**



[4243]

[4244] **단계 1. 2,2-디플루오로프로필 트리플루오로메탄술포네이트(276b)**

[4245] DCM(15mL) 중의 **276a**(1g, 10.4mmol) 및 트리에틸아민(1.5g, 15.6mmol)의 용액에 트리플루오로메탄술폰산 무수물(4.4g, 15.6mmol)을 -20℃에서 적가하였다. 반응물을 -20℃에서 16시간 동안 교반하고 DCM(10mL)으로 희석하였다. 혼합물을 얼음물(10mL)로 세척하였다. 분리된 유기층을 20% Na_2CO_3수용액(10mL) 및 염수(10mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하여 **276b**(2.3g, 97% 수율)를 흑색 오일로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5.08 (t, J = 13.6 Hz, 2H), 1.72 (t, J = 19.2 Hz, 3H).

[4246] **단계 2. 6-클로로-1-(2,2-디플루오로프로필)-7-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘 (276c)**

[4247] DMF(5mL) 중의 **261d**(400mg, 2.18mmol), **276b**(1.6g, 7.01mmol), Cs_2CO_3(1.42g, 4.36mmol)의 혼합물을 30℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(15mL)로 희석하고 EtOAc(15mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축하고 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 3/1)로 정제하여 **276c**(120mg, 21% 수율)를 황색 오일로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 4.98 (t, J = 13.6 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 1.71 (t, J = 19.2 Hz, 3H).

[4248] **단계 3. 1-(2,2-디플루오로프로필)-7-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-아민(276d)**

[4249] 포화 NH_3/디옥산(4mL) 중의 **276c**(266mg, 1mmol), $Pd_2(dba)_3$(46mg, 0.05mmol), BrettPhos(27mg, 0.050mmol) 및 ^{t}BuONa(147mg, 1.52mmol)의 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각하고 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여 **276d**(100mg, 41% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.27 min, m/z $(M+H)^+$ = 243.2.

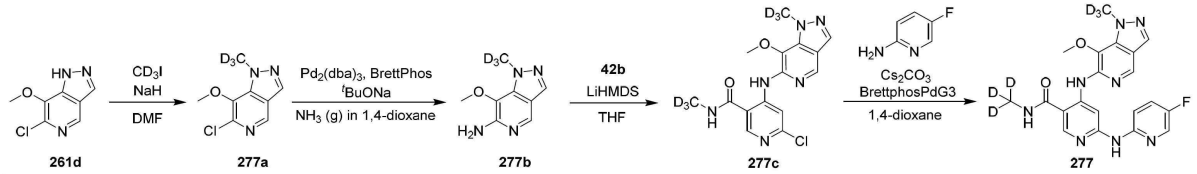
[4250] **단계 4. 6-클로로-4-((1-(2,2-디플루오로프로필)-7-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (276e)**

[4251] THF(0.8mL) 중의 **276d**(90mg, 0.37mmol) 및 **42b**(93mg, 0.45mmol)의 용액에 LiHMDS(1.5mL, 1.5mmol, THF 중 1 M)를 -40℃에서 첨가하였다. 반응물을 -40℃에서 실온까지 1시간 동안 교반하고 H_2O(1mL)로 켄칭하였다. 유기 용매를 감압 하에 증발시켰다. 형성된 고체를 여과하여 수집하고 건조하여 **276e**(50mg, 38% 수율)를 적색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.60 min, m/z $(M+H)^+$ = 414.2.

[4252] **단계 5. 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-(2,2-디플루오로프로필)-7-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (276)**

[4253] 1,4-디옥산(1mL) 중의 **276e**(66mg, 0.16mmol), 사이클로프로판카복사미드(67mg, 0.8mmol), BrettPhos Pd G3(28mg, 0.031mmol) 및 Cs_2CO_3(104mg, 0.32mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 90℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여 화합물 **276**(17mg, 31% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.94 min, m/z $(M+H)^+$ = 463.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.63 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 4.92 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.69 (t, J = 19.2 Hz, 3H), 0.81-0.78 (m, 4H).

[4254] **실시예 277**

[4255] 

[4256] **단계 1. 6-클로로-7-메톡시-1-(메틸-d_3)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘 (277a)**

[4257] DMF(6mL) 중의 **261d**(600mg, 3.27mmol)의 혼합물에 NaH(261mg, 6.54mmol, 광유 중 60% 순도)를 0℃에서 첨가하였다. 30분 후, CD_3I(948mg, 6.54mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 1시간 동안 교반하고, H_2O(10mL)로 희석하고, EtOAc(10mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(10mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 농축하고 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 3/1)로 정제하여 화합물 **277a**(200mg, 31% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.37 min, m/z $(M+H)^+$ = 201.1.

[4258] **단계 2. 7-메톡시-1-(메틸-d_3)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-아민 (277b)**

[4259] 포화 NH_3/디옥산(2mL) 중의 **277a**(180mg, 0.90mmol), $Pd_2(dba)_3$(8mg, 0.009mmol), BrettPhos(24mg, 0.045mmol), ^{t}BuONa(129mg, 1.35mmol)의 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각하고 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여 화합물 **277b**(37mg, 23% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.89 min, m/z $(M+H)^+$ = 182.2.

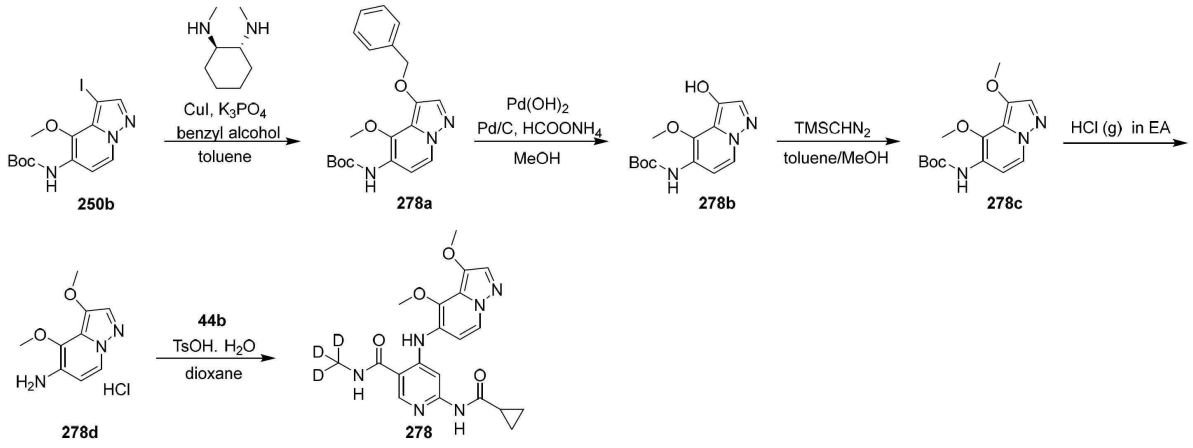
[4260] **단계 3. 6-클로로-4-((7-메톡시-1-(메틸-d_3)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (277c)**

[4261] THF(0.4mL) 중의 **277b**(35mg, 0.19mmol) 및 **42b**(48mg, 0.23mmol)의 용액에 LiHMDS(0.8mL, 0.8mmol, THF 중 1 M)를 -40℃에서 첨가하였다. 반응물을 -40℃에서 실온까지 1시간 동안 교반하고 H_2O(2mL)로 켄칭하였다. 유기 용매를 감압 하에 증발시켰다. 형성된 고체를 여과에 의해 수집하고 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MtOH = 20/1)로 정제하여 화합물 **277c**(6mg, 9% 수율)를 적색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.18 min, m/z $(M+H)^+$ = 353.1.

[4262] **단계 4. 6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-4-((7-메톡시-1-(메틸-d_3)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (277)**

[4263] 1,4-디옥산(0.3mL) 중의 **277C**(6mg, 0.017mmol), 5- 플루오로 피리딘 -2- 아민 (4mg, 0.034mmol), BrettPhos PD G3 (3mg, 0.003mmol) 및 Cs_2CO_3(11mg, 0.034mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 90℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여 화합물 **277**(1.2mg, 16% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.44 min, m/z $(M+H)^+$ = 429.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.71 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.54-8.52 (m, 2H), 8.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 3.94 (s, 3H).

[4264] **실시예 278**



[4265]

[4266] **단계 1. *Tert*-부틸(3-(벤질옥시)-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)카르바메이트 (278a)**

[4267] 디옥산(5mL) 중의 **250b**(350mg, 0.90mmol), 벤질 알코올(486mg, 4.50mmol), 트랜스-N,N-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민(26mg, 0.18mmol), K_3PO_4(381mg, 1.80mmol) 및 CuI(34mg, 0.18mmol)의 혼합물을 마이크로파 하에서 N_2 분위기 하에 100℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각하고, 감압 하에 농축하고 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여 **278a**(70mg, 21% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.33 min, m/z $(M+H)^+$ = 370.4.

[4268] **단계 2. *Tert*-부틸(3-하이드록시-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)카르바메이트 (278b)**

[4269] **278a**(70mg, 0.19mmol), Pd(OH)2(13mg, 0.012mmol), Pd/C(13mg, 50% 물 중 10% 중량), $HCOONH_4$(95mg, 1.52mmol) 및 MeOH(3mL)의 혼합물을 H_2(50 Psi) 하에 40℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하고 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1)로 정제하여 **278b**(40mg, 75% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.03 min, m/z $(M+H)^+$ = 280.3.

[4270] **단계 3. *Tert*-부틸(3,4-디메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)카르바메이트 (278c)**

[4271] 톨루엔(1mL) 및 MeOH(0.1mL) 중의 **278b**(25mg, 0.09mmol)의 용액을 $TMSCHN_2$(1mL, 헥산 중 2M)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(3mL)로 희석하고 수성층을 EtOAc(5mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 감압 하에 농축하고 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 3/1)로 정제하여 **278c**(22mg, 84% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.29 min, m/z $(M+H)^+$ = 294.2.

[4272] **단계 4. 3,4-디메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-아민 염산염 (278d)**

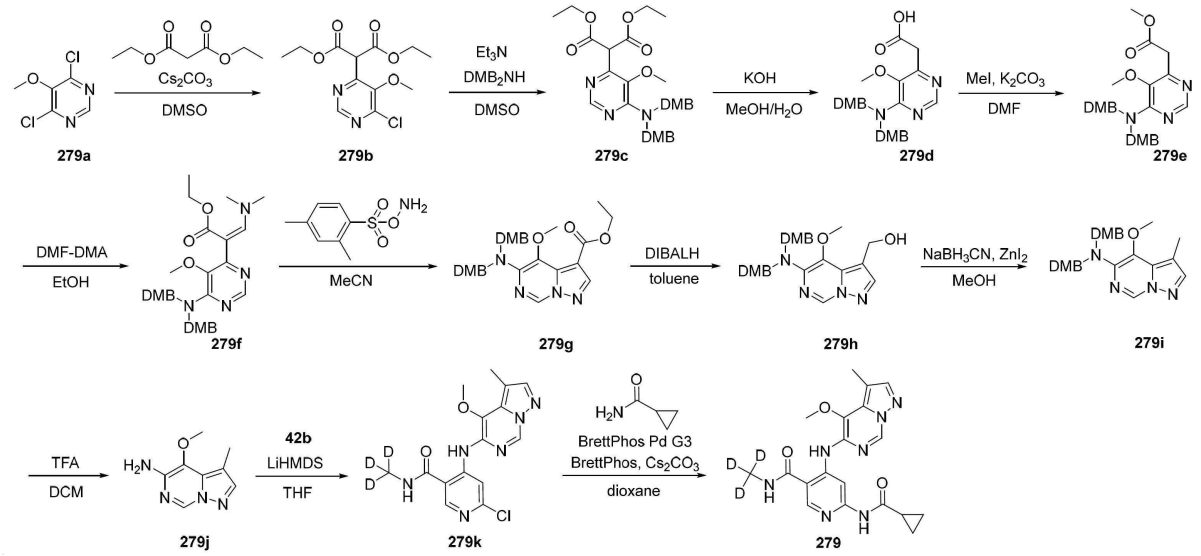
[4273] HCl/EtOAc(5mL, 2M) 중의 **278c**(22mg, 0.07mmol)의 용액을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 형성된 고체를 여과하였다. 필터 케이크를 건조시켜 **278d**(13mg, 99% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.70 min, m/z $(M+H)^+$ = 194.0.

[4274] **단계 5. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((3,4-디메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d$_3$)니코**

틴아미드 (278)

[4275] 디옥산(1mL) 중의 **278d**(13mg, 0.05mmol), **44b**(14mg, 0.05mmol) 및 TsOH·H_2O(2mg, 0.01mmol)의 용액을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 냉각하고, 농축하고 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여 화합물 **278**(3mg, 13% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 2.84 min, m/z $(M+H)^+$ = 414.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.75 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.98-1.93 (m, 1H), 0.76-0.74 (m, 4H).

[4276] **실시예 279**

[4277] 

[4278] **단계 1. 디에틸 2-(6-클로로-5-메톡시피리미딘-4-일) 말로네이트 (279b)**

[4279] DMSO(600mL) 중의 **279a**(50g, 279mmol)의 교반된 용액에 1,3-디에틸 프로판디오에이트(44.73g, 279mmol) 및 Cs_2CO_3(182g, 558mmol)를 질소 하에 20℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(600mL)에 붓고 EtOAc(800mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(600mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 농축하여 조물질 **279b**(50g, 59% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.94 min, m/z $(M+H)^+$ = 303.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 3.90 (s, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

[4280] **단계 2. 디에틸 2-(6-(비스(2,4-디메톡시벤질)아미노)-5-메톡시피리미딘-4-일)말로네이트 (279c)**

[4281] DMSO(500mL) 중의 **279b**(50g, 165mmol)의 용액에 비스((3,4-디메틸페닐)메틸)아민(41.86g, 165mmol) 및 트리에틸아민(16.72g, 165mmol)을 N_2 하에서 20℃에서 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 100℃로 가온하고 4시간 동안 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물(600mL)에 부었다. 수성층을 EtOAc(800mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(600mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 100/1 내지 6/1)로 정제하여 **279c**(25g, 29% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.29 min, m/z $(M+H)^+$ = 584.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.51 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 6.45 (dd, *J* = 8.0 Hz, 2.0 Hz, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.59 (s, 4H), 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 3.73 (s, 6H), 3.62 (s, 6H), 3.52 (s, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

[4282] **단계 3. 2-(6-(비스(2,4-디메톡시벤질)아미노)-5-메톡시피리미딘-4-일)아세트산 (279d)**

[4283] MeOH(195mL) 중의 **279c**(25g, 42.8mmol)의 용액에 H_2O(65mL) 중의 KOH(8.66g, 85.6mmol)를 첨가하였다. 반응 혼

합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(30mL)에 첨가하고 1 N HCl을 사용하여 pH = 6으로 조정하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 EtOAc(500mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(200mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 농축하여 **279d**(20g, 주어진 수율)를 얻었다. 조 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.83 min, m/z $(M+H)^+$ = 484.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.52 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 6.45 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 2H), 4.66-4.64 (m, 4H), 3.73 (s, 6H), 3.66 (s, 6H), 3.60 (s, 2H), 3.53 (s, 3H).

[4284] **단계 4. 메틸 2-(6-(비스(2,4-디메톡시벤질)아미노)-5-메톡시피리미딘-4-일)아세테이트 (279e)**

[4285] DMF(200mL) 중의 **279d**(20g, 41.4mmol) 및 MeI(7.64g, 53.8mmol)의 교반된 용액에 K_2CO_3(11.44g, 82.8mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(200mL)에 붓고 EtOAc(400mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(200mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 30/1 내지 5/1)로 정제하여 **279e**(15g, 73% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.84 min, m/z $(M+H)^+$ = 498.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.52 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 6.45 (dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 2H), 4.64 (s, 4H), 3.76-3.71 (m, 8H), 3.66 (s, 6H), 3.62 (s, 3H), 3.52 (s, 3H).

[4286] **단계 5. 에틸(Z)-2-(6-(비스(2,4-디메톡시벤질)아미노)-5-메톡시피리미딘-4-일)-3-(디메틸아미노)아크릴레이트 (279f)**

[4287] EtOH(150ml) 중의 **279e**(15g, 30.1mmol)의 용액에 DMF-DMA(17.93g, 150.5mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 30/1 내지 3/1)로 정제하여 **279f**(5.5g, 32% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 1.75 min, m/z $(M+H)^+$ = 567.3.

[4288] **단계 6. 에틸 5-(비스(2,4-디메톡시벤질)아미노)-4-메톡시피라졸로(1,5-c) 피리미딘-3-카르복실레이트 (279g)**

[4289] MeCN(60mL) 중의 **279f**(5.5g, 10mmol)의 교반된 용액에 O-(2,4-디니트로페닐)히드록실아민(2.19g, 11mmol)을 질소 하에 20℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(30mL)에 붓고 EtOAc(100mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 50/1 내지 5/1)로 정제하여 **279g**(2.5g, 47% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.15 min, m/z $(M+H)^+$ = 537.3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.42-6.38 (m, 4H), 4.79 (s, 4H), 4.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.69 (s, 6H), 3.58 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[4290] **단계 7. (5-(비스(2,4-디메톡시벤질)아미노)-4-메톡시피라졸로(1,5-c)피리미딘-3-일)메탄올 (279h)**

[4291] 톨루엔(30mL) 중의 **279g**(2.5g, 4.7mmol)의 교반된 용액에 DIBAL-H(9.4mL, 14.1mmol, 톨루엔 중 1.5 M)를 질소 하에 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10mL)에 붓고 여과하였다. 여과액을 EtOAc(50mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 50/1 내지 3/1)로 정제하여 **279h**(1.2g, 51% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.37 min, m/z $(M+H)^+$ = 495.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.51 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 6.43 (dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 2H), 4.83 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.54 (s, 4H), 3.72 (s, 6H), 3.67 (s, 6H), 3.65 (s, 3H).

[4292] **단계 8. N,N-비스(2,4-디메톡시벤질)-4-메톡시-3-메틸피라졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민 (279i)**

[4293] MeOH(9mL) 중의 **279h**(100mg, 0.20mmol) 및 ZnI_2(129mg, 0.40mmol)의 교반 용액에 $NaBH_3CN$(128mg, 2.04mmol)을 30℃에서 첨가하였다. 용액을 30℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30mL)에 붓고 DCM(10mL*3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 물(10mL) 및 염수(10mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 농축하여 조 생성물을

얻었다. 조 생성물을 분취용 TLC(PE/EA = 5/1)로 정제하여 **279i**(30mg, 31% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.47 min, m/z $(M+H)^+$ = 479.2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.42-6.37 (m, 4H), 4.63 (s, 4H), 3.78 (s, 6H), 3.69 (s, 6H), 3.65 (s, 3H), 2.35(s, 3H).

[4294] **단계 9. 4-메톡시-3-메틸피라졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민 (279j)**

[4295] DCM(2mL) 중의 **279i**(30mg, 0.062mmol)의 교반된 용액에 TFA(0.1mL)를 0℃에서 첨가하였다. 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 25℃에서 진공 농축하여 조 생성물을 얻었고, 이를 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 **279j**(9mg, 80% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 4) t_R = 2.04 min, m/z $(M+H)^+$ = 179.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 4.33 (brs, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

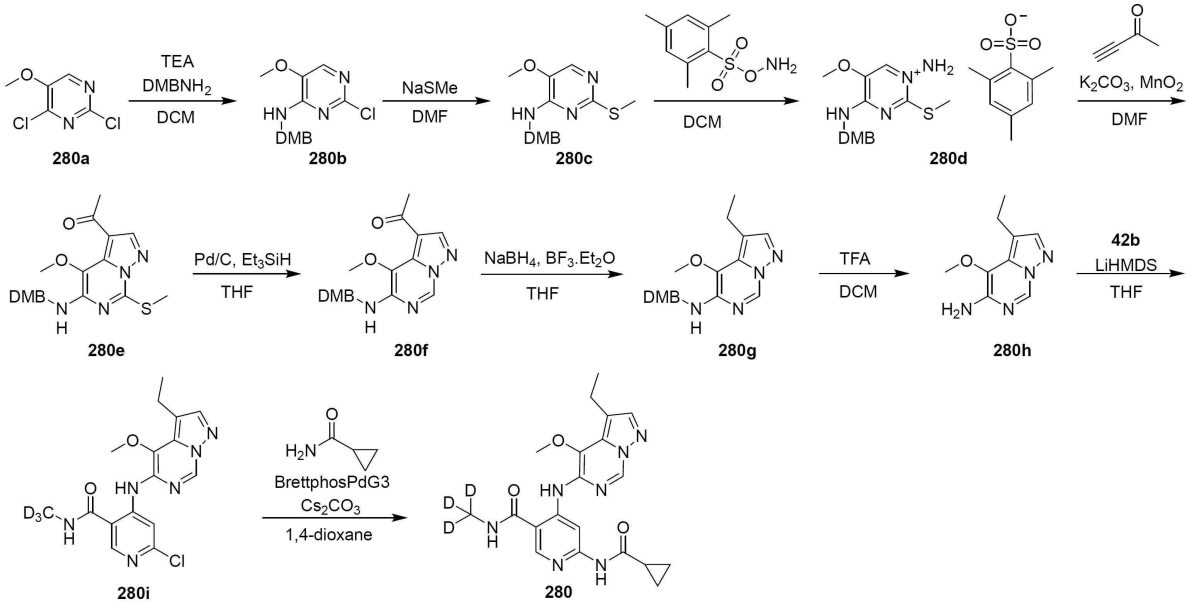
[4296] **단계 10. 6-클로로-4-((4-메톡시-3-메틸피라졸로[1,5-c]피리미딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (279k)**

[4297] THF(2mL) 중 **279j**(9mg, 1.24mmol) 및 **42b**의 용액에 LiHMDS(0.40mmol, 0.40mL, THF 중 1M)를 -40℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 황색 용액이 형성되었다. 반응 혼합물을 물(30mL)로 켄칭하고 EtOAc(30mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(30mL) 및 염수(30mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 분취용 TLC(PE/EA = 1/1)로 정제하여 **279k**(15mg, 85% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.21 min, m/z $(M+H)^+$ = 350.2.

[4298] **단계 11 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((4-메톡시-3-메틸피라졸로[1,5-c]피리미딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (279)**

[4299] 디옥산(1mL) 중의 **279k**(15mg, 0.043mmol), 시클로프로판카르복사미드(6mg, 0.064mmol), BrettPhos(5mg, 0.009mmol), Cs_2CO_3(42mg, 0.129mmol) 및 BrettPhos Pd G3(4mg, 0.005mmol)의 혼합물을 탈기하고 질소로 3회 퍼지하였다. 생성된 혼합물을 N_2 분위기 하에 100℃에서 24시간 동안 교반하였다. 황색 현탁액이 형성되었다. 반응 혼합물을 농축하고 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 **279**(4.2mg, 25% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 1) t_R = 1.29 min, m/z $(M+H)^+$ = 399.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.56 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.06-1.94 (m, 1H), 0.81-0.76 (m, 4H).

[4300] **실시예 280**



[4301]

[4302] **단계 1. 2-클로로-N-(2,4-디메톡시벤질)-5-메톡시피리미딘-4-아민 (280b)**

[4303] DCM(250mL) 중의 **280a**(25.00g, 139.66mmol)의 용액에 TEA(28.26g, 279.32mmol) 및 (2,4-다이메톡시페닐)메탄아민(22.18g, 132.68mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 그 다음 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 물(100mL)로 희석하고 DCM(150mL*2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 농축하고, 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 2/1)로 정제하여 **280b**(32.06g, 74% 수율)를 백색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69 (s, 1H), 7.65 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 3H).

[4304] **단계 2. N-(2,4-디메톡시벤질)-5-메톡시-2-(메틸티오)피리미딘-4-아민 (280c)**

[4305] DMF(50mL) 중의 **280b**(12.00g, 38.74mmol) 및 MeSNa(4.07g, 58.11mmol)의 혼합물을 80℃에서 5시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 물(80mL)로 희석하고 EtOAc(100mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축하고, 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 5/1)로 정제하여 **280c**(4.3g, 35% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.28 min, m/z $(M+H)^+$ = 322.3.

[4306] **단계 3. 1-아미노-4-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-5-메톡시-2-(메틸티오)피리미딘-1-ium 2,4,6-트리메틸벤젠술포네이트 (280d)**

[4307] DCM(13mL) 중의 **280c**(5.56g, 17.30mmol)의 용액에 O-(메시틸설포닐)하이드록실아민(3.72g, 17.30mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고 필터 케이크를 건조시켜 **280d**(2.2g, 38% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.97 min, m/z M^+ = 337.3.

[4308] **단계 4. 1-(5-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-4-메톡시-7-(메틸티오)피라졸로[1,5-c]피리미딘-3-일)에타논 (280e)**

[4309] THF(15mL) 중의 **280d**(1.5g, 4.45mmol) 및 부트-3-인-2-온(363mg, 5.33mmol)의 용액에 MnO_2(580mg, 6.67mmol) 및 K_2CO_3(922mg, 6.67mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 35℃에서 4시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 여과하였다. 여과액을 물(25mL)로 희석하고 EtOAc(50mL*2)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축하고 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 2/1)로 정제하여 **280e**(330mg, 18% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.24 min, m/z $(M+H)^+$ = 403.3.

[4310] **단계 5. 1-(5-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-4-메톡시피라졸로[1,5-c]피리미딘-3-일)에타논 (280f)**

[4311] Et3SiH(3mL) 및 THF(3mL) 중의 **280e**(320mg, 0.79mmol) 및 Pd/C(45mg, 50% 물에 습윤된 10% 중량)의 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 물(5mL)로 희석하고 EtOAc(8mL*2)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/EtOAc = 3/1)로 정제하여 **280f**(97mg, 34% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.16 min, m/z $(M+H)^+$ = 357.3.

[4312] **단계 6. N-(2,4-디메톡시벤질)-3-에틸-4-메톡시피라졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민 (280g)**

[4313] THF(1mL) 중의 **280f**(95mg, 0.27mmol)의 용액에 $NaBH_4$(10mg, 0.27mmol) 및 BF3·Et2O(76mg, 0.53mmol)를 빙수조하에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 얼음물(2mL)에 붓고 EtOAc(5mL*2)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축하고, 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 **280g**(44mg, 48% 수율)을 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.30 min, m/z $(M+H)^+$ = 343.4.

[4314] **단계 7. 3-에틸-4-메톡시피라졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민 (280h)**

[4315] TFA/DCM(0.4mL/1.2mL) 중의 **280g**(42mg, 0.12mmol)의 혼합물을 8℃에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 DCM(1mL)으로 희석하고, NH_3/1,4-디옥산(2mL, 2 M)을 사용하여 pH > 7로 조정하였다. 그 다음, 혼합물을 농축하고, 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 10/1)로 정제하여 **280h**(14mg, 59% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.09 min, m/z $(M+H)^+$ = 193.0.

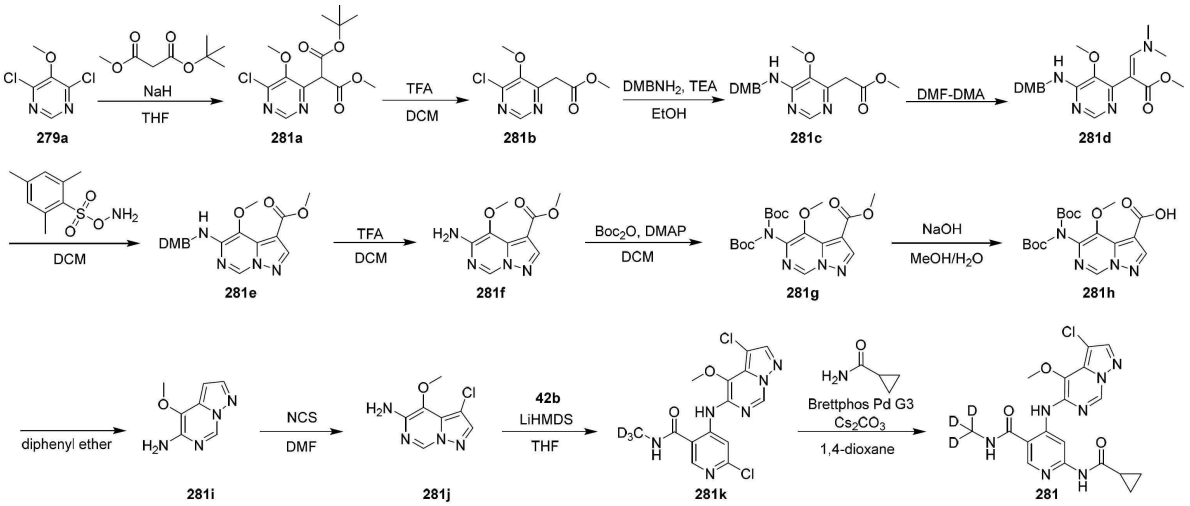
[4316] **단계 8. 6-클로로-4-((3-에틸-4-메톡시피라졸로[1,5-c]피리미딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d)니코틴아미드 (280i)**

[4317] THF(0.2mL) 중의 **280h**(14mg, 0.073mmol) 및 **42b**(18mg, 0.087mmol)의 용액에 LiHMDS(0.3mL, 0.3mmol, THF 중 1M)를 -40℃에서 첨가하였다. 반응물을 -40℃에서 실온까지 1시간 동안 교반하고, H_2O(2mL)로 켄칭하였다. 유기 용매를 감압 하에 증발시켰다. 형성된 고체를 여과에 의해 수집하고 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 **280i**(6mg, 9% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.22 min, m/z $(M+H)^+$ = 364.2.

[4318] **단계 9. 6-(시클로프로판카르복사미도)-4-((3-에틸-4-메톡시피라졸로[1,5-c]피리미딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (280)**

[4319] 1,4-디옥산(0.3mL) 중의 **280i**(6mg, 0.017mmol), 사이클로프로판카복사미드(4mg, 0.034mmol), BrettPhos Pd G3(3mg, 0.003mmol) 및 Cs_2CO_3(11mg, 0.034mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 90℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축하였다. 그리고 잔류물을 분취용 HPLC(방법 A)로 정제하여 **280**(1.2mg, 16% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 1) t_R = 1.30 min, m/z $(M+H)^+$ = 413.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.44 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.81 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.06-1.94 (m, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.80-0.76 (m, 4H).

[4320] **실시예 281**

[4321] 

[4322] **단계 1. 1-*tert*-부틸3-메틸 2-(6-클로로-5-메톡시피리미딘-4-일)말로네이트 (281a)**

[4323] THF(200mL) 중의 *tert*-부틸 메틸 말로네이트(13.08g, 75.08mmol)의 용액에 NaH(6.01g, 150.16mmol, 광유 중 60%)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, THF(20mL) 중의 **279a**(11.2g, 62.57mmol)의 용액을 0℃에서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하고 얼음물(150mL)에 부었다. 혼합물을 2 N HCl을 사용하여 pH = 2로 산성화하고 EtOAc(300mL*2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하여 **281a**(19.8g, 주어진 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.26 min, m/z $(M+H-56)^+$ = 261.2.

[4324] **단계 2. 메틸 2-(6-클로로-5-메톡시피리미딘-4-일)아세테이트 (281b)**

[4325] DCM(150mL) 중의 **281a**(18.0g, 56.83mmol)의 혼합물에 TFA(75mL)를 0℃에서 첨가하였다. 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc(500mL)로 희석하고 포화 $NaHCO_3$(150mL) 및 염수(100mL)로 세척하였다. 유기층을 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 10/1)로 정제하여 **281b**(10.5g, 85% 수율)를 황색 오일로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.75 (s, 3H).

[4326] **단계 3. 메틸 2-(6-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-5-메톡시피리미딘-4-일)아세테이트 (281c)**

[4327] EtOH(10mL) 중의 **281b**(1.0g, 4.62mmol), TEA(934mg, 9.23mmol) 및 $DMBNH_2$(1.00g, 6.00mmol)의 혼합물을 80℃에

서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(20mL)로 희석하고, EtOAc(40mL*2)로 추출하였다. 유기층을 농축하고, 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 1/1)로 정제하여 **281c**(1.33g, 83% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.07 min, m/z $(M+H)^+$ = 348.2.

[4328] **단계 4. (Z)-메틸 2-(6-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-5-메톡시피리미딘-4-일)-3-(디메틸아미노)아크릴레이트 (281d)**

[4329] DMF-DMA(10mL) 중의 **281c**(1.33g, 3.83mmol)의 혼합물을 120℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 **281d**(1.54g, 주어진 수율)를 갈색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.07 min, m/z $(M+H)^+$ = 403.3.

[4330] **단계 5. 메틸 5-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-4-메톡시피라졸로[1,5-c]피리미딘-3-카르복실레이트 (281e)**

[4331] DCM(30mL) 중의 **281d**(1.61g, 4.00mmol)의 혼합물에 DCM(5mL) 중의 O-(메시틸술포닐)히드록실아민(1.03g, 4.80mmol)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 또 다른 배치(batch)의 DCM(5mL) 중의 O-(메시틸설포닐)하이드록실아민(515mg, 2.40mmol)의 용액을 0℃에서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 50/1)로 정제하여 **281e**(788mg, 53% 수율)를 황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.84 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 8.0 Hz, 2.4 Hz, 1H), 5.64 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

[4332] **단계 6. 메틸 5-아미노-4-메톡시피라졸로[1,5-c]피리미딘-3-카르복실레이트 (281f)**

[4333] DCM(15mL) 중의 **281e**(4.26g, 11.44mmol)의 혼합물에 TFA(15mL)를 실온에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다 진공하에 30℃에서 농축하였다. 잔류물을 DCM(80mL)에 용해시키고 용액을 1M NaOH를 사용하여 pH = 12로 염기화하였다. 혼합물을 DCM(80mL)으로 추출하였다. 유기층을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 10/1)로 정제하여 **281f**(1.94g, 76% 수율)를 황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.68 (brs, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (s, 3H).

[4334] **단계 7. 메틸 5-[비스(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-4-메톡시-피라졸로[1,5-c]피리미딘-3-카르복실레이트 (281g)**

[4335] DCM(50mL) 중의 **281f**(1.94g, 8.73mmol), Boc_2O(2.29g, 10.48mmol) 및 DMAP(320mg, 2.62mmol)의 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 **281g**(2.13g, 58% 수율)을 백색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.41 (s, 18H).

[4336] **단계 8. 5-[비스(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-4-메톡시-피라졸로[1,5-c]피리미딘-3-카르복실산 (281h)**

[4337] MeOH(14mL) 중의 **281g**(1.1g, 2.60mmol)의 혼합물에 H_2O(7mL) 중의 NaOH(208mg, 5.21mmol)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 35℃에서 10시간 동안 교반하고, 농축하고, 후처리 없이 분취용 HPLC(방법 A)에 의해 정제하였다. 생성물을 물(30mL)에 용해시키고, 2N HCl을 사용하여 pH = 1로 산성화하고 EtOAc(50mL*2)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하여 **281h**(240mg, 45% 수율)를 백색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.72 (brs, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.39 (s, 18H).

[4338] **단계 9. 4-메톡시피라졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민 (281i)**

[4339] 디페닐 에테르(3mL) 중의 **281h**(240mg, 0.59mmol)의 혼합물을 170℃에서 4시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 PE(5mL)로 희석하고 여과하였다. 여과액을 농축하고 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 10/1)로 정제하여, 표제 화합물 **281i**(40mg, 42% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.27 min, m/z $(M+H)^+$ = 165.1.

[4340] **단계 10. 3-클로로-4-메톡시피라졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민 (281j)**

[4341] DMF(0.2mL) 중의 **281i**(13mg, 0.079mmol) 및 NCS(16mg, 0.119mmol)의 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5mL)로 희석하고 EtOAc(10mL*3)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 분취용 TLC(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 **281j**(10mg, 66% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.03 min, m/z $(M+H)^+$ = 199.0.

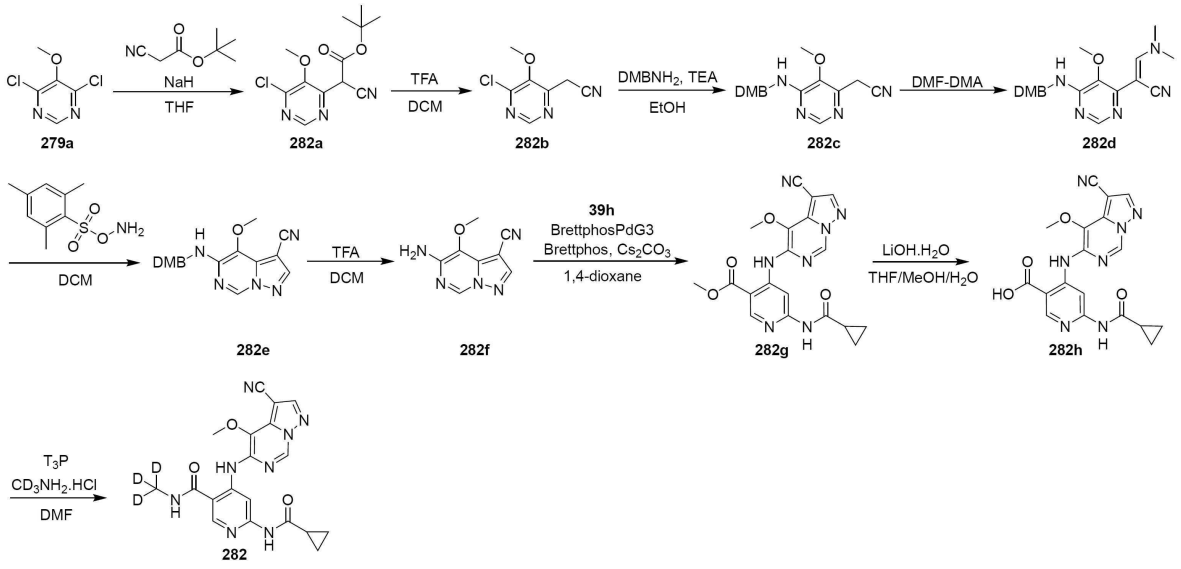
[4342] **단계 11. 6-클로로-4-((3-클로로-4-메톡시피라졸로[1,5-c]피리미딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d)니코틴아미드 (281k)**

[4343] THF(0.4mL) 중의 **281j**(50mg, 0.25mmol) 및 **42b**(105mg, 0.50mmol)의 용액에 LiHMDS(1.0mL, 1.0mmol, THF 중 1M)를 -40℃에서 첨가하였다. 반응물을 -40℃에서 실온까지 1시간 동안 교반하고, H_2O(2mL)로 켄칭하였다. 유기 용매를 감압 하에 증발시켰다. 형성된 고체를 여과로 수집하고 건조하여 **281k**(20mg, 22% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.21 min, m/z $(M+H)^+$ = 370.2.

[4344] **단계 12. 4-((3-클로로-4-메톡시피라졸로[1,5-c]피리미딘-5-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (281)**

[4345] 1,4-디옥산(0.5mL) 중의 **281k**(20mg, 0.054mmol), 사이클로프로판카복사미드(14mg, 0.16mmol), BrettPhos Pd G3(10mg, 0.010mmol) 및 Cs_2CO_3(35mg, 0.11mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 90℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축하였다. 그리고 잔류물을 분취용 TLC(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 **281**(3mg, 14% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 1) t_R = 1.45 min, m/z $(M+H)^+$ = 419.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.78 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.00-1.90 (m, 1H), 0.85-0.79 (m, 4H).

[4346] **실시예 282**



[4347]

[4348] **단계 1. *Tert*-부틸2-(6-클로로-5-메톡시피리미딘-4-일)-2-시아노아세테이트 (282a)**

[4349] THF(200mL) 중의 *tert*-부틸 2-시아노아세테이트(9.46g, 67.04mmol)의 용액에 NaH(5.36g, 134.08mmol, 광유 중 60%)를 0℃에서 첨가하였다. 0℃에서 30분 동안 교반한 후, 여기에 THF(20mL) 중의 **279a**(10g, 55.86mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 얼음물(150mL)에 붓고 2N HCl을 사용하여 pH = 2로 산성화하였다. 혼합물을 EtOAc(300mL*2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축하여 **282a**(15g, 95% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.13 min, m/z $(M+H-56)^+$ = 228.2.

[4350] **단계 2. 2-(6-클로로-5-메톡시피리미딘-4-일)아세토니트릴 (282b)**

[4351] DCM(100mL) 중의 **282a**(7.5g, 26.44mmol)의 혼합물에 TFA(50mL)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 농축하였다. 잔류물을 H_2O(100mL)로 희석하고, 포화 Na_2CO_3용액을 사용하여 pH = 9로 조정하고 EtOAc(100mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 감압 하에 농축하여 **282b**(4.8g, 99% 수율)를 황색 오일로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.97 (s, 2H).

[4352] **단계 3. 2-(6-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-5-메톡시피리미딘-4-일)아세토니트릴 (282c)**

[4353] EtOH(30mL) 중의 **282b**(4.8g, 26.14mmol), TEA(7.3mL, 52.3mmol) 및 $DMBNH_2$(5.68g, 33.99mmol)의 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 H_2O(40mL)로 희석하고 EtOAc(80mL*2)로 추출하였다. 합한 유기층을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 1/1)로 정제하여 **282c**(5.35g, 65% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 0.99 min, m/z $(M+H)^+$ = 315.3.

[4354] **단계 4. (Z)-2-(6-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-5-메톡시피리미딘-4-일)-3-(디메틸아미노)아크릴로니트릴 (282d)**

[4355] DMF-DMA(35mL) 중의 **282c**(5.35g, 17.02mmol)의 혼합물을 130℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각하고 감압 하에 농축하여 **282d**(6.29g, 주어진 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS (방법 3) t_R = 1.06 min, m/z $(M+H)^+$ = 370.2.

[4356] **단계 5. 5-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-4-메톡시피라졸로[1,5-c]피리미딘-3-카르보니트릴 (282e)**

[4357] DCM(50mL) 중의 **282d**(3.0g, 8.12mmol)의 혼합물에 DCM(10mL) 중의 O-(메시틸설포닐)히드록실아민(2.10g, 9.75mmol)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 또 다른 배치(batch)의 DCM(5mL) 중의 O-(메시틸설포닐)하이드록실아민(0.58g, 2.69mmol)의 용액을 0℃에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/EtOAc = 20/1)로 정제하여 **282e**(730mg, 26% 수율)를 황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.80 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.64 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).

[4358] **단계 6. 5-아미노-4-메톡시피라졸로[1,5-c]피리미딘-3-카르보니트릴 (282f)**

[4359] DCM(2mL) 중의 **282e**(400mg, 1.18mmol)의 용액에 TFA(2mL)를 실온에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 진공하에 30℃에서 농축하였다. 잔류물을 H_2O(80mL)에 용해시키고 용액을 1 M NaOH 용액을 사용하여 pH = 12로 조정하였다. 혼합물을 DCM(80mL*3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 농축하고, 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 10/1)로 정제하여 **282f**(100mg, 44% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 0.60 min, m/z $(M+H)^+$ = 190.2.

[4360] **단계 7. 메틸 4-((3-시아노-4-메톡시피라졸로[1,5-c]피리미딘-5-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)니코티네이트 (282g)**

[4361] 1,4-디옥산(1mL) 중의 **282f**(100mg, 0.53mmol), **39h**(148mg, 0.58mmol), BrettPhos Pd G3(48mg, 0.053mmol), BrettPhos(28mg, 0.053mmol) 및 Cs_2CO_3(344mg, 1.06mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 90℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축하였다. 그리고 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/EtOAc = 20/1)로 정제하여 **282g**(58mg, 27%)을 갈색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 1.60 min, m/z $(M+H)^+$ = 408.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.07-2.04 (m, 1H), 0.85-0.81 (m, 4H).

[4362] **단계 8. 4-((3-시아노-4-메톡시피라졸로[1,5-c]피리미딘-5-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)니코틴산 (282h)**

[4363] THF(3mL), MeOH(0.6mL) 및 물(0.6mL) 중의 **282g**(58mg, 0.14mmol) 및 $LiOH.H_2O$(18mg, 0.43mmol)의 혼합물을 40℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5mL)로 희석하였다. 수성층을 1 N HCl을 사용하여 pH = 4로 산성화하고 EtOAc(15mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(15mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하

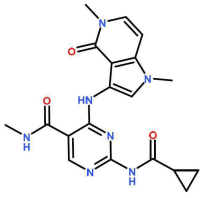
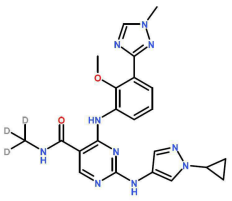
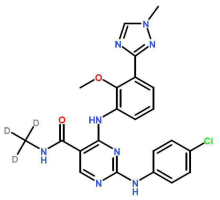
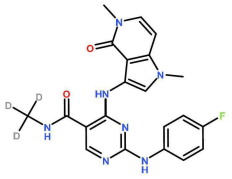
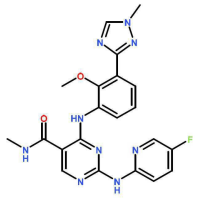
고, 농축하고, 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 50/1 내지 10/1)로 정제하여 화합물 **282h**(20mg, 35% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

[4364] **단계 9. 4-((3-시아노-4-메톡시피라졸로[1,5-c]피리미딘-5-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d_3)니코틴아미드 (282)**

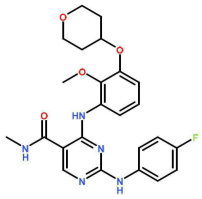
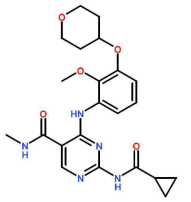
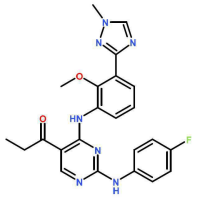
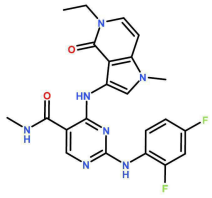
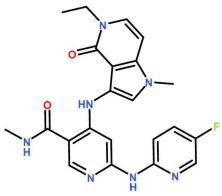
[4365] DMF(2mL) 중의 트리듀테리오메탄아민 염산염(25mg, 0.184mmol), **282h**(20mg, 0.051mmol), DIPEA(36mg, 0.275mmol) 및 T_3P(117mg, 0.184mmol, 0.13mL, EtOAc 중 50%)의 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 황색 용액이 형성되었다. 반응 혼합물을 여과하고 분취용 HPLC(방법 E)로 정제하여 **282**(2mg, 9.5% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS (방법 2) t_R = 1.23 min, m/z $(M+H)^+$ = 413.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.51 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.00-1.96 (m, 1H), 0.81-0.77 (m, 4H).

[4366] 대표적인 화합물의 요약은 표 1에 나와 있다.

[4367] **표 1.** 예시적인 화합물

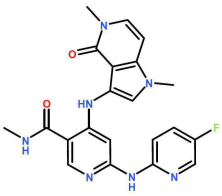
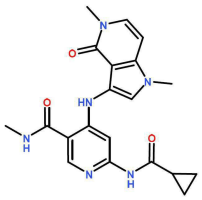
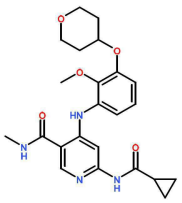
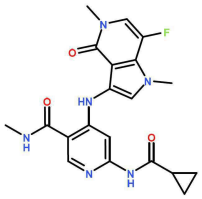
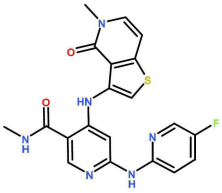
예	구조	명칭	몰 중량
1		2-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸피리미딘-5-카르복사미드	395.41
2		2-[(1-시클로프로필피라졸-4-일)아미노]-4-[2-메톡시-3-(1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)아닐리노]-N-(트리듀테로메틸)피리미딘-5-카르복사미드	463.51
3		2-((4-클로로페닐) 아미노)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일) 페닐) 아미노)-N-(메틸-d3) 피리미딘-5-카르복사미드	467.93
4		4-((1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-2-((4-플루오로페닐)아미노)-N-(메틸-d3)피리미딘-5-카르복사미드	424.45
5		2-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-메틸피리미딘-5-카르복사미드	449.44

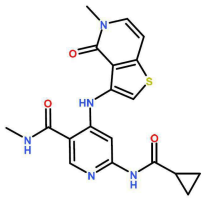
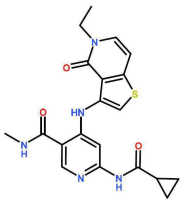
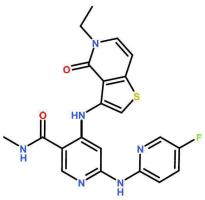
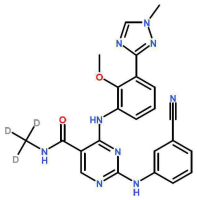
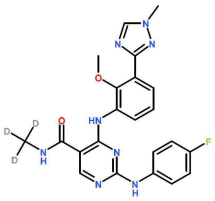
[4368]

6		2-((4-플루오로페닐)아미노)-4-((2-메톡시-3-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)아미노)-N-메틸피리미딘-5-카르복사미드	467.49
7		2-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((2-메톡시-3-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)아미노)-N-메틸피리미딘-5-카르복사미드	441.48
8		1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)피리미딘-5-일)프로판-1-온	447.46
9		2-((2,4-디플루오로페닐)아미노)-4-((5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸피리미딘-5-카르복사미드	453.44
10		4-((5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드	435.45

[4369]

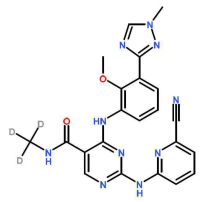
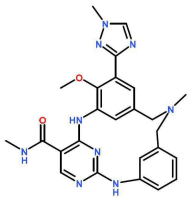
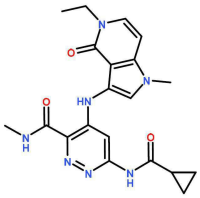
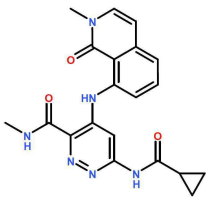
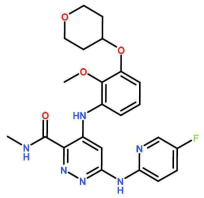
[4370]

11		4-((1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드	421.43
12		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드	394.43
13		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((2-메톡시-3-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)아미노)-N-메틸니코틴아미드	440.49
14		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((7-플루오로-1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드	412.42
15		6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-메틸-4-((5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)니코틴아미드	424.45

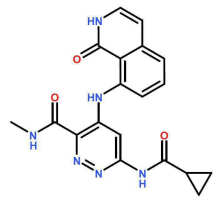
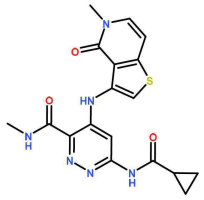
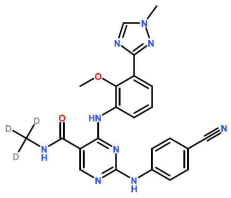
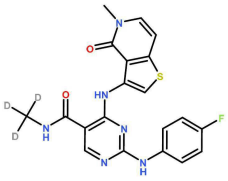
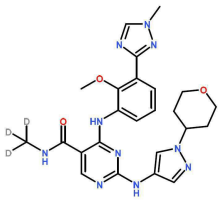
16		6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-메틸-4-((5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)니코틴아미드	397.45
17		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((5-에틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드	411.48
18		4-((5-에틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드	438.48
19		2-(3-시아노아닐리노)-4-[2-메톡시-3-(1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)아닐리노]-N-(트리듀테리오메틸)피리미딘-5-카르복사미드	458.49
20		2-(4-플루오로아닐리노)-4-[2-메톡시-3-(1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)아닐리노]-N-(트리듀테리오메틸)피리미딘-5-카르복사미드	451.47

[4371]

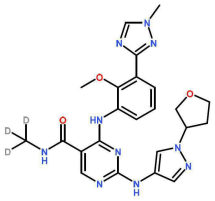
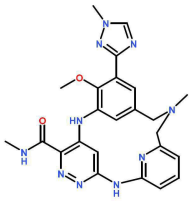
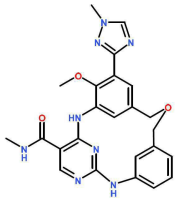
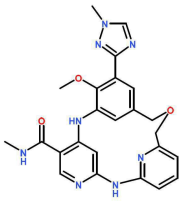
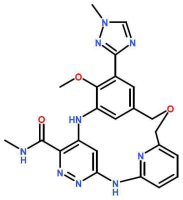
[4372]

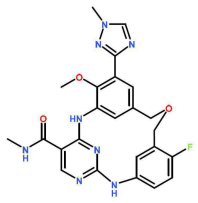
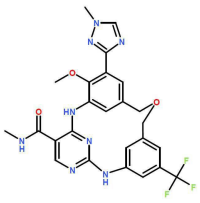
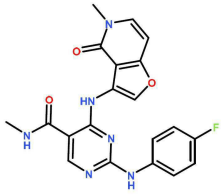
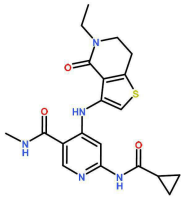
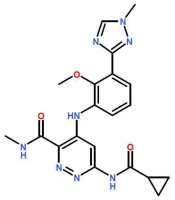
21		2-[(6-시아노-2-피리딜)아미노]-4-[2-메톡시-3-(1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)아닐리노]-N-(트리듀테리오메틸)피리미딘-5-카르복사미드	459.48
22		10-메톡시-N,15-디메틸-11-(1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-2,4,8,15,23-펜타자테트라시클로[15.3.1.13,7.19,13]트리코사-1(21),3(23),4,6,9,11,13(22),17,19-노나엔-6-카르복사미드	485.54
23		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸피리다진-3-카르복사미드	409.44
24		6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-메틸-4-((2-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-8-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드	392.41
25		6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-4-((2-메톡시-3-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)아미노)-N-메틸피리다진-3-카르복사미드	468.48

[4373]

26		6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-메틸-4-((1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-8-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드	378.38
27		6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-메틸-4-((5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드	398.44
28		2-((4-시아노페닐) 아미노)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일) 페닐) 아미노)-N-(메틸-d3) 피리미딘-5-카르복사미드	458.49
29		2-((4-플루오로페닐) 아미노)-N-(메틸-d3)-4-((5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c] 피리딘-3-일) 아미노) 피리미딘-5-카르복사미드	427.47
30		4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-(메틸-d3)-2-((1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-5-카르복사미드	507.56

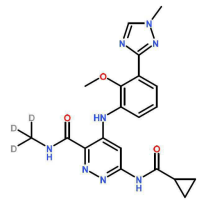
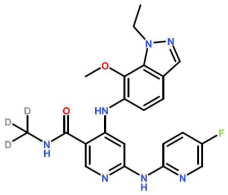
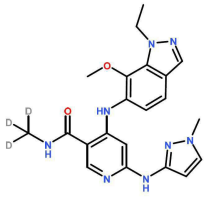
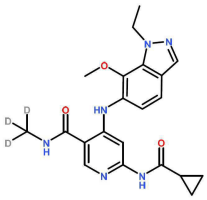
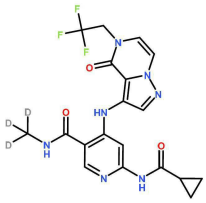
[4374]

31		4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-(메틸-d3)-2-((1-(테트라히드로푸란-3-일)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-5-카르복사미드	493.54
32		10-메톡시-N,15-디메틸-11-(1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-2,4,5,8,15,21-헥사자테트라시클로[15.3.1.13,7.19,13]트리코사-1(21),3(23),4,6,9,11,13(22),17,19-노나엔-6-카르복사미드	486.53
33		10-메톡시-N-메틸-11-(1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-15-옥사-2,4,8,23-테트라자테트라시클로[15.3.1.13,7.19,13]트리코사-1(21),3(23),4,6,9,11,13(22),17,19-노나엔-6-카르복사미드	472.50
34		10-메톡시-N-메틸-11-(1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-15-옥사-2,4,8,21-테트라자테트라시클로[15.3.1.13,7.19,13]트리코사-1(21),3(23),4,6,9,11,13(22),17,19-노나엔-6-카르복사미드	472.50
35		10-메톡시-N-메틸-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-15-옥사-2,4,5,8,21-펜타아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(21),3,5,7(23),9(22),10,12,17,19-노나엔-6-카르복사미드	473.49

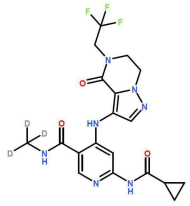
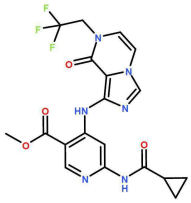
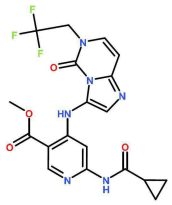
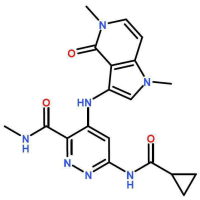
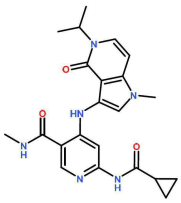
36		18-플루오로-10-메톡시-N-메틸-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-15-옥사-2,4,8,23-테트라아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드	490.49
37		10-메톡시-N-메틸-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-19-(트리플루오로메틸)-15-옥사-2,4,8,23-테트라아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드	540.50
38		2-((4-플루오로페닐)아미노)-N-메틸-4-((5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로푸로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)피리미딘-5-카르복사미드	408.39
39		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((5-에틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸-니코틴아미드	413.49
40		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-메틸피리다진-3-카르복사미드	422.44

[4375]

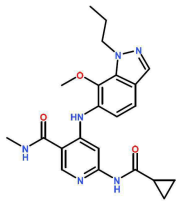
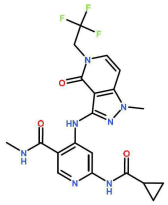
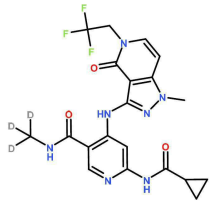
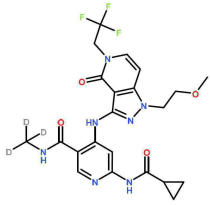
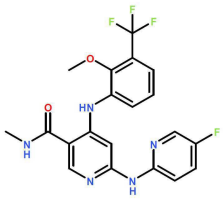
[4376]

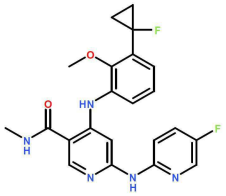
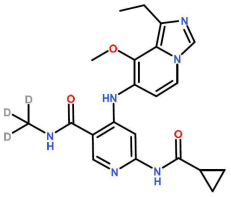
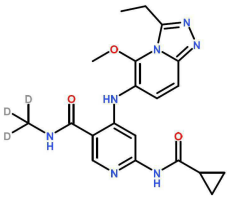
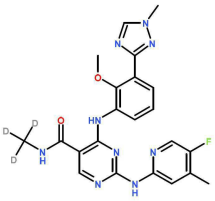
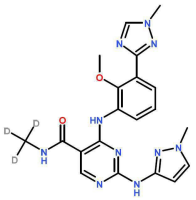
41		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드	425.46
42		4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	438.47
43		4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)니코틴아미드	423.49
44		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	411.47
45		6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)-4-((4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로피라졸로[1,5-a]피라진-3-일)아미노)니코틴아미드	452.40

[4377]

46		6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)-4-((4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피라진-3-일)아미노) 니코틴아미드	454.42
47		메틸 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((8-옥소-7-(2,2,2-트리플루오로에틸)-7,8-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-일)아미노)니코티네이트	450.37
48		메틸 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((5-옥소-6-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5,6-디히드로이미다조[1,2-c]피리미딘-3-일)아미노)니코티네이트	450.37
49		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸피리다진-3-카르복사미드	395.41
50		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((5-이소프로필-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드	422.48

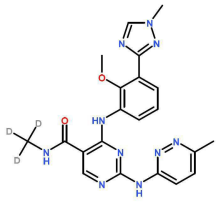
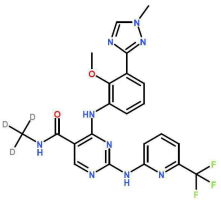
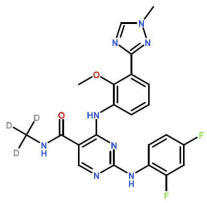
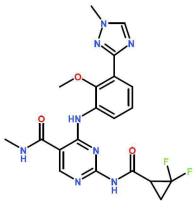
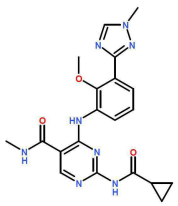
[4378]

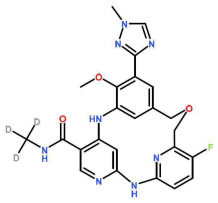
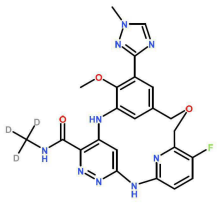
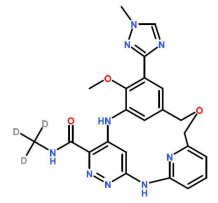
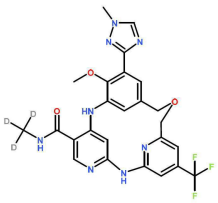
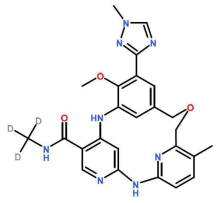
51		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((7-메톡시-1-프로필-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드	422.48
52		6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-메틸-4-((1-메틸-4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)니코틴아미드	463.41
53		6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)-4-((1-메틸-4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)니코틴아미드	466.43
54		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-(2-메톡시에틸)-4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	510.48
55		6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-4-((2-메톡시-3-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-N-메틸니코틴아미드	435.37

56		4-((3-(1-플루오로시클로프로필)-2-메톡시페닐)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드	425.43
57		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-에틸-8-메톡시이미다조[1,5-a]피리딘-7-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	411.47
58		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((3-에틸-5-메톡시-[1,2,4]트리아졸o[4,3-a]피리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	412.46
59		2-((5-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)아미노)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-(메틸-d3)피리미딘-5-카르복사미드	466.49
60		4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-(메틸-d3)-2-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-5-카르복사미드	437.47

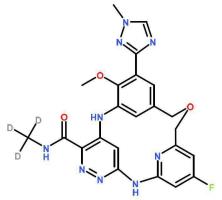
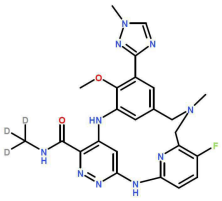
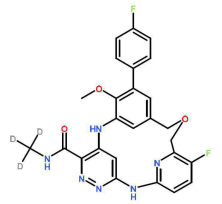
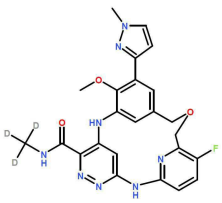
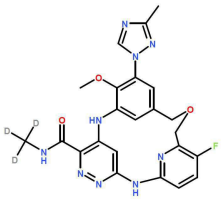
[4379]

[4380]

61		4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-(메틸-d3)-2-((6-메틸피리다진-3-일)아미노)피리미딘-5-카르복사미드	449.48
62		4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-(메틸-d3)-2-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)피리미딘-5-카르복사미드	502.47
63		2-((2,4-디플루오로페닐)아미노)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-(메틸-d3)피리미딘-5-카르복사미드	469.46
64		2-(2,2-디플루오로시클로프로판-1-카르복사미도)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-메틸피리미딘-5-카르복사미드	458.42
65		2-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-메틸피리미딘-5-카르복사미드	422.44

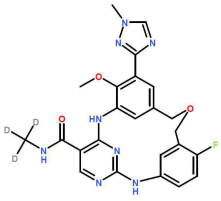
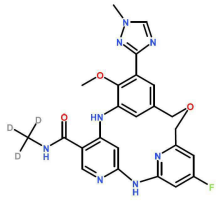
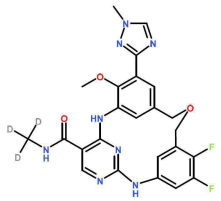
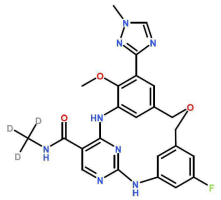
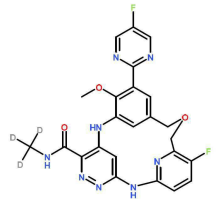
66		18-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d3)-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-15-옥사-2,4,8,21-테트라아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드	493.51
67		18-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d3)-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-15-옥사-2,4,5,8,21-펜타아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드	494.50
68		10-메톡시-N-(메틸-d3)-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-15-옥사-2,4,5,8,21-펜타아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(21),3,5,7(23),9(22),10,12,17,19-노나엔-6-카르복사미드	476.50
69		10-메톡시-N-(메틸-d3)-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-19-(트리플루오로메틸)-15-옥사-2,4,8,21-테트라아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(21),3,5,7(23),9(22),10,12,17,19-노나엔-6-카르복사미드	543.51
70		10-메톡시-N-(메틸-d3)-18-메틸-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-15-옥사-2,4,8,21-테트라아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드	489.54

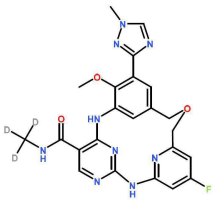
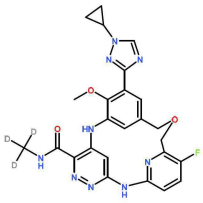
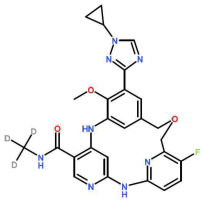
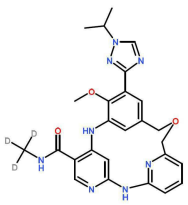
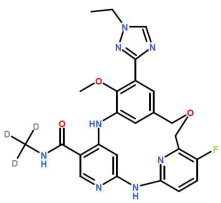
[4381]

71		19-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d3)-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-15-옥사-2,4,5,8,21-펜타아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(21),3,5,7(23),9(22),10,12,17,19-노나엔-6-카르복사미드	494.50
72		18-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d3)-15-메틸-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2,4,5,8,15,21-헥사아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드	507.54
73		18-플루오로-11-(4-플루오로페닐)-10-메톡시-N-(메틸-d3)-15-옥사-2,4,5,8,21-펜타아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드	507.51
74		18-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d3)-11-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-15-옥사-2,4,5,8,21-펜타아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드	493.51
75		18-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d3)-11-(3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-15-옥사-2,4,5,8,21-펜타아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드	494.50

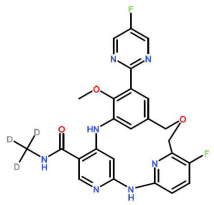
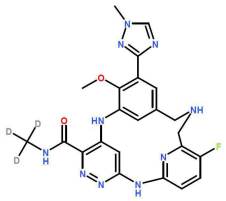
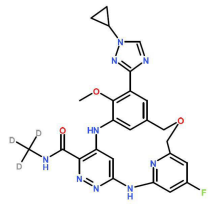
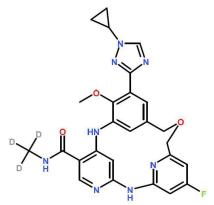
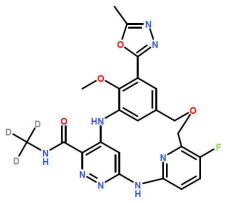
[4382]

[4383]

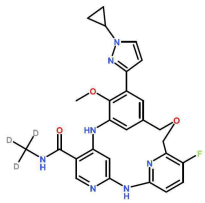
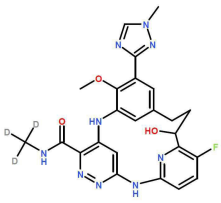
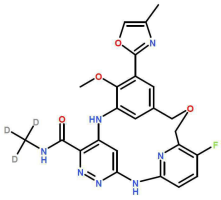
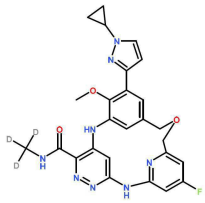
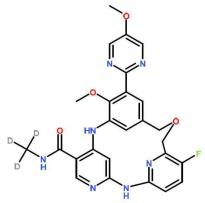
76		18-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d3)-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-15-옥사-2,4,8,23-테트라아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드	493.51
77		19-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d3)-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-15-옥사-2,4,8,21-테트라아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(21),3,5,7(23),9(22),10,12,17,19-노나엔-6-카르복사미드	493.51
78		18,19-디플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d3)-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-15-옥사-2,4,8,23-테트라아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드	511.50
79		19-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d3)-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-15-옥사-2,4,8,23-테트라아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(21),3,5,7(23),9(22),10,12,17,19-노나엔-6-카르복사미드	493.51
80		18-플루오로-11-(5-플루오로피리미딘-2-일)-10-메톡시-N-(메틸-d3)-15-옥사-2,4,5,8,21-펜타아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드	509.48

81		19-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d3)-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-15-옥사-2,4,8,21,23-펜타아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(21),3,5,7(23),9(22),10,12,17,19-노나엔-6-카르복사미드	494.50
82		11-(1-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-18-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d3)-15-옥사-2,4,5,8,21-펜타아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드	520.53
83		11-(1-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-18-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d3)-15-옥사-2,4,8,21-테트라아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드	519.54
84		10-메톡시-N-(메틸-d3)-11-[1-(프로판-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일]-15-옥사-2,4,8,21-테트라아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(21),3,5,7(23),9(22),10,12,17,19-노나엔-6-카르복사미드	503.57
85		11-(1-에틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-18-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d3)-15-옥사-2,4,8,21-테트라아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9,11,13(22),17(21),18-노나엔-6-카르복사미드	507.53

[4384]

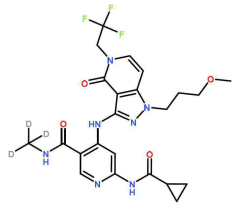
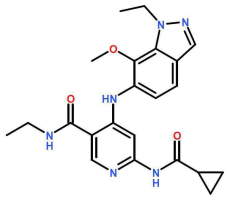
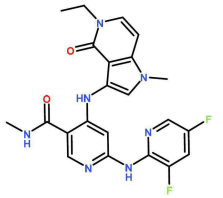
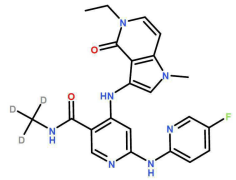
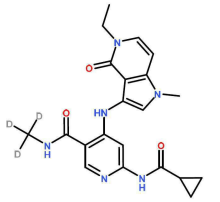
86		18-플루오로-11-(5-플루오로피리미딘-2-일)-10-메톡시-N-(메틸-d3)-15-옥사-2,4,8,21-테트라아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드	508.49
87		18-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d3)-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2,4,5,8,15,21-헥사아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드	493.51
88		11-(1-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-19-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d3)-15-옥사-2,4,5,8,21-펜타아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(21),3,5,7(23),9(22),10,12,17,19-노나엔-6-카르복사미드	520.53
89		11-(1-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-19-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d3)-15-옥사-2,4,8,21-테트라아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(21),3,5,7(23),9(22),10,12,17,19-노나엔-6-카르복사미드	519.54
90		18-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d3)-11-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-15-옥사-2,4,5,8,21-펜타아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드	495.48

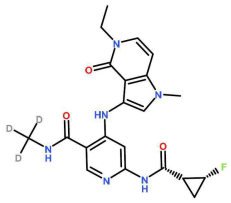
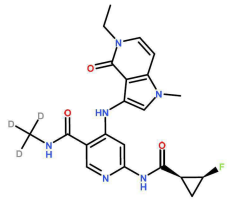
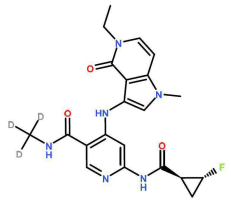
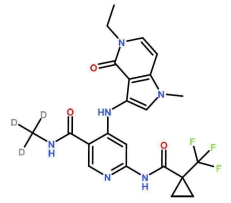
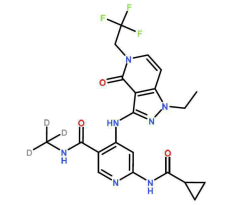
[4385]

91		11-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-18-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d3)-15-옥사-2,4,8,21-테트라아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드	518.56
92		18-플루오로-16-히드록시-10-메톡시-N-(메틸-d3)-11-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2,4,5,8,21-펜타아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드	508.52
93		18-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d3)-11-(4-메틸-1,3-옥사졸-2-일)-15-옥사-2,4,5,8,21-펜타아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드	494.49
94		11-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-19-플루오로-10-메톡시-N-(메틸-d3)-15-옥사-2,4,5,8,21-펜타아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(21),3,5,7(23),9(22),10,12,17,19-노나엔-6-카르복사미드	519.54
95		18-플루오로-10-메톡시-11-(5-메톡시피리미딘-2-일)-N-(메틸-d3)-15-옥사-2,4,8,21-테트라아자테트라시클로[15.3.1.1^3,7.1^9,13]트리코사-1(20),3,5,7(23),9(22),10,12,17(21),18-노나엔-6-카르복사미드	520.53

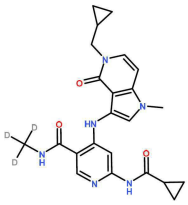
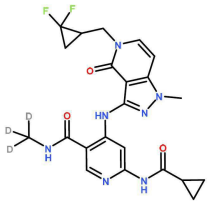
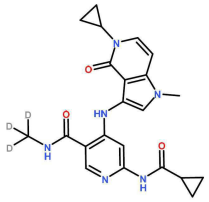
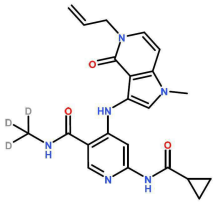
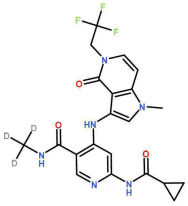
[4386]

[4387]

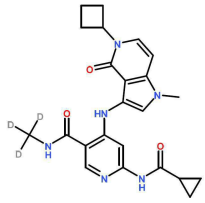
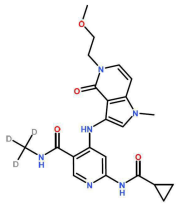
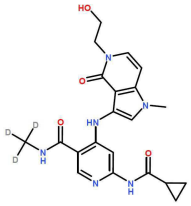
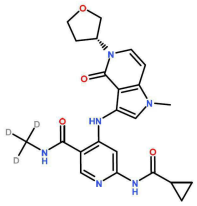
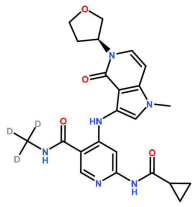
96		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-(3-메톡시프로필)-4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	524.51
97		6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-에틸-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)니코틴아미드	422.48
98		6-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)아미노)-4-((5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드	453.44
99		4-[(5-에틸-1-메틸-4-옥소-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노]-6-[(5-플루오로-2-피리딜)아미노]-N-(메틸-d3)피리딘-3-카르복사미드	438.47
100		6-(시클로프로판카르보닐아미노)-4-[(5-에틸-1-메틸-4-옥소-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노]-N-(메틸-d3)피리딘-3-카르복사미드	411.47

101		4-[(5-에틸-1-메틸-4-옥소-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노]-6-[[(1R,2R)-2-플루오로시클로프로판카르보닐]아미노]-N-(메틸-d3)피리딘-3-카르복사미드	429.46
102		4-[(5-에틸-1-메틸-4-옥소-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노]-6-[[(1S,2S)-2-플루오로시클로프로판카르보닐]아미노]-N-(메틸-d3)피리딘-3-카르복사미드	429.46
103		4-[(5-에틸-1-메틸-4-옥소-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노]-6-[[(1S,2R)-2-플루오로시클로프로판카르보닐]아미노]-N-(메틸-d3)피리딘-3-카르복사미드	429.46
104		4-[(5-에틸-1-메틸-4-옥소-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노]-N-(메틸-d3)-6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로판카르보닐]아미노]피리딘-3-카르복사미드	479.47
105		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-에틸-4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	480.46

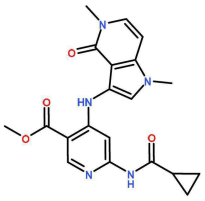
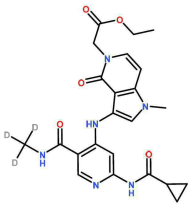
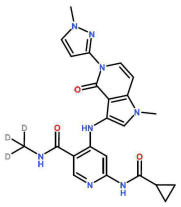
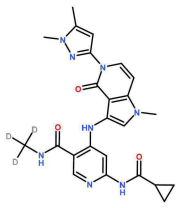
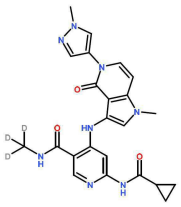
[4388]

106		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((5-(시클로프로필메틸)-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	437.51
107		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((5-((2,2-디플루오로시클로프로필)메틸)-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	474.48
108		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((5-시클로프로필-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸- d3)니코틴아미드	423.48
109		4-((5-알릴-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	423.48
110		6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)-4-((1-메틸-4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)니코틴아미드	465.44

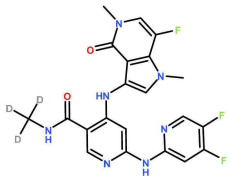
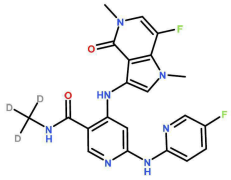
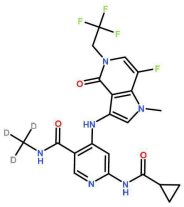
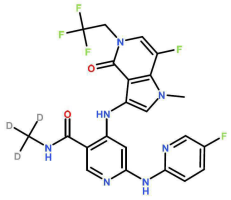
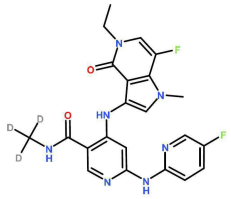
[4389]

111		4-((5-시클로부틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	437.51
112		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((5-(2-메톡시에틸)-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	441.50
113		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((5-(2-히드록시에틸)-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	427.47
114		(R)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)-4-((1-메틸-4-옥소-5-(테트라히드로푸란-3-일)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)니코틴아미드	453.51
115		6-(시클로프로판카르보닐아미노)-4-[[1-메틸-4-옥소-5-[(3S)-테트라히드로푸란-3-일]피롤로[3,2-c]피리딘-3-일]아미노]-N-(메틸-d3)피리딘-3-카르복사미드	453.51

[4390]

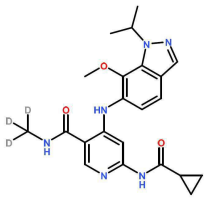
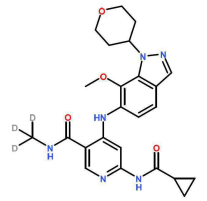
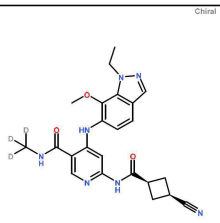
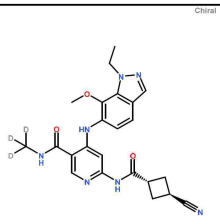
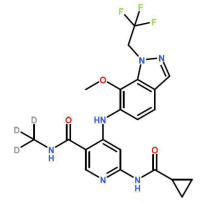
116		메틸 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)니코티네이트	395.41
117		에틸 2-(3-((2-(시클로프로판카르복스아미도)-5-((메틸-d3)카르바모일)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸-4-옥소-1,4-디히드로-5H-피롤로[3,2-c]피리딘-5-일)아세테이트	469.51
118		6-(시클로프로판카르보닐아미노)-4-[[1-메틸-5-(1-메틸피라졸-3-일)-4-옥소-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일]아미노]-N-(메틸-d3)피리딘-3-카르복사미드	463.51
119		6-(시클로프로판카르보닐아미노)-4-[[5-(1,5-디메틸피라졸-3-일)-1-메틸-4-옥소-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일]아미노]-N-(메틸-d3)피리딘-3-카르복사미드	477.53
120		6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)-4-((1-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)니코틴아미드	463.51

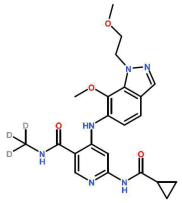
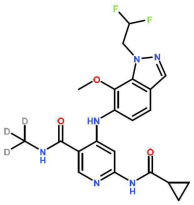
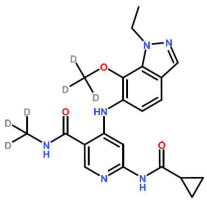
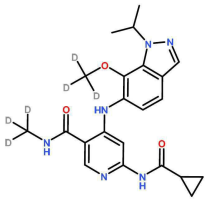
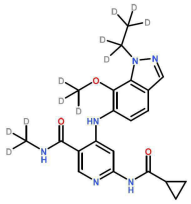
[4391]

121		6-((4,5-디플루오로피리딘-2-일)아미노)-4-((7-플루오로-1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	460.43
122		4-((7-플루오로-1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	442.44
123		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((7-플루오로-1-메틸-4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	483.43
124		4-((7-플루오로-1-메틸-4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	510.43
125		4-((5-에틸-7-플루오로-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	456.46

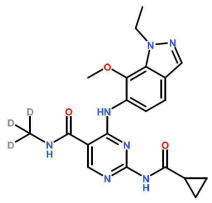
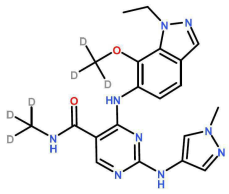
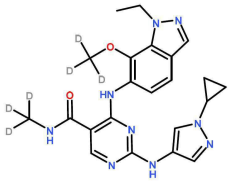
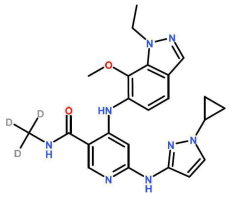
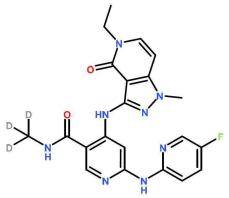
[4392]

[4393]

126		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-이소프로필-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	425.50
127		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((7-메톡시-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	467.53
128A		6-((시스)-3-시아노시클로부탄-1-카르복사미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	450.51
128B		6-((트랜스)-3-시아노시클로부탄-1-카르복사미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	450.51
129		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((7-메톡시-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	465.44

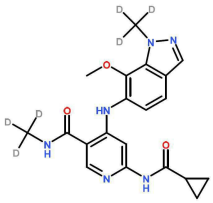
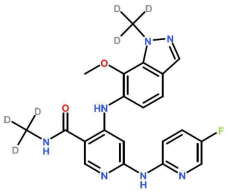
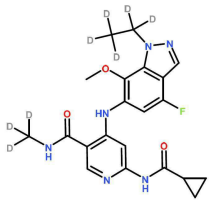
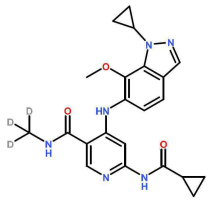
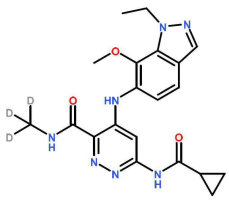
130		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((7-메톡시-1-(2-메톡시에틸)-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	441.50
131		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-(2,2-디플루오로에틸)-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	447.45
132		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-에틸-7-(메톡시-d3)-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	414.49
133		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-이소프로필-7-(메톡시-d3)-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	428.52
134		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-(에틸-d5)-7-(메톡시-d3)-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	419.52

[4394]

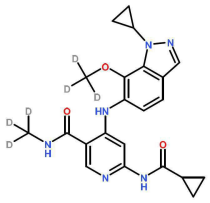
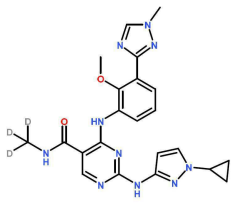
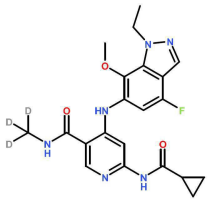
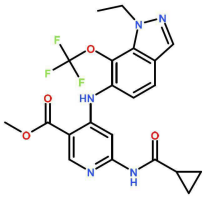
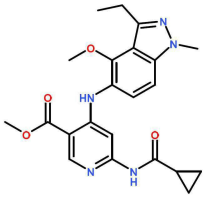
135		2-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리미딘-5-카르복사미드	412.46
136		4-((1-에틸-7-(메톡시-d3)-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-5-카르복사미드	427.49
137		2-((1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)아미노)-4-((1-에틸-7-(메톡시-d3)-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리미딘-5-카르복사미드	453.53
138		6-((1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	449.52
139		4-((5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	439.46

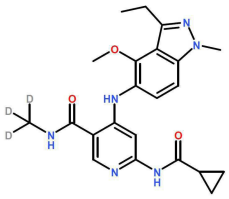
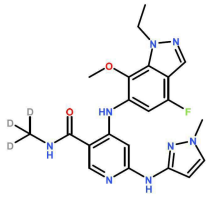
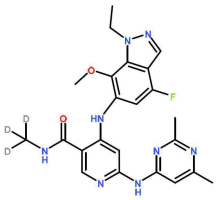
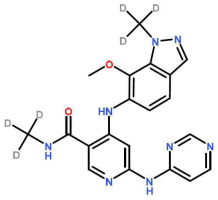
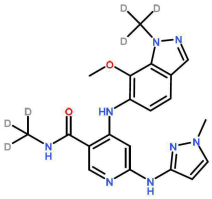
[4395]

[4396]

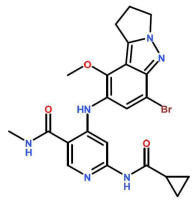
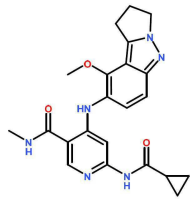
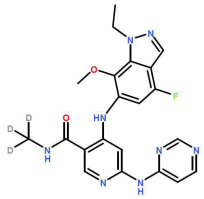
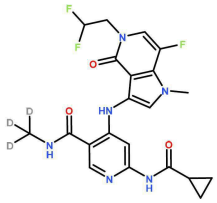
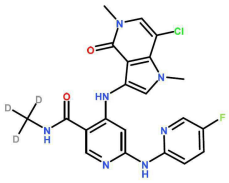
140		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((7-메톡시-1-(메틸-d3)-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	400.46
141		6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-4-((7-메톡시-1-(메틸-d3)-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	427.46
142		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-(에틸-d5)-4-플루오로-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	434.49
143		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-시클로프로필-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	423.48
144		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드	412.46

[4397]

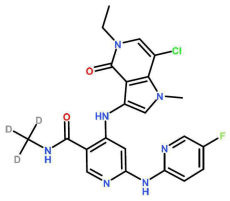
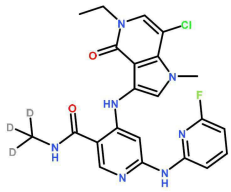
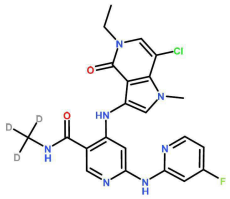
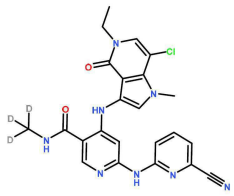
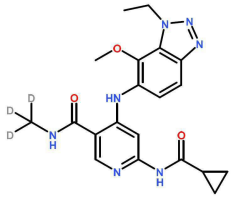
145		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-시클로프로필-7-(메톡시-d3)-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	426.50
146		2-((1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-(메틸-d3)피리미딘-5-카르복사미드	463.51
147		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-에틸-4-플루오로-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	429.46
148		메틸 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-에틸-7-(트리플루오로메톡시)-1H-인다졸-6-일)아미노)니코티네이트	463.41
149		메틸 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((3-에틸-4-메톡시-1-메틸-1H-인다졸-5-일)아미노)니코티네이트	423.46

150		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((3-에틸-4-메톡시-1-메틸-1H-인다졸-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	425.50
151		4-((1-에틸-4-플루오로-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)니코틴아미드	441.48
152		6-((2,6-디메틸피리미딘-4-일)아미노)-4-((1-에틸-4-플루오로-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	467.51
153		4-((7-메톡시-1-(메틸-d3)-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-(피리미딘-4-yl아미노)니코틴아미드	410.46
154		4-((7-메톡시-1-(메틸-d3)-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)니코틴아미드	412.48

[4398]

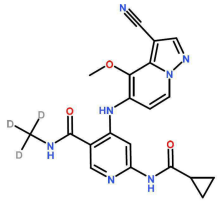
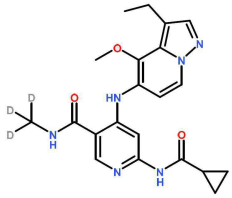
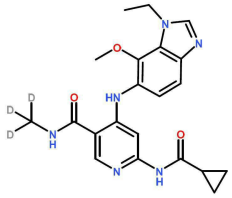
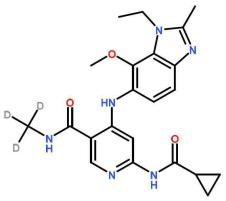
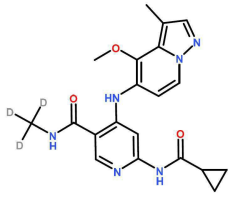
155		4-((6-브로모-9-메톡시-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-b]인다졸-8-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-메틸니코틴아미드	499.36
156		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((9-메톡시-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-b]인다졸-8-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드	420.46
157		4-((1-에틸-4-플루오로-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-(피리미딘-4-yl아미노)니코틴아미드	439.46
158		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((5-(2,2-디플루오로에틸)-7-플루오로-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	465.44
159		4-((7-클로로-1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	458.89

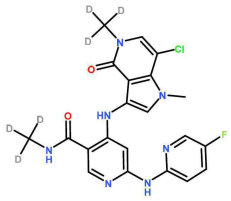
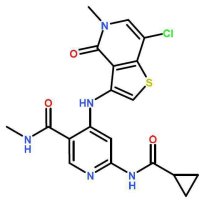
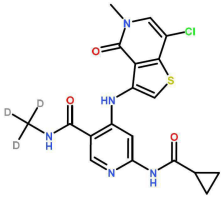
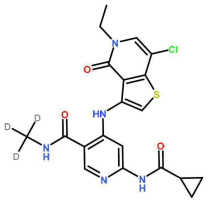
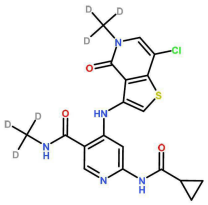
[4399]

160		4-((7-클로로-5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸- d3)니코틴아미드	472.92
161		4-((7-클로로-5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-((6-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	472.92
162		4-((7-클로로-5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-((4-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	472.92
163		4-((7-클로로-5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-((6-시아노피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	479.94
164		6-(시클로프로판카르보닐아미노)-4-[(3-에틸-4-메톡시-벤조트리아졸-5-일)아미노]-N-(트리듀테리오메틸)피리딘-3-카르복사미드	412.46

[4400]

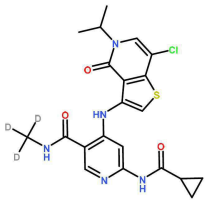
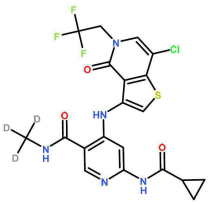
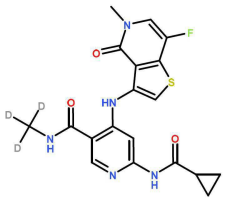
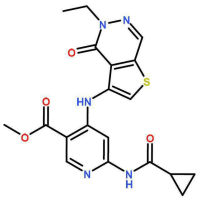
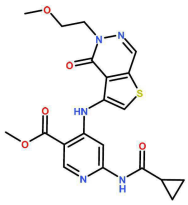
[4401]

165		4-((3-시아노-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	408.43
166		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((3-에틸-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	411.47
167		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다조l-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	411.47
168		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-2-메틸-1H-벤조[d]이미다조l-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	425.50
169		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((4-메톡시-3-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	397.44

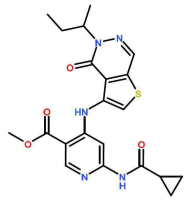
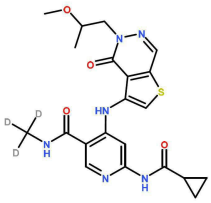
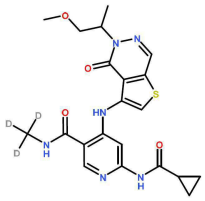
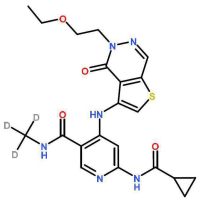
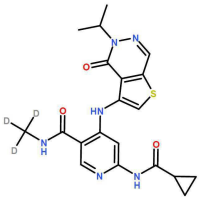
170		4-((7-클로로-1-메틸-5-(메틸-d3)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	461.91
171		4-((7-클로로-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-메틸니코틴아미드	431.90
172		4-((7-클로로-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	434.91
173		4-((7-클로로-5-에틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	448.94
174		4-((7-클로로-5-(메틸-d3)-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	437.93

[4402]

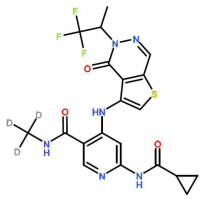
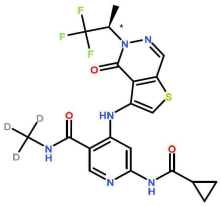
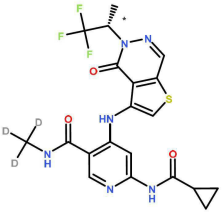
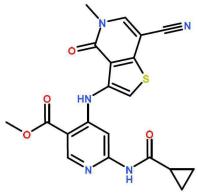
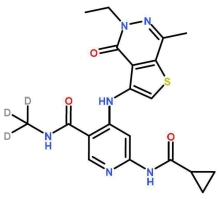
[4403]

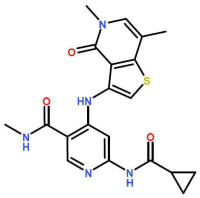
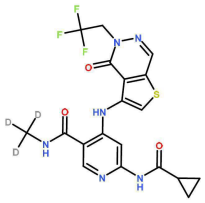
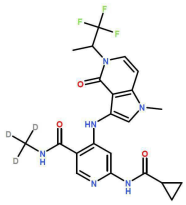
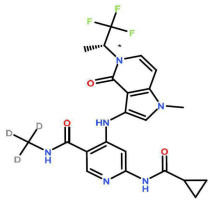
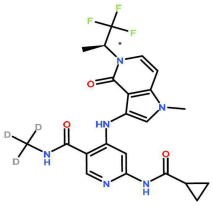
175		4-((7-클로로-5-이소프로필-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	462.97
176		4-((7-클로로-4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	502.91
177		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((7-플루오로-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	418.46
178		메틸 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((5-에틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)니코티네이트	413.45
179		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((5-(2-메톡시에틸)-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	443.48

[4404]

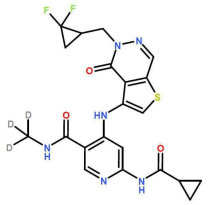
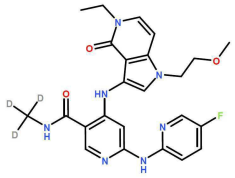
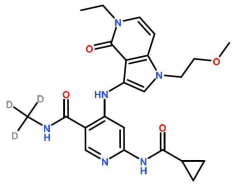
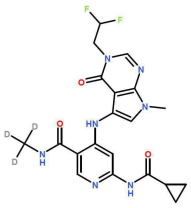
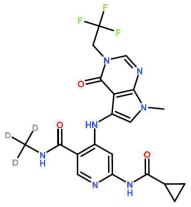
180		4-((5-(Sec-부틸)-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	441.50
181		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((5-(2-메톡시프로필)-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	459.54
182		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((5-(1-메톡시프로판-2-일)-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	459.54
183		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((5-(2-에톡시에틸)-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	459.54
184		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((5-이소프로필-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	429.51

[4405]

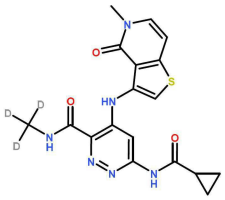
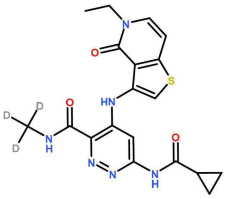
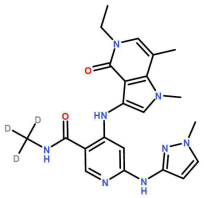
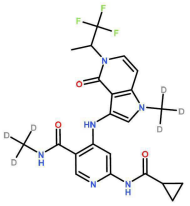
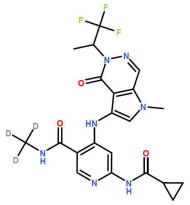
185		6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)-4-((4-옥소-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)니코틴아미드	483.48
185A		(R*)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)-4-((4-옥소-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)니코틴아미드	483.48
185B		(S*)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)-4-((4-옥소-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)니코틴아미드	483.48
186		메틸 4-((7-시아노-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)니코티네이트	423.44
187		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((5-에틸-7-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	429.51

188		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((5,7-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드	411.48
189		6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)-4-((4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)니코틴아미드	469.45
190		6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)-4-((1-메틸-4-옥소-5-(1,1,1-트리플루오프로판-2-일)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)니코틴아미드	479.47
190A		(R*)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)-4-((1-메틸-4-옥소-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)니코틴아미드	479.47
190B		(S*)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)-4-((1-메틸-4-옥소-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)니코틴아미드	479.47

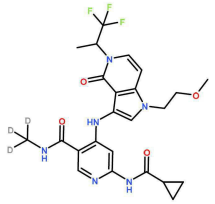
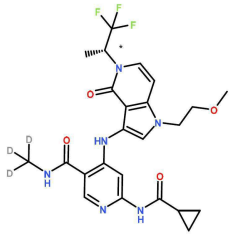
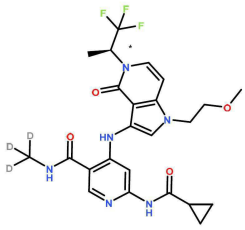
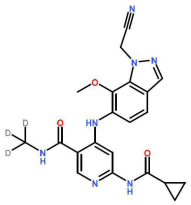
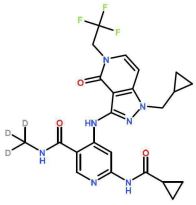
[4406]

191		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((5-((2,2-디플루오로시클로프로필)메틸)-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	477.50
192		4-((5-에틸-1-(2-메톡시에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	482.52
193		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((5-에틸-1-(2-메톡시에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	455.52
194		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((3-(2,2-디플루오로에틸)-7-메틸-4-옥소-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	448.44
195		6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)-4-((7-메틸-4-옥소-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)니코틴아미드 염산염	466.43

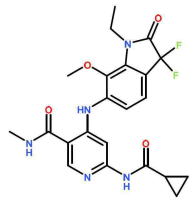
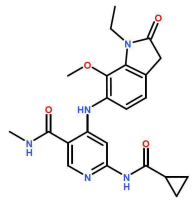
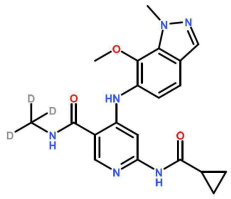
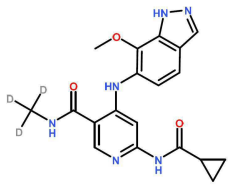
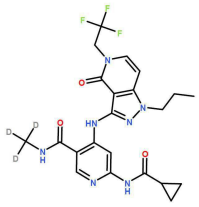
[4407]

196		6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)-4-((5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드	401.46
197		6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)-4-((5-에틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드	415.48
198		4-((5-에틸-1,7-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)니코틴아미드	437.51
199		6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)-4-((1-(메틸-d3)-4-옥소-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)니코틴아미드	482.49
200		6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)-4-((1-메틸-4-옥소-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,5-디히드로-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)니코틴아미드	480.46

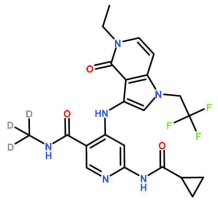
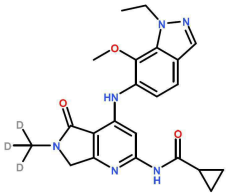
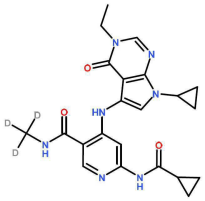
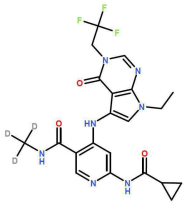
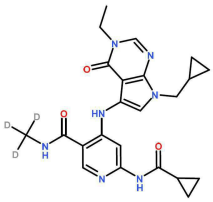
[4408]

201		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-(2-메톡시에틸)-4-옥소-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	523.52
201A		(R*)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-(2-메톡시에틸)-4-옥소-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	523.52
201B		(S*)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-(2-메톡시에틸)-4-옥소-5-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	523.52
202		4-((1-(시아노메틸)-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	422.45
203		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-(시클로프로필메틸)-4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	506.49

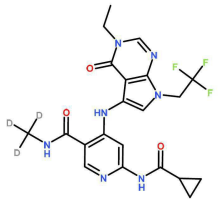
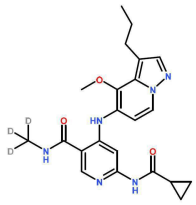
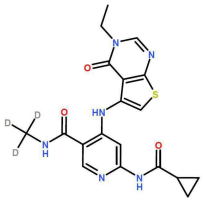
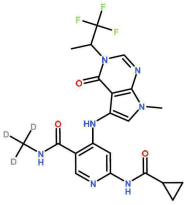
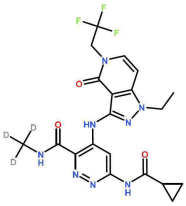
[4409]

204		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-에틸-3,3-디플루오로-7-메톡시-2-옥소인돌린-6-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드	459.45
205		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-2-옥소인돌린-6-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드	423.46
206		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((7-메톡시-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	397.44
207		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	383.42
208		6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)-4-((4-옥소-1-프로필-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)니코틴아미드	494.48

[4410]

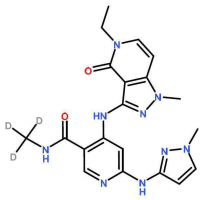
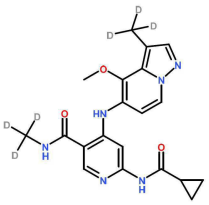
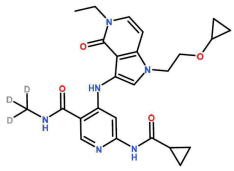
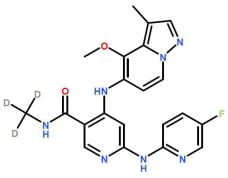
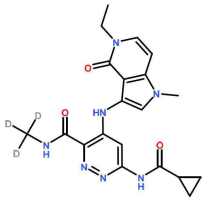
209		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((5-에틸-4-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	479.47
210		N-(4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-6-(메틸-d3)-5-옥소-6,7-디히드로-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-2-일)시클로프로판카르복사미드	423.48
211		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((7-시클로프로필-3-에틸-4-옥소-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	438.50
212		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((7-에틸-4-옥소-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	480.46
213		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((7-(시클로프로필메틸)-3-에틸-4-옥소-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	452.52

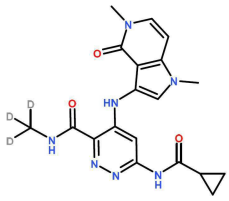
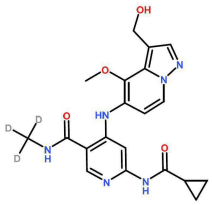
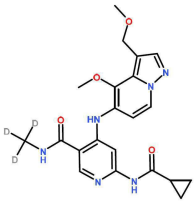
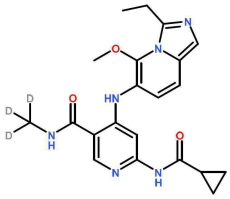
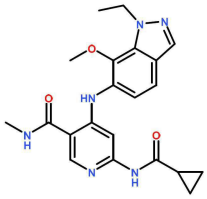
[4411]

214		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((3-에틸-4-옥소-7-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	480.46
215		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((4-메톡시-3-프로필피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	425.50
216		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((3-에틸-4-옥소-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	415.48
217		6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)-4-((7-메틸-4-옥소-3-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)니코틴아미드	480.46
218		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-에틸-4-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드	481.45

[4412]

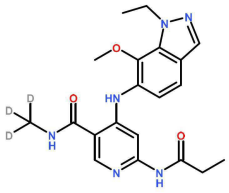
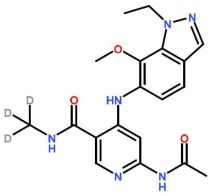
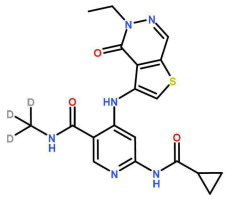
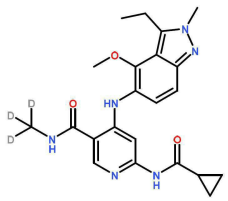
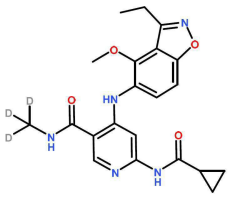
[4413]

219		4-((5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)니코틴아미드	424.47
220		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((4-메톡시-3-(메틸-d3)피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	400.46
221		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-(2-시클로프로폭시에틸)-5-에틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	481.56
222		6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-4-((4-메톡시-3-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	424.45
223		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((5-에틸-1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드	412.46

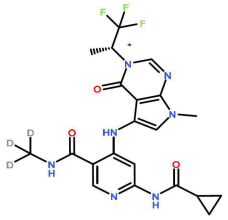
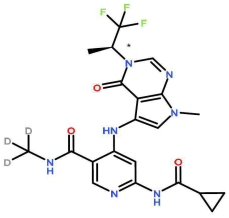
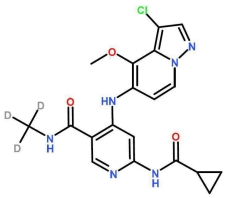
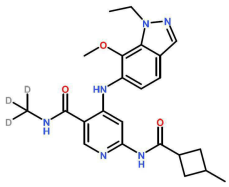
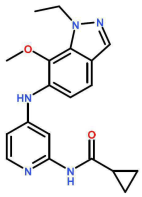
224		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드	398.43
225		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((3-(히드록시메틸)-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	413.44
226		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((4-메톡시-3-(메톡시메틸)피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	427.47
227		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((3-에틸-5-메톡시이미다조[1,5-a]피리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	411.47
228		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드	408.45

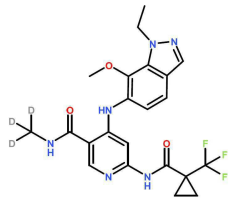
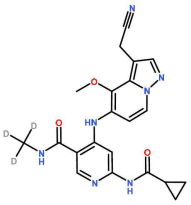
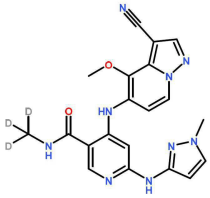
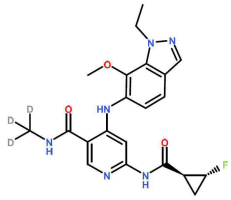
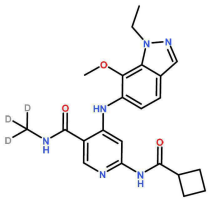
[4414]

[4415]

229		4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-프로피온아미도니코틴아미드	399.46
230		6-아세트아미도-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	385.43
231		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((5-에틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-d]피리다진-3-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	415.48
232		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((3-에틸-4-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	425.50
233		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((3-에틸-4-메톡시벤조[d]이소옥사졸-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	412.46

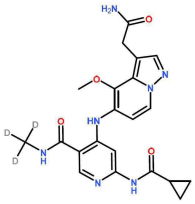
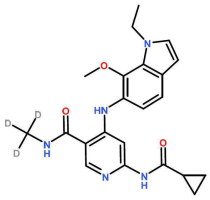
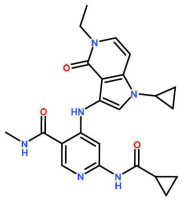
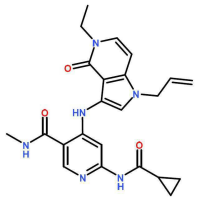
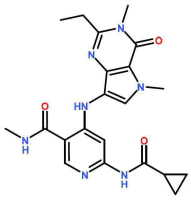
[4416]

234A		(R*)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)-4-((7-메틸-4-옥소-3-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)니코틴아미드	480.46
234B		(S*)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)-4-((7-메틸-4-옥소-3-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)니코틴아미드	480.46
235		4-((3-클로로-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	417.86
236		4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-(3-메틸시클로부탄-1-카르복사미도)니코틴아미드	439.52
237		N-(4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)피리딘-2-일)시클로프로판카르복사미드	351.40

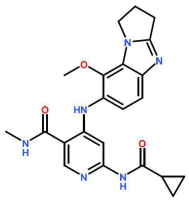
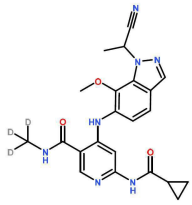
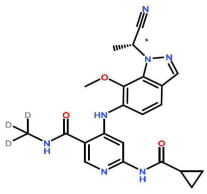
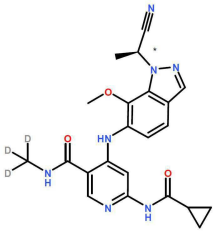
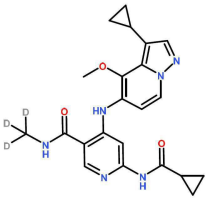
238		4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복사미도)니코틴아미드	479.47
239		4-((3-(시아노메틸)-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	422.45
240		4-((3-시아노-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)니코틴아미드	420.44
241		4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-6-((트랜스)-2-플루오로시클로프로판-1-카르복사미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	429.46
242		6-(시클로부탄카르복사미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	425.50

[4417]

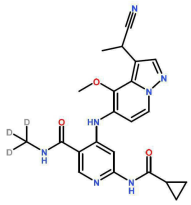
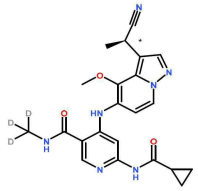
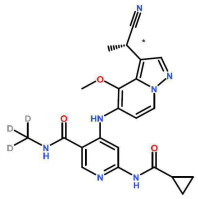
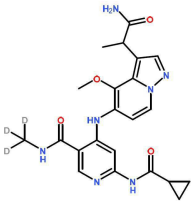
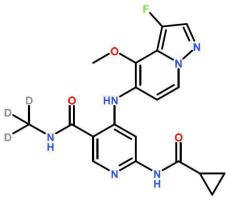
[4418]

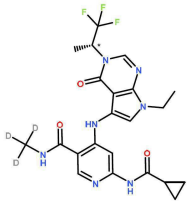
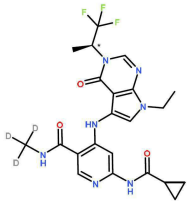
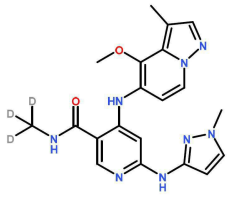
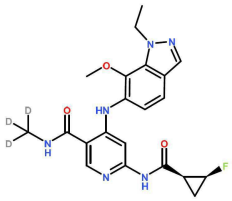
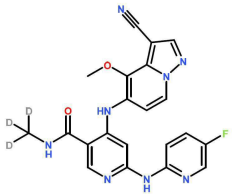
243		4-((3-(2-아미노-2-옥소에틸)-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	440.47
244		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인돌-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	410.48
245		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-시클로프로필-5-에틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드	434.49
246		4-((1-알릴-5-에틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-메틸니코틴아미드	434.49
247		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((2-에틸-3,5-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-3H-피롤로[3,2-d]피리미딘-7-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드	423.47

[4419]

248		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((8-메톡시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]피롤로[1,2-a]이미다조l-7-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드	420.46
249		4-((1-(1-시아노에틸)-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	436.48
249A		(R*)-4-((1-(1-시아노에틸)-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	436.48
249B		(S*)-4-((1-(1-시아노에틸)-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	436.48
250		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((3-시클로프로필-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	423.48

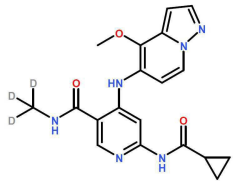
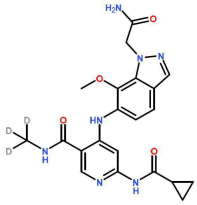
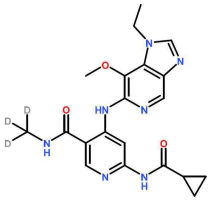
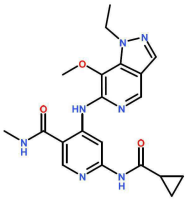
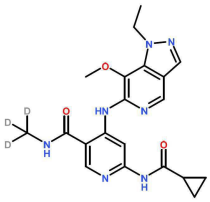
[4420]

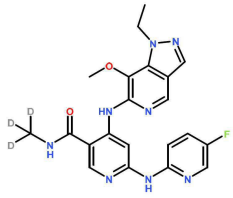
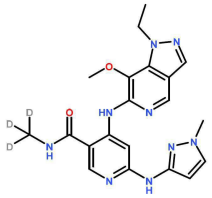
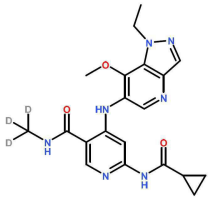
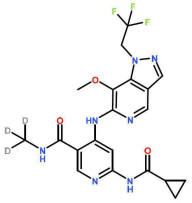
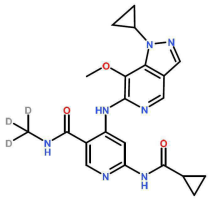
251		4-((3-(1-시아노에틸)-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	436.48
251A		(R*)-4-((3-(1-시아노에틸)-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	436.48
251B		(S*)-4-((3-(1-시아노에틸)-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	436.48
252		4-((3-(1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	454.50
253		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((3-플루오로-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	401.41

254A		(R*)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((7-에틸-4-옥소-3-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	494.48
254B		(S*)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((7-에틸-4-옥소-3-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	494.48
255		4-((4-메톡시-3-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)니코틴아미드	409.46
256		4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-6-((시스)-2-플루오로시클로프로판-1-카르복사미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	429.46
257		4-((3-시아노-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	435.43

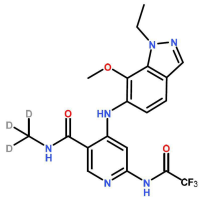
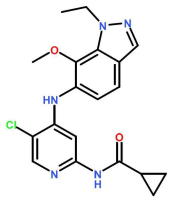
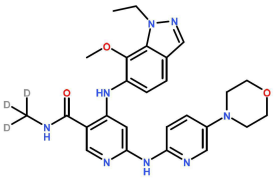
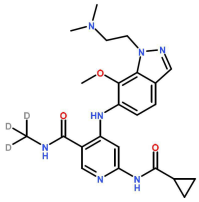
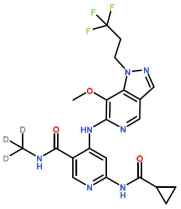
[4421]

[4422]

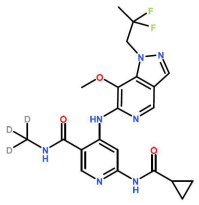
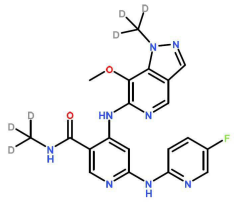
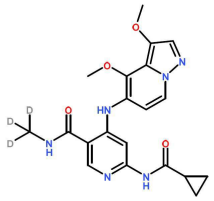
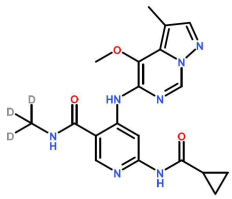
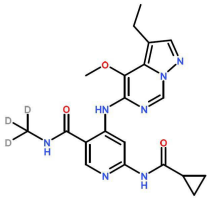
258		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	383.42
259		4-((1-(2-아미노-2-옥소에틸)-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	440.47
260		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	412.46
261		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드	409.44
262		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	412.46

263		4-((1-에틸-7-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	439.46
264		4-((1-에틸-7-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)니코틴아미드	424.47
265		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	412.46
266		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((7-메톡시-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	466.43
267		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-시클로프로필-7-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	424.47

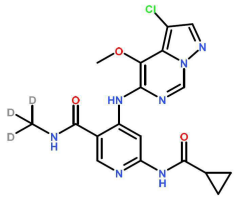
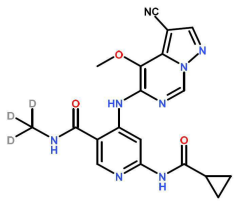
[4423]

271		4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)니코틴아미드	439.41
272		N-(5-클로로-4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)피리딘-2-일)시클로프로판카르복사미드	385.85
273		4-((1-에틸-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-((5-모르폴리노피리딘-2-일)아미노)니코틴아미드	505.59
274		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-(2-(디메틸아미노)에틸)-7-메톡시-1H-인다졸-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	454.54
275		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((7-메톡시-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	480.46

[4424]

276		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((1-(2,2-디플루오로프로필)-7-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	462.47
277		6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-4-((7-메톡시-1-(메틸-d3)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	428.45
278		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((3,4-디메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	413.44
279		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((4-메톡시-3-메틸피라졸로[1,5-c]피리미딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	398.43
280		6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((3-에틸-4-메톡시피라졸로[1,5-c]피리미딘-5-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	412.46

[4425]

281		4-((3-클로로-4-메톡시피라졸로[1,5-c]피리미딘-5-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	418.85
282		4-((3-시아노-4-메톡시피라졸로[1,5-c]피리미딘-5-일)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드	409.42

[4426]

[4427] **JAK1 및 TYK2의 JH2 도메인에 대한 결합 활성 테스트**

[4428] 화합물은 200x 탑 도스(top dose)를 위해 DMSO에서 제조된 다음, 추가 3개 지점에 대해 27배로 연속 희석된다. 에코 소스 플레이트에 8μL/웰을 추가하면, 에코는 분석 플레이트의 11개 지점에 대해 3배 연속 희석을 통해 75nL/웰을 추가한다. 고(high) 대조군 및 저(low) 대조군을 위한 75nL DMSO.

[4429] 분석 완충액에 JAK1-JH2 도메인 또는 TYK2-JH2 도메인 효소의 3X 작업(working) 용액(1.5nM)을 준비하고, 고 대조군이 포함된 분석 플레이트에 웰당 5μL의 효소 작업 솔루션을 첨가한다. 저 대조군을 위해서는 5μL/well 분석 완충액을 첨가한다. 그 다음, 1000rpm으로 스핀 다운하고 30초 동안 원심분리한다. 효소 시스템이 준비되면, Tb-항체 용액 5μL를 분석 플레이트의 각 웰에 첨가한다. 1000rpm으로 스핀 다운하고 30초 동안 원심분리한다. Tb-항체를 첨가한 후, 분석 플레이트에 추적자(tracer) 5μL도 첨가한다. 1000rpm으로 스핀 다운하고 30초 동안 원심분리한다. 먼저, 25℃에서 60분 동안 배양한 후, 밤새 4℃에서 플레이트를 계속 배양한다. FRET 모드에서 구상하여(envision) 읽기한다. 발광 값은 다중 라벨 판독기 인비전(PerkinElmer)에 의해 기록되었다. 다음 공식을 사용하여 비히클(DMSO) 처리된 대조군 웰에 대한 억제율을 계산하였다.

[4430] $$\text{억제 \%} = 100 - \frac{\text{RLU}_{\text{화합물}} - \text{RLU}_{\text{고 대조군}}}{\text{RLU}_{\text{고 대조군}} - \text{RLU}_{\text{저 대조군}}} \times 100\%$$

[4431] 여기서, RLU_화합물 = 테스트 화합물로 처리된 세포의 상대(relative) 광 단위

[4432] LU_저 대조군 = DMSO만을 갖는 매질의 상대 광 단위

[4433] RLU_고 대조군 = DMSO만으로 처리된 세포의 상대 광 단위

[4434] 용량-반응(억제 %) 곡선을 플롯팅하고, IC50 값(50% 성장 억제를 유발하는 농도)을 GraphPad 소프트웨어로 결정하였다. 테스트된 화합물의 IC50은 **표 2**에 도시되어 있다.

[4435] **표 2.** JH2 도메인 활성에 대한 IC50(nM)

[4436]

예	TYK2-JH2 (nM)	JAK1-JH2 (nM)	JAK1/TYK2 선택성
17	0.202	-	-
19	0.098	-	-
23	1.332	-	-
27	0.48	-	-

41(BMS986165)	0.133	0.631	4.7
44	0.286	9.888	34.6
53	0.293	-	-
57	5.215	-	-
68	0.4	-	-
97	4.381	>298.507	-
100	0.887	-	-
105	0.733	-	-
110	0.92	-	-
116	3.347	-	-
125	1.442	-	-
129	0.416	20.77	49.9
131	0.33	13.277	40.2
135	1.46	-	-
139	0.524	12.379	23.6
144	1.291	-	-
148	>298.5	-	-
149	62.806	-	-
150	1.872	-	-
151	0.46	13.128	28.5
152	0.171	10.705	62.6
153	0.455	15.118	33.2
154	1.191	-	-
157	0.357	25.195	70.6
158	0.948	-	-
165	0.278	18.625	67.0
166	0.154	13.598	88.3
168	2.15	-	-
169	0.31	8.763	28.3
173	0.817	-	-
190	4.033	-	-
190A	0.622	-	-

[4437]

192	3.365	-	-
193	1.414	-	-
194	0.756	-	-
203	0.173	18.462	106.7
205	1.305	-	-
206	0.623	10.963	17.6
207	0.407	-	-
208	0.248	34.737	140.1
209	0.158	11.19	70.8
211	0.71	-	-
212	0.601	-	-
213	0.25	-	-
214	0.557	-	-
215	0.532	-	-
216	0.525	-	-
217	1.313	-	-
218	0.343	-	-
219	2.862	-	-
225	0.868	15.215	17.5
226	1.456	56.517	38.8
227	7.528	-	-
228	0.288	6.484	22.5
229	1.68	105.035	62.5
230	3.009	58.702	19.5
231	0.979	-	-
232	1.576	-	-
234A	0.521	24.35	46.7
234B	5.784	244.248	42.2
235	0.262	6.744	25.7
236	0.969	43.773	45.2
239	0.188	5.412	28.8
240	0.260	5.071	19.5

[4438]

241	0.534	15.344	28.7
242	1.178	45.329	38.5
243	3.446	129.985	37.7
244	0.125	4.576	36.6
245	0.157	4.344	27.7
246	0.156	11.848	75.9
249	0.782	25.436	32.5
249A	0.715	17.979	25.15
249B	0.738	28.966	39.25
250	0.233	7.035	30.19
251	0.304	5.570	18.32
251A	1.034	97.230	94.03
251B	0.266	4.601	17.30
252	1.683	211.529	125.69
253	0.783	19.047	24.33
254A	0.868	44.101	50.81
254B	11.646	251.577	21.60
255	0.323	4.420	13.7
256	0.265	10.818	40.8
257	0.135	3.178	23.5
258	0.834	14.895	17.9
259	6.293	79.892	12.7
260	0.124	9.781	78.9
261	0.956	45.36	47.4
262	0.220	14.756	67.1
263	0.290	25.351	87.4
264	1.772	73.731	41.4
265	69.234	-	-
266	0.287	44.230	154
267	0.181	9.253	51.1
271	25.572	-	-

[4439]

272	137.846	-	-
273	0.166	2.678	16.1
274	34.415	-	-
275	0.449	27.023	60.2
276	0.253	110.323	436.1
277	1.107	61.383	55.5
278	0.385	9.626	25.0
279	0.330	-	-
280	0.180	-	-
281	0.250	-	-
282	0.270	-	-

[4440]

[4441] 결론: 상이한 스캐폴드를 갖는 대부분의 예시된 화합물은 BMS986165보다 JH2 JAK1 선택성에 비해 더 나은 JH2

TYK2를 갖는다.

[4442] **생화학적 분석**

[4443] JAK1, JAK2 및 TYK2 키나제 활성에 대한 테스트

[4444] JAK 활성은 반응 완충액 50mM HEPES, 0.01% Brij35, 10mM $MgCl_2$, 2mM DTT에서 미세유체 분석을 통해 결정되었다. FAM 표지된 펩티드 매질의 인산화를 Caliper EZ Reader II(Perkin Elmer)에서 모니터링하였다. 각 배치의 효소(Carna Biosciences)에 대한 분석 조건은 펩타이드 기질의 10% 전환율을 얻기 위해 최적화되었다.

[4445] 테스트 화합물을 DMSO에 10mM의 스톡 농도로 용해시켰다. 최고 농도가 5μM인 3배 연속 희석된 화합물을 JAK1, JAK2 또는 TYK2와 함께 주변 온도에서 10분 동안 사전 배양하였다. 분석 혼합물의 최종 DMSO 농도는 1%였다. FAM 표지된 펩타이드 기질(최종 농도 3μM)과 ATP(Km 농도 또는 1mM)를 순차적으로 첨가하여, 28℃에서 각각 90분(JAK), 15분(JAK2) 및 30분(TYK2) 동안 키나제 반응을 시작하였다. 50 mM EDTA를 첨가하여, 반응을 중단시켰다.

[4446] 효소가 없는 테스트 플레이트의 웰은 100% 억제로 정의되었다. 그리고, 화합물은 없지만 동등한 DMSO가 있는 웰은 억제 없음으로 정의되었다. 억제율은 다음 공식으로 계산되었다.

[4447] $$\text{억제 \%} = \frac{\text{전환\%_max} - \text{전환\%_sample}}{\text{전환\%_max} - \text{전환\%_min}} \times 100$$

[4448] 여기서,

[4449] 전환%_max = 화합물을 첨가하지 않은 포지티브 웰에서의 전환율

[4450] 전환%_sample = 테스트 화합물의 전환율

[4451] 전환%_ min = 효소를 첨가하지 않은 웰에서의 전환율

[4452] 용량-반응(억제 %) 곡선을 플롯팅하고, IC50 값을 GraphPad 소프트웨어로 결정하였다. 테스트된 화합물의 IC50 값은 표 3에 나열되어 있다.

[4453] **표 3.** 예시 화합물의 JAK1, JAK2 및 TYK2 IC50(nM) 값

[4454]

예	JAK1 (5 nM) (1 mM ATP)	JAK2 (0.125 nM) (1 mM ATP)	TYK2 (1 nM) (1 mM ATP)
10	>5000	>5000	>5000
14	>5000	>5000	>5000
17	>5000	>5000	>5000
18	>5000	>5000	>5000
19	>5000	>5000	>5000

20	>5000	173.25	>5000
21	-	-	>5000
22	>5000	>5000	>5000
24	-	-	>5000
27	>5000	>5000	>5000
33	>5000	>5000	>5000
35	>5000	>5000	>5000
39	>5000	>5000	>5000
41(BMS986165)	731.7	2477.0	117.7
44	>5000	>5000	>5000
165	>5000	>5000	>5000
202	>5000	>5000	>5000
261	>5000	>5000	>5000
262	>5000	>5000	>5000

[4455]

[4456] 결론: 다양한 스캐폴드를 가진 대부분의 예시된 화합물은 BMS986165보다 JAK1, JAK2 및 TYK2 키나제 억제에서 보다 우수한 선택성을 갖는다.

[4457] **항-증식 분석**

[4458] JAK 키나제 도메인과 융합된 Tel 단백질의 이량체화 도메인은 Ba/F3 세포에 영구적으로 형질도입되었으며, 이러한 세포의 증식은 IL-3 유도 없이 JAK 활성에 의존한다. 이러한 조작된 Ba/F3 세포(Ba/F3-FL-TYK2-P760L, Ba/F3-TEL-TYK2 및 Ba/F3-TEL-JAK2)를 사용하여, 세포 내 화합물의 JAK 억제 활성을 모니터링하였다. Ba/F3 세포를 10% 소태아 혈청이 함유된 RPMI-1640(Corning)에서 배양하였다. 세포를 백색 편평 바닥 96-웰 플레이트의 2000/웰로 시딩하였다. 웰 함유 배지만을 백그라운드 대조군으로 사용하였다. 24시간 성장 후, 세포를 화합물로 처리하였다. 테스트 화합물을 DMSO에 20mM의 스톡 농도로 용해시켰다. 최고 농도 20μM를 갖는 9가지 농도의 3배 연속 희석된 화합물을 각 웰에 첨가하였다. 최종 DMSO 농도는 0.1%였다. 화합물 처리 후, 세포는 37℃, 5% CO_2에서 72시간 동안 계속 성장하였다. 생존력은 셀-티터 글로(Cell-Titer Glo) 루시퍼라제 시약(Promega)을 사용하여 세포 ATP 결정으로 측정되었다. 발광 값은 다중 라벨 판독기 인비전(PerkinElmer)에 의해 기록되었다. 다음 공식을 사용하여 비히클(DMSO) 처리된 대조군 웰에 대한 억제율을 계산하였다.

[4459] $$\text{억제 \%} = 100 - \frac{\text{RLU_화합물} - \text{RLU_블랭크}}{\text{RLU_대조군} - \text{RLU_블랭크}} \times 100\%$$

[4460] 여기서,

[4461] RLU_화합물 = 테스트 화합물로 처리된 세포의 상대적인 광 단위

[4462] RLU_블랭크 = DMSO만 포함된 배지의 상대적인 광 단위

[4463] RLU_대조군 = DMSO로만 처리된 세포의 상대적 광 단위

[4464] 용량-반응(억제 %) 곡선을 플롯팅하고, IC50 값(50% 성장 억제를 유발하는 농도)을 GraphPad 소프트웨어로 결정하였다. 테스트된 화합물의 IC50은 표 4에 도시되어 있다.

[4465] **표 4.** 예시 화합물의 Ba/F3 세포 IC50 값

예	BaF3-FL-T2P760L (nM)	BaF3-TEL-JAK2 (nM)	BaF3-TEL-TYK2 (nM)
1	483.5	-	-
2	198.5	-	-
3	70.69	2298	5443
4	547.8	-	-
5	1354	-	-
6	897.4	-	-
7	8022	-	-
8	156.8	7473	>20000
9	740.3	-	-
10	54.45	3730	4028.5
11	123.6	-	-
12	416.2	-	-
13	6408	-	-
14	330.1	>20000	>20000
15	23.58	>20000	>20000
16	89.34	-	-
17	114.39	-	>10000
18	48.43	>20000	>20000
19	34.91	4960	>20000
20	78.04	1177	2530
21	77.48	-	-
22	861.2	-	-
23	62.92	-	>20000
24	1387	-	-
25	7824	-	-
26	>20000	-	-
27	50.91	-	>20000
28	65	>20000	>20000

[4466]

29	>20000	-	-
30	198.90	-	-
31	302.80	-	-
32	856.4	-	-
33	499.15	-	-
34	125.24	4346	7178
35	48.2	789	>20000
36	173.3	892.3	1964
37	988.3	-	-
38	830.5	-	-
39	88.11	-	-
40	18.17	-	>10000.0
42	38.78	-	-
43	85.19	-	-
44	56.19	-	-
45	160.2	-	-
46	371.85	-	-
47	180.4	-	-
48	3808	-	-
49	110.61	-	-
50	370.5	-	-
51	80.17	-	-
52	126.97	-	-
53	144.1	-	-
54	1093.15	-	-
55	626.8	-	-
56	285.4	-	-
57	>5000	-	-
58	>5000	-	-
59	1928	-	-
60	1406	-	-

[4467]

61	3510	-	-
62	1183	-	-
63	796.1	-	-
64	2039	-	-
65	171.7	-	-
66	42.12	-	-
67	44.44	-	-
68	42.1	-	-
69	79.89	-	-
70	30.01	-	-
71	48.71	-	-
72	248.8	-	-
73	7981	-	-
74	93.45	-	-
75	108.32	-	-
76	58.69	-	-
77	61.09	-	-
78	46.45	-	-
79	40.27	-	-
80	213.33	-	-
81	330.5	-	-
82	64.35	-	-
83	38.71	-	-
84	676.1	-	-
85	142.05	-	-
86	139.5	-	-
87	583.5	-	-
88	46.9	-	-
89	32.21	-	-
90	126.05	-	-
91	138	-	-

[4468]

92	300.4	-	-
93	97.02	-	-
94	293	-	-
95	53.15	-	-
96	350.75	-	-
97	1269	-	-
98	487.6	-	-
99	56.73	-	-
100	374.4	-	-
101	808.7	-	-
102	807.5	-	-
103	761	-	-
104	2419	-	-
105	145.95	-	-
106	205.7	-	-
107	2096	-	-
108	523.3	-	-
109	146.6	-	-
110	101.54	-	-
111	153.5	-	-
112	477.4	-	-
113	2387	-	-
114	1100	-	-
115	1099	-	-
116	102.1	-	-
117	249.2	-	-
118	1057	-	-
119	1506	-	-
120	1119	-	-
121	42.16	-	-
122	34.66	-	-

[4469]

123	100.4	-	-
124	34.82	-	-
125	31.86	-	-
126	521.65	-	-
127	377.9	-	-
128A	736.1	-	-
128B	1706	-	-
129	69.33	-	-
130	357.4	-	-
131	65.36	-	-
132	70.76	-	-
133	394.1	-	-
134	61.37	-	-
135	128.1	-	-
136	325.95	-	-
137	334.9	-	-
138	88.76	-	-
139	33.08	-	-
140	82.43	-	-
141	29.08	-	-
142	169.1	-	-
143	107.8	-	-
144	343.9	-	-
145	83.62	-	-
146	832.4	-	-
147	174.5	-	-
148	241.8	-	-
149	731.7	-	-
150	230.5	-	-
151	77.68	-	-
152	27.9	-	-

[4470]

153	71.33	-	-
154	145.1	-	-
155	901.6	-	-
156	2900	-	-
157	53.89	-	-
158	68.36	-	-
159	28.34	-	-
160	29.7	-	-
161	21.57	-	-
162	25.89	-	-
163	36.71	-	-
164	349.1	-	-
165	98.2	-	-
166	51.58	-	-
167	100.22	-	-
168	727.7	-	-
169	64.91	-	-
170	27.62	-	-
171	105.39	-	-
172	109.4	-	-
173	86.48	-	-
174	147	-	-
175	123.72	-	-
176	182.6	-	-
177	91	-	-
178	287.2	-	-
179	>5000.0	-	-
180	1353	-	-
181	1901	-	-
182	491.2	-	-
183	709.6	-	-

[4471]

184	188.5	-	-
185	427.7	-	-
185A	205.4	-	-
185B	912	-	-
186	308.8	-	-
187	441.7	-	-
188	267.2	-	-
189	246.53	-	-
190	78.28	-	-
190A	113.02	-	-
190B	327.1	-	-
191	1267	-	-
192	123.6	-	-
193	368.5	-	-
194	562.4	-	-
195	560.2	-	-
196	45.67	-	-
197	54.26	-	-
198	585	-	-
199	174.7	-	-
200	647.8	-	-
201	162.1	-	-
201A	240.7	-	-
201B	764.2	-	-
202	45.69	-	-
203	46.56	-	-
204	327	-	-
205	252.1	-	-
206	68.51	-	-
207	148.75	-	-
208	64.61	-	-

[4472]

209	52.57	-	-
210	>5000	-	-
211	174	-	-
212	243.8	-	-
213	74.55	-	-
214	216.8	-	-
215	159	-	-
216	180.9	-	-
217	204.9	-	-
218	68.57	-	-
219	1262	-	-
220	540.9	-	-
221	294.3	-	-
222	155.4	-	-
223	82.72	-	-
224	213.7	-	-
225	564.9	-	-
226	221	-	-
227	>5000	-	-
228	29.3	-	-
229	564.5	-	-
230	478.5	-	-
231	65.91	-	-
232	1698	-	-
233	3268	-	-
234A	96.17	-	-
234B	599	-	-
235	44.73	-	-
236	892.4	-	-
237	4071	-	-
238	>5000.0	-	-

[4473]

239	84.72	-	-
240	70.67	-	-
241	160.8	-	-
242	404.4	-	-
243	>5000.0	-	-
244	18.11	-	-
245	56.44	-	-
246	75.68	-	-
247	>5000	-	-
248	1424	-	-
249	357.3	-	-
249A	495.5	-	-
249B	342.4	-	-
250	159.6	-	-
251	117	-	-
251A	540.5	-	-
251B	102.9	-	-
252	>5000	-	-
253	231.6	-	-
254A	179.2	-	-
254B	933.6	-	-
255	116.4	-	-
256	69.52	-	-
257	39.72	-	-
258	204.70	-	-
259	>5000	-	-
260	142.7	-	-
261	113.2	-	-
262	41.56	-	-
263	41.69	-	-
264	278.1	-	-

[4474]

265	>5000.0	-	-
266	76.22	-	-
267	226.9	-	-
271	2607.0	-	-
272	4758.0	-	-
273	28.45	-	-
274	>5000.0	-	-
275	117.6	-	-
276	88.2	-	-
277	60.2	-	-
278	130.2	-	-
279	70.1	-	-
280	40.2	-	-
281	48.2	-	-
282	75.2	-	-

[4475]

[4476] **인간 PBMC 및 인간 전혈 테스트에서 STAT의 인산화 억제:**

[4477] 인간 PBMC 및 인간 전혈 분석에서 시험 품목(test article)의 억제 가능성을 유세포 분석법으로 평가하였다.

[4478] IFN-알파는 IFN 수용체에 결합하여 T 세포에서 JAK1 및 TYK2 키나제를 활성화한 다음, STAT1 및 STAT2의 인산화를 유도한다. 인산화된 STAT1은 핵으로 들어가서, IFN-감마의 전사 및 발현을 촉진한다. T 세포에서 TYK2i의 효능을 평가하기 위해, 새로 준비한 인간 PBMC 또는 새로 수집한 인간 전혈은 인큐베이터에서 20분 동안 특정 단위의 인간 IFN-알파(Universal Type I IFN(1MU), R&D, 11200-2)로 자극될 것이다. 자극 후, Phosflow™ Fix Buffer I(BD, 557870)으로 세포를 고정한 후, 원심분리(500g, 8분)를 통해 고정된 세포를 수집한다. 미리 냉각된 PBS로 세포를 한 번 세척한 다음, 얼음 위에서 45분 동안 차가운 Perm Buffer III 완충액(BD, 558050)으로 세포를 투과화한다(permeabilize). 원심분리(600g, 8분)로 세포를 수집하고 차가운 PBS로 두 번 세척하였다. 항-인간 CD3(FITC 마우스 항-인간 CD3, BD, 555332) 및 항-pSTAT1_Y701(Alexa Fluor 647 마우스 항-인간 CD3(pY701), BD, 612597) 항체로 세포를 착색하였다(stain). 유세포분석(CytoFlex S)으로 pSTAT1을 검출하고, FlowJo 및 GraphPad Prism 8 소프트웨어로 데이터를 분석하였다. 시험 품목의 IC50 값은 4-파라미터 로지스틱 방정식을 사용하여 결정되었다.

[4479] 예시적인 결과는 **표 5**에 요약되어 있다.

[4480] 표 5. pSTAT1 억제에 대한 IC50(nM)

예	hWB 에서의 pSTAT1 억제	hPBMC 에서의 pSTAT1 억제
44	218.94	14.89
71	823.4	79.46
83	1579	112.6
113	344.1	/
125	581	75.65
129	394.6	/
139	1181	23.31
151	1863	/
152	78.46	/
165	284.4	/
166	470.9	20.72
169	422.2	35.06
197	863.3	427.7
202	147.45	33.26
203	468.4	/

[4481]

213	376.2	107.3
223	375.8	43.35
224	425.8	/
228	244.6	/
231	14445	3513
234A	495.1	/
235	440.4	/
239	156.6	/
244	189.6	/
246	286.9	/
256	255.5	/
262	101.5	/
266	94.3	/

[4482]

[4483] 결론: 대부분의 예시된 화합물은 hWB 및 hPBMC 모두에서 적절한 pSTAT1 억제를 나타낸다.

[4484] ADME

[4485] **미소체 대사 안정성 분석**

[4486] 마이크로솜을 100mM 인산칼륨 완충액, pH 7.4, 1.0mM EDTA에서 37℃에서 5분동안 시험 화합물 또는 대조군 화합물과 함께 사전 인큐베이팅하였다. 반응은 시점당 30μL의 각각의 인큐베이션 혼합물에 15μL의 NADPH 재생(regenerating) 시스템을 첨가함으로써 개시되었다. 최종 인큐베이션 조건은 0.5mg/mL 마이크로솜 단백질, 1μM 시험 품목/양성 대조군, 2mM NADPH로 구성되었다. 0-분 샘플은 각각의 인큐베이션 혼합물의 30μL 분취량을 135μL 켄칭(quench) 시약에 첨가하여 단백질을 침전시킴으로써 준비되었다. 그 다음, NADPH 재생 시스템의 15μL 분취량을 첨가하였다. 5, 15, 30 및 45분에, 반응은 내부 표준을 함유하는 차가운 아세토니트릴 용액을 첨가함으로써 중지될 것이다. 모든 시점에서 채취한 샘플을 5000 x g에서 15분 동안 원심분리하였다. 50μL의 초순수(ultrapure water)를 미리 첨가한 96-웰 분석 플레이트에 50μL의 상청액을 취한 후, LC/MS/MS로 분석하였다.

[4487] 샘플 내의 시험 품목, 대조군 화합물의 농도는 LC/MS/MS 방법을 이용하여 측정하였다. 크로마토그램의 플로팅 및 피크 면적 적분은 분석가(AB Sciex)에 의해 수행되었다.

[4488] 대조군 화합물의 시험관 내 제거 상수(ke)를 결정할 때, 분석물/내부 표준 피크 면적 비율은 하기 방정식을 사용하여 잔여(remaining) 백분율(잔여 %)로 변환될 것이다.

[4489] $$\text{잔여 } \% = \frac{\text{각 시점에서 IS 에 대한 분석물의 피크 면적 비율}}{\text{t=0 에서 IS 에 대한 분석물의 피크 면적 비율}} \times 100\%$$

[4490] 마이크로솜의 CL_{int}는 공식: $CL_{int}(mic)=0.693/T_{1/2}/mL$당 마이크로솜 단백질 mg을 사용하여 계산되었다. 기울기는 잔류 화합물의 백분율과 시간의 자연 로그로 측정되었으며, T1/2는 하기 공식에 따라 계산되었다.

[4491] $$T_{1/2} = \frac{0.693}{-\text{기울기}}$$

[4492] 예시적인 결과는 **표 6**에 요약되어 있다.

[4493] **표 6**

예	인간 LM T1/2 (min)	인간 LM Clint (uL/min/mg)	쥐 LM T1/2 (min)	쥐 LM Clint (uL/min/mg)	개 LM T1/2 (min)	개 LM Clint (uL/min/mg)
10	39.22	88.35	25.33	136.77	127.83	27.11
11	18.73	74	45.29	30.6	/	/
12	53.72	25.8	84.51	16.4	/	/
14	58.83	23.56	13.68	101.31	215.39	6.43
16	49.91	27.77	11.02	125.8	163.75	8.46
17	27.07	127.99	16.56	209.23	73.56	47.1
19	776.98	4.46	79.45	43.61	48.7	71.15
20	261.33	13.26	75.84	45.69	34.29	101.05
21	215.84	6.42	187.19	7.4	51.68	26.82
23	17.3	80	38.7	35.8	64.8	21.4
28	563.29	2.46	96.83	14.31	290.27	4.77
33	132.02	26.25	158.72	21.83	238.37	14.54
35	163.24	21.23	54.3	63.81	> 186	< 18.6
42	116.77	11.87	31.58	43.9	11.89	116.56
43	144.7	9.58	28.6	48.46	45.05	30.77
44	71.54	19.38	12.54	110.54	20.74	66.85
45	26.69	51.92	12.59	110.07	158.27	8.76
47	30.7	45.2	17.3	80	55.4	25
49	96.25	14.4	42.78	32.4	>120	<11.5
52	172.16	8.05	44.99	30.8	124.67	11.12
58	>120	<11.5	>120	<11.5	>120	<11.5
66	213.74	6.48	202.6	6.84	59.88	23.15
67	183.9	7.54	29.26	47.36	43.49	31.87
68	214.94	6.45	29.42	47.12	121.14	11.44
69	>120	0	417.99	3.32	721.52	1.92
70	109.57	12.65	186.64	7.43	45.56	30.42
71	50.57	27.41	63.16	21.95	245.98	5.63
72	82.22	16.86	15.93	87.02	85.56	16.2
74	79.37	17.46	8.61	161.05	12.89	107.51
75	63.6	21.79	61.19	22.65	36.75	37.71
76	67.48	20.54	70.74	19.59	112.68	12.3
77	302.03	4.59	113.97	12.16	90.18	15.37
78	63.05	21.98	64.7	21.42	163.13	8.5
79	49.95	27.75	52.88	26.21	154.57	8.97
82	>120	<11.5	68.98	20.09	78.03	17.76
83	>120	<11.5	>120	<11.5	51.95	26.68
86	>120	<11.5	>120	<11.5	69.4	19.97

[4494]

95	>120	<11.5	>120	<11.5	>120	<11.5
96	82.95	16.71	/	/	/	/
98	42.52	32.59	12.11	114.44	37.2	37.26
99	38.55	89.89	19.15	180.96	104.69	33.1
100	91.58	28.55	47.67	49.49	> 186	< 18.6
105	248.51	5.58	30.18	45.92	133.25	10.4
110	28.39	48.82	18.98	73.03	86.9	15.95
121	10.24	135.33	12.08	114.73	69.6	19.91
123	26.21	52.98	25.02	55.62	84.76	18.73
129	34.65	40	15.86	87.4	28.52	48.6
131	14.59	95	12.76	108.6	21.06	65.8
132	57.8	24	/	/	/	/
139	59.75	23.28	/	/	/	
141	18.24	76	29.62	46.8	14.78	93.8
147	23.5	59	11.1	124	25.5	54.4
151	21.84	63.46	20.89	66.34	29.62	46.79
152	32.66	42.44	25.6	54.15	2.9	477.8
153	27.48	50.44	15.31	90.5	26.7	51.91
154	43.92	31.56	35.68	38.85	82.53	16.79
157	17.35	79.91	13.23	105.66	32.89	42.15
158	91.21	15.2	52.48	26.42	>186.4	<7.4
161	18.59	74.56	21.84	63.45	50.98	27.19
163	16.89	82.08	13.71	101.1	114.36	12.12
165	37.99	36.87	31.96	43.64	99.71	14.3
167	24	57.8	9.29	149	30.8	45
171	108.72	12.75	81.93	16.92	470.83	2.94
172	24.14	57.42	20.83	66.54	84.13	16.48
174	76.17	18.2	53.53	25.89	>120	<11.5
184	>120	<11.5	60.08	23.07	>120	<11.5
185	>120	<11.5	>120	<11.5	>120	<11.5
189	223.72	6.2	53.05	26.13	1207.19	1.15
190	20	69.28	29.88	46.39	94.03	14.74
191	>120	<11.5	106.14	13.06	>120	<11.5
192	51.65	26.84	19.1	72.58	63.43	21.85
193	128.7	10.8	25.79	53.75	123.45	11.23
195	34.65	40	157.5	8.8		
197	17.85	77.66	4.79	289.6	66.53	20.83
198	52.48	26.41	25.76	53.8	>120	<11.5
200	>120	<11.5	/	/	/	/
201	21.52	64.4	/	/	/	/
234A	56.99	24.32	39.27	35.30	126.70	10.94

[4495]

254A	60.16	23.04	35.15	39.43	297.21	4.66
257	145.71	9.51	68.51	20.23	153.85	9.01
259	315.7	4.39	295.11	4.70	150.03	9.24
263	47.47	29.19	33.93	40.85	14.26	97.19
264	114.63	12.09	90.04	15.39	82.01	16.90

[4496]

[4497] **간세포 대사 안정성 분석**

[4498] 냉동보존된 간세포 바이알을 액체질소 용기에서 꺼내어, 즉시 37°C 수조에 약 2분 동안 침지하였다. 녹은 얼음 펠릿을 예열된 해동 배지 50 mL가 담긴 튜브에 옮기고, 튜브를 가볍게 뒤집어 잘 섞은 후, 실온에서 500 rpm으로 3분 동안 원심분리하였다. 상청액을 버리고, 미리 예열된 인큐베이션 배지를 적절한 양으로 첨가하여 세포 펠렛을 재-현탁시켰다. 각 종의 세포 생존력을 트리판 블루 배제(Trypan Blue exclusion)를 사용하여 결정하였다. 서로 다른 시점에 대해 지정된 웰에 미리 예열된 2×투여 용액 50 μL를 첨가하였다. 그 다음, 50 μL의 세포 현탁액(2×10^6개 세포/mL)을 T15, T30, T60, T120의 해당 시점에 적절한 웰에 첨가하였다. 타이밍을 시작하고 플레이트를 37℃의 인큐베이터에 넣었다. T0 샘플의 경우, 내부 표준이 포함된 ACN 300 μL를 웰에 첨가하고

가볍게 혼합한 다음, 미리 예열된 간세포 용액 50 μL(2×10^6개 세포/mL)을 첨가하였다. 최종 인큐베이션에서 시험 화합물의 농도는 1 μM, 1.0×10^6개 세포/mL였다. 각각의 대응하는 시점에서, 내부 표준을 함유하는 300 μL 아세토니트릴을 첨가함으로써, 시험 및 대조군 화합물 반응 샘플을 중단시켰다. 모든 샘플 플레이트를 완전히 혼합하고 5000 x g에서 15분 동안 원심분리하였다. 시험용 및 양성 대조군용으로 상청액을 초순수로 1:1 비율로 희석하였다. 그 다음, LC-MS/MS 분석을 위해 제출되었다.

[4499] 분석물/내부 표준 피크 면적 비율은 하기 방정식을 사용하여 잔여 백분율로 변환되었다.

[4500] $$\text{잔여 } \% = \frac{\text{각 시점에서 IS 에 대한 분석물의 피크 면적 비율}}{\text{t=0 에서 IS 에 대한 분석물의 피크 면적 비율}} \times 100\%$$

[4501] 시험 화합물 및 대조군 화합물의 시험관 내 제거 상수(k)는 잔여 % 대 시간의 로그 선형 플롯으로 계산되었고, 이어서 반감기($T_{1/2}$), 시험관 내 간(hepatic) 고유 클리어런스(CL_{int}) 값의 추정치는 간세포 인큐베이션 중 매질 소실률로부터 계산되었다.

[4502] T1/2 = 0.693/k

[4503] $CL_{int(hep)}$ = k/mL당 백만 세포

[4504] $$T_{1/2} = \frac{0.693}{-\text{기울기}}$$

[4505] 예시적인 결과는 **표 7**에 요약되어 있다.

[4506] **표 7**

[4507]

예	인간 간세포 안정성 T1/2 (min)	인간 간세포 Clint(간 (mL/min/kg)	예	인간 간세포 안정성 T1/2 (min)	인간 간세포 Clint(간 (mL/min/kg))
41	>216.8	<17.8	**151**	193.69	9.1
44	89.4	43.1	**152**	>240	0
67	>240	<7.35	**157**	127.11	13.87
105	202.93	8.69	**165**	>240	<7.35
132	93.07	18.94	**166**	156.68	11.25
134	98.16	17.96	**169**	206.14	8.60
137	122.59	14.38	**197**	>240	<7.35
139	>240	<7.35	**262**	95.22	18.52

[4508] **평형 투석에 의한 혈장 단백질 결합**

[4509] 시험 화합물 모액(stock solution) 및 와파린 모액의 분취량을 혈장에 스파이크하여(spiked), 0.2 및 2 μM 시험 화합물 또는 2 μM 와파린의 이론적인 농도를 갖는 매트릭스 용액을 제공하였다. 스파이크된 혈장 용액 현탁액 50 μL을 즉시 96-웰 플레이트로 옮겨서, T=0 대조군 샘플로 사용하였다. 제조업체의 지침에 따라 투석 설정을 만들었다. 150 μL의 혈장 샘플을 갖는 세포를 로드하고, 동일한 부피의 투석 완충액(PBS)에 대해 투석하였다. 분석은 이중으로 수행되었다. 장치를 가스 투과성 뚜껑으로 덮고, 일정한 온도의 진탕 상자에서 37℃에서 100rpm으로 5시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션이 끝나면, 뚜껑을 제거하고 완충액와 혈장 용액 챔버 모두로부터 투석 후 샘플 피펫 50 μL을, 분석을 위해 분리된 96-웰 플레이트로 각각 이동시켰다. 완충액 샘플에 50 μL의 혈장 용액을 첨가하고, 수집된 혈장 용액 샘플에 동일한 부피의 PBS를 첨가하였다. 플레이트를 1000rpm에서 2분 동안 흔들고 적절한 내부 표준(IS)이 포함된 50% ACN/MeOH 600 μL를 첨가하여, 단백질을 침전시키고 화합물을 방출시켰다. 10분 동안 1000rpm에서 소용돌이를 발생시켰다. 4000rpm에서 10분간 원심분리시켰다. 그 다음, 분석을 위해 상청액 75 μL을 새로운 96-웰 플레이트로 옮겼다. 각 샘플에 150 μL의 증류수를 첨가하고, LC-MS/MS에 의한 분석을 위해 혼합하였다.

[4510] 화합물의 자유율(비결합(unbound) %), 결합율(결합(bound) %) 및 회수율(회수 %)은 다음과 같이 계산된다:

[4511] 비결합 % = (면적비$_{완충액\ 챔버}$ / 면적비$_{혈장\ 용액\ 챔버}$) × 100

[4512] 결합 % = 100 - 비결합 %

[4513] 회수 % = (면적비$_{완충액\ 챔버}$ + 면적비$_{혈장\ 용액\ 챔버}$) / (면적비$_{총\ 샘플}$) × 100

[4514] 잔여 % = 면적비$_{5hr}$ / 면적비$_{0hr}$ × 100

[4515] 예시적인 결과는 **표 8**에 요약되어 있다.

[4516] **표 8**

[4517]

예	결합 % (인간)	예	결합 % (인간)	예	결합 % (인간)
65	93.9	**139**	96.1	**234A**	87.7
19	96.2	**165**	89.3	**261**	91.5
52	95.9	**207**	96.1	**262**	87.6
53	71.4	**202**	88.7	-	-
158	96.1	**206**	93	-	-
44	93.2	**213**	97.5	-	-
134	95.1	**216**	95.9	-	-
129	96.6	**228**	96	-	-
131	95.4	**226**	87.4	-	-
96	82.9	**225**	65.4	-	-

[4518] **동역학적 용해도**

[4519] 8 μL의 레퍼런스 및 시험 화합물 모액(10mM/5mM)의 분취량을 792 μL의 100mM pH 7.4 인산염 완충액에 첨가하였다. 최종 DMSO 농도는 1%였다. 샘플 튜브를 실온에서 1000rpm으로 2시간 동안 진탕하였다. 샘플을 12000rpm에서 10분 동안 원심분리하여, 용해되지 않은 입자를 침전시켰다. 그리고 상청액을 새 튜브 또는 플레이트로 옮겼다. LC-MS/MS 분석을 위해, IS가 포함된 ACN 95 μL에 5 μL의 샘플(희석 없음, 10배 희석, 100배 희석)과 표준 곡선 샘플을 첨가하였다.

[4520] 예시적인 결과는 **표 9**에 요약되어 있다.

[4521] **표 9**

[4522]

시험 품목	시험 시스템	용해도(μM)
44	PBS (pH 7.4)	38.7
49	PBS (pH 7.4)	6.3
85	PBS (pH 7.4)	15.25
129	PBS (pH 7.4)	13.6
131	PBS (pH 7.4)	32.1
167	PBS (pH 7.4)	109
192	PBS (pH 7.4)	17.8
206	PBS (pH 7.4)	28.7
207	PBS (pH 7.4)	8.45
219	PBS (pH 7.4)	33.9
234A	PBS (pH 7.4)	29.9
249	PBS (pH 7.4)	47.35
261	PBS (pH 7.4)	58.05
262	PBS (pH 7.4)	17.65

[4523] 출원인의 개시내용은 도면을 참조하여 바람직한 실시예로 본 명세서에 설명되어 있으며, 도면에서 동일한 숫자는 동일하거나 유사한 구성요소를 나타낸다. 본 명세서 전반에 걸쳐 "일 실시예", "실시예" 또는 유사한 문구에 대한 참조는 해당 실시예와 관련하여 설명된 특정 특징, 구조 또는 특성이 본 발명의 적어도 하나의 실시예에 포함된다는 것을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전반에 걸쳐 "일 실시예에서", "실시예에서" 및 유사한 문구의 출현은 모두 동일한 실시예를 지칭할 수 있지만, 반드시 그런 것은 아니다.

[4524] 본 출원인의 개시내용에 설명된 특징, 구조 또는 특성은 하나 이상의 실시예에서 임의의 적절한 방식으로 결합될 수 있다. 본 명세서의 설명에서는, 본 발명의 실시예에 대한 완전한 이해를 제공하기 위해 다수의 특정 세부사항이 인용된다. 그러나, 관련 기술 분야의 당업자는 본 발명의 구성 및/또는 방법이 하나 이상의 특정 세부사항 없이, 또는 다른 방법, 구성요소, 재료 등을 사용하여 실시될 수 있음을 인식할 것이다. 다른 경우, 본 개시내용의 측면을 모호하게 하는 것을 피하기 위해, 널리 공지된 구조, 재료 또는 동작은 자세히 도시되거나 설명되지 않았다.

[4525] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 당업자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 기술된 것과 유사하거나 등가인 임의의 방법 및 재료가 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수도 있지만, 여기에는 바람직한 방법 및 재료가 기재되었다. 본 명세서에 인용된 방법은 개시된 특정 순서 이외에, 논리적으로 가능한 임의의 순서로 수행될 수 있다.

[4526] **참조에 의한 통합**

[4527] 특허, 특허 출원, 특허 공보, 저널, 책, 논문, 웹 콘텐츠와 같은 다른 문서에 대한 참조 및 인용이 본 개시내용에서 이루어졌다. 그러한 모든 문서는 모든 목적을 위해 그 전체 내용이 참조로 여기에 포함된다. 본 명세서에 참조로 포함되었다고 말하지만 기존의 정의, 설명 또는 본 명세서에 명시적으로 기재된 기타 공개 자료와 충돌하는 모든 자료 또는 그 일부는 포함된 자료와 본 발명의 공개 자료 사이에 충돌이 발생하지 않는 범위까지만 포함된다. 충돌이 있는 경우, 그러한 충돌은 본 발명의 개시내용을 바람직한 개시내용으로 우선시하여 해결될 것이다.

[4528] **등가물**

[4529] 대표적인 실시예는 본 발명을 예시하는 데 도움을 주기 위한 것이며, 본 발명의 범위를 제한하려는 의도가 없으며, 그렇게 해석되어서는 안 된다. 실제로, 본 명세서에 도시되고 기술된 것 이외에도, 본 발명의 다양한 변형 및 이의 많은 추가 실시예는 본 명세서에 포함된 실시예, 및 과학 및 특허 문헌에 대한 참조를 포함하여, 본 문헌의 전체 내용으로부터 당업자에게 명백해질 것이다. 실시예는 본 발명의 다양한 실시예 및 등가물을 실시하는 데 적용될 수 있는 중요한 추가 정보, 예시 및 안내를 포함하고 있다.