



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0058402
(43) 공개일자 2014년05월14일

<p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2013-7020834</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2012년01월06일 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2013년08월06일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2012/050187</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2012/093169 국제공개일자 2012년07월12일</p> <p>(30) 우선권주장 61/430,670 2011년01월07일 미국(US)</p>	<p>(71) 출원인 레오 파마 에이/에스 덴마크 데카-2750 발레롭 인두스트리파르켄 55</p> <p>(72) 발명자 쇼우 쇠렌 크리스티안 덴마크 데케이-2720 발레롭 인두스트리파르켄 55 레오 파마 에이/에스 내 그레베 다니엘 로드리게스 덴마크 데케이-2720 발레롭 인두스트리파르켄 55 레오 파마 에이/에스 내 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인 장훈</p>
---	---

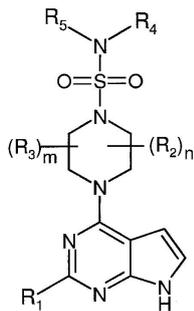
전체 청구항 수 : 총 51 항

(54) 발명의 명칭 **단백질 티로신 키나제 억제제로서의 신규한 설파미드 피페라진 유도체 및 이의 억제학적 용도**

(57) 요약

본 발명은, 예를 들어, 건선 아토피성 피부염, 주사비, 낭창, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, I형 당뇨병, 천식, 압, 자가면역성 갑상선 장애, 궤양성 대장염, 크론병, 알츠하이머병, 백혈병, 당뇨병망막병증 및 황반변성과 같은 눈 질환, 및 기타 자가면역성 질환 및 예를 들어, 장기 이식에서, 면역억제가 바람직할 수 있는 적응증을 포함하는 질환 및 이의 합병증을 예방, 치료 또는 개선시키기 위한 JAK 키나제 및 단백질 티로신 키나제 억제제로서 치료법에서 -단독으로 또는 하나 이상의 기타 억제학적 활성 화합물과 함께- 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물 및 이의 억제학적으로 허용되는 염, 프로드러, 수화물 또는 용매화물에 관한 것이다.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, m, n은 본원에 정의되어 있다.

(72) 발명자

닐센 시몬 펠베크

덴마크 데케이-2720 발레롭 인두스트리파르켄 55
레오 파마 에이/에스 내

엔센 옌스 비외른

덴마크 데케이-2720 발레롭 인두스트리파르켄 55
레오 파마 에이/에스 내

닥 케빈 네일

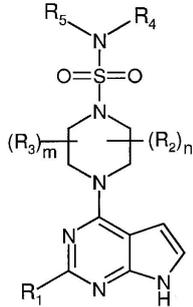
덴마크 데케이-2720 발레롭 인두스트리파르켄 55
레오 파마 에이/에스 내

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드럭, 수화물 또는 용매화물.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

m은 0, 1 또는 2이고;

n은 2 또는 4이고;

R₁은 수소, 할로젠, 시아노, -NH₂, -SO₂NH₂, -SONH₂ 및 -CONH₂로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나; 또는

R₁은 알킬-, 헤테로알킬-, 사이클로알킬-, 헤테로사이클릴-, R_{1a}O-, R_{1a}S-, (R_{1a})₂N-, R_{1b}-C(=O)N(R_{1c})-, R_{1b}O-C(=O)N(R_{1c})-, R_{1b}O-C(=O)-, (R_{1b})₂N-C(=O)N(R_{1c})-, R_{1b}-S(=O)₂N(R_{1c})- 및 (R_{1b})₂N-S(=O)₂N(R_{1c})-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 하나 이상의 R_{1d}로 임의로 치환될 수 있고;

R_{1a}는 수소가거나; 또는

R_{1a}는, 독립적으로, 각각의 발생시, 알킬-, 헤테로알킬-, 사이클로알킬- 및 헤테로사이클릴-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 하나 이상의 R_{1e}로 임의로 치환될 수 있거나; 또는

2개의 R_{1a}가 동일한 N에 결합되어 있는 경우, 이들은, 이들이 결합되어 있는 N 원자와 함께 헤테로사이클을 형성할 수 있고, 상기 헤테로사이클은 하나 이상의 R_{1e}로 임의로 치환될 수 있고;

R_{1b} 및 R_{1c}는, 독립적으로, 각각의 발생시, 수소, 알킬-, 헤테로알킬-, 사이클로알킬- 및 헤테로사이클릴-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 하나 이상의 R_{1e}로 임의로 치환될 수 있거나; 또는

2개의 R_{1b}가 동일한 N에 결합되어 있는 경우, 이들은, 이들이 결합되어 있는 N 원자와 함께 헤테로사이클을 형성할 수 있고, 상기 헤테로사이클은 하나 이상의 R_{1e}로 임의로 치환될 수 있고;

R_{1d} 및 R_{1e}는, 독립적으로, 각각의 발생시, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -SO₂NH₂, -CONH₂, (C₁-C₄)알킬-, 헤테로알킬-, (C₃-C₆)사이클로알킬-, 헤테로사이클릴-, R_{1f}O-, R_{1f}S-, (R_{1f})₂N-, R_{1f}O-C(=O)-, (R_{1f})₂N-C(=O)-, R_{1f}-C(=O)N(R_{1f})-, R_{1f}O-C(=O)N(R_{1f})-, (R_{1f})₂N-C(=O)N(R_{1f})-, R_{1f}-C(=O)O-, (R_{1f})₂N-C(=O)O-, (R_{1f})₂N-S(=O)₂- 및 R_{1f}-S(=O)₂N(R_{1f})-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R_{1f}는, 독립적으로, 각각의 발생시, 수소, 알킬-, 헤테로알킬-, 사이클로알킬- 및 헤테로사이클릴-로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나; 또는

2개의 R_{1f}가 동일한 N에 결합되어 있는 경우, 이들은, 이들이 결합되어 있는 N 원자와 함께 헤테로사이클을 형성할 수 있고;

R₂는, 독립적으로, 각각의 발생시, 공유 결합 또는 알킬- 또는 헤테로알킬- 그룹이고, 여기서, 임의의 2개의 R₂는 동일한 C 환 원자에 결합되고, 상기 C 환 원자와 함께 상기 2개의 R₂는 카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하고, 따라서 항상 스피로사이클릭 피페라진을 형성하고;

R₃은, 독립적으로, 각각의 발생시, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬-, 헤테로알킬-, 사이클로알킬-, 헤테로사이클릴-, R_{3a}O-, R_{3a}S-, (R_{3a})₂N-, R_{3a}-C(=O)-, R_{3a}O-C(=O)-, (R_{3a})₂N-C(=O)-, R_{3a}-C(=O)N(R_{3b})-, R_{3a}O-C(=O)N(R_{3b})-, R_{3a}-C(=O)O-, (R_{3a})₂N-C(=O)O-, R_{3a}-S(=O)-, R_{3a}-S(=O)₂-, (R_{3a})₂N-S(=O)₂- 및 R_{3a}-S(=O)₂N(R_{3b})-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R_{3a} 및 R_{3b}는, 독립적으로, 각각의 발생시, 수소, 알킬-, 헤테로알킬-, 사이클로알킬- 및 헤테로사이클릴-로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나; 또는

2개의 R_{3a}가 동일한 N에 결합되어 있는 경우, 이들은, 이들이 결합되어 있는 N 원자와 함께 헤테로사이클을 형성할 수 있고;

R₄ 및 R₅는, 독립적으로, 각각의 발생시, 알킬-, 헤테로알킬-, 알케닐-, 알키닐-, 사이클로알킬-, 사이클로알케닐-, 사이클로알키닐-, 헤테로사이클릴-, 사이클로알킬알킬-, 헤테로사이클릴알킬, 알킬사이클로알킬-, 알킬헤테로사이클릴-, 아릴-, 헤테로아릴-, 아릴알킬-, 아릴옥시알킬-, 헤테로아릴알킬-, 헤테로아릴옥시알킬-, R₆O-L-, R₆S-L-, (R₆)₂N-L-, R₆-C(=O)-L-, R₆O-C(=O)-L-, (R₆)₂N-C(=O)-L-, R₆-C(=O)N(R₆)-L-, R₆O-C(=O)N(R₆)-L-, (R₆)₂N-C(=O)N(R₆)-L-, R₆-C(=O)O-L-, (R₆)₂N-C(=O)O-L-, R₆-S(=O)₂-L-, (R₆)₂N-S(=O)₂-L-, R₆-S(=O)₂N(R₆)-L- 및 (R₆)₂N-S(=O)₂N(R₆)-L로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 하나 이상의 R₇로 임의로 치환될 수 있거나; 또는

R₄와 R₅는, 이들이 결합되어 있는 N 원자와 함께 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있고, 상기 헤테로사이클릭 환은 하나 이상의 R₇로 임의로 치환될 수 있거나; 또는

R₄ 및 R₅는 독립적으로 수소일 수 있고;

L은, 독립적으로, 각각의 발생시, 알킬-, 헤테로알킬-, 알케닐-, 알키닐-, 사이클로알킬-, 사이클로알케닐-, 사이클로알키닐-, 헤테로사이클릴-, 사이클로알킬알킬-, 헤테로사이클릴알킬, 알킬사이클로알킬-, 알킬헤테로사이클릴-, 아릴-, 헤테로아릴-, 아릴알킬-, 아릴옥시알킬-, 헤테로아릴알킬- 및 헤테로아릴옥시알킬-로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나; 또는

R₄ 또는 R₅이 R₆O-L-로부터 선택되는 경우, L은 또한 결합될 수 있고;

R₆은, 독립적으로, 각각의 발생시, 수소, 알킬-, 헤테로알킬-, 알케닐-, 알키닐-, 사이클로알킬-, 헤테로사이클릴-, 아릴-, 아릴알킬-, 헤테로아릴- 및 사이클로알킬알킬-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 할로젠, 시아노, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 옥소, -NH₂, -SO₂NH₂, -SONH₂, -CONH₂ 및 -O(C₁-C₄)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있거나; 또는

2개의 R₆이 동일한 N에 결합되어 있는 경우, 이들은, 이들이 결합되어 있는 N 원자와 함께 헤테로사이클을 형성할 수 있고, 상기 헤테로사이클은 할로젠, 시아노, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 옥소, -NH₂, -SO₂NH₂, -SONH₂ 및 -CONH₂로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

R₇은, 독립적으로, 각각의 발생시, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 옥소, -NH₂, -SO₂NH₂, -SONH₂, -CONH₂ 및 =CH₂로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나, 또는

R₇은 알킬-, 헤테로알킬-, 알케닐-, 알키닐-, 사이클로알킬-, 사이클로알케닐-, 사이클로알키닐-, 헤테로사이클릴-, 사이클로알킬알킬-, 헤테로사이클릴알킬, 알킬사이클로알킬-, 알킬헤테로사이클릴-, 아릴-, 헤테로아릴-, 아릴알킬-, 알콕시-, 아릴옥시알킬-, 헤테로아릴알킬-, 헤테로아릴옥시알킬-, R₈O-L-, R₈S-L-, (R₈)₂N-L-, R₈-C(=O)-L-, R₈O-C(=O)-L-, (R₈)₂N-C(=O)-L-, R₈-C(=O)N(R₈)-L-, R₈O-C(=O)N(R₈)-L-, (R₈)₂N-C(=O)N(R₈)-L-, R₈-

$C(=O)O-L-$, $(R_8)_2N-C(=O)O-L-$, $R_8-S(=O)_2-L-$, $(R_8)_2N-S(=O)_2-L-$, $R_8-S(=O)_2N(R_8)-L-$ 및 $(R_8)_2N-S(=O)_2N(R_8)-L-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 할로겐, 시아노, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 옥소, $-NH_2$, $-SO_2NH_2$, $-SONH_2$ 및 $-CONH_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

R_8 은, 독립적으로, 각각의 발생시, 수소, 알킬-, 헤테로알킬-, 알케닐-, 알키닐-, 사이클로알킬-, 헤테로사이클릴-, 사이클로알킬알킬-, 헤테로사이클릴알킬-, 아릴-, 아릴알킬-, 헤테로아릴- 및 헤테로아릴알킬-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 할로겐, 시아노, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 옥소, $-NH_2$, $-SO_2NH_2$, $-SONH_2$ 및 $-CONH_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있거나; 또는

2개의 R_8 이 동일한 N에 결합되어 있는 경우, 이들은, 이들이 결합되어 있는 N 원자와 함께 헤테로사이클을 형성할 수 있고, 상기 헤테로사이클은 할로겐, 시아노, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 옥소, $-NH_2$, $-SO_2NH_2$, $-SONH_2$ 및 $-CONH_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

단, R_1 이 수소이고, m 이 0이고, n 이 2이고, 2개의 R_2 가, 이들이 결합되어 있는 탄소원자와 함께 사이클로프로필 환을 형성하고, R_4 가 메틸인 경우, R_5 는 시아노에틸 또는 사이클로헥실로 이루어진 그룹으로부터 선택되지 않고;

단, R_1 이 수소이고, m 이 0이고, n 이 2이고, 2개의 R_2 가, 이들이 결합되어 있는 탄소원자와 함께 사이클로프로필 환을 형성하고, R_5 가 메틸인 경우, R_4 는 시아노에틸 또는 사이클로헥실로 이루어진 그룹으로부터 선택되지 않고;

단, R_1 이 수소이고, m 이 0이고, n 이 2이고, 2개의 R_2 가, 이들이 결합되어 있는 탄소원자와 함께 사이클로프로필 환을 형성하고, R_4 가 에틸인 경우, R_5 는 에틸이 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R_4 및 R_5 중 하나가 (C_1-C_2) 알킬-, 헤테로알킬-, (C_2-C_4) 알케닐-, (C_2-C_4) 알키닐-, (C_3-C_8) 사이클로알킬-, 사이클로알케닐-, 사이클로알키닐-, 헤테로사이클릴-, 사이클로알킬 (C_1-C_4) 알킬-, 헤테로사이클릴 (C_1-C_4) 알킬-, (C_1-C_4) 알킬 (C_3-C_8) 사이클로알킬-, (C_1-C_4) 알킬헤테로사이클릴-, 아릴-, 헤테로아릴-, 아릴 (C_1-C_4) 알킬-, 아릴옥시 (C_1-C_4) 알킬-, 헤테로아릴 (C_1-C_4) 알킬-, 헤테로아릴옥시 (C_1-C_4) 알킬-, R_6O-L- , R_6S-L- , $(R_6)_2N-L-$, $R_6-C(=O)-L-$, $R_6O-C(=O)-L-$, $(R_6)_2N-C(=O)-L-$, $R_6-C(=O)N(R_6)-L-$, $R_6O-C(=O)N(R_6)-L-$, $(R_6)_2N-C(=O)N(R_6)-L-$, $R_6-C(=O)O-L-$, $(R_6)_2N-C(=O)O-L-$, $R_6-S(=O)_2-L-$, $(R_6)_2N-S(=O)_2-L-$, $R_6-S(=O)_2N(R_6)-L-$ 및 $(R_6)_2N-S(=O)_2N(R_6)-L$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 하나 이상의 R_7 로 임의로 치환될 수 있고;

나머지 R_4 또는 R_5 가 (C_3-C_5) 알킬-, 헤테로알킬-, (C_2-C_4) 알케닐-, (C_2-C_4) 알키닐-, (C_3-C_5) 사이클로알킬-, 사이클로알케닐-, 사이클로알키닐-, 헤테로사이클릴-, 사이클로알킬 (C_1-C_4) 알킬-, 헤테로사이클릴 (C_1-C_4) 알킬-, (C_1-C_4) 알킬 (C_3-C_8) 사이클로알킬-, (C_1-C_4) 알킬헤테로사이클릴-, 아릴-, 헤테로아릴-, 아릴 (C_1-C_4) 알킬-, 아릴옥시 (C_1-C_4) 알킬-, 헤테로아릴 (C_1-C_4) 알킬-, 헤테로아릴옥시 (C_1-C_4) 알킬-, R_6O-L- , R_6S-L- , $(R_6)_2N-L-$, $R_6-C(=O)-L-$, $R_6O-C(=O)-L-$, $(R_6)_2N-C(=O)-L-$, $R_6-C(=O)N(R_6)-L-$, $R_6O-C(=O)N(R_6)-L-$, $(R_6)_2N-C(=O)N(R_6)-L-$, $R_6-C(=O)O-L-$, $(R_6)_2N-C(=O)O-L-$, $R_6-S(=O)_2-L-$, $(R_6)_2N-S(=O)_2-L-$, $R_6-S(=O)_2N(R_6)-L-$ 및 $(R_6)_2N-S(=O)_2N(R_6)-L$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 하나 이상의 R_7 로 임의로 치환될 수 있거나; 또는

R_4 와 R_5 는, 이들이 결합되어 있는 N 원자와 함께 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있고, 상기 헤테로사이클릭 환은 하나 이상의 R_7 로 임의로 치환될 수 있거나; 또는

R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소일 수 있는, 화합물

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, m이 0 또는 1인, 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, m이 0인, 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, n이 2인, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R₁이 수소, -NH₂, -SO₂NH₂, -SONH₂ 및 -CONH₂로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, R₁이 수소인, 화합물.

청구항 8

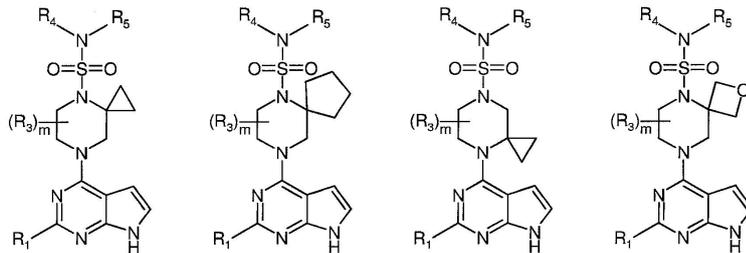
제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R₁이 (R_{1a})₂N-, R_{1b}-C(=O)N(R_{1c})-, R_{1b}O-C(=O)N(R_{1c})-, R_{1b}O-C(=O)-, (R_{1b})₂N-C(=O)N(R_{1c})-, R_{1b}-S(=O)₂N(R_{1c})- 및 (R_{1b})₂N-S(=O)₂N(R_{1c})-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 하나 이상의 R_{1d}로 임의로 치환될 수 있는, 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서, R_{1a}가 수소인, 화합물.

청구항 10

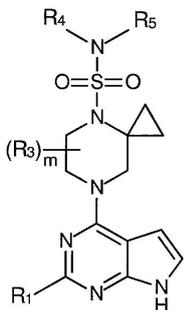
제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R₂가, 독립적으로, 각각의 발생시,



로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R₂가



인, 화합물.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서, m이 0이고, R₁이 수소인, 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제3항 및 제5항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R₃이, 독립적으로, 각각의 발생시, 시아노, 하이드록시, 옥소, (C₁-C₄)알킬-, 헤테로알킬- 및 R_{3a}O-로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 14

제1항 또는 제3항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R₄ 및 R₅가, 독립적으로, 각각의 발생시, (C₁-C₅)알킬-, 헤테로알킬-, (C₃-C₈)사이클로알킬-, 헤테로사이클릴-, (C₃-C₈)사이클로알킬(C₁-C₄)알킬-, 헤테로사이클릴(C₁-C₄)알킬-, (C₁-C₄)알킬(C₃-C₈)사이클로알킬-, (C₁-C₄)알킬헤테로사이클릴-, 아릴-, 헤테로아릴-, 아릴(C₁-C₄)알킬-, 아릴옥시(C₁-C₄)알킬-, 헤테로아릴(C₁-C₄)알킬-, 헤테로아릴옥시(C₁-C₄)알킬-, R₆O-L-, R₆S-L-, (R₆)₂N-L-, R₆O-C(=O)-L-, (R₆)₂N-C(=O)-L-, R₆-C(=O)N(R₆)-L-, R₆O-C(=O)N(R₆)-L-, (R₆)₂N-C(=O)N(R₆)-L-, R₆-C(=O)O-L-, (R₆)₂N-C(=O)O-L-, R₆-S(=O)₂-L-, (R₆)₂N-S(=O)₂-L-, R₆-S(=O)₂N(R₆)-L- 및 (R₆)₂N-S(=O)₂N(R₆)-L-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 하나 이상의 R₇로 임의로 치환될 수 있는, 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R₄ 및 R₅ 중의 적어도 하나가 헤테로알킬-, 헤테로사이클릴(C₁-C₄)알킬-, 아릴(C₁-C₄)알킬- 및 헤테로아릴(C₁-C₄)알킬-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서, 상기 헤테로알킬-, 헤테로사이클릴(C₁-C₄)알킬-, 아릴(C₁-C₄)알킬- 및 헤테로아릴(C₁-C₄)알킬-은 하나 이상의 R₇로 치환되는, 화합물.

청구항 16

제15항에 있어서, R₄ 및 R₅ 중의 적어도 하나가 벤질인, 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R₄ 및 R₅ 중의 적어도 하나가 R₆O-L-, R₆S-L-, (R₆)₂N-L-, R₆-C(=O)-L-, R₆O-C(=O)-L-, (R₆)₂N-C(=O)-L-, R₆-C(=O)N(R₆)-L-, R₆O-C(=O)N(R₆)-L-, (R₆)₂N-C(=O)N(R₆)-L-, R₆-C(=O)O-L-, (R₆)₂N-C(=O)O-L-, R₆-S(=O)₂-L-, (R₆)₂N-S(=O)₂-L-, R₆-S(=O)₂N(R₆)-L- 및 (R₆)₂N-S(=O)₂N(R₆)-L-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 하나 이상의 R₇로 임의로 치환될 수 있고; L이, 독립적으로, 각각의 발생시, 헤테로사이클릴-, 헤테로사이클릴(C₁-C₄)알킬-, (C₁-C₄)알킬헤테로사이클릴-, 아릴(C₁-C₄)알킬- 및 헤테로아릴(C₁-C₄)알킬-로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R₄ 및 R₅ 중의 하나가 디옥소티올라닐메틸, 디옥소티올라닐에틸, 디옥소티아닐메틸 및 디옥소티아닐에틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 19

제18항에 있어서, R₄ 및 R₅ 중의 하나가 디옥소티올라닐메틸인, 화합물

청구항 20

제18항에 있어서, R₄ 및 R₅ 중의 하나가 디옥소티아닐메틸인, 화합물.

청구항 21

제17항에 있어서, R_4 및 R_5 중의 적어도 하나가, 하나 이상의 R_7 로 임의로 치환될 수 있는 $R_6-C(=O)-L-$, $R_6-S(=O)_2-L-$ 또는 $(R_6)_2N-S(=O)_2-L-$ 로부터 선택되고; L 이 헤테로사이클릴-, 헤테로사이클릴(C_1-C_4)알킬-, (C_1-C_4)알킬헤테로사이클릴-, 아릴(C_1-C_4)알킬- 및 헤테로아릴(C_1-C_4)알킬-로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 22

제21항에 있어서, L 이 피페리디닐메틸, 피롤리디닐메틸, 벤질 및 아제티디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R_6 이 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필메틸, 하이드록시메틸, 하이드록시에틸, 시아노에틸, 시아노프로필로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, $R_6-C(=O)-L-$, $R_6-S(=O)_2-L-$ 및 $(R_6)_2N-S(=O)_2-L-$ 이 적어도 2개의 플루오로로 치환되는, 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R_4 및 R_5 중의 하나가 헤테로사이클릴(C_1-C_4)알킬 및 (C_3-C_6)사이클로알킬(C_1-C_4)알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서, 상기 헤테로사이클릴(C_1-C_4)알킬 및 (C_3-C_6)사이클로알킬(C_1-C_4)알킬은 2개 이상의 R_7 로 치환되고; 적어도 2개의 R_7 는 플루오로인, 화합물.

청구항 25

제24항에 있어서, R_4 및 R_5 중의 하나가 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로헥실메틸 및 피롤리디닐메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R_4 와 R_5 가, 이들이 결합되어 있는 N 원자와 함께 헤테로사이클릭 환을 형성하고, 상기 헤테로사이클릭 환은 하나 이상의 R_7 로 임의로 치환될 수 있는, 화합물.

청구항 27

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R_4 가 수소인, 화합물.

청구항 28

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R_5 가 수소인, 화합물.

청구항 29

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R_4 가 메틸인, 화합물.

청구항 30

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R_5 가 메틸인, 화합물.

청구항 31

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, L 이, 독립적으로, 각각의 발생시, (C_1-C_4)알킬-, 헤테로알킬-, (C_3-C_8)사이클로알킬-, 헤테로사이클릴-, (C_3-C_8)사이클로알킬(C_1-C_4)알킬-, 헤테로사이클릴(C_1-C_4)알킬-, 알킬(C_3-C_8)사이클로알킬-, (C_1-C_4)알킬헤테로사이클릴-, 아릴(C_1-C_4)알킬- 및 헤테로아릴(C_1-C_4)알킬-로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화합물

청구항 32

제1항 및 제3항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R₄ 및 R₅가 독립적으로, 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, 이소부틸, 이소아밀, 펜틸, 벤질, 부티닐, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 옥세타닐, 페닐, 페닐프로필, 펜에틸, 피리딜메틸, 사이클로프로필메틸, 사이클로프로필에틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로펜틸에틸, 사이클로펜틸프로필, 사이클로헥실메틸, 사이클로헥실에틸, 쿠바닐메틸, 테트라하이드로푸라닐메틸, 테트라하이드로피라닐메틸, 모르폴리닐에틸, 디옥소티올라닐메틸, 디옥소티올라닐에틸, 디옥소티아닐, 디옥소티아닐메틸, 디옥소티아닐에틸, 아제티디닐, 피롤리디닐메틸, 피페리디닐메틸, 피라졸릴메틸, 피라졸릴에틸, 피롤릴에틸, 이속사졸릴메틸, 이속사졸릴에틸, 이미다졸릴에틸, R₆O-C(=O)-L-, R₆-C(=O)N(R₆)-L-, R₆O-L-, (R₆)₂N-C(=O)-L-, (R₆)₂N-L-, (R₆)₂N-S(=O)₂-L-, R₆-S(=O)₂-L-, R₆-C(=O)-L-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 하나 이상의 R₇로 임의로 치환될 수 있고; L이 메틸, 에틸, 프로필, 푸라닐메틸, 벤질, 아제티디닐, 피롤리디닐메틸, 피페리디닐메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R₆이 독립적으로, 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소부틸, 3급-부틸, 페닐, 벤질, 트리플루오로메틸, 사이클로프로필메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각의 R₆은 할로젠, 시아노, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 옥소, -NH₂, -SO₂NH₂, -SONH₂ 및 -CONH₂, -O(C₁-C₄)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있는, 화합물.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, R₇이, 독립적으로, 각각의 발생시, 플루오로, 클로로, 시아노, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 옥소, -NH₂, -SO₂NH₂, -SONH₂, -CONH₂ 및 =CH₂로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화합물

청구항 34

제1항 내지 제22항 및 제25항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, R₇이 (C₁-C₄)알킬-, 헤테로알킬-, (C₂-C₄)알킬닐-, (C₃-C₈)사이클로알킬-, 헤테로사이클릴-, (C₃-C₈)사이클로알킬(C₁-C₄)알킬-, 헤테로사이클릴(C₁-C₄)알킬-, (C₁-C₄)알킬(C₃-C₈)사이클로알킬-, (C₁-C₄)알킬헤테로사이클릴-, 아릴(C₁-C₄)알킬-, R₈O-, R₈S-, (R₈)₂N-, R₈O-C(=O)-, (R₈)₂N-C(=O)-, R₈-C(=O)N(R₈)-, R₈O-C(=O)N(R₈)-, (R₈)₂N-C(=O)N(R₈)-, R₈-C(=O)O-, (R₈)₂N-C(=O)O-, R₈-S(=O)₂-, (R₈)₂N-S(=O)₂-, R₈-S(=O)₂N(R₈)- 및 (R₈)₂N-S(=O)₂N(R₈)-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 할로젠, 시아노, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 옥소, -NH₂, -SO₂NH₂, -SONH₂ 및 -CONH₂로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있는, 화합물.

청구항 35

제34항에 있어서,
R₇이 메틸, 3급-부틸, 페닐, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 모르폴리닐, 디옥소티올라닐, 디옥소티아닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피롤릴, 피리딜, 이미다졸릴, 벤질, R₈O-C(=O)-, R₈O-, (R₈)₂N-C(=O)- 및 (R₈)₂N-으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 플루오로, 클로로, 시아노, 하이드록시, 트리플루오로메틸 및 옥소로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;
R₈이 메틸, 에틸 및 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 36

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, R₈이, 독립적으로, 각각의 발생시, 수소, (C₁-C₄)알킬-, 헤테로알킬-, (C₃-C₆)사이클로알킬-, 헤테로사이클릴-, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₄)알킬-, 헤테로사이클릴(C₁-C₄)알킬-, 아릴-, 아릴(C₁-C₄)알킬-, 헤테로아릴- 및 헤테로아릴(C₁-C₄)알킬-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 할로

겐, 시아노, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 옥소, -NH₂, -SO₂NH₂, -SONH₂ 및 -CONH₂로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있는, 화합물.

청구항 37

제1항 내지 제 36항 중 어느 한 항에 있어서, 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화합물:

- 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 아마이드,
- 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 메틸아מיד,
- 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 펜에틸-아מיד,
- 4-[4-(이미다졸-1-설폰닐)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-7-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘,
- N-메틸-N-(피롤리딘-3-일메틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아מיד,
- 포름산 염으로서의 N-메틸-N-(4-피페리딜메틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아מיד,
- 포름산 염으로서의 N-메틸-N-(3-피페리딜메틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아מיד,
- 포름산 염으로서의 N-[[(2S)-4,4-디플루오로피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아מיד,
- N-사이클로부틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아מיד,
- N-[(1,1-디옥소티올란-3-일)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
- N-[(1,1-디옥소티안-4-일)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아מיד,
- N-(2-시아노에틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아מיד,
- N-(옥세탄-3-일)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아מיד,
- N-벤질옥시-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아מיד,
- (NZ)-N-[(4-메톡시페닐)메틸렌]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아מיד,
- N-(아제티딘-3-일)-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아מיד,
- N-메틸-N-[[(2R)-피롤리딘-2-일]메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아מיד,
- 포름산 염으로서의 N-메틸-N-[[(2S)-피롤리딘-2-일]메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아מיד,
- 3급-부틸 N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설폰닐]카바메이트,
- 4-{4-[펜에틸-(3-페닐-프로필)-설파모일]-4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-7-일}-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카복실산 3급-부틸 에스테르,
- 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 사이클로프로필메틸-펜에틸-아מיד,
- 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 사이클로부틸메틸-펜에틸-아מיד,
- 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 (2-옥소-부틸)-펜에틸-아מיד,
- 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 (3-하이드록시-프로필)-펜에틸-아미드,
- 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 이소부틸-펜에틸-아מיד,
- 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 펜에틸-프로필-아מיד,

- 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 사이클로헥실메틸-펜에틸-아미드,
- 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 디펜에틸아미드,
- 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 시아노메틸-펜에틸-아미드,
- 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 (4-시아노-부틸)-펜에틸-아미드,
- 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 펜에틸-(테트라하이드로-피란-2-일메틸)-아미드,
- 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 (2-메톡시-에틸)-펜에틸-아미드,
- 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 부트-2-이닐-펜에틸-아미드,
- 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 펜에틸-(2-피라졸-1-일-에틸)-아미드,
- 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 (2-하이드록시-에틸)-펜에틸-아미드,
- {펜에틸-[7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰닐]-아미노}-아세트산 에틸 에스테르,
- 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 [2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-펜에틸-아미드,
- 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 [2-(3-플루오로-페닐)-에틸]-펜에틸-아미드,
- N-벤질-2-{펜에틸-[7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰닐]-아미노}-아세트아미드,
- 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 메틸-(3-페닐-프로필)-아미드,
- 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 (2-사이클로헥실-에틸)-메틸-아미드,
- 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 메틸-(2-옥소-2-페닐-에틸)-아미드,
- 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 (3-시아노-벤질)-메틸-아미드,
- 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 (2-시아노-벤질)-메틸-아미드,
- 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 사이클로헥실메틸-메틸-아미드,
- 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 [2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-메틸-아미드,
- 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 [2-(3-플루오로-페닐)-에틸]-메틸-아미드,
- 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 메틸-(2-피롤-1-일-에틸)-아미드,
- 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 메틸-(3-메틸-부틸)-아미드,
- 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 메틸-피리딘-2-일메틸-아미드,
- 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 [3-(4-시아노-페닐)-프로필]-메틸-아미드,
- 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 [3-(3-시아노-페닐)-프로필]-메틸-아미드,
- 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 메틸-(2-페녹시-에틸)-아미드,
- 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 [2-(3,5-디메틸-이소사졸-4-일)-에틸]-메틸-아미드,

7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 (3-시아노-프로필)-벤제틸-아미드,
 {메틸-[7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰닐]-아미노}-아세트산 메틸 에스테르,
 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 (3-시아노-프로필)-메틸-아미드,
 N,N-디메틸-2-{메틸-[7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-4-설폰닐]-아미노}-아세트아미드,
 N-(사이클로프로필메틸)-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
 N-(사이클로부틸메틸)-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
 N-사이클로헥틸-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
 N-[(4,4-디플루오로사이클로헥실)메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
 N-메틸-N-(2-페닐프로필)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
 N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-(테트라하이드로피란-2-일메틸)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
 N-[[5-(디메틸설파모일)-2-푸릴]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
 N-메틸-N-(2-피라졸-1-일에틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
 N-메틸-N-[(3-메틸이속사졸-5-일)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
 N-(이속사졸-5-일메틸)-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
 N-[2-(4-클로로페녹시)에틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
 N-[2-(2-시아노페녹시)에틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
 N-[2-(3-시아노페녹시)에틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
 N-[2-(4-시아노페녹시)에틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
 N-(사이클로헥틸메틸)-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
 N-(2-사이클로헥틸에틸)-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
 N-[2-(1,1-디옥소티올란-3-일)에틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
 N-[(1,1-디옥소티안-3-일)메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
 N-[(2-플루오로페닐)메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
 N-[(3-플루오로페닐)메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
 N-[(4-플루오로페닐)메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,

- N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-[[4-(트리플루오로메톡시)페닐]메틸]-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
- N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-[[4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
- N-(2-사이클로프로필에틸)-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
- N-메틸-N-[(4-메틸설폰닐페닐)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
- N-[(4-3급-부틸사이클로헥실)메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
- N-[(3,3-디플루오로사이클로부틸)메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
- N-[(2,2-디플루오로사이클로프로필)메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
- N-메틸-N-[(4-메틸펜사이클로헥실)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
- N-메틸-N-[(3-옥소사이클로부틸)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
- N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
- N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-[(3-설파모일페닐)메틸]-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
- N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-[(4-설파모일페닐)메틸]-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
- N-[[1-(디플루오로메틸)-3H-피라졸-3-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
- N-[[1-(2,2-디플루오로에틸)-3H-피라졸-3-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
- 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 (4-시아노-벤질)-메틸-아미드,
- 4-[4-(피페리딘-1-설폰닐)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-7-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘,
- 1-[7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰닐]-피페리딘-4-카보니트릴,
- 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 메틸-페닐-아미드,
- 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 (2-시아노-에틸)-사이클로프로필-아미드,
- 1-[7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰닐]-피페리딘-3-카보니트릴,
- 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 [2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-메틸-아미드,
- 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 벤질-메틸-아미드,
- 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 디메틸아미드,
- 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 이소프로필아미드,

7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 펜에틸-(3-페닐-프로필)-아미드,
 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 (2-하이드록시-에틸)-아미드,
 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 비스-(2-하이드록시-에틸)-아미드,
 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 (3-시아노-프로필)-아미드,
 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 비스-(3-시아노-프로필)-아미드,
 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 (3-시아노-프로필)-(3-페닐-프로필)-아미드,
 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 메틸-펜에틸-아미드,
 N-이소프로필-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
 N-에틸-N-이소프로필-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
 N-(시아노메틸)-N-이소프로필-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
 N-(2-하이드록시에틸)-N-이소프로필-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
 N-사이클로부틸-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
 N-사이클로부틸-N-에틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
 N-(시아노메틸)-N-사이클로부틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
 N-사이클로부틸-N-(2-하이드록시에틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
 N-(3-시아노프로필)-N-사이클로부틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
 N-사이클로부틸-N-(2-메톡시에틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
 N-사이클로부틸-N-(2-이미다졸-1-일에틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
 N-사이클로부틸-N-[3-(디메틸아미노)프로필]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
 N-사이클로부틸-N-(2-모르폴리노에틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
 N-(1-시아노에틸)-N-사이클로부틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
 N-(시아노메틸)-N-(2-하이드록시에틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
 N-(2-하이드록시에틸)-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
 N-(3-시아노프로필)-N-(2-하이드록시에틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
 N-(2-하이드록시에틸)-N-(2-페녹시에틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
 N-메틸-N-(옥세탄-3-일)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
 N-(시아노메틸)-N-(옥세탄-3-일)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,

N-(3-시아노프로필)-N-(옥세탄-3-일)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포아미드,

N-(옥세탄-3-일)-N-(2-페녹시에틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포아미드,

N-(2-하이드록시에틸)-N-(옥세탄-3-일)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포아미드,

N-(1-시아노에틸)-N-(옥세탄-3-일)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포아미드,

N-메틸-N-[(1-프로필설포닐피롤리딘-3-일)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포아미드,

N-메틸-N-[(1-메틸설포닐피롤리딘-3-일)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포아미드,

N-[[1-(2-메톡시에틸설포닐)피롤리딘-3-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포아미드,

N-[[1-(3-시아노프로필설포닐)피롤리딘-3-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포아미드,

N-[[1-(사이클로프로필메틸설포닐)피롤리딘-3-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포아미드,

N-[[1-(3-하이드록시프로파노일)피롤리딘-3-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포아미드,

N-[[1-(3-하이드록시부타노일)피롤리딘-3-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포아미드,

N-메틸-N-[(1-프로파노일피롤리딘-3-일)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포아미드,

N-[[1-(3-시아노프로파노일)피롤리딘-3-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포아미드,

N-[[1-(2,3-디하이드록시프로파노일)피롤리딘-3-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포아미드,

N-[(1-포르틸피롤리딘-3-일)메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포아미드,

3,3,3-트리플루오로-N-메틸-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설포닐]프로판아미드,

4,4-디플루오로-N-메틸-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설포닐]사이클로헥산카복사미드,

4,4,4-트리플루오로-N-메틸-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설포닐]부탄아미드,

N-메틸-1,1-디옥소-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설포닐]티올란-3-카복사미드,

2-(1,1-디옥소티안-4-일)-N-메틸-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설포닐]아세트아미드,

3-(1,1-디옥소티올란-3-일)-N-메틸-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설포닐]프로판아미드,

2-(1,1-디옥소티올란-3-일)-N-메틸-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설폰일]아세트아미드,

N-메틸-1,1-디옥소-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설폰일]티안-4-카복사미드,

N-메틸-1,1-디옥소-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설폰일]티안-3-카복사미드,

N-메틸-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설폰일]사이클로펜탄카복사미드,

2-사이클로펜틸-N-메틸-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설폰일]아세트아미드,

3-사이클로펜틸-N-메틸-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설폰일]프로판아미드,

N-사이클로프로필-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,

N-(2-시아노에틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-(테트라하이드로푸란-2-일메틸)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,

N-(1-메틸부틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,

N-사이클로펜틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,

N,N-비스(시아노메틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,

N,N-디벤질-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,

N-벤질-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,

N-[(4,4-디플루오로사이클로헥실)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,

N-[(4,4-디플루오로사이클로헥실)메틸]-N-에틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,

N,N-비스[(4,4-디플루오로사이클로헥실)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,

N-[[1-(3-하이드록시프로파노일)-4-피페리딜]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,

N-[[1-(3-시아노프로파노일)-4-피페리딜]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,

N-[[1-(3-시아노프로파노일)-3-피페리딜]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,

N-[[1-(3-하이드록시프로파노일)-3-피페리딜]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,

N-[[2S]-4,4-디플루오로-1-(3-하이드록시프로파노일)피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,

N-[[2S]-1-(3-시아노프로파노일)-4,4-디플루오로-피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,

N-[[2S]-4,4-디플루오로-1-포르밀-피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,

N-메틸-N-[(1-메틸설폰닐-4-피페리딜)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-

8-설펜아미드,

N-[[1-(3-시아노프로필설포닐)-4-피페리딜]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,

N-메틸-N-[(1-메틸설포닐-3-피페리딜)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,

N-[[1-(3-시아노프로필설포닐)-3-피페리딜]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,

N-[[2S)-4,4-디플루오로-1-메틸설포닐-피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,

N-[[2S)-1-(3-시아노프로필설포닐)-4,4-디플루오로-피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,

N-[[2S)-1-(사이클로프로필메틸설포닐)-4,4-디플루오로-피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,

N-[(1,1-디옥소티올란-3-일)메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,

N-(시아노메틸)-N-[(1,1-디옥소티올란-3-일)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,

N-[(1,1-디옥소티올란-3-일)메틸]-N-(2-하이드록시에틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,

N-[(1,1-디옥소티올란-4-일)메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,

N-(시아노메틸)-N-[(1,1-디옥소티올란-4-일)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,

N-[(1,1-디옥소티올란-4-일)메틸]-N-(2-하이드록시에틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,

N-(2-시아노에틸)-N-(시아노메틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,

N-[(1,1-디옥소티올란-3-일)메틸]-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설포닐]아세트아미드,

N-[(1,1-디옥소티올란-4-일)메틸]-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설포닐]아세트아미드,

N-벤질옥시-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,

N-[[2S)-1-벤질피롤리딘-2-일]메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,

N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설포닐]포름아미드,

N-[(4-시아노쿠반-1-일)메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,

N-[1-(2-하이드록시아세틸)아제티딘-3-일]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,

N-[1-(3-하이드록시프로파노일)아제티딘-3-일]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,

N-메틸-N-(1-메틸설포닐아제티딘-3-일)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드

아미드,

N-메틸-N-[[(2R)-1-메틸설포닐피롤리딘-2-일]메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포아미드,

N-[[(2R)-1-(3-시아노프로필설포닐)피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포아미드,

N-메틸-N-[[(2S)-5-옥소피롤리딘-2-일]메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포아미드,

N-메틸-N-[[(2R)-5-옥소피롤리딘-2-일]메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포아미드,

N-[[(2R)-1-(2-하이드록시아세틸)피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포아미드,

N-[[(2R)-1-(2,3-디하이드록시프로파노일)피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포아미드,

N-[[(2R)-1-(3-시아노프로파노일)피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포아미드,

N-[[(2R)-1-포르밀피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포아미드,

N-[[(2R)-1-(2-시아노아세틸)피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포아미드,

N-[[(2R)-1-(3-하이드록시프로파노일)피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포아미드,

N-[[(2S)-1-포르밀피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포아미드,

N-[[(2S)-1-(2-하이드록시아세틸)피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포아미드,

N-[[(2S)-1-(3-하이드록시프로파노일)피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포아미드,

N-메틸-N-[[(2S)-1-메틸설포닐피롤리딘-2-일]메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포아미드,

N-[(4-메톡시페닐)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포아미드 및

3급-부틸 N-(3-메틸설포닐프로필)-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설포닐]카바메이트.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 약제학적으로 허용되는 비히클 또는 부형제와 함께 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 39

제38항에 있어서, 또 다른 치료학적 활성 화합물을 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 40

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 치료법에서 사용하기 위한, 화합물.

청구항 41

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 자가면역성 질환과 같은 면역계 질환의 예방, 치료 및/또는 개선에 사용하기 위한, 화합물.

청구항 42

제41항에 있어서, 피부 질환, 예를 들어, 건선, 주사비, 낭창, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, I형 당뇨병 및 당뇨병 합병증, 천식, 아토피성 피부염, 암, 자가면역성 갑상선 장애, 궤양성 대장염, 크론병, 알츠하이머병, 백혈병, 당뇨망막병증 및 황반변성과 같은 눈 질환, 및 기타 자가면역성 질환의 예방, 치료 및/또는 개선에 사용하기 위한, 화합물.

청구항 43

제41항에 있어서, 증식성 및 염증성 피부 장애, 건선, 암, 표피 염증, 탈모증, 피부 위축증, 스테로이드 유도된 피부 위축증, 피부 노화, 광 피부 노화, 여드름, 피부염, 아토피성 피부염, 지루성 피부염, 접촉성 피부염, 두드러기, 소양증, 및 습진으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 피부 질환 또는 상태의 예방, 치료 및/또는 개선에 사용하기 위한, 화합물.

청구항 44

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 따르는 화합물의, 면역성 질환과 같은 면역계 질환의 예방, 치료 및/또는 개선용 약제를 제조하기 위한 용도.

청구항 45

제44항에 있어서, 피부 질환, 예를 들어, 건선, 주사비, 낭창, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, I형 당뇨병 및 당뇨병 합병증, 천식, 아토피성 피부염, 암, 자가면역성 갑상선 장애, 궤양성 대장염, 크론병, 알츠하이머병, 백혈병, 당뇨망막병증 및 황반변성과 같은 눈 질환, 및 기타 자가면역성 질환의 예방, 치료 및/또는 개선용 약제를 제조하기 위한 용도.

청구항 46

제44항 또는 제45항에 있어서, 상기 약제가 또 다른 치료학적 활성 화합물을 추가로 포함하는, 용도.

청구항 47

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 단백질 티로신 키나제의 JAK 패밀리의 단백질 티로신 키나제의 활성을 조절할 수 있는 소염제로서 사용하기 위한, 화합물.

청구항 48

제47항에 있어서, JAK1, JAK2, JAK3 또는 TYK2 단백질 티로신 키나제의 활성을 조절할 수 있는 소염제로서 사용하기 위한, 화합물.

청구항 49

제47항 또는 제48항에 있어서, 비-감염성 염증 또는 자가면역성 질환 또는 상태로서, 비-감염성 염증성 질환 또는 상태가 급성 폐 손상, 급성 호흡곤란 증후군, 알레르기, 아나필락시스, 패혈증 또는 이식편 대 숙주병과 같은 급성 염증성 질환, 또는 퇴행성 관절염, 통풍, 건선성 관절염, 간 경변증, 다발성 경화증과 같은 만성 염증성 질환, 또는 비-감염성(예: 알레르기성) 결막염, 포도막염, 홍채염, 각막염, 공막염, 상공막염, 교감성 안염, 안건염, 건성각결막염 또는 면역학적 각막 이식 거부반응과 같은 눈 질환 또는 상태로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 자가면역성 질환 또는 상태가 자가면역성 위염, 에디슨병, 자가면역성 용혈성 빈혈, 자가면역성 갑상선염, 만성 특발성 두드러기, 만성 면역성 다발성신경병증, 당뇨병, 당뇨병 신경병증, 중증 근무력증, 심상성천 포창, 악성 빈혈, 원발담즙성 간경변, 전신홍반성 낭창 및 갑상선 눈병증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 비-감염성 염증 또는 자가면역성 질환 또는 상태의 치료, 개선 또는 예방에 사용하기 위한, 화합물.

청구항 50

유효량의 제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 따르는 화합물을 자가면역성 질환과 같은 면역계 질환의 예방, 치료 또는 개선이 필요한 환자에게 투여함을 포함하는, 자가면역성 질환과 같은 면역계 질환의 예방, 치료 또는

개선 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 피부 질환, 예를 들어, 건선, 주사비, 낭창, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, I형 당뇨병 및 당뇨병 합병증, 천식, 아토피성 피부염, 암, 자가면역성 갑상선 장애, 궤양성 대장염, 크론병, 알츠하이머병, 백혈병, 당뇨병망막병증 및 황반변성과 같은 눈 질환, 및 기타 자가면역성 질환의 예방, 치료 또는 개선 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 야누스 키나제와 같은 단백질 티로신 키나제의 억제제인 화합물, 및 치료법에 사용하기 위한 상기 화합물, 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 유효량의 상기 화합물을 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 질환의 치료 방법, 및 약제 제조에 있어서의 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 본 발명은 JAK1, JAK2, JAK3 및 TYK2로도 불리우는 야누스 키나제와 같은 단백질 티로신 키나제의 억제제인 신규한 화합물에 관한 것이다. 상기 화합물은, 예를 들어, 건선, 아토피성 피부염, 주사비, 낭창, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, I형 당뇨병 및 당뇨병 합병증, 천식, 암, 자가면역성 갑상선 장애, 궤양성 대장염, 크론병, 알츠하이머병, 백혈병, 당뇨병망막병증 및 황반변성과 같은 눈 질환, 및 기타 자가면역성 질환 및 예를 들어, 장기 이식에서, 면역억제가 바람직할 수 있는 적응증을 포함하는 야누스 키나제의 활성화와 관련된 질환 치료에 유용하다.

[0003] 단백질 티로신 키나제는, 아데노신 트리포스페이트의 말단 포스페이트를 단백질 기질의 티로신 잔기로 전달하는 것을 촉진하는 효소의 패밀리이다. 단백질 기질에서 티로신 잔기의 인산화는 면역계 세포의 성장, 분화 및 활성화와 같은 세포내 과정의 광범위한 변형을 조절하는 세포내 신호전달을 유발한다. T-세포 및 B-세포의 활성화, 및 단핵구 및 대식세포와 같은 면역계의 기타 세포는, 많은 염증성 질환들과 면역계의 장애(예: 자가면역 질환)와 연관이 있지만, 단백질 티로신 키나제의 활성화의 조절은 염증성 질환의 관리에 매력적인 경로로 보여진다. 다수의 단백질 티로신 키나제는 수용체 단백질 티로신 키나제, 예를 들어, 인슐린 수용체, 또는 비-수용체 단백질 티로신 키나제일 수 있다고 확인되었다.

[0004] 단백질 티로신 키나제 JAK1, JAK2, JAK3 및 TYK2는 증식의 사이토킨-의존적 규제 및 면역 반응에 관여하는 세포들의 기능에서 필수적인 역할을 한다. 이들은 인터루킨 수용체의 자극에 의한 티로신 인산화를 통한 이들의 활성화에 대한 반응에서 신호전달시 중요하다. (1) Schindler C. et al. JAK-STAT signaling: from interferons to cytokines. J. Biol. Chem 2007; 282(28):20059; 2) O'Shea J.J. Targeting the Jak/STAT pathway for immunosuppression Ann. Rheum. Dis. 2004; 63 Suppl 2:ii67; 3) Schindler C. Series introduction. JAK-STAT signaling in human disease. J. Clin. Invest. 2002; 109(9):1133).

[0005] JAK1, JAK2 및 TYK2가 편재하여 발현되는 한, JAK3은 조혈 세포에서 우세하게 발현된다.

[0006] JAK1은 생물학적 반응의 조정시 중요한 역할을 하고, JAK1은 널리 발현되고 수개의 주요 사이토킨 수용체 패밀리와 관련된다. 이는 IL-2 수용체 패밀리(IL-2, IL-4, IL-7R, IL-9R, IL-15R 및 IL-21R), IL-4 수용체 패밀리(IL-4R, IL-13R), gp130 수용체 패밀리 및 II형 사이토킨 수용체 구성원에 의한 신호전달과 관련된다.

[0007] JAK2는 수개의 단일 쇠 수용체(Epo-R, GHR, PRL-R 포함), IL-3 수용체 패밀리, gp130 수용체 패밀리 및 II형 수용체 사이토킨 패밀리에 의한 신호전달에 관련되어 있다 따라서, JAK2는 Epo, IL-3, GM-CSF, IL-5 및 IFN γ 에 대한 신호전달시 중요한 역할을 한다. JAK2 녹아웃 마우스는 배아 치사 표현형을 나타낸다.

[0008] JAK3은 I형 사이토킨 수용체 패밀리(예: IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 및 IL-21)의 통상의 감마 쇠를 사용하는 수용체 의한 신호전달에 관여한다. XSCID 환자 집단은 감소된 레벨의 JAK3 단백질, 또는 면역 억제로 인해 JAK3 경로를 통한 신호전달이 차단됨을 시사하는 통상의 감마 쇠에 대한 유전적 결함과 밀접하게 관련되어 있다. 동물 연구는, JAK3이 B 및 T 림프구 성숙에서 중요한 역할을 할 뿐만 아니라, JAK3이 T 세포 기능을 유지하기 위해 구성요소로 요구됨을 시사하고 있다. 이러한 신규한 기작을 통한 면역 활성화의 조절은 면역계

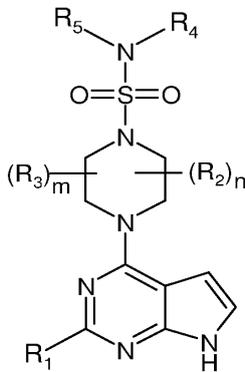
질환, 특히 자가면역성 질환과 같은 T 세포 증식성 장애의 치료에 유용함을 입증할 수 있다.

- [0009] TYK2는 I형 인터페론, IL-6, IL-10, IL-12 및 IL-23 신호전달에 관련되어 있다. TYK2가 결핍된 환자가 기재되어 있으며 이 환자는 바이러스, 세균 및 진균에 의한 다수의 기회 감염에 의한 하이퍼(hyper)-IgE-형 증후군을 특징으로 하는 원발성 면역결핍 장애를 특징으로 한다. IL-23이 다수의 만성 염증성 상태에서 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌기 때문에, TYK2 억제제는 아마, IL-23에 의해 영향을 받아 걸린 병을 치료하는데 매우 효과적일 것이다.
- [0010] 따라서, 야누스 키나제의 억제제는 이들 키나제가 관련되는 염증성 및 비-감염성 자가면역성 질환의 치료시 유용성을 나타낼 것으로 예상된다.
- [0011] 추가로, 본 발명의 화합물이, T, B 및 기타 면역 세포에서 수용체 매개된 신호전달의 원인이 되는 Src 패밀러 키나제(Src, Yes, Fyn, Lyn, Fgr, Blk, Lck 및/또는 Hck); Raf-1/Ras, MAP 키나제 신호전달 경로; 면역 세포 활성화의 원인이 되는 Syk 및 ZAP70 키나제와 같은 기타 키나제의 억제제로서 유용할 수 있음이 예상된다.
- [0012] 제W01999065908A1호, 제W01999065909A1호 및 제W02001042246A2호에는 야누스 키나제 3과 같은 효소 단백질 티로신 키나제의 억제제로서의 그리고 면역억제제로서의 유용한 치료법으로서의 피롤로[2,3-d]피리미딘 화합물이 기재되어 있다.
- [0013] 제W02003022214A3호에는 혈전증 치료에 사용하기 위한 피페라진 및 호모피페라진 화합물이 기재되어 있다.
- [0014] 제W02004035740A3호에는 IL-12 생성을 조절하기 위한 방향족 바이사이클릭 헤테로사이클이 기재되어 있다.
- [0015] 제W02004099205A1호에는 키나제 억제제로서의 아자인돌 화합물이 기재되어 있다.
- [0016] 제W0 2005112938A3호에는 IL-12 생성의 이염(disalt) 질소-헤테로아릴 억제제가 기재되어 있다.
- [0017] 제W02005051393A1호에는 피롤로[2,3-d]피리미딘 화합물을 투여함에 의한 죽상동맥경화증의 치료방법이 기재되어 있다.
- [0018] 제W02005060972A2호에는 피롤로[2,3-d]피리미딘 화합물을 사용하여 만성, 급성 또는 초급성 장기 이식 거부반응을 치료 또는 예방하는 방법이 기재되어 있다.
- [0019] 제W02006096270A1호에는 단백질 키나제의 억제제로서 유용한 피롤로피리미딘이 기재되어 있다.
- [0020] 제W02006069080A2호에는 야누스 키나제 활성화와 관련된 질환 치료시 유용한 피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일 아민 및 피롤로[2,3b]피리미딘-4-일 아민이 기재되어 있다.
- [0021] 제W02006127587A1호에는 단백질 키나제 억제제로서 유용한 피롤로피리미딘이 기재되어 있다.
- [0022] 제W02007077949A1호에는 각종 면역 질환의 치료 또는 예방에 유용한 헤테로사이클릭 야누스 키나제 3 억제제가 기재되어 있다.
- [0023] 제W02007117494A1호에는 야누스 키나제의 억제제로서 유용한 데아자퓨린이 기재되어 있다.
- [0024] 제W02007104944A1호에는 HSP90 억제 활성을 갖고 특히 암 치료에 유용한 피롤로피리미딘 유도체가 기재되어 있다.
- [0025] 제W02008128072A3호에는 암 또는 과증식성 장애의 치료에 유용한 AXL 키나제 억제제로서의 헤테로사이클릭 화합물이 기재되어 있다.
- [0026] 제W02009021169A2호에는 키나제 억제제로서 유용한 헤테로사이클릭 화합물이 기재되어 있다.
- [0027] US 제2004/0058922 A1호에는 효소 야누스 키나제 3과 같은 단백질 티로신 키나제의 억제제로서의 그리고 면역억제제로서 유용한 치료법으로서의 피롤로[2,3-d]피리미딘 화합물이 기재되어 있다.
- [0028] US 제2005/0130954 A1호에는 암과 같은 과증식성 질환을 치료하기 위한 AKT 단백질 키나제 억제제가 기재되어 있다.
- [0029] US 제2006/0189638 A1호에는 4-피페리딘-1-일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 화합물 및 예를 들어, 과증식성 장애의 치료를 위한 이들의 용도가 기재되어 있다.

발명의 내용

- [0030] 놀랍게도, 본 발명의 발명자들은 신규한 부류의 화합물들이 야누스 키나제 수용체 JAK1, JAK2, JAK3 및 TYK2 중의 하나 이상에 대해 높은 억제 활성을 나타낸다는 것을 밝혀냈다.
- [0031] 추가로, 본 발명의 화합물이, T, B 및 기타 면역 세포에서 수용체 매개된 신호전달의 원인이 되는 Src 패밀리카나제(Src, Yes, Fyn, Lyn, Fgr, Blk, Lck 및/또는 Hck); Raf-1/Ras, MAP 키나제 신호전달 경로; 면역 세포 활성화의 원인이 되는 Syk 및 ZAP70 키나제와 같은 기타 키나제의 억제제로서 유용할 수 있고, 본 발명의 화합물이, 그 자체로 이들 키나제가 관련되는 염증성 및 비-감염성 자가면역성 질환의 치료에서 유용성을 나타낼 수 있을 것으로 예상된다.
- [0032] 본 발명의 화합물은 공지된 구조적으로 관련된 화합물과 비교하여 개선된 용해도 및 흡수율, 감소된 부작용 및 증가되거나 감소된 대사 안정성과 같은 개선된 약동학적 성질들을 가질 수 있다.
- [0033] 본 발명의 몇몇 화합물들의 특별한 이점은 이들이 높은 전신 청소율(systemic clearance)을 나타낸다는 점이다.
- [0034] 본 발명의 몇몇 화합물들의 이점은 이들이 낮은 전신 청소율을 나타낸다는 점이다.
- [0035] 본 발명의 몇몇 화합물들은 공지된 구조적으로 관련된 화합물들과 비교하여 개선된 JAK 키나제 억제 활성을 나타낸다.
- [0036] 따라서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드럭, 수화물 또는 용매화물에 관한 것이다:

[0037] 화학식 I



- [0038] 상기 화학식 I에서,
- [0039] m은 0, 1 또는 2이고;
- [0040] n은 2 또는 4이고;
- [0041] R₁은 수소, 할로젠, 시아노, -NH₂, -SO₂NH₂, -SONH₂ 및 -CONH₂로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나; 또는
- [0042] R₁은 알킬-, 헤테로알킬-, 사이클로알킬-, 헤테로사이클릴-, R_{1a}O-, R_{1a}S-, (R_{1a})₂N-, R_{1b}-C(=O)N(R_{1c})-, R_{1b}O-C(=O)N(R_{1c})-, R_{1b}O-C(=O)-, (R_{1b})₂N-C(=O)N(R_{1c})-, R_{1b}-S(=O)₂N(R_{1c})- 및 (R_{1b})₂N-S(=O)₂N(R_{1c})-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 하나 이상의 R_{1d}로 임의로 치환될 수 있고;
- [0043] R_{1a}는 수소이거나; 또는
- [0044] R_{1a}는, 독립적으로, 각각의 발생시, 알킬-, 헤테로알킬-, 사이클로알킬- 및 헤테로사이클릴-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 하나 이상의 R_{1e}로 임의로 치환될 수 있거나; 또는
- [0045] 2개의 R_{1a}가 동일한 N에 결합되어 있는 경우, 이들은, 이들이 결합되어 있는 N 원자와 함께 헤테로사이클을 형성할 수 있고, 상기 헤테로사이클은 하나 이상의 R_{1e}로 임의로 치환될 수 있고;

- [0047] R_{1b} 및 R_{1c} 는, 독립적으로, 각각의 발생시, 수소, 알킬-, 헤테로알킬-, 사이클로알킬- 및 헤테로사이클릴-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 하나 이상의 R_{1e} 로 임의로 치환될 수 있거나; 또는
- [0048] 2개의 R_{1b} 가 동일한 N에 결합되어 있는 경우, 이들은, 이들이 결합되어 있는 N 원자와 함께 헤테로사이클을 형성할 수 있고, 상기 헤테로사이클은 하나 이상의 R_{1e} 로 임의로 치환될 수 있고;
- [0049] R_{1d} 및 R_{1e} 는, 독립적으로, 각각의 발생시, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-SO_2NH_2$, $-CONH_2$, 알킬-, 헤테로알킬-, 사이클로알킬-, 헤테로사이클릴-, $R_{1f}O-$, $R_{1f}S-$, $(R_{1f})_2N-$, $R_{1f}O-C(=O)-$, $(R_{1f})_2N-C(=O)-$, $R_{1f}-C(=O)N(R_{1f})-$, $R_{1f}O-C(=O)N(R_{1f})-$, $(R_{1f})_2N-C(=O)N(R_{1f})-$, $R_{1f}-C(=O)O-$, $(R_{1f})_2N-C(=O)O-$, $(R_{1f})_2N-S(=O)_2-$ 및 $R_{1f}-S(=O)_2N(R_{1f})-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;
- [0050] R_{1f} 는, 독립적으로, 각각의 발생시, 수소, 알킬-, 헤테로알킬-, 사이클로알킬- 및 헤테로사이클릴-로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나; 또는
- [0051] 2개의 R_{1f} 가 동일한 N에 결합되어 있는 경우, 이들은, 이들이 결합되어 있는 N 원자와 함께 헤테로사이클을 형성할 수 있고;
- [0052] R_2 는, 독립적으로, 각각의 발생시, 공유 결합 또는 알킬- 또는 헤테로알킬- 그룹이고, 여기서, 임의의 2개의 R_2 는 동일한 C 환 원자에 결합되고, 상기 C 환 원자와 함께 상기 2개의 R_2 는 카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하고, 따라서 항상 스피로사이클릭 피페라진을 형성하고;
- [0053] R_3 은, 독립적으로, 각각의 발생시, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬-, 헤테로알킬-, 사이클로알킬-, 헤테로사이클릴-, $R_{3a}O-$, $R_{3a}S-$, $(R_{3a})_2N-$, $R_{3a}-C(=O)-$, $R_{3a}O-C(=O)-$, $(R_{3a})_2N-C(=O)-$, $R_{3a}-C(=O)N(R_{3b})-$, $R_{3a}O-C(=O)N(R_{3b})-$, $R_{3a}-C(=O)O-$, $(R_{3a})_2N-C(=O)O-$, $R_{3a}-S(=O)-$, $R_{3a}-S(=O)_2-$, $(R_{3a})_2N-S(=O)_2-$ 및 $R_{3a}-S(=O)_2N(R_{3b})-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;
- [0054] R_{3a} 및 R_{3b} 는, 독립적으로, 각각의 발생시, 수소, 알킬-, 헤테로알킬-, 사이클로알킬- 및 헤테로사이클릴-로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나; 또는
- [0055] 2개의 R_{3a} 가 동일한 N에 결합되어 있는 경우, 이들은, 이들이 결합되어 있는 N 원자와 함께 헤테로사이클을 형성할 수 있고;
- [0056] R_4 및 R_5 는, 독립적으로, 각각의 발생시, 알킬-, 헤테로알킬-, 알케닐-, 알킬닐-, 사이클로알킬-, 사이클로알케닐-, 사이클로알킬닐-, 헤테로사이클릴-, 사이클로알킬알킬-, 헤테로사이클릴알킬, 알킬사이클로알킬-, 알킬헤테로사이클릴-, 아릴-, 헤테로아릴-, 아릴알킬-, 아릴옥시알킬-, 헤테로아릴알킬-, 헤테로아릴옥시알킬-, R_6O-L- , R_6S-L- , $(R_6)_2N-L-$, $R_6-C(=O)-L-$, $R_6O-C(=O)-L-$, $(R_6)_2N-C(=O)-L-$, $R_6-C(=O)N(R_6)-L-$, $R_6O-C(=O)N(R_6)-L-$, $(R_6)_2N-C(=O)N(R_6)-L-$, $R_6-C(=O)O-L-$, $(R_6)_2N-C(=O)O-L-$, $R_6-S(=O)_2-L-$, $(R_6)_2N-S(=O)_2-L-$, $R_6-S(=O)_2N(R_6)-L-$ 및 $(R_6)_2N-S(=O)_2N(R_6)-L$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 하나 이상의 R_7 로 임의로 치환될 수 있거나; 또는
- [0057] R_4 와 R_5 는, 이들이 결합되어 있는 N 원자와 함께 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있고, 상기 헤테로사이클릭 환은 하나 이상의 R_7 로 임의로 치환될 수 있거나; 또는
- [0058] R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소일 수 있고;
- [0059] L은, 독립적으로, 각각의 발생시, 알킬-, 헤테로알킬-, 알케닐-, 알킬닐-, 사이클로알킬-, 사이클로알케닐-, 사이클로알킬닐-, 헤테로사이클릴-, 사이클로알킬알킬-, 헤테로사이클릴알킬, 알킬사이클로알킬-, 알킬헤테로사이클릴-, 아릴-, 헤테로아릴-, 아릴알킬-, 아릴옥시알킬-, 헤테로아릴알킬- 및 헤테로아릴옥시알킬-로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나; 또는
- [0060] R_4 또는 R_5 이 R_6O-L- 로부터 선택되는 경우, L은 또한 결합할 수 있고;

- [0061] R₆은, 독립적으로, 각각의 발생시, 수소, 알킬-, 헤테로알킬-, 알케닐-, 알키닐-, 사이클로알킬-, 헤테로사이클릴-, 아릴-, 아릴알킬- 및 헤테로아릴-, 사이클로알킬알킬-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 할로젠, 시아노, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 옥소, -NH₂, -SO₂NH₂, -SONH₂, -CONH₂ 및 -O(C₁-C₄)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있거나; 또는
- [0062] 2개의 R₆이 동일한 N에 결합되어 있는 경우, 이들은, 이들이 결합되어 있는 N 원자와 함께 헤테로사이클을 형성할 수 있고, 상기 헤테로사이클은 할로젠, 시아노, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 옥소, -NH₂, -SO₂NH₂, -SONH₂ 및 -CONH₂로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;
- [0063] R₇은, 독립적으로, 각각의 발생시, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 옥소, -NH₂, -SO₂NH₂, -SONH₂, -CONH₂ 및 =CH₂로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나, 또는
- [0064] R₇은 알킬-, 헤테로알킬-, 알케닐-, 알키닐-, 사이클로알킬-, 사이클로알케닐-, 사이클로알키닐-, 헤테로사이클릴-, 사이클로알킬알킬-, 헤테로사이클릴알킬, 알킬사이클로알킬-, 알킬헤테로사이클릴-, 아릴-, 헤테로아릴-, 아릴알킬-, 알콕시-, 아릴옥시알킬-, 헤테로아릴알킬-, 헤테로아릴옥시알킬-, R₈O-L-, R₈S-L-, (R₈)₂N-L-, R₈-C(=O)-L-, R₈O-C(=O)-L-, (R₈)₂N-C(=O)-L-, R₈-C(=O)N(R₈)-L-, R₈O-C(=O)N(R₈)-L-, (R₈)₂N-C(=O)N(R₈)-L-, R₈-C(=O)O-L-, (R₈)₂N-C(=O)O-L-, R₈-S(=O)₂-L-, (R₈)₂N-S(=O)₂-L-, R₈-S(=O)₂N(R₈)-L- 및 (R₈)₂N-S(=O)₂N(R₈)-L로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 할로젠, 시아노, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 옥소, -NH₂, -SO₂NH₂, -SONH₂ 및 -CONH₂로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;
- [0065] R₈은, 독립적으로, 각각의 발생시, 수소, 알킬-, 헤테로알킬-, 알케닐-, 알키닐-, 사이클로알킬-, 헤테로사이클릴-, 사이클로알킬알킬-, 헤테로사이클릴알킬-, 아릴-, 아릴알킬-, 헤테로아릴- 및 헤테로아릴알킬-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 할로젠, 시아노, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 옥소, -NH₂, -SO₂NH₂, -SONH₂ 및 -CONH₂로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있거나; 또는
- [0066] 2개의 R₈이 동일한 N에 결합되어 있는 경우, 이들은, 이들이 결합되어 있는 N 원자와 함께 헤테로사이클을 형성할 수 있고, 상기 헤테로사이클은 할로젠, 시아노, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 옥소, -NH₂, -SO₂NH₂, -SONH₂ 및 -CONH₂로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;
- [0067] 단, R₁이 수소이고, m이 0이고, n이 2이고, 2개의 R₂가, 이들이 결합되어 있는 탄소원자와 함께 사이클로프로필환을 형성하고, R₄가 메틸인 경우, R₅는 시아노에틸 또는 사이클로헥실로 이루어진 그룹으로부터 선택되지 않고;
- [0068] 단, R₁이 수소이고, m이 0이고, n이 2이고, 2개의 R₂가, 이들이 결합되어 있는 탄소원자와 함께 사이클로프로필환을 형성하고, R₅가 메틸인 경우, R₄는 시아노에틸 또는 사이클로헥실로 이루어진 그룹으로부터 선택되지 않고;
- [0069] 단, R₁이 수소이고, m이 0이고, n이 2이고, 2개의 R₂가, 이들이 결합되어 있는 탄소원자와 함께 사이클로프로필환을 형성하고, R₄가 에틸인 경우, R₅는 에틸이 아니다.
- [0070] 정의
- [0071] 용어 "탄화수소 라디칼"은 수소 및 탄소원자만을 함유하는 라디칼을 나타내도록 의도되고, 이는 하나 이상의 이중 및/또는 삼중 탄소-탄소 결합을 함유할 수 있고, 측쇄 또는 직쇄 모이어티(moiety)와 함께 사이클릭 모이어티를 포함할 수 있다. 상기 탄화수소는 1 내지 20개의 탄소원자, 바람직하게는 1 내지 12개 또는 1 내지 10개, 예를 들어, 1 내지 6개, 예를 들어, 1 내지 4개, 예를 들어, 1 내지 3개, 예를 들어, 1 내지 2개의 탄소원자를 포함한다. 상기 용어는 하기 나타낸 알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 알키닐 및 아릴을 포함한다.
- [0072] 본 문맥에서, 용어 "알킬"은 하나의 수소원자가 탄화수소로부터 제거되는 경우 수득된 라디칼을 나타내도록 의도된다. 상기 알킬은 측쇄 또는 직쇄일 수 있고, 1 내지 20개, 바람직하게는 1 내지 10개, 예를 들어, 2 내지

6개, 예를 들어, 3 내지 4개, 예를 들어, 1 내지 2개, 예를 들어, 1 내지 3개, 예를 들어, 1 내지 4개, 예를 들어, 1 내지 5개, 예를 들어, 2 내지 3개, 예를 들어, 2 내지 4개, 예를 들어, 2 내지 5개, 예를 들어, 3 내지 5개, 예를 들어, 3 내지 6개의 탄소원자를 포함한다. 상기 용어는 하위분류의 통상의 알킬 (n-알킬), 2급 및 3급 알킬, 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 헥실 또는 이소헥실을 포함한다.

[0073] 본 문맥에서, 용어 "(C_a-C_b)알킬"(여기서, a 및 b는 정수이다)은, a 내지 b개의 탄소원자, 예를 들어, 1 내지 5개 또는 1 내지 4개, 예를 들어, 1 내지 4개 또는 1 내지 3개의 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 측쇄 알킬 라디칼을 나타낸다. 따라서, a가 1이고 b가 5인 경우, 예를 들어, 상기 용어는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, 펜틸 및 이소펜틸을 포함한다.

[0074] 용어 "알킬렌"은 바람직하게는 1 내지 6개, 보다 바람직하게는 1 내지 3개의 탄소원자를 갖는, 직쇄 또는 측쇄의 2가의 포화 지방족 하이드로카빌 그룹을 나타내도록 의도된다. 상기 용어는 메틸렌(-CH₂-), 에틸렌(-CH₂CH₂-), n-프로필렌(-CH₂CH₂CH₂-), 이소-프로필렌(-CH₂CH(CH₃)-) 또는 (-CH(CH₃)CH₂-) 등과 같은 그룹으로 예시된다.

[0075] 용어 "사이클로알킬"은 3 내지 20개의 탄소원자, 바람직하게는 3 내지 10개의 탄소원자, 특히 3 내지 8개의 탄소원자, 예를 들어, 3 내지 6개의 탄소원자, 예를 들어, 4 내지 5개의 탄소원자, 예를 들어, 3 내지 5개의 탄소원자를 포함하는 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 라디칼과 같은 폴리사이클릭 라디칼을 포함하는 포화 사이클로알칸 라디칼을 포함하는 것으로 의도되며, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸 및 쿠바닐이다.

[0076] 용어 "사이클로알킬렌"은 본원에 정의된 바와 같은 2가의 사이클로알킬 그룹을 나타내도록 의도된다

[0077] 용어 "알케닐"은 2 내지 20개의 탄소원자, 바람직하게는 2 내지 10개, 특히 2 내지 6개의 탄소원자, 예를 들어, 2 내지 4개의 탄소원자를 포함하고, 이중 결합 불포화 자리를 적어도 1개, 바람직하게는 1 내지 2개 포함하는 탄화수소 라디칼을 나타내도록 의도되고, 예를 들어, 에틸렌, 알릴, 프로페닐, 부틸렌, 펜틸렌, 노네닐 또는 헥세닐이다. 상기 용어에는 시스 및 트랜스 이성체 또는 이들 이성체들의 혼합물이 포함된다.

[0078] 용어 "알케닐렌"은 바람직하게는 2 내지 6개, 보다 바람직하게는 2 내지 4개의 탄소원자를 갖고 이중 결합 불포화 자리를 적어도 1개, 바람직하게는 1 내지 2개 포함하는 직쇄 또는 측쇄의 2가의 지방족 하이드로카빌 그룹을 나타내도록 의도된다. 상기 용어는 에틸렌(-CH=CH-), 프로페닐렌(-CH=CHCH₂-), 1-부틸렌(-CH=CHCH₂CH₂-) 또는 2-부틸렌(-CH₂CH=CHCH₂-) 등과 같은 그룹으로 예시된다.

[0079] 용어 "사이클로알케닐"은 3 내지 20개의 탄소원자, 통상적으로 3 내지 10개, 예를 들어, 3 내지 8개의 탄소원자, 예를 들어, 4 내지 6개의 탄소원자를 포함하는 폴리사이클릭 라디칼을 포함하는 일-, 이- 삼- 또는 사치환된 비-방향족 사이클릭 탄화수소 라디칼을 나타내도록 의도되며, 예를 들어, 사이클로프로페닐, 사이클로부틸렌, 사이클로펜틸렌 또는 사이클로헥세닐이다.

[0080] 용어 "사이클로알케닐렌"은 본원에 정의된 바와 같은 2가의 사이클로알케닐 그룹을 나타내도록 의도된다.

[0081] 용어 "알키닐"은 1 내지 5개의 C-C 삼중 결합 및 2 내지 20개의 탄소원자를 포함하는 탄화수소 라디칼을 나타내도록 의도되며, 상기 알칸 쇠는 통상적으로 2 내지 10개의 탄소원자, 특히 2 내지 6개의 탄소원자, 예를 들어, 2 내지 4개의 탄소원자를 포함하고, 예를 들어, 에틸렌, 프로피닐, 부틸렌, 펜틸렌 또는 헥시닐이다.

[0082] 용어 "알키닐렌"은 바람직하게는 2 내지 6개, 보다 바람직하게는 2 내지 4개의 탄소원자를 갖고 삼중 결합 불포화 자리를 적어도 1개, 바람직하게는 1 내지 2개 포함하는 직쇄 또는 측쇄의 2가의 지방족 하이드로카빌 그룹을 나타내도록 의도된다. 상기 용어는 에틸렌(-C-C-), 프로피닐렌(-CCCH₂-), 1-부틸렌(-CCCH₂CH₂-) 또는 2-부틸렌(-CH₂CCCH₂-) 등과 같은 그룹으로 예시된다.

[0083] 용어 "사이클로알키닐"은 3 내지 20개의 탄소원자, 통상적으로 3 내지 10개의 탄소원자, 예를 들어, 3 내지 8개의 탄소원자, 예를 들어, 4 내지 6개의 탄소원자를 포함하고 삼중 결합 불포화 자리를 적어도 1개, 바람직하게는 1 내지 2개 포함하는 폴리사이클릭 라디칼을 포함하는 일-, 이-, 삼- 또는 사-불포화된 비-방향족 사이클릭 탄화수소 라디칼을 나타내도록 의도되고, 예를 들어, 사이클로프로피닐, 사이클로부틸닐, 사이클로펜틸닐 또는 사이클로헥시닐이다.

[0084] 용어 "사이클로알키닐렌"은 본원에 정의된 바와 같은 2가의 사이클로알키닐 그룹을 나타내도록 의도된다.

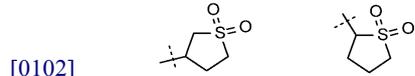
- [0085] 용어 "헤테로사이클릭" 및 "헤테로사이클릴"은 융합되고 브릿징된 스피로 환 시스템을 포함하고 1 내지 4개의 헤테로원자, 예를 들어, 1 내지 5개의 탄소원자 및 1 내지 3개의 헤테로원자, 예를 들어, 1 내지 4개의 탄소원자 및 1 내지 3개의 헤테로원자, 예를 들어, 1 내지 5개의 탄소원자 및 1 내지 2개의 헤테로원자, 예를 들어, 1 내지 5개의 탄소원자 및 1개의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 15개의 환 원자를 갖는 단일 환 또는 다중 축합 환을 갖는 포화 또는 불포화 그룹을 나타내도록 의도된다. 이들 환 원자들은 질소, 황 및 산소로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서, 융합 환 시스템에서, 상기 환들 중의 하나 이상은 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴일 수 있고, 단 결합 지점은 비-방향족 환을 통과한다. 하나의 양태에서, 상기 헤테로사이클릭 그룹의 질소 및/또는 황 원자(들)은 임의로 산화되어 N-옥사이드, -S(O)- 또는 -SO₂- 모이티어를 제공한다. 예로는 테트라하이드로푸라닐, 피롤리디닐, 디옥솔라닐, 모르폴리닐, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 디옥스토올라닐, 디옥스티아닐, 옥세타닐 또는 아제티디닐을 포함한다.
- [0086] 용어 "헤테로사이클로알케닐"은 O, N 또는 S로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자, 바람직하게는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는, 카보사이클릭 환으로 임의로 융합된 폴리사이클릭 라디칼을 포함하는, 상기 정의된 바와 같은 사이클로알케닐 라디칼을 나타내도록 의도되며, 예를 들어, 테트라하이드로피란올이다.
- [0087] 용어 "헤테로사이클릴알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬 그룹을 통해 연결된 본원에 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴 그룹을 나타내도록 의도된다.
- [0088] 용어 "아릴"은 6 내지 20개의 탄소원자, 예를 들어, 6 내지 14개의 탄소원자, 바람직하게는 6 내지 12개, 예를 들어 6 내지 10개의 탄소원자, 특히 5원 또는 6원 환, 적어도 하나의 방향족 환을 갖는 임의로 융합된 카보사이클릭 환을 포함하는 방향족 카보사이클릭 환의 라디칼을 나타내도록 의도되며, 예를 들어, 페닐, 나프틸, 바이페닐, 안트라세닐, 인데닐 또는 인다닐이다.
- [0089] 용어 "아릴알킬" 및 "아릴사이클로알킬"은 각각 본원에 정의된 바와 같은 알킬 또는 사이클로알킬 그룹을 통해 연결된, 본원에 정의된 바와 같은 아릴 그룹을 나타내도록 의도된다.
- [0090] 용어 "헤테로아릴"은 1 내지 6개의 헤테로원자(O, S 및 N으로부터 선택됨) 및 1 내지 20개의 탄소원자, 예를 들어, 1 내지 5개의 헤테로원자 및 1 내지 10개의 탄소원자, 예를 들어, 1 내지 5개의 헤테로원자 및 1 내지 6개의 탄소원자, 예를 들어, 1 내지 5개의 헤테로원자 및 1 내지 3개의 탄소원자를 포함하는 카보사이클릭 환 또는 헤테로사이클릭 환으로 임의로 융합된 헤테로사이클릭 방향족 환, 특히 O, S 및 N으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자 또는 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 환, 또는 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 임의로 융합된 바이사이클릭 환(여기서, 적어도 하나의 환은 방향족이다)의 라디칼을 포함하도록 의도된다. 상기 헤테로아릴의 예는 이에 제한되지 않지만, 피리디닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 인돌릴, 테트라졸릴, 푸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 이미다조[1,2-a]피리미디닐, 피라졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티오펜일, 1,2,4-트리아졸릴, 이속사졸릴, 티에닐, 피라지닐, 피리미디닐, [1,2,3]트리아졸릴, 이소티아졸릴, 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티오펜일, 벤조푸라닐 또는 피롤릴을 포함한다.
- [0091] 용어 "아릴옥시"는 예로서 페녹시, 나프톡시 등을 포함하는, 그룹 -O-아릴(여기서, 아릴은 본원에 정의된 바와 같다)을 나타내도록 의도된다.
- [0092] 용어 "알킬옥시"는 그룹 -O-알킬, -O-알케닐- 및 -O-알키닐-(여기서, 알킬, 알케닐 및 알키닐은 본원에 정의된 바와 같다)을 나타내도록 의도된다.
- [0093] 용어 "할로겐"은 주기율표의 7족으로부터의 치환체를 나타내도록 의도되며, 바람직하게는 플루오로, 클로로 및 브로모이다.
- [0094] 용어 "아미노"는 그룹 -NH₂를 나타낸다.
- [0095] 용어 "아미노알킬"은 화학식 -알킬-NH₂의 라디칼(여기서, 알킬은 상기 나타난 바와 같이 알킬렌, 사이클로알킬렌이다)을 나타내도록 의도되며, 예를 들어, 아미노알킬렌, 아미노사이클로에틸렌 등이다.
- [0096] 용어 "아릴아미노"는 화학식 -NR₂의 라디칼(여기서, R은 상기 나타난 바와 같은 아릴이다)을 나타내도록 의도되며, 예를 들어, 페닐아미노이다.
- [0097] 용어 "아릴아미노알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬 그룹을 통해 연결된 본원에 정의된 바와 같은 아릴아미노 그룹을 나타내도록 의도된다.

[0098] 용어 "알킬티오"는 화학식 -S-R의 라디칼(여기서, R은 상기 나타낸 바와 같은 알킬이다)을 나타내도록 의도된다.

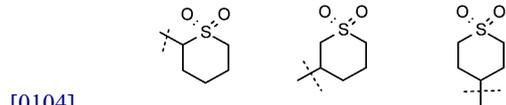
[0099] 용어 "옥소"는 이중 결합을 통해 연결된 산소원자를 나타내도록 의도된다:



[0101] 용어 "디옥소티올라닐"은 하기 구조의 라디칼을 나타내도록 의도된다:



[0103] 용어 "디옥소티아닐"은 하기 구조의 라디칼을 나타내도록 의도된다:



[0105] 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 염기성 모이어티를 포함하는 화학식 I의 화합물을 적합한 무기 또는 유기 산, 예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 질산, 인산, 포름산, 아세트산, 2,2-디클로로아세트산, 아디프산, 아스코르브산, L-아스파르트산, L-글루탐산, 갈락타르산, 락트산, 말레산, L-말산, 프탈산, 시트르산, 프로피온산, 벤조산, 글루타르산, 글루콘산, D-글루쿠론산, 메탄설폰산, 살리실산, 석신산, 말론산, 타르타르산, 벤젠설폰산, 에탄-1,2-디설폰산, 2-하이드록시 에탄설폰산, 톨루엔설폰산, 설팜산 또는 푸마르산과 반응시켜 제조된 염을 나타내도록 의도된다. 산성 모이어티를 포함하는 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 또한 적합한 염기, 예를 들어, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화마그네슘, 수산화칼슘, 수산화은, 암모니아 등과의 반응에 의해 제조될 수 있다.

[0106] 용어 "용매화물"은 화합물, 예를 들어, 화학식 I의 화합물과 용매, 예를 들어, 알콜, 글리세롤 또는 물 사이의 상호 작용에 의하여 형성된 화학중(여기서, 상기 화학중은 고체 형태이다)을 나타내도록 의도된다. 물이 용매인 경우, 상기 화학중은 수화물을 의미한다.

[0107] 달리 나타내지 않는 한, 본원에 명백하게 정의되어 있지 않은 치환체의 명명법은 작용기의 말단 부분에 이어 부착 지점에 대한 인접 작용기를 명명함으로써 유래된다. 예를 들어, 상기 그룹 "아릴알킬옥시카보닐"은 그룹(아릴)-(알킬)-O-C(O)-를 나타낸다.

[0108] 용어 "JAK1"은 면역 세포들에서 고도로 발현되는 JAK(야누스 단백질 티로신 키나제) 패밀리의 단백질 티로신 키나제를 나타내는데 사용되고, 여기서 이는 IL-2 수용체 패밀리(IL-2, IL-4, IL-7R, IL-9R, IL-15R 및 IL-21R), IL-4 수용체 패밀리(IL-4R, IL-13R), gp130 수용체 패밀리 및 II형 사이토킨 수용체 멤버에 의한 신호전달에 필수적이다.

[0109] 상기 용어 "JAK2"는 면역 세포들에서 고도로 발현되는 JAK(야누스 단백질 티로신 키나제) 패밀리의 단백질 티로신 키나제를 나타내는데 사용되고, 여기서 이는 염증성 사이토킨들 Epo, IFN- γ , IL-3, IL-5 및 GM-CSF를 포함하는 성장 인자들 및 많은 사이토킨들의 신호전달 다운스트림에 필수적이다.

[0110] 상기 용어 "JAK3"은 면역 세포들에서 고도로 발현되는 JAK(야누스 단백질 티로신 키나제) 패밀리의 단백질 티로신 키나제를 나타내는데 사용되고, 여기서 이는 염증성 사이토킨들 IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 및 IL-21을 포함하는 성장 인자들 및 많은 사이토킨들의 신호전달 다운스트림에 필수적이다.

[0111] 용어 "TYK2"는 JAK(야누스 단백질 티로신 키나제) 패밀리의 단백질 티로신 키나제를 나타내는데 사용되며, 상기 TYK2는 I형 인터페론, IL-6, IL-10, IL-12 및 IL-23 신호전달에 관련되어 있다.

[0112] 화학식 I의 화합물의 양태:

[0113] 본 발명의 양태는,

[0114] m이 0, 1 또는 2이고;

[0115] n이 2 또는 4이고;

- [0116] R₁이 수소, 할로젠, 시아노, -NH₂, -SO₂NH₂, -SONH₂ 및 -CONH₂로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나; 또는
- [0117] R₁이 알킬-, 헤테로알킬-, 사이클로알킬-, 헤테로사이클릴-, R_{1a}O-, R_{1a}S-, (R_{1a})₂N-, R_{1b}-C(=O)N(R_{1c})-, R_{1b}O-C(=O)N(R_{1c})-, R_{1b}O-C(=O)-, (R_{1b})₂N-C(=O)N(R_{1c})-, R_{1b}-S(=O)₂N(R_{1c})- 및 (R_{1b})₂N-S(=O)₂N(R_{1c})-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 하나 이상의 R_{1d}로 임의로 치환될 수 있고;
- [0118] R_{1a}가 수소가거나; 또는
- [0119] R_{1a}가, 독립적으로, 각각의 발생시, 알킬-, 헤테로알킬-, 사이클로알킬- 및 헤테로사이클릴-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 하나 이상의 R_{1e}로 임의로 치환될 수 있거나; 또는
- [0120] 2개의 R_{1a}가 동일한 N에 결합되어 있는 경우, 이들은, 이들이 결합되어 있는 N 원자와 함께 헤테로사이클을 형성할 수 있고, 상기 헤테로사이클은 하나 이상의 R_{1e}로 임의로 치환될 수 있고;
- [0121] R_{1b} 및 R_{1c}가, 독립적으로, 각각의 발생시, 수소, 알킬-, 헤테로알킬-, 사이클로알킬- 및 헤테로사이클릴-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 하나 이상의 R_{1e}로 임의로 치환될 수 있거나; 또는
- [0122] 2개의 R_{1b}가 동일한 N에 결합되어 있는 경우, 이들은, 이들이 결합되어 있는 N 원자와 함께 헤테로사이클을 형성할 수 있고, 상기 헤테로사이클은 하나 이상의 R_{1e}로 임의로 치환될 수 있고;
- [0123] R_{1d} 및 R_{1e}가, 독립적으로, 각각의 발생시, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -SO₂NH₂, -CONH₂, 알킬-, 헤테로알킬-, 사이클로알킬-, 헤테로사이클릴-, R_{1f}O-, R_{1f}S-, (R_{1f})₂N-, R_{1f}O-C(=O)-, (R_{1f})₂N-C(=O)-, R_{1f}-C(=O)N(R_{1f})-, R_{1f}O-C(=O)N(R_{1f})-, (R_{1f})₂N-C(=O)N(R_{1f})-, R_{1f}-C(=O)O-, (R_{1f})₂N-C(=O)O-, (R_{1f})₂N-S(=O)₂- 및 R_{1f}-S(=O)₂N(R_{1f})-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;
- [0124] R_{1f}가, 독립적으로, 각각의 발생시, 수소, 알킬-, 헤테로알킬-, 사이클로알킬- 및 헤테로사이클릴-로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나; 또는
- [0125] 2개의 R_{1f}가 동일한 N에 결합되어 있는 경우, 이들은, 이들이 결합되어 있는 N 원자와 함께 헤테로사이클을 형성할 수 있고;
- [0126] R₂가, 독립적으로, 각각의 발생시, 공유 결합 또는 알킬- 또는 헤테로알킬- 그룹이고, 여기서, 임의의 2개의 R₂는 동일한 C 환 원자에 결합되고, 상기 C 환 원자와 함께 상기 2개의 R₂는 카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하고, 따라서 항상 스피로사이클릭 피페라진을 형성하고;
- [0127] R₃이, 독립적으로, 각각의 발생시, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬-, 헤테로알킬-, 사이클로알킬-, 헤테로사이클릴-, R_{3a}O-, R_{3a}S-, (R_{3a})₂N-, R_{3a}-C(=O)-, R_{3a}O-C(=O)-, (R_{3a})₂N-C(=O)-, R_{3a}-C(=O)N(R_{3b})-, R_{3a}O-C(=O)N(R_{3b})-, R_{3a}-C(=O)O-, (R_{3a})₂N-C(=O)O-, R_{3a}-S(=O)-, R_{3a}-S(=O)₂-, (R_{3a})₂N-S(=O)₂- 및 R_{3a}-S(=O)₂N(R_{3b})-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;
- [0128] R_{3a} 및 R_{3b}가, 독립적으로, 각각의 발생시, 수소, 알킬-, 헤테로알킬-, 사이클로알킬- 및 헤테로사이클릴-로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나; 또는
- [0129] 2개의 R_{3a}가 동일한 N에 결합되어 있는 경우, 이들은, 이들이 결합되어 있는 N 원자와 함께 헤테로사이클을 형성할 수 있고;
- [0130] R₄ 및 R₅가, 독립적으로, 각각의 발생시, 알킬-, 헤테로알킬-, 알케닐-, 알키닐-, 사이클로알킬-, 사이클로알케닐-, 사이클로알키닐-, 헤테로사이클릴-, 사이클로알킬알킬-, 헤테로사이클릴알킬-, 알킬사이클로알킬-, 알킬헤테로사이클릴-, 아릴-, 헤테로아릴-, 아릴알킬-, 아릴옥시알킬-, 헤테로아릴알킬-, 헤테로아릴옥시알킬-, R₆O-L-, R₆S-L-, (R₆)₂N-L-, R₆-C(=O)-L-, R₆O-C(=O)-L-, (R₆)₂N-C(=O)-L-, R₆-C(=O)N(R₆)-L-, R₆O-C(=O)N(R₆)-L-, (R₆)₂N-C(=O)N(R₆)-L-, R₆-C(=O)O-L-, (R₆)₂N-C(=O)O-L-, R₆-S(=O)₂-L-, (R₆)₂N-S(=O)₂-L-, R₆-S(=O)₂N(R₆)-L- 및

$(R_6)_2N-S(=O)_2N(R_6)-L$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 하나 이상의 R_7 로 임의로 치환될 수 있거나; 또는

- [0131] R_4 와 R_5 가, 이들이 결합되어 있는 N 원자와 함께 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있고, 상기 헤테로사이클릭 환은 하나 이상의 R_7 로 임의로 치환될 수 있거나; 또는
- [0132] R_4 및 R_5 가 독립적으로 수소일 수 있고;
- [0133] L이, 독립적으로, 각각의 발생시, 알킬-, 헤테로알킬-, 알케닐-, 알키닐-, 사이클로알킬-, 사이클로알케닐-, 사이클로알킬닐-, 헤테로사이클릴-, 사이클로알킬알킬-, 헤테로사이클릴알킬, 알킬사이클로알킬-, 알킬헤테로사이클릴-, 아릴-, 헤테로아릴-, 아릴알킬-, 아릴옥시알킬-, 헤테로아릴알킬- 및 헤테로아릴옥시알킬-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;
- [0134] R_6 이, 독립적으로, 각각의 발생시, 수소, 알킬-, 헤테로알킬-, 알케닐-, 알키닐-, 사이클로알킬-, 헤테로사이클릴-, 아릴-, 아릴알킬- 및 헤테로아릴-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 할로젠, 시아노, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 옥소, $-NH_2$, $-SO_2NH_2$, $-SONH_2$ 및 $-CONH_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있거나; 또는
- [0135] 2개의 R_6 이 동일한 N에 결합되어 있는 경우, 이들은, 이들이 결합되어 있는 N 원자와 함께 헤테로사이클을 형성할 수 있고, 상기 헤테로사이클은 할로젠, 시아노, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 옥소, $-NH_2$, $-SO_2NH_2$, $-SONH_2$ 및 $-CONH_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;
- [0136] R_7 이, 독립적으로, 각각의 발생시, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 옥소, $-NH_2$, $-SO_2NH_2$, $-SONH_2$ 및 $-CONH_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나, 또는
- [0137] R_7 이 알킬-, 헤테로알킬-, 알케닐-, 알키닐-, 사이클로알킬-, 사이클로알케닐-, 사이클로알킬닐-, 헤테로사이클릴-, 사이클로알킬알킬-, 헤테로사이클릴알킬, 알킬사이클로알킬-, 알킬헤테로사이클릴-, 아릴-, 헤테로아릴-, 아릴알킬-, 알콕시-, 아릴옥시알킬-, 헤테로아릴알킬-, 헤테로아릴옥시알킬-, R_8O-L- , R_8S-L- , $(R_8)_2N-L-$, $R_8-C(=O)-L-$, $R_8O-C(=O)-L-$, $(R_8)_2N-C(=O)-L-$, $R_8-C(=O)N(R_8)-L-$, $R_8O-C(=O)N(R_8)-L-$, $(R_8)_2N-C(=O)N(R_8)-L-$, $R_8-C(=O)O-L-$, $(R_8)_2N-C(=O)O-L-$, $R_8-S(=O)_2-L-$, $(R_8)_2N-S(=O)_2-L-$, $R_8-S(=O)_2N(R_8)-L-$ 및 $(R_8)_2N-S(=O)_2N(R_8)-L$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 할로젠, 시아노, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 옥소, $-NH_2$, $-SO_2NH_2$, $-SONH_2$ 및 $-CONH_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;
- [0138] R_8 이, 독립적으로, 각각의 발생시, 수소, 알킬-, 헤테로알킬-, 알케닐-, 알키닐-, 사이클로알킬-, 헤테로사이클릴-, 사이클로알킬알킬-, 헤테로사이클릴알킬-, 아릴-, 아릴알킬-, 헤테로아릴- 및 헤테로아릴알킬-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 할로젠, 시아노, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 옥소, $-NH_2$, $-SO_2NH_2$, $-SONH_2$ 및 $-CONH_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있거나; 또는
- [0139] 2개의 R_8 이 동일한 N에 결합되어 있는 경우, 이들은, 이들이 결합되어 있는 N 원자와 함께 헤테로사이클을 형성할 수 있고, 상기 헤테로사이클은 할로젠, 시아노, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 옥소, $-NH_2$, $-SO_2NH_2$, $-SONH_2$ 및 $-CONH_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있는, 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드럭, 수화물 또는 용매화물을 제공한다.
- [0140] 본 발명의 또 다른 양태는,
- [0141] m이 0, 1 또는 2이고;
- [0142] n이 2 또는 4이고;
- [0143] R_1 이 수소, 할로젠, 시아노, $-NH_2$, $-SO_2NH_2$, $-SONH_2$ 및 $-CONH_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나; 또는
- [0144] R_1 이 (C_1-C_4) 알킬-, 헤테로알킬-, (C_3-C_6) 사이클로알킬-, 헤테로사이클릴-, $R_{1a}O-$, $R_{1a}S-$, $(R_{1a})_2N-$, $R_{1b}-$

$C(=O)N(R_{1c})-$, $R_{1b}O-C(=O)N(R_{1c})-$, $R_{1b}O-C(=O)-$, $(R_{1b})_2N-C(=O)N(R_{1c})-$, $R_{1b}-S(=O)_2N(R_{1c})-$ 및 $(R_{1b})_2N-S(=O)_2N(R_{1c})-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 하나 이상의 R_{1d} 로 임의로 치환될 수 있고;

- [0145] R_{1a} 가 수소이거나; 또는
- [0146] R_{1a} 가, 독립적으로, 각각의 발생시, (C_1-C_4) 알킬-, 헤테로알킬-, (C_3-C_6) 사이클로알킬- 및 헤테로사이클릴-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 하나 이상의 R_{1e} 로 임의로 치환될 수 있거나; 또는
- [0147] 2개의 R_{1a} 가 동일한 N에 결합되어 있는 경우, 이들은, 이들이 결합되어 있는 N 원자와 함께 헤테로사이클을 형성할 수 있고, 상기 헤테로사이클은 하나 이상의 R_{1e} 로 임의로 치환될 수 있고;
- [0148] R_{1b} 및 R_{1c} 가, 독립적으로, 각각의 발생시, 수소, (C_1-C_4) 알킬-, 헤테로알킬-, (C_3-C_6) 사이클로알킬- 및 헤테로사이클릴-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 하나 이상의 R_{1e} 로 임의로 치환될 수 있거나; 또는
- [0149] 2개의 R_{1b} 가 동일한 N에 결합되어 있는 경우, 이들은, 이들이 결합되어 있는 N 원자와 함께 헤테로사이클을 형성할 수 있고, 상기 헤테로사이클은 하나 이상의 R_{1e} 로 임의로 치환될 수 있고;
- [0150] R_{1d} 및 R_{1e} 가, 독립적으로, 각각의 발생시, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-SO_2NH_2$, $-CONH_2$, (C_1-C_4) 알킬-, 헤테로알킬-, (C_3-C_6) 사이클로알킬-, 헤테로사이클릴-, $R_{1f}O-$, $R_{1f}S-$, $(R_{1f})_2N-$, $R_{1f}O-C(=O)-$, $(R_{1f})_2N-C(=O)-$, $R_{1f}-C(=O)N(R_{1f})-$, $R_{1f}O-C(=O)N(R_{1f})-$, $(R_{1f})_2N-C(=O)N(R_{1f})-$, $R_{1f}-C(=O)O-$, $(R_{1f})_2N-C(=O)O-$, $(R_{1f})_2N-S(=O)_2-$ 및 $R_{1f}-S(=O)_2N(R_{1f})-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;
- [0151] R_{1f} 가, 독립적으로, 각각의 발생시, 수소, (C_1-C_4) 알킬-, 헤테로알킬-, (C_3-C_6) 사이클로알킬- 및 헤테로사이클릴-로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나; 또는
- [0152] 2개의 R_{1f} 가 동일한 N에 결합되어 있는 경우, 이들은, 이들이 결합되어 있는 N 원자와 함께 헤테로사이클을 형성할 수 있고;
- [0153] R_2 가, 독립적으로, 각각의 발생시, 공유 결합 또는 (C_1-C_4) 알킬- 또는 헤테로알킬- 그룹이고, 여기서, 임의의 2개의 R_2 는 동일한 C 환 원자에 결합되고, 상기 C 환 원자와 함께 상기 2개의 R_2 는 카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하고, 따라서 항상 스피로사이클릭 피페라진을 형성하고;
- [0154] R_3 이 독립적으로, 각각의 발생시, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, (C_1-C_4) 알킬-, 헤테로알킬-, (C_3-C_6) 사이클로알킬-, 헤테로사이클릴-, $R_{3a}O-$, $R_{3a}S-$, $(R_{3a})_2N-$, $R_{3a}-C(=O)-$, $R_{3a}O-C(=O)-$, $(R_{3a})_2N-C(=O)-$, $R_{3a}-C(=O)N(R_{3b})-$, $R_{3a}O-C(=O)N(R_{3b})-$, $R_{3a}-C(=O)O-$, $(R_{3a})_2N-C(=O)O-$, $R_{3a}-S(=O)-$, $R_{3a}-S(=O)_2-$, $(R_{3a})_2N-S(=O)_2-$ 및 $R_{3a}-S(=O)_2N(R_{3b})-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;
- [0155] R_{3a} 및 R_{3b} 가, 독립적으로, 각각의 발생시, 수소, (C_1-C_4) 알킬-, 헤테로알킬-, (C_3-C_6) 사이클로알킬- 및 헤테로사이클릴-로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나; 또는
- [0156] 2개의 R_{3a} 가 동일한 N에 결합되어 있는 경우, 이들은, 이들이 결합되어 있는 N 원자와 함께 헤테로사이클을 형성할 수 있고;
- [0157] R_4 및 R_5 가, 독립적으로, 각각의 발생시, (C_1-C_5) 알킬-, 헤테로알킬-, (C_2-C_4) 알케닐-, (C_2-C_4) 알키닐-, (C_3-C_8) 사이클로알킬-, 사이클로알케닐-, 사이클로알키닐-, 헤테로사이클릴-, 사이클로알킬 (C_1-C_4) 알킬-, 헤테로사이클릴 (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알킬 (C_3-C_8) 사이클로알킬-, (C_1-C_4) 알킬헤테로사이클릴-, 아릴-, 헤테로아릴-, 아릴 (C_1-C_4) 알킬-, 아릴옥시 (C_1-C_4) 알킬-, 헤테로아릴 (C_1-C_4) 알킬-, 헤테로아릴옥시 (C_1-C_4) 알킬-, R_6O-L- , R_6S-L- , $(R_6)_2N-L-$, $R_6-C(=O)-L-$, $R_6O-C(=O)-L-$, $(R_6)_2N-C(=O)-L-$, $R_6-C(=O)N(R_6)-L-$, $R_6O-C(=O)N(R_6)-L-$, $(R_6)_2N-C(=O)N(R_6)-L-$, $R_6-C(=O)O-L-$, $(R_6)_2N-C(=O)O-L-$, $R_6-S(=O)_2-L-$, $(R_6)_2N-S(=O)_2-L-$, $R_6-S(=O)_2N(R_6)-L-$ 및 $(R_6)_2N-S(=O)_2N(R_6)-L$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 하나 이상의 R_7 로 임의로 치환될 수 있거나; 또는

- [0158] R₄와 R₅가, 이들이 결합되어 있는 N 원자와 함께 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있고, 상기 헤테로사이클릭 환은, 하나 이상의 R₇로 임의로 치환될 수 있거나; 또는
- [0159] R₄ 및 R₅가 독립적으로 수소일 수 있고;
- [0160] L이, 독립적으로, 각각의 발생시, (C₁-C₄)알킬-, 헤테로알킬-, (C₂-C₄)알케닐-, (C₂-C₄)알키닐-, (C₃-C₈)사이클로알킬-, 사이클로알케닐-, 사이클로알키닐-, 헤테로사이클릴-, (C₃-C₈)사이클로알킬(C₁-C₄)알킬-, 헤테로사이클릴알킬-, (C₁-C₄)알킬(C₃-C₈)사이클로알킬-, (C₁-C₄)알킬헤테로사이클릴-, 아릴-, 헤테로아릴-, 아릴(C₁-C₄)알킬-, 아릴옥시(C₁-C₄)알킬-, 헤테로아릴(C₁-C₄)알킬- 및 헤테로아릴옥시(C₁-C₄)알킬-로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나; 또는
- [0161] R₄ 또는 R₅가 R₆O-L-로부터 선택되는 경우, L은 또한 결합일 수 있고;
- [0162] R₆이, 독립적으로, 각각의 발생시, 수소, (C₁-C₄)알킬-, 헤테로알킬-, (C₂-C₄)알케닐-, (C₂-C₄)알키닐-, (C₃-C₆)사이클로알킬-, 헤테로사이클릴-, 아릴-, 아릴(C₁-C₄)알킬- 및 헤테로아릴-, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₄)알킬-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 할로젠, 시아노, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 옥소, -NH₂, -SO₂NH₂, -SONH₂, -CONH₂ 및 -O(C₁-C₄)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있거나; 또는
- [0163] 2개의 R₆이 동일한 N에 결합되어 있는 경우, 이들은, 이들이 결합되어 있는 N 원자와 함께 헤테로사이클을 형성할 수 있고, 상기 헤테로사이클은 할로젠, 시아노, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 옥소, -NH₂, -SO₂NH₂, -SONH₂ 및 -CONH₂로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있거나; 또는
- [0164] R₇이, 독립적으로, 각각의 발생시, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 옥소, -NH₂, -SO₂NH₂, -SONH₂, -CONH₂ 및 =CH₂로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나, 또는
- [0165] R₇이 (C₁-C₄)알킬-, 헤테로알킬-, (C₂-C₄)알케닐-, (C₂-C₄)알키닐-, (C₃-C₈)사이클로알킬-, 사이클로알케닐-, 사이클로알키닐-, 헤테로사이클릴-, (C₃-C₈)사이클로알킬알킬-, 헤테로사이클릴(C₁-C₄)알킬-, (C₁-C₄)알킬(C₃-C₈)사이클로알킬-, (C₁-C₄)알킬헤테로사이클릴-, 아릴-, 헤테로아릴-, 아릴(C₁-C₄)알킬-, 알콕시-, 아릴옥시(C₁-C₄)알킬-, 헤테로아릴(C₁-C₄)알킬-, 헤테로아릴옥시(C₁-C₄)알킬-, R₈O-L-, R₈S-L-, (R₈)₂N-L-, R₈-C(=O)-L-, R₈O-C(=O)-L-, (R₈)₂N-C(=O)-L-, R₈-C(=O)N(R₈)-L-, R₈O-C(=O)N(R₈)-L-, (R₈)₂N-C(=O)N(R₈)-L-, R₈-C(=O)O-L-, (R₈)₂N-C(=O)O-L-, R₈-S(=O)₂-L-, (R₈)₂N-S(=O)₂-L-, R₈-S(=O)₂N(R₈)-L- 및 (R₈)₂N-S(=O)₂N(R₈)-L로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 할로젠, 시아노, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 옥소, -NH₂, -SO₂NH₂, -SONH₂ 및 -CONH₂로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;
- [0166] R₈이, 독립적으로, 각각의 발생시, 수소, (C₁-C₄)알킬-, 헤테로알킬-, (C₂-C₄)알케닐-, (C₂-C₄)알키닐-, (C₃-C₆)사이클로알킬-, 헤테로사이클릴-, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₄)알킬-, 헤테로사이클릴(C₁-C₄)알킬-, 아릴-, 아릴(C₁-C₄)알킬-, 헤테로아릴- 및 헤테로아릴(C₁-C₄)알킬-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 할로젠, 시아노, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 옥소, -NH₂, -SO₂NH₂, -SONH₂ 및 -CONH₂로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있거나; 또는
- [0167] 2개의 R₈이 동일한 N에 결합되어 있는 경우, 이들은, 이들이 결합되어 있는 N 원자와 함께 헤테로사이클을 형성할 수 있고, 상기 헤테로사이클은 할로젠, 시아노, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 옥소, -NH₂, -SO₂NH₂, -SONH₂ 및 -CONH₂로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있는, 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드럭, 수화물 또는 용매화물을 제공하고,
- [0168] 단, R₁이 수소이고, m이 0이고, n이 2이고, 2개의 R₂가, 이들이 결합되어 있는 탄소원자와 함께 사이클로프로필

환을 형성하고, R₄가 메틸인 경우, R₅는 시아노에틸 또는 사이클로헥실로 이루어진 그룹으로부터 선택되지 않고;

[0169] 단, R₁이 수소이고, m이 0이고, n이 2이고, 2개의 R₂가, 이들이 결합되어 있는 탄소원자와 함께 사이클로프로필 환을 형성하고, R₅가 메틸인 경우, R₄는 시아노에틸 또는 사이클로헥실로 이루어진 그룹으로부터 선택되지 않고;

[0170] 단, R₁이 수소이고, m이 0이고, n이 2이고, 2개의 R₂가, 이들이 결합되어 있는 탄소원자와 함께 사이클로프로필 환을 형성하고, R₄가 에틸인 경우, R₅는 에틸이 아니다.

[0171] 본 발명의 양태는, m이 0 또는 1인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0172] 본 발명의 양태는, m이 0인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0173] 본 발명의 양태는, n이 2인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0174] 본 발명의 양태는, R₁이 수소, -NH₂, -SO₂NH₂, -SONH₂ 및 -CONH₂로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0175] 본 발명의 양태는, R₁이 수소인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0176] 본 발명의 양태는, R₁이 (R_{1a})₂N-, R_{1b}-C(=O)N(R_{1c})-, R_{1b}O-C(=O)N(R_{1c})-, R_{1b}O-C(=O)-, (R_{1b})₂N-C(=O)N(R_{1c})-, R_{1b}-S(=O)₂N(R_{1c})- 및 (R_{1b})₂N-S(=O)₂N(R_{1c})-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 하나 이상의 R_{1d}로 임의로 치환될 수 있는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0177] 본 발명의 양태는, R_{1a}가 수소인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0178] 본 발명의 양태는, 각각의 R₂가, 독립적으로, 각각의 발생시,

[0179] 로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0180] 본 발명의 양태는, R₂가

[0181] 인 화학식 II의 화합물을 제공한다.

[0182] 본 발명의 양태는, m이 0이고 R₁이 수소인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0183] 본 발명의 양태는, R₃이, 독립적으로, 각각의 발생시, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬-, 헤테로알킬- 및 R_{3a}O-로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0184] 본 발명의 양태는, R₃이, 독립적으로, 각각의 발생시, 시아노, 하이드록시, 옥소, (C₁-C₄)알킬-, 헤테로알킬- 및 R_{3a}O-로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

- [0185] 본 발명의 양태는, R_4 및 R_5 가, 독립적으로, 각각의 발생시, 알킬-, 헤테로알킬-, 사이클로알킬-, 헤테로사이클릴-, 사이클로알킬알킬-, 헤테로사이클릴알킬, 알킬사이클로알킬-, 알킬헤테로사이클릴-, 아틸-, 헤테로아틸-, 아틸알킬-, 아틸옥시알킬-, 헤테로아틸알킬-, 헤테로아틸옥시알킬-, R_6O-L- , R_6S-L- , $(R_6)_2N-L-$, $R_6O-C(=O)-L-$, $(R_6)_2N-C(=O)-L-$, $R_6-C(=O)N(R_6)-L-$, $R_6O-C(=O)N(R_6)-L-$, $(R_6)_2N-C(=O)N(R_6)-L-$, $R_6-C(=O)O-L-$, $(R_6)_2N-C(=O)O-L-$, $R_6-S(=O)_2-L-$, $(R_6)_2N-S(=O)_2-L-$, $R_6-S(=O)_2N(R_6)-L-$ 및 $(R_6)_2N-S(=O)_2N(R_6)-L-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 하나 이상의 R_7 로 임의로 치환될 수 있는 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0186] 본 발명의 양태는, R_4 및 R_5 가, 독립적으로, 각각의 발생시, (C_1-C_5) 알킬-, 헤테로알킬-, (C_3-C_8) 사이클로알킬-, 헤테로사이클릴-, (C_3-C_8) 사이클로알킬 (C_1-C_4) 알킬-, 헤테로사이클릴 (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알킬 (C_3-C_8) 사이클로알킬-, (C_1-C_4) 알킬헤테로사이클릴-, 아틸-, 헤테로아틸-, 아틸 (C_1-C_4) 알킬-, 아틸옥시 (C_1-C_4) 알킬-, 헤테로아틸 (C_1-C_4) 알킬-, 헤테로아틸옥시 (C_1-C_4) 알킬-, R_6O-L- , R_6S-L- , $(R_6)_2N-L-$, $R_6O-C(=O)-L-$, $(R_6)_2N-C(=O)-L-$, $R_6-C(=O)N(R_6)-L-$, $R_6O-C(=O)N(R_6)-L-$, $(R_6)_2N-C(=O)N(R_6)-L-$, $R_6-C(=O)O-L-$, $(R_6)_2N-C(=O)O-L-$, $R_6-S(=O)_2-L-$, $(R_6)_2N-S(=O)_2-L-$, $R_6-S(=O)_2N(R_6)-L-$ 및 $(R_6)_2N-S(=O)_2N(R_6)-L-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 하나 이상의 R_7 로 임의로 치환될 수 있는 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0187] 본 발명의 양태는, R_4 와 R_5 가, 이들이 결합되어 있는 N 원자와 함께 헤테로사이클릭 환을 형성하고, 상기 헤테로사이클릭 환은 하나 이상의 R_7 로 임의로 치환될 수 있는 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0188] 본 발명의 양태는, R_4 가 수소인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0189] 본 발명의 양태는, R_5 가 수소인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0190] 본 발명의 양태는, L이, 독립적으로, 각각의 발생시, 알킬-, 헤테로알킬-, 사이클로알킬-, 헤테로사이클릴-, 사이클로알킬알킬-, 헤테로사이클릴알킬, 알킬사이클로알킬-, 알킬헤테로사이클릴-로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0191] 본 발명의 양태는, L이, 독립적으로, 각각의 발생시, (C_1-C_4) 알킬-, 헤테로알킬-, (C_3-C_8) 사이클로알킬-, 헤테로사이클릴-, (C_3-C_8) 사이클로알킬 (C_1-C_4) 알킬-, 헤테로사이클릴 (C_1-C_4) 알킬, 알킬 (C_3-C_8) 사이클로알킬-, (C_1-C_4) 알킬헤테로사이클릴-, 아틸 (C_1-C_4) 알킬- 및 헤테로아틸 (C_1-C_4) 알킬-로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0192] 본 발명의 양태는, R_4 및 R_5 가 독립적으로, 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, 이소부틸, 이소아밀, 펜틸, 벤질, 부티닐, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 옥세타닐, 페닐, 페닐프로필, 펜에틸, 피리딜메틸, 사이클로프로필메틸, 사이클로프로필에틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로펜틸에틸, 사이클로펜틸프로필, 사이클로헥실메틸, 사이클로헥실에틸, 쿠바닐메틸, 테트라하이드로푸라닐메틸, 테트라하이드로피라닐메틸, 모르폴리닐메틸, 디옥스티올라닐메틸, 디옥스티올라닐에틸, 디옥스티아닐, 디옥스티아닐메틸, 디옥스티아닐에틸, 아제티디닐, 피롤리디닐메틸, 피페리디닐메틸, 피라졸릴메틸, 피라졸릴에틸, 피롤릴에틸, 이속사졸릴메틸, 이속사졸릴에틸, 이미다졸릴에틸, $R_6O-C(=O)-L-$, $R_6-C(=O)N(R_6)-L-$, R_6O-L- , $(R_6)_2N-C(=O)-L-$, $(R_6)_2N-L-$, $(R_6)_2N-S(=O)_2-L-$, $R_6-S(=O)_2-L-$, $R_6-C(=O)-L-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 하나 이상의 R_7 로 임의로 치환될 수 있고; L이 메틸, 에틸, 프로필, 푸라닐메틸, 벤질, 아제티디닐, 피롤리디닐메틸, 피페리디닐메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R_6 이 독립적으로, 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소부틸, 3급-부틸, 페닐, 벤질, 트리플루오로메틸, 사이클로프로필메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각의 R_6 은 할로젠, 시아노, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 옥소, $-NH_2$, $-SO_2NH_2$, $-SONH_2$ 및 $-CONH_2$, $-O(C_1-C_4)$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있는 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0193] 본 발명의 양태는, R_4 및 R_5 가 독립적으로, 수소, 메틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, 이소부틸, 이소아밀, 펜틸, 벤질, 부티닐, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 옥세타닐, 페닐, 페닐프로필, 펜에틸, 피리딜메틸, 사이클로프로필메틸, 사이클로프로필에틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로펜틸에

틸, 사이클로펜틸프로필, 사이클로헥실메틸, 사이클로헥실에틸, 쿠바닐메틸, 테트라하이드로푸라닐메틸, 테트라하이드로피라닐메틸, 모르폴리닐에틸, 디옥소티올라닐메틸, 디옥소티올라닐에틸, 디옥소티아닐, 디옥소티아닐메틸, 디옥소티아닐에틸, 아제티디닐, 피롤리디닐메틸, 피페리디닐메틸, 피라졸릴메틸, 피라졸릴에틸, 피롤릴에틸, 이속사졸릴메틸, 이속사졸릴에틸, 이미다졸릴에틸, $R_6O-C(=O)-L-$, $R_6-C(=O)N(R_6)-L-$, R_6O-L- , $(R_6)_2N-C(=O)-L-$, $(R_6)_2N-L-$, $(R_6)_2N-S(=O)_2-L-$, $R_6-S(=O)_2-L-$, $R_6-C(=O)-L-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 하나 이상의 R_7 로 임의로 치환될 수 있고; L이 메틸, 에틸, 프로필, 푸라닐메틸, 벤질, 아제티디닐, 피롤리디닐메틸, 피페리디닐메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R_6 이 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소부틸, 3급-부틸, 페닐, 벤질, 트리플루오로메틸, 사이클로프로필메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 각각의 R_6 이 할로젠, 시아노, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 옥소, $-NH_2$, $-SO_2NH_2$, $-SONH_2$, $-CONH_2$ 및 $-O(C_1-C_4)$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0194] 본 발명의 양태는, R_7 이, 독립적으로, 각각의 발생시, 플루오로, 클로로, 시아노, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 옥소, $-NH_2$, $-SO_2NH_2$, $-SONH_2$, $-CONH_2$ 및 $=CH_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0195] 본 발명의 양태는, R_7 이 알킬-, 헤테로알킬-, 알킬닐-, 사이클로알킬-, 헤테로사이클릴-, 사이클로알킬알킬-, 헤테로사이클릴알킬, 알킬사이클로알킬-, 알킬헤테로사이클릴-, 아릴알킬-, R_8O- , R_8S- , $(R_8)_2N-$, $R_8O-C(=O)-$, $(R_8)_2N-C(=O)-$, $R_8-C(=O)N(R_8)-$, $R_8O-C(=O)N(R_8)-$, $(R_8)_2N-C(=O)N(R_8)-$, $R_8-C(=O)O-$, $(R_8)_2N-C(=O)O-$, $R_8-S(=O)_2-$, $(R_8)_2N-S(=O)_2-$, $R_8-S(=O)_2N(R_8)-$ 및 $(R_8)_2N-S(=O)_2N(R_8)-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 할로젠, 시아노, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 옥소, $-NH_2$, $-SO_2NH_2$, $-SONH_2$ 및 $-CONH_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0196] 본 발명의 양태는, R_7 이 메틸, 3급-부틸, 페닐, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 모르폴리닐, 디옥소티올라닐, 디옥소티아닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피롤릴, 피리딜, 이미다졸릴, 벤질, $R_8O-C(=O)-$, R_8O- , $(R_8)_2N-C(=O)-$ 및 $(R_8)_2N-$ 으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 플루오로, 클로로, 시아노, 하이드록시, 트리플루오로메틸 및 옥소로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고; R_8 이 메틸, 에틸 및 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0197] 본 발명의 양태는, R_7 이 독립적으로, 각각의 발생시, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 옥소, $-NH_2$, $-SO_2NH_2$, $-SONH_2$ 및 $-CONH_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0198] 본 발명의 양태는, R_7 이 알킬-, 헤테로알킬-, 알킬닐-, 사이클로알킬-, 헤테로사이클릴-, 사이클로알킬알킬-, 헤테로사이클릴알킬, 알킬사이클로알킬-, 알킬헤테로사이클릴-, R_8O- , R_8S- , $(R_8)_2N-$, $R_8O-C(=O)-$, $(R_8)_2N-C(=O)-$, $R_8-C(=O)N(R_8)-$, $R_8O-C(=O)N(R_8)-$, $(R_8)_2N-C(=O)N(R_8)-$, $R_8-C(=O)O-$, $(R_8)_2N-C(=O)O-$, $R_8-S(=O)_2-$, $(R_8)_2N-S(=O)_2-$, $R_8-S(=O)_2N(R_8)-$ 및 $(R_8)_2N-S(=O)_2N(R_8)-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 할로젠, 시아노, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 옥소, $-NH_2$, $-SO_2NH_2$, $-SONH_2$ 및 $-CONH_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0199] 본 발명의 양태는, R_7 이 (C_1-C_4) 알킬-, 헤테로알킬-, (C_2-C_4) 알킬닐-, (C_3-C_8) 사이클로알킬-, 헤테로사이클릴-, (C_3-C_8) 사이클로알킬 (C_1-C_4) 알킬-, 헤테로사이클릴 (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알킬 (C_3-C_8) 사이클로알킬-, (C_1-C_4) 알킬헤테로사이클릴-, 아릴 (C_1-C_4) 알킬-, R_8O- , R_8S- , $(R_8)_2N-$, $R_8O-C(=O)-$, $(R_8)_2N-C(=O)-$, $R_8-C(=O)N(R_8)-$, $R_8O-C(=O)N(R_8)-$, $(R_8)_2N-C(=O)N(R_8)-$, $R_8-C(=O)O-$, $(R_8)_2N-C(=O)O-$, $R_8-S(=O)_2-$, $(R_8)_2N-S(=O)_2-$, $R_8-S(=O)_2N(R_8)-$ 및 $(R_8)_2N-S(=O)_2N(R_8)-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 할로젠, 시아노, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 옥소, $-NH_2$, $-SO_2NH_2$, $-SONH_2$ 및 $-CONH_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체

로 임의로 치환될 수 있는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0200] 본 발명의 양태는, R_8 이, 독립적으로, 각각의 발생시, 수소, 알킬-, 헤테로알킬-, 사이클로알킬-, 헤테로사이클릴-, 사이클로알킬알킬-, 헤테로사이클릴알킬-, 아릴-, 아릴알킬-, 헤테로아릴- 및 헤테로아릴알킬-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 할로젠, 시아노, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 옥소, $-NH_2$, $-SO_2NH_2$, $-SONH_2$ 및 $-CONH_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0201] 본 발명의 양태는, R_8 이, 독립적으로, 각각의 발생시, 수소, (C_1-C_4) 알킬-, 헤테로알킬-, (C_3-C_6) 사이클로알킬-, 헤테로사이클릴-, (C_3-C_6) 사이클로알킬 (C_1-C_4) 알킬-, 헤테로사이클릴 (C_1-C_4) 알킬-, 아릴-, 아릴 (C_1-C_4) 알킬-, 헤테로아릴- 및 헤테로아릴 (C_1-C_4) 알킬-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 할로젠, 시아노, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 옥소, $-NH_2$, $-SO_2NH_2$, $-SONH_2$ 및 $-CONH_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0202] 본 발명의 양태는, R_4 및 R_5 중의 하나가 (C_1-C_2) 알킬-, 헤테로알킬-, (C_2-C_4) 알케닐-, (C_2-C_4) 알키닐-, (C_3-C_8) 사이클로알킬-, 사이클로알케닐-, 사이클로알키닐-, 헤테로사이클릴-, 사이클로알킬 (C_1-C_4) 알킬-, 헤테로사이클릴 (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알킬 (C_3-C_8) 사이클로알킬-, (C_1-C_4) 알킬헤테로사이클릴-, 아릴-, 헤테로아릴-, 아릴 (C_1-C_4) 알킬-, 아릴옥시 (C_1-C_4) 알킬-, 헤테로아릴 (C_1-C_4) 알킬-, 헤테로아릴옥시 (C_1-C_4) 알킬-, R_6O-L- , R_6S-L- , $(R_6)_2N-L-$, $R_6-C(=O)-L-$, $R_6O-C(=O)-L-$, $(R_6)_2N-C(=O)-L-$, $R_6-C(=O)N(R_6)-L-$, $R_6O-C(=O)N(R_6)-L-$, $(R_6)_2N-C(=O)N(R_6)-L-$, $R_6-C(=O)O-L-$, $(R_6)_2N-C(=O)O-L-$, $R_6-S(=O)_2-L-$, $(R_6)_2N-S(=O)_2-L-$, $R_6-S(=O)_2N(R_6)-L-$ 및 $(R_6)_2N-S(=O)_2N(R_6)-L-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 하나 이상의 R_7 로 임의로 치환될 수 있고; 나머지 R_4 또는 R_5 가 (C_3-C_5) 알킬-, 헤테로알킬-, (C_2-C_4) 알케닐-, (C_2-C_4) 알키닐-, (C_3-C_6) 사이클로알킬-, 사이클로알케닐-, 사이클로알키닐-, 헤테로사이클릴-, 사이클로알킬 (C_1-C_4) 알킬-, 헤테로사이클릴 (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알킬 (C_3-C_8) 사이클로알킬-, (C_1-C_4) 알킬헤테로사이클릴-, 아릴-, 헤테로아릴-, 아릴 (C_1-C_4) 알킬-, 아릴옥시 (C_1-C_4) 알킬-, 헤테로아릴 (C_1-C_4) 알킬-, 헤테로아릴옥시 (C_1-C_4) 알킬-, R_6O-L- , R_6S-L- , $(R_6)_2N-L-$, $R_6-C(=O)-L-$, $R_6O-C(=O)-L-$, $(R_6)_2N-C(=O)-L-$, $R_6-C(=O)N(R_6)-L-$, $R_6O-C(=O)N(R_6)-L-$, $(R_6)_2N-C(=O)N(R_6)-L-$, $R_6-C(=O)O-L-$, $(R_6)_2N-C(=O)O-L-$, $R_6-S(=O)_2-L-$, $(R_6)_2N-S(=O)_2-L-$, $R_6-S(=O)_2N(R_6)-L-$ 및 $(R_6)_2N-S(=O)_2N(R_6)-L-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 하나 이상의 R_7 로 임의로 치환될 수 있거나; 또는

[0203] R_4 와 R_5 가, 이들이 결합되어 있는 N 원자와 함께 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있고, 상기 헤테로사이클릭 환은 하나 이상의 R_7 로 임의로 치환될 수 있거나; 또는

[0204] R_4 및 R_5 가 독립적으로 수소인, 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0205] 본 발명의 양태는, R_4 및 R_5 중의 적어도 하나가 헤테로알킬-, 헤테로사이클릴 (C_1-C_4) 알킬, 아릴 (C_1-C_4) 알킬- 및 헤테로아릴 (C_1-C_4) 알킬-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 헤테로알킬-, 헤테로사이클릴 (C_1-C_4) 알킬, 아릴 (C_1-C_4) 알킬- 및 헤테로아릴 (C_1-C_4) 알킬-이 하나 이상의 R_7 로 치환되는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0206] 본 발명의 양태는, R_4 및 R_5 중의 적어도 하나가 하나 이상의 R_7 로 치환되는 벤질인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0207] 본 발명의 양태는, R_4 및 R_5 중의 적어도 하나가 R_6O-L- , R_6S-L- , $(R_6)_2N-L-$, $R_6-C(=O)-L-$, $R_6O-C(=O)-L-$, $(R_6)_2N-C(=O)-L-$, $R_6-C(=O)N(R_6)-L-$, $R_6O-C(=O)N(R_6)-L-$, $(R_6)_2N-C(=O)N(R_6)-L-$, $R_6-C(=O)O-L-$, $(R_6)_2N-C(=O)O-L-$, $R_6-S(=O)_2-L-$, $(R_6)_2N-S(=O)_2-L-$, $R_6-S(=O)_2N(R_6)-L-$ 및 $(R_6)_2N-S(=O)_2N(R_6)-L-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 각각은 하나 이상의 R_7 로 임의로 치환될 수 있고; L 이, 독립적으로, 각각의 발생시, 헤테로사이클릴-, 헤테로사이클릴 (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알킬헤테로사이클릴-, 아릴 (C_1-C_4) 알킬- 및 헤테로아릴 (C_1-C_4) 알킬-로 이루어진

그룹으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

- [0208] 본 발명의 양태는, R_4 및 R_5 중의 하나가 디옥소티올라닐메틸, 디옥소티올라닐에틸, 디옥소티아닐메틸 및 디옥소티아닐에틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0209] 본 발명의 양태는, R_4 및 R_5 중의 하나가 디옥소티올라닐메틸인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0210] 본 발명의 양태는, R_4 및 R_5 중의 하나가 디옥소티아닐메틸인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0211] 본 발명의 양태는, R_4 및 R_5 중의 적어도 하나가 $R_6-C(=O)-L-$, $R_6-S(=O)_2-L-$ 또는 $(R_6)_2N-S(=O)_2-L-$ 로부터 선택되고, 이들은 하나 이상의 R_7 로 임의로 치환될 수 있고; L이 헤테로사이클릴-, 헤테로사이클릴(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬헤테로사이클릴-, 아릴(C_1-C_4)알킬- 및 헤테로아릴(C_1-C_4)알킬-로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0212] 본 발명의 양태는, R_4 및 R_5 중의 적어도 하나가 $R_6-C(=O)-L-$, $R_6-S(=O)_2-L-$ 또는 $(R_6)_2N-S(=O)_2-L-$ 로부터 선택되고, 이들은 하나 이상의 R_7 로 임의로 치환될 수 있고; L이 피페리디닐메틸, 피롤리디닐메틸, 벤질 및 아제티디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R_6 이 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필메틸, 하이드록시메틸, 하이드록시에틸, 시아노에틸, 시아노프로필로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0213] 본 발명의 양태는, $R_6-C(=O)-L-$, $R_6-S(=O)_2-L-$ 또는 $(R_6)_2N-S(=O)_2-L-$ 이 적어도 2개의 플루오로에 의해 치환되고; L이 피페리디닐메틸, 피롤리디닐메틸, 벤질 및 아제티디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R_6 이 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필메틸, 하이드록시메틸, 하이드록시에틸, 시아노에틸, 시아노프로필로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0214] 본 발명의 양태는, R_4 및 R_5 중의 하나가 헤테로사이클릴(C_1-C_4)알킬 및 (C_3-C_6)사이클로알킬(C_1-C_4)알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 헤테로사이클릴(C_1-C_4)알킬 및 (C_3-C_6)사이클로알킬(C_1-C_4)알킬이 2개 이상의 R_7 로 치환되고; 적어도 2개의 R_7 이 플루오로인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0215] 본 발명의 양태는, R_4 및 R_5 중의 하나가 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로헥실메틸 및 피롤리디닐메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로헥실메틸 및 피롤리디닐메틸이 2개 이상의 R_7 로 치환되고; 적어도 2개의 R_7 이 플루오로인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0216] 본 발명의 양태는, R_4 가 메틸인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0217] 본 발명의 양태는, R_5 가 메틸인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0218] 본 발명의 양태는, 하기로부터 선택되는 화학식 I의 화합물을 제공한다:
- [0219] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 아마이드,
- [0220] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 메틸아מיד,
- [0221] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 펜에틸-아מיד,
- [0222] 4-[4-(이미다졸-1-설폰닐)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-7-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘,
- [0223] N-메틸-N-(피롤리딘-3-일메틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아מיד,
- [0224] 포름산 염으로서의 N-메틸-N-(4-피페리딜메틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아מיד,
- [0225] 포름산 염으로서의 N-메틸-N-(3-피페리딜메틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아מיד,
- [0226] 포름산 염으로서의 N-[[2S]-4,4-디플루오로피롤리딘-2-일]메틸-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아מיד,

- [0227] N-사이클로부틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
- [0228] N-[(1,1-디옥소티올란-3-일)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
- [0229] N-[(1,1-디옥소티안-4-일)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
- [0230] N-(2-시아노에틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
- [0231] N-(옥세탄-3-일)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
- [0232] N-벤질옥시-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
- [0233] (NZ)-N-[(4-메톡시페닐)메틸렌]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
- [0234] N-(아제티딘-3-일)-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
- [0235] N-메틸-N-[[2(R)-피롤리딘-2-일]메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
- [0236] 포름산 염으로서의 N-메틸-N-[(2S)-피롤리딘-2-일]메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
- [0237] 3급-부틸 N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설폰닐]카바메이트,
- [0238] 4-{4-[펜에틸-(3-페닐-프로필)-설폰모일]-4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-7-일}-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카복실산 3급-부틸 에스테르,
- [0239] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 사이클로프로필메틸-펜에틸-아미드,
- [0240] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 사이클로부틸메틸-펜에틸-아미드,
- [0241] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 (2-옥소-부틸)-펜에틸-아미드,
- [0242] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 (3-하이드록시-프로필)-펜에틸-아미드,
- [0243] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 이소부틸-펜에틸-아미드,
- [0244] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 펜에틸-프로필-아미드,
- [0245] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 사이클로헥실메틸-펜에틸-아미드,
- [0246] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 디펜에틸아미드,
- [0247] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 시아노메틸-펜에틸-아미드,
- [0248] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 (4-시아노-부틸)-펜에틸-아미드,
- [0249] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 펜에틸-(테트라하이드로-피란-2-일메틸)-아미드,
- [0250] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 (2-메톡시-에틸)-펜에틸-아미드,
- [0251] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 부트-2-이닐-펜에틸-아미드,
- [0252] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 펜에틸-(2-피라졸-1-일-에틸)-아미드,
- [0253] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 (2-하이드록시-에틸)-펜에틸-아미드,
- [0254] {펜에틸-[7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰닐]-아미노}-아세트산 에틸 에스테르,
- [0255] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 [2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-펜에틸-아미드,

- [0256] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 [2-(3-플루오로-페닐)-에틸]-벤에틸-아미드,
- [0257] N-벤질-2-{벤에틸-[7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰일]-아미노}-아세트아미드,
- [0258] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 메틸-(3-페닐-프로필)-아미드,
- [0259] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 (2-사이클로헥실-에틸)-메틸-아미드,
- [0260] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 메틸-(2-옥소-2-페닐-에틸)-아미드,
- [0261] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 (3-시아노-벤질)-메틸-아미드,
- [0262] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 (2-시아노-벤질)-메틸-아미드,
- [0263] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 사이클로헥실메틸-메틸-아미드,
- [0264] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 [2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-메틸-아미드,
- [0265] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 [2-(3-플루오로-페닐)-에틸]-메틸-아미드,
- [0266] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 메틸-(2-피롤-1-일-에틸)-아미드,
- [0267] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 메틸-(3-메틸-부틸)-아미드,
- [0268] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 메틸-피리딘-2-일메틸-아미드,
- [0269] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 [3-(4-시아노-페닐)-프로필]-메틸-아미드,
- [0270] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 [3-(3-시아노-페닐)-프로필]-메틸-아미드,
- [0271] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 메틸-(2-페녹시-에틸)-아미드,
- [0272] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 [2-(3,5-디메틸-이소자솔-4-일)-에틸]-메틸-아미드,
- [0273] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 (3-시아노-프로필)-벤에틸-아미드,
- [0274] {메틸-[7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰일]-아미노}-아세트산 메틸 에스테르,
- [0275] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 (3-시아노-프로필)-메틸-아미드,
- [0276] N,N-디메틸-2-{메틸-[7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰일]-아미노}-아세트아미드,
- [0277] N-(사이클로프로필메틸)-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
- [0278] N-(사이클로부틸메틸)-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
- [0279] N-사이클로펜틸-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
- [0280] N-[(4,4-디플루오로사이클로헥실)메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
- [0281] N-메틸-N-(2-페닐프로필)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
- [0282] N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-(테트라하이드로피란-2-일메틸)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
- [0283] N-[[5-(디메틸설폰모일)-2-푸릴]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-

8-설펜아미드,

- [0284] N-메틸-N-(2-피라졸-1-일에틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,
- [0285] N-메틸-N-[(3-메틸이속사졸-5-일)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,
- [0286] N-(이속사졸-5-일메틸)-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,
- [0287] N-[2-(4-클로로페녹시)에틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,
- [0288] N-[2-(2-시아노페녹시)에틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,
- [0289] N-[2-(3-시아노페녹시)에틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,
- [0290] N-[2-(4-시아노페녹시)에틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,
- [0291] N-(사이클로헥틸메틸)-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,
- [0292] N-(2-사이클로헥틸에틸)-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,
- [0293] N-[2-(1,1-디옥소티올란-3-일)에틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,
- [0294] N-[(1,1-디옥소티안-3-일)메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,
- [0295] N-[(2-플루오로페닐)메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,
- [0296] N-[(3-플루오로페닐)메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,
- [0297] N-[(4-플루오로페닐)메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,
- [0298] N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-[[4-(트리플루오로메톡시)페닐]메틸]-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,
- [0299] N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-[[4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,
- [0300] N-(2-사이클로프로필에틸)-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,
- [0301] N-메틸-N-[(4-메틸설폴닐페닐)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,
- [0302] N-[(4-3급-부틸사이클로헥실)메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,
- [0303] N-[(3,3-디플루오로사이클로부틸)메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,
- [0304] N-[(2,2-디플루오로사이클로프로필)메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,
- [0305] N-메틸-N-[(4-메틸렌사이클로헥실)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,

- [0306] N-메틸-N-[(3-옥소사이클로부틸)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펀아미드,
- [0307] N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펀아미드,
- [0308] N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-[(3-설파모일페닐)메틸]-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펀아미드,
- [0309] N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-[(4-설파모일페닐)메틸]-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펀아미드,
- [0310] N-[[1-(디플루오로메틸)-3H-피라졸-3-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펀아미드,
- [0311] N-[[1-(2,2-디플루오로에틸)-3H-피라졸-3-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펀아미드,
- [0312] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설펀산 (4-시아노-벤질)-메틸-아미드,
- [0313] 4-[4-(피페리딘-1-설포닐)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-7-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘,
- [0314] 1-[7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설포닐]-피페리딘-4-카보니트릴,
- [0315] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설펀산 메틸-페닐-아미드,
- [0316] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설펀산 (2-시아노-에틸)-사이클로프로필-아미드,
- [0317] 1-[7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설포닐]-피페리딘-3-카보니트릴,
- [0318] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설펀산 [2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-메틸-아미드,
- [0319] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설펀산 벤질-메틸-아미드,
- [0320] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설펀산 디메틸아미드,
- [0321] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설펀산 이소프로필아미드,
- [0322] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설펀산 펜에틸-(3-페닐-프로필)-아미드,
- [0323] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설펀산 (2-하이드록시-에틸)-아미드,
- [0324] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설펀산 비스-(2-하이드록시-에틸)-아미드,
- [0325] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설펀산 (3-시아노-프로필)-아미드,
- [0326] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설펀산 비스-(3-시아노-프로필)-아미드,
- [0327] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설펀산 (3-시아노-프로필)-(3-페닐-프로필)-아미드,
- [0328] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설펀산 메틸-펜에틸-아미드,
- [0329] N-이소프로필-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펀아미드,
- [0330] N-에틸-N-이소프로필-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펀아미드,
- [0331] N-(시아노메틸)-N-이소프로필-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펀아미드,
- [0332] N-(2-하이드록시에틸)-N-이소프로필-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펀아미드,
- [0333] N-사이클로부틸-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펀아미드,
- [0334] N-사이클로부틸-N-에틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펀아미드,

- [0335] N-(시아노메틸)-N-사이클로부틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0336] N-사이클로부틸-N-(2-하이드록시에틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0337] N-(3-시아노프로필)-N-사이클로부틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0338] N-사이클로부틸-N-(2-메톡시에틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0339] N-사이클로부틸-N-(2-이미다졸-1-일)에틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0340] N-사이클로부틸-N-[3-(디메틸아미노)프로필]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0341] N-사이클로부틸-N-(2-모르폴리노에틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0342] N-(1-시아노에틸)-N-사이클로부틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0343] N-(시아노메틸)-N-(2-하이드록시에틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0344] N-(2-하이드록시에틸)-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0345] N-(3-시아노프로필)-N-(2-하이드록시에틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0346] N-(2-하이드록시에틸)-N-(2-페녹시에틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0347] N-메틸-N-(옥세탄-3-일)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0348] N-(시아노메틸)-N-(옥세탄-3-일)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0349] N-(3-시아노프로필)-N-(옥세탄-3-일)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0350] N-(옥세탄-3-일)-N-(2-페녹시에틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0351] N-(2-하이드록시에틸)-N-(옥세탄-3-일)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0352] N-(1-시아노에틸)-N-(옥세탄-3-일)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0353] N-메틸-N-[(1-프로필설폴닐)피롤리딘-3-일]메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0354] N-메틸-N-[(1-메틸설폴닐)피롤리딘-3-일]메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0355] N-[[1-(2-메톡시에틸설폴닐)피롤리딘-3-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0356] N-[[1-(3-시아노프로필설폴닐)피롤리딘-3-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0357] N-[[1-(사이클로프로필메틸설폴닐)피롤리딘-3-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자

스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,

- [0358] N-[[1-(3-하이드록시프로파노일)피롤리딘-3-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0359] N-[[1-(3-하이드록시부타노일)피롤리딘-3-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0360] N-메틸-N-[(1-프로파노일피롤리딘-3-일)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0361] N-[[1-(3-시아노프로파노일)피롤리딘-3-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0362] N-[[1-(2,3-디하이드록시프로파노일)피롤리딘-3-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0363] N-[(1-포르밀피롤리딘-3-일)메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0364] 3,3,3-트리플루오로-N-메틸-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설피닐]프로판아미드,
- [0365] 4,4-디플루오로-N-메틸-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설피닐]사이클로헥산카복사미드,
- [0366] 4,4,4-트리플루오로-N-메틸-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설피닐]부탄아미드,
- [0367] N-메틸-1,1-디옥소-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설피닐]티올란-3-카복사미드,
- [0368] 2-(1,1-디옥소티안-4-일)-N-메틸-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설피닐]아세트아미드,
- [0369] 3-(1,1-디옥소티올란-3-일)-N-메틸-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설피닐]프로판아미드,
- [0370] 2-(1,1-디옥소티올란-3-일)-N-메틸-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설피닐]아세트아미드,
- [0371] N-메틸-1,1-디옥소-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설피닐]티안-4-카복사미드,
- [0372] N-메틸-1,1-디옥소-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설피닐]티안-3-카복사미드,
- [0373] N-메틸-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설피닐]사이클로펜탄카복사미드,
- [0374] 2-사이클로펜틸-N-메틸-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설피닐]아세트아미드,
- [0375] 3-사이클로펜틸-N-메틸-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설피닐]프로판아미드,
- [0376] N-사이클로프로필-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0377] N-(2-시아노에틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-(테트라하이드로푸란-2-일메틸)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0378] N-(1-메틸부틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,

- [0379] N-사이클로펜틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0380] N,N-비스(시아노메틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0381] N,N-디벤질-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0382] N-벤질-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0383] N-[(4,4-디플루오로사이클로헥실)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0384] N-[(4,4-디플루오로사이클로헥실)메틸]-N-에틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0385] N,N-비스[(4,4-디플루오로사이클로헥실)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0386] N-[[1-(3-하이드록시프로파노일)-4-피페리딜]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0387] N-[[1-(3-시아노프로파노일)-4-피페리딜]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0388] N-[[1-(3-시아노프로파노일)-3-피페리딜]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0389] N-[[1-(3-하이드록시프로파노일)-3-피페리딜]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0390] N-[[[(2S)-4,4-디플루오로-1-(3-하이드록시프로파노일)피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0391] N-[[[(2S)-1-(3-시아노프로파노일)-4,4-디플루오로-피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0392] N-[[[(2S)-4,4-디플루오로-1-포르밀-피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0393] N-메틸-N-[(1-메틸설포닐-4-피페리딜)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0394] N-[[1-(3-시아노프로필설포닐)-4-피페리딜]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0395] N-메틸-N-[(1-메틸설포닐-3-피페리딜)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0396] N-[[1-(3-시아노프로필설포닐)-3-피페리딜]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0397] N-[[[(2S)-4,4-디플루오로-1-메틸설포닐-피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0398] N-[[[(2S)-1-(3-시아노프로필설포닐)-4,4-디플루오로-피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0399] N-[[[(2S)-1-(사이클로프로필메틸설포닐)-4,4-디플루오로-피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0400] N-[(1,1-디옥소티올란-3-일)메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설피온아미드,
- [0401] N-(시아노메틸)-N-[(1,1-디옥소티올란-3-일)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]

옥탄-8-설펜아미드,

- [0402] N-[(1,1-디옥소티올란-3-일)메틸]-N-(2-하이드록시에틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,
- [0403] N-[(1,1-디옥소티안-4-일)메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,
- [0404] N-(시아노메틸)-N-[(1,1-디옥소티안-4-일)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,
- [0405] N-[(1,1-디옥소티안-4-일)메틸]-N-(2-하이드록시에틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,
- [0406] N-(2-시아노에틸)-N-(시아노메틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,
- [0407] N-[(1,1-디옥소티올란-3-일)메틸]-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설포닐]아세트아미드,
- [0408] N-[(1,1-디옥소티안-4-일)메틸]-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설포닐]아세트아미드,
- [0409] N-벤질옥시-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,
- [0410] N-[[2S]-1-벤질피롤리딘-2-일]메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,
- [0411] N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설포닐]포름아미드,
- [0412] N-[(4-시아노쿠반-1-일)메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,
- [0413] N-[1-(2-하이드록시아세틸)아제티딘-3-일]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,
- [0414] N-[1-(3-하이드록시프로파노일)아제티딘-3-일]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,
- [0415] N-메틸-N-(1-메틸설포닐아제티딘-3-일)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,
- [0416] N-메틸-N-[[2R]-1-메틸설포닐피롤리딘-2-일]메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,
- [0417] N-[[2R]-1-(3-시아노프로필설포닐)피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,
- [0418] N-메틸-N-[[2S]-5-옥소피롤리딘-2-일]메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,
- [0419] N-메틸-N-[[2R]-5-옥소피롤리딘-2-일]메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,
- [0420] N-[[2R]-1-(2-하이드록시아세틸)피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,
- [0421] N-[[2R]-1-(2,3-디하이드록시프로파노일)피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,
- [0422] N-[[2R]-1-(3-시아노프로파노일)피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설펜아미드,
- [0423] N-[[2R]-1-포르밀피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄

-8-설폰아미드,

- [0424] N-[[(2R)-1-(2-시아노아세틸)피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
- [0425] N-[[(2R)-1-(3-하이드록시프로파노일)피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
- [0426] N-[[(2S)-1-포르밀피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
- [0427] N-[[(2S)-1-(2-하이드록시아세틸)피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
- [0428] N-[[(2S)-1-(3-하이드록시프로파노일)피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
- [0429] N-메틸-N-[[(2S)-1-메틸설포닐피롤리딘-2-일]메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드,
- [0430] N-[(4-메톡시페닐)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드 또는
- [0431] 3급-부틸 N-(3-메틸설포닐프로필)-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설포닐]카바메이트.
- [0432] 본 발명의 양태는, 화학식 I의 화합물이 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 시아노메틸-펜에틸-아미드인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0433] 본 발명의 양태는, 화학식 I의 화합물이 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 메틸-펜에틸-아미드인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0434] 본 발명의 양태는, 화학식 I의 화합물이 N-(시아노메틸)-N-펜에틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0435] 본 발명의 양태는, 화학식 I의 화합물이 N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-[(4-설파모일페닐)메틸]-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0436] 본 발명의 양태는, 화학식 I의 화합물이 N-[(4,4-디플루오로사이클로헥실)메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0437] 본 발명의 양태는, 화학식 I의 화합물이 N-[[(2S)-1-(사이클로프로필메틸설포닐)-4,4-디플루오로-피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0438] 본 발명의 양태는, 화학식 I의 화합물이 N-메틸-N-펜에틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0439] 본 발명의 양태는, 화학식 I의 화합물이 4,4-디플루오로-N-메틸-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설포닐]사이클로헥산카복사아미드인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0440] 본 발명의 양태는, 화학식 I의 화합물이 N-[[(2S)-1-(2-하이드록시아세틸)피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0441] 본 발명의 양태는, 화학식 I의 화합물이 N-[[(2S)-4,4-디플루오로피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드;포름산인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0442] 본 발명의 양태는, 화학식 I의 화합물이 N-[[(2S)-4,4-디플루오로-1-(3-하이드록시프로파노일)피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0443] 본 발명의 양태는, 화학식 I의 화합물이 N-[(1,1-디옥소티올란-3-일)메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

- [0444] 본 발명의 양태는, 화학식 I의 화합물이 N-메틸-N-(1-메틸설포닐아제티딘-3-일)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포나미드인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0445] 본 발명의 양태는, 화학식 I의 화합물이 N-메틸-N-[(2R)-1-메틸설포닐피롤리딘-2-일]메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포나미드인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0446] 본 발명의 양태는, 화학식 I의 화합물이 N-메틸-N-[(2R)-5-옥소피롤리딘-2-일]메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포나미드인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0447] 본 발명의 양태는, 화학식 I의 화합물이 N-[(2S)-4,4-디플루오로-1-메틸설포닐-피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포나미드인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0448] 본 발명의 양태는, 화학식 I의 화합물이 N-[(1,1-디옥스티안-4-일)메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포나미드인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0449] 본 발명의 양태는, 화학식 I의 화합물이 N-(2-하이드록시에틸)-N-펜에틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포나미드인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0450] 본 발명의 양태는, 화학식 I의 화합물이 N-(사이클로부틸메틸)-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포나미드인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0451] 본 발명의 양태는, 화학식 I의 화합물이 N-메틸-N-[(2S)-5-옥소피롤리딘-2-일]메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포나미드인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0452] 본 발명의 양태는, 화학식 I의 화합물이 N-[(2R)-1-(3-시아노프로파노일)피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포나미드인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0453] 본 발명의 양태는, 화학식 I의 화합물이 N-[(2S)-1-(3-시아노프로필설포닐)-4,4-디플루오로-피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포나미드인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0454] 본 발명의 양태는, 화학식 I의 화합물이 N-(시아노메틸)-N-[(1,1-디옥스티올란-3-일)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포나미드인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0455] 본 발명의 양태는, 화학식 I의 화합물이 N-[2-(4-플루오로페닐)에틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포나미드인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0456] 본 발명의 양태는, 화학식 I의 화합물이 N-(사이클로헥실메틸)-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포나미드인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0457] 본 발명의 양태는, 화학식 I의 화합물이 N-[(2R)-1-(2-하이드록시아세틸)피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포나미드인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0458] 본 발명의 양태는, 화학식 I의 화합물이 N-메틸-N-[(2S)-1-메틸설포닐피롤리딘-2-일]메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포나미드인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0459] 본 발명의 양태는, 화학식 I의 화합물이 N-[(2R)-1-(3-하이드록시프로파노일)피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포나미드인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0460] 본 발명의 양태는, 화학식 I의 화합물이 N-[(2S)-4,4-디플루오로-1-포르밀-피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포나미드인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0461] 본 발명의 양태는, 화학식 I의 화합물이 N-[(2R)-1-포르밀피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포나미드인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0462] 본 발명의 양태는, 화학식 I의 화합물이 N-[(2R)-1-(2,3-디하이드록시프로파노일)피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포나미드인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0463] 본 발명의 양태는, 화학식 I의 화합물이 N-[(2S)-1-포르밀피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포나미드인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

- [0464] 본 발명의 양태는, 화학식 I의 화합물이 N-[[(2S)-1-(3-하이드록시프로파노일)피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0465] 본 발명의 양태는, 화학식 I의 화합물이 N-(시아노메틸)-N-[(1,1-디옥스티안-4-일)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0466] 본 발명의 양태는, 화학식 I의 화합물이 N-[(3,3-디플루오로사이클로부틸)메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0467] 본 발명의 양태는, 화학식 I의 화합물이 N-[(4-시아노쿠반-1-일)메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0468] 본 발명의 양태는, 화학식 I의 화합물이 N-[[(2R)-1-(2-시아노아세틸)피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0469] 본 발명의 양태는, 화학식 I의 화합물이 N-[[(2S)-1-(3-시아노프로파노일)-4,4-디플루오로-피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0470] 화학식 I 화합물은 유기 용매로부터 농축에 의하여 또는 유기 용매 또는 상기 용매의 혼합물 및 물과 같은 유기 또는 무기일 수 있는 공용매로부터의 결정화 또는 재결정화에 의하여 결정 형태로 직접 얻을 수 있다. 상기 결정들은 본질적으로 무용매 형태 또는 수화물과 같은 용매화물의 형태로 분리될 수 있다. 본 발명은 모든 결정 변형체들과 형태들 및 또한 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0471] 화학식 I의 화합물들은 비대칭적으로 치환된(키랄) 탄소원자들 및 탄소-탄소 이중 결합들을 포함할 수 있고, 이는 이성체 형태, 예를 들어, 에난티오머, 부분입체이성체 및 기하이성체의 존재를 야기할 수 있다. 본 발명은 순수한 형태로 또는 이들의 혼합물로서 모든 상기 이성체들에 관한 것이다. 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 가능한 모든 토토머에 관한 것이다.
- [0472] 본 발명의 양태는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 약제학적으로 허용되는 비히클 또는 부형제와 함께 포함하는, 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0473] 본 발명의 양태는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 약제학적으로 허용되는 비히클 또는 부형제와 함께 또 다른 치료학적 활성 화합물을 추가로 포함하는, 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0474] 본 발명의 양태에서, 본 발명에 따르는 화학식 I의 화합물은 치료법에 사용될 수 있다.
- [0475] 본 발명의 양태에서, 본 발명에 따르는 화학식 I의 화합물은, 예를 들어, 피부 질환 또는 상태, 또는 급성 또는 만성 피부 상처 장애의 치료에 사용하기 위한 치료법에 유용할 수 있다.
- [0476] 본 발명의 양태에서, 피부 질환 또는 상태는 증식성 및 염증성 피부 장애, 건선, 압, 표피 염증, 탈모증, 피부 위축증, 스테로이드 유도된 피부 위축증, 피부 노화, 광 피부 노화, 여드름, 피부염, 아토피성 피부염, 지루성 피부염, 접촉성 피부염, 두드러기, 소양증 및 습진으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0477] 본 발명의 양태에서, 본 발명에 따르는 화학식 I의 화합물은 면역계 질환, 특히 자가면역성 질환의 예방, 치료 및/또는 개선에 사용될 수 있다.
- [0478] 본 발명의 양태에서, 본 발명에 따르는 화학식 I의 화합물은 건선, 주사비, 낭창, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, I형 당뇨병 및 당뇨병 합병증, 천식, 아토피성 피부염, 압, 자가면역성 갑상선 장애, 췌양성 대장염, 크론병, 알츠하이머병, 백혈병과 같은 질환, 당뇨병망막병증 및 황반변성과 같은 눈 질환, 및 기타 자가면역성 질환의 예방, 치료 및/또는 개선에 사용될 수 있다.
- [0479] 본 발명의 양태에서, 본 발명에 따르는 화학식 I의 화합물은 자가면역성 질환과 같은 면역계 질환의 예방, 치료 및/또는 개선용 약제를 제조하기 위해 사용될 수 있다.
- [0480] 본 발명의 양태에서, 본 발명에 따르는 화학식 I의 화합물은 피부 질환, 예를 들어, 건선, 주사비, 낭창, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, I형 당뇨병 및 당뇨병 합병증, 천식, 아토피성 피부염, 압, 자가면역성 갑상선 장애, 췌양성 대장염, 크론병, 알츠하이머병, 백혈병, 당뇨병망막병증 및 황반변성과 같은 눈 질환, 및 기타 자가면역성 질환의 예방, 치료 및/또는 개선용 약제를 제조하기 위해 사용될 수 있다.

- [0481] 본 발명의 양태에서, 본 발명에 따르는 화학식 I의 화합물은 자가면역성 질환과 같은 면역계 질환의 예방, 치료 및/또는 개선용 약제를 제조하기 위해 사용될 수 있고, 여기서, 상기 약제는 또 다른 치료학적 활성 화합물을 추가로 포함한다.
- [0482] 본 발명의 양태에서, 본 발명에 따르는 화학식 I의 화합물은 피부 질환, 예를 들어, 건선, 주사비, 낭창, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, I형 당뇨병 및 당뇨병 합병증, 천식, 아토피성 피부염, 암, 자가면역성 갑상선 장애, 췌양성 대장염, 크론병, 알츠하이머병, 백혈병, 당뇨병망막병증 및 황반변성과 같은 눈 질환, 및 기타 자가면역성 질환의 예방, 치료 및/또는 개선용 약제를 제조하기 위해 사용될 수 있고, 여기서, 상기 약제는 또 다른 치료학적 활성 화합물을 추가로 포함한다.
- [0483] 본 발명의 양태에서, 본 발명에 따르는 화학식 I의 화합물은 단백질 티로신 키나제의 JAK 패밀리의 단백질 티로신 키나제의 활성을 조절할 수 있는 소염제로서 사용될 수 있다.
- [0484] 본 발명의 양태에서, 본 발명에 따르는 화학식 I의 화합물은 JAK1, JAK2, JAK3 또는 TYK2 단백질 티로신 키나제의 활성을 조절할 수 있는 소염제로서 사용될 수 있다.
- [0485] 본 발명의 양태에서, 본 발명에 따르는 화학식 I의 화합물은 비-감염성 항-염증성 또는 자가면역성 질환 또는 상태의 치료, 개선 또는 예방에 사용될 수 있고, 여기서, 상기 비-감염성 염증성 질환 또는 상태는 급성 폐 손상, 급성 호흡곤란 증후군, 알레르기, 아나필락시스, 폐혈증 또는 이식편 대 숙주병과 같은 급성 염증성 질환, 또는 퇴행성 관절염, 통풍, 건선성 관절염, 간 경변증, 다발성 경화증과 같은 만성 염증성 질환, 또는 비-감염성(예: 알레르기성) 결막염, 포도막염, 홍채염, 각막염, 공막염, 상공막염, 교감성 안염, 안건염, 건성각결막염 또는 면역학적 각막 이식 거부반응과 같은 눈 질환 또는 상태로부터 선택되고, 상기 자가면역성 질환 또는 상태는 자가면역 위염, 에디슨병, 자가면역성 용혈성 빈혈, 자가면역성 갑상선염, 만성 특발성 두드러기, 만성 면역성 다발성신경병증, 당뇨병, 당뇨병 신경병증, 중증 근무력증, 심상성천포창, 악성 빈혈, 원발담즙성 간경변, 전신홍반성 낭창 및 갑상선 눈병증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0486] 본 발명의 양태는, 자가면역성 질환과 같은 면역계 질환의 예방, 치료 또는 개선 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의 화학식 I의 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함한다.
- [0487] 본 발명의 양태는, 피부 질환, 예를 들어, 건선, 주사비, 낭창, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, I형 당뇨병 및 당뇨병 합병증, 천식, 아토피성 피부염, 암, 자가면역성 갑상선 장애, 췌양성 대장염, 크론병, 알츠하이머병, 백혈병, 당뇨병망막병증 및 황반변성과 같은 눈 질환, 및 기타 자가면역성 질환의 예방, 치료 또는 개선 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의 화학식 I의 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함한다.
- [0488] 사람 치료에 유용한 것 이외에, 본 발명의 화합물은 말, 소, 양, 돼지, 개 및 고양이와 같은 포유동물을 포함한 동물의 수의학적 치료에도 유용할 수 있다.
- [0489] 치료법에서의 사용을 위해, 본 발명의 화합물은 전형적으로 약제학적 조성물 또는 약제학적 제형 형태로 존재한다. 따라서, 본 발명은 화학식 I의 화합물을 임의로 하나 이상의 다른 치료학적 활성 화합물, 예를 들어, 분화제(differentiating agent), 예를 들어, 비타민 D 유도체 및 모든-트랜스 레티노이드산; 코르티코스테로이드, 예를 들어, 텍사메타손 및 프레드니손, 화학치료제, 항암제, 세포독성 치료제와 함께, 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 비히클과 함께 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 부형제는, 조성물의 다른 성분들과 상용성이고 이의 수용자에게 유해하지 않다는 의미에서 "허용 가능"해야 한다.
- [0490] 치료가 또 다른 치료학적 활성 화합물의 투여를 포함하는 경우, 상기 화합물의 유용한 용량에 대해 문헌[참조: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed., J. G. Hardman and L. E. Limbird (Eds.), McGraw-Hill 1995]을 참고하는 것이 권장된다.
- [0491] 편리하게는, 상기 활성 성분은 상기 조성물의 0.1 내지 99.9중량%를 구성한다.
- [0492] 용어 "용량 단위"란, 활성 물질 그 자체 또는 고체나 액체의 약제학적 희석액 또는 담체와의 혼합물을 포함하는 물리 화학적으로 안정한 단위 용량으로 유지되는, 환자에게 투여될 수 있고 손쉽게 취급하고 포장할 수 있는 단일의, 즉 단일 용량을 의미한다. 용량 단위의 형태에서, 상기 화합물은 적절한 간격을 두고 하루에 한번 이상, 항상 환자의 상태에 의존하여, 그리고 처방전에 준하여 약사에 의해 제조된 것을 투여해야 할 것이다. 또한, 특정한 치료에서는 긴 간격, 예를 들어, 매일, 매주, 또는 이보다 더 긴 기간을 두고 투약하는 것이 효과적인일

것으로 예상된다.

- [0493] 편리하게는, 제형의 용량 단위는 화학식 I의 화합물을 0.01mg 내지 1000mg, 바람직하게는 1mg 내지 500mg, 예를 들어, 5mg 내지 100mg 함유한다.
- [0494] 상기 제형은, 예를 들어, 눈(지속방출(sustained released) 또는 서방출(time-released) 포함), 경구(지속방출 또는 서방출 포함), 직장, 비경구(피하, 복강내, 근육내, 관절내 및 정맥내 포함), 경피, 국소, 비강 또는 구강 투여에 적합한 형태의 것을 포함한다.
- [0495] 상기 제형은 통상적으로 용량 단위 형태로 존재할 수 있으며, 예를 들어, 문헌[참조; Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21th ed., 2000]에 기재된 바와 같이 약학 분야에 익히 공지되어 있는 임의의 방법들로 제조할 수 있다. 모든 방법들은 활성 성분을 하나 이상의 보조 성분들을 구성하는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 이들 둘 다와 균일하고 긴밀하게 회합시킨 다음, 필요에 따라, 상기 생성물을 목적하는 제형으로 되도록 성형함으로써 제조된다.
- [0496] 눈 투여에 적합한 제형은 미세결정성 형태, 예를 들어, 수성 미세결정성 현탁액 형태로 존재할 수 있는, 활성 성분의 멸균 수성 제제 형태일 수 있다. 예를 들어, 문헌[참조; Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol.2, 1989]에 기재된 바와 같은 리포솜 제형 또는 생분해성 중합체 시스템은 눈 투여용 활성 성분을 제시하는데 사용될 수도 있다.
- [0497] 국소 투여 또는 눈 투여에 적합한 제형은 액체 또는 반-액체 제제, 예를 들어, 도찰제(liniment), 로션제, 겔제, 어플리컨트제(applicant), 수중유 또는 유중수 유제, 예를 들어, 크림제, 연고제 또는 페이스트제; 또는 용액제 또는 현탁액제, 예를 들어, 점적제, 유리체내 주사제 및 서방출 약물 시스템을 포함한다.
- [0498] 국소 투여를 위해, 화학식 I의 화합물은 전형적으로 조성물의 0.01 내지 20중량%, 예를 들어, 0.1 내지 약 10중량%의 양으로 존재할 수 있지만, 조성물의 약 50중량% 이하의 양으로 존재할 수도 있다.
- [0499] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제형은 캡슐제, 사취제, 정제 또는 로젠지제로서의 이산 단위의 형태(여기서, 이들 각각은 소정량의 활성 성분을 함유한다)로; 산제 또는 과립제 형태로; 수성 액체 또는 비-수성 액체, 예를 들어, 에탄올 또는 글리세롤 중의 용액제 또는 현탁액제 형태로; 또는 수중유 유제 또는 유중수 유제 형태로 존재할 수 있다. 이러한 오일은 식용 오일, 예를 들어, 면실유, 호마유, 코코넛유 또는 땅콩유일 수 있다. 수성 현탁액제에 적합한 분산제 또는 현탁제는 합성 또는 천연 검, 예를 들어, 트라가칸트, 알기네이트, 아카시아, 텍스트란, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈, 젤라틴, 메틸셀룰로즈, 하이드록시프로필메틸셀룰로즈, 하이드록시프로필셀룰로즈, 카보머 및 폴리비닐피롤리돈을 포함한다. 활성 성분은 또한 볼루스, 연질약(electuary) 또는 페이스트 형태로 투여할 수 있다.
- [0500] 정제는 활성 성분을 임의로 하나 이상의 보조 성분과 함께 압축 또는 성형하여 제조할 수 있다. 압축 정제는 적합한 기기 속에서 활성 성분(들)을 자유 유동 형태(free-flowing form), 예를 들어, 산제 또는 과립제 형태로, 임의로 결합제, 예를 들어, 락토즈, 글루코즈, 전분, 젤라틴, 아카시아 검, 트라가칸트 검, 나트륨 알기네이트, 카복시메틸셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 하이드록시프로필메틸셀룰로즈, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 등; 윤활제, 예를 들어, 나트륨 올레에이트, 나트륨 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 아세테이트, 염화나트륨 등; 붕해제, 예를 들어, 전분, 메틸셀룰로즈, 한천, 벤토나이트, 크로스카멜로즈 나트륨, 나트륨 전분 글리콜레이트, 크로스포비돈 등 또는 분산제, 예를 들어, 폴리소르베이트 80과 혼합하여 압축시킴으로써 제조할 수 있다. 성형 정제는 분말화된 활성 성분과 불활성 액체 희석제로 습윤화된 적합한 담체와의 혼합물을 적합한 기기 속에서 성형함으로써 제조할 수 있다.
- [0501] 직장 투여용 제형은 본 발명의 화합물을 저 융점 수용성 또는 수불용성 고체, 예를 들어, 코코아 버터, 수소화 식물성 오일, 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜의 지방산 에스테르와 혼합시킨 좌제 형태로 존재할 수 있는 반면, 엘릭시르제는 미리스틸 팔미테이트를 사용하여 제조할 수 있다.
- [0502] 비경구 투여에 적합한 제형은 통상적으로 활성 성분의 멸균 유성 또는 수성 제제를 포함하며, 이것은 바람직하게는 수용자의 혈액과 등장성이며, 예를 들어, 등장성 염수, 등장성 글루코즈 용액 또는 완충 용액이다. 제형은 통상적으로, 예를 들어, 박테리아 보유 필터를 통한 여과, 제형으로의 멸균제의 첨가, 제형의 조사 또는 제형의 가열에 의해 멸균시킬 수 있다. 예를 들어, 문헌[참조; Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol.9, 1994]에 기재된 바와 같은 리포솜 제형이 또한 비경구 투여에 적합하다.
- [0503] 대안적으로, 화학식 I의 화합물은 멸균 고체 제제, 예를 들어, 동결건조된 분말로서 존재할 수 있으며, 이것은

사용 직전에 멸균 용매에서 쉽게 용해된다.

- [0504] 경피 제형은 플라스터 또는 패취 형태일 수 있다.
- [0505] 비강 또는 구강 투여에 적합한 제형은 산제, 자가-추진 및 스프레이 제형, 예를 들어, 에어로졸제 및 아토마이저제(atomiser)를 포함한다. 상기 제형은, 예를 들어, 문헌[참조; Modern Pharmaceutics, 2nd ed., G.S. Banker and C.T. Rhodes(Eds.), page 427-432, Marcel Dekker, New York; Modern Pharmaceutics, 3th ed., G.S. Banker and C.T. Rhodes(Eds.), page 618-619 and 718-721, Marcel Dekker, New York and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology vol. 10, J Swarbrick and J.C. Boylan(Eds), page 191-221, Marcel Dekker, New York.]에 보다 상세히 기재되어 있다.
- [0506] 상기한 성분들 이외에, 화학식 I의 화합물의 제형은 하나 이상의 추가의 성분, 예를 들어, 희석제, 완충제, 방향제, 착색제, 표면 활성제, 증점제, 방부제, 예를 들어, 메틸 하이드록시벤조에이트(산화방지제 포함), 유화제 등을 포함할 수 있다.
- [0507] 활성 성분이 약학적으로 허용되는 비독성 산 또는 염기와의 염 형태로 투여되는 경우, 특정의 적합한 흡수율을 획득하기 위해 바람직한 염은, 예를 들어, 용이하게 수용성이거나 약간 수용성이다.
- [0508] 실시예
- [0509] 제조방법
- [0510] 본 발명의 화합물은 합성 기술분야의 숙련자에게 익히 공지된 다수의 방식으로 제조할 수 있다. 화학식 I의 화합물은, 예를 들어, 합성 유기 화학의 기술 분야에 공지된 방법들 또는 당해 기술분야의 숙련자에게 의해 인정된 이의 변형과 함께, 아래에 개략된 반응 및 기술들을 사용하여 제조할 수 있다. 바람직한 방법들은, 이들로 제한하려는 것은 아니지만, 아래에 기재한 것을 포함한다. 반응은 수행되는 변형에 사용되는 적당한 시약 및 재료에 적합한 용매 중에서 수행한다. 또한, 아래에 기재된 합성 방법들에서, 용매의 선택, 반응 대기, 반응 온도, 실험의 지속시간 및 후처리 과정을 포함한 제안된 모든 반응 조건들은 당해 반응에 대한 표준 조건이 되도록 선택해야 하며, 이것은 유기 합성 기술분야의 숙련자에게 용이하게 인지되어야 하는 것으로 이해된다. 주어진 종류 내에 포함되는 모든 화합물들이 기재된 방법들의 일부에서 요구되는 일부 반응 조건들과 상용성일 수 있는 것은 아니다. 반응 조건들과 상용성인 치환체들에 대한 이러한 제한들은 당해 기술분야의 숙련자에게 용이하게 자명해질 것이며, 대안적인 방법들이 사용될 수 있다.
- [0511] 출발 물질들은 공지되어 있거나 시판중인 화합물들이거나, 당해 기술분야의 숙련자에게 익히 공지된 일반적인 합성 방법들에 의해 제조될 수 있다.
- [0512] 일반 과정, 제조 및 실시예
- [0513] ¹H 핵자기 공명(NMR) 스펙트럼은 300MHz 또는 600MHz에서 기록하였다. 화학 이동값(δ , 단위 ppm)은 내부 테트라메틸실란($\delta=0.00$) 또는 클로로포름($\delta=7.25$) 표준에 대해 명시된 용매에서 나타내어진다. DMSO-d₆은 간단한 NMR 데이터를 포함하는 리스트에서 DMSO로서 나타낸다. 정의되거나(이중선(d), 이중 이중선(dd), 삼중선(t), 사중선(q)) 또는 정의되지 않은(m) 다중선의 값은, 달리 범위가 나타나 있지 않는 한, 대략적인 중간 지점에서 제공된다. (br)는 브로드 피크를 나타낸다. 사용되는 유기 용매들은 통상적으로 무수였다. 크로마토그래피는 머크(Merck) 실리카 겔 60(0.040-0.063mm) 상에서 수행하였다. 나타난 용매 비는 달리 나타내지 않는 한 v:v를 나타낸다.
- [0514] 다음의 약어들이 전반에 걸쳐 사용되었다:
- [0515] BOC 3급-부톡시카보닐
- [0516] DCM 디클로로메탄
- [0517] DMF N,N'-디메틸포름아미드
- [0518] DMSO 디메틸 설펝사이드

[0519]	Et	에틸
[0520]	EtOAc	에틸아세테이트
[0521]	EtOH	에탄올
[0522]	L	리터
[0523]	LG	이탈 그룹
[0524]	m	밀리
[0525]	Me	메틸
[0526]	NMR	핵자기 공명
[0527]	Ms	메실레이트
[0528]	PG	보호 그룹
[0529]	Ph	페닐
[0530]	Pybrop	브로모트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트
[0531]	THF	테트라하이드로푸란
[0532]	v	용적

[0533] 제조용 HPLC/MS

[0534] 제조용 HPLC/MS는 2개의 Shimadzu PP150 prep. 펌프 및 Thermo MSQ Plus 질량 분광계가 장착된 Dionex APS-시스템에서 실시하였다. 컬럼: Waters XTerra C-18, 150mm x 19mm, 5 μ m; 용매 시스템: A = 물(0.1% 포름산) 및 B = 아세토니트릴(0.1% 포름산); 유속 = 18mL/min; 방법(10분): 6분 내에 10% B에서 100% B로 이동하고 추가의 2분 동안 100% B에서 고정되는 선형 구배 방법. 분석은 상대적 이온의 이온 트레이스 및 PDA 시그널(240-400nm)을 기준으로 하여 수집하였다.

[0535] 분석용 HPLC/MS

[0536] 분석 HPLC/MS는 Waters Acquity UPLC, Waters Micromass LCT Premier XE 질량 분광계, Waters Acquity PDA로 이루어진 시스템에서 실시하였다. 컬럼: Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ m; 2.1 x 50mm; 용매 시스템: A = 10mM 암모늄 아세테이트 + 0.1% HCOOH 및 B = CH₃CN + 0.1% HCOOH; 유속 = 0.7mL/min; 방법(4.8분): 2.6분 내에 1% B에서 95% B로 이동하고 1.2분 동안 95% B에서 고정되는 선형 구배 방법.

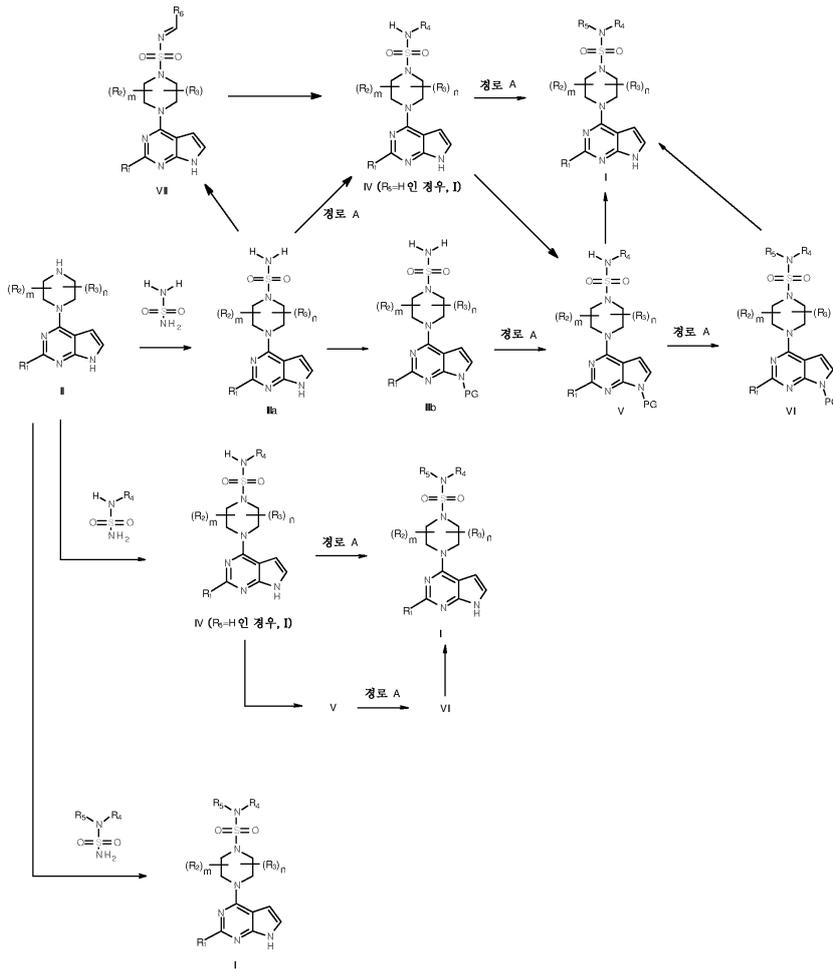
[0537] 일반 제조 과정:

[0538] 본 발명의 화합물은, 예를 들어, 반응식 1a 및 1b(여기서, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, m 및 n은 본원에 기재된 바와 같이 정의되어 있다)에 개략되어 있는 일반적인 방법들에 의해 제조될 수 있다.

[0539] PG는, 예를 들어, BOC, SEM 및 Ts로 제한되지 않는 적합한 보호 그룹(참조: "Protective Groups in Organic Synthesis" 3rd ed., Greene T.W. and Wuts P.G.M., John Wiley & Sons Inc.)을 나타낸다.

[0540] LG는, 예를 들어, 불소, 염소, 브롬화물, 요오드화물, 메톡시, N-이미다졸릴-, -OM 또는 -OT로 제한되지 않는 적합한 이탈 그룹을 나타낸다.

[0541] 반응식 1a



[0542]

[0543] 화학식 II의 화합물을 설펜아미드 또는 치환된 설펜아미드와 반응시켜 화학식 I, IIIa 및 IV의 화합물을 수득할 수 있다. 설펜아미드 및 설펜아미드 유도체와의 이러한 치환은 문헌(참조: Synthesis, 1983, 192-194; Organic preparations and procedures international, 1984, 16, 49-77)에 공지되어 있다.

[0544] 화학식 IIIa 및 IV의 화합물은 임의로 BOC 그룹과 같은 적합한 보호 그룹으로 보호되어 화학식 IIIb 및 V의 화합물을 각각 수득할 수 있다.

[0545] 화학식 IIIa 및 IIIb의 화합물은 일반 경로 A를 사용하여 화학식 IV 및 V의 화합물 각각으로 유도체화 할 수 있다. 화학식 IIIa의 화합물은 적합한 알데하이드와 추가로 반응시켜 화학식 VII의 화합물을 수득할 수 있다.

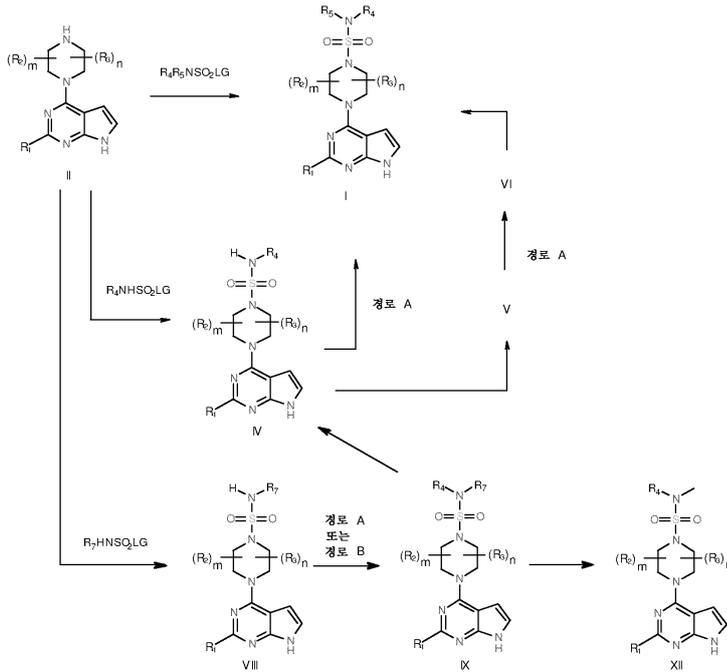
[0546] 화학식 IV 및 V의 화합물은 일반 경로 A를 사용하여 화학식 I 및 VI의 화합물 각각으로 유도체화시킬 수 있다.

[0547] 일반 경로 A는, 예를 들어, 화학식 I, IIIa, IIIb, IV 및 V의 설펜아미드 유도체가 설펜아미드 모이어티의 NH 또는 NH₂ 질소에서 상기 설펜아미드를 할라이드, 메실레이트 또는 토실레이트와 같은 적합한 이탈 그룹을 혼입시키는 R₄ 또는 R₅의 적합한 유도체와 반응시켜 유도체화되는 경로이다. 상기 반응은 0 내지 180°C와 같은 적절한 온도에서 디옥산과 같은 적합한 용매 중에서 수행된다.

[0548] 화학식 V 및 VI의 화합물은 유기 합성의 기술분야의 화학 숙련자에게 공지된 표준 과정(참조: 예를 들어, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd ed., Greene T.W. and Wuts P.G.M., John Wiley & Sons Inc.)을 사용하여 화학식 I의 화합물의 화합물로 탈보호시킬 수 있다.

[0549] 화학식 VII의 화합물은 유기 합성의 기술분야의 화학 숙련자에게 공지된 표준 과정을 사용하여 화학식 IV의 화합물의 화합물로 환원시킬 수 있다.

[0550] 반응식 1b



[0551]

[0552] 화학식 II의 화합물은 반응식 1b(여기서, LG는, 예를 들어, Cl일 수 있다)에서 치환된 설포모일 유도체, 즉 $R_4R_5NSO_2LG$ 와 추가로 반응시켜 화학식 I 및 IV의 화합물을 수득할 수 있다. 예를 들어, 치환된 설포모일 클로라이드와 아민 간의 이러한 반응은 문헌(참조: Organic preparations and procedures international, 1984, 16, 49-77; J. Med. Chem. 1999, 42, 1178-1192; Bio. Org. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 1312-1317)에 공지되어 있다.

[0553] 화학식 II의 화합물은 반응식 1b(여기서, LG는 이미다졸-N-일이다)에서 치환된 설포모일 이미다졸 유도체, 즉 $R_4R_5NSO_2LG$ 와 추가로 반응시켜 화학식 I 및 IV의 화합물을 수득할 수 있다. 치환된 설포모일 이미다졸 유도체와 아민 간의 이러한 반응은 문헌(참조: Organic preparations and procedures international, 1984, 16, 49-77; J. Org. Chem. 2003, 68, 115-119)에 공지되어 있다.

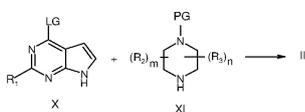
[0554] 대안적으로, 화학식 II의 화합물은 반응식 1b(여기서, R_7 은 BOC 또는 메틸옥시-카보닐과 같은 알콕시-카보닐이고, LG는, 예를 들어, Cl일 수 있다)에서 R_7HNSO_2LG 와 반응시켜 화학식 VIII의 화합물을 수득할 수 있다.

[0555] 화학식 VII의 화합물은 일반 경로 A를 사용하여 추가로 유도체화될 수 있거나, 또는 대안적으로 유기 합성의 기술분야의 화학 숙련자에게 공지된 표준 미쓰노부 과정(참조: O. Mitsunobu et al., Bull. Chem. Soc. Japan 40, 935(1967); David L. Hughes, Progress in the Mitsunobu reaction. A review, Organic Preparations and Procedures International, Vol. 28, Iss. 2, 1996)인 경로 B를 사용하여 화학식 IX의 화합물로 변형시킬 수 있다.

[0556] 화학식 IX의 화합물은 유기 합성의 기술분야의 화학 숙련자에게 공지된 표준 과정을 사용하여 환원시켜 화학식 XII의 화합물(US2007/191293 A1, 2007)을 수득할 수 있다.

[0557] 화학식 II의 화합물은 반응식 2에 개략되어 있는 일반 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0558] 반응식 2



[0559]

[0560] X와 XI 간의 반응으로 II를 형성하는 것은, 산(예: HCl) 또는 염기(예: Et_3N 또는 K_2CO_3)의 존재하에 또는 부재하에, 적합한 용매(예: DMF, EtOH 또는 물) 중에서 실온 내지 200°C와 같은 적합한 온도에서 통상의 가열 또는

마이크로파 유도된 가열에 의해 수행될 수 있다.

[0561] 대안적으로, X와 XI 간의 반응으로 II를 형성하는 것은, 적합한 리간드 및 적합한 염기와의 전이 금속을 기본으로 하는 촉매 작용의 존재하에 적합한 용매 중에서, 실온 내지 200℃와 같은 적합한 온도에서 통상의 가열 또는 마이크로파 유도된 가열에 의해 수행될 수 있다. 통상의 전이 금속은 Pd 및 Cu를 포함하고, 적합한 리간드는 2,2'-비스(디페닐포스포노)1,1'-바이나프틸 및 4,5-비스-디페닐포스포닐-9,9-디메틸-9H-크산텐과 같은 P-계 리간드, 및 N,N'-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민과 같은 N-계 리간드를 포함하고, 적합한 염기는 Cs₂CO₃, 나트륨 3급-부톡사이드 및 K₃PO₄를 포함하고, 적합한 용매는 디옥산 및 톨루엔을 포함한다.

[0562] 예를 들어, BOC 및 벤질로 제한되지 않는 PG로 나타낸 임의의 보호 그룹은 일반적으로 유기 합성의 기술분야의 화학 숙련자에게 공지된 표준 과정(참조: 예를 들어, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd ed., Greene T.W. and Wuts P.G.M., John Wiley & Sons Inc.)에 의해 도입되고 제거될 수 있다.

[0563] 화학식 X 및 XI의 화합물은 시판중이거나, 유기 합성의 기술분야의 화학 숙련자에게 공지된 표준 과정에 따른 합성 변형에 의한 시판중인 분자로부터 제조된다.

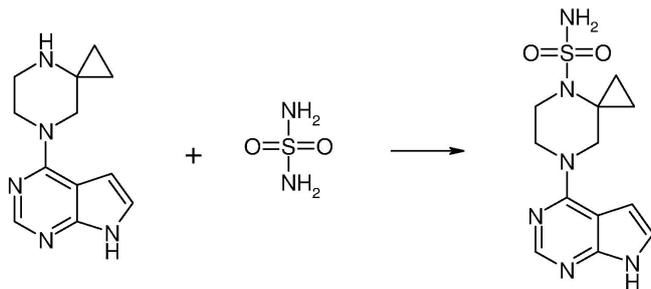
[0564] 화학식 XI의 화합물은, 예를 들어, 시판중이거나 유기 합성의 기술분야의 화학 숙련자에게 공지된 방법들에 의해 제조되는 모노케토피페라진의 환원에 의해 제조될 수 있다.

[0565] 화학식 XI의 화합물은, 예를 들어, 시판중이거나 유기 합성의 기술분야의 화학 숙련자에게 공지된 방법들에 의해, 예를 들어, 적절하게 치환된 모노케토피페라진의 사이클로프로판화에 의해 모노케토피페라진의 유도체화에 의해 제조될 수 있다.

[0566] 중간체

[0567] 중간체 1:

[0568] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 아마이드



[0569]

[0570] 무수 디옥산(20ml) 중의 4-(4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-7-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(1g, 4.4mmol)(중간체 21)에 설파마이드(419mg, 4.4mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 6시간 동안 가열 환류하였다. 상기 용매를 진공하에 증발시킨 후에, 상기 조약한 혼합물을 헵탄 -> EtOAc: MeOH(9:1)를 용리액으로서 사용하여 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다.

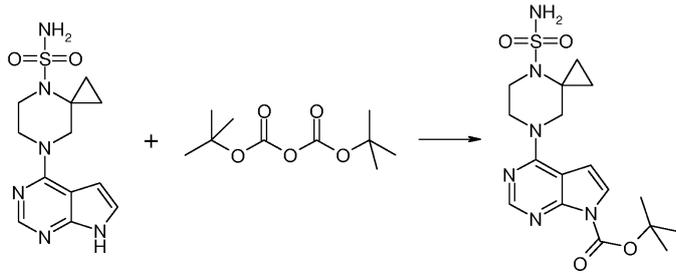
¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 3.3, 1.9 Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.59 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.65 - 3.57 (m, 2H), 1.07 (s, 2H), 0.82 (d, J = 1.6 Hz, 2H).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO) δ 156.47, 151.83, 150.36, 121.30, 101.92, 100.78, 49.04, 47.14, 42.12, 38.51, 13.13.

[0571]

[0572] 중간체 2:

[0573] 4-(4-설파모일-4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-7-일)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카복실산



[0574]

[0575] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 아마이드(중간체 1)(1.5g, 4.86mmol)를 무수 DMF(20ml)에 용해시키고, Cs₂CO₃(1.59g, 4.86mmol)를 첨가한 다음, 0℃로 냉각시켰다. 무수 DMF(10ml) 중의 BOC₂O(1.06g, 4.86mmol) 용액을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온으로 승온시키고, 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 상기 조약한 혼합물을 물(150ml)로 처리하고, EtOAc(3×100ml)로 추출시켰다. 합한 유기 상을 H₂O(2×50ml), 염수(2×50ml)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 생성물을 헵탄 중의 EtOAc를 용리액으로서 사용하여 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다.

[0575]

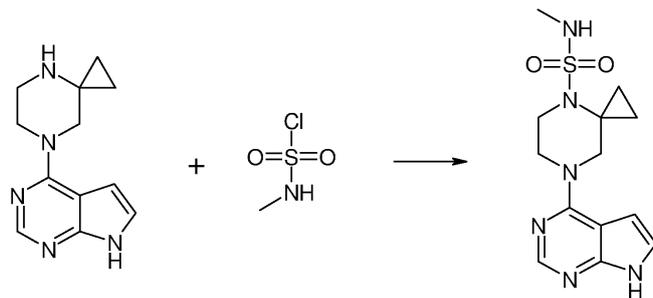
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (s, 1H), 7.37 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.19 - 4.05 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.82 - 3.67 (m, 2H), 1.64 (s, 9H), 1.31 - 1.17 (m, 2H), 0.87 (q, J = 5.6 Hz, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 157.27, 153.15, 153.08, 147.33, 122.38, 104.97, 103.92, 84.75, 50.59, 47.87, 43.41, 39.16, 28.01, 13.76.

[0576]

[0577] 중간체 3:

[0578] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 메틸아מיד



[0579]

[0580] 무수 피리딘(100ml) 중의 4-(4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-7-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(2g, 8.7mmol)(중간체 21)에 0℃로 냉각시키고, 무수 Et₂O(5ml) 중의 시판중인 메틸설파모일 클로라이드(419mg, 8.7mmol) 용액을 적가하였다. 첨가를 완료한 후에, 상기 반응 혼합물을 실온으로 승온시키고, 이후 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 무수 Et₂O(5ml) 중의 추가의 1당량의 메틸설파모일 클로라이드(419mg, 8.7mmol)를 첨가하고, 실온에서 추가의 1시간 후에, 1/3 당량의 메틸설파모일 클로라이드(419mg, 8.7mmol)를 무수 Et₂O(5ml) 중에 첨가하였다. 상기 조약한 혼합물을 물(150ml)로 처리하고, EtOAc(3×100ml)로 추출하였다. 합한 유기 상을 H₂O(2×50ml), 염수(2×50ml)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. EtOH:CH₂Cl₂ 중에서 재결정화하여 표제 화합물을 백색 결정으로서 수득하였다.

[0580]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.13 – 3.98 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.63 – 3.47 (m, 2H), 2.41 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 1.12 – 0.96 (m, 2H), 0.84 (dd, J = 7.0, 5.1 Hz, 2H).

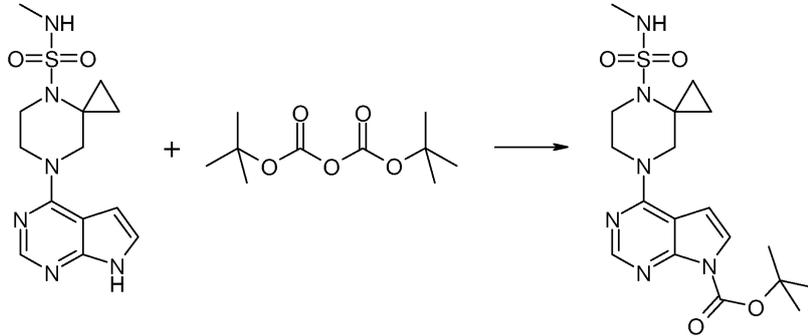
[0581]

중간체 4:

[0582]

4-(4-메틸설파모일-4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-7-일)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카복실산 3급-부틸 에스테르

[0583]



[0584]

중간체 1 대신에 중간체 3을 사용하여 중간체 2와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0585]

¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.31 (s, 1H), 7.53 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.24 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.08 – 3.97 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.63 – 3.47 (m, 2H), 2.40 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 1.60 (s, 9H), 1.01 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 0.84 (dd, J = 4.4, 2.2 Hz, 2H).

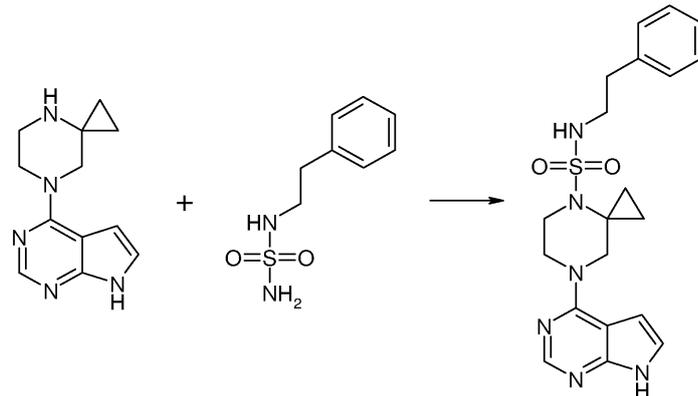
[0586]

중간체 5:

[0587]

7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 펜에틸-아미드

[0588]



[0589]

설파미드 대신에 2-(설파모일아미노)-에틸벤젠을 사용하여 중간체 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0590]

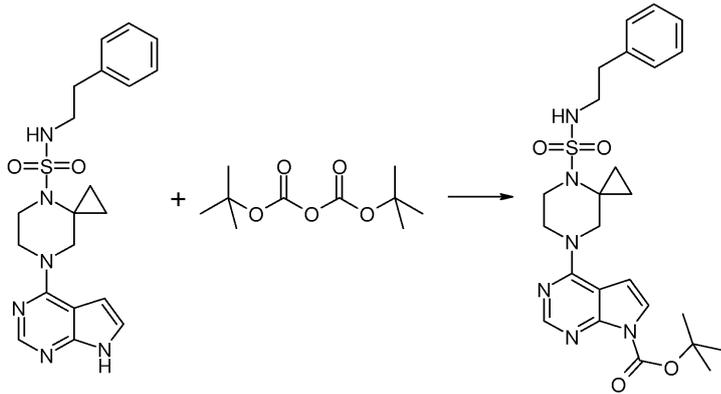
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 – 7.23 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 6.58 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 6.2, 2.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.59 – 3.42 (m, 2H), 3.00 (dd, J = 12.0, 7.2 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 0.98 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 0.87 – 0.74 (m, 2H).

[0591]

중간체 6:

[0592]

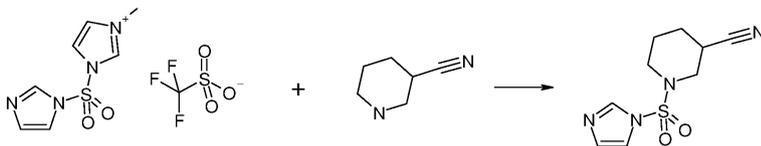
[0593] 4-(4-벤에틸설파모일-4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-7-일)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카복실산 3급-부틸 에스테르



[0594]
 [0595] 중간체 3 대신에 중간체 5를 사용하여 중간체 4와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0596] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.31 (s, 1H), 7.52 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 7.25 - 7.13 (m, 3H), 6.85 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.18 - 3.90 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.62 - 3.40 (m, 2H), 3.13 - 2.90 (m, 2H), 2.73 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.60 (s, 9H), 0.98 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 0.81 (q, J = 5.3 Hz, 2H).

[0597] 중간체 7:
 [0598] 1-(2H-이미다졸-1-설포닐)-피페리딘-3-카보니트릴

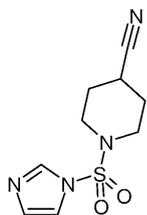


[0600] 무수 CH₃CN(1.5ml) 중의 시판중인 트리플루오로-메탄설포네이트3-(2H-이미다졸-1-설포닐)-1-메틸-3H-이미다졸-1-움(0.28mmol)에 피페리딘-3-카보니트릴을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 순수한 화합물을 상기 반응 혼합물의 표준 제조용 HPLC 정제에 의해 수득하였다.

[0601] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.56 (dd, J = 12.1, 3.5 Hz, 1H), 3.32 (ddd, J = 19.8, 9.4, 5.9 Hz, 2H), 3.12 (dd, J = 11.4, 8.4 Hz, 1H), 2.88 (td, J = 7.6, 3.7 Hz, 1H), 2.05 - 1.87 (m, 2H), 1.75 (ddt, J = 12.2, 8.8, 5.7 Hz, 2H).

[0602] 이러한 과정을 사용하여 하기 화합물들을 수득하였다:

[0603] 중간체 8:
 [0604] 1-(이미다졸-1-설포닐)-피페리딘-4-카보니트릴



[0605]

1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (s, 1H), 7.24 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.58 - 3.17 (m, 4H), 2.80 (tt, J = 6.6, 4.6 Hz, 1H), 2.20 - 1.79 (m, 4H).

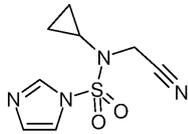
[0606]

중간체 9:

[0607]

이미다졸-1-설폰산 시아노메틸-사이클로프로필-아미드

[0608]



[0609]

1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 2.40 (ddd, J = 10.2, 6.6, 4.0 Hz, 1H), 1.00 (dt, J = 4.2, 2.9 Hz, 4H).

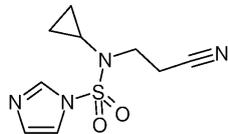
[0610]

중간체 10:

[0611]

이미다졸-1-설폰산 (2-시아노-에틸)-사이클로프로필-아미드

[0612]



[0613]

1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.31 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.58 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.31 (ddd, J = 12.3, 6.8, 3.8 Hz, 1H), 1.08 - 0.76 (m, 4H).

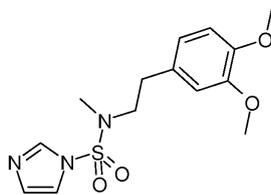
[0614]

중간체 11:

[0615]

이미다졸-1-설폰산 [2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-메틸-아미드

[0616]



[0617]

1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.20 (s, 1H), 7.65 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 9.0, 5.0 Hz, 2H), 6.74 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.76 - 2.64 (m, 2H).

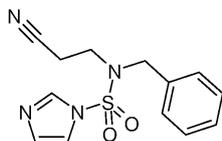
[0618]

중간체 12:

[0619]

이미다졸-1-설폰산 벤질-(2-시아노-에틸)-아미드

[0620]



[0621]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 3H), 7.28 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.24 – 7.15 (m, 3H), 4.50 (s, 2H), 3.49 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.42 (t, J = 7.1 Hz, 2H).

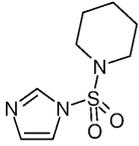
[0622]

중간체 13:

[0623]

1-(이미다졸-1-설폰닐)-피페리딘

[0624]



[0625]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.23 – 3.11 (m, 4H), 1.67 (dt, J = 11.2, 5.7 Hz, 4H), 1.58 – 1.44 (m, 2H).

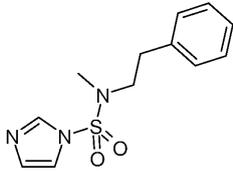
[0626]

중간체 14:

[0627]

이미다졸-1-설폰산 메틸-벤에틸-아미드

[0628]



[0629]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.19 (s, 1H), 7.64 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.38 – 7.17 (m, 5H), 7.14 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 8.3, 6.8 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.82 – 2.71 (m, 2H).

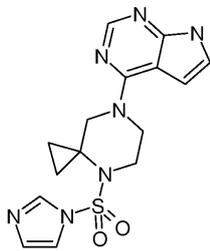
[0630]

중간체 15:

[0631]

4-[4-(이미다졸-1-설폰닐)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-7-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

[0632]



[0633]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.76 (s, 1H), 8.30 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.74 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 1.5, 0.8 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 13.4, 5.9 Hz, 4H), 3.36 (s, 2H), 1.19 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 0.98 (q, J = 5.5 Hz, 2H).

[0634]

중간체 16:

[0635]

4-{4-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸설폰모일]-4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-7-일}-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카복실산 3급-부틸 에스테르

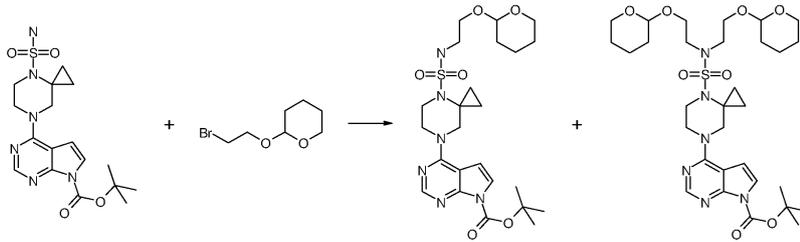
[0636]

및

[0637]

[0638] 중간체 17:

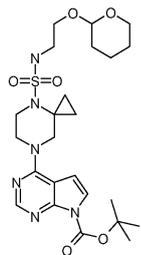
[0639] 4-(4-{비스-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-설펜모일}-4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-7-일)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카복실산 3급-부틸 에스테르



[0640]

[0641] 4-(4-설펜모일-4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-7-일)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카복실산 3급-부틸 에스테르(중간체 2)(1g, 2.45mmol)를 무수 DMF(20ml) 중에 용해시키고, K₂CO₃(1.59g, 4.86mmol)을 첨가하고, 50℃로 가열하였다. 무수 DMF(5ml) 중의 2-(2-브로모-에톡시)-테트라하이드로-피란(260mg, 1.22mmol) 용액을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 추가의 0.5당량(260mg, 1.22mmol)의 2-(2-브로모-에톡시)-테트라하이드로-피란을 첨가하고, 50℃에서 추가의 시간 후에, 추가의 1당량을 첨가하였다. 50℃에서 총 3시간 동안 교반시킨 후에, 추가의 2-(2-브로모-에톡시)-테트라하이드로-피란(2당량, 1.04g, 4.9mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 50℃에서 65시간 동안 교반시켰다. 상기 조약한 혼합물을 물(100ml)로 처리하고, EtOAc(3×100ml)로 추출시켰다. 합한 유기 상을 H₂O(2×50ml), 염수(2×50ml)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 생성물을 헵탄 중의 EtOAc를 용리액으로서 사용하여 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다.

[0642] 중간체 16:

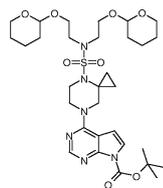


[0643]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 1H), 6.48 – 6.39 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.19 – 4.09 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.57 (m, 4H), 1.66 (s, 9H), 1.48 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 1.26 (m, 4H), 0.90 (m, 4H).

[0644]

[0645] 중간체 17:



[0646]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.32 (s, 1H), 7.53 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.03 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.75 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 4H), 3.62 – 3.29 (m, 12H), 1.79 – 1.63 (m, 2H), 1.60 (s, 9H), 1.49 (m, 8H), 1.06 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 0.86 (t, J = 6.0 Hz, 2H).

[0647]

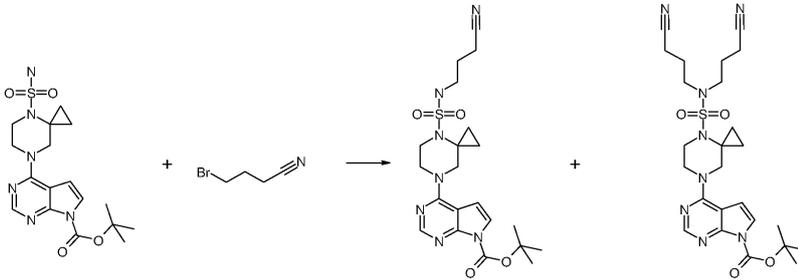
[0648] 중간체 18:

[0649] 4-[4-(3-시아노-프로필설파모일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-7-일]-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카복실산 3급-부틸 에스테르

[0650] 및

[0651] 중간체 19:

[0652] 4-{4-[비스-(3-시아노-프로필)-설파모일]-4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-7-일}-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카복실산 3급-부틸 에스테르



[0653]

[0654] 4-(4-설파모일-4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-7-일)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카복실산 3급-부틸 에스테르(중간체 2)(112mg, 0.27mmol)를 무수 DMF(2ml) 중에 용해시키고, K₂CO₃(38mg, 0.27mmol)를 첨가하고, 0°C로 냉각시켰다. 무수 DMF(0.5ml) 중의 4-브로모-부티로니트릴(40mg, 0.27mmol) 용액을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 상기 조악한 혼합물을 물(10ml)로 처리하고, EtOAc(3×10ml)로 추출시켰다. 합한 유기 상을 H₂O(2×10ml), 염수(2×10ml)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 생성물을 헵탄 중의 EtOAc를 용리액으로서 사용하여 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다.

[0655] 중간체 18:

[0656] 4-[4-(3-시아노-프로필설파모일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-7-일]-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카복실산 3급-부틸 에스테르

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 4.2, 2.0 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 2H), 3.94 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.71 - 3.63 (m, 2H), 3.33 - 3.23 (m, 2H), 2.53 - 2.37 (m, 2H), 2.02 - 1.86 (m, 2H), 1.66 (s, 9H), 1.14 - 1.02 (m, 2H), 0.92 (td, J = 6.9, 3.9 Hz, 2H).

[0657]

[0658] 중간체 19:

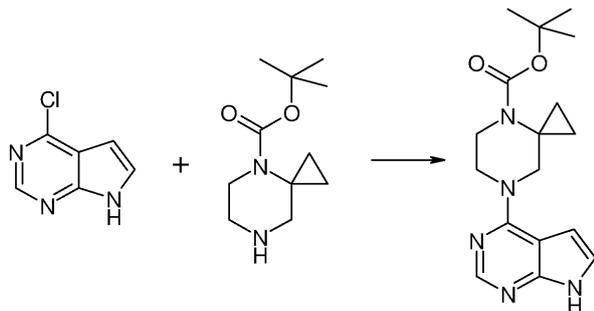
[0659] 4-{4-[비스-(3-시아노-프로필)-설파모일]-4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-7-일}-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카복실산 3급-부틸 에스테르

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 4.2, 1.9 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.20 - 4.08 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.65 - 3.57 (m, 2H), 3.34 - 3.22 (m, 4H), 2.43 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 2.02 - 1.90 (m, 4H), 1.66 (s, 9H), 1.06 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 0.93 (t, J = 6.4 Hz, 2H).

[0660]

[0661] 중간체 20:

[0662] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-4-카복실산 3급-부틸 에스테르



[0663]

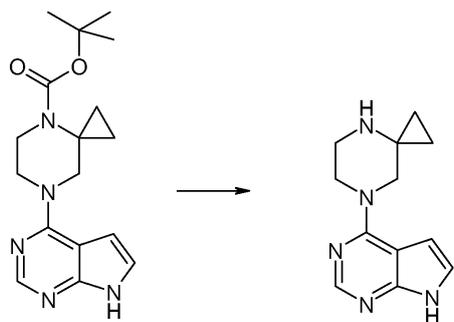
[0664] DMF(5ml) 중에 용해된 시판중인 4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(1.0g, 6.5mmol)에 Et₃N(1.3ml, 9.8mmol)을 첨가하고, 이어서 시판중인 4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-카복실산 3급-부틸 에스테르(1.5g, 7.2mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 가열하였다. 진공하에 용매를 증발시킨 후에, 상기 조약한 혼합물을 물(25ml)로 처리하고, EtOAc(4×30ml)로 추출시켰다. 합한 유기 상을 염수(2×20ml)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켜 1.5g의 조약한 물질을 제공한다. 상기 생성물을 헵탄 중의 EtOAc를 용리액으로서 사용하여 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ = 11.70 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.62 – 3.53 (m, 2H), 1.68 – 1.11 (m, 9H), 1.01 – 0.57 (m, 5H).

[0665]

[0666] 중간체 21:

[0667] 4-(4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-7-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘



[0668]

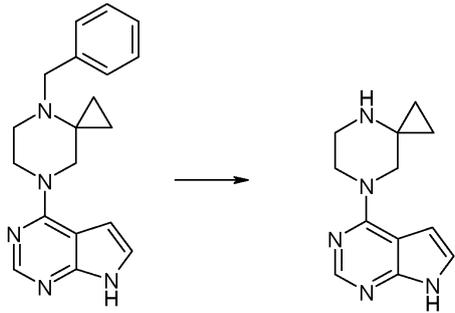
[0669] 디에틸 에테르(20ml) 중에 용해된 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-4-카복실산 3급-부틸 에스테르(중간체 20)(0.5g, mmol)에 디옥산(ml, M) 중의 HCl을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반시켰다. 상기 침전물을 여과에 의해 분리시키고, 디에틸 에테르(2×5ml)로 세척하였다. 상기 침전물을 THF(50ml)에 현탁시키고, K₂CO₃(5gram)으로 3시간 동안 격렬하게 교반시켰다. 상기 용매를 진공하에 여과시키고 증발시킨 후에, 상기 생성물을 회백색 화합물로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ = 11.64 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.21 – 7.08 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 3.92 – 3.79 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.94 – 2.81 (m, 2H), 1.29 (br s, 1H), 0.59 – 0.37 (m, 4H).

[0670]

[0671] 중간체 21의 대안적 합성:

[0672] 4-(4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-7-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

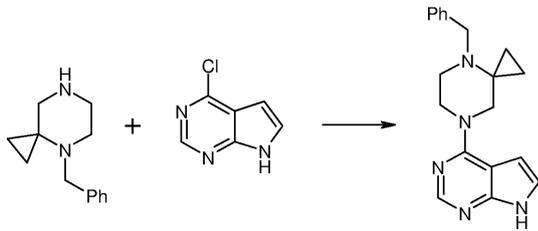


[0673]

[0674] MeOH 중의 4-(4-벤질-4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-7-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(중간체 22)(50g, 78.36mmol)에 10% Pd/C(20g) 및 HCOONH₄(98g, 783.69mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 30분 동안 가열 환류시켰다. 상기 반응 혼합물을 셀라이트 층(celite bed)을 통해 여과시키고, MeOH로 세척하고, 감압하에 농축시켰다. 상기 조약한 생성물을 50% NaOH 용액(200ml)으로 처리하고, 15분 동안 교반시키고, 고체를 여과에 의해 수득하였다. 그리고, 상기 고체를 50ml의 물로 세척하고, 감압하에 건조시켰다. 아세톤(10회) 중의 상기 조약한 혼합물(33g)을 30분 동안 가열 환류시켰다. 상기 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과시키고, 상기 고체를 아세톤으로 세척하여, 상기 표제 화합물을 고체(29.78g, 83%)로서 수득하였다.

[0675] 중간체 22:

[0676] 4-(4-벤질-4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-7-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘



[0677]

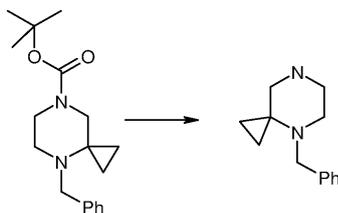
[0678] 물 중의 4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(29.2g, 190.98mmol)의 용액에, 중간체 23(50g, 210mmol) 및 K₂CO₃(79g, 572.9mmol)을 첨가하고, 상기 생성된 반응 혼합물을 100℃로 16시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과시켰다. 상기 수득한 고체를 디에틸 에테르로 세척하여 표제 화합물(50g, 80%)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ = 11.70 (br, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.32 (m, 5H), 7.14 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 3.95 (br, 4H), 3.80 (br, 2H), 2.82 (m, 2H), 0.64 (m, 4H)

[0679]

[0680] 중간체 23:

[0681] 4-벤질-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄



[0682]

[0683] THF(500ml) 중의 중간체 24(96g)의 교반된 용액에 디옥산(200ml) 중의 4N HCl을 첨가하고, 상기 생성된 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 상기 조약한 물질을 n-펜탄으로 세척하여 표제 화합물을 고체(75g, 100%)로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ = 7.4 (br, 5H), 4.00-4.40 (br, 2H), 3.00-3.80 (br, 6H), 0.81 (br, 4H)

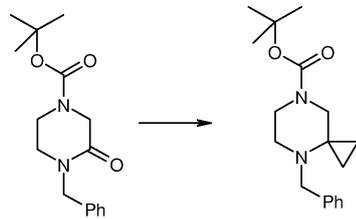
[0684]

중간체 24:

[0685]

4-벤질-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-7-카복실산 3급-부틸 에스테르

[0686]



[0687]

-78℃로 냉각시킨 THF 중의 EtMgBr(344ml)에 Ti(OⁱPr)₄(39g, 137.93mmol)에 이어, 시판중인 4-벤질-3-옥소-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(40g, 137.93mmol)를 첨가하고, 상기 생성된 반응 혼합물을 1시간 동안 가열 환류시켰다. 상기 반응 혼합물을 5℃로 냉각시킨 후에, 추가 양의 EtMgBr(344ml) 및 Ti(OⁱPr)₄(39g, 137.93mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 NH₄Cl 용액으로 퀘칭시키고, 15분 동안 교반시키고, 셀라이트 층을 통해 여과시키고, EtOAc로 세척하였다. 상기 수성 층을 다시 EtOAc(3회)로 추출시켰다. 합한 EtOAc 층을 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 고체(24g, 58%)로서 수득하였다.

[0688]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ = 7.20 (m, 5H), 3.80 (s, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 0.58 (br, 4H)

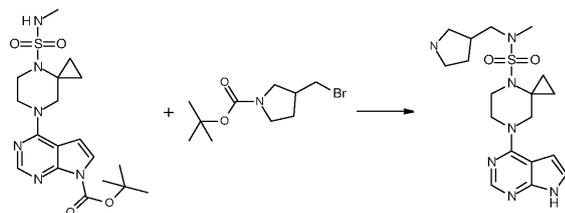
[0689]

중간체 25:

[0690]

N-메틸-N-(피롤리딘-3-일메틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드

[0691]



[0692]

4-(4-메틸설폰아미드-4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-7-일)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카복실산 3급-부틸 에스테르(중간체 4)(0.71mmol)를 무수 DMF(0.5ml)에 용해시키고, Cs₂CO₃(1.42mmol) 및 3급-부틸 3-(브로모메틸)피롤리딘-1-카복실레이트(0.85mmol)를 첨가하였다. 45℃에서 16시간 동안 교반시킨 다음, H₂O(2ml)를 첨가하였다. EtOAc(3×2ml)로 추출시키고, 합한 유기 상을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류 오일을 150℃에서 2시간 동안 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-프로판올:2,2,2-트리플루오로에탄올(3:1, 4ml)의 혼합물로 처리하였다. 상기 조약한 반응 혼합물을 진공하에 셀라이트 상에서 농축시키고, DCM 중에서 메탄올을 용리액으로서 사용하여 표준 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 수득한 화합물을 메탄올:EtOAc 중에서 재결정화하여 표제 화합물을 고체로서 수득하였다.

[0693]

LC-MS: 1.59분, ES(+), m/z: 406.202

[0694]

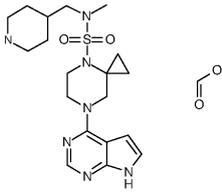
이러한 과정을 사용하여 하기 화합물들을 수득하였다:

[0695]

중간체 26:

[0696]

[0697] 포름산 염으로서의 N-메틸-N-(4-피페리딜메틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드

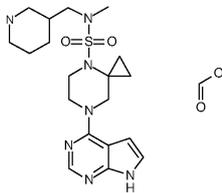


[0698] ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 11.77 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.20 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 4H), 3.52 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.15 (dt, J = 12.4, 3.4 Hz, 2H), 2.96 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.76 – 2.60 (m, 5H), 1.80 (dq, J = 11.0, 7.3, 3.8 Hz, 1H), 1.71 (dd, J = 13.9, 3.8 Hz, 2H), 1.20 (qd, J = 12.8, 3.9 Hz, 2H), 1.03 – 0.77 (m, 4H).

[0699] LC-MS: 1.61 분 , ES (+), m/z: 420.211

[0700] 중간체 27:

[0701] 포름산 염으로서의 N-메틸-N-(3-피페리딜메틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드

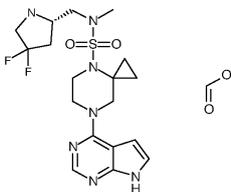


[0702] ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 11.78 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.20 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.16 – 3.04 (m, 2H), 2.98 (qd, J = 13.8, 7.4 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.63 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 2.42 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 1.94 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 1.77 – 1.66 (m, 2H), 1.60 – 1.49 (m, 1H), 1.12 (td, J = 12.0, 8.5 Hz, 1H), 1.04 – 0.79 (m, 4H).

[0703] LC-MS: 1.60 분 , ES (+), m/z: 420.218

[0704] 중간체 28:

[0705] 포름산 염으로서의 N-[[(2S)-4,4-디플루오로피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[0706]

¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 3.6, 1.9 Hz, 1H), 4.09 – 4.00 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.54 (td, J = 4.9, 2.3 Hz, 2H), 3.45 (p, J = 7.2 Hz, 2H), 3.21 – 3.01 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.38 – 2.26 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.04 – 0.94 (m, 2H), 0.91 – 0.83 (m, 2H).

LC-MS: 1.63 분 , ES (+), m/z: 442.174

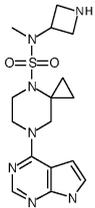
[0707]

중간체 50:

[0708]

N-(아세트티딘-3-일)-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드

[0709]



[0710]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.19 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.37 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 4.10 – 3.92 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.50 (dd, J = 6.3, 4.0 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.05 – 0.77 (m, 4H).

[0711]

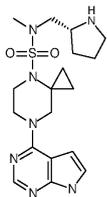
LC-MS: 1.56 분 , ES (+), m/z: 378.172

[0712]

중간체 51:

[0713]

N-메틸-N-[[(2R)-피롤리딘-2-일]메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[0714]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.18 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.54 (dd, J = 6.3, 4.0 Hz, 2H), 3.26 – 3.16 (m, 2H), 3.12 – 2.84 (m, 2H), 2.84 – 2.67 (m, 5H), 1.91 – 1.52 (m, 3H), 1.43 – 1.17 (m, 1H), 1.09 – 0.73 (m, 4H).

[0715]

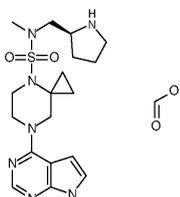
LC-MS: 1.58 분 , ES (+), m/z: 406.204

[0716]

중간체 52:

[0717]

포름산 염으로서의 N-메틸-N-[[(2S)-피롤리딘-2-일]메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[0718]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.54 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.22 - 3.01 (m, 2H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.94 - 1.61 (m, 3H), 1.50 - 1.36 (m, 1H), 1.09 - 0.83 (m, 4H).

[0719] LC-MS: 1.57 분, ES (+), m/z: 406.201

[0720] 중간체 29:

[0721] N-사이클로부틸설파모일 클로라이드

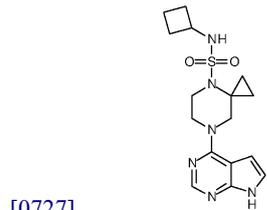


[0723] 염화설파부틸(104mmol)을 무수 CH₃CN(25ml) 중에 용해시키고, 사이클로부틸아민 하이드로클로라이드(31mmol)를 첨가하고, 16시간 동안 환류하에 교반시켰다. 상기 수득한 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 수득한 잔류물을 Et₂O(2×25ml)로 분쇄시킨다. 합한 Et₂O-상을 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 오일로서 수득하였다.

[0724] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.75 (s, 1H), 4.27 - 4.04 (m, 1H), 2.64 - 2.37 (m, 2H), 2.26 - 1.96 (m, 2H), 1.93 - 1.68 (m, 2H).

[0725] 중간체 30:

[0726] N-사이클로부틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



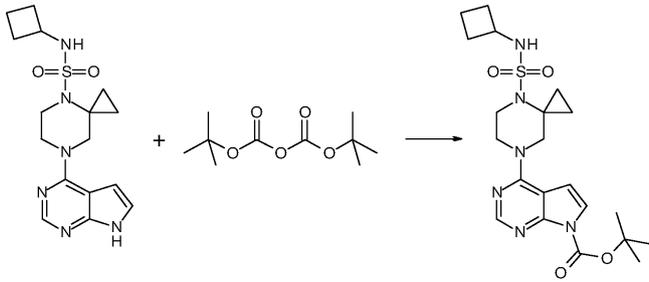
[0728] 무수 피리딘(25ml) 중의 4-(4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-7-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(6.55mmol)(중간체 21)에 N-사이클로부틸설파모일 클로라이드(7.86mmol)(중간체 29)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 진공하에 용매를 증발시킨 후에, 상기 조약한 혼합물을 헵탄 -> MeOH:EtOAc를 사용하여 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 결정으로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.76 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 3.5, 1.9 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 3.4, 1.5 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.53 (dd, J = 6.7, 4.1 Hz, 3H), 2.23 - 2.03 (m, 2H), 2.00 - 1.76 (m, 2H), 1.55 (ddt, J = 15.9, 6.8, 3.2 Hz, 2H), 1.09 - 0.75 (m, 4H).

[0729] LC-MS: 1.96 분, ES (+), m/z: 363.159

[0730] 중간체 31:

[0731] 3급-부틸 4-[8-(사이클로부틸설파모일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-5-일]피롤로[2,3-d] 피리미딘-7-카복실레이트



[0732]

[0733]

N-사이클로부틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드(중간체 30)(4.4mmol)를 무수 DMF(15ml) 중에 용해시키고, K₂CO₃(5.28mmol)를 첨가하고, 0℃로 냉각시켰다. 무수 DMF(5 ml) 중의 BOC₂O(1.06g, 4.86mmol) 용액을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온으로 자유롭게 승온시키고, 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 상기 조약한 혼합물을 물(150ml)로 처리하고, EtOAc(3×100ml)로 추출시켰다. 합한 유기 상을 H₂O(2×50ml), 염수(2×50ml)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 생성물을 헵탄 중의 EtOAc를 용리액으로서 사용하여 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.31 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.10 - 3.96 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.53 (dd, J = 6.7, 4.0 Hz, 3H), 2.18 - 2.02 (m, 2H), 1.95 - 1.83 (m, 2H), 1.60 (s, 11H), 1.06 - 0.74 (m, 4H).

[0734]

[0735]

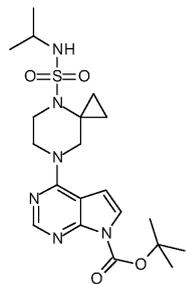
이러한 과정을 사용하여 하기 화합물들을 수득하였다:

[0736]

중간체 32:

[0737]

3급-부틸 4-[8-(이소프로필설파모일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-5-일]피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카복실레이트



[0738]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.31 (s, 1H), 7.52 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.55 (dd, J = 6.4, 3.9 Hz, 2H), 3.27 - 3.07 (m, 1H), 1.60 (s, 9H), 1.06 (d, J = 6.7 Hz, 8H), 0.92 - 0.77 (m, 2H).

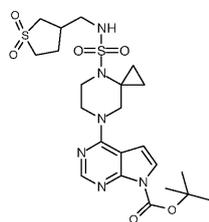
[0739]

[0740]

중간체 42:

[0741]

3급-부틸 4-[8-[(1,1-디옥소티올란-3-일)메틸설파모일]-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-5-일]피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카복실레이트



[0742]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.31 (s, 1H), 7.60 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.56 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 1H), 3.25 - 2.97 (m, 3H), 2.89 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.79 (dd, J = 13.2, 9.6 Hz, 1H), 2.27 - 2.13 (m, 1H), 1.88 - 1.72 (m, 1H), 1.60 (s, 9H), 1.08 - 0.78 (m, 4H).

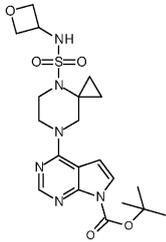
[0743]

[0744]

중간체 43:

[0745]

3급-부틸 4-[8-(옥세탄-3-일설펜과모일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-5-일]피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카복실레이트



[0746]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.31 (s, 2H), 7.53 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 7.4, 6.4 Hz, 2H), 4.44 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.28 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 4.04 (td, J = 4.4, 3.7, 2.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.59 - 3.45 (m, 2H), 1.60 (s, 9H), 1.07 - 0.95 (m, 2H), 0.90 - 0.79 (m, 2H).

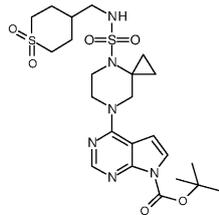
[0747]

[0748]

중간체 44:

[0749]

3급-부틸 4-[8-[(1,1-디옥소티안-4-일)메틸설펜과모일]-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-5-일]피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카복실레이트



[0750]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.31 (s, 1H), 7.59 - 7.47 (m, 2H), 6.86 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.55 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.05 (dt, J = 16.2, 11.3 Hz, 4H), 2.70 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.09 - 1.92 (m, 2H), 1.81 - 1.65 (m, 1H), 1.60 (s, 9H), 1.08 - 0.76 (m, 4H).

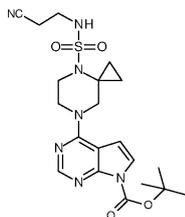
[0751]

[0752]

중간체 45:

[0753]

3급-부틸 4-[8-(2-시아노에틸설펜과모일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-5-일]피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카복실레이트



[0754]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.31 (s, 1H), 7.79 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 6.3, 3.9 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.59 - 3.52 (m, 2H), 3.03 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.60 (s, 9H), 1.13 - 0.76 (m, 4H).

[0755]

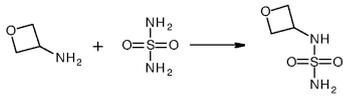
[0756]

중간체 33:

[0757]

3-(설파모일아미노)옥세탄

[0758]



[0759]

설파미드(15.6mmol)를 H₂O(8ml) 중에 용해시키고, 옥세탄-3-아민(6.85mmol)을 첨가하고, 70℃에서 16시간 동안 교반시킨 다음, 100℃에서 추가의 16시간 동안 교반시켰다. 상기 수득한 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 동결건조시켜 상기 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 추가의 정제없이 사용되었다.

[0760]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 4.77 - 4.58 (m, 2H), 4.49 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.45 - 4.33 (m, 1H).

[0761]

이러한 과정을 사용하여 하기 화합물들을 수득하였다:

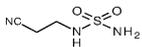
[0762]

중간체 39:

[0763]

1-시아노-2-(설파모일아미노)에탄

[0764]



[0765]

백색 고체로서 수득하였다. 추가의 정제없이 사용되었다.

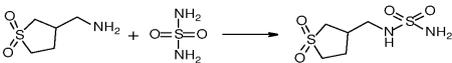
[0766]

중간체 34:

[0767]

1,1-디옥소-3-[(설파모일아미노)메틸]티올란

[0768]



[0769]

설파미드(2.4mmol)를 H₂O(10ml) 중에 용해시키고, (1,1-디옥소티올란-3-일)메탄아민(2mmol)을 첨가하고, 16시간 동안 환류하에 교반시켰다. 상기 수득한 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 동결건조시켜 상기 표제 화합물을 오일로서 수득하였다. 추가의 정제없이 사용되었다.

[0770]

이러한 과정을 사용하여 하기 화합물들을 수득하였다:

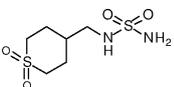
[0771]

중간체 35:

[0772]

1,1-디옥소-3-[(설파모일아미노)메틸]티올란

[0773]



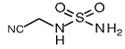
[0774]

오일로서 수득하고, 추가의 정제없이 사용되었다.

[0775]

중간체 36:

[0776] 시아노-(설파모일아미노)메탄

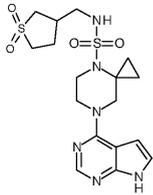


[0777]

[0778] 고체로서 수득하고, 추가의 정제없이 사용되었다.

[0779] 중간체 37:

[0780] N-[(1,1-디옥소티올란-3-일)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포나미드



[0781]

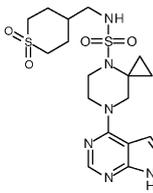
[0782] 설파미드 대신에 중간체 34를 사용하여 중간체 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.59 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.55 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.26 – 2.98 (m, 4H), 2.89 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.85 – 2.68 (m, 1H), 2.31 – 2.13 (m, 1H), 1.87 – 1.70 (m, 1H), 1.12 – 0.76 (m, 4H).

[0783] LC-MS: 1.71분 , ES (+), m/z: 441.123

[0784] 중간체 38:

[0785] N-[(1,1-디옥소티올란-4-일)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포나미드



[0786]

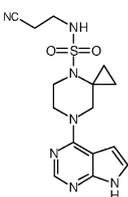
[0787] 설파미드 대신에 중간체 35를 사용하여 중간체 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.49 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 3.6, 2.4 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.54 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.18 – 2.92 (m, 4H), 2.70 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.02 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.79 – 1.47 (m, 3H), 1.09 – 0.72 (m, 4H).

[0788] LC-MS: 1.73분 , ES (+), m/z: 455.151

[0789] 중간체 40:

[0790] N-(2-시아노에틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포나미드



[0791]

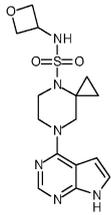
[0792] 설파미드 대신에 중간체 39를 사용하여 중간체 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.5, 2.1 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 3.6, 1.5 Hz, 1H), 4.04 (q, J = 5.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.57 (dd, J = 6.3, 3.9 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.09 - 0.80 (m, 4H).

[0793] LC-MS: 1.72 분, ES (+), m/z: 362.129

[0794] 중간체 41:

[0795] N-(옥세탄-3-일)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[0796]

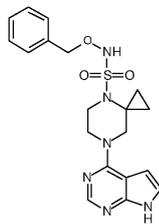
[0797] 설파미드 대신에 중간체 33을 사용하여 중간체 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.29 (br, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 7.5, 6.4 Hz, 2H), 4.44 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.29 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 6.5, 3.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.52 (tt, J = 7.8, 3.4 Hz, 2H), 1.07 - 0.79 (m, 4H).

[0798] LC-MS: 1.69 분, ES (+), m/z: 365.116

[0799] 중간체 46:

[0800] N-벤질옥시-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[0801]

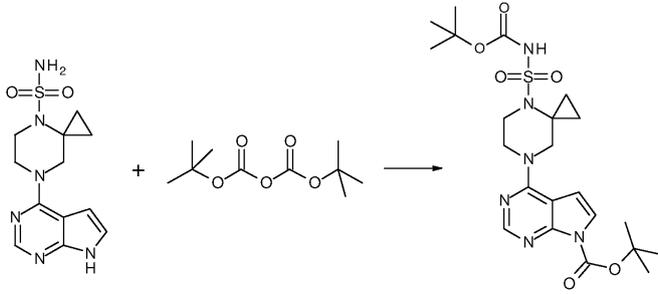
[0802] O-벤질하이드록실아민 하이드로클로라이드(5.13mmol)를 DCM(20ml) 중에 용해시키고, 1N NaOH(6ml)로 처리하였다. 상기 상을 분리시키고, 상기 유기 상을 H₂O로 세척하고, 30분 동안 Na₂SO₄를 사용하여 건조시키고, 여과시켰다. 상기 수득한 용액을 0℃로 냉각시키고, 무수 DCM(5ml) 중의 HOSO₂Cl(1.71mmol) 용액을 서서히 첨가하였다. 0℃에서 1시간 후에, 백색 침전물을 여과제거하였다. 상기 침전물을 DCM, 이후 Et₂O로 세척한 다음, 건조시켰다(동결건조). 상기 수득한 무수 화합물을 무수 톨루엔(15ml) 중에 현탁시키고, PCl₅(2.05mmol)를 첨가하고, 1시간 동안 환류하에 교반시켰다. 실온으로 냉각시킨 후에, 상기 반응 혼합물을 여과시키고, 상기 여액을 진공하에 농축시켰다. 상기 수득한 오일을 피리딘(7ml) 중의 4-(4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-7-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(중간체 21)(1.71mmol) 용액에 첨가하고, 40℃에서 16시간 동안 교반시켰다. 상기 순수한 화합물을 표준 제조용 HPLC 정제에 의해 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 5H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 6.54 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.03 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.66 - 3.55 (m, 2H), 1.17 - 1.05 (m, 2H), 0.93 - 0.74 (m, 2H).

LC-MS: 2.11 분, ES (+), m/z: 415.151

중간체 47:

3급-부틸 4-[8-(3급-부톡시카보닐설파모일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-5-일]피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카복실레이트

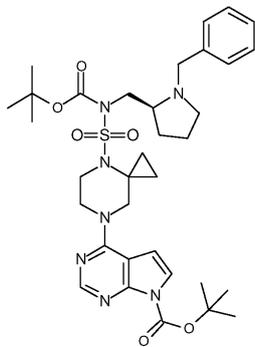


7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 아마이드(중간체 1)(1.95mmol)를 무수 DMF(15ml) 중에 용해시키고, Cs₂CO₃(4.29mmol), BOC₂O(4.29mmol)를 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 상기 조약한 혼합물을 물(150ml)로 처리하고, EtOAc(3×100ml)로 추출시켰다. 합한 유기 상을 H₂O(2×50ml), 염수(2×50ml)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 생성물을 헵탄 중의 EtOAc를 용리액으로서 사용하여 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.24 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.54 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 6.8, 3.8 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.68 (dd, J = 6.5, 3.8 Hz, 2H), 1.60 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 0.87 (dt, J = 11.3, 4.4 Hz, 4H).

중간체 48:

3급-부틸 4-[8-[[[(2S)-1-벤질피롤리딘-2-일]메틸-3급-부톡시카보닐-설파모일]-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-5-일]피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카복실레이트



3급-부틸 4-[8-(3급-부톡시카보닐설파모일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-5-일]피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카복실레이트(중간체 47)(0.55mmol)를 무수 THF(3ml) 중에 용해시키고, [(2S)-1-벤질피롤리딘-2-일]메탄올(0.61mmol) 및 트리페닐포스핀(0.66mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 이소프로필(NZ)-N-이소프로폭시카보닐이미노카바메이트(0.66mmol)를 서서히 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 자유롭게 승온시키고, 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 상기 조약한 혼합물을 물(50ml)로 처리하고 EtOAc(3×50ml)로 추출시켰다. 합한 유기 상을 H₂O(2×50ml), 염수(2×50ml)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공

하에 농축시켰다. 상기 생성물을 헵탄 중의 EtOAc를 용리액으로서 사용하여 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.32 (s, 1H), 7.54 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.37 - 7.18 (m, 5H), 6.88 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.77 (hept, J = 6.2 Hz, 4H), 4.14 - 3.93 (m, 4H), 3.87 - 3.56 (m, 6H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.81 - 2.70 (m, 1H), 1.91 - 1.78 (m, 1H), 1.60 (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 0.97 - 0.81 (m, 4H).

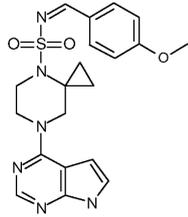
[0813]

중간체 49:

[0814]

[0815]

(NZ)-N-[(4-메톡시페닐)메틸렌]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포아미드



[0816]

[0817]

7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설포산 아마이드(중간체 1)(0.46mmol)를 무수 톨루엔(5ml) 중에 현탁시키고, 4-메톡시벤즈알데하이드(0.46mmol)를 첨가하고, 48시간 동안 환류하에 교반시켰다. 상기 수득한 반응 혼합물을 진공하에 실리카 상에서 농축시켰다. 상기 생성물을 헵탄 중의 EtOAc를 용리액으로서 사용하여 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 - 7.89 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 3.6, 2.2 Hz, 1H), 7.13 - 7.00 (m, 2H), 6.56 (dd, J = 3.4, 1.6 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.72 (dd, J = 6.5, 4.0 Hz, 2H), 1.30 - 1.13 (m, 2H), 0.95 - 0.82 (m, 2H).

[0818]

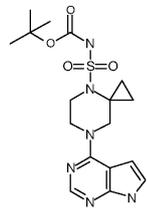
LC-MS: 2.23 분 , ES (+), m/z: 427.135

[0819]

중간체 53:

[0820]

3급-부틸 N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설포닐]카바메이트



[0821]

[0822]

N-(옥소메틸렌)설포아미드(13.4mmol)를 무수 벤젠(5ml) 중에 용해시키고, t-BuOH(13.4mmol)를 적가하면서, 온도를 25℃ 이하로 유지시켰다. 상기 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반시키고, 헥산(5ml)을 첨가하고, 0℃로 냉각시켰다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 여과하고, 헥산으로 세척하여 3급-부틸 N-클로로설포닐카바메이트를 백색 결정으로서 수득하였다. 4-(4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-7-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(4.6mmol)(중간체 21)을 무수 DCM(25ml) 중에 현탁시키고, 트리에틸아민(6.9mmol)을 첨가하였다. 상기 현탁액에 3급-부틸 N-클로로설포닐카바메이트(4.6mmol)를 실온에서 서서히 첨가하였다. 15분 후에, 모든 출발 물질이 소모되었다. 상기 수득한 반응 혼합물을 진공하에 셀라이트 상에서 농축시켰다. 상기 생성물을 헵탄 중의 EtOAc:MeOH를 용리액으로서 사용하여 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다.

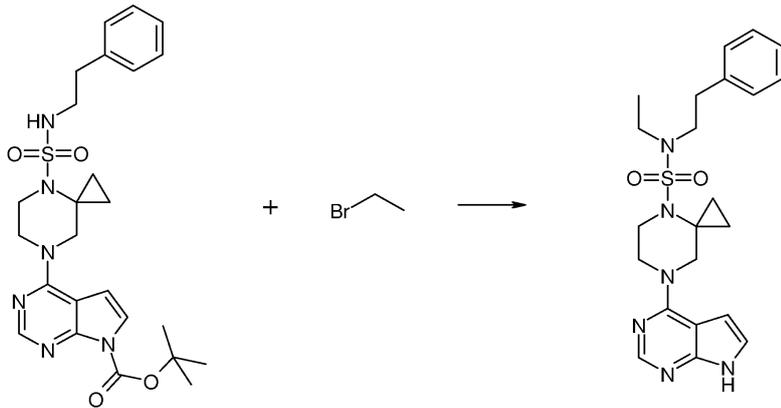
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 11.22 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.5, 2.3 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 3.7, 1.7 Hz, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.67 (dd, J = 6.5, 3.7 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.17 - 1.06 (m, 2H), 0.96 - 0.81 (m, 2H).

LC-MS: 1.98 분 , ES (+), m/z: 409.166

실시예

실시예 1:

4-{4-[펜에틸-(3-페닐-프로필)-설파모일]-4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-7-일}-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카복실산 3급-부틸 에스테르



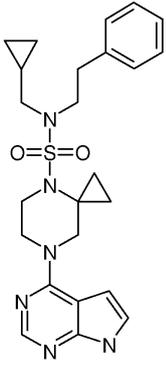
4-(4-펜에틸설파모일-4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-7-일)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카복실산 3급-부틸 에스테르 (중간체 6)(0.1mmol)를 무수 DMF(0.5ml) 중에 용해시키고, Cs₂CO₃(0.12mmol) 및 브로모-에탄(0.12mmol)을 첨가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반시킨 다음, H₂O(2ml)를 첨가하였다. EtOAc(3×2ml)로 추출시키고, 합한 유기 상을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류 오일을 TFA(1ml)로 실온에서 3시간 동안 처리하였다. 상기 순수한 화합물을 반응 혼합물의 표준 제조용 HPLC 정제에 의해 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.71 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 3.2, 1.7 Hz, 1H), 7.38 - 7.12 (m, 5H), 6.91 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.26 - 4.07 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.60 - 3.43 (m, 2H), 3.42 - 3.27 (m, 2H), 3.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.92 - 2.77 (m, 2H), 1.11 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.02 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 0.93 (t, J = 6.1 Hz, 2H).

이러한 과정을 사용하여 하기 화합물들을 수득하였다:

실시예 2:

[0832] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 사이클로프로필메틸-펜에틸-아미드

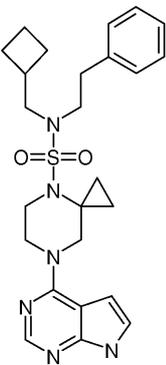


[0833] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.75 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 3.3, 2.3 Hz, 1H), 7.37 – 7.27 (m, 2H), 7.27 – 7.15 (m, 3H), 6.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.38 – 4.06 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.62 – 3.48 (m, 2H), 3.47 – 3.34 (m, 2H), 3.07 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.96 – 2.75 (m, 2H), 0.99 (dd, J = 26.3, 4.5 Hz, 5H), 0.63 – 0.44 (m, 2H), 0.26 (dd, J = 4.8, 1.1 Hz, 2H).

[0834]

[0835] 실시예 3:

[0836] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 사이클로부틸메틸-펜에틸-아미드

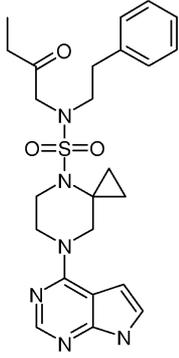


[0837] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.79 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 3.2, 2.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 10.2, 4.3 Hz, 2H), 7.27 – 7.15 (m, 3H), 6.94 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.26 – 4.09 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.66 – 3.44 (m, 2H), 3.37 – 3.23 (m, 2H), 3.23 – 3.14 (m, 2H), 2.88 – 2.75 (m, 2H), 2.58 (dt, J = 15.1, 7.6 Hz, 1H), 2.01 (dt, J = 8.4, 5.9 Hz, 2H), 1.79 (ddt, J = 23.8, 17.9, 8.4 Hz, 4H), 1.04 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 6.1 Hz, 2H).

[0838]

[0839] 실시예 4:

[0840] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 (2-옥소-부틸)-펜에틸-아미드

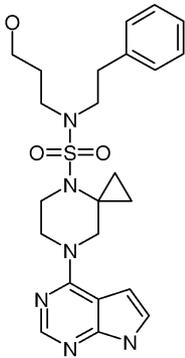


[0841] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.42 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 3.3, 1.6 Hz, 1H), 7.34 – 7.25 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 6.8, 4.5 Hz, 3H), 6.82 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.15 – 4.02 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.54 – 3.44 (m, 2H), 3.37 – 3.24 (m, 2H), 2.88 – 2.73 (m, 2H), 2.43 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.08 – 0.85 (m, 7H).

[0842]

[0843] 실시예 5:

[0844] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 (3-하이드록시-프로필)-펜에틸-아미드

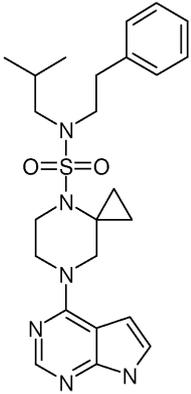


[0845] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.23 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 3H), 7.27 – 7.17 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.41 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.35 – 3.27 (m, 2H), 3.20 (dd, J = 13.1, 5.3 Hz, 2H), 3.02 – 2.69 (m, 2H), 1.82 – 1.53 (m, 2H), 1.00 (m, 2H), 0.90 (m, 2H).

[0846]

[0847] 실시예 6:

[0848] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 이소부틸-펜에틸-아미드

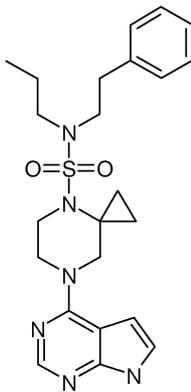


[0849] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.76 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 3.3, 2.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 9.9, 4.4 Hz, 3H), 6.94 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.24 - 4.10 (m, 2H), 3.96 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.58 - 3.43 (m, 2H), 3.36 - 3.21 (m, 2H), 2.99 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.91 - 2.74 (m, 2H), 1.90 (dq, J = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 1.03 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 0.96 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

[0850]

[0851] 실시예 7:

[0852] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 펜에틸-프로필-아미드

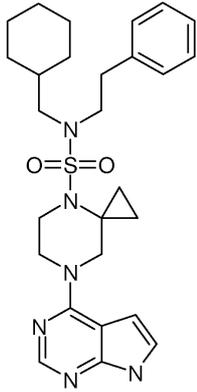


[0853] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.65 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 3.2, 1.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.27 - 7.17 (m, 3H), 6.89 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.27 - 4.05 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.58 - 3.40 (m, 2H), 3.40 - 3.20 (m, 2H), 3.19 - 3.03 (m, 2H), 2.89 - 2.68 (m, 2H), 1.67 - 1.42 (m, 2H), 1.02 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 0.93 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 0.84 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0854]

[0855] 실시예 8:

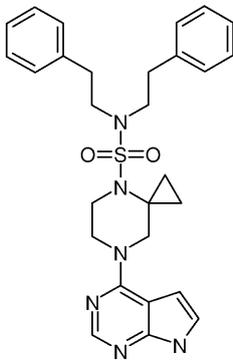
[0856] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 사이클로헥실메틸-벤에틸-아미드



[0857] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.90 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.61 – 7.26 (m, 2H), 7.26 – 7.17 (m, 4H), 6.66 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.22 – 3.94 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.50 – 3.37 (m, 2H), 3.34 – 3.20 (m, 2H), 2.98 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.91 – 2.76 (m, 2H), 1.62 (dd, J = 29.9, 11.2 Hz, 6H), 1.39 – 1.05 (m, 3H), 1.05 – 0.74 (m, 6H).

[0858] 실시예 18:

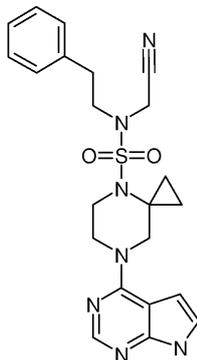
[0860] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 디벤에틸아미드



[0861] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 4H), 7.26 – 7.14 (m, 7H), 6.58 (dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.44 – 3.26 (m, 6H), 2.87 – 2.76 (m, 4H), 1.07 – 0.72 (m, 4H).

[0862] 실시예 19:

[0864] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 시아노메틸-벤에틸-아미드



[0865] - 79 -

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.39 – 7.07 (m, 6H), 6.57 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.15 – 3.90 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.48 – 3.30 (m, 4H), 2.89 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.04 – 0.77 (m, 4H).

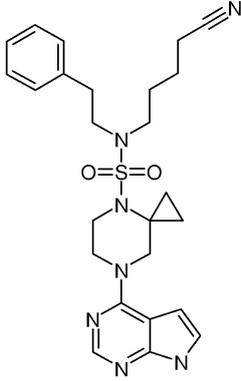
[0866]

실시예 20:

[0867]

[0868]

7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 (4-시아노-부틸)-벤에틸-아미드



[0869]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.82 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.36 – 7.18 (m, 6H), 6.62 (dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 4.09 – 3.97 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.43 (dd, J = 5.2, 4.6 Hz, 4H), 3.33 – 3.25 (m, 2H), 3.17 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.87 – 2.78 (m, 2H), 1.76 – 1.44 (m, 4H), 1.08 – 0.81 (m, 4H).

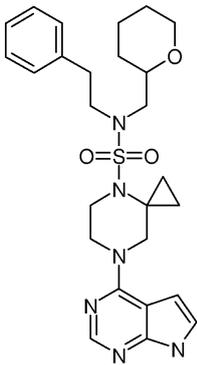
[0870]

실시예 21:

[0871]

[0872]

7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 벤에틸-(테트라하이드로-피란-2-일메틸)-아미드



[0873]

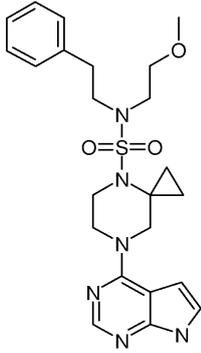
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.74 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.37 – 7.26 (m, 2H), 7.26 – 7.17 (m, 4H), 6.59 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 4.07 – 3.99 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.46 – 3.39 (m, 2H), 3.32 – 3.26 (m, 5H), 3.11 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.88 – 2.76 (m, 2H), 2.44 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.56 – 1.33 (m, 4H), 0.99 – 0.80 (m, 4H).

[0874]

실시예 22:

[0875]

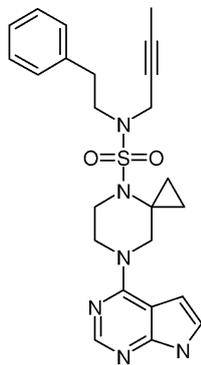
[0876] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 (2-메톡시-에틸)-펜에틸-아미드



[0877] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.85 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.58 – 7.08 (m, 6H), 6.64 (dd, J = 3.5, 1.6 Hz, 1H), 4.14 – 3.96 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.46 (dd, J = 10.3, 4.6 Hz, 4H), 3.41 – 3.28 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 2.94 – 2.75 (m, 2H), 1.14 – 0.80 (m, 4H).

[0879] 실시예 23:

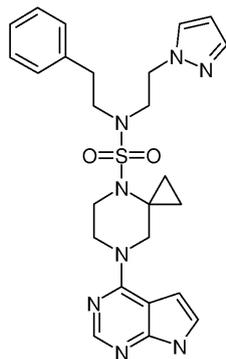
[0880] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 부트-2-이닐-펜에틸-아미드



[0881] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.80 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.42 – 7.26 (m, 2H), 7.26 – 7.17 (m, 4H), 6.61 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 4.08 – 3.99 (m, 2H), 3.96 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.39 (m, 4H), 2.94 – 2.76 (m, 2H), 1.81 (t, J = 2.3 Hz, 3H), 0.98 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 0.84 (t, J = 6.1 Hz, 2H).

[0883] 실시예 24:

[0884] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 펜에틸-(2-피라졸-1-일-에틸)-아미드



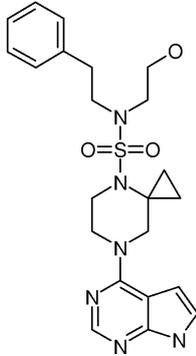
[0885]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.24 - 7.09 (m, 4H), 6.58 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 6.26 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.09 - 3.93 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.58 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.21 - 3.09 (m, 2H), 2.73 - 2.63 (m, 2H), 1.07 - 0.73 (m, 4H).

[0886]

[0887] 실시예 25:

[0888] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 (2-하이드록시-에틸)-펜에틸-아미드



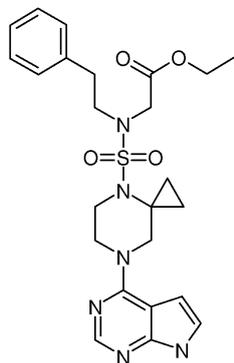
[0889]

¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 4H), 6.59 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.80 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.54 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 3.46 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 3.21 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.87 - 2.82 (m, 2H), 1.00 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 0.90 - 0.80 (m, 2H).

[0890]

[0891] 실시예 46:

[0892] {펜에틸-[7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰닐]-아미노}-아세트산 에틸 에스테르



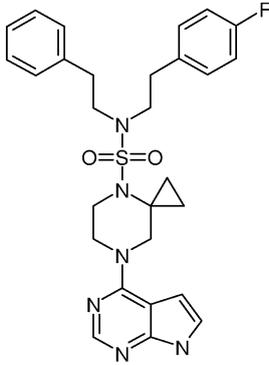
[0893]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.35 - 7.13 (m, 6H), 6.58 (s, 1H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.03 (m, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.48 - 3.34 (m, 4H), 2.89 - 2.73 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.99 - 0.80 (m, 4H).

[0894]

[0895] 실시예 47:

[0896] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 [2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-펜에틸-아미드



[0897]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.44 – 6.96 (m, 10H), 6.57 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 4.11 – 3.96 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.41 – 3.33 (m, 6H), 2.84 (dd, J = 15.5, 8.0 Hz, 4H), 0.95 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 0.85 (t, J = 6.0 Hz, 2H).

[0898]

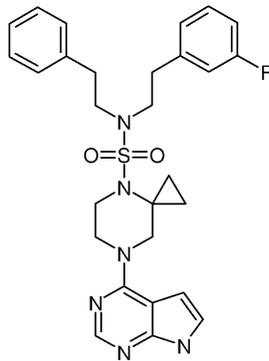
LC-MS (MSX13330): 2.61 분, ES (+), m/z: 535.215

[0899]

실시예 48:

[0900]

7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 [2-(3-플루오로-페닐)-에틸]-펜에틸-아미드



[0901]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.36 – 7.05 (m, 10H), 6.57 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.41 – 3.32 (m, 4H), 2.95 – 2.72 (m, 4H), 0.95 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 0.85 (t, J = 6.1 Hz, 2H).

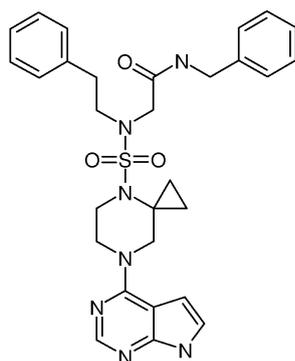
[0902]

[0903]

실시예 49:

[0904]

N-벤질-2-{펜에틸-[7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰닐]-아미노}-아세트아미드



[0905]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 8.45 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.06 (m, 12H), 6.57 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.55 - 3.37 (m, 4H), 2.90 - 2.79 (m, 2H), 0.99 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 0.81 (t, J = 5.9 Hz, 2H).

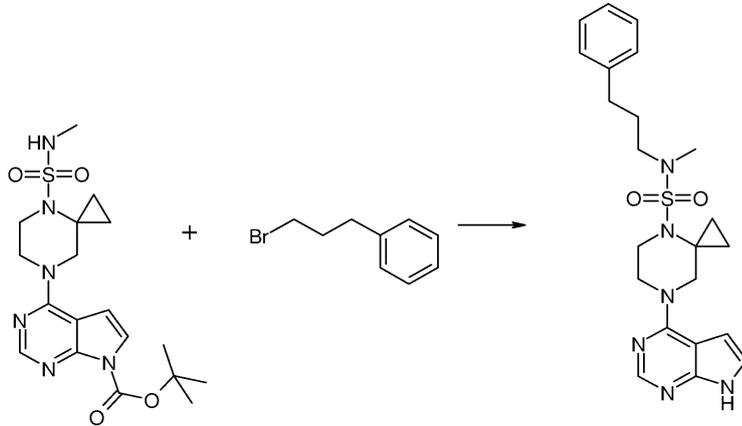
[0906]

[0907]

실시예 10:

[0908]

7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 메틸-(3-페닐-프로필)-아미드



[0909]

[0910]

4-(4-메틸설폰아미드-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-7-일)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카복실산 3급-부틸 에스테르(중간체 4)(0.71mmol)를 무수 DMF(0.5ml) 중에 용해시키고, Cs₂CO₃(0.85mmol) 및 (3-브로모-프로필)-벤젠(0.085mmol)을 첨가하였다. 35°C에서 1.5시간 동안 교반시킨 다음, H₂O(2ml)를 첨가하였다. EtOAc(3×2ml)로 추출시키고, 합한 유기 상을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류 오일을 TFA(2ml)로 실온 → 45°C로 1.5시간 동안 처리하였다. 상기 조약한 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, DMSO(0.5ml) 중에 재용해시켰다. 상기 순수한 화합물을 반응 혼합물의 표준 제조용 HPLC 정제에 의해 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.28 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.56 - 7.07 (m, 6H), 6.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.22 - 3.94 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.62 - 3.40 (m, 2H), 3.20 - 2.95 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 1.89 - 1.70 (m, 2H), 0.94 (dd, J = 21.9, 4.3 Hz, 4H).

[0911]

[0912]

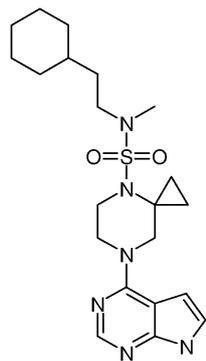
이러한 과정을 사용하여 하기 화합물들을 수득하였다:

[0913]

실시예 11:

[0914]

7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 (2-사이클로헥실-에틸)-메틸-아미드



[0915]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.07 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 3.4, 2.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 3.5, 1.6 Hz, 1H), 4.23 - 3.99 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.59 - 3.46 (m, 2H), 3.16 - 2.96 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.77 - 1.53 (m, 5H), 1.40 (dd, J = 14.7, 6.9 Hz, 2H), 1.30 - 1.10 (m, 4H), 1.07 - 0.76 (m, 6H).

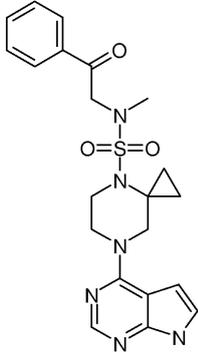
[0916]

실시예 12:

[0917]

7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 메틸-(2-옥소-2-페닐-에틸)-아미드

[0918]



[0919]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 - 7.93 (m, 2H), 7.68 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.31 - 7.11 (m, 1H), 6.74 - 6.53 (m, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.25 - 3.93 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.65 - 3.45 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.06 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 0.87 (t, J = 6.0 Hz, 2H).

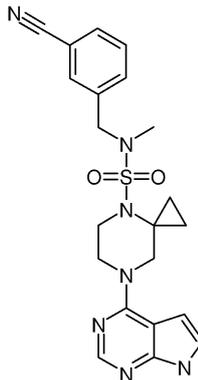
[0920]

실시예 13:

[0921]

7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 (3-시아노-벤질)-메틸-아미드

[0922]



[0923]

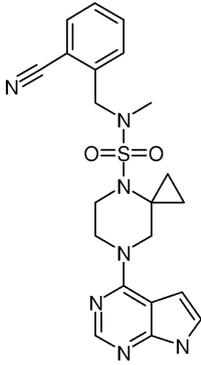
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.85 - 7.73 (m, 2H), 7.71 - 7.51 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 3.5, 2.5 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.15 - 3.96 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.73 - 3.50 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.03 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 0.91 (s, 2H).

[0924]

실시예 14:

[0925]

[0926] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 (2-시아노-벤질)-메틸-아미드



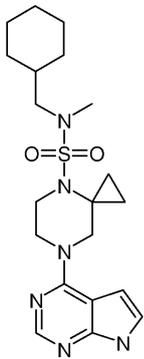
[0927] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.83 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 – 7.46 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.72 – 3.53 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.05 – 0.96 (m, 2H), 0.96 – 0.85 (m, 2H).

[0928]

[0929]

[0930] 실시예 15:

[0931] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 사이클로헥실메틸-메틸-아미드

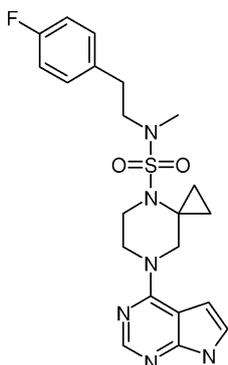


[0932] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.23 – 7.11 (m, 1H), 6.59 (dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 4.12 – 3.94 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.58 – 3.40 (m, 2H), 2.89 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.60 (ddd, J = 13.7, 11.1, 7.8 Hz, 5H), 1.32 – 1.06 (m, 4H), 1.08 – 0.74 (m, 6H).

[0933]

[0934] 실시예 16:

[0935] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 [2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-메틸-아미드



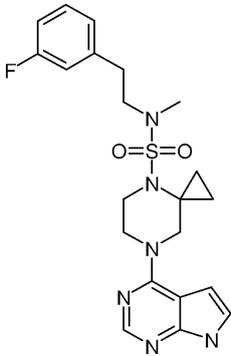
[0936]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.88 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.34 – 7.19 (m, 3H), 7.18 – 7.03 (m, 2H), 6.63 (dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 4.18 – 3.88 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.48 – 3.38 (m, 2H), 3.35 – 3.21 (m, 2H), 2.87 – 2.77 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.02 – 0.89 (m, 2H), 0.89 – 0.79 (m, 2H).

[0937]

[0938] 실시예 17:

[0939] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 [2-(3-플루오로-페닐)-에틸]-메틸-아미드



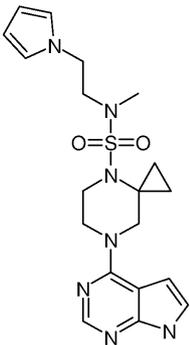
[0940]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.35 (td, J = 8.0, 6.3 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 3.5, 2.5 Hz, 1H), 7.14 – 7.00 (m, 3H), 6.57 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 4.06 – 3.93 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.50 – 3.36 (m, 2H), 3.37 – 3.17 (m, 2H), 2.85 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 0.97 – 0.88 (m, 2H), 0.88 – 0.79 (m, 2H).

[0941]

[0942] 실시예 26:

[0943] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 메틸-(2-피롤-1-일-에틸)-아미드



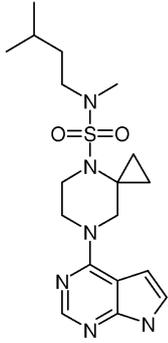
[0944]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.82 (s, 1H), 8.16 (s, 1), 7.22 (dd, J = 3.4, 2.5 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 6.61 (dd, J = 3.5, 1.6 Hz, 1H), 6.01 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 4.17 – 3.94 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.46 – 3.31 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 1.01 – 0.78 (m, 4H).

[0945]

[0946] 실시예 27:

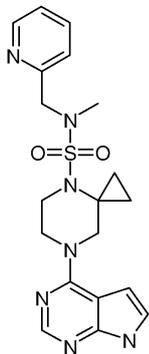
[0947] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 메틸-(3-메틸-부틸)-아미드



[0948] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.5, 2.6 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 4.10 - 3.97 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.58 - 3.47 (m, 2H), 3.12 - 3.00 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.64 - 1.47 (m, 1H), 1.39 (dd, J = 14.6, 7.1 Hz, 2H), 0.99 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 8H).

[0949] 실시예 28:

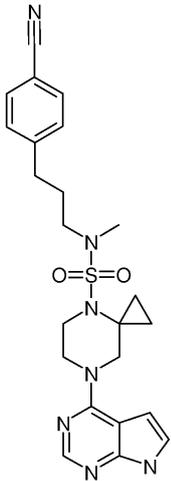
[0951] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 메틸-피리딘-2-일메틸-아미드



[0952] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.54 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.83 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 1H), 6.60 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.14 - 4.00 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.63 - 3.54 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.05 - 1.00 (m, 2H), 0.94 - 0.82 (m, 2H).

[0953] 실시예 29:

[0955] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 [3-(4-시아노-페닐)-프로필]-메틸-아미드



[0956]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.93 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.83 – 7.67 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.32 – 7.16 (m, 1H), 6.67 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.21 – 3.97 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.59 – 3.45 (m, 2H), 3.15 – 3.00 (m, 2H), 2.76 – 2.61 (m, 5H), 1.91 – 1.74 (m, 2H), 0.92 (dt, J = 11.8, 7.6 Hz, 4H).

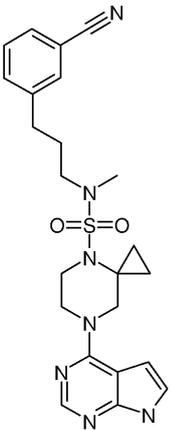
[0957]

[0958]

실시예 30:

[0959]

7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 [3-(3-시아노-페닐)-프로필]-메틸-아미드



[0960]

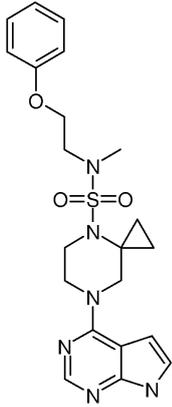
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.96 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65 (ddd, J = 19.4, 10.4, 4.6 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 3.4, 2.5 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 3.5, 1.6 Hz, 1H), 4.20 – 3.99 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.60 – 3.41 (m, 2H), 3.21 – 2.97 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.69 – 2.57 (m, 2H), 1.97 – 1.73 (m, 2H), 0.92 (dt, J = 12.1, 7.7 Hz, 4H).

[0961]

[0962]

실시예 31:

[0963] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 메틸-(2-페녹시-에틸)-아미드

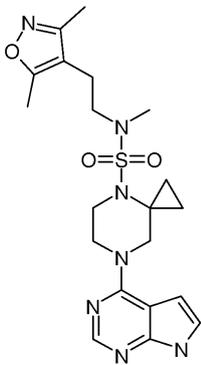


[0964] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.36 – 7.24 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 3.5, 2.5 Hz, 1H), 7.02 – 6.89 (m, 3H), 6.59 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.09 – 4.00 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.61 – 3.52 (m, 2H), 3.46 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.03 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 0.86 (q, J = 5.2 Hz, 2H).

[0965]

[0966] 실시예 32:

[0967] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 [2-(3,5-디메틸-이소자졸-4-일)-에틸]-메틸-아미드

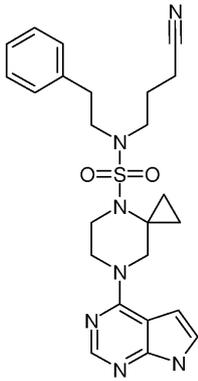


[0968] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.91 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 1H), 6.73 – 6.61 (m, 1H), 4.12 – 3.97 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.53 – 3.43 (m, 2H), 3.16 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.57 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.08 – 0.76 (m, 4H).

[0969]

[0970] 실시예 33:

[0971] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 (3-시아노-프로필)-벤에틸-아미드

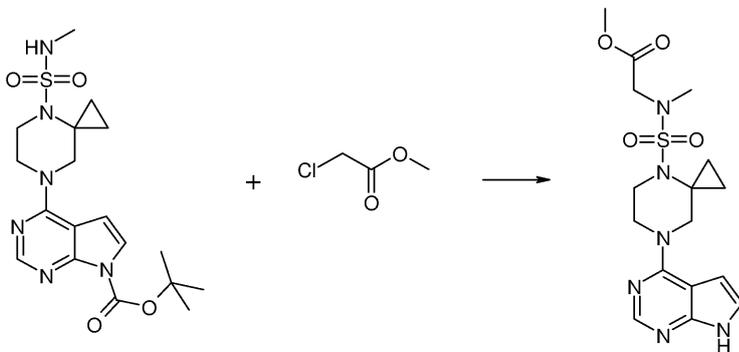


[0972] ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 10.4, 4.6 Hz, 2H), 7.23 (dd, J = 16.0, 7.4 Hz, 3H), 7.19 (dd, J = 3.4, 2.6 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.6, 1.9 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 8.4, 5.7 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.42 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.36 - 3.30 (m, 2H), 3.26 - 3.15 (m, 2H), 2.86 - 2.79 (m, 2H), 2.47 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.86 - 1.76 (m, 2H), 0.98 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 0.85 (d, J = 15.3 Hz, 2H).

[0973]

[0974] 실시예 34:

[0975] {메틸-[7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰닐]-아미노}-아세트산 메틸 에스테르



[0976]

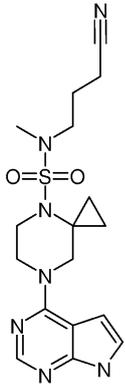
[0977] 4-(4-메틸설파모일-4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-7-일)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카복실산 3급-부틸 에스테르(중간체 4)(0.047mmol)를 무수 DMF(0.5ml) 중에 용해시키고, Cs₂CO₃(0.071mmol) 및 클로로-아세트산 메틸 에스테르(0.071mmol)를 첨가하였다. 40℃에서 2시간 동안 교반시킨 다음, H₂O(1.5ml)를 첨가하였다. EtOAc(3×1ml)로 추출시키고, 합한 유기 상을 염수(1ml)로 세척하고, 진공하에 농축시켰다. 잔기 잔류 오일을 TFA(1ml)로 실온에서 1시간 동안 처리하였다. 상기 조약한 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, DMSO(0.5ml) 중에 재용해시켰다. 상기 순수한 화합물을 반응 혼합물의 표준 제조용 HPLC 정제에 의해 수득하였다.

[0978] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.24 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 1H), 6.83 - 6.74 (m, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.62 - 3.54 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.07 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 2H), 0.96 - 0.82 (m, 2H).

[0979] 이러한 과정을 사용하여 하기 화합물들을 수득하였다:

[0980] 실시예 35:

[0981] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 (3-시아노-프로필)-메틸-아미드

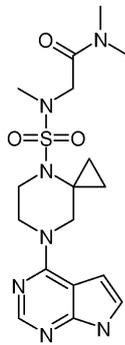


[0982] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.06 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.47 - 7.14 (m, 1H), 6.72 (dd, J = 3.4, 1.6 Hz, 1H), 4.17 - 4.03 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.60 - 3.50 (m, 2H), 3.21 - 3.08 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.55 - 2.40 (m, 2H), 1.82 (p, J = 7.2 Hz, 2H), 1.13 - 0.77 (m, 4H).

[0983]

[0984] 실시예 36:

[0985] N,N-디메틸-2-{메틸-[7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰닐]-아미노}-아세트아미드

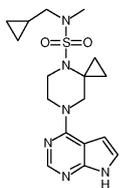


[0986] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.98 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.38 - 7.10 (m, 1H), 6.80 - 6.57 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.89 (s, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.13 - 1.05 (m, 2H), 0.90 - 0.80 (m, 2H).

[0987] LC-MS (MSX13351): 1.74 분 , ES (+), m/z: 408.177

[0988] 실시예 59:

[0989] N-(사이클로프로필메틸)-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



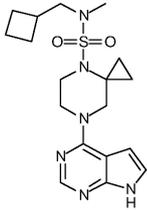
[0990]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.2 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.6 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 6.1, 4.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.54 (dd, J = 6.5, 3.8 Hz, 2H), 2.95 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.10 - 0.78 (m, 5H), 0.55 - 0.43 (m, 2H), 0.26 - 0.12 (m, 2H).

[0991] LC-MS: 2.10 분, ES (+), m/z: 377.170

[0992] 실시예 60:

[0993] N-(사이클로부틸메틸)-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드

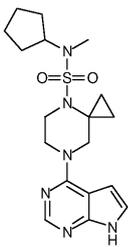


[0994] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.2 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.7 Hz, 1H), 4.15 - 3.96 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.53 (dd, J = 6.4, 4.0 Hz, 2H), 3.08 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.12 - 1.93 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 1.05 - 0.76 (m, 4H).

[0995] LC-MS: 2.24 분, ES (+), m/z: 391.193

[0996] 실시예 61:

[0997] N-사이클로펜틸-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드

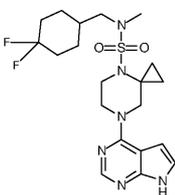


[0998] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.39 - 7.03 (m, 1H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.51 (dd, J = 6.3, 4.0 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.86 - 1.42 (m, 8H), 1.07 - 0.75 (m, 4H).

[0999] LC-MS: 2.21 분, ES (+), m/z: 391.190

[1000] 실시예 62:

[1001] N-[(4,4-디플루오로사이클로헥실)메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1002]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 6.5, 3.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.53 (dd, J = 6.3, 3.9 Hz, 2H), 2.98 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.16 - 1.64 (m, 7H), 1.29 - 1.06 (m, 2H), 1.04 - 0.81 (m, 4H).

[1003]

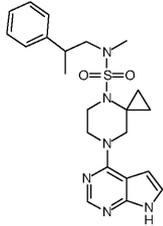
LC-MS: 2.24 분 , ES (+), m/z: 455.199

[1004]

실시예 63:

[1005]

N-메틸-N-(2-페닐프로필)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1006]

LC-MS: 2.33 분 , ES (+), m/z: 441.206

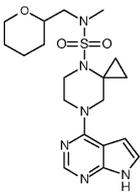
[1007]

[1008]

실시예 64:

[1009]

N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-(테트라하이드로피란-2-일메틸)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1010]

LC-MS: 2.11 분 , ES (+), m/z: 421.194

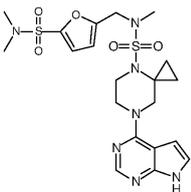
[1011]

[1012]

실시예 65:

[1013]

N-[[5-(디메틸설폰아미도)-2-푸릴]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1014]

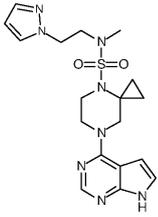
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.09 - 3.99 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.57 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.73 (s, 6H), 2.70 (s, 3H), 1.14 - 0.77 (m, 4H).

[1015]

LC-MS: 2.08 분 , ES (+), m/z: 510.156

[1016] 실시예 66:

[1017] N-메틸-N-(2-피라졸-1-일에틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드

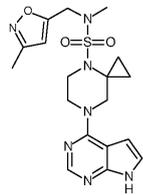


[1018] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 3.7, 2.3 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 3.7, 1.7 Hz, 1H), 6.25 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.07 – 3.94 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.47 (t, J = 6.1 Hz, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.10 – 0.75 (m, 4H).

[1019] LC-MS: 1.86 분 , ES (+), m/z: 417.184

[1020] 실시예 67:

[1021] N-메틸-N-[(3-메틸이속사졸-5-일)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드

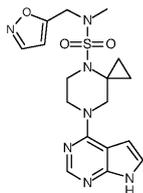


[1022] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.12 – 3.99 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.61 – 3.47 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.08 – 0.81 (m, 4H).

[1023] LC-MS: 1.96 분 , ES (+), m/z: 418.145

[1024] 실시예 68:

[1025] N-(이속사졸-5-일메틸)-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드

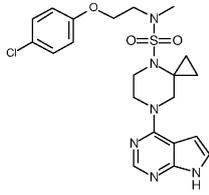


[1026] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.4 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.04 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.58 – 3.51 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.10 – 0.77 (m, 4H).

[1027] LC-MS: 1.91 분 , ES (+), m/z: 404.146

[1028] 실시예 69:

[1029] N-[2-(4-클로로페녹시)에틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드

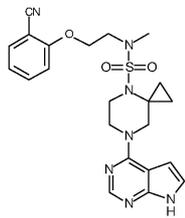


[1030] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.49 – 7.27 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 7.08 – 6.86 (m, 2H), 6.59 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.57 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.45 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.12 – 0.77 (m, 4H).

[1031] LC-MS: 2.36 분 , ES (+), m/z: 477.142

[1032] 실시예 70:

[1033] N-[2-(2-시아노페녹시)에틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드

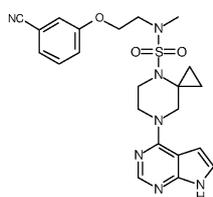


[1034] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.73 – 7.63 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.2 Hz, 1H), 7.17 – 7.08 (m, 1H), 6.58 (dd, J = 3.4, 1.9 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.56 (d, J = 5.0 Hz, 4H), 2.89 (s, 3H), 1.19 – 0.77 (m, 4H).

[1035] LC-MS: 2.15 분 , ES (+), m/z: 468.179

[1036] 실시예 71:

[1037] N-[2-(3-시아노페녹시)에틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



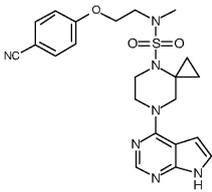
[1038]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.56 – 7.45 (m, 2H), 7.42 (dt, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J = 8.4, 2.6, 1.2 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 3.5, 2.1 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.6, 1.6 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.56 (dd, J = 6.2, 3.8 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.10 – 0.81 (m, 4H).

[1039] LC-MS: 2.18 분 , ES (+), m/z: 468.186

[1040] 실시예 72:

[1041] N-[2-(4-시아노페녹시)에틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드

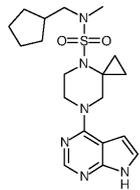


[1042] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.90 – 7.63 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 3.6, 2.2 Hz, 1H), 7.18 – 7.11 (m, 2H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.7 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.05 (dd, J = 6.3, 3.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.56 (dd, J = 6.2, 3.9 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.15 – 0.78 (m, 4H).

[1043] LC-MS: 2.15 분 , ES (+), m/z: 468.172

[1044] 실시예 73:

[1045] N-(사이클로펜틸메틸)-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드

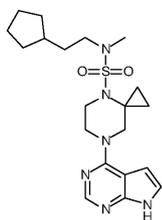


[1046] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 6.3, 3.9 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.52 (dd, J = 6.3, 3.9 Hz, 2H), 2.96 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.13 (h, J = 7.5 Hz, 1H), 1.75 – 1.40 (m, 6H), 1.29 – 1.11 (m, 2H), 1.06 – 0.80 (m, 4H).

[1047] LC-MS: 2.33 분 , ES (+), m/z: 405.184

[1048] 실시예 74:

[1049] N-(2-사이클로펜틸에틸)-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



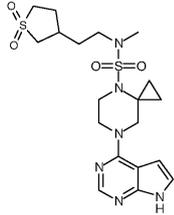
[1050]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.7, 2.1 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 3.7, 1.5 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 6.1, 3.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.53 (dd, J = 6.4, 3.9 Hz, 2H), 3.11 - 2.97 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.82 - 1.62 (m, 3H), 1.63 - 1.41 (m, 6H), 1.07 (m, 2H), 1.02 - 0.83 (m, 4H).

[1051] LC-MS: 2.45 분 , ES (+), m/z: 419.191

[1052] 실시예 75:

[1053] N-[2-(1,1-디옥소티올란-3-일)에틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드

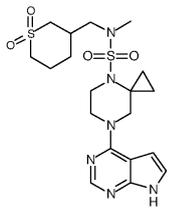


[1054] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.2 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.7 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.54 (dd, J = 6.4, 3.9 Hz, 2H), 3.40 - 2.94 (m, 6H), 2.69 (s, 3H), 2.30 (dq, J = 9.0, 5.5, 4.4 Hz, 2H), 1.82 - 1.58 (m, 3H), 1.10 - 0.76 (m, 4H).

[1055] LC-MS: 1.85 분 , ES (+), m/z: 469.169

[1056] 실시예 76:

[1057] N-[(1,1-디옥소티안-3-일)메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드

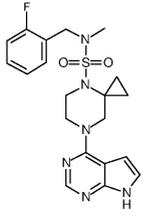


[1058] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.7, 2.3 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.53 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.17 - 2.86 (m, 6H), 2.69 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.12 - 1.99 (m, 1H), 1.89 - 1.68 (m, 2H), 1.22 (qd, J = 13.3, 3.5 Hz, 1H), 1.07 - 0.82 (m, 4H).

[1059] LC-MS: 1.83 분 , ES (+), m/z: 469.138

[1060] 실시예 77:

[1061] N-[(2-플루오로페닐)메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드

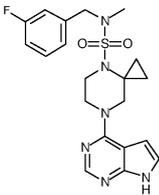


[1062] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.50 – 7.31 (m, 2H), 7.31 – 7.13 (m, 3H), 6.60 (dd, J = 3.7, 1.7 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.06 (dd, J = 6.4, 3.9 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.56 (dd, J = 6.2, 3.9 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.06 – 0.81 (m, 4H).

[1063] LC-MS: 2.24 분 , ES (+), m/z: 431.166

[1064] 실시예 78:

[1065] N-[(3-플루오로페닐)메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드

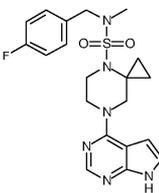


[1066] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.44 (ddd, J = 9.0, 7.5, 6.0 Hz, 1H), 7.31 – 7.01 (m, 4H), 6.61 (dd, J = 3.8, 1.8 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.08 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.59 (dd, J = 6.5, 4.0 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.11 – 0.82 (m, 4H).

[1067] LC-MS: 2.25 분 , ES (+), m/z: 431.162

[1068] 실시예 79:

[1069] N-[(4-플루오로페닐)메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



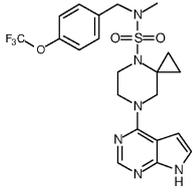
[1070] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.28 – 7.11 (m, 3H), 6.61 (dd, J = 3.7, 1.7 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 6.5, 3.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.59 (dd, J = 6.3, 3.9 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.09 – 0.85 (m, 4H).

[1071] LC-MS: 2.24 분 , ES (+), m/z: 431.163

[1072] 실시예 80:

[1073] N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-[[4-(트리플루오로메톡시)페닐]메틸]-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-

8-설편아미드



[1074]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.20 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.08 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.59 (dd, J = 6.3, 3.9 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.11 - 0.83 (m, 4H).

[1075]

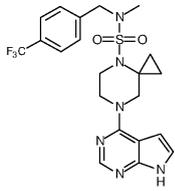
LC-MS: 2.42 분 , ES (+), m/z: 497.153

[1076]

실시예 81:

[1077]

N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-[[4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설편아미드



[1078]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.20 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.08 (dd, J = 6.4, 3.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.60 (dd, J = 6.2, 3.9 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.10 - 0.86 (m, 4H).

[1079]

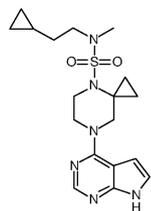
LC-MS: 2.38 분 , ES (+), m/z: 481.159

[1080]

실시예 82:

[1081]

N-(2-사이클로프로필에틸)-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설편아미드



[1082]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.5, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.58 - 3.41 (m, 2H), 3.18 - 3.06 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.48 - 1.34 (m, 2H), 1.05 - 0.81 (m, 4H), 0.70 - 0.56 (m, 1H), 0.47 - 0.35 (m, 2H), 0.09 - 0.02 (m, 2H).

[1083]

LC-MS: 2.21 분 , ES (+), m/z: 391.185

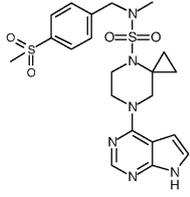
[1084]

실시예 83:

[1085]

N-메틸-N-[(4-메틸설포닐)페닐]메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설편아

미드



[1086]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 – 7.89 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.09 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.60 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.10 – 0.88 (m, 4H).

[1087]

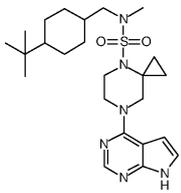
LC-MS: 1.98 분 , ES (+), m/z: 491.153

[1088]

실시예 84:

[1089]

N-[(4-3급-부틸사이클로헥실)메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1090]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 3.6, 2.4 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.61 – 3.44 (m, 2H), 2.87 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.76 (d, J = 9.4 Hz, 4H), 1.54 – 1.40 (m, 1H), 1.14 – 0.68 (m, 18H).

[1091]

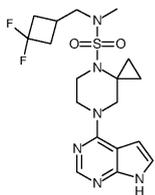
LC-MS: 2.83 분 , ES (+), m/z: 475.286

[1092]

실시예 85:

[1093]

N-[(3,3-디플루오로사이클로부틸)메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1094]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.75 – 11.69 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 6.5, 3.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.53 (dd, J = 6.3, 3.9 Hz, 2H), 3.20 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.69 (m, 5H), 2.50 – 2.21 (m, 3H), 1.04 – 0.82 (m, 4H).

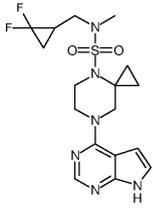
[1095]

LC-MS: 2.14 분 , ES (+), m/z: 427.168

[1096]

실시예 86:

[1097] N-[(2,2-디플루오로사이클로프로필)메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드

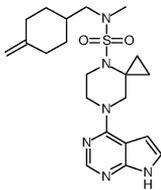


[1098] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.4, 1.5 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 6.7, 3.7 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.55 (dd, J = 6.3, 4.1 Hz, 2H), 3.09 (ddd, J = 14.5, 7.7, 1.4 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.08 - 1.86 (m, 1H), 1.66 (tdd, J = 12.2, 7.8, 4.8 Hz, 1H), 1.30 (dtd, J = 13.7, 7.7, 3.9 Hz, 1H), 1.07 - 0.82 (m, 4H).

[1099] LC-MS: 2.10 분 , ES (+), m/z: 413.151

[1100] 실시예 87:

[1101] N-메틸-N-[(4-메틸렌사이클로헥실)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드

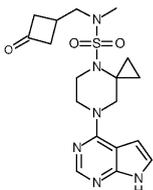


[1102] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.7, 2.1 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.5 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 1.6 Hz, 2H), 4.04 (dd, J = 6.3, 3.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.52 (dd, J = 6.2, 3.9 Hz, 2H), 2.93 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.26 (dt, J = 13.4, 3.6 Hz, 2H), 1.99 (td, J = 13.3, 12.7, 3.8 Hz, 2H), 1.76 (ddq, J = 13.4, 10.2, 3.5 Hz, 3H), 1.05 - 0.80 (m, 6H).

[1103] LC-MS: 2.42 분 , ES (+), m/z: 431.226

[1104] 실시예 88:

[1105] N-메틸-N-[(3-옥소사이클로부틸)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드

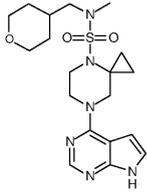


[1106] LC-MS: 2.13 분 , ES (+), m/z: 405.169

[1108] 실시예 89:

[1109] N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드

폰아미드



[1110]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.7, 2.2 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.6, 1.6 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 6.2, 3.8 Hz, 2H), 3.91 – 3.75 (m, 4H), 3.53 (dd, J = 6.1, 3.9 Hz, 2H), 3.31 – 3.19 (m, 2H), 2.95 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.81 (ddh, J = 15.1, 7.6, 3.7 Hz, 1H), 1.55 (ddd, J = 12.6, 3.7, 1.9 Hz, 2H), 1.24 – 1.04 (m, 2H), 1.03 – 0.79 (m, 4H).

[1111]

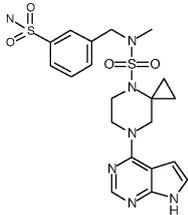
LC-MS: 1.94 분 , ES (+), m/z: 421.195

[1112]

실시예 90:

[1113]

N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-[(3-설파모일페닐)메틸]-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1114]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.85 – 7.72 (m, 2H), 7.66 – 7.49 (m, 2H), 7.20 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.08 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.59 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.18 – 0.79 (m, 4H).

[1115]

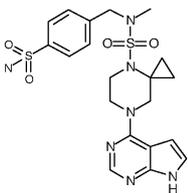
LC-MS: 1.91 분 , ES (+), m/z: 492.142

[1116]

실시예 91:

[1117]

N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-[(4-설파모일페닐)메틸]-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1118]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 – 7.78 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.35 (s, 2H), 7.24 – 7.15 (m, 1H), 6.65 – 6.56 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.08 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.60 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.09 – 0.82 (m, 4H).

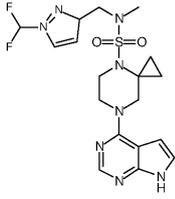
[1119]

LC-MS: 1.89 분 , ES (+), m/z: 492.153

[1120]

실시예 92:

[1121] N-[[1-(디플루오로메틸)-3H-피라졸-3-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드

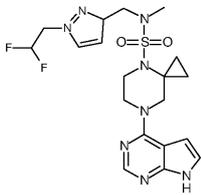


[1122] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.78 (t, J = 59.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 3.7, 2.3 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.06 (dd, J = 6.4, 3.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.57 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.08 - 0.80 (m, 4H).

[1123] LC-MS: 2.02 분 , ES (+), m/z: 453.159

[1124] 실시예 93:

[1125] N-[[1-(2,2-디플루오로에틸)-3H-피라졸-3-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드

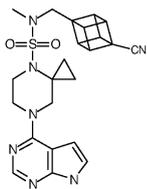


[1126] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.4 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 6.32 (tt, J = 55.0, 3.8 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.59 (td, J = 15.1, 3.8 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.05 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.61 - 3.48 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.12 - 0.78 (m, 4H).

[1127] LC-MS: 1.97 분 , ES (+), m/z: 467.165

[1128] 실시예 177:

[1129] N-[(4-시아노쿠반-1-일)메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드

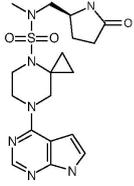


[1130] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.7 Hz, 1H), 4.31 - 4.17 (m, 3H), 4.04 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.98 (dd, J = 5.8, 4.0 Hz, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.53 (dd, J = 6.4, 3.9 Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.07 - 0.76 (m, 4H).

[1131] LC-MS: 2.12 분 , ES (+), m/z: 464.180

[1132] 실시예 183:

[1133] N-메틸-N-[[[(2S)-5-옥소피롤리딘-2-일]메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드

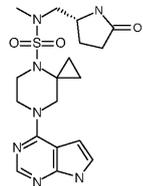


[1134] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.7, 2.2 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.77 – 3.67 (m, 1H), 3.54 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.16 – 2.96 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.18 – 2.03 (m, 3H), 1.82 – 1.67 (m, 1H), 1.01 – 0.85 (m, 4H).

[1135] LC-MS: 1.70 분 , ES (+), m/z: 420.181

[1136] 실시예 184:

[1137] N-메틸-N-[[[(2R)-5-옥소피롤리딘-2-일]메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드

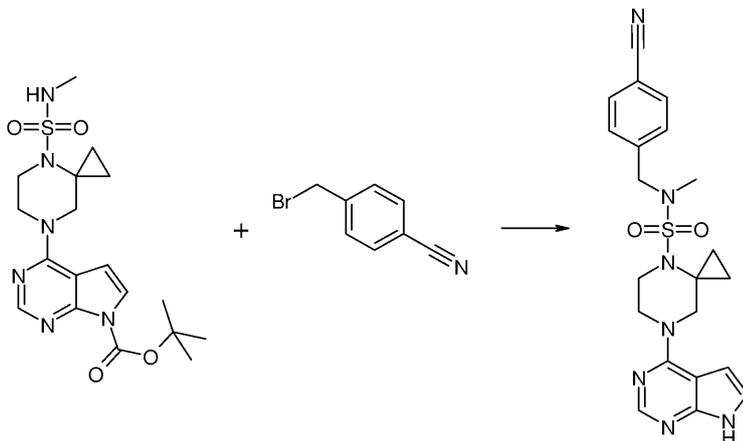


[1138] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.7, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.77 – 3.68 (m, 1H), 3.54 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.15 – 2.97 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.22 – 2.04 (m, 3H), 1.80 – 1.70 (m, 1H), 1.04 – 0.82 (m, 4H).

[1139] LC-MS: 1.70 분 , ES (+), m/z: 420.182

[1140] 실시예 37:

[1141] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 (4-시아노-벤질)-메틸-아미드



[1142]

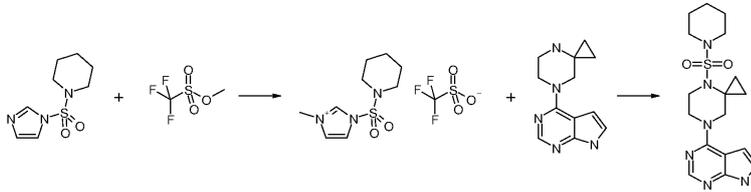
[1143] 4-(4-메틸설포닐-4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-7-일)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카복실산 3급-부틸 에스테르(중간체 4)(0.237mmol)를 무수 DMF(2ml) 중에 용해시키고, Cs₂CO₃(0.35mmol) 및 4-브로모메틸-벤조니트릴(0.35mmol)을 첨가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반시킨 다음, H₂O(10ml)를 첨가하였다. EtOAc(3×10ml)로 추출시킨 다음, 합한 유기 상을 진공하에 농축시켰다. 헵탄 → EtOAc의 구배를 용리액으로서 사용하여 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 상기 수득한 화합물을 TFA(2ml)로 실온에서 2시간 동안 처리하였다. 상기 조약한 반응 혼합물에 pH 7로 되도록 포화 Na₂CO₃을 첨가하고, EtOAc(3×10ml)로 추출시켰다. 합한 유기 상을 염수(10ml)로 세척하고, 건조(Na₂SO₄)시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 순수한 화합물을 CH₂Cl₂를 사용한 분쇄에 의해 수득하였다.

¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 11.75 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.20 (dd, J = 3.4, 2.6 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 3.6, 1.9 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.64 - 3.53 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.03 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 0.91 (q, J = 5.4 Hz, 2H).

[1144]

[1145] 실시예 38:

[1146] 4-[4-(피페리딘-1-설포닐)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-7-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘



[1147]

[1148] 무수 CH₂Cl₂(1ml) 중의 1-(이미다졸-1-설포닐)-피페리딘(중간체 13)(0.047mmol) 용액을 0℃로 냉각시키고, 트리플루오로-메탄설포닐 메틸 에스테르(0.047mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 4시간에 걸쳐 자유롭게 승온시킨 다음, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류 오일을 무수 CH₃CN(1.5ml) 중에 재용해시키고, DMSO(1ml) 중의 4-(4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-7-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(중간체 21)(0.047mmol) 용액을 첨가한 다음, 50℃에서 3시간 동안 교반시켰다. 상기 순수한 화합물을 반응 혼합물의 표준 제조용 HPLC 정제에 의해 수득하였다.

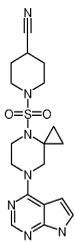
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.13 (m, 1H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.9 Hz, 1H), 4.09 - 3.97 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.59 - 3.50 (m, 2H), 3.01 (d, J = 5.2 Hz, 4H), 1.65 - 1.41 (m, 6H), 1.03 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 0.86 (t, J = 6.1 Hz, 2H).

[1149]

[1150] 이러한 과정을 사용하여 하기 화합물들을 수득하였다:

[1151] 실시예 39:

[1152] 1-[7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설포닐]-피페리딘-4-카보니트릴



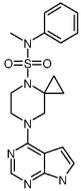
[1153]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.75 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 3.5, 2.6 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 4.20 – 3.92 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.62 – 3.48 (m, 2H), 3.23 (m, 3H), 2.99 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.82 – 1.64 (m, 2H), 1.04 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 0.88 (t, J = 6.2 Hz, 2H).

[1154]

[1155] 실시예 40:

[1156] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 메틸-페닐-아미드



[1157]

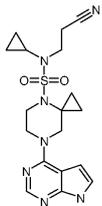
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.12 (s, 1H), 7.50 – 7.24 (m, 5H), 7.18 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.07 – 3.98 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.59 – 3.53 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 0.82 – 0.73 (m, 4H). No indole-H observed.

[1158]

LC-MS (MSX12592): 2.17 분 , ES (+), m/z: 399.146

[1159] 실시예 41:

[1160] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 (2-시아노-에틸)-사이클로프로필-아미드

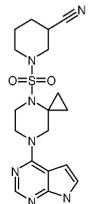


[1161]

[1162] LC-MS (MSX12244): 1.97 분 , ES (+), m/z: 402.175

[1163] 실시예 42:

[1164] 1-[7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰닐]-피페리딘-3-카보닐트릴



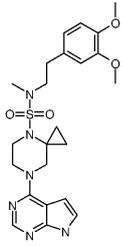
[1165]

[1166] LC-MS (MSX12245): 1.94 분 , ES (+), m/z: 402.171

[1167] 실시예 51:

[1168] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 [2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-메틸

-아미드



[1169]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.86 (dd, J = 8.1, 5.0 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.03 – 3.97 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.47 – 3.40 (m, 2H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 0.94 (s, 2H), 0.84 (d, J = 4.8 Hz, 2H).

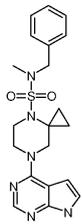
[1170]

[1171]

실시예 52:

[1172]

7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 벤질-메틸-아미드



[1173]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 7.46 – 7.24 (m, 6H), 7.20 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.10 – 4.04 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.63 – 3.53 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.08 – 1.00 (m, 2H), 0.93 – 0.86 (m, 2H).

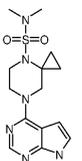
[1174]

[1175]

실시예 45:

[1176]

7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 디메틸아미드



[1177]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.4, 2.5 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.08 – 3.99 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.59 – 3.52 (m, 2H), 2.68 (s, 6H), 1.01 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 0.87 (t, J = 6.1 Hz, 2H).

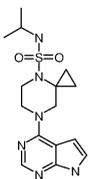
[1178]

[1179]

실시예 50:

[1180]

7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 이소프로필아미드



[1181]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.18 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 7.5, 2.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.54 (dd, J = 5.7, 4.6 Hz, 2H), 1.09 - 1.00 (m, 8H), 0.83 (q, J = 5.2 Hz, 2H).

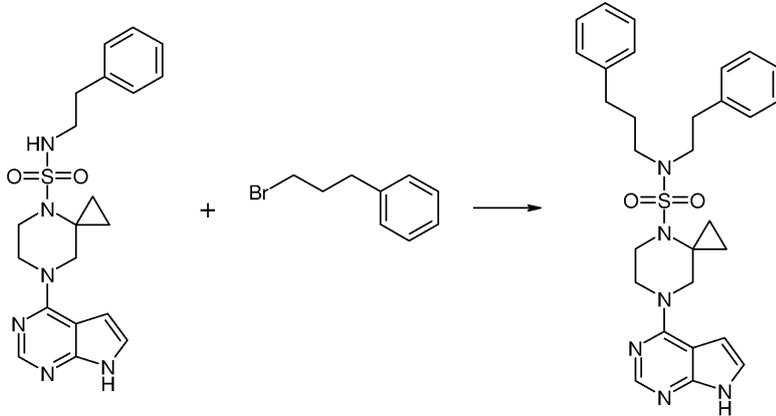
[1182]

[1183]

실시예 9:

[1184]

7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 벤에틸-(3-페닐-프로필)-아미드



[1185]

[1186]

7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 벤에틸-아미드(중간체 5)(0.05mmol)를 무수 DMF(0.5ml) 중에 용해시키고, Cs₂CO₃(0.05mmol) 및 (3-브로모-프로필)-벤젠(0.05mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반시킨 다음, 시린지 필터(0.45μm)를 통해 여과시켰다. 상기 순수한 화합물을 반응 혼합물의 표준 제조용 HPLC 정제에 의해 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 4H), 7.25 - 7.12 (m, 7H), 6.57 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 5.2, 4.2 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.40 - 3.33 (m, 4H), 3.22 - 3.04 (m, 2H), 2.86 - 2.72 (m, 2H), 2.55 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.82 (qd, J = 8.2, 3.5 Hz, 2H), 1.03 - 0.71 (m, 4H).

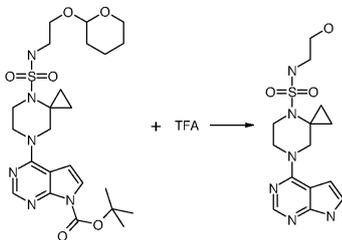
[1187]

[1188]

실시예 53:

[1189]

7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 (2-하이드록시-에틸)-아미드



[1190]

[1191]

4-{4-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸설폰아미드]-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-7-일}-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카복실산 3급-부틸 에스테르(중간체 16)를 TFA(1ml)로 실온에서 1시간 동안 처리하였다. 상기 조약한 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, DMSO(0.5ml) 중에서 재용해시켰다. 상기 순수한 화합물을 반응 혼합물의 표준 제조용 HPLC 정제에 의해 수득하였다.

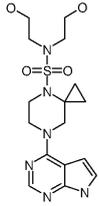
[1192]

LC-MS (MSX13841): 1.63 분 , ES (+), m/z: 353.141

[1193]

실시예 54:

[1194] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 비스-(2-하이드록시-에틸)-아미드



[1195]

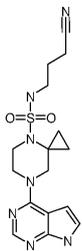
[1196] 4-(4-{비스-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-설파모일}-4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-7-일)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카복실산 3급-부틸 에스테르(중간체 17)를 TFA(0.5ml), H₂O(0.2ml) 및 THF(0.2ml)의 혼합물로 40 °C에서 1시간 동안 처리하였다. 상기 조약한 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃을 사용하여 중화시킨 다음, EtOAc(3×10ml)로 추출시켰다. 합한 유기 상을 건조(Na₂SO₄)시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 순수한 화합물을 반응 혼합물의 표준 제조용 HPLC 정제에 의해 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 3.4, 2.5 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.5, 1.6 Hz, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.52 (m, 6H), 3.20 (t, J = 6.3 Hz, 4H), 1.03 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 0.85 (q, J = 5.2 Hz, 2H).

[1197]

[1198] 실시예 55:

[1199] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 (3-시아노-프로필)-아미드



[1200]

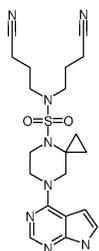
[1201] 4-[4-(3-시아노-프로필설파모일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-7-일]-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카복실산 3급-부틸 에스테르(중간체 18)를 THF(1ml) 중에 용해시키고, TFA(0.5ml)를 첨가한 다음, 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 조약한 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, MeOH(0.5ml) 중에 재용해시켰다. 상기 순수한 화합물을 반응 혼합물의 표준 제조용 HPLC 정제에 의해 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.10 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.51 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 3.3, 2.6 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 3.5, 1.5 Hz, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.62 - 3.54 (m, 2H), 2.84 (dd, J = 12.7, 6.8 Hz, 2H), 2.57 - 2.51 (m, 2H), 1.72 (p, J = 7.0 Hz, 2H), 1.04 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 0.94 - 0.83 (m, 2H).

[1202]

[1203] 실시예 56:

[1204] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 비스-(3-시아노-프로필)-아미드



[1205]

[1206] 4-{4-[비스-(3-시아노-프로필)-설파모일]-4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-7-일}-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카복실산

3급-부틸 에스테르(중간체 19)를 THF(1ml) 중에 용해시키고, TFA(0.5ml)를 첨가한 다음, 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 조약한 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, MeOH(0.5ml) 중에 재용해시켰다. 상기 순수한 화합물을 반응 혼합물의 표준 제조용 HPLC 정제에 의해 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.96 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.37 - 7.08 (m, 1H), 6.68 (dd, J = 3.5, 1.6 Hz, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.59 - 3.46 (m, 6H), 3.26 - 3.08 (m, 4H), 1.90 - 1.70 (m, 4H), 1.05 (dd, J = 6.7, 4.2 Hz, 2H), 0.91 (t, J = 6.2 Hz, 2H).

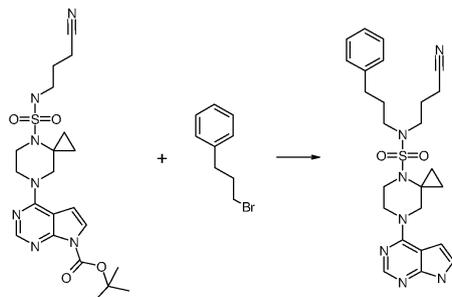
[1207]

실시예 57:

[1208]

[1209]

7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 (3-시아노-프로필)-(3-페닐-프로필)-아미드



[1210]

[1211]

4-[4-(3-시아노-프로필설파모일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-7-일]-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카복실산 3급-부틸 에스테르(중간체 18)를 CH₃CN(0.4ml) 중에 용해시키고, Cs₂CO₃ 및 (3-브로모-프로필)-벤젠을 첨가하였다. 16 시간 동안 교반시키고, (3-브로모-프로필)-벤젠(2당량)을 첨가한 다음, 실온에서 3일 동안 교반시켰다. 상기 조약한 반응 혼합물을 시린지 필터(0.45μm)를 통해 여과시키고, 표준 제조용 HPLC 정제에 의해 정제하였다. 상기 잔류 오일을 THF(1ml) 중에 용해시키고, TFA(0.5ml)를 첨가한 다음, 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 조약한 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, MeOH(0.5ml) 중에 재용해시켰다. 상기 순수한 화합물을 반응 혼합물의 표준 제조용 HPLC 정제에 의해 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.79 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.36 - 7.10 (m, 6H), 6.61 (dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 4.10 - 4.02 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.51 - 3.44 (m, 2H), 3.17 (dd, J = 8.0, 6.9 Hz, 2H), 3.14 - 3.07 (m, 2H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.89 - 1.70 (m, 4H), 1.02 - 0.78 (m, 4H).

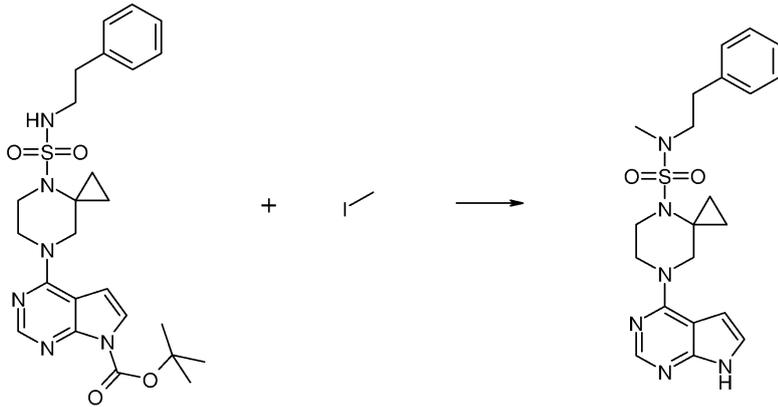
[1212]

LC-MS (MSX13112): 2.30 분 , ES (+), m/z: 494.219

[1213]

실시예 58:

[1214] 7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-설폰산 메틸-펜에틸-아미드



[1215]

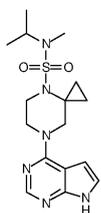
[1216] 4-(4-펜에틸설파모일-4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-7-일)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카복실산 3급-부틸 에스테르 (중간체 6)(0.78mmol)를 무수 DMF(5ml) 중에 용해시키고, K₂CO₃(1.56mmol) 및 요오도메탄(1.17mmol)을 첨가하였다. 실온에서 3시간 동안 교반시킨 다음, H₂O(20ml)을 첨가하였다. EtOAc(3×20ml)로 추출시키고, 합한 유기 상을 진공하에 농축시켰다. 헵탄 중의 EtOAc를 용리액으로서 사용하여 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 상기 수득한 화합물을 TFA(2ml)로 실온에서 1.5시간 동안 처리하였다. 상기 조약한 반응 혼합물에 pH 7로 되도록 포화 Na₂CO₃을 첨가하고, EtOAc(3×10ml)로 추출시켰다. 합한 유기 상을 염수(10ml)로 세척하고, 건조(Na₂SO₄)시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 순수한 화합물을 헵탄 중의 EtOAc를 용리액으로서 사용하여 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 수득하였다.

¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.31 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.28 - 7.15 (m, 4H), 6.58 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.43 - 3.40 (m, 2H), 3.32 - 3.26 (m, 2H), 2.87 - 2.79 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 0.93 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 0.86 - 0.79 (m, 2H).

[1217]

[1218] 실시예 94:

[1219] N-이소프로필-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1220]

[1221] 중간체 6 대신에 중간체 32를 사용하여 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 3.5, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.7 Hz, 1H), 4.11 - 3.98 (m, 2H), 3.94 - 3.77 (m, 3H), 3.51 (dd, J = 6.2, 4.0 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.08 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.04 - 0.79 (m, 4H).

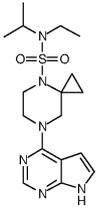
[1222]

LC-MS: 2.05 분, ES(+), m/z: 365.160

[1223] 이러한 과정을 사용하여 하기 화합물들을 수득하였다:

[1224] 실시예 95:

[1225] N-에틸-N-이소프로필-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드

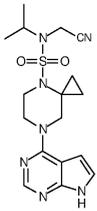


[1226] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.76 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.06 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.73 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.53 – 3.45 (m, 2H), 3.14 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.23 – 1.06 (m, 9H), 1.04 – 0.80 (m, 4H).

[1227] LC-MS: 2.13 분 , ES (+), m/z: 379.178

[1228] 실시예 96:

[1229] N-(시아노메틸)-N-이소프로필-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드

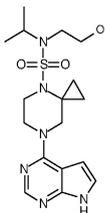


[1230] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.06 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 15.7 Hz, 3H), 3.54 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 1.17 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.12 – 0.82 (m, 4H).

[1231] LC-MS: 2.00 분 , ES (+), m/z: 390.165

[1232] 실시예 97:

[1233] N-(2-하이드록시에틸)-N-이소프로필-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드

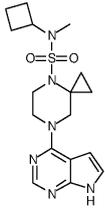


[1234] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 3.5, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 4.72 (br, 1H), 4.05 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.71 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 3.55 – 3.43 (m, 4H), 3.09 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.10 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.05 – 0.80 (m, 4H).

[1235] LC-MS: 1.83 분 , ES (+), m/z: 395.183

[1236] 실시예 98:

[1237] N-사이클로부틸-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1238]
 [1239] 중간체 6 대신에 중간체 31을 사용하여 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

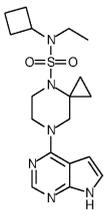
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.1 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.8, 1.5 Hz, 1H), 4.18 – 3.97 (m, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.50 (dd, J = 6.5, 3.8 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.24 – 2.06 (m, 2H), 2.06 – 1.90 (m, 2H), 1.65 – 1.45 (m, 2H), 1.02 – 0.78 (m, 4H).

[1240] LC-MS: 2.11 분 , ES (+), m/z: 377.179

[1241] 이러한 과정을 사용하여 하기 화합물들을 수득하였다:

[1242] 실시예 99:

[1243] N-사이클로부틸-N-에틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드

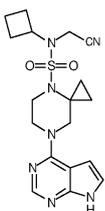


[1244]
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.09 – 3.88 (m, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.49 (dd, J = 6.3, 4.0 Hz, 2H), 3.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.21 – 1.95 (m, 4H), 1.55 (m, 2H), 1.10 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.06 – 0.80 (m, 4H).

[1245] LC-MS: 2.20 분 , ES (+), m/z: 391.189

[1246] 실시예 100:

[1247] N-(시아노메틸)-N-사이클로부틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



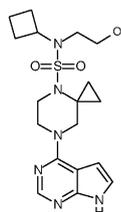
[1248]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 3.5, 2.3 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.17 – 4.00 (m, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.55 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.32 – 2.13 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.68 – 1.48 (m, 2H), 1.12 – 0.84 (m, 4H).

[1249] LC-MS: 2.07 분 , ES (+), m/z: 402.169

[1250] 실시예 101:

[1251] N-사이클로부틸-N-(2-하이드록시에틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드

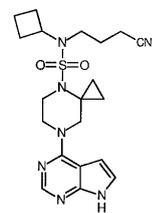


[1252] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.09 – 3.89 (m, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.54 – 3.40 (m, 4H), 3.20 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.22 – 1.93 (m, 4H), 1.66 – 1.42 (m, 2H), 1.04 – 0.80 (m, 4H).

[1253] LC-MS: 1.88 분 , ES (+), m/z: 407.161

[1254] 실시예 102:

[1255] N-(3-시아노프로필)-N-사이클로부틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드

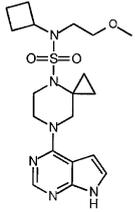


[1256] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.2 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 4.10 – 3.89 (m, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.49 (dd, J = 6.4, 3.9 Hz, 2H), 3.33 – 3.17 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.21 – 1.86 (m, 4H), 1.78 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.05 – 0.81 (m, 4H).

[1257] LC-MS: 2.09 분 , ES (+), m/z: 430.194

[1259] 실시예 103:

[1260] N-사이클로부틸-N-(2-메톡시에틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드

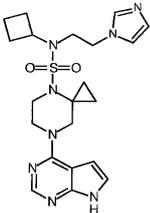


[1261] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.09 – 3.87 (m, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.55 – 3.23 (m, 9H), 2.22 – 1.93 (m, 4H), 1.66 – 1.39 (m, 2H), 1.05 – 0.80 (m, 4H).

[1262] LC-MS: 2.13 분 , ES (+), m/z: 421.200

[1264] 실시예 104:

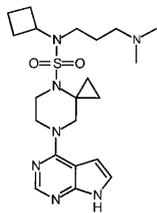
[1265] N-사이클로부틸-N-(2-이미다졸-1-일)에틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1266] LC-MS: 1.71 분 , ES (+), m/z: 457.217

[1268] 실시예 105:

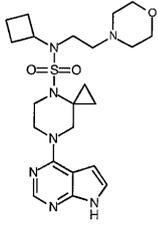
[1269] N-사이클로부틸-N-[3-(디메틸아미노)프로필]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1270] LC-MS: 1.73 분 , ES (+), m/z: 448.247

[1272] 실시예 106:

[1273] N-사이클로부틸-N-(2-모르폴리노에틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1274]

[1275]

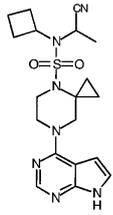
LC-MS: 2.13 분 , ES (+), m/z: 421.200

[1276]

실시예 107:

[1277]

N-(1-시아노메틸)-N-사이클로부틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포아미드



[1278]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.74 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 6.61 (dd, J = 3.7, 1.7 Hz, 1H), 4.90 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.15 - 3.89 (m, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.58 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.33 (h, J = 10.2 Hz, 2H), 2.21 - 2.03 (m, 2H), 1.73 - 1.44 (m, 5H), 1.19 - 0.79 (m, 4H).

[1279]

[1280]

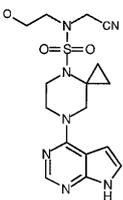
LC-MS: 2.15 분 , ES (+), m/z: 416.183

[1281]

실시예 108:

[1282]

N-(시아노메틸)-N-(2-하이드록시에틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포아미드



[1283]

[1284]

중간체 6 대신에 중간체 16을 사용하여 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

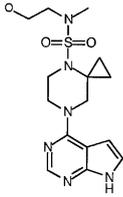
[1285]

LC-MS: 1.72 분 , ES (+), m/z: 392.153

[1286]

실시예 109:

[1287] N-(2-하이드록시에틸)-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드

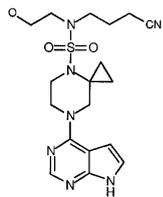


[1288]

[1289] LC-MS: 1.68 분 , ES (+), m/z: 367.154

[1290] 실시예 110:

[1291] N-(3-시아노프로필)-N-(2-하이드록시에틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1292]

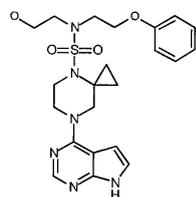
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.00 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.27 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 6.76 - 6.64 (m, 1H), 4.21 - 4.03 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.60 - 3.47 (m, 6H), 3.25 - 3.06 (m, 4H), 1.83 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 1.20 - 0.79 (m, 4H).

[1293]

[1294] LC-MS: 1.73 분 , ES (+), m/z: 420.180

[1295] 실시예 111:

[1296] N-(2-하이드록시에틸)-N-(2-페녹시에틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1297]

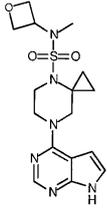
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.38 - 7.23 (m, 2H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 7.00 - 6.89 (m, 3H), 6.58 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.78 (br, 1H), 4.11 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.07 - 4.00 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.55 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 3.33 - 3.16 (m, 4H), 1.08 - 0.80 (m, 4H).

[1298]

[1299] LC-MS: 2.05 분 , ES (+), m/z: 473.194

[1300] 실시예 112:

[1301] N-메틸-N-(옥세탄-3-일)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1302]

[1303] 중간체 6 대신에 중간체 43을 사용하여 실시예 58과 유사한 방식으로 제조하였다.

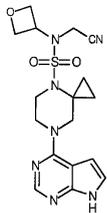
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.24 – 7.15 (m, 1H), 6.59 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.79 – 4.55 (m, 5H), 4.08 – 3.98 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.51 (dd, J = 6.2, 4.0 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.06 – 0.80 (m, 4H).

[1304]

[1305] LC-MS: 1.80 분 , ES (+), m/z: 379.144

[1306] 실시예 113:

[1307] N-(시아노메틸)-N-(옥세탄-3-일)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1308]

[1309] 중간체 6 대신에 중간체 43을 사용하여 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.74 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.25 – 7.16 (m, 1H), 6.60 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.86 – 4.57 (m, 5H), 4.48 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 6.3, 3.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.58 (dd, J = 6.2, 3.9 Hz, 2H), 1.14 – 0.81 (m, 4H).

[1310]

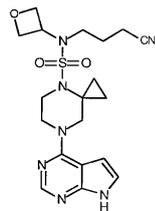
LC-MS: 1.84 분 , ES (+), m/z: 404.151

[1311]

[1312] 이러한 과정을 사용하여 하기 화합물들을 수득하였다:

[1313] 실시예 114:

[1314] N-(3-시아노프로필)-N-(옥세탄-3-일)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1315]

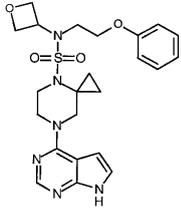
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.24 – 7.14 (m, 1H), 6.65 – 6.54 (m, 1H), 4.80 – 4.55 (m, 4H), 4.12 – 4.00 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.52 (dd, J = 6.2, 3.9 Hz, 2H), 3.37 – 3.25 (m, 3H), 2.55 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.84 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 1.15 – 0.76 (m, 4H).

[1316]

[1317] LC-MS: 1.84 분 , ES (+), m/z: 432.174

[1318] 실시예 115:

[1319] N-(옥세탄-3-일)-N-(2-페녹시에틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



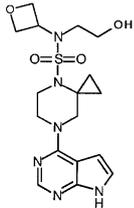
[1320] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.38 – 7.24 (m, 2H), 7.23 – 7.14 (m, 1H), 7.01 – 6.88 (m, 3H), 6.57 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 4.84 – 4.58 (m, 5H), 4.12 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.67 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.59 – 3.50 (m, 2H), 1.07 – 0.79 (m, 4H).

[1321]

[1322] LC-MS: 2.19 분 , ES (+), m/z: 485.183

[1323] 실시예 116:

[1324] N-(2-하이드록시에틸)-N-(옥세탄-3-일)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



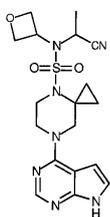
[1325] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.95 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 3.5, 2.2 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 4.33 – 3.26 (m, 14H), 3.26 – 2.96 (m, 2H), 1.20 – 1.00 (m, 2H), 0.96 – 0.78 (m, 2H).

[1326]

[1327] LC-MS: 1.69 분 , ES (+), m/z: 409.156

[1328] 실시예 117:

[1329] N-(1-시아노에틸)-N-(옥세탄-3-일)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1330]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.74 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 6.61 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.97 - 4.56 (m, 6H), 4.06 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.62 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 1.49 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.16 - 1.03 (m, 2H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 2H).

[1331]

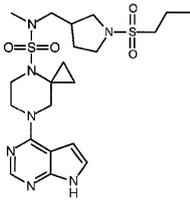
LC-MS: 1.90 분 , ES (+), m/z: 418.167

[1332]

실시예 118:

[1333]

N-메틸-N-[(1-프로필설포닐피롤리딘-3-일)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포나미드



[1335]

[1336]

N-메틸-N-(피롤리딘-3-일메틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포나미드 (중간체 25)(0.042mmol)를 무수 DMSO(0.5ml) 중에 용해시키고, DIPEA(0.25ml) 및 프로판-1-설포닐 클로라이드 (0.050mmol)를 첨가한 다음, 40℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 상기 순수한 화합물을 반응 혼합물의 표준 제조 용 HPLC 정제에 의해 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.5, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.13 - 3.97 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.53 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.44 - 3.18 (m, 4H), 3.14 - 2.91 (m, 5H), 2.71 (s, 3H), 2.64 - 2.50 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.79 - 1.54 (m, 2H), 1.13 - 0.82 (m, 7H).

[1337]

LC-MS: 2.04 분 , ES (+), m/z: 512.207

[1338]

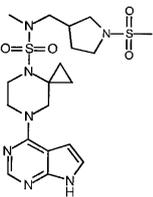
이러한 과정을 사용하여 하기 화합물들을 수득하였다:

[1339]

실시예 119:

[1340]

N-메틸-N-[(1-메틸설포닐피롤리딘-3-일)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포나미드



[1342]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.7, 2.4 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.54 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.45 - 3.15 (m, 3H), 3.10 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.94 (dd, J = 9.9, 7.0 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.61 - 2.50 (m, 1H), 1.98 (dtd, J = 12.1, 7.0, 4.8 Hz, 1H), 1.63 (dq, J = 12.4, 7.8 Hz, 1H), 1.05 - 0.82 (m, 4H).

[1343]

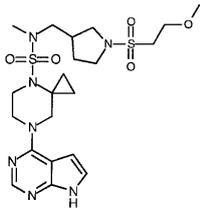
LC-MS: 1.89 분 , ES (+), m/z: 484.180

[1344]

실시예 120:

[1345]

[1346] N-[[1-(2-메톡시에틸설포닐)피롤리딘-3-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포나미드

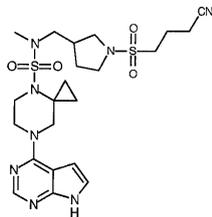


[1347] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.5, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.66 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.43 - 3.18 (m, 8H), 3.10 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.96 (dd, J = 9.6, 7.0 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.61 - 2.50 (m, 1H), 1.97 (dtd, J = 11.7, 6.9, 4.7 Hz, 1H), 1.62 (dq, J = 12.4, 7.9 Hz, 1H), 1.05 - 0.82 (m, 4H).

[1348] LC-MS: 1.95 분 , ES (+), m/z: 528.185

[1350] 실시예 121:

[1351] N-[[1-(3-시아노프로필설포닐)피롤리딘-3-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포나미드

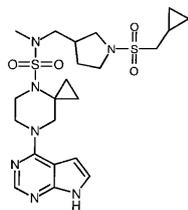


[1352] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.5, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.54 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.47 - 3.05 (m, 8H), 2.99 (dd, J = 9.7, 7.0 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.65 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.12 - 1.88 (m, 3H), 1.75 - 1.56 (m, 1H), 1.05 - 0.82 (m, 4H).

[1353] LC-MS: 1.96 분 , ES (+), m/z: 537.204

[1355] 실시예 122:

[1356] N-[[1-(사이클로프로필메틸설포닐)피롤리딘-3-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포나미드



[1357]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.5, 2.4 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.7 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.60 - 3.21 (m, 6H), 3.17 - 2.91 (m, 5H), 2.71 (s, 3H), 2.62 - 2.51 (m, 1H), 2.06 - 1.87 (m, 1H), 1.73 - 1.54 (m, 1H), 1.04 - 0.82 (m, 4H), 0.65 - 0.47 (m, 2H), 0.41 - 0.26 (m, 2H).

[1358]

[1359]

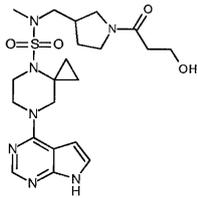
LC-MS: 2.05 분 , ES (+), m/z: 524.208

[1360]

실시예 123:

[1361]

N-[[1-(3-하이드록시프로파노일)피롤리딘-3-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1362]

[1363]

N-메틸-N-(피롤리딘-3-일메틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드 (중간체 25)(0.042mmol)를 무수 DMSO(0.5ml) 중에 용해시키고, DIPEA(0.25ml), 3-하이드록시프로판산(0.050mmol) 및 Pybrop(0.050mmol)를 첨가한 다음, 40°C에서 1시간 동안 교반시켰다. 상기 순수한 화합물을 반응 혼합물의 표준 제조용 HPLC 정제에 의해 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.75 - 11.68 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.2 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.05 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.68 - 3.31 (m, 7H), 3.29 - 2.91 (m, 4H), 2.72 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 2.49 - 2.30 (m, 2H), 2.07 - 1.82 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 0.94 (m, 4H).

[1364]

[1365]

LC-MS: 1.72 분 , ES (+), m/z: 478.193

[1366]

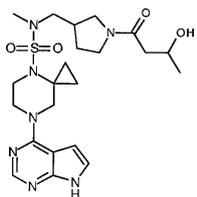
이러한 과정을 사용하여 하기 화합물들을 수득하였다:

[1367]

실시예 124:

[1368]

N-[[1-(3-하이드록시부타노일)피롤리딘-3-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1369]

[1370]

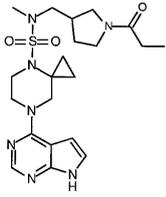
LC-MS: 1.76 분 , ES (+), m/z: 492.209

[1371]

실시예 125:

[1372]

N-메틸-N-[(1-프로파노일)피롤리딘-3-일]메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1373]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.5, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.49 - 3.35 (m, 2H), 3.27 - 2.91 (m, 4H), 2.71 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.21 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.03 - 1.85 (m, 1H), 1.75 - 1.49 (m, 1H), 1.07 - 0.81 (m, 7H).

[1374]

[1375]

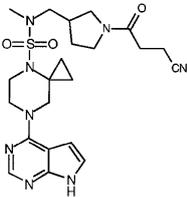
LC-MS: 1.86 분 , ES (+), m/z: 462.199

[1376]

실시예 126:

[1377]

N-[[1-(3-시아노프로파노일)피롤리딘-3-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1378]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.79 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 3.5, 2.3 Hz, 1H), 6.66 - 6.58 (m, 1H), 4.06 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.61 - 3.35 (m, 5H), 3.31 - 2.93 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.61 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 2.58 - 2.39 (m, 1H), 2.09 - 1.84 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.05 - 0.82 (m, 4H).

[1379]

[1380]

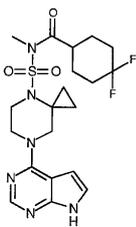
LC-MS: 2.11 분 , ES (+), m/z: 433.117

[1381]

실시예 127:

[1382]

N-[[1-(2,3-디하이드록시프로파노일)피롤리딘-3-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1383]

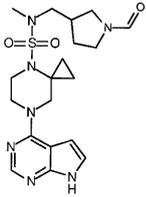
LC-MS: 2.21 분 , ES (+), m/z: 469.184

[1384]

실시예 128:

[1385]

N-[[1-(포르밀피롤리딘-3-일)메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1386]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.18 – 8.09 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.1 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.6 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 6.5, 3.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.66 – 3.13 (m, 6H), 3.13 – 2.90 (m, 2H), 2.72 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 2.59 – 2.39 (m, 1H), 2.05 – 1.86 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.04 – 0.81 (m, 4H).

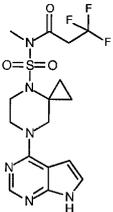
[1387]

LC-MS: 1.76 분 , ES (+), m/z: 434.166

[1388]

[1389] 실시예 129:

[1390] 3,3,3-트리플루오로-N-메틸-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설포닐]프로판아미드



[1391]

[1392] 3,3,3-트리플루오로프로판산(0.24mmol)를 4ml 바이알 중의 무수 DCM(0.5ml) 중에 용해시키고, 옥살릴 클로라이드(0.24mmol) 및 촉매량의 DMF를 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반시키고, 무수 DCM(0.5ml) 중의 중간체 4(0.05mmol)와 Et₃N(0.47mmol)와의 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 시린지 필터를 통해 여과시키고, TFA(1ml)를 첨가하고, 실온에서 15분 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물에 H₂O(5ml)을 첨가하고, DCM(3×5ml)으로 추출시켰다. 상기 유기 상을 건조(Na₂SO₄)시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시킨 다음, DMSO(1ml) 중에 재용해시켰다. 상기 순수한 화합물을 표준 제조용 HPLC 정제에 의해 수득하였다.

[1392]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.23 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 3.5, 2.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 6.4, 4.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.76 (dd, J = 6.5, 3.9 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 1.10 – 0.93 (m, 4H).

[1393]

LC-MS: 2.11 분 , ES (+), m/z: 433.117

[1394]

[1395] 이러한 과정을 사용하여 하기 화합물들을 수득하였다:

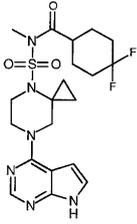
[1395]

[1396] 실시예 130:

[1396]

[1397] 4,4-디플루오로-N-메틸-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설포닐]사이클로헥산카복사미드

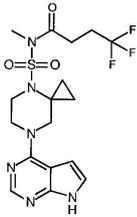
[1397]



[1398] LC-MS: 2.21 분 , ES (+), m/z: 469.184

[1399] 실시예 131:

[1400] 4,4,4-트리플루오로-N-메틸-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설포닐]부탄아미드



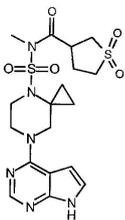
[1401] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.76 (s, 1H), 8.14 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.20 (q, J = 3.0 Hz, 1H), 6.66 – 6.55 (m, 1H), 4.07 (dd, J = 6.4, 3.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.70 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.90 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.62 – 2.39 (m, 2H), 1.06 – 0.88 (m, 4H).

[1402]

[1403] LC-MS: 2.17 분 , ES (+), m/z: 447.139

[1404] 실시예 135:

[1405] N-메틸-1,1-디옥소-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설포닐]티올란-3-카복사미드



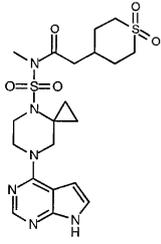
[1406] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.76 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.14 – 4.00 (m, 2H), 3.90 (dd, J = 8.7, 6.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.77 – 3.63 (m, 2H), 3.44 – 3.29 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.23 – 3.04 (m, 2H), 2.50 – 2.30 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.10 – 0.92 (m, 4H).

[1407]

[1408] LC-MS: 1.87 분 , ES (+), m/z: 469.134

[1409] 실시예 136:

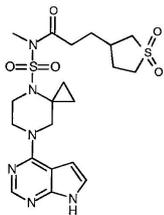
[1410] 2-(1,1-디옥소티안-4-일)-N-메틸-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설포닐]아세트아미드



[1411] LC-MS: 1.88 분 , ES (+), m/z: 497.164

[1412] 실시예 137:

[1413] 3-(1,1-디옥소티올란-3-일)-N-메틸-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설포닐]프로판아미드

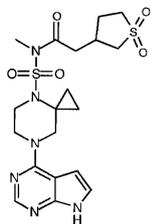


[1414] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.76 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.06 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.71 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.31 - 3.10 (m, 5H), 3.10 - 2.93 (m, 1H), 2.78 - 2.57 (m, 3H), 2.39 - 2.16 (m, 2H), 1.80 - 1.57 (m, 3H), 1.04 - 0.88 (m, 4H).

[1415] LC-MS: 1.89 분 , ES (+), m/z: 497.162

[1417] 실시예 138:

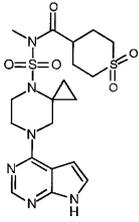
[1418] 2-(1,1-디옥소티올란-3-일)-N-메틸-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설포닐]아세트아미드



[1419] LC-MS: 1.87 분 , ES (+), m/z: 483.148

[1420] 실시예 139:

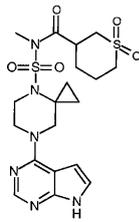
[1421] N-메틸-1,1-디옥소-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설포닐]티안-4-카복스아미드



[1422] LC-MS: 1.90 분 , ES (+), m/z: 483.150

[1423] 실시예 140:

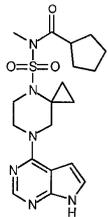
[1424] N-메틸-1,1-디옥소-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설포닐]티안-3-카복사미드



[1425] LC-MS: 1.91 분 , ES (+), m/z: 483.148

[1426] 실시예 132:

[1427] N-메틸-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설포닐]사이클로펜탄카복사미드



[1428]

[1429] 중간체 4(0.071mm)를 무수 DCM(1ml) 중에 용해시키고, 시판중인 사이클로펜탄카보닐 클로라이드(0.085mmol) 및 Et₃N(0.21mmol)을 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반시킨 다음, 40℃에서 1.5시간 동안 교반시켰다. 더 많은 1,1-디옥소티올란-3-카보닐 클로라이드를 각 부분에 1시간 동안 첨가(2×0.107mmol) 하였다. 40℃에서 1시간 동안 교반시킨 후에, 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 2,2,2-트리플루오로에탄올(1ml)을 첨가하고, 60℃에서 16시간 동안 교반시켰다. 상기 순수한 화합물을 반응 혼합물의 표준 제조용 HPLC 정제에 의해 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.74 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 3.5, 2.3 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.70 (dd, J = 6.5, 3.9 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.89 - 1.67 (m, 3H), 1.58 (m, 6H), 0.97 (s, 4H).

[1430]

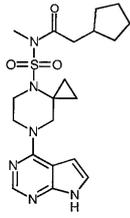
[1431] LC-MS: 2.19 분 , ES (+), m/z: 419.186

[1432] 이러한 과정을 사용하여 하기 화합물들을 수득하였다:

[1433] 실시예 133:

[1434] 2-사이클로펜틸-N-메틸-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설포닐]아세

트아미드



[1435]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.74 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 6.4, 3.9 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.74 - 3.64 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.60 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.25 - 2.07 (m, 1H), 1.83 - 1.65 (m, 2H), 1.64 - 1.37 (m, 4H), 1.15 - 0.80 (m, 6H).

[1436]

[1437]

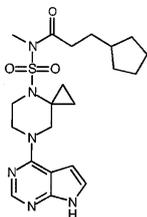
LC-MS: 2.33 분 , ES (+), m/z: 433.199

[1438]

실시예 134:

[1439]

3-사이클로펜틸-N-메틸-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설폰닐]프로판아미드



[1440]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.74 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 3.6, 2.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 6.4, 3.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.70 (dd, J = 6.4, 3.9 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.58 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.83 - 1.36 (m, 8H), 1.17 - 0.80 (m, 7H).

[1441]

[1442]

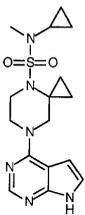
LC-MS: 2.43 분 , ES (+), m/z: 477.208

[1443]

실시예 141:

[1444]

N-사이클로프로필-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1445]

[1446]

염화설폰릴(1.44mmol)을 무수 DCM(3ml) 중에 용해시키고, 0°C로 냉각시키고, 무수 DCM(1ml) 중의 N-메틸사이클로프로판아민(0.48mmol)과 Et₃N(1.44mmol)과의 혼합물을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 자유롭게 승온시킨 다음, 16시간 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, Et₂O(2 x 1ml)로 분쇄하였다. Et₂O를 진공하에 제거하고, 상기 수득한 열은 오일을 무수 DCM(1ml) 중에 용해시키고, DMSO:DIPEA(2:1, 3 ml)의 혼합물 중의 4-(4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-7-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(0.48mmol)(중간체 21) 용액에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 40°C에서 16시간 동안 교반시켰다. 상기 순수한 화합물을 반응 혼합물

의 표준 제조용 HPLC 정제에 의해 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 6.4, 3.7 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.55 (dd, J = 6.2, 4.0 Hz, 2H), 2.70 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 1H), 1.05 - 0.83 (m, 4H), 0.73 - 0.56 (m, 4H).

[1447]

LC-MS: 2.02 분, ES (+), m/z: 363.162

[1448]

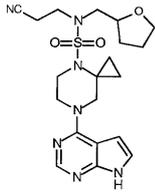
이러한 과정을 사용하여 하기 화합물들을 수득하였다:

[1449]

실시예 142:

[1450]

N-(2-시아노에틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-(테트라하이드로푸란-2-일메틸)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1452]

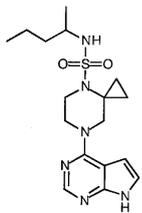
LC-MS: 1.98 분, ES (+), m/z: 446.191

[1453]

실시예 143:

[1454]

N-(1-메틸부틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1455]

[1456]

4-(4-설포모일-4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-7-일)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카복실산 3급-부틸 에스테르(중간체 2)(0.049mmol)를 무수 DMF(1ml) 중에 용해시키고, Cs₂CO₃(0.147mmol) 및 2-브로모펜탄(0.074mmol)을 첨가하였다. 60℃에서 16시간 동안 교반시킨 다음, 시린지 필터를 통해 여과하였다. 상기 수득한 여액에 2,2,2-트리플루오로에탄올(1ml)을 첨가하고, 100℃에서 1시간 동안 가열하였다. 상기 순수한 화합물을 반응 혼합물의 표준 제조용 HPLC 정제에 의해 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.12 - 3.95 (m, 2H), 3.82 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 3.52 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 1.52 - 1.16 (m, 5H), 1.08 - 0.76 (m, 10H).

[1457]

LC-MS: 2.13 분, ES (+), m/z: 379.187

[1458]

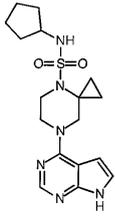
이러한 과정을 사용하여 하기 화합물들을 수득하였다:

[1459]

실시예 144:

[1460]

[1461] N-사이클로펜틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드

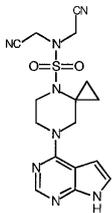


[1462] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.35 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.11 (m, 1H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.61 - 3.46 (m, 2H), 1.73 (dd, J = 7.3, 4.3 Hz, 2H), 1.67 - 1.51 (m, 2H), 1.51 - 1.38 (m, 4H), 1.11 - 0.74 (m, 4H).

[1463] LC-MS: 2.05 분 , ES (+), m/z: 377.171

[1465] 실시예 145:

[1466] N,N-비스(시아노메틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드

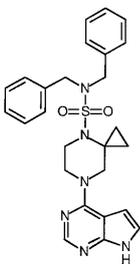


[1467] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.75 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.29 - 7.11 (m, 1H), 6.69 - 6.49 (m, 1H), 4.46 (s, 4H), 4.06 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.62 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.14 - 0.88 (m, 4H).

[1468] LC-MS: 1.88 분 , ES (+), m/z: 387.136

[1470] 실시예 146:

[1471] N,N-디벤질-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드

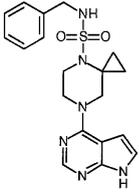


[1472] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.39 - 7.15 (m, 11H), 6.59 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.27 (s, 4H), 4.08 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.51 - 3.45 (m, 2H), 0.85 (d, J = 9.8 Hz, 4H).

[1473] LC-MS: 2.50 분 , ES (+), m/z: 489.176

[1475] 실시예 147:

[1476] N-벤질-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포아미드

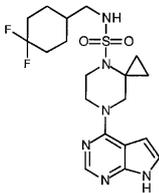


[1477] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.21 (m, 5H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 6.58 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.98 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 0.98 - 0.70 (m, 4H).

[1478] LC-MS: 2.06 분 , ES (+), m/z: 399.134

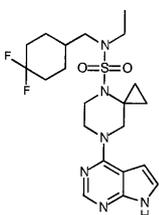
[1480] 실시예 148:

[1481] N-[(4,4-디플루오로사이클로헥실)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포아미드



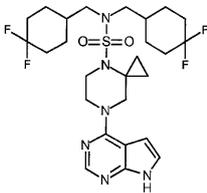
[1482] 실시예 149:

[1484] N-[(4,4-디플루오로사이클로헥실)메틸]-N-에틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포아미드



[1485] 실시예 150:

[1487] N,N-비스[(4,4-디플루오로사이클로헥실)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포아미드



[1488]

[1489] 4-(4-설프모일-4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-7-일)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카복실산 3급-부틸 에스테르(중간체 2)(0.049mmol)를 무수 DMF(1ml) 중에서 용해시키고, Cs₂CO₃(0.147mmol) 및 4-(브로모메틸)-1,1-디플루오로-사이클로헥산(0.044mmol)을 첨가하고, 45℃에서 16시간 동안 교반시켰다. 상기 수득한 반응 혼합물에 브로모에탄(0.098mmol)을 첨가하고, 45℃에서 2시간 동안 교반시킨 다음, 시린지 필터를 통해 여과시켰다. 상기 수득한 여액에 2,2,2-트리플루오로에탄올(1ml)을 첨가하고, 100℃로 1시간 동안 가열하였다. 상기 순수한 화합물을 반응 혼합물의 표준 제조용 HPLC 정제에 의해 수득하였다.

[1490] 실시예 148:

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.43 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 3.5, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.55 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.07 - 1.91 (m, 2H), 1.84 - 1.64 (m, 3H), 1.29 - 1.07 (m, 4H), 1.06 - 0.78 (m, 4H).

[1491]

LC-MS: 2.12 분, ES (+), m/z: 441.187

[1492]

[1493] 실시예 149:

LC-MS: 2.31 분, ES (+), m/z: 469.220

[1494]

[1495] 실시예 150:

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 1H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.11 - 4.02 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.49 - 3.44 (m, 2H), 2.99 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 2.10 - 1.66 (m, 14H), 1.35 - 1.07 (m, 4H), 1.00 - 0.79 (m, 4H).

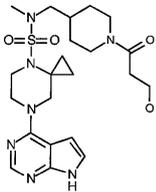
[1496]

LC-MS: 2.49 분, ES (+), m/z: 537.260

[1497]

[1498] 실시예 151:

[1499] N-[[1-(3-하이드록시프로파노일)-4-피페리딜]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설프아미드



[1500]

[1501] 중간체 25 대신에 중간체 26을 사용하여 실시예 123과 유사한 방식으로 제조하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.4 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.56 - 4.32 (m, 2H), 4.04 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.94 - 3.78 (m, 3H), 3.61 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.05 - 2.89 (m, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.49 - 2.40 (m, 3H), 1.90 - 1.75 (m, 1H), 1.66 (t, J = 14.1 Hz, 2H), 1.16 - 0.83 (m, 6H).

[1502]

LC-MS: 1.76 분, ES (+), m/z: 492.218

[1503]

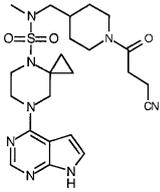
[1504] 이러한 과정을 사용하여 하기 화합물들을 수득하였다:

[1504]

[1505] 실시예 152:

[1505]

[1506] N-[[1-(3-시아노프로파노일)-4-피페리딜]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드

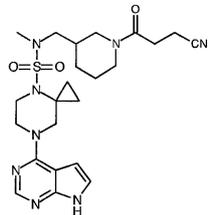


[1507] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.91 - 3.75 (m, 3H), 3.52 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.04 - 2.88 (m, 3H), 2.77 - 2.64 (m, 5H), 2.59 (dd, J = 7.1, 5.3 Hz, 3H), 1.84 (ddd, J = 11.1, 7.6, 3.9 Hz, 1H), 1.66 (s, 2H), 1.18 - 0.77 (m, 6H).

[1508] LC-MS: 1.89 분 , ES (+), m/z: 501.212

[1510] 실시예 153:

[1511] N-[[1-(3-시아노프로파노일)-3-피페리딜]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드

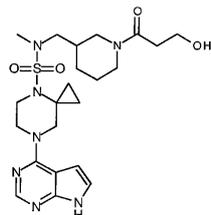


[1512] 중간체 25 대신에 중간체 27을 사용하여 실시예 123과 유사한 방식으로 제조하였다.
 [1513] LC-MS: 1.92 분 , ES (+), m/z: 501.215

[1515] 이러한 과정을 사용하여 하기 화합물들을 수득하였다:

[1516] 실시예 154:

[1517] N-[[1-(3-하이드록시프로파노일)-3-피페리딜]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



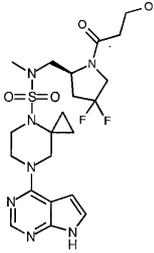
[1518] ¹H NMR (300 MHz, DMF) δ 11.95 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 3.6, 2.4 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.04 (m, 3H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 3.73 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.28 - 3.07 (m, 3H), 3.03 - 2.79 (m, 5H), 2.63 - 2.50 (m, 2H), 2.09 - 1.76 (m, 3H), 1.66 - 1.31 (m, 2H), 1.30 - 1.03 (m, 4H).

[1519]

[1520] LC-MS: 1.79 분 , ES (+), m/z: 492.242

[1521] 실시예 155:

[1522] N-[[(2S)-4,4-디플루오로-1-(3-하이드록시프로파노일)피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1523]

[1524] 중간체 25 대신에 중간체 28을 사용하여 실시예 123과 유사한 방식으로 제조하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.7, 2.4 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.47 – 4.28 (m, 1H), 4.00 (dd, J = 24.5, 9.9 Hz, 4H), 3.83 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.64 (p, J = 5.6 Hz, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.20 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.77 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 2.40 (q, J = 6.6 Hz, 3H), 1.08 – 0.81 (m, 4H).

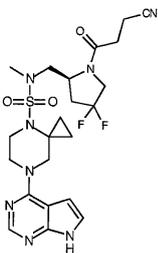
[1525]

[1526] LC-MS: 1.82 분 , ES (+), m/z: 514.208

[1527] 이러한 과정을 사용하여 하기 화합물들을 수득하였다:

[1528] 실시예 156:

[1529] N-[[(2S)-1-(3-시아노프로파노일)-4,4-디플루오로-피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1530]

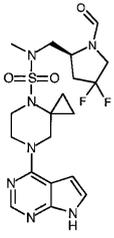
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 3.5, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.57 – 4.36 (m, 1H), 4.14 – 3.91 (m, 4H), 3.83 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.23 – 3.09 (m, 3H), 2.78 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 2.69 – 2.58 (m, 4H), 2.47 – 2.30 (m, 1H), 1.07 – 0.82 (m, 4H).

[1531]

[1532] LC-MS: 1.96 분 , ES (+), m/z: 523.202

[1533] 실시예 157:

[1534] N-[[(2S)-4,4-디플루오로-1-포르밀-피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1535]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.4 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.49 – 4.35 (m, 1H), 4.04 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.97 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 3.57 – 3.48 (m, 2H), 3.23 – 3.10 (m, 2H), 2.76 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 1.08 – 0.78 (m, 4H).

[1536]

[1537]

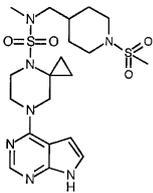
LC-MS: 1.85 분 , ES (+), m/z: 470.180

[1538]

실시예 158:

[1539]

N-메틸-N-[(1-메틸설포닐-4-피페리딜)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포나미드



[1540]

[1541]

중간체 25 대신에 중간체 26을 사용하여 실시예 118과 유사한 방식으로 제조하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.7, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.62 – 3.48 (m, 4H), 2.98 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.78 – 2.63 (m, 5H), 1.83 – 1.63 (m, 3H), 1.26 – 1.08 (m, 2H), 1.06 – 0.83 (m, 4H).

[1542]

[1543]

LC-MS: 1.94 분 , ES (+), m/z: 498.191

[1544]

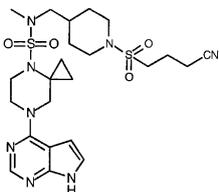
이러한 과정을 사용하여 하기 화합물들을 수득하였다:

[1545]

실시예 159:

[1546]

N-[[1-(3-시아노프로필설포닐)-4-피페리딜]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포나미드



[1547]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.4 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.7 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.61 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.53 (dd, J = 6.3, 3.7 Hz, 2H), 3.16 – 3.04 (m, 2H), 2.98 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.81 (td, J = 12.2, 2.3 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.65 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.09 – 1.88 (m, 2H), 1.73 (d, J = 11.7 Hz, 3H), 1.27 – 1.03 (m, 2H), 1.03 – 0.79 (m, 4H).

[1548]

[1549]

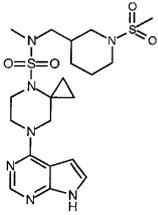
LC-MS: 2.01 분, ES (+), m/z: 551.213

[1550]

실시예 160:

[1551]

N-메틸-N-[(1-메틸설포닐-3-피페리딜)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1552]

[1553]

중간체 25 대신에 중간체 27을 사용하여 실시예 118과 유사한 방식으로 제조하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.09 – 3.96 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.53 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.49 – 3.35 (m, 2H), 3.00 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.80 – 2.60 (m, 4H), 2.50 – 2.46 (m, 1H), 1.95 – 1.83 (m, 1H), 1.83 – 1.61 (m, 2H), 1.58 – 1.41 (m, 1H), 1.09 (dd, J = 11.3, 9.0 Hz, 1H), 1.02 – 0.81 (m, 4H).

[1554]

[1555]

LC-MS: 1.97 분, ES (+), m/z: 498.184

[1556]

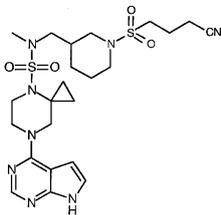
이러한 과정을 사용하여 하기 화합물들을 수득하였다:

[1557]

실시예 161:

[1558]

N-[[1-(3-시아노프로필설포닐)-3-피페리딜]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1559]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.62 – 3.42 (m, 5H), 3.14 – 3.05 (m, 2H), 2.99 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.89 – 2.77 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.65 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.61 – 2.53 (m, 1H), 1.98 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 1.91 – 1.80 (m, 1H), 1.78 – 1.64 (m, 2H), 1.57 – 1.35 (m, 1H), 1.22 – 1.04 (m, 1H), 1.04 – 0.75 (m, 4H).

[1560]

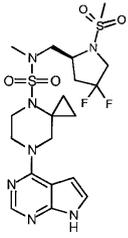
[1561]

LC-MS: 2.04 분, ES (+), m/z: 551.215

[1562]

실시예 162:

[1563] N-[[[(2S)-4,4-디플루오로-1-메틸설포닐-피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포나미드



[1564]

[1565] 중간체 25 대신에 중간체 28을 사용하여 실시예 118과 유사한 방식으로 제조하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.27 - 4.13 (m, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 2H), 3.99 - 3.63 (m, 4H), 3.53 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.29 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.74 - 2.56 (m, 1H), 2.46 - 2.33 (m, 1H), 1.06 - 0.82 (m, 4H).

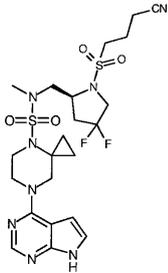
[1566]

[1567] LC-MS: 2.02 분 , ES (+), m/z: 520.162

[1568] 이러한 과정을 사용하여 하기 화합물들을 수득하였다:

[1569] 실시예 163:

[1570] N-[[[(2S)-1-(3-시아노프로필설포닐)-4,4-디플루오로-피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포나미드



[1571]

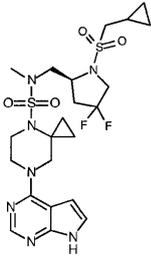
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.4 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.34 - 4.18 (m, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 2H), 4.01 - 3.64 (m, 4H), 3.54 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.37 - 3.21 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.65 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.51 - 2.32 (m, 1H), 2.10 - 1.92 (m, 2H), 1.04 - 0.82 (m, 4H).

[1572]

[1573] LC-MS: 2.07 분 , ES (+), m/z: 573.185

[1574] 실시예 164:

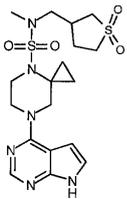
[1575] N-[[[(2S)-1-(사이클로프로필메틸설포닐)-4,4-디플루오로-피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포나미드



[1576] LC-MS: 2.19 분 , ES (+), m/z: 560.193

[1577] 실시예 165:

[1578] N-[(1,1-디옥소티올란-3-일)메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1579]

[1580] 중간체 2 대신에 중간체 42를 사용하여 실시예 143과 유사한 방식으로 제조하였다.

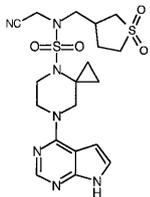
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.79 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 1H), 6.62 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.06 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.54 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.26 - 3.00 (m, 6H), 2.91 - 2.74 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.30 - 2.13 (m, 1H), 1.89 - 1.69 (m, 1H), 1.04 - 0.84 (m, 4H).

[1581]

[1582] LC-MS: 1.81 분 , ES (+), m/z: 455.197

[1583] 실시예 166:

[1584] N-(시아노메틸)-N-[(1,1-디옥소티올란-3-일)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1585]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.30 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 6.80 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.13 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.60 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.32 (dd, J = 7.1, 1.8 Hz, 2H), 3.28 - 3.15 (m, 2H), 3.15 - 3.01 (m, 1H), 2.92 - 2.70 (m, 2H), 2.30 - 2.18 (m, 1H), 1.82 (m, J = 13.1, 9.1 Hz, 1H), 1.17 - 0.92 (m, 4H).

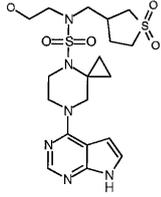
[1586]

[1587] LC-MS: 1.84 분 , ES (+), m/z: 480.133

[1588] 실시예 167:

[1589] N-[(1,1-디옥소티올란-3-일)메틸]-N-(2-하이드록시에틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로

[2.5] 옥탄-8-설폰아미드



[1590]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.22 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 1H), 6.77 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.60 – 3.48 (m, 4H), 3.33 – 3.00 (m, 8H), 2.87 – 2.64 (m, 2H), 2.36 – 2.11 (m, 1H), 1.93 – 1.67 (m, 1H), 1.11 – 0.83 (m, 4H).

[1591]

[1592]

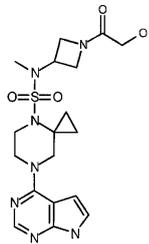
LC-MS: 1.70 분 , ES (+), m/z: 485.163

[1593]

실시예 178:

[1594]

N-[1-(2-하이드록시아세틸)아제티딘-3-일]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1595]

[1596]

중간체 25 대신에 중간체 50을 사용하여 실시예 123과 유사한 방식으로 제조하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.74 (b, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.87 (b, 1H), 4.61 – 4.46 (m, 1H), 4.31 (q, J = 7.9, 6.2 Hz, 2H), 4.02 (dt, J = 11.9, 5.4 Hz, 4H), 3.90 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.51 (dd, J = 6.2, 3.8 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.08 – 0.82 (m, 4H).

[1597]

[1598]

LC-MS: 1.66 분 , ES (+), m/z: 436.176

[1599]

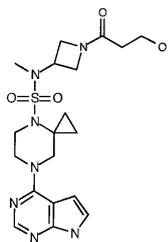
이러한 과정을 사용하여 하기 화합물들을 수득하였다:

[1600]

실시예 179:

[1601]

N-[1-(3-하이드록시프로판노일)아제티딘-3-일]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1602]

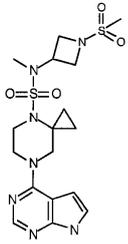
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.62 – 4.44 (m, 2H), 4.33 – 4.19 (m, 2H), 4.10 – 4.01 (m, 2H), 4.01 – 3.88 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.64 – 3.55 (m, 2H), 3.51 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.20 (td, J = 6.5, 3.4 Hz, 2H), 1.09 – 0.80 (m, 4H).

[1603]

[1604] LC-MS: 1.66 분 , ES (+), m/z: 450.193

[1605] 실시예 180:

[1606] N-메틸-N-(1-메틸설포닐아제티딘-3-일)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1607]

[1608] 중간체 25 대신에 중간체 50을 사용하여 실시예 118과 유사한 방식으로 제조하였다.

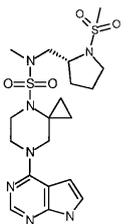
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.57 – 4.41 (m, 1H), 4.12 – 3.92 (m, 6H), 3.81 (s, 2H), 3.52 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.28 (s, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.07 – 0.83 (m, 4H).

[1609]

[1610] LC-MS: 1.85 분 , ES (+), m/z: 456.149

[1611] 실시예 181:

[1612] N-메틸-N-[[(2R)-1-메틸설포닐피롤리딘-2-일]메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1613]

[1614] 중간체 25 대신에 중간체 51을 사용하여 실시예 118과 유사한 방식으로 제조하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.68 (b, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.12 – 3.99 (m, 2H), 3.91 – 3.74 (m, 3H), 3.53 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.31 – 3.04 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 1.87 (m, 4H), 1.08 – 0.80 (m, 4H).

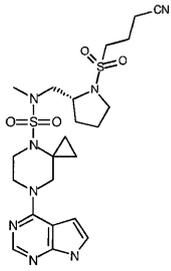
[1615]

[1616] LC-MS: 1.91 분 , ES (+), m/z: 484.178

[1617] 이러한 과정을 사용하여 하기 화합물들을 수득하였다:

[1618] 실시예 182:

[1619] N-[[(2R)-1-(3-시아노프로필설포닐)피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1620]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.73 (b, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.14 - 3.99 (m, 2H), 3.99 - 3.86 (m, 1H), 3.83 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.31 - 3.04 (m, 6H), 2.74 (s, 3H), 2.65 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.11 - 1.81 (m, 6H), 1.08 - 0.81 (m, 4H).

[1621]

[1622]

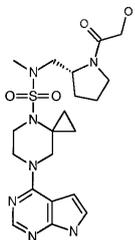
LC-MS: 1.98 분 , ES (+), m/z: 537.205

[1623]

실시예 185:

[1624]

N-[[[(2R)-1-(2-하이드록시아세틸)피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1625]

[1626]

중간체 25 대신에 중간체 51을 사용하여 실시예 123과 유사한 방식으로 제조하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.92 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.25 (dd, J = 3.7, 2.3 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.11 - 4.02 (m, 2H), 3.98 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.54 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.42 - 3.24 (m, 3H), 3.23 - 3.00 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.85 (td, J = 11.6, 5.2 Hz, 4H), 1.08 - 0.81 (m, 4H).

[1627]

[1628]

LC-MS: 1.76 분 , ES (+), m/z: 464.205

[1629]

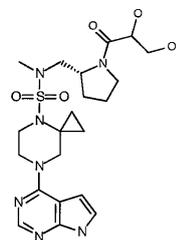
이러한 과정을 사용하여 하기 화합물들을 수득하였다:

[1630]

실시예 186:

[1631]

N-[[[(2R)-1-(2,3-디하이드록시프로파노일)피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드

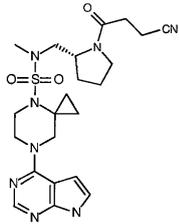


[1632]

LC-MS: 1.70 분 , ES (+), m/z: 494.218

[1633] 실시예 187:

[1634] N-[[(2R)-1-(3-시아노프로파노일)피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드

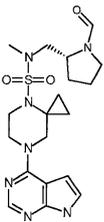


[1635] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 3.4, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.04 (q, J = 4.3 Hz, 2H), 3.87 - 3.75 (m, 2H), 3.58 - 3.34 (m, 4H), 3.17 - 3.05 (m, 2H), 2.85 - 2.69 (m, 3H), 2.68 - 2.56 (m, 3H), 1.99 - 1.74 (m, 4H), 1.04 - 0.80 (m, 4H).

[1636] LC-MS: 1.88 분 , ES (+), m/z: 487.227

[1638] 실시예 188:

[1639] N-[[(2R)-1-포름일피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드

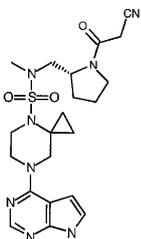


[1640] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.86 (s, 1H), 8.29 - 8.06 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 3.6, 1.9 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.08 (dt, J = 10.2, 5.8 Hz, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.53 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.38 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.09 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.08 - 1.64 (m, 4H), 1.07 - 0.78 (m, 4H).

[1641] LC-MS: 1.76 분 , ES (+), m/z: 434.197

[1643] 실시예 189:

[1644] N-[[(2R)-1-(2-시아노아세틸)피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1645]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.74 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 3.5, 2.3 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 3.7, 1.7 Hz, 1H), 4.19 - 4.00 (m, 3H), 3.91 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.86 - 3.81 (m, 2H), 3.58 - 3.37 (m, 4H), 3.18 - 3.05 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.97 - 1.77 (m, 4H), 1.06 - 0.79 (m, 4H).

[1646]

[1647]

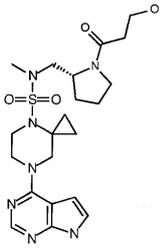
LC-MS: 1.85 분 , ES (+), m/z: 473.209

[1648]

실시예 190:

[1649]

N-[[[(2R)-1-(3-하이드록시프로파노일)피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1650]

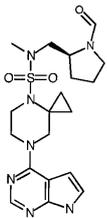
LC-MS: 1.75 분 , ES (+), m/z: 478.221

[1651]

실시예 191:

[1652]

N-[[[(2S)-1-포르밀피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1653]

[1654]

중간체 25 대신에 중간체 52를 사용하여 실시예 123과 유사한 방식으로 제조하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.25 - 8.07 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 6.62 - 6.55 (m, 1H), 4.17 - 3.99 (m, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.52 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.11 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.00 - 1.69 (m, 4H), 1.01 - 0.78 (m, 4H).

[1655]

[1656]

LC-MS: 1.76 분 , ES (+), m/z: 434.197

[1657]

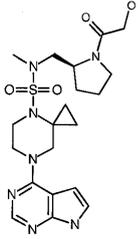
이러한 과정을 사용하여 하기 화합물들을 수득하였다:

[1658]

실시예 192:

[1659]

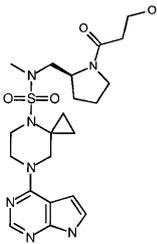
N-[[[(2S)-1-(2-하이드록시아세틸)피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1660] LC-MS: 1.76 분 , ES (+), m/z: 464.189

[1661] 실시예 193:

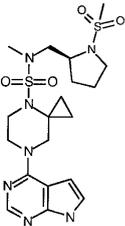
[1662] N-[[[(2S)-1-(3-하이드록시프로파노일)피롤리딘-2-일]메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1663] LC-MS: 1.75 분 , ES (+), m/z: 478.223

[1664] 실시예 194:

[1665] N-메틸-N-[[[(2S)-1-메틸설포닐피롤리딘-2-일]메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



[1666] 중간체 25 대신에 중간체 52를 사용하여 실시예 118과 유사한 방식으로 제조하였다.

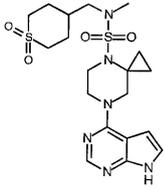
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 3.53 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.26 (s, 2H), 3.18 - 3.03 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 1.96 - 1.77 (m, 4H), 1.12 - 0.83 (m, 4H).

[1668]

[1669] LC-MS: 1.91 분 , ES (+), m/z: 484.182

[1670] 실시예 168:

[1671] N-[(1,1-디옥소티안-4-일)메틸]-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



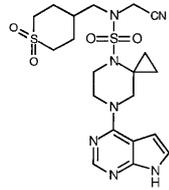
- [1672]
- [1673] 중간체 2 대신에 중간체 44를 사용하여 실시예 143과 유사한 방식으로 제조하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.53 (t, J = 5.2, 2H), 3.19 – 2.96 (m, 6H), 2.69 (s, 3H), 2.06 – 1.84 (m, 3H), 1.69 – 1.47 (m, 2H), 1.06 – 0.74 (m, 4H).

- [1674]
- [1675] LC-MS: 1.81 분 , ES (+), m/z: 469.170

[1676] 실시예 169:

- [1677] N-(시아노메틸)-N-[(1,1-디옥소티안-4-일)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드

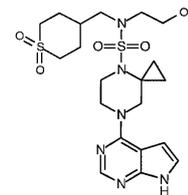


- [1678]
- ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.74 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 3.5, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.07 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.13 – 3.03 (m, 4H), 2.06 – 1.89 (m, 3H), 1.70 – 1.53 (m, 2H), 1.10 – 0.87 (m, 4H).

- [1679]
- [1680] LC-MS: 1.84 분 , ES (+), m/z: 494.166

[1681] 실시예 170:

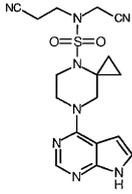
- [1682] N-[(1,1-디옥소티안-4-일)메틸]-N-(2-하이드록시에틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설폰아미드



- [1683] LC-MS: 1.70 분 , ES (+), m/z: 499.176

[1684] 실시예 171:

[1685] N-(2-시아노에틸)-N-(시아노메틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포나미드



[1686]

[1687] 중간체 2 대신에 중간체 45를 사용하여 실시예 143과 유사한 방식으로 제조하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.74 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 3.6, 2.4 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.07 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.59 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.20 - 0.81 (m, 4H).

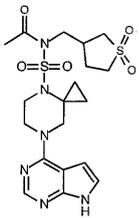
[1688]

LC-MS: 1.85 분 , ES (+), m/z: 401.147

[1689]

[1690] 실시예 172:

[1691] N-[(1,1-디옥소티올란-3-일)메틸]-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설포닐]아세트아미드



[1692]

[1693] 중간체 4 대신에 중간체 42를 사용하여 실시예 132와 유사한 방식으로 제조하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.75 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 6.61 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.15 - 4.00 (m, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 4H), 3.75 - 3.66 (m, 2H), 3.27 - 3.16 (m, 2H), 3.15 - 2.99 (m, 1H), 2.87 (dd, J = 12.9, 10.1 Hz, 1H), 2.78 - 2.63 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.29 - 2.12 (m, 1H), 1.96 - 1.75 (m, 1H), 1.04 - 0.90 (m, 4H).

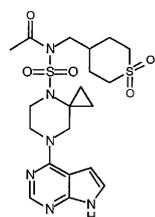
[1694]

LC-MS: 1.87 분 , ES (+), m/z: 483.147

[1695]

[1696] 실시예 173:

[1697] N-[(1,1-디옥소티안-4-일)메틸]-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설포닐]아세트아미드



[1698]

[1699] 중간체 4 대신에 중간체 44를 사용하여 실시예 132와 유사한 방식으로 제조하였다.

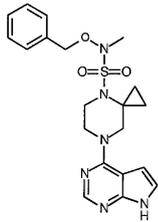
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.75 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.36 – 7.09 (m, 1H), 6.61 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.75 – 3.65 (m, 4H), 3.20 – 2.97 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.97 (d, J = 13.3 Hz, 3H), 1.74 – 1.53 (m, 2H), 1.04 – 0.86 (m, 4H).

[1700]

[1701] LC-MS: 1.86 분, ES (+), m/z: 497.163

[1702] 실시예 174:

[1703] N-벤질옥시-N-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포아미드



[1704]

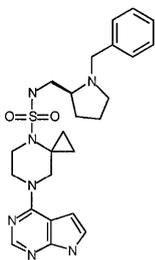
[1705] 중간체 6 대신에 중간체 46을 사용하여 실시예 58과 유사한 방식으로 제조하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.74 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.38 (d, J = 2.4 Hz, 5H), 7.20 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.05 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.66 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.14 – 1.05 (m, 2H), 0.94 – 0.83 (m, 2H).

[1706]

[1707] 실시예 175:

[1708] N-[[[(2S)-1-벤질피롤리딘-2-일]메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포아미드



[1709]

[1710] 3급-부틸 4-[8-[[[(2S)-1-벤질피롤리딘-2-일]메틸-3급-부톡시카보닐-설포아미드]-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-5-일]피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카복실레이트(중간체 48)(0.57mmol)를 DCM(10ml) 중에 용해시키고, TFA(1ml)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시킨 다음, NaHCO₃(15ml)을 첨가하고, EtOAc(2×25ml)로 추출시켰다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 생성물을 헵탄 중의 EtOAc와 MeOH를 용리액으로서 사용하여 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.37 - 7.13 (m, 7H), 6.59 (dd, J = 3.5, 1.5 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.52 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.81 - 2.70 (m, 1H), 2.69 - 2.54 (m, 2H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 1.93 - 1.79 (m, 1H), 1.73 - 1.48 (m, 3H), 1.03 - 0.75 (m, 4H).

[1711]

[1712]

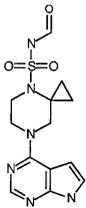
LC-MS: 1.75 분, ES (+), m/z: 482.232

[1713]

실시예 176:

[1714]

N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설포닐]포름아미드



[1715]

[1716]

포름산(0.24mmol)을 무수 THF(0.5ml) 중에 용해시키고, 디(이미다졸-1-일)메탄온(0.29mmol)을 첨가하고, 50℃에서 30분 동안 교반시킨 다음, 실온으로 냉각시키고, 4-(4-설포모일-4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-7-일)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카복실산 3급-부틸 에스테르(중간체 2)(0.24mmol) 및 DBU(0.29mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 상기 순수한 화합물을 반응 혼합물의 표준 제조용 HPLC 정제에 의해 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.69 (s, 1H), 11.72 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.7, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.66 (dd, J = 6.7, 3.8 Hz, 2H), 1.17 - 1.03 (m, 2H), 0.87 (b, 2H).

[1717]

[1718]

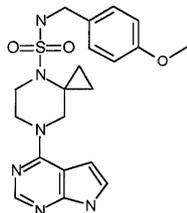
LC-MS: 1.64 분, ES (+), m/z: 337.110

[1719]

실시예 195:

[1720]

N-[(4-메톡시페닐)메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포아미드



[1721]

[1722]

(NZ)-N-[(4-메톡시페닐)메틸렌]-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-설포아미드 (중간체 49)를 MeOH 중에 용해시키고, NaBH₄(1당량)를 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 순수한 화합물을 반응 혼합물의 표준 제조용 HPLC 정제에 의해 수득하였다.

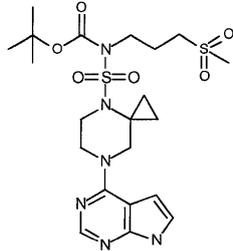
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.18 (m, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.58 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 0.94 (m, 2H), 0.80 (m, 2H).

[1723]

[1724] LC-MS: 2.06 분 , ES (+), m/z: 429.173

[1725] 실시예 196:

[1726] 3급-부틸 N-(3-메틸설포닐프로필)-N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설포닐]카바메이트



[1727]

[1728] 3급-부틸 N-[[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-5,8-디아자스피로[2.5]옥탄-8-일]설포닐]카바메이트(중간체 53)(0.12mmol)를 무수 THF(1ml) 중에 용해시키고, 3-메틸설포닐프로판-1-올(0.13mmol) 및 트리페닐포스핀(0.15mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 이소프로필 (NZ)-N-이소프로폭시카보닐이미노카바메이트(0.15mmol)를 서서히 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 자유롭게 승온시킨 다음, 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 상기 조약한 혼합물을 물(50ml)로 처리하고, EtOAc(3×50ml)로 추출시켰다. 합한 유기 상을 H₂O(2×50ml), 염수(2×50ml)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 생성물을 헵탄 중의 EtOAc를 용리액으로서 사용하여 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 3.5, 2.3 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 6.6, 3.7 Hz, 2H), 3.88 - 3.66 (m, 6H), 3.19 - 3.09 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.01 (p, J = 8.8, 8.4 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.04 - 0.91 (m, 4H).

[1729]

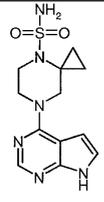
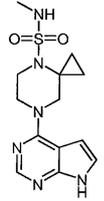
[1730] JAK 키나제 검정:

[1731] 사람 바콜로바이러스-발현된 JAK1, 2, 3 및 TYK2는 카르나 바이오사이언스, 인코포레이티드(Carna Biosciences, Inc.)로부터 구입하였다. 모든 4개의 정제된 효소들은 촉매 도메인만을 함유한다. JAK1(aa 850-1154) 및 TYK2(aa 871-1187)는 N-말단 융합된 GST-태그로 발현시키고, JAK2 및 JAK3은 N-말단 융합된 His-태그로 발현시킨다.

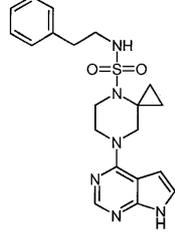
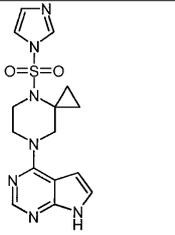
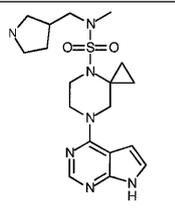
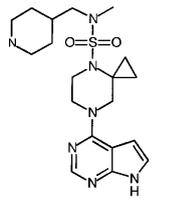
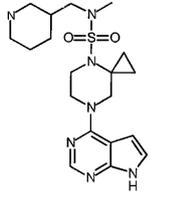
[1732] 합성 펩타이드의 인산화 역제는 카스비오(Cisbio) HTRFKinEASE TK 키트로부터 TK 기질-바이오틴을 사용하여 HTRF-계 검정에서 측정되었다. 먼저, 2μl의 TK 용액(키나제 완충액[HTRFKinEASE TK 키트로부터의 1 x 효소 완충액, 1mM DTT] 중의 TK 기질-바이오틴)을 1μl의 미리희석시킨 화합물(최종 검정 농도 DMSO: 0.75%)을 함유하는 플레이트에 가한다. 이어서, 5μl의 키나제-ATP 믹스(키나제 완충액 중에서 제조됨)를 상기 웰에 가하고, 상기 플레이트를 실온에서 20 내지 30분 동안 배양시킨다. 모두 4개의 키나제의 경우, ATP에 대한 Km에 상응하는 ATP의 농도가 사용되었다. 완충액, 기질, 키나제 및 ATP의 최종 농도는 다음과 같았다: JAK1: 50mM Hepes 완충액 pH 7.0, 0.01% BSA, 10mM MgCl₂, 1mM DTT, 7 μM ATP, 50nM SEB, 1 μM TK 기질-바이오틴 및 5ng JAK1; JAK2: 50mM Hepes 완충액 pH 7.0, 0.01% BSA, 5mM MgCl₂, 1mM DTT, 4 μM ATP, 1 μM TK 기질-바이오틴 및 0.1ng JAK2; JAK3: 50mM Hepes 완충액 pH 7.0, 0.01% BSA, 5mM MgCl₂, 1mM DTT, 2 μM ATP, 1 μM TK 기질-바이오틴 및 0.3ng JAK3; TYK2: 50mM Hepes 완충액 pH 7.0, 0.01% BSA, 5mM MgCl₂, 1mM DTT, 13 μM ATP, 50nM SEB, 1 μM TK 기질-바이오틴 및 0.8ng TYK2. 이후, 상기 키나제 반응은 4μl 검출 믹스(최종 농도: 50mM Hepes 완충액 pH 7.0, 0.01% BSA, 0.8M KF, 20mM EDTA, 42nM 스트렙타비딘-XL665 및 1:400 STK Ab 크립테이트)를 가하여 중지시키고, 상기 플레이트를 어둠속에서 밤새 배양한다. 상기 HTRF 신호는 인비전(Envision) 플레이트 판독기를 사용하여 판독한다.

[1733] 표 1에서, 선택된 JAK 키나제 억제 활성은 하기 지표를 사용하여 기재한다. I: $EC_{50} < 100$ nM, II: 100 nM = $EC_{50} = 500$ nM 및 III: $EC_{50} > 500$ nM

표 1

실시예 번호	구조	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
Int 1		I	I	I	II
Int 3		I	I	I	II

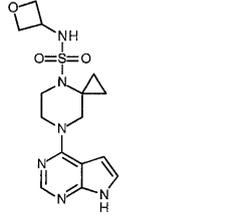
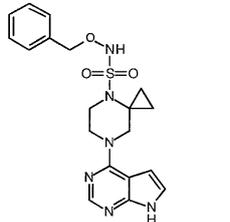
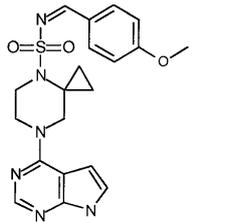
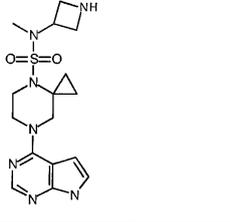
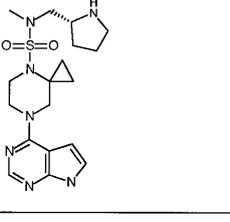
[1734]

Int 5		I	I	II	III
Int 15		II	I	III	III
Int 25		I	I	II	III
Int 26		I	I	II	III
Int 27		II	II	III	III

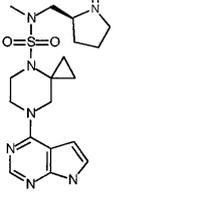
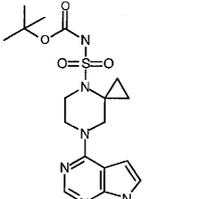
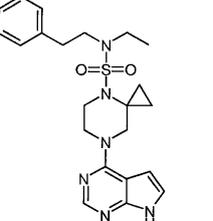
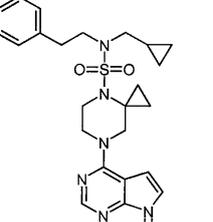
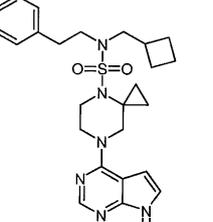
[1735]

Int 28		I	I	I	I
Int 30		I	I	II	III
Int 37		I	I	I	III
Int 38		I	I	I	III
Int 40		I	I	I	III

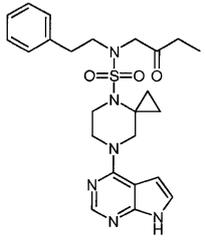
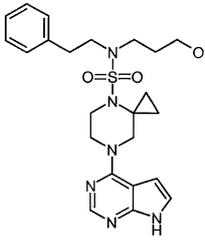
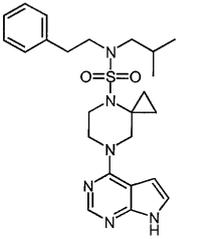
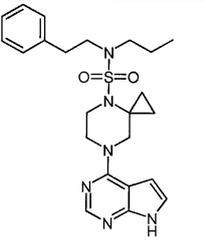
[1736]

Int 41		I	I	I	II
Int 46		I	I	II	II
Int 49		I	I	I	II
Int 50		I	I	II	III
Int 51		II	II	III	III

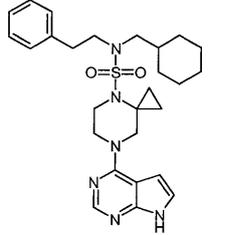
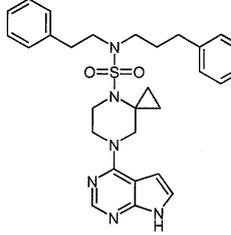
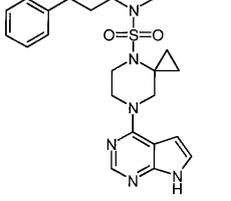
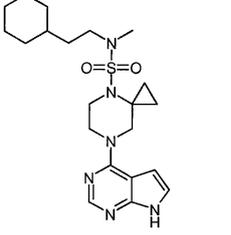
[1737]

Int 52		I	I	II	III
Int 53		I	I	I	III
1		I	I	I	II
2		I	I	II	III
3		II	I	II	III

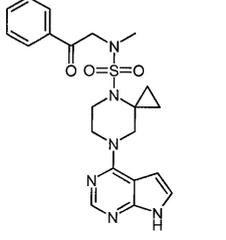
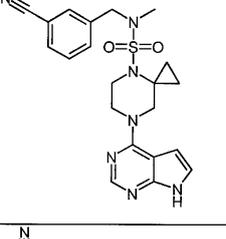
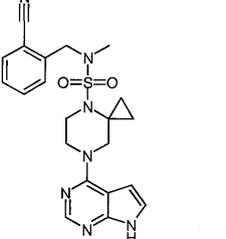
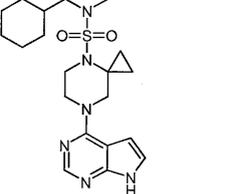
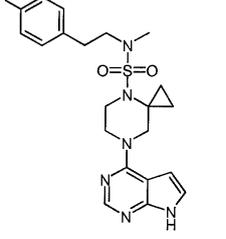
[1738]

4		I	I	II	III
5		I	I	I	II
6		II	I	II	III
7		I	I	II	III

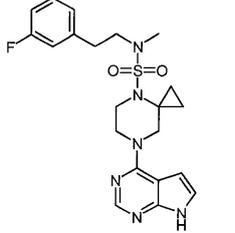
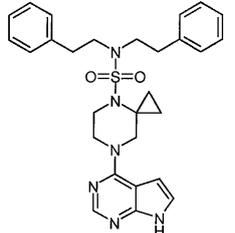
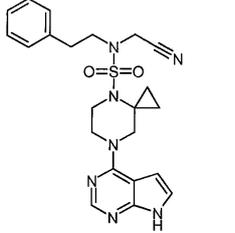
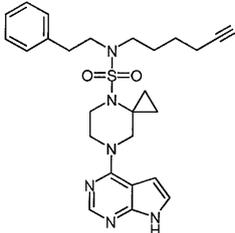
[1739]

8		III	III	III	III
9		III	II	III	III
10		I	I	II	III
11		I	I	II	III

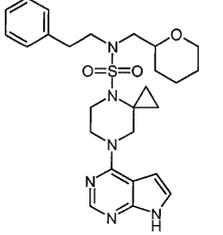
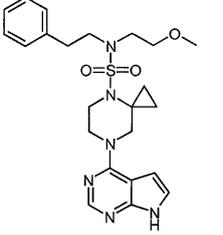
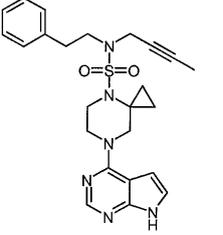
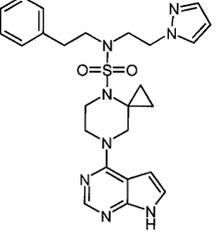
[1740]

12		I	I	II	III
13		I	I	I	II
14		I	I	II	I
15		I	I	I	II
16		I	I	I	II

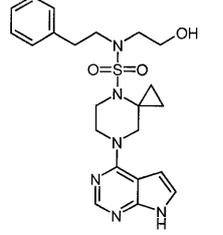
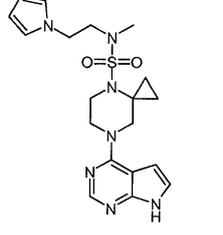
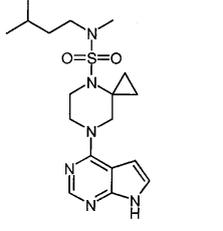
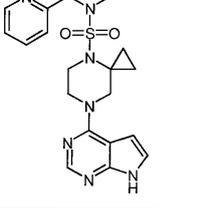
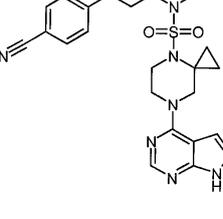
[1741]

17		I	I	I	I
18		II	II	III	III
19		I	I	I	I
20		I	I	I	

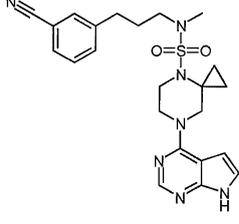
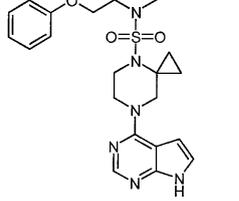
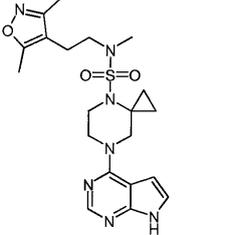
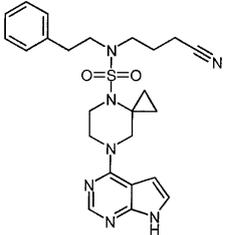
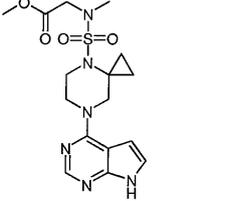
[1742]

21		I	I	II	III
22		I	I	I	II
23		I	I	II	III
24		I	I	I	II

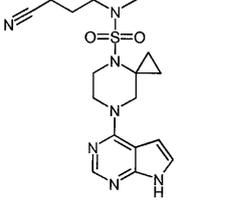
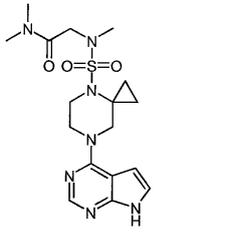
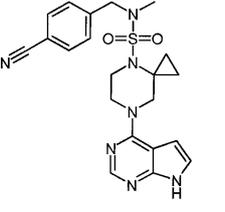
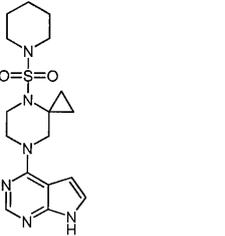
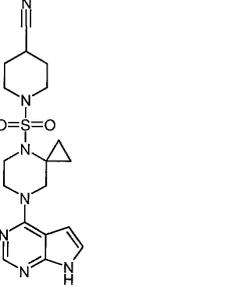
[1743]

25		I	I	I	I
26		I	I	I	I
27		I	I	I	II
28		I	I	II	II
29		I	I	II	III

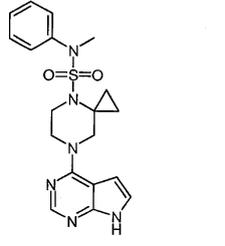
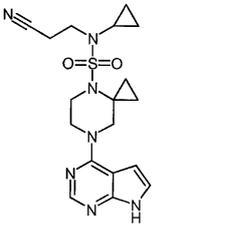
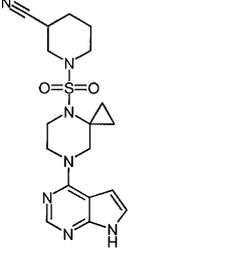
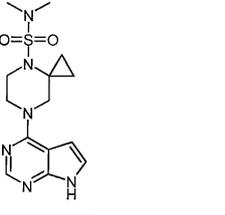
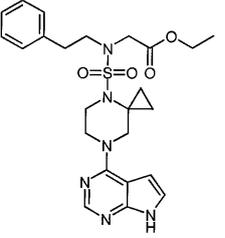
[1744]

30		I	I	II	III
31		I	I	II	II
32		I	I	I	II
33		I	I	I	
34		I	I	I	II

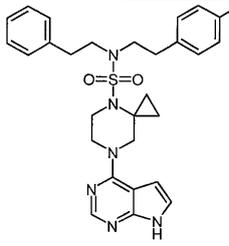
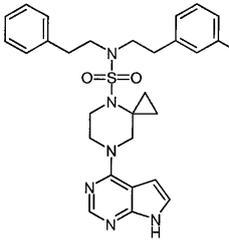
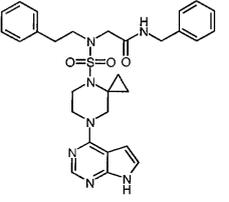
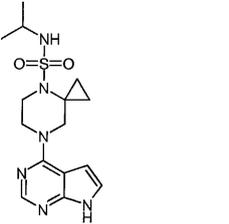
[1745]

35		I	I	I	I
36		I	I	II	II
37		I	I	I	II
38		II	I	II	II
39		I	I	II	III

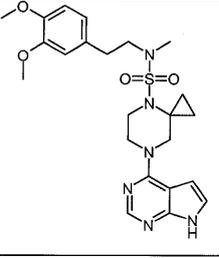
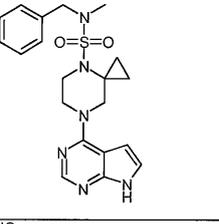
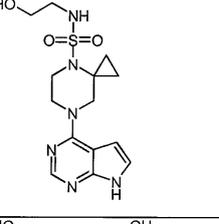
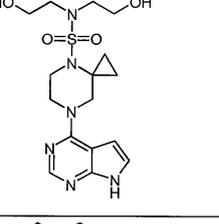
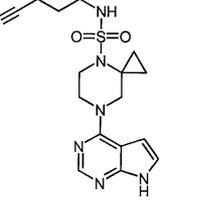
[1746]

40		I	I	II	II
41		I	I	I	
42		I	I	II	III
45		I	I	I	II
46		I	I	II	III

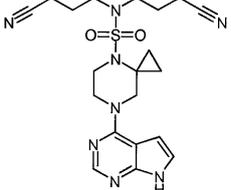
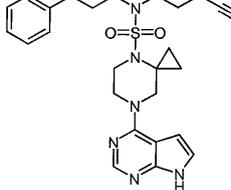
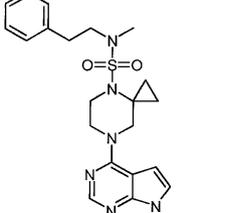
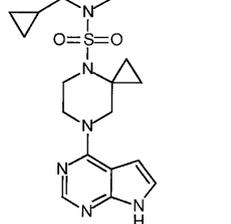
[1747]

47		II	II	III	III
48		II	II	III	III
49		I	I	II	III
50		II	I	II	II

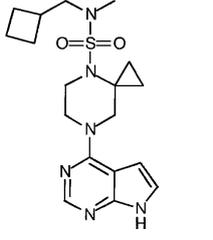
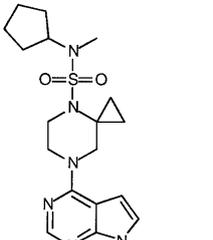
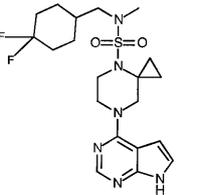
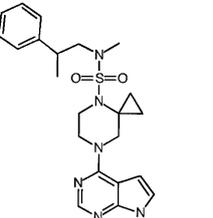
[1748]

51		I	I	I	II
52		I	I	I	II
53		I	I	I	
54		I	I	I	II
55		I	I	I	II

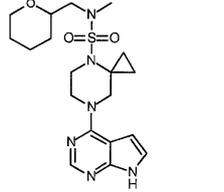
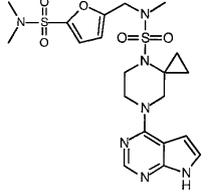
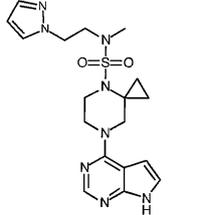
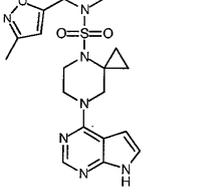
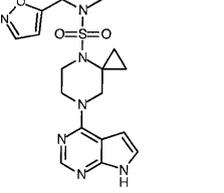
[1749]

56		I	I	I	II
57		I	I	I	III
58		I	I	I	II
59		I	I	I	I

[1750]

60		I	I	I	I
61		I	I	I	II
62		I	I	I	I
63		I	I	I	II

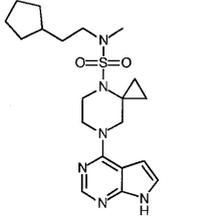
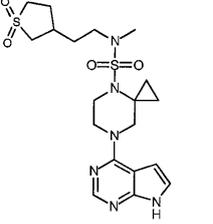
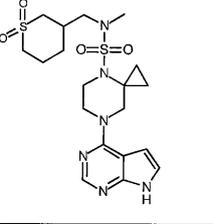
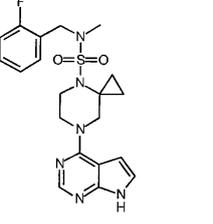
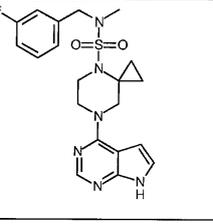
[1751]

64		I	I	II	II
65		I	I	II	II
66		I	I	I	II
67		I	I	I	II
68		I	I	I	II

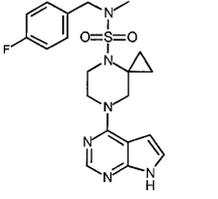
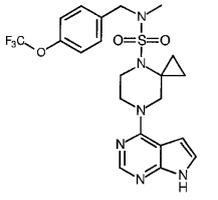
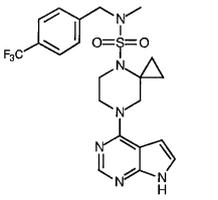
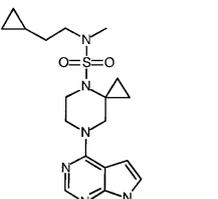
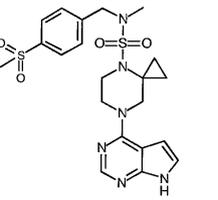
[1752]

69		I	I	II	III
70		I	I	II	III
71		I	I	II	III
72		I	I	II	III
73		I	I	I	I

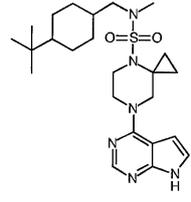
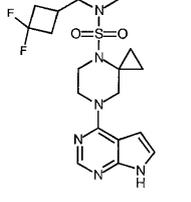
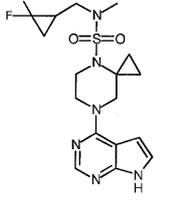
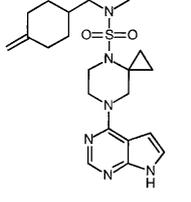
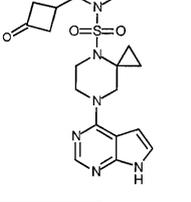
[1753]

74		I	I	II	II
75		I	I	I	II
76		I	I	I	II
77		I	I	II	II
78		I	I	I	II

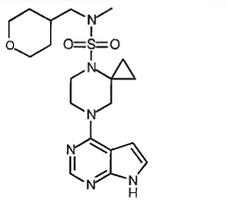
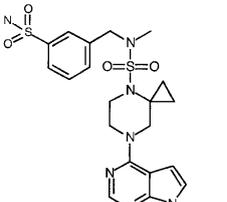
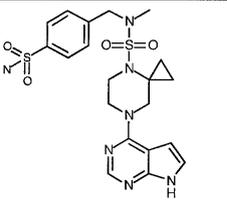
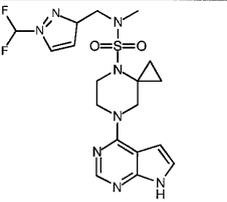
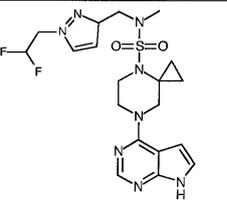
[1754]

79		I	I	I	II
80		II	II	III	III
81		I	I		III
82		I	I	I	I
83		I	I	I	I

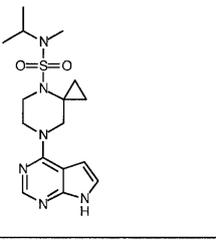
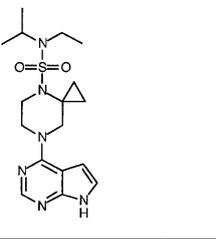
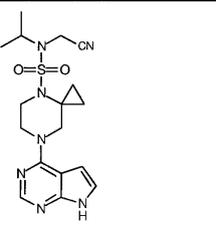
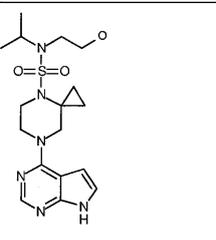
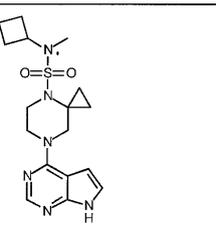
[1755]

84		III	III	III	III
85		I	I	I	I
86		I	I	I	I
87		I	I	I	II
88		I	I	II	II

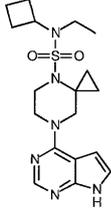
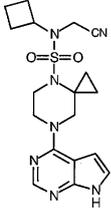
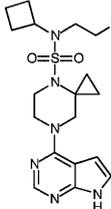
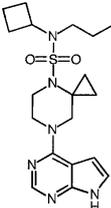
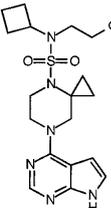
[1756]

89		I	I	II	II
90		I	I	I	I
91		I	I	I	I
92		I	I	I	II
93		I	I	II	II

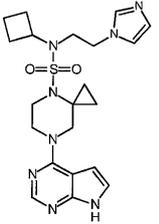
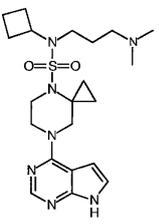
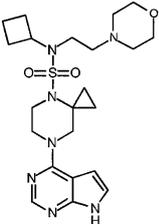
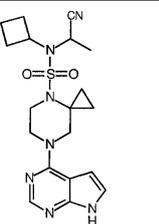
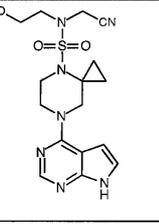
[1757]

94		I	I	II	III
95		II	I	II	III
96		I	I	II	III
97		I	I	II	III
98		I	I	II	II

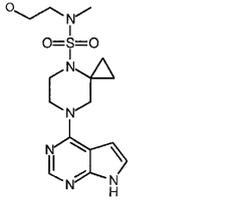
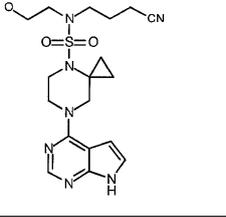
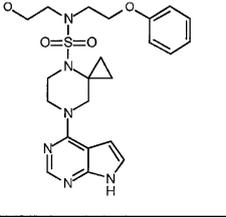
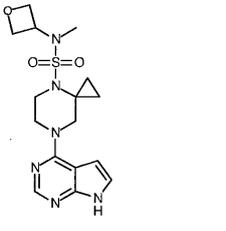
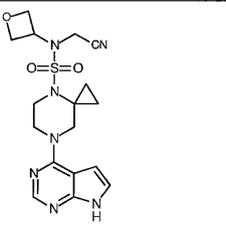
[1758]

99		I	I	II	I
100		I	I	I	I
101		I	I	I	I
102		I	I	I	II
103		I	I	II	II

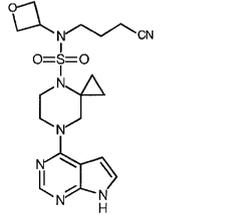
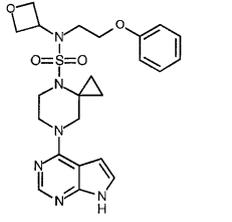
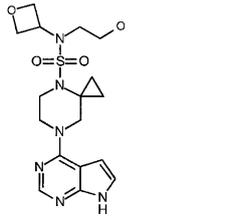
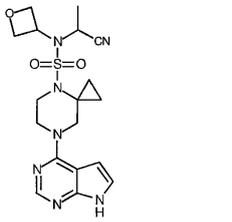
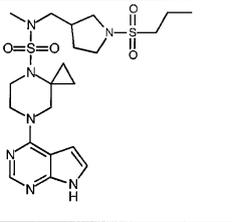
[1759]

104		I	I	II	II
105		II	I	III	III
106		I	I	II	III
107		I	I	I	II
108		I	I	I	II

[1760]

109		I	I	II	II
110		I	I	I	II
111		II	I	II	III
112		I	I	I	II
113		I	I	I	I

[1761]

114		I	I	I	I
115		I	I	I	II
116		I	I	II	III
117		I	I	I	II
118		I	I	I	II

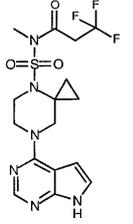
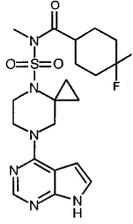
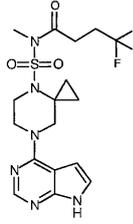
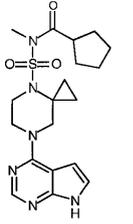
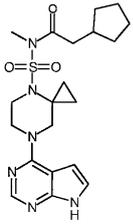
[1762]

119		I	I	I	II
120		I	I	I	II
121		I	I	I	II
122		I	I	I	II
123		I	I	II	III

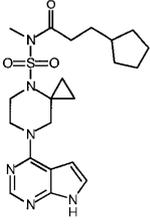
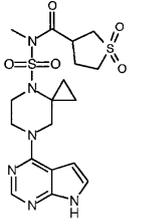
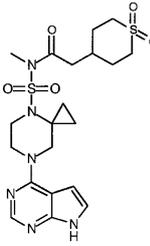
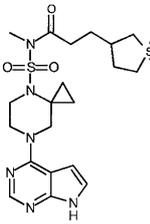
[1763]

124		I	I	II	III
125		I	I	II	III
126		I	I	II	III
127		I	I	II	III
128		I	I	I	III

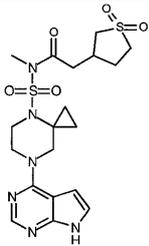
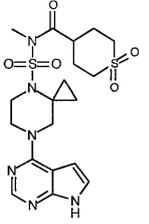
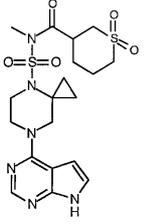
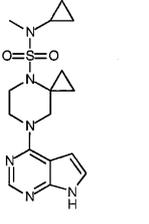
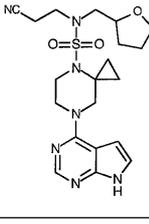
[1764]

129		I	I	II	II
130		I	I	I	II
131		I	I	II	I
132		I	I	II	II
133		I	I	II	II

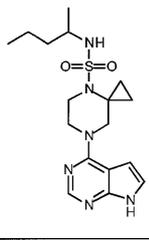
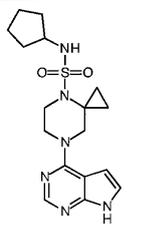
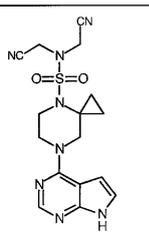
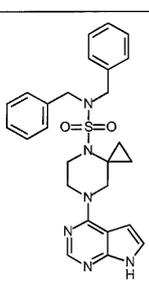
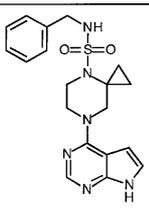
[1765]

134		I	II	III	III
135		I	I	I	II
136		I	I	II	III
137		I	I	II	III

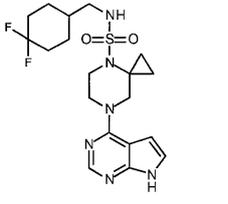
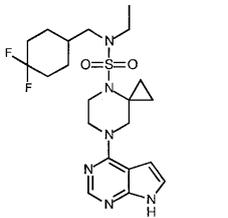
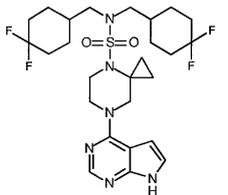
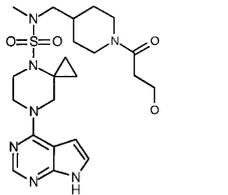
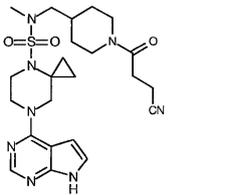
[1766]

138		I	I	II	III
139		I	I	I	I
140		I	I	II	III
141		I	I	II	II
142		I	I	I	II

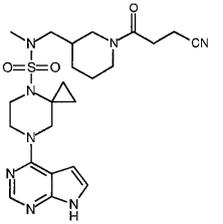
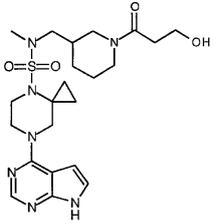
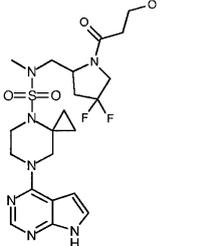
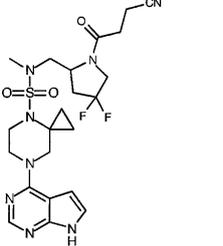
[1767]

143		I	I	II	III
144		I	I	II	II
145		I	I	I	II
146		II	II	III	III
147		I	I	II	II

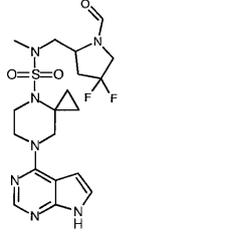
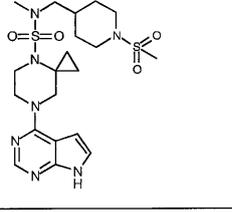
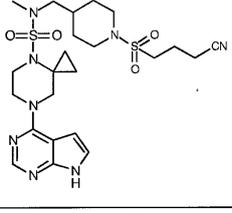
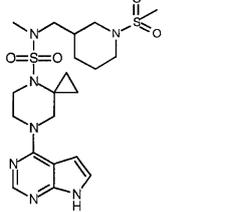
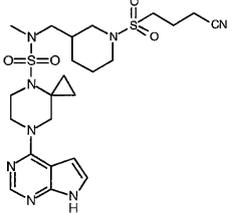
[1768]

148		I	I	I	II
149		I	I	I	III
150		II	I	II	III
151		I	I	II	II
152		I	I	II	III

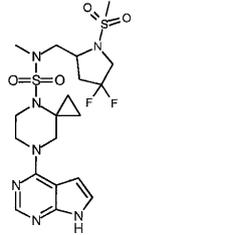
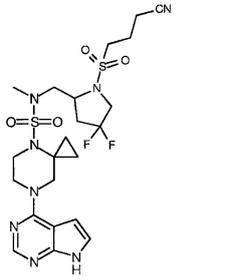
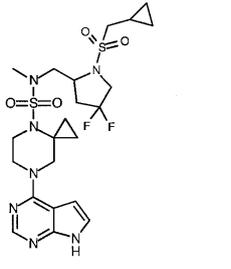
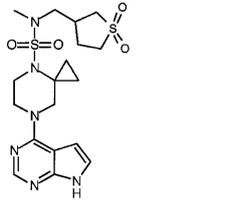
[1769]

153		I	I	II	III
154		I	I	I	II
155		I	I	I	I
156		I	I	I	I

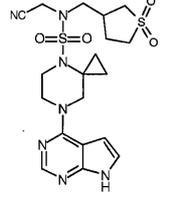
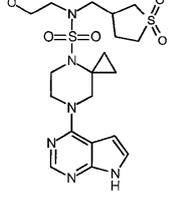
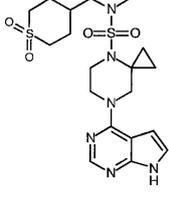
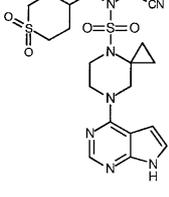
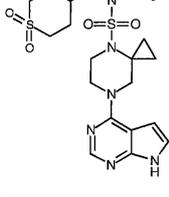
[1770]

157		I	I	I	I
158		I	I	I	II
159		I	I	I	II
160		I	I	I	II
161		I	I	II	III

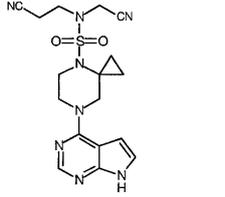
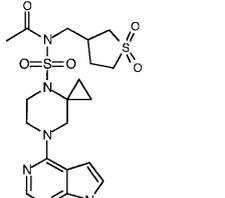
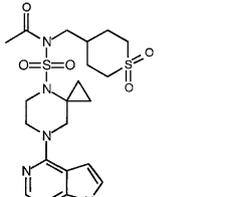
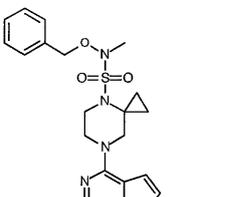
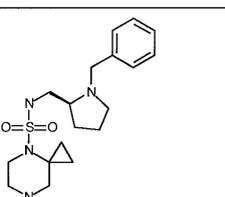
[1771]

162		I	I	I	I
163		I	I	I	I
164		I	I	I	I
165		I	I	I	II

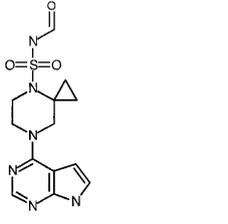
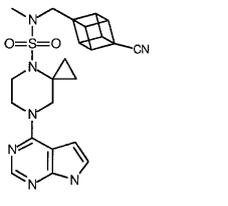
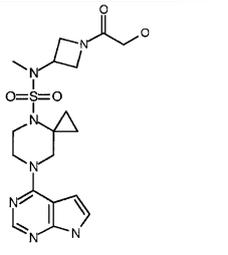
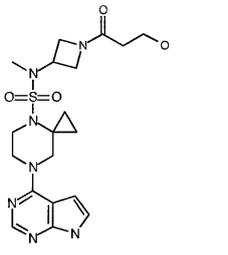
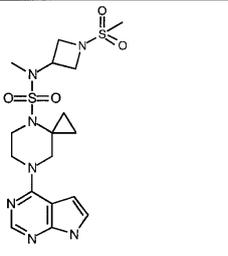
[1772]

166		I	I	I	I
167		I	I	I	II
168		I	I	I	I
169		I	I	I	I
170		I	I	I	I

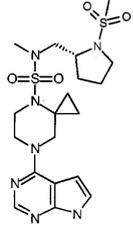
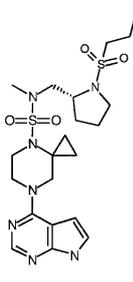
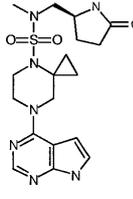
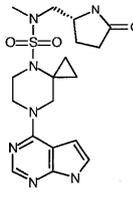
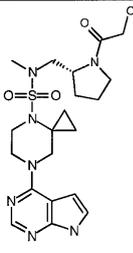
[1773]

171		I	I	I	I
172		I	I	I	II
173		I	I	I	II
174		I	I	II	II
175		I	I	II	II

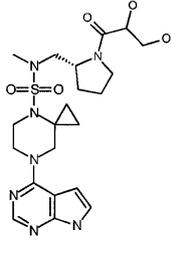
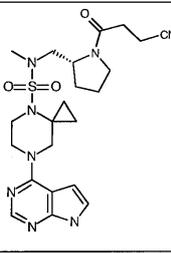
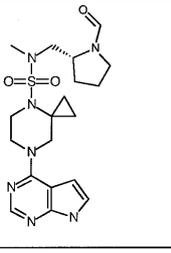
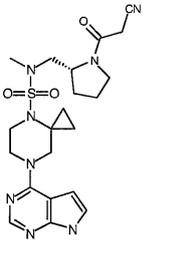
[1774]

176		I	I	II	III
177		I	I	I	I
178		I	I	I	II
179		I	I	II	II
180		I	I	I	I

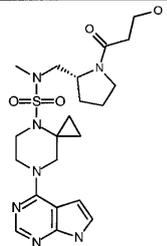
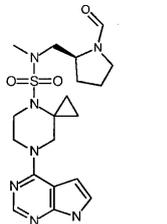
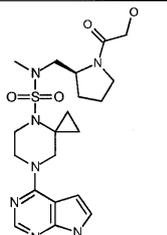
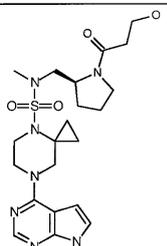
[1775]

181		I	I	I	I
182		I	I	I	I
183		I	I	I	I
184		I	I	I	I
185		I	I	I	I

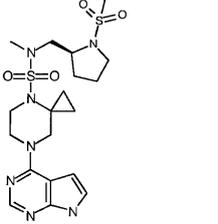
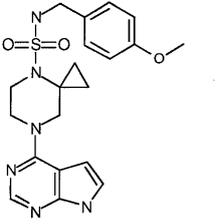
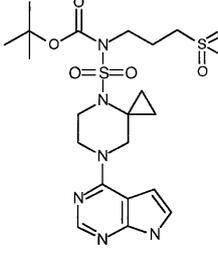
[1776]

186		I	I	I	I
187		I	I	II	II
188		I	I	I	II
189		I	I	I	II

[1777]

190		I	I	II	II
191		I	I	I	II
192		I	I	I	I
193		I	I	I	II

[1778]

194		I	I	I	II
195		II	II	III	III
196		II	II	III	III

[1779]