



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년08월25일
(11) 등록번호 10-1771401
(24) 등록일자 2017년08월21일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01) C07D 493/04 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2011-7030795</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2010년05월21일
심사청구일자 2015년05월21일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2011년12월22일</p> <p>(65) 공개번호 10-2012-0034665</p> <p>(43) 공개일자 2012년04월12일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2010/035783</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2010/135650
국제공개일자 2010년11월25일</p> <p>(30) 우선권주장
61/180,622 2009년05월22일 미국(US)
61/225,092 2009년07월13일 미국(US)</p> <p>(56) 선행기술조사문헌
W02007117494 A1
W02007070514 A1</p> | <p>(73) 특허권자
인사이트 홀딩스 코포레이션
미국 델라웨어주 19803 월밍턴 어거스틴 컷-오프 1801</p> <p>(72) 발명자
로저스 제임즈 디.
미국 펜실베이니아주 19350 란덴버그 힐사이드 레인 2
셰퍼드 스테이시
미국 델라웨어주 19803 월밍턴 씨 잉글리우드 로드 2200
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
장훈</p> |
|---|--|

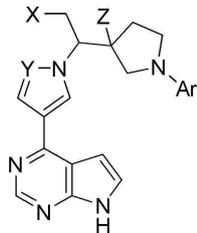
전체 청구항 수 : 총 44 항

심사관 : 김병숙

(54) 발명의 명칭 야누스 키나제 억제제로서 피라졸 - 4 - 일 - 피롤로 [2,3-d] 피리미딘 및 피롤 - 3 - 일 - 피롤로 [2,3-d] 피리미딘의 N - (헤테로)아릴 - 피롤리딘 유도체

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 N-(헤테로)아릴-피롤리딘 유도체에 관한 것이며,



I

예를 들면, 염증 및 자가면역 장애, 뿐만 아니라 암을 포함하는 JAK-관련 질병의 치료에 유용한 이는 JAK 억제제, 예를 들면 선택성 JAK1 억제제이다.

(72) 발명자

아르바니티스 아르지리오스 지.

미국 델라웨어주 19880 윌밍턴 루트 141 앤드 헨리 클레이 로드 엑스페리멘탈 스테이션 - 빌딩 336

왕 하이성

미국 델라웨어주 19707 호케션 호케션 씨클 207

스토레이스 루이스

미국 델라웨어주 19709 미들타운 보헤미아 밀 로드 1409

폴머 베벌리

미국 델라웨어주 19707 호케션 디어그라스 로드 201

사오 리신

미국 델라웨어주 19702 뉴웍 아파트먼트 에이5 골프 뷰 드라이브 22

주 원위

미국 펜실베이니아주 19063 메디아 아벨 플레이스 21

글렌 조셉 피.

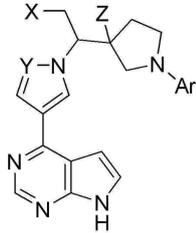
미국 뉴저지주 08061 마운트 로얄 디어 호른 드라이브 103

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물:



I

여기서,

X는 시아노 또는 플루오로이며;

Y는 CH 또는 N이며;

Z는 수소 또는 플루오로이며;

Ar은 다음으로부터 선택되며: 페닐, 티아졸 고리, 피리딘 고리, 피리미딘 고리, 피라진 고리, 벤조[d]옥사졸 고리, 옥사졸로[4,5-c]피리딘 고리, 옥사졸로[5,4-b]피리딘 고리, 옥사졸로[5,4-d]피리미딘 고리, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 고리, 2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘 고리, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘 고리, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘 고리, 퀴나졸린 고리, 퀴놀린 고리, 피롤로[2,3-b]피리딘 고리, 옥사졸로[4,5-b]피리딘 고리, 3-옥소-3,4-디하이드로피라진 고리, 퀴녹살린 고리, 옥사졸로[5,4-d]피리미딘 고리, 티에노[3,2-b]피리딘 고리, 티에노[2,3-c]피리딘 고리, 티오펜 고리, 티아졸로[5,4-d]피리미딘 고리, 티에노[2,3-b]피리딘 고리, 2,3-디하이드로푸로[2,3-b]피리딘 고리, 6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘 고리, 푸로[3,2-c]피리딘 고리, 2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘 고리, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘 고리, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘 고리, 티에노[3,2-c]피리딘 고리, 및 1H-피롤로[3,2-c]피리딘 고리; 이들 각각은 선택적으로 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 독립적으로 선택된 R¹ 그룹에 의해 치환되며;

각각의 R¹은 독립적으로 다음으로부터 선택되며: 할로젠, 시아노, 니트로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, -OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)NR^eR^f, -NR^eR^f, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^eR^f, 및 -NR^cC(=O)R^d; 및

각각의 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, 및 R^f는 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₂₋₇ 헤테로사이클로알킬, 페닐, 및 C₁₋₇ 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 상기 헤테로사이클로알킬 및 상기 헤테로아릴은 질소, 황, 및 산소로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자를 가지며;

선택적으로 치환된 잔기의 각 원자의 원자가가 초과되지 않는 조건임.

청구항 2

제 1 항에 있어서, Y는 N임을 특징으로 하는, 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, Y는 CH임을 특징으로 하는, 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, X는 시아노임을 특징으로 하는, 화합물 또는 이들의 약학적으로

허용가능한 염 또는 N-산화물.

청구항 5

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, X는 플루오로임을 특징으로 하는, 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물.

청구항 6

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, Z는 수소임을 특징으로 하는, 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물.

청구항 7

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, Z는 플루오로임을 특징으로 하는, 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물.

청구항 8

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, Ar은 페닐이며, 이는 선택적으로 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 독립적으로 선택된 R¹ 그룹에 의해 치환됨을 특징으로 하는, 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물.

청구항 9

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, Ar은 페닐, 티아졸 고리, 피리딘 고리, 피리미딘 고리, 피라진 고리, 벤조[d]옥사졸 고리, 옥사졸로[4,5-c]피리딘 고리, 옥사졸로[5,4-b]피리딘 고리, 옥사졸로[5,4-d]피리미딘 고리, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 고리, 2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘 고리, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘 고리, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘 고리, 퀴나졸린 고리, 퀴놀린 고리, 및 퀴녹살린 고리로부터 선택되며; 이들 각각은 선택적으로 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 독립적으로 선택된 R¹ 그룹에 의해 치환됨을 특징으로 하는, 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물.

청구항 10

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, Ar은 페닐, 티아졸 고리, 피리딘 고리, 피리미딘 고리, 피라진 고리, 벤조[d]옥사졸 고리, 옥사졸로[4,5-c]피리딘 고리, 옥사졸로[5,4-b]피리딘 고리, 옥사졸로[5,4-d]피리미딘 고리, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 고리, 2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘 고리, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘 고리, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘 고리, 퀴나졸린 고리, 퀴놀린 고리, 피롤로[2,3-b]피리딘 고리, 옥사졸로[4,5-b]피리딘 고리, 3-옥소-3,4-디하이드로피라진 고리, 및 퀴녹살린 고리로부터 선택되며; 이들 각각은 선택적으로 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 독립적으로 선택된 R¹ 그룹에 의해 치환됨을 특징으로 하는, 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물.

청구항 11

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, Ar은 페닐, 티아졸-2-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피라진-2-일, 벤조[d]옥사졸-2-일, 옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-일, 옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일, 옥사졸로[5,4-d]피리미딘-2-일, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일, 2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, 퀴나졸린-2-일, 퀴놀린-2-일, 및 퀴녹살린-2-일로부터 선택되며; 이들 각각은 선택적으로 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 독립적으로 선택된 R¹ 그룹에 의해 치환됨을 특징으로 하는, 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물.

청구항 12

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, Ar은 페닐, 티아졸-2-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피라진-2-일, 벤조[d]옥사졸-2-일, 옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-일, 옥사졸로

[5,4-b]피리딘-2-일, 옥사졸로[5,4-d]피리미딘-2-일, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일, 2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, 퀴나졸린-2-일, 퀴놀린-2-일, 피롤로[2,3-b]피리딘-6-일, 옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일, 3-옥소-3,4-디하이드로피라진-2-일, 및 퀴녹살린-2-일로부터 선택되며; 이들 각각은 선택적으로 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 독립적으로 선택된 R¹ 그룹에 의해 치환됨을 특징으로 하는, 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물.

청구항 13

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, Ar은 페닐, 티아졸-2-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피라진-2-일, 벤조[d]옥사졸-2-일, 옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-일, 옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일, 옥사졸로[5,4-d]피리미딘-2-일, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일, 2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, 퀴나졸린-2-일, 퀴놀린-2-일, 피롤로[2,3-b]피리딘-6-일, 옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일, 3-옥소-3,4-디하이드로피라진-2-일, 퀴녹살린-2-일, 티아졸-4-일, 티아졸-5-일, 피리미딘-5-일, 티에노[3,2-b]피리딘-5-일, 티에노[2,3-c]피리딘-5-일, 티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 티아졸로[5,4-d]피리미딘-5-일, 티에노[2,3-b]피리딘-6-일, 2,3-디하이드로푸로[2,3-b]피리딘-6-일, 6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일, 푸로[3,2-c]피리딘-6-일, 2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-6-일, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-6-일, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-6-일, 티에노[3,2-c]피리딘-6-일, 및 1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일로부터 선택되며; 이들 각각은 선택적으로 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 독립적으로 선택된 R¹ 그룹에 의해 치환됨을 특징으로 하는, 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물.

청구항 14

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R¹은 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, -OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, 및 -NR^cR^f로부터 독립적으로 선택됨을 특징으로 하는, 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물.

청구항 15

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R¹은 플루오로, 브로모, 클로로, 시아노, 하이드록실, 메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 이소프로필아미노, 디메틸아미노, 메틸티오, 메틸술피닐, 및 메틸술폰닐로부터 독립적으로 선택됨을 특징으로 하는, 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물.

청구항 16

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, 및 R^f는 H, C₁₋₆ 알킬, 및 C₁₋₆ 할로알킬로부터 독립적으로 선택됨을 특징으로 하는, 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물.

청구항 17

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, 및 R^f는 H 및 C₁₋₆ 알킬로부터 독립적으로 선택됨을 특징으로 하는, 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물.

청구항 18

제 1 항에 있어서,
 X는 시아노 또는 플루오로이며;
 Y는 CH 또는 N이며;
 Z는 수소 또는 플루오로이며;
 Ar은 다음으로부터 선택되며: 페닐, 티아졸 고리, 피리딘 고리, 피리미딘 고리, 피라진 고리, 벤조[d]옥사졸 고

리, 옥사졸로[4,5-c]피리딘 고리, 옥사졸로[5,4-b]피리딘 고리, 옥사졸로[5,4-d]피리미딘 고리, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 고리, 2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘 고리, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘 고리, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘 고리, 퀴나졸린 고리, 퀴놀린 고리, 및 퀴녹살린 고리; 이들 각각은 선택적으로 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 독립적으로 선택된 R¹ 그룹에 의해 치환되며;

각각의 R¹은 독립적으로 다음으로부터 선택되며: 할로젠, 시아노, 니트로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, -OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)NR^eR^f, -NR^eR^f, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^eR^f, 및 -NR^cC(=O)R^d; 및

각각의 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, 및 R^f는 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₂₋₇ 헤테로사이클로알킬, 페닐, 및 C₁₋₇ 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 상기 헤테로사이클로알킬 및 상기 헤테로아릴은 질소, 황, 및 산소로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자를 가짐을 특징으로 하는, 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물.

청구항 19

제 1 항에 있어서,

X는 시아노 또는 플루오로이며;

Y는 CH 또는 N이며;

Z는 수소 또는 플루오로이며;

Ar은 다음으로부터 선택되며: 페닐, 티아졸-2-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피라진-2-일, 벤조[d]옥사졸-2-일, 옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-일, 옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일, 옥사졸로[5,4-d]피리미딘-2-일, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일, 2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, 퀴나졸린-2-일, 퀴놀린-2-일, 및 퀴녹살린-2-일; 이들 각각은 선택적으로 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 독립적으로 선택된 R¹ 그룹에 의해 치환되며;

각각의 R¹은 독립적으로 다음으로부터 선택되며: 할로젠, 시아노, 니트로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, -OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, 및 -NR^eR^f; 및

각각의 R^a, R^b, R^c, 및 R^f는 H, C₁₋₆ 알킬, 및 C₁₋₆ 할로알킬로부터 독립적으로 선택됨을 특징으로 하는, 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물.

청구항 20

제 1 항에 있어서,

X는 시아노 또는 플루오로이며;

Y는 CH 또는 N이며;

Z는 수소 또는 플루오로이며;

Ar은 다음으로부터 선택되며: 페닐, 티아졸-2-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피라진-2-일, 벤조[d]옥사졸-2-일, 옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-일, 옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일, 옥사졸로[5,4-d]피리미딘-2-일, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일, 2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, 퀴나졸린-2-일, 피롤로[2,3-b]피리딘-6-일, 옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일, 3-옥소-3,4-디하이드로피라진-2-일, 퀴놀린-2-일, 퀴녹살린-2-일, 티아졸-4-일, 티아졸-5-일, 피리미딘-5-일, 티에노[3,2-b]피리딘-5-일, 티에노[2,3-c]피리딘-5-일, 티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 티아졸로[5,4-d]피리미딘-5-일, 티에노[2,3-b]피리딘-6-일, 2,3-디하이드로푸로[2,3-b]피리딘-6-일, 6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일, 푸로[3,2-c]피리딘-6-일, 2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-6-일, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-6-일, S,S-디옥소-2,3-디하이드

로티에노[3,2-c]피리딘-6-일, 티에노[3,2-c]피리딘-6-일, 및 1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일; 이들 각각은 선택적으로 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 독립적으로 선택된 R¹ 그룹에 의해 치환되며;

각각의 R¹은 독립적으로 다음으로부터 선택되며: 할로젠, 시아노, 니트로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, -OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, 및 -NR^cR^f; 및

각각의 R^a, R^b, R^c, 및 R^f는 H, C₁₋₆ 알킬, 및 C₁₋₆ 할로알킬로부터 독립적으로 선택됨을 특징으로 하는, 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물.

청구항 21

제 1 항에 있어서,

X는 시아노 또는 플루오로이며;

Y는 CH 또는 N이며;

Z는 수소 또는 플루오로이며;

Ar은 다음으로부터 선택되며: 페닐, 티아졸-2-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피라진-2-일, 벤조[d]옥사졸-2-일, 옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-일, 옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일, 옥사졸로[5,4-d]피리미딘-2-일, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일, 2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, 퀴나졸린-2-일, 퀴놀린-2-일, 피롤로[2,3-b]피리딘-6-일, 옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일, 3-옥소-3,4-디하이드로피라진-2-일, 및 퀴녹살린-2-일; 이들 각각은 선택적으로 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 독립적으로 선택된 R¹ 그룹에 의해 치환되며;

각각의 R¹은 플루오로, 브로모, 클로로, 시아노, 하이드록실, 메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 이소프로필아미노, 디메틸아미노, 메틸티오, 메틸술피닐, 및 메틸술폰닐로부터 독립적으로 선택됨을 특징으로 하는, 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물.

청구항 22

제 1 항에 있어서,

X는 시아노 또는 플루오로이며;

Y는 CH 또는 N이며;

Z는 수소 또는 플루오로이며;

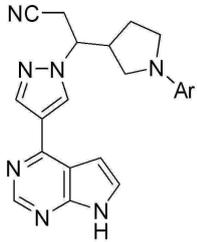
Ar은 다음으로부터 선택되며: 페닐, 티아졸-2-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피라진-2-일, 벤조[d]옥사졸-2-일, 옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-일, 옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일, 옥사졸로[5,4-d]피리미딘-2-일, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일, 2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, 퀴나졸린-2-일, 퀴놀린-2-일, 피롤로[2,3-b]피리딘-6-일, 옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일, 3-옥소-3,4-디하이드로피라진-2-일, 퀴녹살린-2-일, 티아졸-4-일, 티아졸-5-일, 피리미딘-5-일, 티에노[3,2-b]피리딘-5-일, 티에노[2,3-c]피리딘-5-일, 티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 티아졸로[5,4-d]피리미딘-5-일, 티에노[2,3-b]피리딘-6-일, 2,3-디하이드로푸로[2,3-b]피리딘-6-일, 6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일, 푸로[3,2-c]피리딘-6-일, 2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-6-일, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-6-일, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-6-일, 티에노[3,2-c]피리딘-6-일, 및 1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일; 이들 각각은 선택적으로 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 독립적으로 선택된 R¹ 그룹에 의해 치환되며;

각각의 R¹은 플루오로, 브로모, 클로로, 시아노, 하이드록실, 메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 이소프로필아미노, 디메틸아미노, 메틸티오, 메틸술피닐, 및 메틸술폰닐로부터 독립적으로 선택됨을 특징으로 하는, 화합물 또는

는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물.

청구항 23

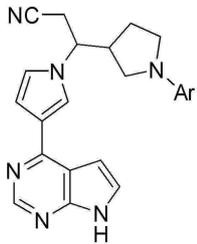
제 1 항 및 제 18 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 Ia를 갖는 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물:



Ia

청구항 24

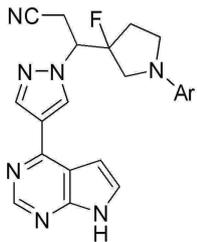
제 1 항 및 제 18 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 Ib를 갖는 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물:



Ib

청구항 25

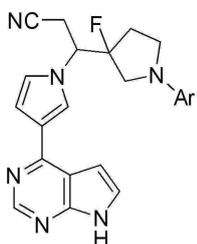
제 1 항 및 제 18 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 Ic를 갖는 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물:



Ic

청구항 26

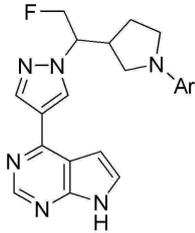
제 1 항 및 제 18 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 Id를 갖는 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물:



Id

청구항 27

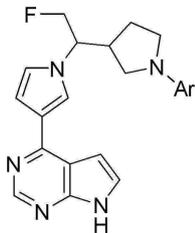
제 1 항 및 제 18 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 Ie를 갖는 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물:



Ie

청구항 28

제 1 항 및 제 18 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 If를 갖는 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물:



If

청구항 29

제 1 항 내지 제 3 항 및 제 18 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Ar은 1, 2, 3, 또는 4개의 독립적으로 선택된 R¹ 그룹으로부터 선택적으로 치환됨을 특징으로 하는, 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물.

청구항 30

제 1 항 내지 제 3 항 및 제 18 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Ar은 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R¹ 그룹으로부터 선택적으로 치환됨을 특징으로 하는, 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물.

청구항 31

제 1 항 내지 제 3 항 및 제 18 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Ar은 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R¹ 그룹으로부터 선택적으로 치환됨을 특징으로 하는, 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물.

청구항 32

제 1 항에 있어서, 상기 화합물은

3-[1-(6-클로로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

3-[1-(6-클로로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

3-[1-(2-클로로피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

3-[1-(4-클로로피리미딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

3-[1-(4-브로모-1,3-티아졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

3-{1-[4-(디메틸아미노)피리미딘-2-일]피롤리딘-3-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

3-{1-[4-(이소프로필아미노)피리미딘-2-일]피롤리딘-3-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

3-[1-(1,3-벤족사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

3-[1-(5-클로로-1,3-벤족사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

3-(1-[1,3]옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-일피롤리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

3-(1-[1,3]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일피롤리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

3-(1-[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일피롤리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

3-[1-(6-메틸[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

3-[1-(6-플루오로[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-3-[1-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)피롤리딘-3-일]프로판니트릴;

3-[1-(7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

3-(1-[1,3]옥사졸로[5,4-d]피리미딘-2-일피롤리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

3-[1-(5-플루오로-1,3-벤족사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

3-[1-(4-플루오로-1,3-벤족사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

3-[1-(7-플루오로-1,3-벤족사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

3-[1-(5,7-디플루오로-1,3-벤족사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

3-{1-[2-(메틸티오)피리미딘-4-일]피롤리딘-3-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-

1-일]프로판니트릴;

3-{1-[2-(메틸술폰닐)피리미딘-4-일]피롤리딘-3-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

3-{1-[2-(메틸술폰닐)피리미딘-4-일]피롤리딘-3-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

3-{1-[6-(메틸술폰닐)피리딘-2-일]피롤리딘-3-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

3-{1-[2-(메틸술폰닐)피리딘-4-일]피롤리딘-3-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

3-[1-(1-옥시도-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

3-[1-(2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

3-[1-(1,1-디옥시도-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

3-(3-플루오로-1-[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

3-(1-[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]프로판니트릴;

3-[1-(1,1-디옥시도-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]-3-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]프로판니트릴;

3-[1-(1-옥시도-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]-3-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]프로판니트릴;

3-[1-(6-클로로-4-메틸-3-옥소-3,4-디하이드로피라진-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

3-[1-(4-메틸-3-옥소-3,4-디하이드로피라진-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

3-클로로-2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)이소니코티노니트릴;

2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)피리딘-3,4-디카르보니트릴;

2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-6-(메틸티오)벤조니트릴;

2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-6-(메틸술폰닐)벤조니트릴;

3-[1-(8-클로로퀴놀린-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

3-[1-(3-하이드록시퀴놀살린-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-

1-일]프로판니트릴;

3-[1-(8-클로로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

3-[1-(6-클로로-1-옥시도피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

3-[1-(8-플루오로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

3-[1-(5-브로모-1,3-티아졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

2-클로로-6-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)벤조니트릴;

3-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)프탈로니트릴;

2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)니코티노니트릴;

3-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)피라진-2-카르보니트릴;

2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)벤조니트릴;

2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-6-메틸벤조니트릴;

2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-6-플루오로벤조니트릴;

2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-6-메톡시벤조니트릴;

2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-6-(트리플루오로메틸)벤조니트릴;

2-브로모-6-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)벤조니트릴;

2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴;

2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)이소프탈로니트릴;

6-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-2,3-디플루오로벤조니트릴;

2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-3,5,6-트리플루오로벤조니트릴;

2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)니코티노니트릴;

3-클로로-5-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)이소니코티노니트릴;

3-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-2,5,6-트리플루오로이소니코티노니트릴;

3-{1-[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피롤리딘-3-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-3-[1-(3,5,6-트리플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]프로판니트릴;

3-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)피리딘-2-카르보니트릴;

2-클로로-6-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)니코티노니트릴;

2-(3-{2-플루오로-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)[1,3]옥사졸로[5, 4-b]피리딘;

2-(3-(1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-플루오로에틸)피롤리딘-1-일)옥사졸로[5, 4-b]피리딘; 및

3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴로부터 선택됨을 특징으로 하는,

화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물.

청구항 33

제 1 항에 있어서, 상기 화합물은

5-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)티에노[2,3-c]피리딘-4-카르보니트릴;

5-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)티에노[3,2-b]피리딘-6-카르보니트릴;

2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-4-하이드록시티오펜-3-카르보니트릴;

4-브로모-2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)티오펜-3-카르보니트릴;

4-클로로-2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)티오펜-3-카르보니트릴;

2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)티오펜-3,4-디카르보니트릴;

2-(3-((1R)-2-플루오로-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)티오펜-3,4-디카르보니트릴;

2-(3-{2-시아노-1-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)티오펜-3,4-디카르보니트릴;

4-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-1,3-티아졸-5-카르보니트릴;

- 5-(3-(2-플루오로-1-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-1,3-티아졸-4-카르보니트릴;
- 4-(3-(1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-시아노에틸}피롤리딘-1-일)피리미딘-5-카르보니트릴;
- 4-(1-(2-플루오로-1-[1-(5-플루오로-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]에틸}-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘;
- 4-(1-(2-플루오로-1-[1-(5-플루오로-1,1-디옥시도-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]에틸}-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘;
- 3-[1-(5-플루오로-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- 3-[1-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- 3-[1-(5,6-디플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- 3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(1-(5-아미노-6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일)프로판니트릴;
- N-(2-(3-(1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-시아노에틸}피롤리딘-1-일)-6-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)포름아마이드;
- 3-{1-[6-(에틸술포닐)-3-플루오로피리딘-2-일]피롤리딘-3-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- 3-[1-(6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- 4-(3-(1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-시아노에틸}피롤리딘-1-일)-6-메톡시피리미딘-5-카르보니트릴;
- 3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(1-(6-(에틸술포닐)-3-플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일)프로판니트릴;
- 2-(3-(1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-시아노에틸}피롤리딘-1-일)-4-메틸니코티노니트릴;
- 3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-3-[1-[1,3]티아졸로[5,4-d]피리미딘-5-일피롤리딘-3-일]프로판니트릴;
- 2-(3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-4-(디플루오로메틸)니코티노니트릴;
- 3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(1-(5-플루오로-2-메톡시피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)프로판니트릴;
- 3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(1-(3-아미노-6-클로로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일)프로판니트릴;
- 6-(3-(1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-시아노에틸}피롤리딘-1-일)-5-플루오로니코티노니트릴;
- 2-(3-(1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-시아노에틸}피롤리딘-1-일)-5-플루오로니코티노니트릴;
- 2-(3-(1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-시아노에틸}피롤리딘-1-일)-5-메틸니코티노니트릴;

4-(3-(1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-시아노에틸)피롤리딘-1-일)-6-(디플루오로메틸)피리미딘-5-카르보니트릴;

2-(3-(1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-시아노에틸)피롤리딘-1-일)-6-(디플루오로메틸)벤조니트릴;

2-(3-(1-(3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일)-2-시아노에틸)피롤리딘-1-일)니코티노니트릴;

3-(3-(1-(3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일)-2-시아노에틸)피롤리딘-1-일)피라진-2-카르보니트릴;

3-(3-{2-플루오로-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)피리딘-2-카르보니트릴;

2-(3-{2-플루오로-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)니코티노니트릴;

4-(1-{1-[1-(1,1-디옥시도-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]-2-플루오로에틸}-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘;

2-(3-(1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-플루오로에틸)피롤리딘-1-일)피리딘-3,4-디카르보니트릴;

3-(3-{2-플루오로-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)프탈로니트릴;

2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-4-아이오도니코티노니트릴;

2-클로로-4-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)니코티노니트릴;

4-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)피리딘-2,3-디카르보니트릴;

3-[1-(2,6-디클로로피리딘-3-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

5-(3-{2-플루오로-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-1,3-티아졸-4-카르보니트릴;

2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-4-(메틸티오)니코티노니트릴;

2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-4-(메틸술포닐)니코티노니트릴;

3-{1-[3,5-디플루오로-6-(메틸티오)피리딘-2-일]피롤리딘-3-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

3-{1-[3,5-디플루오로-6-(메틸술포닐)피리딘-2-일]피롤리딘-3-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

3-(1-{3,5-디플루오로-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)-술포닐]피리딘-2-일}피롤리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

4-[1-(1-{1-[3,5-디플루오로-6-(메틸술포닐)피리딘-2-일]피롤리딘-3-일}-2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일]-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘;

3-{1-[3-플루오로-6-(메틸술포닐)피리딘-2-일]피롤리딘-3-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

3-{1-[2,5-디플루오로-6-(메틸술포닐)피리딘-3-일]피롤리딘-3-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

- 2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-4-(1-플루오로에틸)니코티노니트릴;
- 3-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-6-(디플루오로메틸)피라진-2-카르보니트릴;
- 3-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디플루오로에틸)피라진-2-카르보니트릴;
- 6-브로모-3-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)피라진-2-카르보니트릴;
- 3-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-6-에틸피라진-2-카르보니트릴;
- 3-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-6-메틸피라진-2-카르보니트릴;
- 3-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-6-메틸피라진-2-카르보니트릴;
- 3-플루오로-5-(3-{2-플루오로-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)피리딘-2-카르보니트릴;
- 3-{1-[2-(에틸술폰)피리딘-4-일]피롤리딘-3-일}-3-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]프로판니트릴;
- 5-(3-{2-시아노-1-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-1,3-티아졸-4-카르보니트릴;
- 3-[1-(2-머캅토피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- 4-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-N-메틸피리딘-2-카르복사마이드;
- 4-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-N,N-디메틸피리딘-2-카르복사마이드;
- 4-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-N-페닐피리딘-2-카르복사마이드;
- 3-[1-(2,3-디하이드로푸로[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- 3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-3-(1-티에노[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]프로판니트릴;
- 3-[1-(7,7-디플루오로-6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- 3-[1-(7-플루오로-1,3-벤조사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]프로판니트릴;
- 3-[1-(7-브로모-1,3-벤조사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- 2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-1,3-벤조사졸-7-카르보니트릴;
- 3-[1-(7-하이드록시-1,3-벤조사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

3-[1-(7-메톡시-1,3-벤족사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(1-(7-에톡시벤조[d]옥사졸-2-일)피롤리딘-3-일)프로판니트릴;

3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(1-(7-(디플루오로메톡시)벤조[d]옥사졸-2-일)피롤리딘-3-일)프로판니트릴;

3-[1-(4-하이드록시-1,3-벤족사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

6-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)푸로[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴;

6-(3-{2-시아노-1-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)푸로[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴;

6-(3-{2-시아노-1-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴 1,1-디옥사이드;

6-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴 1,1-디옥사이드;

6-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴;

6-(3-{2-시아노-1-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴;

6-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴;

6-(3-{2-시아노-1-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴;

6-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴; 및

6-((3S)-3-{2-플루오로-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴 1,1-디옥사이드로부터 선택됨을 특징으로 하는,

화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물.

청구항 34

제 1 항에 있어서, 상기 화합물은 6-(3-(1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-시아노에틸)피롤리딘-1-일)-2-클로로-5-플루오로니코티노니트릴임을 특징으로 하는, 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물.

청구항 35

제 32 항 내지 제 34 항 중 어느 한 항에 따르는 화합물의 트리플루오로아세트산 염 및 인산 염으로부터 선택되는 염.

청구항 36

제 1 항에 있어서, 상기 화합물은 3-[1-(6-클로로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴임을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물.

청구항 37

제 1 항에 있어서, 상기 화합물은 (R)-3-[1-(6-클로로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴임을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물.

청구항 38

제 1 항에 있어서, 상기 화합물은 (S)-3-[1-(6-클로로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴임을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물.

청구항 39

2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-5-플루오로-4-(메톡시메틸)니코티노니트릴;

2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-4-(메톡시메틸)니코티노니트릴;

3-{1-[3,5-디플루오로-4-(메톡시메틸)피리딘-2-일]피롤리딘-3-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

3-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-6-(메톡시메틸)피라진-2-카르보니트릴;

3-{1-[6-클로로-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)피리딘-2-일]피롤리딘-3-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

3-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-6-(하이드록시메틸)피라진-2-카르보니트릴;

3-{1-[7-(하이드록시메틸)-1,3-벤즈사졸-2-일]피롤리딘-3-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

4-(3-(1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-시아노에틸)피롤리딘-1-일)피리다진-3-카르보니트릴;

4-(3-(1-(3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일)-2-시아노에틸)피롤리딘-1-일)피리다진-3-카르보니트릴;

4-(3-(1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-플루오로에틸)피롤리딘-1-일)피리다진-3-카르보니트릴;

3-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-6-에틸일피라진-2-카르보니트릴; 및

N-[4-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)피리미딘-2-일]-N,N-디메틸술폰아마이드로부터 선택되는,

화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물.

청구항 40

야누스 키나제-1 (JAK1)을 제 1 항 내지 제 3항, 제 18 항 내지 제 22 항, 제 32 항 내지 제 34 항 및 제 36 항 내지 제 39 항 중 어느 한 항에 따르는 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물과 접촉시키는 것을 포함하는, 야누스 키나제-1 (JAK1)의 활성을 조절하는 시험관 내(in vitro) 방법.

청구항 41

제 40 항에 있어서, 상기 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물은 야누스 키나제-2

(JAK2)보다 야누스 키나제-1 (JAK1)에 대하여 선택성임을 특징으로 하는, JAK1의 활성을 조절하는 시험관 내 방법.

청구항 42

제 1 항 내지 제 3 항, 제 18 항 내지 제 22 항, 제 32 항 내지 제 34 항 및 제 36 항 내지 제 39 항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물의 치료적 효과량을 포함하는, 다발성 경화증, 류머티스성 관절염, 건선 관절염, 소아 관절염, 제1형 당뇨병, 루푸스, 크론병, 중증근무력증, 면역글로불린신병증, 심근염, 아토피성 피부염, 건선, 피부 민감증, 피부 과민반응, 피부 발진, 접촉성 피부염, 알레르기성 접촉 민감증, 전립선암, 신장암, 간장암, 유방암, 폐암, 갑상선암, 카포시 육종, 캐슬만씨병, 췌장암, 림프종, 백혈병, 다발성 골수종, 적혈구증가증 (PV), 특발성 혈소판 증가증 (ET), 골수섬유화증 (MMM), 일차성 골수섬유증 (PMF), 만성 골수성 백혈병 (CML), 만성 골수구성 단구성 백혈병 (CMML), 호산구과다증후군 (HES), 특발성 골수 섬유증 (IMF), 전신성 비만세포병 (SMCD), 골수섬유증, 일차성 골수섬유증 (PMF), 또는 기관 이식 거부를 치료하기 위한 약학 조성물.

청구항 43

제 1 항 내지 제 3 항, 제 18 항 내지 제 22 항, 제 32 항 내지 제 34 항 및 제 36 항 내지 제 39 항 중 어느 한 항에 있어서, 야누스 키나제-1 (JAK1)을 조절하는 방법에서 사용하기 위한 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물.

청구항 44

제 1 항 내지 제 3 항, 제 18 항 내지 제 22 항, 제 32 항 내지 제 34 항 및 제 36 항 내지 제 39 항 중 어느 한 항에 있어서, 다발성 경화증, 류머티스성 관절염, 건선 관절염, 소아 관절염, 제1형 당뇨병, 루푸스, 크론병, 중증근무력증, 면역글로불린신병증, 심근염, 아토피성 피부염, 건선, 피부 민감증, 피부 과민반응, 피부 발진, 접촉성 피부염, 알레르기성 접촉 민감증, 전립선암, 신장암, 간장암, 유방암, 폐암, 갑상선암, 카포시 육종, 캐슬만씨병, 췌장암, 림프종, 백혈병, 다발성 골수종, 적혈구증가증 (PV), 특발성 혈소판 증가증 (ET), 골수섬유화증 (MMM), 일차성 골수섬유증 (PMF), 만성 골수성 백혈병 (CML), 만성 골수구성 단구성 백혈병 (CMML), 호산구과다증후군 (HES), 특발성 골수 섬유증 (IMF), 전신성 비만세포병 (SMCD), 골수섬유증, 일차성 골수섬유증 (PMF), 또는 기관 이식 거부를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물.

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 기술 분야

[0002] 본 발명은 화학식 I의 N-(헤테로)아릴-피롤리딘 유도체, 뿐만 아니라 이들의 조성물 및 사용 방법에 관한 것이며, 이들은 예를 들면 염증 및 자가면역 장애, 뿐만 아니라 암을 포함하는 JAK-관련 질병의 치료에 유용한, 선택적 JAK1 억제제와 같은 JAK 억제제이다.

배경 기술

[0003] 배경

[0004] 단백질 키나제(Protein kinase, PK)는 세포 성장, 생존 및 분열, 기관 형성 및 형태형성, 신혈관형성, 조직 수복 및 재생, 등을 비롯한 다양하고, 중요한 생물학적 과정을 조절하는 효소의 그룹이다. 단백질 키나제는 단백질(또는 기질)의 인산화를 촉매작용시켜 다양한 생물학적 관계에서 기질의 세포 활성을 조절함으로써 자신의 생

리학적 기능을 나타낸다. 정상 조직/기관에서의 기능에 추가하여, 많은 단백질 키나제는 또한 암을 비롯한 인간 질병의 숙주에서 더욱 특별화된 역할을 수행한다. 조절곤란하게 될 때, 단백질 키나제의 서브세트(또한 종양형성 단백질 키나제로 불림)는 종양 형성 및 성장을 야기할 수 있으며, 더욱이 종양 지속 및 발달에 기여할 수 있다. 이와 같이, 종양형성 단백질 키나제는 암 조절 및 약물 개발을 위한 단백질 표적의 가장 크고 가장 매력적인 그룹 중 하나를 나타낸다.

[0005] 야누스 키나제(Janus Kinase, JAK) 패밀리는 면역 반응에 포함된 세포의 증식 및 기능의 시토킨-의존성 조절 역할을 한다. 현재, JAK1 (또한 야누스 키나제(Janus kinase)-1로 공지됨), JAK2 (또한 야누스 키나제(Janus kinase)-2로 공지됨), JAK3 (또한 야누스 키나제(Janus kinase), 백혈구; JAKL; L-JAK 및 야누스 키나제(Janus kinase)-3으로 공지됨) 및 TYK2 (또한 단백질-타이로신 키나제 2로 공지됨)의 4가지 공지된 포유류 JAK 패밀리 멤버가 있다. JAK 단백질은 크기가 120 내지 140 kDa 범위이고 7개의 보존된 JAK 상동(JH) 영역을 포함하며; 이들 중 하나는 기능성 촉매 키나제 영역이며, 나머지는 잠재적으로 조절 기능을 하거나 및/또는 STAT에 대한 결합 부위로 작용하는 유사키나제 영역이다.

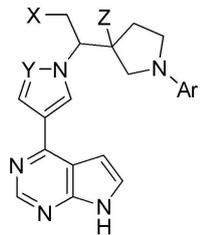
[0006] JAK 키나제 수준에서의 방해 신호 변환(Blocking signal transduction)은 일부만 언급하면 염증 질병, 자가면역 질병, 골수증식성 질병, 및 인간 암에 대한 치료를 개발하는 약속을 갖는다. JAK 키나제의 억제제는 또한 건선, 및 피부 민감과 같은 피부 면역 장애로 고통받는 환자에 대한 치료법적 이익을 갖는 것으로 여겨진다. 따라서, 야누스 키나제 또는 관련된 키나제의 억제제가 광범위하게 추구되고 몇몇 문헌들이 화합물의 효과적인 부류를 보고한다. 예를 들어, 피롤로피리딘 및 피롤로피리미딘을 비롯한 일부 JAK 억제제가 미국 출원 공개 번호 2007/0135461(2006.12.12. 출원)에서 보고된다.

[0007] 따라서, 야누스 키나제와 같은 키나제를 억제하는 신규하고 개선된 시약이 암 및 또 다른 질병을 치료하기 위한 신규하고 더욱 효과적인 약제의 개발을 위하여 계속하여 요구된다. 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법은 이러한 요구 및 또 다른 목적에 직접 관련된다.

발명의 내용

[0008] **개요**

[0009] 본 발명은 특히(inter alia) 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물을 제공한다:



[0010]

[0011] I

[0012] 여기서,

[0013] X는 시아노 또는 할로젠이며;

[0014] Y는 CH 또는 N이며;

[0015] Z는 수소, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 불화 알킬, 또는 플루오로이며;

[0016] Ar은 C₆₋₁₄ 아릴, C₁₋₁₄ 헤테로아릴, C₇₋₁₄ 융합 사이클로알킬아릴, C₆₋₁₄ 융합 헤테로사이클로알킬아릴, C₂₋₁₄ 융합 사이클로알킬헤테로아릴, 또는 C₂₋₁₄ 융합 헤테로사이클로알킬헤테로아릴이며, 이들 각각은 선택적으로 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 독립적으로 선택된 R¹ 그룹에 의해 치환되며;

[0017] 각각의 R¹은 독립적으로 다음으로부터 선택되며: 할로젠, 시아노, 니트로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₄ 사이클로알킬, C₃₋₁₄ 사이클로알킬-C₁₋₄-알킬, C₂₋₁₄ 헤테로사이클로알킬, C₂₋₁₄ 헤테로사이클로알킬

-C₁₋₄-알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₆₋₁₄ 아릴-C₁₋₄-알킬, C₁₋₁₃ 헤테로아릴, C₁₋₁₃ 헤테로아릴-C₁₋₄-알킬, -OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)NR^cR^f, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^f, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^cR^f, -NR^cR^f, -NR^cC(=O)R^d, -NR^cC(=O)OR^d, -NR^cC(=O)NR^d, -NR^cS(=O)₂R^d, 및 -NR^bS(=O)₂NR^cR^f; 상기 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, 및 C₂₋₆ 알키닐은 각각 선택적으로 1, 2, 3, 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^{1a} 그룹에 의해 치환되며; 그리고 상기 C₃₋₁₄ 사이클로알킬, C₃₋₁₄ 사이클로알킬-C₁₋₄-알킬, C₂₋₁₄ 헤테로사이클로알킬, C₂₋₁₄ 헤테로사이클로알킬-C₁₋₄-알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₆₋₁₄ 아릴-C₁₋₄-알킬, C₁₋₁₃ 헤테로아릴, 및 C₁₋₁₃ 헤테로아릴-C₁₋₄-알킬은 각각 선택적으로 1, 2, 3, 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^{2a} 그룹에 의해 치환되며;

[0018] 각각의 R^{1a}는 독립적으로 다음으로부터 선택되며: 할로젠, 시아노, 니트로, 하이드록실, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알콕시, C₁₋₄ 알킬티오, C₁₋₄ 알킬술피닐, C₁₋₄ 알킬술포닐, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노, 디-C₁₋₄-알킬아미노, C₁₋₄ 알킬카르보닐, 카르복시, C₁₋₄ 알콕시카르보닐, C₁₋₄-알킬카르보닐아미노, 디-C₁₋₄-알킬카르보닐아미노, C₁₋₄-알콕시카르보닐아미노, C₁₋₄-알콕시카르보닐-(C₁₋₄ 알킬)아미노, 카르바밀, C₁₋₄ 알킬카르바밀, 및 디-C₁₋₄-알킬카르바밀;

[0019] 각각의 R^{2a}는 독립적으로 다음으로부터 선택되며: 할로젠, 시아노, 니트로, 하이드록실, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알콕시, C₁₋₄ 알킬티오, C₁₋₄ 알킬술피닐, C₁₋₄ 알킬술포닐, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노, 디-C₁₋₄-알킬아미노, C₁₋₄ 알킬카르보닐, 카르복시, C₁₋₄ 알콕시카르보닐, C₁₋₄-알킬카르보닐아미노, 디-C₁₋₄-알킬카르보닐아미노, C₁₋₄-알콕시카르보닐아미노, C₁₋₄-알콕시카르보닐-(C₁₋₄ 알킬)아미노, 카르바밀, C₁₋₄ 알킬카르바밀, 및 디-C₁₋₄-알킬카르바밀;

[0020] 각각의 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, 및 R^f는 독립적으로 다음으로부터 선택되며: H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₄-알킬, C₂₋₇ 헤테로사이클로알킬, C₂₋₇ 헤테로사이클로알킬-C₁₋₄-알킬, 페닐, 페닐-C₁₋₄-알킬, C₁₋₇ 헤테로아릴, 및 C₁₋₇ 헤테로아릴-C₁₋₄-알킬; 여기서 상기 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, 및 C₂₋₆ 알키닐은 각각 선택적으로 1, 2, 3, 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^x 그룹에 의해 치환되며; 그리고 상기 C₃₋₇ 사이클로알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₄-알킬, C₂₋₇ 헤테로사이클로알킬, C₂₋₇ 헤테로사이클로알킬-C₁₋₄-알킬, 페닐, 페닐-C₁₋₄-알킬, C₁₋₇ 헤테로아릴, 및 C₁₋₇ 헤테로아릴-C₁₋₄-알킬은 각각 선택적으로 1, 2, 3, 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^y 그룹에 의해 치환되며;

[0021] 또는 R^c 및 R^d 중 어느 하나가 여기에 부착되는 잔기와 함께 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성할 수 있으며, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬 고리는 다음으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 또는 4개의 그룹에 의해 선택적으로 치환되며: 하이드록실, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알콕시, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노, 및 디-C₁₋₄-알킬아미노;

[0022] 또는 R^e 및 R^f 중 어느 하나는 여기에 부착되는 질소 원자와 함께 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 고리 또는 헤테로아릴 고리를 형성할 수 있으며, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴 고리는 다음으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 또는 4개의 그룹에 의해 선택적으로 치환되며: 하이드록실, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알콕시, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노, 및 디-C₁₋₄-알킬아미노;

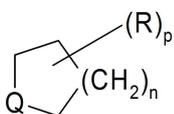
[0023] 각각의 R^x는 독립적으로 다음으로부터 선택되며: 하이드록실, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알콕시, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노, 및 디-C₁₋₄-알킬아미노; 및

[0024] 각각의 R^y는 독립적으로 다음으로부터 선택되며: 하이드록실, 할로젠, 시아노, 니트로, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알콕시, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노, 및 디-C₁₋₄-알킬아미노;

- [0025] 선택적으로 치환된 잔기의 각 원자의 원자가가 초과되지 않는 조건이다.
- [0026] 본 발명은 본 명세서에 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 또한 제공한다.
- [0027] 본 발명은 JAK1을 본 명세서에 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물과 접촉시키는 단계를 포함하는, JAK1의 활성을 조절하는 방법을 또한 제공한다.
- [0028] 본 발명 치료가 필요한 환자의 자가면역 질병, 암, 골수증식성 장애, 염증 질병, 기관 이식 거부 치료 방법을 또한 제공하며, 상기 치료 방법은 본 명세서에 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물의 치료적 효과량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0029] 본 발명은 또한 자가면역 질병, 암, 골수증식성 장애, 염증 질병, 또는 기관 이식 거부의 치료 방법에서의 사용을 위한 본 명세서에 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물을 제공한다.
- [0030] 본 발명은 또한 JAK1을 조절하는 방법에서의 사용을 위한 본 명세서에 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물을 제공한다.
- [0031] 본 발명은 또한 JAK1을 조절하는 방법에서의 사용을 위한 의약의 제조를 위한 본 명세서에 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물의 용도를 제공한다.
- [0032] 본 출원은 미국 가특허출원 제61/180,622호(2009.05.22. 출원) 및 제61/225,092호(2009.07.13. 출원)의 이익을 주장하며, 이들은 모두 그 전체가 참고문헌으로 수록된다.
- [0033] 본 발명의 하나 또는 그 이상의 구체예의 상세사항은 첨부된 도면 및 이하의 설명에 제시된다. 본 발명의 또 다른 특징, 목적 및 장점은 설명 및 도면, 그리고 청구항으로부터 명백해 질 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0034] **상세한 설명**
- [0035] 본 명세서의 여러 부분에서, 본 발명의 화합물의 치환기가 그룹 또는 범위로서 기재된다. 본 발명은 이러한 그룹 및 범위의 구성원의 각각 그리고 모든 개별적인 서브컴비네이션을 포함하는 것임이 구체적으로 의도된다. 예를 들어, 용어 "C₁₋₆ 알킬"은 메틸, 에틸, C₃ 알킬, C₄ 알킬, C₅ 알킬, 및 C₆ 알킬을 개별적으로 개시하는 것으로 구체적으로 의도된다.
- [0036] 또한 본 발명의 화합물은 안정한 것으로 의도된다. 본 명세서에 사용된 "안정한"은 반응 혼합물로부터 유용한 순도 등급으로 충분히 분리 존속할 수 있으며, 바람직하게는 효과적인 치료제로 제제화될 수 있는 화합물을 의미한다.
- [0037] 명확성을 위하여 개별적인 구체 예의 문맥에 기재된, 발명의 특정한 특징들은 또한 단일 구체 예에서 조합되어 제공될 수 있음이 이해되어야 한다. 이와 반대로, 간결함을 위하여 단일 구체 예의 문맥에 기재된 발명의 다양한 특징들은 개별적으로 또는 임의의 적절한 서브컴비네이션으로 제공될 수 있다.
- [0038] 용어 "n-원(n-membered)"(여기서 n은 정수임)은 전형적으로 잔기(moiety)에서 고리-형성 원자의 수를 나타내는데 여기서 고리-형성 원자의 수는 n이다. 예를 들어, 피페리딘일은 6-원 헤테로사이클로알킬 고리의 예이며 1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌은 10-원 사이클로알킬 그룹의 예이다.
- [0039] 변수가 하나 이상인 본 발명의 화합물에 대하여, 각각의 변수는 상기 변수를 정의하는 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 서로 다른 잔기일 수 있다. 예를 들어, 동시에 동일 화합물에서 제시되는 두 개의 R 그룹을 갖는 구조가 기재되는 경우, 두 개의 R은 R에 대하여 정의된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 서로 다른 잔기를 나타낼 수 있다. 또 다른 예에서, 선택적인 다중 치환기가 다음과 같이 지정될 때:



- [0040]
- [0041] 치환기 R은 고리에서 p숫자만큼 있을 수 있으며, 각각의 경우 R은 서로 다른 잔기일 수 있다고 이해된다.

- [0042] 각 R 그룹은 하나 또는 둘 모두의 $(CH_2)_n$ 수소 원자를 비롯하여, 고리 원자에 부착된 임의의 수소 원자를 대체할 수도 있다고 이해된다. 또한, 상기 예에서, 예를 들어 Q가 CH_2 , NH, 등과 같이, 변수 Q가 수소를 포함하는 것으로 정의된다면, 상기 예의 R과 같은 부동 치환기는 Q변수의 수소뿐만 아니라 고리의 임의의 또 다른 불가변 성분의 수소를 대체할 수 있다.
- [0043] 변수가 하나 이상인 본 발명의 화합물에 대하여, 각 변수는 상기 변수를 정의하는 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 서로 다른 잔기일 수 있다. 예를 들어, 동시에 동일 화합물에서 제시되는 두 개의 R 그룹을 갖는 구조가 기재되는 경우, 두 개의 R은 R에 대하여 정의된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 서로 다른 잔기를 나타낼 수 있다.
- [0044] 본 명세서에서 사용되듯이, 구절 "선택적으로 치환된"은 비치환 또는 치환됨을 의미한다. 본 명세서에서 사용되듯이, 용어 "치환(된)"은 수소 원자가 제거되어 치환기로 대체됨을 의미한다. 본 명세서에서 사용되듯이, 구절 "옥소로 치환된"은 두 개의 수소 원자가 탄소 원자로부터 제거되고 이중 결합으로 탄소 원자와 결합하는 산소에 의해 대체됨을 의미한다. 지정된 원자에서의 치환은 원자가에 의해 제한됨이 이해된다.
- [0045] 본 명세서에서 사용되듯이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는 용어 " C_{n-m} 알킬"은 n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는, 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 포화 탄화수소 그룹을 의미한다. 일부 구체 예에서, 알킬 그룹은 1 내지 12, 1 내지 8, 1 내지 6, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유한다. 알킬 잔기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, 이소부틸, sec-부틸, 2-메틸-1-부틸, n-펜틸, 3-펜틸, n-헥실, 1,2,2-트리메틸프로필, n-헵틸, n-옥틸, 등과 같은 화학 그룹을 포함하며, 여기에 제한되는 것은 아니다.
- [0046] 본 명세서에서 사용되듯이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는 용어 " C_{n-m} 알킬렌"은 n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는 2가 알킬 연결 그룹을 의미한다. 일부 구체 예에서, 알킬렌 잔기는 2 내지 6, 또는 2 내지 4개의 탄소 원자를 함유한다. 알킬렌 그룹의 예는 에탄-1,2-디일, 프로판-1,3-디일, 프로판-1,2-디일, 부탄-1,4-디일, 부탄-1,3-디일, 부탄-1,2-디일, 2-메틸-프로판-1,3-디일, 등을 포함하며, 여기에 제한되는 것은 아니다.
- [0047] 본 명세서에서 사용되듯이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는 " C_{n-m} 알케닐"은 n 내지 m개의 탄소 원자를 가지며 하나 또는 그 이상의 이중 탄소-탄소 결합을 갖는 알킬 그룹을 의미한다. 일부 구체 예에서, 알케닐 잔기는 2 내지 6, 또는 2 내지 4개의 탄소 원자를 함유한다. 알케닐 그룹의 예는 에틸, n-프로펜일, 이소프로펜일, n-부텐일, sec-부텐일, 등을 포함하며, 여기에 제한되는 것은 아니다.
- [0048] 본 명세서에서 사용되듯이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는 " C_{n-m} 알케닐렌"은 2가 알케닐 그룹을 의미한다. 일부 구체 예에서, 알케닐렌 잔기는 2 내지 6, 또는 2 내지 4개의 탄소 원자를 함유한다.
- [0049] 본 명세서에서 사용되듯이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는 " C_{n-m} 알킬닐"은 n 내지 m개의 탄소 원자를 가지며 하나 또는 그 이상의 삼중 탄소-탄소 결합을 갖는 알킬 그룹을 의미한다. 알킬닐 그룹의 예는 에틸, 프로판-1-일, 프로판-2-일, 등을 포함하며, 여기에 제한되는 것은 아니다. 일부 구체 예에서, 알킬닐 잔기는 2 내지 6 또는 2 내지 4개의 탄소 원자를 함유한다.
- [0050] 본 명세서에서 사용되듯이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는 " C_{n-m} 알킬닐렌"은 2가 알킬닐 그룹을 의미한다. 일부 구체 예에서, 알킬닐렌 잔기는 2 내지 6, 또는 2 내지 4개의 탄소 원자를 함유한다.
- [0051] 본 명세서에서 사용되듯이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는 용어 " C_{n-m} 알콕시"는 화학식 -O-알킬의 그룹을 의미하며, 여기서 알킬 그룹은 n 내지 m개의 탄소 원자를 가진다. 알콕시 그룹의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시(예를 들면, n-프로폭시 및 이소프로폭시), t-부톡시, 등을 포함한다. 일부 구체 예에서, 알킬 그룹은 1 내지 6 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 가진다.
- [0052] 본 명세서에서 사용되듯이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는 용어 "카르복시"는 화학식 $-C(=O)OH$ 의 그룹을 의미한다.
- [0053] 본 명세서에서 사용되듯이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는 용어 " C_{n-m} -알콕시카르보닐- $(C_{n-m}$ 알킬)아미노"는 화학식 $-N(알킬)-C(=O)O(알킬)$ 의 그룹을 의미하며, 여기서 각 알킬은 독립적으로 n 내지 m개의 탄소 원자를 가진다.
- [0054] 본 명세서에서 사용되듯이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는 용어 " C_{n-m} -알콕시카르보닐아미노"는

화학식 -NH-C(=O)O (알킬)의 그룹을 의미하며, 여기서 알킬은 n 내지 m 개의 탄소 원자를 가진다.

- [0055] 본 명세서에서 사용되듯이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는 용어 " C_{n-m} 알콕시카르보닐"은 화학식 -C(=O)O -알킬의 그룹을 의미하며, 여기서 알킬 그룹은 n 내지 m 개의 탄소 원자를 가진다. 일부 구체 예에서, 알킬 그룹은 1 내지 6 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 가진다.
- [0056] 본 명세서에서 사용되듯이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는 용어 " C_{n-m} 알킬카르보닐"은 화학식 -C(=O) -알킬의 그룹을 의미하며, 여기서 알킬 그룹은 n 내지 m 개의 탄소 원자를 가진다. 일부 구체 예에서, 알킬 그룹은 1 내지 6 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 가진다.
- [0057] 본 명세서에서 사용되듯이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는 용어 " C_{n-m} -알킬카르보닐아미노"는 화학식 -NHC(=O) -알킬의 그룹을 의미하며, 여기서 알킬 그룹은 n 내지 m 개의 탄소 원자를 가진다. 일부 구체 예에서, 알킬 그룹은 1 내지 6 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 가진다.
- [0058] 본 명세서에서 사용되듯이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는 용어 "디- C_{n-m} -알킬카르보닐아미노"는 화학식 -N(알킬)C(=O) -알킬의 그룹을 의미하며, 여기서 각 알킬 그룹은 독립적으로 n 내지 m 개의 탄소 원자를 가진다. 일부 구체 예에서, 각 알킬 그룹은 독립적으로 1 내지 6 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 가진다.
- [0059] 본 명세서에서 사용되듯이, 용어 "아미노"는 화학식 -NH_2 의 그룹을 의미한다.
- [0060] 본 명세서에서 사용되듯이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는 용어 " C_{n-m} 알킬아미노"는 화학식 -NH (알킬)의 그룹을 의미하며, 여기서 알킬 그룹은 n 내지 m 개의 탄소 원자를 가진다.
- [0061] 본 명세서에서 사용되듯이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는 용어 "디- C_{n-m} -알킬아미노"는 화학식 -N(알킬)_2 의 그룹을 의미하며, 여기서 각 알킬 그룹은 각각 독립적으로 n 내지 m 개의 탄소 원자를 가진다. 일부 구체 예에서, 각 알킬 그룹은 독립적으로 1 내지 6 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 가진다.
- [0062] 본 명세서에서 사용되듯이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는 용어 "카르바밀"은 화학식 -C(=O)NH_2 의 그룹을 의한다.
- [0063] 본 명세서에서 사용되듯이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는 용어 " C_{n-m} 알킬카르바밀"은 화학식 -C(=O)-NH (알킬)의 그룹을 의미하며, 여기서 알킬 그룹은 n 내지 m 개의 탄소 원자를 가진다. 일부 구체 예에서, 알킬 그룹은 1 내지 6 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 가진다.
- [0064] 본 명세서에서 사용되듯이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는 용어 "디- C_{n-m} -알킬카르바밀"은 화학식 -C(=O)-N(알킬)_2 의 그룹을 의미하며, 여기서 각 알킬 그룹은 독립적으로 n 내지 m 개의 탄소 원자를 가진다. 일부 구체 예에서, 각 알킬 그룹은 독립적으로 1 내지 6 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 가진다.
- [0065] 본 명세서에서 사용되듯이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는 용어 " C_{n-m} -알킬티오"는 화학식 -S -알킬의 그룹을 의미하며, 여기서 알킬은 n 내지 m 개의 탄소 원자를 가진다. 일부 구체 예에서, 알킬 그룹은 1 내지 6 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 가진다.
- [0066] 본 명세서에서 사용되듯이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는 용어 " C_{n-m} -알킬술폰닐"은 화학식 -S(=O) -알킬의 그룹을 의미하며, 여기서 알킬은 n 내지 m 개의 탄소 원자를 가진다. 일부 구체 예에서, 알킬 그룹은 1 내지 6 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 가진다.
- [0067] 본 명세서에서 사용되듯이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는 용어 " C_{n-m} -알킬술폰닐"은 화학식 -S(=O)_2 -알킬의 그룹을 의미하며, 여기서 알킬은 n 내지 m 개의 탄소 원자를 가진다. 일부 구체 예에서, 알킬 그룹은 1 내지 6 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 가진다.
- [0068] 본 명세서에서 사용되듯이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는 용어 "카르보닐"은 -C(=O)- 그룹을 의미하는데, 이는 이중 결합으로 산소 원자에 추가로 결합된 2가(divalent)인 하나의 탄소 잔기다.
- [0069] 본 명세서에서 사용되듯이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는 용어 "시아노"는 화학식 -CN 의 그룹을 의미하는데, 여기서 탄소 및 질소 원자는 삼중 결합으로 결합한다.

- [0070] 본 명세서에서 사용되듯이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는 용어 "할로" 및 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모, 및 아이오도를 의미한다.
- [0071] 본 명세서에서 사용되듯이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는 " C_{n-m} 할로알콕시"는 화학식 -O-할로알킬의 그룹을 의미하며, 여기서 할로알킬 그룹은 n 내지 m 개의 탄소 원자를 가진다. 일부 구체 예에서, 알킬 그룹은 1 내지 6 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 가진다. 예시적인 할로알콕시 그룹은 -OCF₃이다.
- [0072] 본 명세서에서 사용되듯이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는 용어 " C_{n-m} 할로알킬"은 n 내지 m 개의 탄소 원자 및 하나의 할로겐 원자 내지 동일하거나 서로 다를 수 있는 $2x+1$ 개의 할로겐 원자를 갖는 알킬 그룹을 의미하며, 여기서 " x "는 알킬 그룹 내 탄소 원자의 수이다. 일부 구체 예에서, 할로겐 원자는 플루오로 원자이다. 일부 구체 예에서, 알킬 그룹은 1 내지 6 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 가진다. 할로알킬 그룹의 예는 -CF₃이다.
- [0073] 본 명세서에서 사용되듯이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는 용어 " C_{n-m} 불화 알킬"은 C_{n-m} 할로알킬을 의미하며 여기서 할로겐 원자는 불소로부터 선택된다. 일부 구체 예에서, 불화 C_{n-m} 할로알킬은 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 또는 트리플루오로메틸이다.
- [0074] 본 명세서에서 사용되듯이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는 용어 " C_{n-m} 사이클로알킬"은 비-방향족 사이클릭 탄화수소 잔기를 의미하며, 이는 선택적으로 고리 구조의 일부로서 하나 또는 그 이상의 알케닐렌 그룹을 함유할 수 있으며, n 내지 m 개의 고리 구성원(ring member) 탄소 원자를 가질 수 있다. 사이클로알킬 그룹은 모노- 또는 폴리사이클릭 (예를 들면, 2, 3, 또는 4개의 융합된, 다리걸친, 또는 스파이로 고리를 가짐) 고리 시스템을 가질 수 있다. 또한 사이클로알킬의 정의에 사이클로알킬 고리에 융합된(즉, 공유하는 결합을 갖는) 하나 또는 그 이상의 방향족 고리를 갖는 잔기, 예를 들면 사이클로펜탄, 사이클로헥센, 사이클로헥산, 등의 벤조 유도체가 포함된다. 용어 "사이클로알킬"은 또한 교두보(bridgehead) 사이클로알킬 그룹 및 스파이로사이클로알킬 그룹을 포함한다. 본 명세서에서 사용되듯이, "교두보(bridgehead) 사이클로알킬 그룹"은 최소 하나의 교두보 탄소를 함유하는 비-방향족 사이클릭 탄화수소 잔기, 예를 들면 아다만탄-1-일을 의미한다. 본 명세서에서 사용되듯이, "스파이로사이클로알킬 그룹"은 단일 탄소 원자에서 융합된 최소 두 개의 고리를 함유하는 비-방향족 탄화수소 잔기, 예를 들면 스파이로[2.5]옥탄 등을 의미한다. 일부 구체 예에서, 사이클로알킬 그룹은 3 내지 14개의 고리 구성원, 3 내지 10개의 고리 구성원, 또는 3 내지 7개의 고리 구성원을 가진다. 일부 구체 예에서, 사이클로알킬 그룹은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭이다. 일부 구체 예에서, 사이클로알킬 그룹은 모노사이클릭이다. 일부 구체 예에서, 사이클로알킬 그룹은 C₃₋₇ 모노사이클릭 사이클로알킬 그룹이다. 사이클로알킬 그룹의 하나 또는 그 이상의 고리-형성 탄소 원자는 산화되어 카르보닐 연결을 형성할 수 있다. 예시적인 사이클로알킬 그룹은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥틸, 사이클로펜텐일, 사이클로헥센일, 사이클로헥사디엔일, 사이클로헥타트리엔일, 노르본일, 노르핀일, 노르칸일, 아다만틸, 등을 포함한다. 일부 구체 예에서, 사이클로알킬 그룹은 아다만탄-1-일이다.
- [0075] 본 명세서에서 사용되듯이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는 용어 " C_{n-m} 사이클로알킬-C_{o-p} 알킬"은 화학식 -알킬렌-사이클로알킬의 그룹을 의미하며, 여기서 사이클로알킬 부분은 n 내지 m 개의 탄소 원자를 가지며 알킬렌 부분은 o 내지 p 개의 탄소 원자를 가진다. 일부 구체 예에서, 알킬렌 부분은 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2, 또는 1개의 탄소 원자를 가진다. 일부 구체 예에서, 알킬렌 부분은 메틸렌이다. 일부 구체 예에서, 사이클로알킬 부분은 3 내지 14개의 고리 구성원, 3 내지 10개의 고리 구성원, 또는 3 내지 7개의 고리 구성원을 가진다. 일부 구체 예에서, 사이클로알킬 그룹은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭이다. 일부 구체 예에서, 사이클로알킬 부분은 모노사이클릭이다. 일부 구체 예에서, 사이클로알킬 부분은 C₃₋₇ 모노사이클릭 사이클로알킬 그룹이다.
- [0076] 본 명세서에서 사용되듯이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는 용어 " C_{n-m} 헤테로사이클로알킬", " C_{n-m} 헤테로사이클로알킬 고리", 또는 " C_{n-m} 헤테로사이클로알킬 그룹"은 비-방향족 고리 또는 고리 시스템을 의미하며, 이는 선택적으로 고리 구조의 일부분으로서 하나 또는 그 이상의 알케닐렌 그룹을 함유할 수 있으며, 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택되는 최소 하나의 헤테로원자 고리 구성원을 가지며, n 내지 m 개의 고리 구성원 탄소 원자를 가진다. 헤테로사이클로알킬 그룹은 모노- 또는 폴리사이클릭 (예를 들면, 2, 3 또는 4개의 융합된, 다리걸친, 또는 스파이로 고리를 가짐) 고리 시스템을 포함할 수 있다. 일부 구체 예에서, 헤테로사이클

로알킬 그룹은 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 그룹이다. 또한 헤테로사이클로알킬의 정의에는 비-방향족 고리에 융합된(즉, 공유하는 결합을 가짐) 하나 또는 그 이상의 방향족 고리를 갖는 잔기, 예를 들면 1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린 등이 포함된다. 헤테로사이클로알킬 그룹은 또한 교두보 헤테로사이클로알킬 그룹 및 스피로헤테로사이클로알킬 그룹을 포함할 수 있다. 본 명세서에서 사용되듯이, "교두보 헤테로사이클로알킬 그룹"은 예를 들면 아자다만탄-1-일 등과 같은 최소 하나의 교두보 원자를 함유하는 헤테로사이클로알킬 잔기를 의미한다. 본 명세서에서 사용되듯이, "스피로헤테로사이클로알킬 그룹"은 예를 들면 [1,4-디옥사-8-아자-스피로[4.5]데칸-N-일] 등과 같은, 단일 탄소에서 융합된 최소 두 개의 고리를 함유하는 헤테로사이클로알킬 잔기를 의미한다. 일부 구체 예에서, 헤테로사이클로알킬 그룹은 3 내지 20개의 고리-형성 원자, 3 내지 10개의 고리-형성 원자, 또는 약 3 내지 8개의 고리 형성 원자를 가진다. 헤테로사이클로알킬 그룹의 고리 내 탄소 원자 또는 헤테로원자는 산화되어 카르보닐, 또는 술포닐 그룹(또는 또 다른 산화된 연결기)을 형성할 수 있거나 또는 질소 원자가 4차화될 수 있다. 일부 구체 예에서, 헤테로사이클로알킬 부분은 C₂₋₇ 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬 그룹이다.

[0077] 본 명세서에서 사용되듯이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는 용어 "C_{n-m} 헤테로사이클로알킬-C_{o-p} 알킬"은 화학식 -알킬렌-헤테로사이클로알킬의 그룹을 의미하며, 여기서 헤테로사이클로알킬 부분은 n 내지 m개의 탄소 원자를 가지며 알킬렌 부분은 o 내지 p개의 탄소 원자를 가진다. 일부 구체 예에서, 알킬렌 부분은 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2, 또는 1개의 탄소 원자를 가진다. 일부 구체 예에서, 알킬렌 부분은 메틸렌이다. 일부 구체 예에서, 헤테로사이클로알킬 부분은 3 내지 14개의 고리 구성원, 3 내지 10개의 고리 구성원, 또는 3 내지 7개의 고리 구성원을 가진다. 일부 구체 예에서, 헤테로사이클로알킬 그룹은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭이다. 일부 구체 예에서, 헤테로사이클로알킬 부분은 모노사이클릭이다. 일부 구체 예에서, 헤테로사이클로알킬 부분은 C₂₋₇ 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬 그룹이다.

[0078] 본 명세서에서 사용되듯이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는 용어 "C_{n-m} 아릴"은 n 내지 m개의 고리 구성원 탄소 원자를 갖는 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 (예를 들면, 2, 3 또는 4개의 융합된 고리를 각짐) 방향족 탄화수소 잔기를 의미하며, 비제한적 예로서 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 안트라센일, 펜안트렌일, 등이 있다. 일부 구체 예에서, 아릴 그룹은 6 내지 14개의 탄소 원자, 약 6 내지 10개의 탄소 원자, 또는 약 6개의 탄소 원자를 가진다. 일부 구체 예에서, 아릴 그룹은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 그룹이다.

[0079] 본 명세서에서 사용되듯이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는 용어 "C_{n-m} 아릴-C_{o-p}-알킬"은 화학식 -알킬렌-아릴의 그룹을 의미하며, 여기서 아릴 부분은 n 내지 m개의 고리 구성원 탄소 원자를 가지며 알킬렌 부분은 o 내지 p개의 탄소 원자를 가진다. 일부 구체 예에서, 알킬렌 부분은 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2, 또는 1개의 탄소 원자를 가진다. 일부 구체 예에서, 알킬렌 부분은 메틸렌이다. 일부 구체 예에서, 아릴 부분은 페닐이다. 일부 구체 예에서, 아릴 그룹은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 그룹이다. 일부 구체 예에서, 아릴알킬 그룹은 벤질이다.

[0080] 본 명세서에서 사용되듯이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는 용어 "C_{n-m} 헤테로아릴", "C_{n-m} 헤테로아릴 고리", 또는 "C_{n-m} 헤테로아릴 그룹"은 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택되는 하나 또는 그 이상의 헤테로원자 고리 구성원을 가지며 n 내지 m개의 고리 구성원 탄소 원자를 갖는 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 (예를 들면, 2, 3 또는 4개의 융합된 고리를 가짐) 방향족 탄화수소 잔기를 의미한다. 일부 구체 예에서, 헤테로아릴 그룹은 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 그룹이다. 예시적인 헤테로아릴 그룹은 피롤일, 아졸일, 옥사졸일, 티아졸일, 이미다졸일, 푸릴, 티엔일, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 인돌일, 벤조티엔일, 벤조푸란일, 벤지스옥사졸일, 이미다조[1,2-b]티아졸일 등을 포함하며, 여기에 제한되는 것은 아니다. 헤테로아릴 그룹의 고리 내 탄소 원자 또는 헤테로원자는 산화되어 카르보닐, 또는 술포닐 그룹(또는 또 다른 산화된 연결기)을 형성할 수 있거나 질소 원자가 4차화될 수 있으며, 이 경우 고리의 방향족 성질은 보존된다. 일부 구체 예에서, 헤테로아릴 그룹은 5 내지 10개의 탄소 원자를 가진다.

[0081] 본 명세서에서 사용되듯이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는 용어 "C_{n-m} 헤테로아릴-C_{o-p}-알킬"은 화학식 -알킬렌-헤테로아릴의 그룹을 의미하며, 여기서 헤테로아릴 부분은 n 내지 m개의 고리 구성원 탄소 원자를 가지며 알킬렌 부분은 o 내지 p개의 탄소 원자를 가진다. 일부 구체 예에서, 알킬렌 부분은 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2, 또는 1개의 탄소 원자를 가진다. 일부 구체 예에서, 알킬렌 부분은 메틸렌이다. 일부 구체 예에서, 헤테로아릴 부분은 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자를 갖

는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 그룹이다. 일부 구체 예에서, 헤테로아릴 부분은 5 내지 10개의 탄소 원자를 가진다.

- [0082] 본 명세서에서 사용되듯이, 용어 " C_{n-m} 융합 헤테로사이클로알킬헤테로아릴"은 헤테로사이클로알킬 그룹에 융합된 헤테로아릴 그룹을 가지는 잔기를 의미하며, 상기 잔기 내에 n 내지 m 개의 고리 구성원 탄소 원자를 가지며, 상기 잔기는 헤테로아릴 그룹을 통하여 화학식 I의 피롤리딘 고리의 질소 원자에 부착된다. 일부 구체 예에서, C_{n-m} 융합 헤테로사이클로알킬헤테로아릴은 2-14, 3-14, 4-14, 5-14, 5-12, 5-10, 또는 6-9개의 탄소 원자를 가진다. 일부 구체 예에서, C_{n-m} 융합 헤테로사이클로알킬헤테로아릴은 2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, 2,3-디하이드로푸로[2,3-b]피리딘-6-일, 2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-6-일, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-6-일, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-6-일, 등이다.
- [0083] 본 명세서에서 사용되듯이, 용어 " C_{n-m} 융합 사이클로알킬헤테로아릴"은 사이클로알킬 그룹에 융합된 헤테로아릴 그룹을 갖는 잔기를 의미하며, 상기 잔기 내에 n 내지 m 개의 고리 구성원 탄소 원자를 가지며, 상기 잔기는 헤테로아릴 그룹을 통하여 화학식 I의 피롤리딘 고리의 질소 원자에 부착된다. 일부 구체 예에서, C_{n-m} 융합 사이클로알킬헤테로아릴은 2-14, 3-14, 4-14, 5-14, 5-12, 또는 5-10개의 탄소 원자를 가진다. 일부 구체 예에서, C_{n-m} 융합 사이클로알킬헤테로아릴은 6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일 등이다.
- [0084] 본 명세서에서 사용되듯이, 용어 " C_{n-m} 융합 사이클로알킬아릴"은 사이클로알킬 그룹에 융합된 아릴 그룹을 갖는 잔기를 의미하며, 상기 잔기 내에 n 내지 m 개의 고리 구성원 탄소 원자를 가지며, 상기 잔기는 아릴 그룹을 통하여 화학식 I의 피롤리딘 고리의 질소 원자에 부착된다. 일부 구체 예에서, C_{n-m} 융합 사이클로알킬아릴은 6-16, 6-15, 6-14, 6-13, 6-12, 또는 6-10개의 탄소 원자를 가진다.
- [0085] 본 명세서에서 사용되듯이, 용어 " C_{n-m} 융합 헤테로사이클로알킬아릴"은 헤테로사이클로알킬 그룹에 융합된 아릴 그룹을 갖는 잔기를 의미하며, 상기 잔기 내에 n 내지 m 개의 고리 구성원 탄소 원자를 가지며, 상기 잔기는 아릴 그룹을 통하여 화학식 I의 피롤리딘 고리의 질소 원자에 부착된다. 일부 구체 예에서, C_{n-m} 융합 헤테로사이클로알킬아릴은 6-16, 6-15, 6-14, 6-13, 6-12, 또는 6-10개의 탄소 원자를 가진다.
- [0086] 본 명세서에서 사용되듯이, 어떤 잔기(moiety)의 명칭 앞에 나오는 용어 "바이사이클릭"은 그 잔기가 두 개의 융합된 고리를 가짐을 나타낸다.
- [0087] 본 명세서에서 사용되듯이, 어떤 잔기의 명칭 앞에 나오는 용어 "모노사이클릭"은 그 잔기가 단일 고리를 가짐을 나타낸다.
- [0088] 본 명세서에서 다른 지시가 없는 경우, 치환기의 부착 지점은 일반적으로 명칭의 마지막 부분이다(예를 들면, 아릴알킬은 그룹의 알킬렌 부분을 통하여 부착된다).
- [0089] 본 명세서에서 사용되듯이, Ar이 "티아졸 고리", "피리딘 고리", "피리미딘 고리", 등으로 지시되는 경우, 고리는 고리의 임의 위치에서 부착될 수 있으며, 이 경우 부착 지점의 원자의 원자가가 초과되지 않는다. 이와 반대로, 일부 구체 예에서, 정확한 부착 지점이 명칭 내에서 명확하게 지시된다(예를 들면, "티아졸-2-일", "피리딘-2-일", "피리딘-3-일", "피리딘-4-일", "피리미딘-2-일" 및 "피리미딘-4-일"). 예를 들어, "티아졸-2-일"에 대한 부착 지점은 고리의 2-위치이다.
- [0090] 본 명세서에서 사용되듯이, 구절 "약학적으로 허용가능한"은 건전한 의학적 판단 범위에 속하며, 과도한 독성, 과민반응, 알레르기 반응, 또는 또 다른 문제점 또는 합병증(complication) 없이, 합당한 이익/위험 비율을 갖는, 인간 및 동물의 조직과의 접촉에서의 사용을 위하여 적절한 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 투여 제형을 의미하기 위하여 본 명세서에서 사용된다.
- [0091] 본 명세서에서 사용되듯이, 표현 "주위 온도" 및 "상온"은, 해당 분야에서 이해되듯이, 일반적으로 온도, 예를 들면 반응 온도, 즉 반응이 일어나는 실내의 온도, 예를 들면 약 20 °C 내지 약 30 °C를 의미한다.
- [0092] 본 명세서에서 사용되듯이, 용어 "접촉"은 시험관 내(in vitro) 시스템 또는 생체 내(in vivo) 시스템에서 지정된 잔기(moiety)들을 함께 합치는 것을 의미한다. 예를 들어, JAK를 본 발명의 화합물과 "접촉"시키는 것은 JAK를 갖는 예를 들면 인간과 같은 개체 또는 환자에 대한 본 발명의 화합물의 투여, 뿐만 아니라, 예를 들면 본

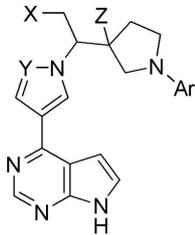
발명의 화합물을 세포를 함유하는 샘플 또는 JAK를 함유하는 정제된 표본에 도입하는 것을 포함한다.

[0093] 본 명세서에서 사용되듯이, 상호 교환적으로 사용되는 용어 "개체(individual)" 또는 "환자"는 포유류, 바람직하게는 생쥐(mice), 쥐(rats), 또 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말, 또는 영장목(primates), 가장 바람직하게는 인간을 비롯한 임의 동물을 의미한다.

[0094] 본 명세서에서 사용되듯이, 구절 "치료적 효과량"은 조직, 시스템, 동물, 개체 또는 인간에서 연구자, 의사, 의사 또는 또 다른 임상가에 의해 관찰되는 생물학적 또는 의학적 반응을 나타내는 활성 화합물 또는 약제의 함량을 의미한다.

[0095] 본 명세서에서 사용되듯이, 용어 "치료하기" 또는 "치료"는 (1) 질병 예방; 예를 들면 질병, 질환 또는 장애에 걸리기 쉽지만 이러한 질병의 병상 또는 증후를 아직 겪지 않거나 나타내지 않는 개체에서 질병, 질환 또는 장애를 예방하는 것; (2) 질병 억제; 예를 들면, 질병, 질환 또는 장애의 병상 또는 증후를 겪거나 또는 나타내는 개체에서 질병, 질환 또는 장애를 억제하는 것; 및 (3) 질병 완화; 예를 들면, 질병의 심각성을 감소시키는 것과 같이, 질병, 질환 또는 장애의 병상 또는 증후를 겪거나 또는 나타내는 개체에서 질병, 질환 또는 장애를 완화시키는 것(즉, 병상 및/또는 증후를 반전시키는 것); 중 하나 또는 그 이상을 의미한다.

[0096] 본 발명은 특히 화학식 I의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물을 제공한다:



[0097]

[0098] I

[0099] 여기서,

[0100] X는 시아노 또는 할로겐이며;

[0101] Y는 CH 또는 N이며;

[0102] Z는 수소, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 불화 알킬, 또는 플루오로이며;

[0103] Ar은 C₆₋₁₄ 아릴, C₁₋₁₄ 헤테로아릴, C₇₋₁₄ 융합 사이클로알킬아릴, C₆₋₁₄ 융합 헤테로사이클로알킬아릴, C₂₋₁₄ 융합 사이클로알킬헤테로아릴, 또는 C₂₋₁₄ 융합 헤테로사이클로알킬헤테로아릴이며, 이들 각각은 선택적으로 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 독립적으로 선택된 R¹ 그룹에 의해 치환되며;

[0104] 각각의 R¹은 독립적으로 다음으로부터 선택되며: 할로젠, 시아노, 니트로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₄ 사이클로알킬, C₃₋₁₄ 사이클로알킬-C₁₋₄-알킬, C₂₋₁₄ 헤테로사이클로알킬, C₂₋₁₄ 헤테로사이클로알킬-C₁₋₄-알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₆₋₁₄ 아릴-C₁₋₄-알킬, C₁₋₁₃ 헤테로아릴, C₁₋₁₃ 헤테로아릴-C₁₋₄-알킬, -OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)NR^cR^f, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^f, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^cR^f, -NR^eR^f, -NR^cC(=O)R^d, -NR^cC(=O)OR^d, -NR^cC(=O)NR^d, -NR^cS(=O)₂R^d, 및 -NR^bS(=O)₂NR^eR^f; 상기 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, 및 C₂₋₆ 알키닐은 각각 선택적으로 1, 2, 3, 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^{1a} 그룹에 의해 치환되며; 그리고 상기 C₃₋₁₄ 사이클로알킬, C₃₋₁₄ 사이클로알킬-C₁₋₄-알킬, C₂₋₁₄ 헤테로사이클로알킬, C₂₋₁₄ 헤테로사이클로알킬-C₁₋₄-알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₆₋₁₄ 아릴-C₁₋₄-알킬, C₁₋₁₃ 헤테로아릴, 및 C₁₋₁₃ 헤테로아릴-C₁₋₄-알킬은 각각 선택적으로 1, 2, 3, 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^{2a} 그룹에 의해 치환되며;

[0105] 각각의 R^{1a}는 독립적으로 다음으로부터 선택되며: 할로젠, 시아노, 니트로, 하이드록실, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알

콕시, C₁₋₄ 알킬티오, C₁₋₄ 알킬술피닐, C₁₋₄ 알킬술포닐, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노, 디-C₁₋₄-알킬아미노, C₁₋₄ 알킬카르보닐, 카르복시, C₁₋₄ 알콕시카르보닐, C₁₋₄-알킬카르보닐아미노, 디-C₁₋₄-알킬카르보닐아미노, C₁₋₄-알콕시카르보닐아미노, C₁₋₄-알콕시카르보닐-(C₁₋₄ 알킬)아미노, 카르바밀, C₁₋₄ 알킬카르바밀, 및 디-C₁₋₄-알킬카르바밀;

[0106] 각각의 R^{2a}는 독립적으로 다음으로부터 선택되며: 할로젠, 시아노, 니트로, 하이드록실, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알콕시, C₁₋₄ 알킬티오, C₁₋₄ 알킬술피닐, C₁₋₄ 알킬술포닐, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노, 디-C₁₋₄-알킬아미노, C₁₋₄ 알킬카르보닐, 카르복시, C₁₋₄ 알콕시카르보닐, C₁₋₄-알킬카르보닐아미노, 디-C₁₋₄-알킬카르보닐아미노, C₁₋₄-알콕시카르보닐아미노, C₁₋₄-알콕시카르보닐-(C₁₋₄ 알킬)아미노, 카르바밀, C₁₋₄ 알킬카르바밀, 및 디-C₁₋₄-알킬카르바밀;

[0107] 각각의 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, 및 R^f는 독립적으로 다음으로부터 선택되며: H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₄-알킬, C₂₋₇ 헤테로사이클로알킬, C₂₋₇ 헤테로사이클로알킬-C₁₋₄-알킬, 페닐, 페닐-C₁₋₄-알킬, C₁₋₇ 헤테로아릴, 및 C₁₋₇ 헤테로아릴-C₁₋₄-알킬; 여기서 상기 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, 및 C₂₋₆ 알키닐은 각각 선택적으로 1, 2, 3, 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^x 그룹에 의해 치환되며; 그리고 상기 C₃₋₇ 사이클로알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₄-알킬, C₂₋₇ 헤테로사이클로알킬, C₂₋₇ 헤테로사이클로알킬-C₁₋₄-알킬, 페닐, 페닐-C₁₋₄-알킬, C₁₋₇ 헤테로아릴, 및 C₁₋₇ 헤테로아릴-C₁₋₄-알킬은 각각 선택적으로 1, 2, 3, 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^y 그룹에 의해 치환되며;

[0108] 또는 R^c 및 R^d 중 어느 하나가 여기에 부착되는 잔기와 함께 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성할 수 있으며, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬 고리는 다음으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 또는 4개의 그룹에 의해 선택적으로 치환되며: 하이드록실, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알콕시, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노, 및 디-C₁₋₄-알킬아미노;

[0109] 또는 R^e 및 R^f 중 어느 하나는 여기에 부착되는 질소 원자와 함께 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 고리 또는 헤테로아릴 고리를 형성할 수 있으며, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴 고리는 다음으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 또는 4개의 그룹에 의해 선택적으로 치환되며: 하이드록실, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알콕시, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노, 및 디-C₁₋₄-알킬아미노;

[0110] 각각의 R^x는 독립적으로 다음으로부터 선택되며: 하이드록실, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알콕시, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노, 및 디-C₁₋₄-알킬아미노; 및

[0111] 각각의 R^y는 독립적으로 다음으로부터 선택된다: 하이드록실, 할로젠, 시아노, 니트로, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알콕시, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노, 및 디-C₁₋₄-알킬아미노.

[0112] 선택적으로 치환된 잔기의 각 원자의 원자가는 초과되지 않은 것으로 이해된다.

[0113] 일부 구체 예에서, Y는 N이다. 일부 구체 예에서, Y는 CH이다.

[0114] 일부 구체 예에서, X는 시아노, 플루오로, 또는 클로로이다. 일부 구체 예에서, X는 시아노 또는 플루오로이다. 일부 구체 예에서, X는 시아노이다. 일부 구체 예에서, X는 클로로 또는 플루오로이다. 일부 구체 예에서, X는 플루오로이다.

[0115] 일부 구체 예에서, Z는 수소 또는 플루오로이다. 일부 구체 예에서, Z는 수소이다. 일부 구체 예에서, Z는 플루오로이다.

[0116] 일부 구체 예에서, Ar은 다음으로부터 선택되며: 페닐, C₁₋₆ 모노사이클릭 헤테로아릴, C₁₋₉ 바이사이클릭 헤테로아릴, 바이사이클릭 C₇₋₁₄ 융합 사이클로알킬아릴, 바이사이클릭 C₆₋₁₄ 융합 헤테로사이클로알킬아릴, 바이사이클릭

C₂₋₁₄ 융합 사이클로알킬헥테로아릴, 및 바이사이클릭 C₂₋₁₄ 융합 헥테로사이클로알킬헥테로아릴; 이들 각각은 선택적으로 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 독립적으로 선택된 R¹ 그룹에 의해 치환된다. 일부 구체 예에서, Ar은 다음으로부터 선택되며: 페닐, C₁₋₆ 모노사이클릭 헥테로아릴, C₁₋₉ 바이사이클릭 헥테로아릴, 및 바이사이클릭 C₂₋₁₄ 융합 헥테로사이클로알킬헥테로아릴; 이들 각각은 선택적으로 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 독립적으로 선택된 R¹ 그룹에 의해 치환된다. 일부 구체 예에서, Ar은 페닐이며, 이는 선택적으로 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 독립적으로 선택된 R¹ 그룹에 의해 치환된다. 일부 구체 예에서, Ar은 C₁₋₆ 모노사이클릭 헥테로아릴이며, 이는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 독립적으로 선택된 R¹ 그룹에 의해 선택적으로 치환된다. 일부 구체 예에서, Ar은 C₁₋₉ 바이사이클릭 헥테로아릴이며, 이는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 독립적으로 선택된 R¹ 그룹에 의해 선택적으로 치환된다. 일부 구체 예에서, Ar은 C₂₋₁₄ 융합 사이클로알킬헥테로아릴이며, 이는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 독립적으로 선택된 R¹ 그룹에 의해 선택적으로 치환된다. 일부 구체 예에서, Ar은 다음으로부터 선택되며: 페닐, 티아졸 고리, 피리딘 고리, 피리미딘 고리, 피라진 고리, 벤조[d]옥사졸 고리, 옥사졸로[4,5-c]피리딘 고리, 옥사졸로[5,4-b]피리딘 고리, 옥사졸로[5,4-d]피리미딘 고리, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 고리, 2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘 고리, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘 고리, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘 고리, 퀴나졸린 고리, 퀴놀린 고리, 및 퀴녹살린 고리; 이들 각각은 선택적으로 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 독립적으로 선택된 R¹ 그룹에 의해 치환된다. 일부 구체 예에서, Ar은 다음으로부터 선택되며: 페닐, 티아졸-2-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피라진-2-일, 벤조[d]옥사졸-2-일, 옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-일, 옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일, 옥사졸로[5,4-d]피리미딘-2-일, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일, 2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, 퀴나졸린-2-일, 퀴놀린-2-일, 및 퀴녹살린-2-일; 이들 각각은 선택적으로 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 독립적으로 선택된 R¹ 그룹에 의해 치환된다. 일부 구체 예에서, Ar은 다음으로부터 선택되며: 페닐, 티아졸 고리, 피리딘 고리, 피리미딘 고리, 피라진 고리, 벤조[d]옥사졸 고리, 옥사졸로[4,5-c]피리딘 고리, 옥사졸로[5,4-b]피리딘 고리, 옥사졸로[5,4-d]피리미딘 고리, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 고리, 2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘 고리, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘 고리, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘 고리, 퀴나졸린 고리, 퀴놀린 고리, 피롤로[2,3-b]피리딘 고리, 옥사졸로[4,5-b]피리딘 고리, 3-옥소-3,4-디하이드로피라진 고리, 및 퀴녹살린 고리; 이들 각각은 선택적으로 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 독립적으로 선택된 R¹ 그룹에 의해 치환된다. 일부 구체 예에서, Ar은 다음으로부터 선택되며: 페닐, 티아졸-2-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피라진-2-일, 벤조[d]옥사졸-2-일, 옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-일, 옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일, 옥사졸로[5,4-d]피리미딘-2-일, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일, 2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, 퀴나졸린-2-일, 퀴놀린-2-일, 피롤로[2,3-b]피리딘-6-일, 옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일, 3-옥소-3,4-디하이드로피라진-2-일, 및 퀴녹살린-2-일; 이들 각각은 선택적으로 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 독립적으로 선택된 R¹ 그룹에 의해 치환된다. 일부 구체 예에서, Ar은 다음으로부터 선택되며: 페닐, 티아졸 고리, 피리딘 고리, 피리미딘 고리, 피라진 고리, 벤조[d]옥사졸 고리, 옥사졸로[4,5-c]피리딘 고리, 옥사졸로[5,4-b]피리딘 고리, 옥사졸로[5,4-d]피리미딘 고리, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 고리, 2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘 고리, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘 고리, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘 고리, 퀴나졸린 고리, 퀴놀린 고리, 피롤로[2,3-b]피리딘 고리, 옥사졸로[4,5-b]피리딘 고리, 3-옥소-3,4-디하이드로피라진 고리, 퀴녹살린 고리, 옥사졸로[5,4-d]피리미딘 고리, 티에노[3,2-b]피리딘 고리, 티에노[2,3-c]피리딘 고리, 티오펜 고리, 티아졸로[5,4-d]피리미딘 고리, 티에노[2,3-b]피리딘 고리, 2,3-디하이드로푸로[2,3-b]피리딘 고리, 6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘 고리, 푸로[3,2-c]피리딘 고리, 2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘 고리, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘 고리, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘 고리, 티에노[3,2-c]피리딘 고리, 및 1H-피롤로[3,2-c]피리딘 고리; 이들 각각은 선택적으로 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 독립적으로 선택된 R¹ 그룹에 의해 치환된다. 일부 구체 예에서, Ar은 다음으로부터 선택되며: 페닐, 티아졸-2-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리

딘-4-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피라진-2-일, 벤조[d]옥사졸-2-일, 옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-일, 옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일, 옥사졸로[5,4-d]피리미딘-2-일, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일, 2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, 쿠나졸린-2-일, 퀴놀린-2-일, 피롤로[2,3-b]피리딘-6-일, 옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일, 3-옥소-3,4-디하이드로피라진-2-일, 퀴녹살린-2-일, 티아졸-4-일, 티아졸-5-일, 피리미딘-5-일, 옥사졸로[5,4-d]피리미딘-2-일, 티에노[3,2-b]피리딘-5-일, 티에노[2,3-c]피리딘-5-일, 티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 티아졸로[5,4-d]피리미딘-5-일, 티에노[2,3-b]피리딘-6-일, 2,3-디하이드로푸로[2,3-b]피리딘-6-일, 6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일, 푸로[3,2-c]피리딘-6-일, 2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-6-일, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-6-일, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-6-일, 티에노[3,2-c]피리딘-6-일, 및 1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일; 이들 각각은 선택적으로 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 독립적으로 선택된 R¹ 그룹에 의해 치환된다.

[0117] 일부 구체 예에서, 각각의 R¹은 독립적으로 다음으로부터 선택되며: 할로젠, 시아노, 니트로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₄-알킬, C₂₋₆ 헤테로사이클로알킬, C₂₋₆ 헤테로사이클로알킬-C₁₋₄-알킬, 페닐, 페닐-C₁₋₄-알킬, C₁₋₆ 헤테로아릴, C₁₋₆ 헤테로아릴-C₁₋₄-알킬, -OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)NR^eR^f, -NR^eR^f, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^eR^f, -NR^eC(=O)R^d, 및 -NR^eC(=O)OR^d; 여기서 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, 및 C₂₋₆ 알키닐은 각각 1, 2, 3, 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^{1a} 그룹에 의해 선택적으로 치환되며; 여기서 C₃₋₇ 사이클로알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₄-알킬, C₂₋₆ 헤테로사이클로알킬, C₂₋₆ 헤테로사이클로알킬-C₁₋₄-알킬, 페닐, 페닐-C₁₋₄-알킬, C₁₋₆ 헤테로아릴, 및 C₁₋₆ 헤테로아릴-C₁₋₄-알킬은 1, 2, 3, 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^{2a} 그룹에 의해 선택적으로 치환된다. 일부 구체 예에서, 각각의 R¹은 독립적으로 다음으로부터 선택된다: 할로젠, 시아노, 니트로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, -OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)NR^eR^f, -NR^eR^f, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^eR^f, 및 -NR^eC(=O)R^d. 일부 구체 예에서, 각각의 R¹은 독립적으로 다음으로부터 선택된다: C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, -OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, 및 -NR^eR^f. 일부 구체 예에서, 각각의 R¹은 독립적으로 다음으로부터 선택된다: 플루오로, 브로모, 클로로, 시아노, 하이드록실, 메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 이소프로필아미노, 디메틸아미노, 메틸티오, 메틸술피닐, 및 메틸술포닐.

[0118] 일부 구체 예에서, 각각의 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, 및 R^f는 독립적으로 다음으로부터 선택된다: H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₄-알킬, C₂₋₇ 헤테로사이클로알킬, C₂₋₇ 헤테로사이클로알킬-C₁₋₄-알킬, 페닐, 페닐-C₁₋₄-알킬, C₁₋₇ 헤테로아릴, 및 C₁₋₇ 헤테로아릴-C₁₋₄-알킬. 일부 구체 예에서, 각각의 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, 및 R^f는 독립적으로 다음으로부터 선택된다: H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₂₋₇ 헤테로사이클로알킬, 페닐, 및 C₁₋₇ 헤테로아릴. 일부 구체 예에서, 각각의 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, 및 R^f는 독립적으로 다음으로부터 선택된다: H, C₁₋₆ 알킬, 및 C₁₋₆ 할로알킬. 일부 구체 예에서, 각각의 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, 및 R^f는 독립적으로 다음으로부터 선택된다: H 및 C₁₋₆ 알킬. 일부 구체 예에서, 각각의 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, 및 R^f는 독립적으로 다음으로부터 선택된다: H 및 메틸.

[0119] 일부 구체 예에서:

[0120] 각각의 R^{1a}는 독립적으로 다음으로부터 선택되며: 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 니트로, 하이드록실, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알콕시, C₁₋₄ 알킬티오, C₁₋₄ 알킬술피닐, C₁₋₄ 알킬술포닐, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노, 및 디-C₁₋₄-알킬아미노; 및

- [0121] 각각의 R^{2a} 는 독립적으로 다음으로부터 선택된다: 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 니트로, 하이드록실, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{2-4} 알킬닐, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알콕시, C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 알킬술피닐, C_{1-4} 알킬술포닐, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, 및 디- C_{1-4} -알킬아미노.
- [0122] 일부 구체 예에서:
- [0123] X는 시아노 또는 플루오로이며;
- [0124] Y는 CH 또는 N이며;
- [0125] Z는 수소 또는 플루오로이며;
- [0126] Ar은 다음으로부터 선택되며: 페닐, C_{1-6} 모노사이클릭 헤테로아릴, C_{1-9} 바이사이클릭 헤테로아릴, 바이사이클릭 C_{7-14} 융합 사이클로알킬아릴, 바이사이클릭 C_{6-14} 융합 헤테로사이클로알킬아릴, 바이사이클릭 C_{2-14} 융합 사이클로알킬헤테로아릴, 및 바이사이클릭 C_{2-14} 융합 헤테로사이클로알킬헤테로아릴; 이들 각각은 선택적으로 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 독립적으로 선택된 R1 그룹에 의해 치환되며;
- [0127] 각각의 R^1 은 독립적으로 다음으로부터 선택되며: 할로젠, 시아노, 니트로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알킬닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-4} -알킬, C_{2-6} 헤테로사이클로알킬, C_{2-6} 헤테로사이클로알킬- C_{1-4} -알킬, 페닐, 페닐- C_{1-4} -알킬, C_{1-6} 헤테로아릴, C_{1-6} 헤테로아릴- C_{1-4} -알킬, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^eR^f$, $-NR^cC(=O)R^d$, 및 $-NR^cC(=O)OR^d$; 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알킬닐은 각각 1, 2, 3, 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^{1a} 그룹에 의해 선택적으로 치환되며; 여기서 C_{3-7} 사이클로알킬, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-4} -알킬, C_{2-6} 헤테로사이클로알킬, C_{2-6} 헤테로사이클로알킬- C_{1-4} -알킬, 페닐, 페닐- C_{1-4} -알킬, C_{1-6} 헤테로아릴, 및 C_{1-6} 헤테로아릴- C_{1-4} -알킬은 각각 1, 2, 3, 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^{2a} 그룹에 의해 선택적으로 치환되며;
- [0128] 각각의 R^{1a} 는 독립적으로 다음으로부터 선택되며: 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 니트로, 하이드록실, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알콕시, C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 알킬술피닐, C_{1-4} 알킬술포닐, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, 및 디- C_{1-4} -알킬아미노;
- [0129] 각각의 R^{2a} 는 독립적으로 다음으로부터 선택되며: 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 니트로, 하이드록실, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{2-4} 알킬닐, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알콕시, C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 알킬술피닐, C_{1-4} 알킬술포닐, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, 및 디- C_{1-4} -알킬아미노;
- [0130] 각각의 R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , 및 R^f 는 독립적으로 다음으로부터 선택되며: H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알킬닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-4} -알킬, C_{2-7} 헤테로사이클로알킬, C_{2-7} 헤테로사이클로알킬- C_{1-4} -알킬, 페닐, 페닐- C_{1-4} -알킬, C_{1-7} 헤테로아릴, 및 C_{1-7} 헤테로아릴- C_{1-4} -알킬; 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알킬닐은 각각 1, 2, 3, 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^x 그룹에 의해 선택적으로 치환되며; 그리고 C_{3-7} 사이클로알킬, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-4} -알킬, C_{2-7} 헤테로사이클로알킬, C_{2-7} 헤테로사이클로알킬- C_{1-4} -알킬, 페닐, 페닐- C_{1-4} -알킬, C_{1-7} 헤테로아릴, 및 C_{1-7} 헤테로아릴- C_{1-4} -알킬은 1, 2, 3, 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^y 그룹에 의해 선택적으로 치환되며;
- [0131] 각각의 R^x 는 독립적으로 다음으로부터 선택되며: 하이드록실, C_{1-4} 알콕시, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, 및 디- C_{1-4} -알킬아미노; 및

- [0132] 각각의 R^y 는 독립적으로 다음으로부터 선택된다: 하이드록실, 할로젠, 시아노, 니트로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알콕시, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, 및 디- C_{1-4} -알킬아미노.
- [0133] 일부 구체 예에서:
- [0134] X는 시아노 또는 플루오로이며;
- [0135] Y는 CH 또는 N이며;
- [0136] Z는 수소 또는 플루오로이며;
- [0137] Ar은 다음으로부터 선택되며: 페닐, C_{1-6} 모노사이클릭 헤테로아릴, C_{1-9} 바이사이클릭 헤테로아릴, 바이사이클릭 C_{7-14} 융합 사이클로알킬아릴, 바이사이클릭 C_{6-14} 융합 헤테로사이클로알킬아릴, 바이사이클릭 C_{2-14} 융합 사이클로알킬헤테로아릴, 바이사이클릭 C_{2-14} 융합 사이클로알킬헤테로아릴, 및 바이사이클릭 C_{2-14} 융합 헤테로사이클로알킬헤테로아릴; 이들 각각은 선택적으로 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 독립적으로 선택된 R1 그룹에 의해 치환되며;
- [0138] 각각의 R^1 은 독립적으로 다음으로부터 선택되며: 할로젠, 시아노, 니트로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-4} -알킬, C_{2-6} 헤테로사이클로알킬, C_{2-6} 헤테로사이클로알킬- C_{1-4} -알킬, 페닐, 페닐- C_{1-4} -알킬, C_{1-6} 헤테로아릴, C_{1-6} 헤테로아릴- C_{1-4} -알킬, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)NR^cR^f$, $-NR^eR^f$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^f$, $-NR^cC(=O)R^d$, 및 $-NR^cC(=O)OR^d$; 상기 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐은 각각 선택적으로 1, 2, 3, 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^{1a} 그룹에 의해 치환되며; 상기 C_{3-7} 사이클로알킬, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-4} -알킬, C_{2-6} 헤테로사이클로알킬, C_{2-6} 헤테로사이클로알킬- C_{1-4} -알킬, 페닐, 페닐- C_{1-4} -알킬, C_{1-6} 헤테로아릴, 및 C_{1-6} 헤테로아릴- C_{1-4} -알킬은 각각 선택적으로 1, 2, 3, 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^{2a} 그룹에 의해 치환되며;
- [0139] 각각의 R^{1a} 는 독립적으로 다음으로부터 선택되며: 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 니트로, 하이드록실, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알콕시, C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 알킬술피닐, C_{1-4} 알킬술포닐, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, 및 디- C_{1-4} -알킬아미노;
- [0140] 각각의 R^{2a} 는 독립적으로 다음으로부터 선택되며: 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 니트로, 하이드록실, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알콕시, C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 알킬술피닐, C_{1-4} 알킬술포닐, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, 및 디- C_{1-4} -알킬아미노;
- [0141] 각각의 R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , 및 R^f 는 독립적으로 다음으로부터 선택되며: H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-4} -알킬, C_{2-7} 헤테로사이클로알킬, C_{2-7} 헤테로사이클로알킬- C_{1-4} -알킬, 페닐, 페닐- C_{1-4} -알킬, C_{1-7} 헤테로아릴, 및 C_{1-7} 헤테로아릴- C_{1-4} -알킬; 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐은 각각 선택적으로 1, 2, 3, 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^x 그룹에 의해 치환되며; 그리고 상기 C_{3-7} 사이클로알킬, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-4} -알킬, C_{2-7} 헤테로사이클로알킬, C_{2-7} 헤테로사이클로알킬- C_{1-4} -알킬, 페닐, 페닐- C_{1-4} -알킬, C_{1-7} 헤테로아릴, 및 C_{1-7} 헤테로아릴- C_{1-4} -알킬은 각각 선택적으로 1, 2, 3, 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^y 그룹에 의해 치환되며;
- [0142] 각각의 R^x 는 독립적으로 다음으로부터 선택되며: 하이드록실, C_{1-4} 알콕시, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, 및 디- C_{1-4} -알킬아미노; 및

- [0143] 각각의 R^y 는 독립적으로 다음으로부터 선택된다: 하이드록실, 할로젠, 시아노, 니트로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알콕시, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, 및 디- C_{1-4} -알킬아미노.
- [0144] 일부 구체 예에서:
- [0145] X는 시아노 또는 플루오로이며;
- [0146] Y는 CH 또는 N이며;
- [0147] Z는 수소 또는 플루오로이며;
- [0148] Ar은 다음으로부터 선택되며: 페닐, C_{1-6} 모노사이클릭 헤테로아릴, C_{1-9} 바이사이클릭 헤테로아릴, 및 바이사이클릭 C_{2-14} 융합 헤테로사이클로알킬헤테로아릴; 이들 각각은 선택적으로 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 독립적으로 선택된 R1 그룹에 의해 치환되며;
- [0149] 각각의 R^1 은 독립적으로 다음으로부터 선택되며: 할로젠, 시아노, 니트로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-4} -알킬, C_{2-6} 헤테로사이클로알킬, C_{2-6} 헤테로사이클로알킬- C_{1-4} -알킬, 페닐, 페닐- C_{1-4} -알킬, C_{1-6} 헤테로아릴, C_{1-6} 헤테로아릴- C_{1-4} -알킬, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^eR^f$, $-NR^cC(=O)R^d$, 및 $-NR^cC(=O)OR^d$; 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐은 각각 1, 2, 3, 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^{1a} 그룹에 의해 선택적으로 치환되며; 여기서 C_{3-7} 사이클로알킬, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-4} -알킬, C_{2-6} 헤테로사이클로알킬, C_{2-6} 헤테로사이클로알킬- C_{1-4} -알킬, 페닐, 페닐- C_{1-4} -알킬, C_{1-6} 헤테로아릴, 및 C_{1-6} 헤테로아릴- C_{1-4} -알킬은 각각 1, 2, 3, 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^{2a} 그룹에 의해 선택적으로 치환되며;
- [0150] 각각의 R^{1a} 는 독립적으로 다음으로부터 선택되며: 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 니트로, 하이드록실, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알콕시, C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 알킬술피닐, C_{1-4} 알킬술포닐, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, 및 디- C_{1-4} -알킬아미노;
- [0151] 각각의 R^{2a} 는 독립적으로 다음으로부터 선택되며: 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 니트로, 하이드록실, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알콕시, C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 알킬술피닐, C_{1-4} 알킬술포닐, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, 및 디- C_{1-4} -알킬아미노;
- [0152] 각각의 R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , 및 R^f 는 독립적으로 다음으로부터 선택되며: H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-4} -알킬, C_{2-7} 헤테로사이클로알킬, C_{2-7} 헤테로사이클로알킬- C_{1-4} -알킬, 페닐, 페닐- C_{1-4} -알킬, C_{1-7} 헤테로아릴, 및 C_{1-7} 헤테로아릴- C_{1-4} -알킬; 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐은 각각 1, 2, 3, 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^x 그룹에 의해 선택적으로 치환되며; 그리고 C_{3-7} 사이클로알킬, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-4} -알킬, C_{2-7} 헤테로사이클로알킬, C_{2-7} 헤테로사이클로알킬- C_{1-4} -알킬, 페닐, 페닐- C_{1-4} -알킬, C_{1-7} 헤테로아릴, 및 C_{1-7} 헤테로아릴- C_{1-4} -알킬은 1, 2, 3, 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^y 그룹에 의해 선택적으로 치환되며;
- [0153] 각각의 R^x 는 독립적으로 다음으로부터 선택되며: 하이드록실, C_{1-4} 알콕시, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, 및 디- C_{1-4} -알킬아미노; 및
- [0154] 각각의 R^y 는 독립적으로 다음으로부터 선택된다: 하이드록실, 할로젠, 시아노, 니트로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알콕시, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, 및 디- C_{1-4} -알킬아미노.

- [0155] 일부 구체 예에서:
- [0156] X는 시아노 또는 플루오로이며;
- [0157] Y는 CH 또는 N이며;
- [0158] Z는 수소 또는 플루오로이며;
- [0159] Ar은 다음으로부터 선택되며: 페닐, C₁₋₆ 모노사이클릭 헤테로아릴, C₁₋₉ 바이사이클릭 헤테로아릴, 바이사이클릭 C₂₋₁₄ 융합 사이클로알킬헤테로아릴, 및 바이사이클릭 C₂₋₁₄ 융합 헤테로사이클로알킬헤테로아릴; 이들 각각은 선택적으로 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 독립적으로 선택된 R¹ 그룹에 의해 치환되며;
- [0160] 각각의 R¹은 독립적으로 다음으로부터 선택되며: 할로젠, 시아노, 니트로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, -OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)NR^eR^f, -NR^eR^f, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^eR^f, 및 -NR^cC(=O)R^d;
- [0161] 각각의 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, 및 R^f는 독립적으로 다음으로부터 선택된다: H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₄-알킬, C₂₋₇ 헤테로사이클로알킬, C₂₋₇ 헤테로사이클로알킬-C₁₋₄-알킬, 페닐, 페닐-C₁₋₄-알킬, C₁₋₇ 헤테로아릴, 및 C₁₋₇ 헤테로아릴-C₁₋₄-알킬.
- [0162] 일부 구체 예에서:
- [0163] X는 시아노 또는 플루오로이며;
- [0164] Y는 CH 또는 N이며;
- [0165] Z는 수소 또는 플루오로이며;
- [0166] Ar은 다음으로부터 선택되며: 페닐, C₁₋₆ 모노사이클릭 헤테로아릴, C₁₋₉ 바이사이클릭 헤테로아릴, 및 바이사이클릭 C₂₋₁₄ 융합 헤테로사이클로알킬헤테로아릴; 이들 각각은 선택적으로 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 독립적으로 선택된 R¹ 그룹에 의해 치환되며;
- [0167] 각각의 R¹은 독립적으로 다음으로부터 선택되며: 할로젠, 시아노, 니트로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, -OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)NR^eR^f, -NR^eR^f, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^eR^f, 및 -NR^cC(=O)R^d;
- [0168] 각각의 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, 및 R^f는 독립적으로 다음으로부터 선택된다: H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₄-알킬, C₂₋₇ 헤테로사이클로알킬, C₂₋₇ 헤테로사이클로알킬-C₁₋₄-알킬, 페닐, 페닐-C₁₋₄-알킬, C₁₋₇ 헤테로아릴, 및 C₁₋₇ 헤테로아릴-C₁₋₄-알킬.
- [0169] 일부 구체 예에서:
- [0170] X는 시아노 또는 플루오로이며;
- [0171] Y는 CH 또는 N이며;
- [0172] Z는 수소 또는 플루오로이며;
- [0173] Ar은 다음으로부터 선택되며: 페닐, 티아졸 고리, 피리딘 고리, 피리미딘 고리, 피라진 고리, 벤조[d]옥사졸 고리, 옥사졸로[4,5-c]피리딘 고리, 옥사졸로[5,4-b]피리딘 고리, 옥사졸로[5,4-d]피리미딘 고리, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 고리, 2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘 고리, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘 고리, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘 고리, 퀴나졸린 고리, 퀴놀린 고리, 및 퀴녹살린 고리; 이들 각각은 선택적으로 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 독립적으로 선택된 R¹ 그룹에 의해 치환되며;
- [0174] 각각의 R¹은 독립적으로 다음으로부터 선택되며: 할로젠, 시아노, 니트로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, -OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)NR^eR^f, -NR^eR^f, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^eR^f, 및 -NR^cC(=O)R^d; 및

- [0175] 각각의 R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , 및 R^f 는 독립적으로 다음으로부터 선택된다: H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{2-7} 헤테로사이클로알킬, 페닐, 및 C_{1-7} 헤테로아릴.
- [0176] 일부 구체 예에서:
- [0177] X는 시아노 또는 플루오로이며;
- [0178] Y는 CH 또는 N이며;
- [0179] Z는 수소 또는 플루오로이며;
- [0180] Ar은 다음으로부터 선택되며: 페닐, 티아졸-2-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피라진-2-일, 벤조[d]옥사졸-2-일, 옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-일, 옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일, 옥사졸로[5,4-d]피리미딘-2-일, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일, 2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, 퀴나졸린-2-일, 퀴놀린-2-일, 및 퀴녹살린-2-일; 이들 각각은 선택적으로 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 독립적으로 선택된 R1 그룹에 의해 치환되며;
- [0181] 각각의 R^1 은 독립적으로 다음으로부터 선택되며: 할로젠, 시아노, 니트로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, 및 $-NR^eR^f$; 및
- [0182] 각각의 R^a , R^b , R^c , 및 R^f 는 독립적으로 다음으로부터 선택된다: H, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬.
- [0183] 일부 구체 예에서:
- [0184] X는 시아노 또는 플루오로이며;
- [0185] Y는 CH 또는 N이며;
- [0186] Z는 수소 또는 플루오로이며;
- [0187] Ar은 다음으로부터 선택되며: 페닐, 티아졸-2-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피라진-2-일, 벤조[d]옥사졸-2-일, 옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-일, 옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일, 옥사졸로[5,4-d]피리미딘-2-일, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일, 2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, 퀴나졸린-2-일, 퀴놀린-2-일, 및 퀴녹살린-2-일; 이들 각각은 선택적으로 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 독립적으로 선택된 R1 그룹에 의해 치환되며;
- [0188] 각각의 R^1 은 독립적으로 다음으로부터 선택되며: 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, 및 $-NR^eR^f$; 및
- [0189] 각각의 R^a , R^b , R^c , 및 R^f 는 독립적으로 다음으로부터 선택된다: H 및 C_{1-6} 알킬.
- [0190] 일부 구체 예에서:
- [0191] X는 시아노 또는 플루오로이며;
- [0192] Y는 CH 또는 N이며;
- [0193] Z는 수소 또는 플루오로이며;
- [0194] Ar은 다음으로부터 선택되며: 페닐, 티아졸-2-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피라진-2-일, 벤조[d]옥사졸-2-일, 옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-일, 옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일, 옥사졸로[5,4-d]피리미딘-2-일, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일, 2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, 퀴나졸린-2-일, 퀴놀린-2-일, 및 퀴녹살린-2-일; 이들 각각은 선택적으로 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 독립적으로 선택된 R1 그룹에 의해 치환되며;

- [0195] 각각의 R^1 은 독립적으로 다음으로부터 선택되며: 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, 및 $-NR^eR^f$; 및
- [0196] 각각의 R^a , R^b , R^c , 및 R^f 는 독립적으로 다음으로부터 선택된다: H 및 메틸.
- [0197] 일부 구체 예에서:
- [0198] X는 시아노 또는 플루오로이며;
- [0199] Y는 CH 또는 N이며;
- [0200] Z는 수소 또는 플루오로이며;
- [0201] Ar은 다음으로부터 선택되며: 페닐, 티아졸-2-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피라진-2-일, 벤조[d]옥사졸-2-일, 옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-일, 옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일, 옥사졸로[5,4-d]피리미딘-2-일, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일, 2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, 퀴나졸린-2-일, 퀴놀린-2-일, 및 퀴녹살린-2-일; 이들 각각은 선택적으로 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 독립적으로 선택된 R1 그룹에 의해 치환되며; 및
- [0202] 각각의 R^1 은 독립적으로 다음으로부터 선택된다: 플루오로, 브로모, 클로로, 시아노, 하이드록실, 메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 이소프로필아미노, 디메틸아미노, 메틸티오, 메틸술피닐, 및 메틸술포닐.
- [0203] 일부 구체 예에서:
- [0204] X는 시아노 또는 플루오로이며;
- [0205] Y는 CH 또는 N이며;
- [0206] Z는 수소 또는 플루오로이며;
- [0207] Ar은 다음으로부터 선택되며: 페닐, 티아졸 고리, 피리딘 고리, 피리미딘 고리, 피라진 고리, 벤조[d]옥사졸 고리, 옥사졸로[4,5-c]피리딘 고리, 옥사졸로[5,4-b]피리딘 고리, 옥사졸로[5,4-d]피리미딘 고리, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 고리, 2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘 고리, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘 고리, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘 고리, 퀴나졸린 고리, 퀴놀린 고리, 피롤로[2,3-b]피리딘 고리, 옥사졸로[4,5-b]피리딘 고리, 3-옥소-3,4-디하이드로피라진 고리, 및 퀴녹살린 고리; 이들 각각은 선택적으로 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 독립적으로 선택된 R1 그룹에 의해 치환되며;
- [0208] 각각의 R^1 은 독립적으로 다음으로부터 선택되며: 할로젠, 시아노, 니트로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^eR^f$, 및 $-NR^cC(=O)R^d$; 및
- [0209] 각각의 R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , 및 R^f 는 독립적으로 다음으로부터 선택된다: H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{2-7} 헤테로사이클로알킬, 페닐, 및 C_{1-7} 헤테로아릴.
- [0210] 일부 구체 예에서:
- [0211] X는 시아노 또는 플루오로이며;
- [0212] Y는 CH 또는 N이며;
- [0213] Z는 수소 또는 플루오로이며;
- [0214] Ar은 다음으로부터 선택되며: 페닐, 티아졸-2-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피라진-2-일, 벤조[d]옥사졸-2-일, 옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-일, 옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일, 옥사졸로[5,4-d]피리미딘-2-일, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일, 2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, 퀴나졸린-2-일, 퀴놀린-2-일, 피롤로[2,3-b]피리딘-6-일, 옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일, 3-옥소-3,4-디하이드로피라진-

2-일, 및 퀴녹살린-2-일; 이들 각각은 선택적으로 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 독립적으로 선택된 R1 그룹에 의해 치환되며;

[0215] 각각의 R¹은 독립적으로 다음으로부터 선택되며: 할로젠, 시아노, 니트로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, -OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, 및 -NR^eR^f; 및

[0216] 각각의 R^a, R^b, R^c, 및 R^f는 독립적으로 다음으로부터 선택된다: H, C₁₋₆ 알킬, 및 C₁₋₆ 할로알킬.

[0217] 일부 구체 예에서:

[0218] X는 시아노 또는 플루오로이며;

[0219] Y는 CH 또는 N이며;

[0220] Z는 수소 또는 플루오로이며;

[0221] Ar은 다음으로부터 선택되며: 페닐, 티아졸-2-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피라진-2-일, 벤조[d]옥사졸-2-일, 옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-일, 옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일, 옥사졸로[5,4-d]피리미딘-2-일, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일, 2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, 퀴나졸린-2-일, 피롤로[2,3-b]피리딘-6-일, 옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일, 3-옥소-3,4-디하이드로피라진-2-일, 퀴놀린-2-일, 및 퀴녹살린-2-일; 이들 각각은 선택적으로 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 독립적으로 선택된 R1 그룹에 의해 치환되며;

[0222] 각각의 R¹은 독립적으로 다음으로부터 선택되며: 할로젠, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, -OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, 및 -NR^eR^f; 및

[0223] 각각의 R^a, R^b, R^c, 및 R^f는 독립적으로 다음으로부터 선택된다: H 및 C₁₋₆ 알킬.

[0224] 일부 구체 예에서:

[0225] X는 시아노 또는 플루오로이며;

[0226] Y는 CH 또는 N이며;

[0227] Z는 수소 또는 플루오로이며;

[0228] Ar은 다음으로부터 선택되며: 페닐, 티아졸-2-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피라진-2-일, 벤조[d]옥사졸-2-일, 옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-일, 옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일, 옥사졸로[5,4-d]피리미딘-2-일, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일, 2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, 퀴나졸린-2-일, 퀴놀린-2-일, 피롤로[2,3-b]피리딘-6-일, 옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일, 3-옥소-3,4-디하이드로피라진-2-일, 및 퀴녹살린-2-일; 이들 각각은 선택적으로 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 독립적으로 선택된 R1 그룹에 의해 치환되며;

[0229] 각각의 R¹은 독립적으로 다음으로부터 선택되며: 할로젠, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, -OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, 및 -NR^eR^f; 및

[0230] 각각의 R^a, R^b, R^c, 및 R^f는 독립적으로 다음으로부터 선택된다: H 및 메틸.

[0231] 일부 구체 예에서:

[0232] X는 시아노 또는 플루오로이며;

[0233] Y는 CH 또는 N이며;

[0234] Z는 수소 또는 플루오로이며;

- [0235] Ar은 다음으로부터 선택되며: 페닐, 티아졸-2-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피라진-2-일, 벤조[d]옥사졸-2-일, 옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-일, 옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일, 옥사졸로[5,4-d]피리미딘-2-일, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일, 2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, 퀴나졸린-2-일, 퀴놀린-2-일, 피롤로[2,3-b]피리딘-6-일, 옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일, 3-옥소-3,4-디하이드로피라진-2-일, 및 퀴녹살린-2-일; 이들 각각은 선택적으로 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 독립적으로 선택된 R1 그룹에 의해 치환되며;
- [0236] 각각의 R¹은 독립적으로 다음으로부터 선택된다: 플루오로, 브로모, 클로로, 시아노, 하이드록실, 메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 이소프로필아미노, 디메틸아미노, 메틸티오, 메틸술피닐, 및 메틸술포닐.
- [0237] 일부 구체 예에서:
- [0238] X는 시아노 또는 플루오로이며;
- [0239] Y는 CH 또는 N이며;
- [0240] Z는 수소 또는 플루오로이며;
- [0241] Ar은 다음으로부터 선택되며: 페닐, 티아졸 고리, 피리딘 고리, 피리미딘 고리, 피라진 고리, 벤조[d]옥사졸 고리, 옥사졸로[4,5-c]피리딘 고리, 옥사졸로[5,4-b]피리딘 고리, 옥사졸로[5,4-d]피리미딘 고리, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 고리, 2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘 고리, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘 고리, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘 고리, 퀴나졸린 고리, 퀴놀린 고리, 피롤로[2,3-b]피리딘 고리, 옥사졸로[4,5-b]피리딘 고리, 3-옥소-3,4-디하이드로피라진 고리, 퀴녹살린 고리, 옥사졸로[5,4-d]피리미딘 고리, 티에노[3,2-b]피리딘 고리, 티에노[2,3-c]피리딘 고리, 티오펜 고리, 티아졸로[5,4-d]피리미딘 고리, 티에노[2,3-b]피리딘 고리, 2,3-디하이드로푸로[2,3-b]피리딘 고리, 6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘 고리, 푸로[3,2-c]피리딘 고리, 2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘 고리, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘 고리, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘 고리, 티에노[3,2-c]피리딘 고리, 및 1H-피롤로[3,2-c]피리딘 고리; 이들 각각은 선택적으로 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 독립적으로 선택된 R1 그룹에 의해 치환되며;
- [0242] 각각의 R¹은 독립적으로 다음으로부터 선택되며: 할로젠, 시아노, 니트로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, -OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)NR^cR^f, -NR^eR^f, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^eR^f, 및 -NR^cC(=O)R^d; 및
- [0243] 각각의 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, 및 R^f는 독립적으로 다음으로부터 선택된다: H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₂₋₇ 헤테로사이클로알킬, 페닐, 및 C₁₋₇ 헤테로아릴.
- [0244] 일부 구체 예에서:
- [0245] X는 시아노 또는 플루오로이며;
- [0246] Y는 CH 또는 N이며;
- [0247] Z는 수소 또는 플루오로이며;
- [0248] Ar은 다음으로부터 선택되며: 페닐, 티아졸-2-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피라진-2-일, 벤조[d]옥사졸-2-일, 옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-일, 옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일, 옥사졸로[5,4-d]피리미딘-2-일, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일, 2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, 퀴나졸린-2-일, 피롤로[2,3-b]피리딘-6-일, 옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일, 3-옥소-3,4-디하이드로피라진-2-일, 퀴놀린-2-일, 퀴녹살린-2-일, 티아졸-4-일, 티아졸-5-일, 피리미딘-5-일, 옥사졸로[5,4-d]피리미딘-2-일, 티에노[3,2-b]피리딘-5-일, 티에노[2,3-c]피리딘-5-일, 티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 티아졸로[5,4-d]피리미딘-5-일, 티에노[2,3-b]피리딘-6-일, 2,3-디하이드로푸로[2,3-b]피리딘-6-일, 6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일, 푸로[3,2-c]피리딘-6-일, 2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-6-일, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-6-일, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-6-일, 티에노[3,2-c]피리딘-6-일, 및 1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일; 이들 각각은 선택적으로 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 독립적으로 선택된 R1 그룹에 의해 치환되

며;

[0249] 각각의 R^1 은 독립적으로 다음으로부터 선택되며: 할로젠, 시아노, 니트로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, 및 $-NR^eR^f$; 및

[0250] 각각의 R^a , R^b , R^e , 및 R^f 는 독립적으로 다음으로부터 선택된다: H, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬.

[0251] 일부 구체 예에서:

[0252] X는 시아노 또는 플루오로이며;

[0253] Y는 CH 또는 N이며;

[0254] Z는 수소 또는 플루오로이며;

[0255] Ar은 다음으로부터 선택되며: 페닐, 티아졸-2-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피라진-2-일, 벤조[d]옥사졸-2-일, 옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-일, 옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일, 옥사졸로[5,4-d]피리미딘-2-일, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일, 2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, 퀴나졸린-2-일, 피롤로[2,3-b]피리딘-6-일, 옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일, 3-옥소-3,4-디하이드로피라진-2-일, 퀴놀린-2-일, 퀴놀살린-2-일, 티아졸-4-일, 티아졸-5-일, 피리미딘-5-일, 옥사졸로[5,4-d]피리미딘-2-일, 티에노[3,2-b]피리딘-5-일, 티에노[2,3-c]피리딘-5-일, 티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 티아졸로[5,4-d]피리미딘-5-일, 티에노[2,3-b]피리딘-6-일, 2,3-디하이드로푸로[2,3-b]피리딘-6-일, 6,7-디하이드로-5H-사이클로헥타[b]피리딘-2-일, 푸로[3,2-c]피리딘-6-일, 2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-6-일, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-6-일, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-6-일, 티에노[3,2-c]피리딘-6-일, 및 1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일; 이들 각각은 선택적으로 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 독립적으로 선택된 R1 그룹에 의해 치환되며;

[0256] 각각의 R^1 은 독립적으로 다음으로부터 선택되며: 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, 및 $-NR^eR^f$; 및

[0257] 각각의 R^a , R^b , R^e , 및 R^f 는 독립적으로 다음으로부터 선택된다: H 및 C_{1-6} 알킬.

[0258] 일부 구체 예에서:

[0259] X는 시아노 또는 플루오로이며;

[0260] Y는 CH 또는 N이며;

[0261] Z는 수소 또는 플루오로이며;

[0262] Ar은 다음으로부터 선택되며: 페닐, 티아졸-2-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피라진-2-일, 벤조[d]옥사졸-2-일, 옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-일, 옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일, 옥사졸로[5,4-d]피리미딘-2-일, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일, 2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, 퀴나졸린-2-일, 피롤로[2,3-b]피리딘-6-일, 옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일, 3-옥소-3,4-디하이드로피라진-2-일, 퀴놀린-2-일, 퀴놀살린-2-일, 티아졸-4-일, 티아졸-5-일, 피리미딘-5-일, 옥사졸로[5,4-d]피리미딘-2-일, 티에노[3,2-b]피리딘-5-일, 티에노[2,3-c]피리딘-5-일, 티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 티아졸로[5,4-d]피리미딘-5-일, 티에노[2,3-b]피리딘-6-일, 2,3-디하이드로푸로[2,3-b]피리딘-6-일, 6,7-디하이드로-5H-사이클로헥타[b]피리딘-2-일, 푸로[3,2-c]피리딘-6-일, 2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-6-일, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-6-일, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-6-일, 티에노[3,2-c]피리딘-6-일, 및 1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일; 이들 각각은 선택적으로 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 독립적으로 선택된 R1 그룹에 의해 치환되며;

[0263] 각각의 R^1 은 독립적으로 다음으로부터 선택되며: 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$,

$-S(=O)_2R^b$, 및 $-NR^cR^f$; 및

[0264] 각각의 R^a , R^b , R^c , 및 R^f 는 독립적으로 다음으로부터 선택된다: H 및 메틸.

[0265] 일부 구체 예에서:

[0266] X는 시아노 또는 플루오로이며;

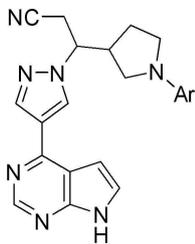
[0267] Y는 CH 또는 N이며;

[0268] Z는 수소 또는 플루오로이며;

[0269] Ar은 다음으로부터 선택되며: 페닐, 티아졸-2-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피라진-2-일, 벤조[d]옥사졸-2-일, 옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-일, 옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일, 옥사졸로[5,4-d]피리미딘-2-일, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일, 2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일, 퀴나졸린-2-일, 퀴놀린-2-일, 피롤로[2,3-b]피리딘-6-일, 옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일, 3-옥소-3,4-디하이드로피라진-2-일, 퀴녹살린-2-일, 티아졸-4-일, 티아졸-5-일, 피리미딘-5-일, 옥사졸로[5,4-d]피리미딘-2-일, 티에노[3,2-b]피리딘-5-일, 티에노[2,3-c]피리딘-5-일, 티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 티아졸로[5,4-d]피리미딘-5-일, 티에노[2,3-b]피리딘-6-일, 2,3-디하이드로푸로[2,3-b]피리딘-6-일, 6,7-디하이드로-5H-사이클로헥타[b]피리딘-2-일, 푸로[3,2-c]피리딘-6-일, 2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-6-일, S-옥소-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-6-일, S,S-디옥소-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-6-일, 티에노[3,2-c]피리딘-6-일, 및 1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일; 이들 각각은 선택적으로 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 독립적으로 선택된 R1 그룹에 의해 치환되며;

[0270] 각각의 R^1 은 독립적으로 다음으로부터 선택된다: 플루오로, 브로모, 클로로, 시아노, 하이드록실, 메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 이소프로필아미노, 디메틸아미노, 메틸티오, 메틸술피닐, 및 메틸술포닐.

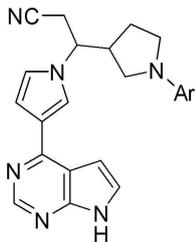
[0271] 일부 구체 예에서, 상기 화합물은 화학식 Ia를 갖는 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산 화물이다:



[0272]

Ia

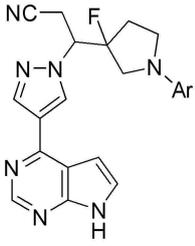
[0274] 일부 구체 예에서, 상기 화합물은 화학식 Ib를 갖는 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산 화물이다:



[0275]

Ib

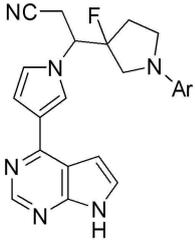
[0277] 일부 구체 예에서, 상기 화합물은 화학식 Ic를 갖는 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산 화물이다:



[0278]

[0279] Ic

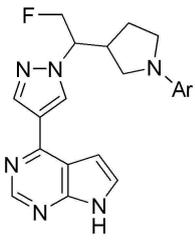
[0280] 일부 구체 예에서, 상기 화합물은 화학식 Id를 갖는 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산 화물이다:



[0281]

[0282] Id

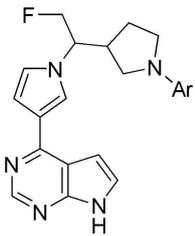
[0283] 일부 구체 예에서, 상기 화합물은 화학식 Ie를 갖는 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산 화물이다:



[0284]

[0285] Ie

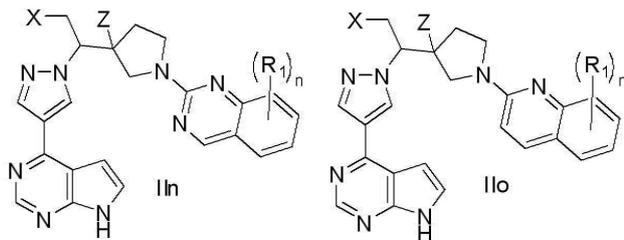
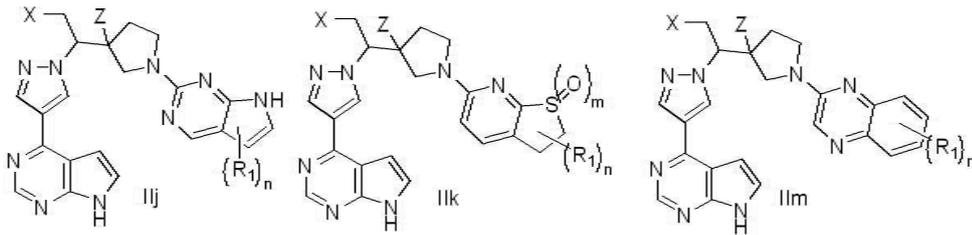
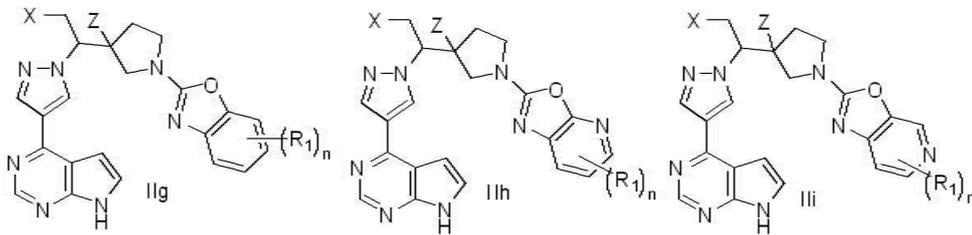
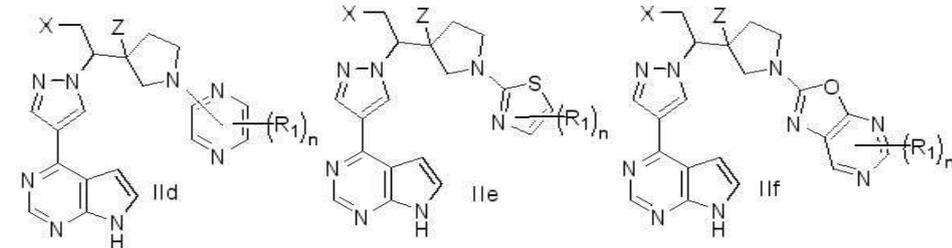
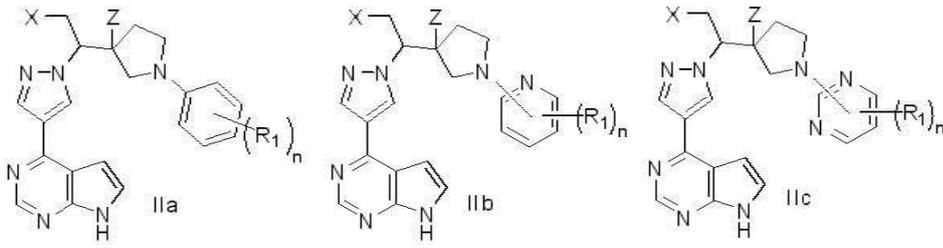
[0286] 일부 구체 예에서, 상기 화합물은 화학식 If를 갖는 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산 화물이다:



[0287]

[0288] If

[0289] 일부 구체 예에서, 상기 화합물은 화학식 IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIIf, IIg, IIh, IIi, IIj, IIIm, IIIn, 또는 IIo를 갖는 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물이다:



[0290]

[0291]

[0292]

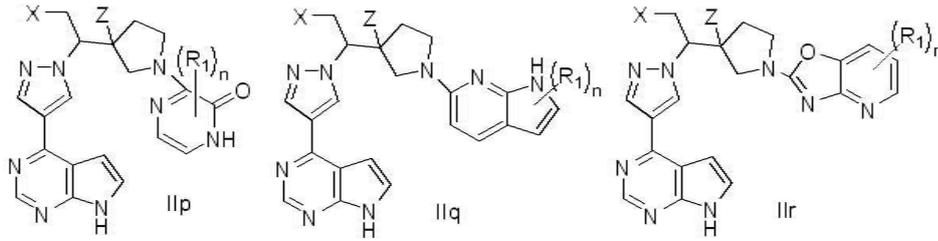
[0293]

[0294]

여기서 각각의 n은 0 내지 5로부터 선택되는 정수이며; 그리고 m은 0 내지 2로부터 선택되는 정수이며; 선택적으로 치환된 잔기의 각 원자의 원자가가 초과되지 않는 조건이다. 전술한 화학식 각각은 개별적인 구체 예를 나타낼 수 있다. 전술한 구체 예 중 일부에서, Z는 수소이다. 전술한 구체 예 중 일부에서, Z는 플루오로이다. 전술한 구체 예 중 일부에서, X는 시아노이다. 전술한 구체 예 중 일부에서, X는 플루오로이다. 전술한 구체 예 중 일부에서, Z는 수소이고 X는 시아노이다. 전술한 구체 예 중 일부에서, Z는 수소이고 X는 플루오로이다. 전술한 구체 예 중 일부에서, Z는 플루오로이고 X는 시아노이다.

[0295]

일부 구체 예에서, 상기 화합물은 화학식 IIp, IIq, 또는 IIr를 갖는 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물이다:



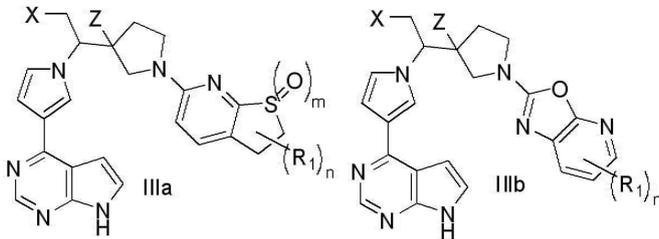
[0296]

[0297]

여기서 각각의 n은 0 내지 5로부터 선택되는 정수이며; 선택적으로 치환된 잔기의 각 원자의 원자가가 초과되지 않는 조건이다. 전술한 화학식 각각은 개별적인 구체 예를 나타낼 수 있다. 전술한 구체 예 중 일부에서, Z는 수소이다. 전술한 구체 예 중 일부에서, Z는 플루오로이다. 전술한 구체 예 중 일부에서, X는 시아노이다. 전술한 구체 예 중 일부에서, X는 플루오로이다. 전술한 구체 예 중 일부에서, Z는 수소이고 X는 시아노이다. 전술한 구체 예 중 일부에서, Z는 수소이고 X는 플루오로이다. 전술한 구체 예 중 일부에서, Z는 플루오로이고 X는 시아노이다.

[0298]

일부 구체 예에서, 상기 화합물은 화학식 IIIa 또는 IIIb를 갖는 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물이다:



[0299]

[0300]

여기서 각각의 n은 0 내지 5로부터 선택되는 정수이며; 및 m은 0 내지 2로부터 선택되는 정수이며; 선택적으로 치환된 잔기의 각 원자의 원자가가 초과되지 않는 조건이다. 전술한 화학식 각각은 개별적인 구체 예를 나타낼 수 있다. 전술한 구체 예 중 일부에서, m은 1 또는 2이다. 전술한 구체 예 중 일부에서, Z는 수소이다. 전술한 구체 예 중 일부에서, Z는 플루오로이다. 전술한 구체 예 중 일부에서, X는 시아노이다. 전술한 구체 예 중 일부에서, X는 플루오로이다. 전술한 구체 예 중 일부에서, Z는 수소이고 X는 시아노이다. 전술한 구체 예 중 일부에서, Z는 수소이고 X는 플루오로이다. 전술한 구체 예 중 일부에서, Z는 플루오로이고 X는 시아노이다.

[0301]

일부 구체 예에서, Ar은 1, 2, 3, 또는 4개의 독립적으로 선택된 R¹ 그룹에 의해 선택적으로 치환된다. 일부 구체 예에서, Ar은 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R¹ 그룹에 의해 선택적으로 치환된다. 일부 구체 예에서, Ar은 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R¹ 그룹에 의해 선택적으로 치환된다.

[0302]

일부 구체 예에서, 상기 화합물은 다음으로부터 선택된다:

[0303]

3-[1-(6-클로로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

[0304]

3-[1-(6-클로로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

[0305]

3-[1-(2-클로로피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

[0306]

3-[1-(4-클로로피리미딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

[0307]

3-[1-(4-브로모-1,3-티아졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

[0308]

3-[1-[4-(디메틸아미노)피리미딘-2-일]피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

- [0309] 3-{1-[4-(이소프로필아미노)피리미딘-2-일]피롤리딘-3-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0310] 3-[1-(1,3-벤족사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0311] 3-[1-(5-클로로-1,3-벤족사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0312] 3-(1-[1,3]옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-일피롤리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0313] 3-(1-[1,3]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일피롤리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0314] 3-(1-[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일피롤리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0315] 3-[1-(6-메틸[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0316] 3-[1-(6-플루오로[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0317] 3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-3-[1-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)피롤리딘-3-일]프로판니트릴;
- [0318] 3-[1-(7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0319] 3-(1-[1,3]옥사졸로[5,4-d]피리미딘-2-일피롤리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0320] 3-[1-(5-플루오로-1,3-벤족사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0321] 3-[1-(4-플루오로-1,3-벤족사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0322] 3-[1-(7-플루오로-1,3-벤족사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0323] 3-[1-(5,7-디플루오로-1,3-벤족사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0324] 3-{1-[2-(메틸티오)피리미딘-4-일]피롤리딘-3-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0325] 3-{1-[2-(메틸술폰)피리미딘-4-일]피롤리딘-3-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0326] 3-{1-[2-(메틸술폰)피리미딘-4-일]피롤리딘-3-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0327] 3-{1-[6-(메틸술폰)피리딘-2-일]피롤리딘-3-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0328] 3-{1-[2-(메틸술폰)피리딘-4-일]피롤리딘-3-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0329] 3-[1-(1-옥시도-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

- [0330] 3-[1-(2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0331] 3-[1-(1,1-디옥시도-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0332] 3-(3-플루오로-1-[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0333] 3-(1-[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]프로판니트릴;
- [0334] 3-[1-(1,1-디옥시도-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]-3-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]프로판니트릴;
- [0335] 3-[1-(1-옥시도-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]-3-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]프로판니트릴;
- [0336] 3-[1-(6-클로로-4-메틸-3-옥소-3,4-디하이드로피라진-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0337] 3-[1-(4-메틸-3-옥소-3,4-디하이드로피라진-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0338] 3-클로로-2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)이소니코티노니트릴;
- [0339] 2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)피리딘-3,4-디카르보니트릴;
- [0340] 2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-6-(메틸티오)벤조니트릴;
- [0341] 2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-6-(메틸술폰닐)벤조니트릴;
- [0342] 3-[1-(8-클로로퀴놀린-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0343] 3-[1-(3-하이드록시퀴놀살린-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0344] 3-[1-(8-클로로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0345] 3-[1-(6-클로로-1-옥시도피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0346] 3-[1-(8-플루오로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0347] 3-[1-(5-브로모-1,3-티아졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0348] 2-클로로-6-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)벤조니트릴;
- [0349] 3-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)프탈로니트릴;
- [0350] 2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)니코티노니트릴;
- [0351] 3-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)피라진-2-

카르보니트릴;

- [0352] 2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)벤조니트릴;
- [0353] 2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-6-메틸벤조니트릴;
- [0354] 2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-6-플루오로벤조니트릴;
- [0355] 2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-6-메톡시벤조니트릴;
- [0356] 2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-6-(트리플루오로메틸)벤조니트릴;
- [0357] 2-브로모-6-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)벤조니트릴;
- [0358] 2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴;
- [0359] 2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)이소프탈로니트릴;
- [0360] 6-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-2,3-디플루오로벤조니트릴;
- [0361] 2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-3,5,6-트리플루오로벤조니트릴;
- [0362] 2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)니코티노니트릴;
- [0363] 3-클로로-5-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)이소니코티노니트릴;
- [0364] 3-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-2,5,6-트리플루오로이소니코티노니트릴;
- [0365] 3-{1-[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피롤리딘-3-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0366] 3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-3-[1-(3,5,6-트리플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]프로판니트릴;
- [0367] 3-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)피리딘-2-카르보니트릴;
- [0368] 2-클로로-6-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)니코티노니트릴;
- [0369] 2-(3-{2-플루오로-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘;
- [0370] 2-(3-(1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-플루오로에틸)피롤리딘-1-일)옥사졸로[5,4-b]피리딘; 및
- [0371] 3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴,
- [0372] 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물.
- [0373] 일부 구체 예에서, 상기 화합물은 다음으로부터 선택된다:
- [0374] 5-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)티에노[2,3-c]피

리딘-4-카르보니트릴;

- [0375] 5-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)티에노[3,2-b]피리딘-6-카르보니트릴;
- [0376] 2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-4-하이드록시티오펜-3-카르보니트릴;
- [0377] 4-브로모-2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)티오펜-3-카르보니트릴;
- [0378] 4-클로로-2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)티오펜-3-카르보니트릴;
- [0379] 2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)티오펜-3,4-디카르보니트릴;
- [0380] 2-(3-{(1R)-2-플루오로-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)티오펜-3,4-디카르보니트릴;
- [0381] 2-(3-{2-시아노-1-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)티오펜-3,4-디카르보니트릴;
- [0382] 4-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-1,3-티아졸-5-카르보니트릴;
- [0383] 5-(3-{2-플루오로-1-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-1,3-티아졸-4-카르보니트릴;
- [0384] 4-(3-(1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-시아노에틸}피롤리딘-1-일)피리미딘-5-카르보니트릴;
- [0385] 4-(1-{2-플루오로-1-[1-(5-플루오로-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]에틸}-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘;
- [0386] 4-(1-{2-플루오로-1-[1-(5-플루오로-1,1-디옥시도-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]에틸}-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘;
- [0387] 3-[1-(5-플루오로-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0388] 3-[1-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0389] 3-[1-(5,6-디플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0390] 3-{1-[6-클로로-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)피리딘-2-일]피롤리딘-3-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0391] 3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(1-(5-아미노-6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일)프로판니트릴;
- [0392] N-(2-(3-(1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-시아노에틸)피롤리딘-1-일)-6-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)포름아마이드;
- [0393] 3-{1-[6-(에틸술포닐)-3-플루오로피리딘-2-일]피롤리딘-3-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0394] 3-[1-(6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0395] 2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-5-플루오로-

4-(메톡시메틸)니코티노니트릴;

- [0396] 2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-4-(메톡시메틸)니코티노니트릴;
- [0397] 4-(3-(1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-시아노에틸)피롤리딘-1-일)-6-메톡시피리미딘-5-카르보니트릴;
- [0398] 3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(1-(6-(에틸술폰)플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일)프로판니트릴;
- [0399] 2-(3-(1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-시아노에틸)피롤리딘-1-일)-4-메틸니코티노니트릴;
- [0400] 3-{1-[3,5-디플루오로-4-(메톡시메틸)피리딘-2-일]피롤리딘-3-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0401] 3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-3-[1-[1,3]티아졸로[5,4-d]피리미딘-5-일]피롤리딘-3-일]프로판니트릴;
- [0402] 2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-4-(디플루오로메틸)니코티노니트릴;
- [0403] 3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(1-(5-플루오로-2-메톡시피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)프로판니트릴;
- [0404] 3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(1-(3-아미노-6-클로로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일)프로판니트릴;
- [0405] 4-(3-(1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-시아노에틸)피롤리딘-1-일)피리다진-3-카르보니트릴;
- [0406] 6-(3-(1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-시아노에틸)피롤리딘-1-일)-5-플루오로니코티노니트릴;
- [0407] 2-(3-(1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-시아노에틸)피롤리딘-1-일)-5-플루오로니코티노니트릴;
- [0408] 2-(3-(1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-시아노에틸)피롤리딘-1-일)-5-메틸니코티노니트릴;
- [0409] 4-(3-(1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-시아노에틸)피롤리딘-1-일)-6-(디플루오로메틸)피리미딘-5-카르보니트릴;
- [0410] 2-(3-(1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-시아노에틸)피롤리딘-1-일)-6-(디플루오로메틸)벤조니트릴;
- [0411] 2-(3-(1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-시아노에틸)피롤리딘-1-일)-6-(메톡시메틸)벤조니트릴;
- [0412] 4-(3-(1-(3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일)-2-시아노에틸)피롤리딘-1-일)피리다진-3-카르보니트릴;
- [0413] 2-(3-(1-(3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일)-2-시아노에틸)피롤리딘-1-일)니코티노니트릴;
- [0414] 3-(3-(1-(3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일)-2-시아노에틸)피롤리딘-1-일)피라진-2-카르보니트릴;
- [0415] 4-(3-(1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-플루오로에틸)피롤리딘-1-일)피리다진-3-카르보니트릴;
- [0416] 3-(3-{2-플루오로-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)피리딘-2-카르보니트릴;

- [0417] 2-(3-{2-플루오로-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)니코티노니트릴;
- [0418] 4-(1-{1-[1-(1,1-디옥시도-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]-2-플루오로에틸}-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘;
- [0419] 2-(3-(1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-플루오로에틸)피롤리딘-1-일)피리딘-3,4-디카르보니트릴;
- [0420] 3-(3-{2-플루오로-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)프탈로니트릴;
- [0421] 2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-4-아이오도니코티노니트릴;
- [0422] 2-클로로-4-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)니코티노니트릴;
- [0423] 4-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)피리딘-2,3-디카르보니트릴;
- [0424] 3-[1-(2,6-디클로로피리딘-3-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0425] 5-(3-{2-플루오로-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-1,3-티아졸-4-카르보니트릴;
- [0426] 2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-4-(메틸티오)니코티노니트릴;
- [0427] 2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-4-(메틸술포닐)니코티노니트릴;
- [0428] 3-{1-[3,5-디플루오로-6-(메틸티오)피리딘-2-일]피롤리딘-3-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0429] 3-{1-[3,5-디플루오로-6-(메틸술포닐)피리딘-2-일]피롤리딘-3-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0430] 3-(1-{3,5-디플루오로-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)-술포닐]피리딘-2-일}피롤리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0431] 4-[1-(1-{1-[3,5-디플루오로-6-(메틸술포닐)피리딘-2-일]피롤리딘-3-일}-2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일]-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘;
- [0432] 3-{1-[3-플루오로-6-(메틸술포닐)피리딘-2-일]피롤리딘-3-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0433] 3-{1-[2,5-디플루오로-6-(메틸술포닐)피리딘-3-일]피롤리딘-3-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0434] 2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-4-(1-플루오로에틸)니코티노니트릴;
- [0435] 3-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-6-(디플루오로메틸)피라진-2-카르보니트릴;
- [0436] 3-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디플루오로에틸)피라진-2-카르보니트릴;
- [0437] 3-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-6-(하이드록시메틸)피라진-2-카르보니트릴;
- [0438] 3-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-6-(메톡시메틸)피라진-2-카르보니트릴;

- [0439] 6-브로모-3-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)피라진-2-카르보니트릴;
- [0440] 3-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-6-에틸피라진-2-카르보니트릴;
- [0441] 3-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-6-에틸피라진-2-카르보니트릴;
- [0442] 3-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-6-메틸피라진-2-카르보니트릴;
- [0443] 3-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-6-메틸피라진-2-카르보니트릴;
- [0444] 3-플루오로-5-(3-{2-플루오로-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)피리딘-2-카르보니트릴;
- [0445] 3-{1-[2-(에틸술폰닐)피리딘-4-일]피롤리딘-3-일}-3-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]프로판니트릴;
- [0446] 5-(3-{2-시아노-1-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-1,3-티아졸-4-카르보니트릴;
- [0447] 3-[1-(2-머캅토피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0448] N-[4-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)피리미딘-2-일]-N,N-디메틸술폰아마이드;
- [0449] 4-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-N-메틸피리딘-2-카르복사마이드;
- [0450] 4-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-N,N-디메틸피리딘-2-카르복사마이드;
- [0451] 4-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-N-페닐피리딘-2-카르복사마이드;
- [0452] 3-[1-(2,3-디하이드로푸로[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0453] 3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-3-(1-티에노[2,3-b]피리딘-6-일피롤리딘-3-일)프로판니트릴;
- [0454] 3-[1-(7,7-디플루오로-6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0455] 3-[1-(7-플루오로-1,3-벤족사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]프로판니트릴;
- [0456] 3-[1-(7-브로모-1,3-벤족사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0457] 2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-1,3-벤족사졸-7-카르보니트릴;
- [0458] 3-[1-(7-하이드록시-1,3-벤족사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0459] 3-[1-(7-메톡시-1,3-벤족사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;

- [0460] 3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(1-(7-에톡시벤조[d]옥사졸-2-일)피롤리딘-3-일)프로판니트릴;
- [0461] 3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(1-(7-(디플루오로메톡시)벤조[d]옥사졸-2-일)피롤리딘-3-일)프로판니트릴;
- [0462] 3-[1-(4-하이드록시-1,3-벤조사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0463] 3-(1-(7-(하이드록시메틸)-1,3-벤조사졸-2-일)피롤리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴;
- [0464] 6-(3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)푸로[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴;
- [0465] 6-(3-(2-시아노-1-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)푸로[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴;
- [0466] 6-(3-(2-시아노-1-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴 1,1-디옥사이드;
- [0467] 6-(3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴 1,1-디옥사이드;
- [0468] 6-(3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴;
- [0469] 6-(3-(2-시아노-1-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴;
- [0470] 6-(3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴;
- [0471] 6-(3-(2-시아노-1-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴;
- [0472] 6-(3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴; 및
- [0473] 6-((3S)-3-(2-플루오로-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴 1,1-디옥사이드,
- [0474] 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물.
- [0475] 일부 구체 예에서, 상기 화합물은 6-(3-(1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-시아노에틸}피롤리딘-1-일)-2-클로로-5-플루오로니코티노니트릴, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물이다.
- [0476] 일부 구체 예에서, 상기 화합물은 트리플루오로아세테이트 또는 포스페이트 염이다.
- [0477] 본 발명은 본 명세서에 기재된 화합물의 약학적으로 허용가능한 염 및 N-산화물을 포함한다. 본 명세서에서 사용되듯이, "약학적으로 허용가능한 염"은 모 화합물((parent compound)이 기존의 산 또는 염기 잔기를 그의 염 형태로 전환시킴으로써 변형되는 개시된 화합물의 유도체를 의미한다. 약학적으로 허용가능한 염의 예는, 한정되는 것은 아니지만, 아민과 같은 염기성 잔기의 무기 또는 유기 산 염; 카르복시산과 같은 산성 잔기의 알칼리 또는 유기 염 등을 포함한다. 본 발명의 약학적으로 허용가능한 염으로는, 예를 들면 무독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 통상의 무독성 염이 포함된다. 본 발명의 약학적으로 허용가능한 염은 통상의 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 잔기를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 화학양론적 양의 적절한 염기 또는 산과 물 또는 유기 용매, 또는 이들 둘의 혼합물중에서 반응시킴으로써 제조될 수 있고; 일반적으로는 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세토나이트릴(ACN)과 같은 비수성 매질이 바람직하다. 적합한 염은 *Remington's*

Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 및 *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977)에 나열되어 있으며, 이들 각각은 그 전체가 본 명세서에 참고문헌으로 수록된다.

- [0478] 본 명세서에 기재된 화합물은 비대칭성(예를 들면, 1개 이상의 입체중심을 가짐)일 수 있다. 별도의 지시가 없는 한, 모든 입체이성질체, 예컨대 거울상이성질체 및 부분입체이성질체가 의도된다. 비대칭적으로 치환된 탄소 원자를 함유하는 본 명세서에 기재된 화합물은 광학적으로 활성인 형태 또는 라세미체 형태로 분리될 수 있다. 광학적으로 활성인 형태를 광학적으로 활성인 출발 물질로부터 제조하는 방법은 해당 분야에 공지되어 있고, 예컨대 라세미체 혼합물의 분해 또는 입체선택적 합성에 의해서이다. 올레핀의 많은 기하학적이성질체, C=N 이중 결합 등이 또한 본 명세서에 기재된 화합물에 존재할 수 있고, 모든 이러한 안정한 이성질체는 본 발명에서 고려된다. 본 명세서에 기재된 화합물의 시스(cis) 및 트랜스(trans) 기하이성질체는 이성질체의 혼합물로서 또는 분리된 이성질체 형태로서 단리될 수 있다. 입체이성질화 또는 기하이성질화할 수 있는 화합물이 구체적인 R/S 또는 시스-트랜스 배열을 지칭하지 않으면서 그 구조 또는 명칭에서 지정될 수 있는 경우, 모든 이러한 이성질체가 고려된다고 의도된다.
- [0479] 화합물의 라세미체 혼합물의 분해는 해당분야에 공지된 임의의 다수의 방법에 의해 수행될 수 있다. 예시적인 방법은 광학적으로 활성인 염-형성 유기산인 "키랄 분해 산"을 사용하는 분별 재결정화(fractional recrystallization)를 포함한다. 분별 재결정화 방법을 위한 적합한 분해제는, 예를 들면 광학적으로 활성인 산, 예컨대 타르타르산, 디아세틸타르타르산, 디벤조일타르타르산, 만델산, 말산, 락트산, 또는 다양한 광학적으로 활성인 캄포설폰산, 예컨대 β-캄포설폰산의 D 및 L 형태이다. 분별 결정화 방법에 적합한 또 다른 분해제로는 α-메틸벤질아민의 입체이성질적으로 순수한 형태(예를 들면, S 및 R 형태, 또는 부분입체이성질체적으로 순수한 형태), 2-페닐글리시놀, 노레페드린, 에페드린, N-메틸에페드린, 사이클로헥실에틸아민, 1,2-디아미노사이클로헥산 등이 포함된다.
- [0480] 라세미체 혼합물의 분해는 또한 광학적으로 활성인 분해제(예를 들면, 디니트로벤조일페닐글리신)으로 패키징된 칼럼상에서 용출함으로써 수행될 수 있다. 적합한 용출 용매 조성물은 해당분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다.
- [0481] 본 명세서에 기재된 화합물은 또한 호변이성 형태(tautomeric form)를 포함한다. 호변이성 형태는 양성자의 동시 이동과 함께 단일 결합을 인접하는 이중 결합과 상호교환함으로써 형성된다. 호변이성 형태는 실험식 및 총 전하가 동일한 이성질체 양성자첨가 (protonation) 상태인 양성자성 호변체를 포함한다. 양성자성 호변체의 예에는 케톤-에놀 쌍, 아마이드-이미드산 쌍, 락탐-락탐 쌍, 아마이드-이미드산 쌍, 엔아민-이민 쌍, 및 양성자가 헥테로사이클릭 시스템의 2 이상의 위치를 차지할 수 있는 환형, 예를 들어, 1H- 및 3H-이미다졸, 1H-, 2H- 및 4H-1,2,4-트리아졸, 1H- 및 2H-이소인돌, 및 1H- 및 2H-피라졸이 포함된다. 호변이성 형태는 평형이거나 적당한 치환에 의한 한 형태로 입체적으로 잠길 수 있다.
- [0482] 본 명세서에 기재된 화합물은 또한 자신들의 구성 원자의 모든 동위원소를 포함할 수 있다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 가지나 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 예를 들어, 수소의 동위원소는 삼중수소 및 중수소를 포함한다.
- [0483] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "화합물"은, 다른 지시가 없는 한, 도시된 구조 또는 제시된 화학 명칭의 모든 모든 입체이성질체, 호변체, 및 동위체를 포함하는 것을 의미한다.
- [0484] 모든 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 물 및 용매와 같은 또 다른 물질과 결합하여 발견되거나(예컨대, 수화물 및 용매화물) 또는 단리될 수 있다.
- [0485] 일부 구체 예에서, 본 발명의 화합물 및 이의 염은 실질적으로 단리된다. "실질적으로 단리된"은 화합물이 형성되거나 발견되는 환경으로부터 적어도 부분적으로 또는 실질적으로 분리되는 것을 의미한다. 부분적 분리는, 예를 들어 본 발명의 화합물이 풍부한 조성물을 포함할 수 있다. 실질적인 분리는 약 50 중량% 이상, 약 60 중량% 이상, 약 70 중량% 이상, 약 80 중량% 이상, 약 90 중량% 이상, 약 95 중량% 이상, 약 97 중량%
- [0486] 이상, 또는 약 99 중량% 이상의 본 발명의 화합물, 또는 이의 염, 또는 N-산화물을 함유하는 조성물을 포함할 수 있다.
- [0487] **방법**
- [0488] 본 발명의 화합물은 JAK 억제제이며, 본 발명의 화합물의 대부분은 JAK1 선택적 억제제이다. JAK1 선택적 억제

제는 다른 야누스 키나제에 우선하여 JAK1 활성을 억제하는 화합물이다. 예컨대, 본 발명의 화합물은 JAK2, JAK3, 및 TYK2 중 하나 이상에 비하여 JAK1을 우선적으로 억제한다. 일부 구체 예에서, 화합물은 JAK2 에 비하여 JAK1을 우선적으로 억제한다(예를 들면, JAK1/JAK2 IC₅₀ 비율 > 1을 가짐).

[0489] JAK1은, 조절곤란하게 될 때, 질병 상태를 야기하거나 질병 상태에 원인이 되는 많은 시토킨 및 성장 인자 신호 전달계에서 중심적인 역할을 한다. 예컨대, IL-6 수치는 류머티스성 관절염에서 상승하는데, 이는 이 질병에서 악영향을 미치는 것으로 제안되었다(Fonesca, J.E. et al., *Autoimmunity Reviews*, 8:538-42, 2009). 왜냐하면, JAK1 억제를 통하여 직접 또는 간접적으로 IL-6를 길항작용하는, 적어도 부분적으로, JAK1을 통한 IL-6 신호가 임상적 이익을 제공하는 것으로 기재되기 때문이다(Guschin, D., N., et al *Embo J* 14:1421, 1995; Smolen, J. S., et al. *Lancet* 371:987, 2008). 더욱이, 일부 암에 있어서 JAK1은 변형되고 이에 따라 구조적인 바람직하지 않은 종양 세포 성장 및 생존을 야기한다(Mullighan CG, *Proc Natl Acad Sci U S A*.106:9414-8, 2009; Flex E., et al.*J Exp Med*. 205:751-8, 2008). 또 다른 자가면역 질병 및 암에서, JAK1을 활성화시키는 염증 시토킨의 증가된 전신 수치가 또한 질병 및/또는 관련된 증상의 원인이 될 수 있다. 그러므로, 이러한 질병이 있는 환자에게 JAK1 억제제가 도움이 될 수 있다. JAK1의 선택성 억제제는 또 다른 JAK 키나제를 억제하는 불필요하고 잠재적으로 바람직하지 않은 효과를 회피하면서, 효과적일 수 있다.

[0490] 또 다른 JAK 키나제과 관련하여, JAK1의 선택성 억제제는 덜 선택적인 억제제에 비하여 다중 치료적 장점을 가질 수 있다. JAK2에 대한 선택성과 관련하여, 많은 중요 시토킨 및 성장 인자는, 예를 들어 에리트로포이에틴(Epo) 및 트롬보포이에틴(Tpo)을 비롯한 JAK2를 통하여 신호를 보낸다(Parganas E, et al. *Cell*. 93:385-95, 1998). Epo는 적혈구 생산에 대한 주요 성장 인자이며; 이에 따라 Epo-의존성 신호발생의 결핍은 적혈구 수의 감소 및 빈혈을 야기할 수 있다(Kaushansky K, *NEJM* 354:2034-45, 2006). JAK2-의존성 성장 인자의 또 다른 예인 Tpo는 거대핵세포의 증식 및 성숙분열을 제어하는 중심적인 역할을 하며, 상기 거대핵세포는 이로부터 혈소판이 생성되는 세포이다(Kaushansky K, *NEJM* 354:2034-45, 2006). 이와 같이, 감소된 Tpo 신호발생은 거대핵세포 수를 감소시킬 수 있으며(거대핵세포감소증(megakaryocytopenia)) 순환하는 혈소판 수를 감소시킬 수 있다(혈소판감소증(thrombocytopenia)). 이는 바람직하지 않고 및/또는 제어불가능한 출혈을 야기할 수 있다. JAK3 및 Tyk2와 같은 또 다른 JAK의 감소된 억제가 또한 바람직할 수 있는데 이는 이러한 키나제의 기능적 버전이 부족한 인간이 중증-합병성 면역결핍 또는 과면역글로불린혈증 E 증후군과 같은 다양한 질환을 겪고 있는 것으로 보여지기 때문이다(Minegishi, Y, et al. *Immunity* 25:745-55, 2006; Macchi P, et al. *Nature*. 377:65-8, 1995). 그러므로, 또 다른 JAK에 대한 감소된 친화성을 갖는 JAK1 억제제는 면역 억제, 빈혈 및 혈소판감소증을 포함하는 감소된 부작용과 관련하여 덜 선택적인 억제제에 비하여 상당한 장점을 가질 수 있다.

[0491] 본 발명의 또 다른 양상은 치료가 요구되는 개체에 본 발명의 화합물, 이의 염, 또는 이의 N-산화물 또는 전술한 것 중 임의 것의 약학 조성물의 치료적 효과량 또는 복용량을 투여함으로써 개체(예를 들면, 환자)에서 JAK-관련 질병 또는 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. JAK-관련 질병은 과발현 및/또는 비정상 활성 수치를 비롯하여, JAK의 발현 또는 활성에 직접적으로 또는 간접적으로 관련된 모든 질병, 장애 또는 질환을 포함할 수 있다. JAK-관련 질병은 또한 JAK 활성을 조절함으로써 예방, 완화, 또는 치료될 수 있는 모든 질병, 장애 또는 질환을 포함할 수 있다. 일부 구체 예에서, JAK-관련 질병은 JAK1-관련 질병이다.

[0492] JAK-관련 질병의 예는 예를 들면 기관 이식 거부를 비롯한 면역계를 포함하는 질병을 포함한다(예를 들면, 타가 이식 거부 및 이식편대숙주병(GVHD)).

[0493] JAK-관련 질병의 또 다른 예는 다발성 경화증, 류머티스성 관절염, 소아 관절염, 건선 관절염, 제1형 당뇨병, 루푸스, 건선, 염증 창자병, 궤양성 대장염, 크론병, 중증근무력증, 면역글로불린신병증, 자가면역 갑상선 장애, 만성폐쇄성폐질환 (COPD), 등과 같은 자가면역 질병을 포함한다. 일부 구체 예에서, 자가면역 질병은 심상성 천포창 (PV) 또는 수포성 유사천포창 (BP)과 같은 자가면역 수포성 피부 장애이다.

[0494] JAK-관련 질병의 또 다른 예는 천식, 음식물 알레르기, 습진성 피부염, 접촉성 피부염, 아토피성 피부염 및 비염과 같은 알레르기성 질환을 포함한다. JAK-관련 질병의 또 다른 예는 EBV(Epstein Barr Virus), Hepatitis B, Hepatitis C, HIV, HTLV 1, VZV(Varicella-Zoster Virus) 및 HPV(Human Papilloma Virus)와 같은 바이러스성 질병을 포함한다.

[0495] JAK-관련 질병의 또 다른 예는 연골 교체, 예컨대, 통풍성 관절염, 감염성관절염, 반응성 관절염, 반사성 교감 신경 위축증, 동통성영양장애, 티에쯔씨병, 늑골 관절증, 변형성 지방병성 골관절염, 므셀레니 질병(Mseleni disease), 한디고두 질병(Handigodu disease), 섬유근통으로부터 유발되는 퇴화, 전신성 루푸스 홍반성낭창, 경

피증, 또는 강직성척추염과 관련된 질병을 포함한다.

- [0496] JAK-관련 질병의 또 다른 예는 유전성 연골분해, 연골 이형성증, 및 유사연골 이형성증(예를 들면, 소이증, 에노티아(enotia), 및 골간단 연골 이형성증)을 비롯한 후두의 선천성 기형을 포함한다.
- [0497] JAK-관련 질병 또는 질환의 또 다른 예는 건선 (예컨대, 심상성 건선), 아토피성 피부염, 피부 발진, 피부 과민 반응, 피부 민감증(예를 들면, 접촉성 피부염 또는 알레르기성 접촉성 피부염)과 같은 피부 장애를 포함한다. 예컨대, 일부 의약을 포함하는 특정 물질은 국부적으로 도포될 때 피부 민감증을 일으킨다. 일부 구체 예에서, 원치 않는 민감증을 일으키는 시약과 함께 본 발명의 적어도 하나의 JAK 억제제를 동시-투여 또는 순차적 투여 하는 것은 이러한 원치 않는 민감증 또는 피부염을 치료하는데 도움이 될 수 있다. 일부 구체 예에서, 피부 장애는 본 발명의 적어도 하나의 JAK 억제제의 국부적 투여에 의해 치료된다.
- [0498] 또 다른 구체 예에서, JAK-관련 질병은 고형 종양(예를 들면, 전립선암, 신장암, 간장암, 췌장암, 위암, 유방암, 폐암, 머리 또는 목의 암, 갑상선암, 신경교아 세포종, 카포시 육종, 캐슬만씨병, 자궁평활근육종, 흑색종 등), 혈액 암 (예를 들면, 림프종, 백혈병 예컨대 급성 림프성모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병 (AML) 또는 다발성 골수종), 및 피부암 예컨대 피부 T-세포 림프종 (CTCL) 및 피부 B-세포 림프종으로 특징되는 질병을 포함하는 암이다. CTCL의 예는 세자리 증후군(Sezary syndrome) 및 근상식육종을 포함한다.
- [0499] 일부 구체 예에서, 본 명세서에 기재된 JAK 억제제, 뿐만 아니라도 다른 JAK 억제제, 예컨대 U.S. 제11/637,545 호에서 보고된 것들이 염증-관련 암을 치료하기 위하여 사용될 수 있다. 일부 구체 예에서, 암은 염증 창자병과 관련된다. 일부 구체 예에서, 염증 창자병은 궤양성 대장염이다. 일부 구체 예에서, 염증 창자병은 크론병이다. 일부 구체 예에서, 염증-관련 암은 대장암-관련 암이다. 일부 구체 예에서, 염증-관련 암은 대장암 또는 직장암이다. 일부 구체 예에서, 암은 위암, 위장관 유암종, 위장관 기질종양 (GIST), 선암, 소장암, 또는 직장암이다.
- [0500] JAK-관련 질병은 또한 유사-키나제 도메인 내 적어도 하나의 변종(예를 들면, JAK2V617F)을 갖는 것과 같은 변종 JAK2의 발현으로 특징되는 것들을 포함할 수 있다.
- [0501] JAK-관련 질병은 또한 골수증식성 장애 (MPD) 예컨대 적혈구증가증 (PV), 특발성 혈소판 증가증 (ET), 골수섬유화증 (MMM), 일차성 골수섬유증 (PMF), 만성 골수성 백혈병 (CML), 만성 골수구성 단구성 백혈병 (CMML), 호산구과다증후군 (HES), 전신성 비만세포병 (SMCD), 등을 포함한다. 일부 구체 예에서, 골수증식성 장애는 일차성 골수섬유증 (PMF) 또는 포스트 적혈구증가증/특발성 혈소판 증가증 골수 섬유증 (Post-PV/ET MF)이다.
- [0502] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 함유하는 국소 제제의 투여에 의해 건선 또는 또 다른 피부 장애를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0503] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 투여에 의해 또 다른 의약의 피부과학적 부작용을 치료하는 방법을 제공한다. 예컨대, 다양한 약제는 여드름 발진 또는 관련된 피부염으로 나타날 수 있는 원치 않는 알레르기 반응을 야기한다. 이러한 바람직하지 않은 부작용을 갖는 예시적인 약제에는 제피티닙 (gefitinib), 세톡시맙 (cetuximab), 에를로티닙 (erlotinib), 등과 같은 항암 약물이 포함된다. 본 발명의 화합물은 바람직하지 않은 피부과학적 부작용을 갖는 약제와 조합되어(예를 들면, 동시에 또는 순차적으로) 전신성으로 또는 국소적으로 (예를 들면, 피부염의 근처에 국한되어) 투여될 수 있다. 일부 구체 예에서, 본 발명의 화합물은 1종 이상의 또 다른 약제와 함께 국소적으로 투여될 수 있는데, 여기서 상기 또 다른 약제는 본 발명의 화합물이 없이 국소적으로 투여될 때 접촉성 피부염, 알레르기성 접촉 민감증, 또는 유사한 피부 장애를 일으킨다. 따라서, 본 발명의 조성물은 본 발명의 화합물 및 피부염, 피부 장애, 또는 관련된 부작용을 일으킬 수 있는 또 다른 약제를 함유하는 국소투여용 제제를 포함한다.
- [0504] 또 다른 JAK-관련 질병으로서의 염증 및 염증성 질병이 포함된다. 염증성 질병의 예로서는 눈의 염증성 질병(예: 홍채염, 포도막염, 공막염, 결막염 또는 관련 질병), 호흡관의 염증성 질병(예: 코 및 부비동을 포함한 상부 호흡관, 예컨대 비염 또는 부비동염, 또는 기관지, 만성 폐색성 폐 질환 등을 비롯한 하부 호흡관의 질병), 염증성 근병증, 예컨대 심근염 및 기타 염증성 질병이 포함된다.
- [0505] 본 명세서에 기재된 JAK 억제제는 또한 허혈 재관류 손상 또는 졸중 또는 심장 정지와 같은 염증성 허혈 사례와 관련된 질병 또는 질환을 치료하는 데에도 사용될 수 있다. 본 명세서에 기재된 JAK 억제제는 또한 엔도톡신-유발 질병 상태(예를 들면, 우회 수술 이후의 합병증 또는 만성 심장부전에 원인이 되는 만성 엔도톡신 상태)를 치료하기 위하여 사용될 수 있다. 본 명세서에 기재된 JAK 억제제는 또한 암으로부터 유발되거나 암과 관련된 것과 같은 식욕부진, 악액질 또는 피로를 치료하기 위하여 사용될 수 있다. 본 명세서에 기재된 JAK 억제제는 또한 협착증, 경피성 피부염 또는 섬유증을 치료하기 위하여 사용될 수 있다. 본 명세서에 기재된 JAK 억제제는

또한 저산소증 또는 정상교세포증, 예컨대 당뇨병성 망막증, 압 또는 신경퇴화와 관련된 질환을 치료하기 위하여 사용될 수 있다. 예를 들면, 다음 문헌을 참고하라: Dudley, A.C. *et al. Biochem. J.* 2005, 390(Pt 2):427-36 및 Sriram, K. *et al. J. Biol. Chem.* 2004, 279(19):19936-47. Epub 2004 Mar 2. 본 명세서에 기재된 JAK 억제제는 또한 알츠하이머병을 치료하기 위하여 사용될 수 있다.

[0506] 본 명세서에 기재된 JAK 억제제는 또한 다른 염증성 질병, 예컨대 전신성 염증성 반응 증후군(SIRS) 및 패혈증 쇼크를 치료하기 위하여 사용될 수 있다.

[0507] 본 명세서에 기재된 JAK 억제제는 또한 통풍 및 예를 들면 양성 전립선 비대증 또는 전립선 비대증에 기인한 전립선 크기 증가를 치료하기 위하여 사용될 수 있다.

[0508] 일부 구체 예에서, 본 명세서에 기재된 JAK 억제제는 또한 안구 건조증을 치료하기 위하여 사용될 수 있다. 본 명세서에서 사용되듯이, "안구 건조증"이란 용어는 건조안 워크샵(Dry Eye Workshop, DEWS)의 최근 공식 보고서에 요약된 질병 상태들을 모두 포함시키고자 사용된 용어이며, 상기 보고서는 건조안을 "눈의 표면에 손상을 미칠 가능성이 있는 불편함, 시각 방해 및 눈물막 불안정성을 유발하는 눈물 및 눈 표면의 다인자성 질병으로 정의하였다. 또한, 건조안은 눈물막의 삼투압 증가 및 눈 표면의 염증을 수반한다." Lemp, "The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop", *The Ocular Surface*, 5(2), 75-92 April 2007. 일부 구체 예에서, 안구건조증은 수성 눈물-부족 건조안(ADDE) 또는 증발성 건조안, 또는 이들의 적절한 조합으로부터 선택된다.

[0509] 또 다른 측면에서, 본 발명은 환자에게 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 효과량을 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 결막염, 포도막염(만성 포도막염 포함), 맥락막염, 망막염, 모양체염, 공막염, 상공막염 또는 홍채염을 치료하는 방법; 각막 이식, LASIK(라식, 레이저각막절삭가공성형술), 엑시머레이저각막절제술, 또는 LASEK(라섹, 레이저 각막절제술)과 관련된 염증 또는 통증을 치료하는 방법; 각막 이식, 라식, 엑시머레이저각막절제술, 또는 라섹과 관련된 시력 손실을 억제하는 방법; 또는 이식 거부를 억제하는 방법을 제공한다.

[0510] 또한, 본 발명의 화합물, 뿐만 아니라 미국 일련번호 제11/637,545호에 보고된 것과 같은 또 다른 JAK 억제제가 인플루엔자 및 SARS와 같은 바이러스 감염과 관련된 호흡 기능장애 또는 손실을 치료하기 위하여 사용될 수 있다.

[0511] 일부 구체 예에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 모든 질병 또는 장애를 치료하기 위한 방법에서의 사용을 위한, 본 명세서의 구체 예에서 기재된 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 N-산화물을 제공한다.

[0512] 일부 구체 예에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 모든 질병 또는 장애를 치료하기 위한 방법에서의 사용을 위한 의약 제조를 위한, 본 명세서의 구체 예에서 기재된 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.

[0513] 일부 구체 예에서, 본 발명은 JAK1의 조절 방법에서의 사용을 위한, 본 명세서에 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물을 제공한다. 일부 구체 예에서, 본 발명은 또한 JAK1의 조절 방법에서의 사용을 위한 의약 제조를 위한, 본 명세서에 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물의 용도를 제공한다.

[0514] **혼합 요법**

[0515] 1종 이상의 추가의 약제, 예를 들면 화학요법, 항염증제, 스테로이드, 면역억제제 및 Bcr-Abl, Flt-3, RAF 및 FAK 키나제 억제제, 예컨대 WO 2006/056399호에 개시된 것들, 또는 다른 약제를 본 명세서에 기재된 화합물과 함께, JAK 관련 질병, 장애 또는 질환을 치료하는데 사용할 수 있다. 상기 1종 이상의 추가의 약제는 환자에게 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0516] 화학요법의 예로서는, 프로테오솜(proteosome) 억제제(예: 보르테조미(bortezomib)), 탈리도미드(thalidomide), 레블리미드(revlimid) 및 DNA 손상제, 예컨대 벨파란, 독소루비신, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 에토포시드, 카르무스틴 등이 포함된다.

[0517] 스테로이드의 예로서는, 코르티코스테로이드, 예컨대 텍사메타손 또는 프레드니손이 포함된다.

[0518] Bcr-Abl 억제제의 예는 미국 특허 제 5,521,184호, WO 04/005281호 및 미국 특허 출원 일련번호 제 60/578,491

호에 개시된 종 및 속에 속하는 화합물들 및 그의 약학적으로 허용가능한 염이 포함된다.

- [0519] 적당한 F1t-3 억제제의 예로서는, WO 03/037347호, WO 03/099771호 및 WO 04/046120호에 개시된 바와 같은 화합물들 및 그의 약학적으로 허용가능한 염이 포함된다.
- [0520] 적당한 RAF 억제제의 예로서는, WO 00/09495호 및 WO 05/028444호에 개시된 바와 같은 화합물들 및 그의 약학적으로 허용가능한 염이 포함된다.
- [0521] 적당한 FAK 억제제의 예로서는, WO 04/080980호, WO 04/056786호, WO 03/024967호, WO 01/064655호, WO 00/053595호 및 WO 01/014402호에 개시된 바와 같은 화합물들 및 그의 약학적으로 허용가능한 염이 포함된다.
- [0522] 일부 구체 예에서, 1종 이상의 본 발명의 화합물을 1종 이상의 다른 키나제 억제제, 예를 들면 이마티닙(imatinib)과 함께, 특히 이마티닙 또는 다른 키나제 억제제에 대해 내성인 환자를 치료하기 위해 사용할 수 있다.
- [0523] 일부 구체 예에서, 1종 이상의 본 발명의 JAK 억제제를 화학요법 치료제와 함께, 암, 예컨대 다발성 골수종을 치료하는데 사용할 수 있으며, 화학요법 치료제만을 사용한 경우의 반응에 대비하여 독성 효과를 약화시키는 일 없이 치료 반응을 향상시킬 수 있다. 다발성 골수종의 치료에 사용되는 추가적인 약제의 예로서는, 예컨대, 멜파란, 멜파란+프레드니손(MP), 독소루비신, 텍사메타손 및 벨카드(Velcade)(보르테조미)을 포함할 수 있으며, 이들에 제한되는 것은 아니다. 다발성 골수종의 치료에 사용되는 또 다른 약제로서는, Bcr-Abl, F1t-3, RAF 및 FAK 키나제 억제제가 포함된다. 본 발명의 JAK 억제제와 추가적인 약제를 병용하면 바람직한 부가 또는 상승 효과가 산출된다. 또한, 텍사메타손과 같은 시약에 대한 다발성 골수종 세포의 내성은 본 발명의 JAK 억제제로 치료할 때 가역적으로 될 수 있다. 상기 시약은 본 발명의 화합물과 함께 단일 또는 연속 투여 제형으로 병용되거나, 상기 시약을 별도의 투여 제형으로서 동시에 또는 순차적으로 투여할 수 있다.
- [0524] 일부 구체 예에서, 텍사메타손과 같은 코르티코스테로이드를 1종 이상의 JAK 억제제와 함께 환자에게 투여하며, 이 때 텍사메타손은 연속적이 아니라 간헐적으로 투여된다.
- [0525] 일부 또 다른 구체 예에서, 1종 이상의 본 발명의 JAK 억제제와 다른 치료제의 혼합물을 골수 이식 또는 줄기 세포 이식 이전, 도중 및/또는 이후에 환자에게 투여할 수 있다.
- [0526] 일부 구체 예에서, 추가적인 치료제는 플루오시놀론 아세토니드(레티서트®, 또는 리멕솔론(rimexolone)(AL-2178, 벅솔(Vexol), 알콘(Alcon))이다.
- [0527] 일부 구체 예에서, 추가적인 치료제는 사이클로스포린(레스타시스(Restasis)®)이다.
- [0528] 일부 구체 예에서, 추가적인 치료제는 코르티코스테로이드이다. 일부 구체 예에서, 코르티코스테로이드는 트리암놀론, 텍사메타손, 플루오시놀론, 코르티존, 프레드니솔론, 또는 플루메톨론이다.
- [0529] 일부 구체 예에서, 추가적인 치료제는 디하이드렉스(Dehydrex™)(홀스 랩스(Holles Labs)), 시바미드(Civamide)(옵코(Opko)), 소듐 히알루오네이트(비스메드, 란티바이오/TRB 케미디어(Vismed, Lantibio/TRB Chemedia)), 사이클로스포린(ST-603, 시리온 테라퓨틱스(Sirion Therapeutics), ARG101(T) (테스토스테론, 아르젠티스(Argentis)), AGR1012(P) (아르젠티스), 에카벳 소듐(ecabet sodium) (센주-이스타(Senju-Ista)), 게파르네이트(gefarnate) (산텐(Santen)), 15-(s)-하이드록시아이코사테트라엔산(15(S)-HETE), 세빌레민(cevimeline), 독시클린(doxycycline) (ALTY-0501, 엘러크리티(Alacrity)), 미노사이클린, 아이데스트린(iDestrin™) (NP50301, 네슨트 파마슈티컬스(Nascent Pharmaceuticals)), 사이클로스포린 A(노바(Nova)22007, 노바갈리(Novagali)), 옥시테트라사이클린(듀라마이신(Duramycin), MOLI1901, 란티바이오(Lantibio)), CF101 (2S,3S,4R,5R)-3,4-디하이드록시-5-[6-[(3-아이오도페닐)메틸아미노]푸린-9-일]-N-메틸옥솔란-2-카르바미, 캔-파이 트 바이오파마(Can-Fite Biopharma)), 보클로스포린(voclosporin)(LX212 또는 LX214, 럭스 바이오사이언스(Lux Biosciences)), ARG 103 (아젠티스(Agentis)), RX-10045(합성 레졸빈 유사체(레졸빅스(Resolvix)), DYN 15(다이나미스 테라퓨틱스(Dyanmis Therapeutics)), 리보글리타존(rivoglitazone)(DE011, 다이이치 산코), TB4 (레젠Rx(RegeneRx)), OPH-01(옵탈미스 모나코(Ophthalmis Monaco)), PCS101(페리커 사이언스(Pericor Science)), REV 1-31(에볼루텍(Evolutec)), 라크리틴(Lacritin)(센주), 레바미피드(오츠키-노바티스(Otsuka-Novartis)), OT-551(오테라(Othera)), PAI-2(유니버시티 오브 펜실베이니아 앤드 템플 유니버시티), 필로카르핀, 타크롤리무스, 피메크롤리무스(AMS981, 노바티스), 로테프레드놀 에타보네이트, 리톡시맙, 디구아포솔 테트라소듐(INS365, 인스파이어(Inspire)), KLS-0611(키세이 파마슈티컬스(Kissei Pharmaceuticals)), 테하이드로에 피안드로스테론, 아나키나라, 에팔리주맙, 미코페놀레이트 소듐, 예

타너셉트(엠브렐(Embrel)), 히드록사이클로로핀, NGX267(토레이파인즈 테러퓨틱스(TorreyPines Therapeutics)) 또는 탈리도미드로부터 선택된다.

- [0530] 일부 구체 예에서, 추가적인 치료제는 혈관생성저해제, 콜린성 효능제, TRP-1 수용체 조절자, 칼슘 채널 차단제, 뮤신 분비촉진물질, MUC1 자극제, 칼시뉴린 억제제, 코르티코스테로이드, P2Y2 수용체 작용물질, 무스카린수용체 작용물질, 다른 JAK 억제제, Bcr-Abl 키나제 억제제, Flt-3 키나제 억제제, RAF 키나제 억제제 및 FAK키나제 억제제, 예컨대 WO 2006/056399호에 개시된 것들이다. 일부 구체 예에서, 추가적인 치료제는 테트라사이클린 유도체(예: 미노사이클린 또는 독시클린)이다
- [0531] 일부 구체 예에서, 추가적인 치료제(들)는 완화제 점안액(또한 "인공 눈물"로 알려짐)이며, 그 예로서는 폴리비닐 알코올, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜(예: PEG400) 또는 카르복시메틸 셀룰로오스를 함유하는 조성물을 포함하며, 이에 제한되는 것은 아니다. 인공 눈물은 눈물막의 보습 및 윤활능 저하를 보상함으로써 건조안을 치료하는데 도움을 줄 수 있다. 일부 구체 예에서, 추가적인 치료제는 뮤코다당류 가수분해성 약물, 예컨대 N-아세틸-시스테인이며, 이것은 점액단백질과 상호작용을 함으로써 눈물막의 점도를 감소시킬 수 있다.
- [0532] 일부 구체 예에서, 추가적인 치료제는 항생제, 항바이러스제, 항진균제, 마취제, 항염증제, 예컨대 스테로이드 및 비스테로이드 항염증제, 및 항알레르기제를 포함한다
- [0533] 적절한 의약의 예로는 아미노글리코사이드, 예컨대 아미카신, 겐타마이신, 토브라마이신, 스트렙토마이신, 네틸마이신 및 카나마이신; 플루오로퀴놀론, 예컨대 시프로플록사신, 노르플록사신, 오픈록사신, 트로바플록사신, 로메플록사신, 레보플록사신 및 에녹사신; 나프티리딘; 숄폰아미드; 폴리믹신; 클로람페니콜; 네오마이신; 파라모마이신; 콜리스티메테이트; 바시트라신; 반코마이신; 테트라사이클린; 리팜핀 및 그 유도체("리팜핀류"); 시클로세린; 베타-락탐; 세팔로스포린; 암포테리신; 플루코나졸; 플루시토신; 네타마이신; 미코나졸; 케토코나졸; 코르티코스테로이드; 디클로페낙; 플루비프로펜; 케토로락; 수프로펜; 코몰린; 로독사미드; 레보카바스틴; 나파졸링; 안타졸린; 페니라미단; 또는 아잘리드항생제가 포함된다.
- [0534] **약학 제제 및 투여 제형**
- [0535] 의약으로서 사용할 경우, 본 발명의 화합물은 약학 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 의약 분야에 잘 알려진 방식으로 제조될 수 있으며, 국소 치료 또는 전신 치료가 바람직한지 여부, 그리고 치료하고자 하는 부위에 따라서, 다양한 경로를 통해 투여될 수 있다. 투여는 국소 투여(예: 경피, 상피, 눈 및 비내, 질내 및 직장 전달을 비롯한 점막 포함), 폐(예: 네블라이저 등을 사용하여 분말 또는 에어로졸을 흡입 또는 통기; 호흡관내 또는 비내), 경구 또는 비경구 투여일 수 있다. 비경구 투여는 정맥내, 동맥내, 피하, 복강내, 근육내 또는 주사 또는 주입; 또는 뇌내, 예를 들면 척수강내 또는 뇌실내 투여를 포함할 수 있다. 비경구 투여는 단일 순간(bolus) 투여의 형태이거나, 또는 예를 들면 연속 관류 펌프에 의한 투여일 수 있다. 국소 투여용 약학 조성물 및 제제는 경피 패치, 연고, 로션, 크림, 젤, 점적액, 좌약, 분무제, 액체 및 분말을 포함할 수 있다. 통상의 약학적 담체, 수성, 분말 또는 오일 기재, 증점제 등이 필요하거나 요구될 수 있다. 코팅된 콘돔, 장갑 등도 유용할 수 있다. 일부 구체 예에서, 조성물은 경구 전달용이다. 또 다른 구체 예에서, 조성물은 국소 도포용이다.
- [0536] 또한, 본 발명은 활성 성분으로서의 1종 이상의 본 발명의 화합물을 1종 이상의 약학적으로 허용되는 담체(부형제)와 함께 함유하는 약학 조성물을 포함한다. 본 발명의 조성물을 제조함에 있어서, 상기 활성 성분을 일반적으로 부형제와 혼합하거나, 부형제로 희석하거나, 또는 예를 들면 캡슐, 낭, 종이 또는 다른 용기 형태의 담체 내부에 봉입한다. 상기 부형제가 희석제로서 작용할 경우에, 부형제는 고형, 반고형 또는 액상 물질일 수 있으며, 활성성분에 대한 담체(vehicle), 운반체 또는 매질로서 작용한다. 따라서, 상기 조성물은 정제, 환약, 분말, 마름모형정제, 낭, 카세제(cachet), 엘릭시르(elixir), 현탁액, 에멀전, 용액, 시럽, 에어로졸(고체로서 또는 액상매질 중), 예컨대 10 중량% 이하의 활성 화합물을 함유하는 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 좌약, 멸균 주사용액, 및 멸균 포장 분말의 형태로 존재할 수 있다.
- [0537] 제제를 제조함에 있어서, 활성 화합물을 분쇄하여, 다른 성분과 혼합하기 전에 적절한 입자 크기를 제공할 수 있다. 활성 화합물이 실질적으로 불용성인 경우, 200 메쉬 미만의 입자 크기로 분쇄할 수 있다. 활성 화합물이 실질적으로 수용성인 경우, 분쇄를 통해서 입자 크기를 조정하여 제제에 실질적으로 균일한 분포, 예컨대 약 40 메쉬를 제공할 수 있다.
- [0538] 본 발명의 화합물을 공지의 분쇄 절차, 예를 들면 습식 분쇄법을 사용해서 분쇄하여 정제 성형 및 다른 제제 유

형에 적절한 입자 크기를 얻을 수 있다. 미세하게 분쇄된(나노입자) 본 발명의 화합물의 제제는 해당분야에 알려진 방법에 의해 제조할 수 있으며, 예컨대 국제 특허 출원 번호 WO 2002/000196호를 참조할 수 있다.

[0539] 적당한 부형제의 몇가지 예로는, 락토오스, 텍스트로오스, 수크로오스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아카시아고무, 인산칼슘, 알기네이트, 트라가칸트, 젤라틴, 칼슘 실리케이이트, 미소결정질 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로오스, 물, 시럽 및 메틸 셀룰로오스를 들 수 있다. 제제는 다음과 같은 성분을 추가로 포함할 수 있다: 윤활제, 예컨대 탈크, 스테아르산마그네슘 및 미네랄 오일; 습윤제; 유화제 및 현탁액; 방부제, 예컨대 메틸- 및 프로필하이드록시벤조에이트; 감미제; 및 방향제. 본 발명의 조성물은 해당분야에 알려진 절차를 사용하여 환자에게 투여한 후에 활성 성분을 신속 방출, 서방 또는 지연 방출하도록 제제화할 수 있다.

[0540] 조성물은 단위 투여 제형으로 제제화될 수 있으며, 각 제형은 활성 성분을 약 5 내지 약 1000 mg(1 g), 더욱 일반적으로는 약 100 내지 약 500 mg 함유한다. 용어 "단위 투여 제형"은 인간 피검체 및 다른 포유류에게 1회분 투약량으로 적합한 물리적으로 불연속인 단위를 말하며, 각 단위는 바람직한 치료 효과를 내도록 계산된 예정된 양의 활성 물질을 적당한 약학적 부형제와 함께 함유한다.

[0541] 활성 화합물은 넓은 용량 범위에 걸쳐서 효과적일 수 있으며, 일반적으로 약학적 효과량으로 투여된다. 그러나, 실제로 투여되는 화합물의 양은 관련된 환경, 예를 들면 치료하고자 하는 질환, 선택된 투여 경로, 투여되는 실제 화합물, 연령, 체중 및 각 환자의 반응, 환자의 증상의 정도 등에 따라서 전문의에 의해 결정될 것이다

[0542] 정제와 같은 고형 조성물을 제조하기 위해서, 주요 활성 성분을 약학적 부형제와 혼합하여 본 발명의 화합물의 균일한 혼합물을 함유하는 고형 예비제제 조성물을 제조한다. 이러한 예비제제 조성물을 균일하다고 언급한 경우, 활성 성분이 일반적으로 조성물 전체에 걸쳐 균일하게 분산됨으로써 조성물이 정제, 환약 및 캡슐과 같은 동등한 효능을 갖는 단위 투여 제형으로 용이하게 분할될 수 있다는 것을 의미한다. 그 후, 이러한 고형 예비제제를 예컨대 본 발명의 활성 성분 약 0.1 내지 약 1000 mg을 함유하는 전술한 유형의 단위 투여 제형으로 분할한다.

[0543] 본 발명의 정제 또는 환약은 서방 작용의 장점을 제공하는 투여 제형을 제공하도록 코팅되거나 다른 방식으로 배합될 수 있다. 예를 들면, 정제 또는 환약은 내부 투여 및 외부 투여 성분을 포함할 수 있으며, 외부 투여 성분은 내부 투여 성분 위의 봉투의 형태로 존재한다. 이러한 두 가지 성분들은 장용성 층에 의해 분리될 수 있으며, 이 층은 위에서의 분해를 저지하고 내부의 성분을 그대로 십이지장내로 통과시키거나 방출을 지연시키는 역할을 할 수 있다. 여러 가지 물질을 이와 같은 장용성 층 또는 코팅에 사용할 수 있으며, 그러한 물질로서는 다수의 중합체 산 및 중합체 산과 셀락, 세틸 알코올 및 셀룰로오스 아세테이트 등의 물질과의 혼합물이 포함된다.

[0544] 본 발명의 화합물과 조성물이 경구 투여 또는 주사에 의해 투여되도록 혼입될 수 있는 액상 제제로는 수용액, 적당하게는 가향(flavored) 시럽, 수성 또는 오일 현탁액, 및 식용유, 예컨대 면실유, 참깨유, 코코넛유 또는 땅콩유를 사용한 가향 에멀전, 및 엘릭시르 및 유사한 약학 담체가 포함된다.

[0545] 흡입 또는 통기용 조성물로서는, 약학적으로 허용되는 수성 또는 유기 용매, 또는 이들의 혼합물중의 용액 및 현탁액, 및 분말이 포함된다. 상기 액상 또는 고형 조성물은 전술한 바와 같은 적당한 약학적으로 허용되는 부형제를 함유할 수 있다. 일부 구체 예에서, 조성물은 경구 또는 코 호흡 경로를 통해 국소 또는 전신 효능을 위해 투여된다. 조성물은 비활성 기체를 사용하여 분무될 수도 있다. 분무된 용액은 네블라이저 장치로부터 직접 호흡되거나, 네블라이저 장치를 안면 마스크 텐트 또는 간헐적 양압(positive pressure) 호흡 기기에 부착시킬 수 있다. 용액, 현탁액 또는 분말 조성물은 적절한 방식으로 제제를 전달하는 장치로부터 경구 또는 코를 경유해서 투여할 수 있다

[0546] 환자에게 투여되는 화합물 또는 조성물의 양은 무엇을 투여하는지, 투여 목적이 무엇인지, 예를 들면 예방인지 치료인지, 환자의 상태, 투여 방식 등에 따라 달라질 것이다. 치료 용도에 있어서, 조성물은 이미 질병에 걸린 환자에게 그 질병 및 합병증의 증상을 치유하거나 적어도 부분적으로 억제하는데 충분한 양으로 투여될 수 있다. 유효 용량은 치료하고자 하는 질병 질환에 따른 뿐만 아니라 질병의 정도, 환자의 연령, 체중 및 전반적인 상태와 같은 요인들에 따라 담당 전문의의 판단에 의해 결정될 것이다.

[0547] 환자에게 투여되는 조성물은 전술한 바와 같은 약학 조성물의 형태로 존재할 수 있다. 이러한 조성물은 통상의 멸균 기법에 의해 멸균되거나, 멸균 여과될 수 있다. 수용액은 그대로 또는 동결 건조해서 사용을 위해 포장될 수 있으며, 이 때 동결 건조된 제제는 투여하기 전에 멸균 수성 담체와 혼합된다. 화합물 제제의 pH는 일반적인

로 3 내지 11, 더욱 바람직하게는 5 내지 9, 가장 바람직하게는 7 내지 8일 것이다. 전술한 부형제, 담체 또는 안정화제중 일부를 사용하여 약학적 염을 형성할 수 있음을 잘 알 것이다.

[0548] 본 명세서에 기재된 화합물의 치료 용량은 예컨대 치료가 이루어지는 특정의 용도, 화합물의 투여 방식, 환자의 건강 및 상태, 그리고 처방 전문의의 판단에 따라 달라질 수 있다. 약학 조성물 중의 본 발명의 화합물의 분율 또는 농도는 여러 가지 요인, 예를 들면 용량, 화학적 특성(예: 소수성) 및 투여 경로에 따라 달라질 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 비경구 투여의 경우 본 발명의 화합물 약 0.1 내지 약 10% w/v를 함유하는 수성생리학적 완충 용액에 제공될 수 있다. 몇 가지 전형적인 용량 범위는 1일당 약 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (체중) 내지 약 1 g/kg이다. 일부 구체 예에서, 용량 범위는 1일당 약 0.01 mg/kg(체중) 내지 약 100 mg/kg이다. 용량은 질병 또는 질환의 진행 형태 및 정도, 특정 환자의 전반적인 건강 상태, 선택된 화합물의 상대적인 생물학적 효능, 부형제의 제제화 및 그 투여 경로와 같은 변수들에 의존할 것이다. 유효 용량은 시험관내 또는 동물 모델 테스트 시스템으로부터 유도된 용량-반응 곡선으로부터 추론할 수 있다.

[0549] 본 발명의 조성물은 또한 1종 이상의 추가적인 약제 예컨대 화학요법치료제, 스테로이드, 항염증 화합물, 또는 면역억제제를 포함할 수 있으며, 이들의 예는 앞서 나열되어 있다.

[0550] 일부 구체 예에서, 본 발명의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물은 안과용 조성물로서 투여된다. 따라서, 일부 구체 예에서, 상기 방법은 본 발명의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물, 및 안과학상 허용되는 담체를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체 예에서, 안과용 조성물은 액상 조성물, 반-고형 조성물, 삽입물, 필름, 미립자 또는 나노입자이다.

[0551] 일부 구체 예에서, 안과용 조성물은 액상 조성물이다. 일부 구체 예에서, 안과용 조성물은 반-고형 조성물이다. 일부 구체 예에서, 안과용 조성물은 국소 투여용 조성물이다. 상기 국소투여용 조성물은 액상 및 반-고형 조성물을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 구체 예에서, 상기 안과용 조성물은 국소투여용 조성물이다. 일부 구체 예에서, 국소 투여용 조성물은 수용액, 수성 현탁액, 연고 또는 겔을 포함한다. 일부 구체 예에서, 안과용 조성물은 일반적으로 눈의 전면(front)에, 윗쪽 눈꺼풀 아래에, 아래쪽 눈꺼풀 위에, 그리고 맹관(cul-de-sac)에 국소 투여된다. 일부 구체 예에서, 안과용 조성물은 멸균된다. 멸균은 잘 알려진 기법, 예를 들면 용액의 멸균 여과 또는 즉석 사용 용도의 앰플내 용액을 가열하는 방법에 의해 수행될 수 있다. 본 발명의 안과용 조성물은 안과용 제제의 제조에 적합한 약학 부형제를 더욱 함유할 수 있다. 이와 같은 부형제의 예로서는, 방부제, 완충제, 킬레이트제, 항산화제 및 삼투압 조절용 염이 있다.

[0552] 용어 "안과학상 허용되는 담체"는 본 발명의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물을 함유하고 방출할 수 있으며, 눈에 사용하기에 적합한 임의의 물질을 말한다. 일부 구체 예에서, 안과학상 허용되는 담체는 물 또는 수용액 또는 수성 현탁액이지만, 오일, 예컨대 연고를 제조하는데 사용되는 오일 및 안내 삽입물에 사용되는 것과 같은 중합체 매트릭스도 포함한다. 일부 구체 예에서, 조성물은 본 발명의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 N-산화물을 포함하는 수성 현탁액일 수 있다. 연고 및 현탁액 둘 모두를 포함하는 액상 안과용 조성물은 선택된 투여 경로에 적합한 점도를 가질 수 있다. 일부 구체 예에서, 안과용 조성물은 약 1,000 내지 약 30,000 센티포이즈 범위의 점도를 가진다.

[0553] 일부 구체 예에서, 안과용 조성물은 1종 이상의 계면활성제, 보조제, 완충제, 항산화제, 등장성 조절제, 방부제(예: EDTA, BAK(벤즈알코늄 클로라이드), 아염소산소듐, 과붕산소듐, 폴리쿼터늄-1), 증점제 또는 점도조절제(예: 카르복시메틸 셀룰로오스, 하이드록시메틸 셀룰로오스, 폴리비닐 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 글리콜400, 프로필렌 글리콜 하이드록시메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필-구아르, 히알루론산 및 하이드록시프로필 셀룰로오스) 등을 더욱 포함할 수 있다. 제제중의 첨가제로는 염화소듐, 중탄산소듐, 소르빈산, 메틸파라벤, 프로필 파라벤, 클로르헥시딘, 피마자유 및 과붕산소듐을 포함할 수 있으며, 이들에 제한되는 것은 아니다.

[0554] 수성 안과용 조성물(용액 또는 현탁액)은 일반적으로 생리학적 또는 안과학적으로 유해한 성분들을 함유하지 않는다. 일부 구체 예에서, 정제수 또는 탈이온수가 조성물에 사용된다. pH는 생리학적 및 안과학상 허용되는 pH 조절 산, 염기 또는 완충제를 첨가함으로써 약 5.0 내지 8.5의 범위 내에서 조정될 수 있다. 안과학상 허용되는 산의 예로는, 아세트산, 붕산, 시트르산, 락트산, 인산, 염산 등이 포함되며, 염기의 예로서는 수산화소듐, 인산소듐, 붕산소듐, 시트르산소듐, 아세트산소듐, 락트산소듐, 트로메타민, 트리스하이드록시메틸아미노-메탄 등이 포함된다. 염과 완충제로서는, 시트르산염/텍스트로오스, 중탄산소듐, 염화암모늄 및 이러한 산과 염기들의 혼합물이 포함될 수 있다.

[0555] 일부 구체 예에서, 본 발명의 방법은 눈의 외부 표면과 접촉하는 치료제의 데포우(depot)를 형성하거나 공급하

는 것을 포함한다. 데포우란 눈물이나 눈 소체 메카니즘에 의해 신속하게 제거되지 않는 치료제의 공급원을 의미한다. 이에 의하면, 1회 투여로 눈의 외부 표면상의 유체에 고농도의 치료제가 계속적으로 지연된 방식으로 존재할 수 있게 된다. 특정한 이론을 고수하려는 의도는 아니지만, 흡수와 침투는 용해된 약물 농도 및 약물 함유 유체와 외부 조직의 접촉 지속 기간에 모두 의존될 수 있는 것으로 생각된다. 약물이 눈의 체액의 소체 및/또는 눈 조직내로의 흡수에 의해 제거됨에 따라, 더욱 많은 약물이 데포우로부터 보충된 눈의 체액내로 제공, 예를 들면 용해된다. 따라서, 데포우를 사용하면 더욱 불용성인 치료제에 대한 눈 조직의 부하가 더욱 용이해질 수 있다. 일부 구체 예에서, 데포우는 최대 8 시간 또는 그 이상 동안 유지될 수 있다. 일부 구체 예에서, 안과용 데포우 제형은 수성 중합체 현탁액, 연고 및 고형 삽입물을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다

[0556] 일부 구체 예에서, 안과용 조성물은 연고 또는 겔이다. 일부 구체 예에서, 안과용 조성물은 유성 전달 담체가다. 일부 구체 예에서, 상기 조성물은 석유 또는 라놀린 염기를 포함하고, 여기에 활성 성분이 일반적으로 0.1 내지 2%로, 그리고 부형제가 첨가된다. 통상의 기재(base)로서는 미네랄 오일, 바셀린 및 이들의 혼합물이 포함되며, 여기에 제한되는 것은 아니다. 일부 구체 예에서, 연고는 아래 눈꺼풀상에 리본 형태로 도포된다.

[0557] 일부 구체 예에서, 안과용 조성물은 안과용 삽입물이다. 일부 구체 예에서, 안과용 삽입물은 생물학적으로 비활성이고, 연질이며, 생체 붕괴가능하고, 점탄성이 있고, 치료제에 노출후 멸균에 대해 안정성이 있으며, 공기중 세균으로부터의 감염에 대해 내성이 있고, 생체 붕괴가능하고, 생체 적합성이고, 및/또는 점탄성이 있다. 일부 구체 예에서, 상기 삽입물은 안과학적으로 허용되는 매트릭스, 예를 들면 중합체 매트릭스를 포함한다. 상기 매트릭스는 일반적으로 중합체이고, 상기 치료제가 일반적으로 중합체 매트릭스에 분산되거나 중합체 매트릭스에 결합된다. 일부 구체 예에서, 치료제는 공유결합의 용해 또는 가수분해를 통해서 매트릭스로부터 서서히 방출될 수 있다. 일부 구체 예에서, 중합체는 생체 붕괴성(가용성)이고 그 용해 속도는 내부에 분산된 치료제의 방출 속도를 조절할 수 있다. 다른 형태에서, 중합체 매트릭스는 예를 들면 가수분해에 의해 분해되어 그 매트릭스에 결합되거나 매트릭스내에 분산된 치료제를 방출시키는 생분해성 중합체이다. 또 다른 구체 예에서, 상기 매트릭스와 치료제가 추가적인 중합체 코팅으로 둘러싸여 방출을 더 조절할 수 있다. 일부 구체 예에서, 상기 삽입물은 생분해성 중합체, 예컨대 폴리카르포락톤(PCL), 에틸렌/비닐 아세테이트 공중합체(EVA), 폴리알킬 시아노아크릴레이트, 폴리우레탄, 나일론, 또는 폴리(dl-락타이드-co-글리콜라이드)(PLGA), 또는 이들의 공중합체를 포함한다. 일부 구체 예에서, 상기 치료제는 매트릭스 물질내로 분산되거나, 중합하기 이전에 상기 매트릭스 물질을 제조하는데 사용되는 단량체 조성물 중에 분산된다. 일부 구체 예에서, 치료제의 양은 약 0.1 내지 약 50%, 또는 약 2 내지 약 20%이다. 또 다른 구체 예에서, 상기 생분해성 또는 생체 붕괴성 중합체 매트릭스는, 소모된 삽입물을 제거할 필요가 없도록 사용된다. 상기 생분해성 또는 생체 붕괴성 중합체가 분해 또는 용해됨에 따라서, 상기 치료제가 방출된다.

[0558] 또 다른 구체 예에서, 안과용 삽입물은 중합체를 포함하며, 그 예로서는 본 명세서에 그 자체로서 참고문헌으로 수록된 문헌 Wagh, et al., "Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems", *Asian J. Pharm.*, pages 12-17 (Jan. 2008)에 개시된 것들을 포함하며, 이들에 제한되는 것은 아니다. 일부 구체 예에서, 삽입물은 폴리비닐피롤리돈(PVP), 아크릴레이트 또는 메타크릴레이트 중합체 또는 공중합체(예: 유드라짓(Eudragit®) 부류의 중합체, Rohm 또는 Degussa에서 시판함), 하이드록시메틸 셀룰로오스, 폴리아크릴산, 폴리(아미도아민) 덴드리머, 폴리(디메틸실록산), 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리(락타이드-co-글리콜라이드), 폴리(2-하이드록시에틸메타크릴레이트), 폴리(비닐 알코올) 또는 폴리(프로필렌 푸마레이트)로부터 선택된 중합체를 포함한다. 일부 구체 예에서, 삽입물은 겔포움(Gelfoam®)을 포함한다. 일부 구체 예에서, 삽입물은 450 kDa-시스테인 복합체의 폴리아크릴산이다.

[0559] 일부 구체 예에서, 안과용 조성물은 안과용 필름이다. 이와 같은 필름에 적합한 중합체로서는, 문헌 Wagh, et al., "Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems", *Asian J. Pharm.*, pages 12-17 (Jan. 2008)에 개시된 것들을 포함할 수 있으나, 이들에 제한되는 것은 아니다. 일부 구체 예에서, 상기 필름은 소프트 콘택트 렌즈, 예컨대 에틸렌글리콜 디메타크릴레이트로 가교된 N,N-디에틸아크릴아미드와 메타크릴산의 공중합체로 제조된 것이다.

[0560] 일부 구체 예에서, 안과용 조성물은 미소구(microsphere) 또는 나노입자를 포함한다. 일부 구체 예에서, 미소구는 젤라틴을 포함한다. 일부 구체 예에서, 미소구는 눈의 뒷부분에, 맥락막에 또는 공막에 유리체내로 또는 망막하로 주입된다. 일부 구체 예에서, 미소구 또는 나노입자는 중합체를 포함하고, 이러한 중합체의 예로서는 본 명세서에 그 자체로서 참고 문헌으로 수록된 Wagh, et al., "Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems", *Asian J. Pharm.*, pages 12-17 (Jan. 2008)에 개시된 것들을 포함할 수 있으나, 이들에 제

한되는 것은 아니다. 일부 구체 예에서, 중합체는 키토산, 폴리아크릴산과 같은 폴리카르복실산, 알부민 입자, 히알루론산 에스테르, 폴리아타콘산, 폴리(부틸)시아노아크릴레이트, 폴리(이소부틸)카프로락톤, 폴리(락트산-co-글리콜산) 또는 폴리(락트산)이다. 일부 구체 예에서, 미소구 또는 나노입자는 고형 지질 입자를 포함한다.

- [0561] 일부 구체 예에서, 안과용 조성물은 이온-교환 수지를 포함한다. 일부 구체 예에서, 상기 이온 교환 수지는 무기 제올라이트 또는 합성 유기 수지이다. 일부 구체 예에서, 상기 이온 교환 수지로서는 본 명세서에 그 자체로서 참고 문헌으로 수록된 Wagh, et al., "Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems", *Asian J. Pharm.*, pages 12-17 (Jan. 2008)에 개시된 것들을 포함하나, 이들에 제한되는 것은 아니다. 일부 구체 예에서, 이온 교환 수지는 부분적으로 중화된 폴리아크릴산이다.
- [0562] 일부 구체 예에서, 안과용 조성물은 수성 중합체 현탁액이다. 일부 구체 예에서, 상기 치료제 또는 중합체 현탁액은 수성 매질에 현탁된다. 일부 구체 예에서, 수성 중합체 현탁액은 제제화되어서 눈에 투여되기 이전에 가졌던 것과 동일 또는 실질적으로 동일한 점도를 눈 내에서 유지할 수도 있다. 일부 구체 예에서, 이들은 제제화되어서 눈문액과 접촉할 때 증가된 겔형성(gelation)이 있을 수 있다.
- [0563] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 효과량을 포함하는, 국소적 피부 도포를 위한 약학 제제를 제공한다.
- [0564] 일부 구체 예에서, 상기 약학 제제는 다음을 포함한다:
- [0565] 수중유 유화물(oil-in-water emulsion); 및
- [0566] 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 효과량.
- [0567] 일부 구체 예에서, 유화물은 물, 오일 성분, 및 유화제 성분을 포함한다.
- [0568] 본 명세서에서 사용되듯이, 용어 "유화제 성분"은, 한 양상에서, 유체 매질에서 현탁액 내에 원소 또는 입자를 유지하는 물질, 또는 이러한 물질의 혼합물을 의미한다. 일부 구체 예에서, 유화제 성분은 오일 상이 물과 혼합될 때 유화물을 형성하도록 한다. 일부 구체 예에서, 유화제 성분은 1종 이상의 비-이온성 계면활성제를 의미한다.
- [0569] 일부 구체 예에서, 오일 성분은 제제의 약 10 중량% 내지 약 40 중량%의 양으로 존재한다.
- [0570] 일부 구체 예에서, 오일 성분은 바셀린, 지방 알코올, 미네랄 오일, 트리글리세리드, 및 실리콘 오일로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 물질을 포함한다.
- [0571] 일부 구체 예에서, 오일 성분은 바셀린, 세틸 알코올, 스테아릴 알코올, 경질 미네랄 오일, 중간 사슬 트리글리세리드, 및 디메티콘으로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 물질을 포함한다.
- [0572] 일부 구체 예에서, 오일 성분은 밀폐제 성분을 포함한다.
- [0573] 일부 구체 예에서, 밀폐제 성분은 제제의 약 2중량% 내지 약 15중량%의 양으로 존재한다.
- [0574] 본 명세서에서 사용되듯이, 용어 "밀폐제 성분(occlusive agent)"은 각질층으로부터의 물의 증발을 방지함으로써 경피 수분손실 (transepidermal water loss, TEWL)을 감소시키는 피부의 밀폐 필름을 형성하는 소수성 강화제 또는 소수성 강화제의 혼합물을 의미한다.
- [0575] 일부 구체 예에서, 밀폐제 성분은 지방산(예를 들면, 라놀린산), 지방 알코올 (예를 들면, 라놀린 알코올), 탄화수소 오일 & 왁스(예를 들면, 바셀린), 폴리하이드릭 알코올(예를 들면, 프로필렌 글리콜), 실리콘 (예를 들면, 디메티콘), 스테롤(예를 들면, 콜레스테롤), 식물성 또는 동물성 지방(예를 들면, 코코아 버터), 식물성 왁스 (예를 들면, 카르나우바 왁스), 및 왁스 에스테르(예를 들면, 꿀벌 왁스)로부터 선택되는 1종 이상의 물질을 포함한다.
- [0576] 일부 구체 예에서, 밀폐제 성분은 라놀린산 지방 알코올, 라놀린 알코올, 바셀린, 프로필렌 글리콜, 디메티콘, 콜레스테롤, 코코아 버터, 카르나우바 왁스, 및 꿀벌 왁스 로부터 선택되는 1종 이상의 물질을 포함한다.
- [0577] 일부 구체 예에서, 밀폐제 성분은 바셀린을 포함한다.
- [0578] 일부 구체 예에서, 밀폐제 성분은 백색 바셀린을 포함한다.
- [0579] 일부 구체 예에서, 오일 성분은 경화제 성분을 포함한다.

- [0580] 일부 구체 예에서, 경화제 성분은 제제의 약 2중량% 내지 약 8중량%의 양으로 존재한다.
- [0581] 본 명세서에서 사용되듯이, 용어 "경화제 성분"은 제제의 점도 및/또는 점성을 증가시키거나 또는 제제의 리올로지를 개선시키는 물질 또는 이러한 물질의 혼합물을 의미한다.
- [0582] 일부 구체 예에서, 경화제 성분은 지방 알코올로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 물질을 포함한다.
- [0583] 일부 구체 예에서, 경화제 성분은 C₁₂₋₂₀ 지방 알코올로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 물질을 포함한다.
- [0584] 일부 구체 예에서, 경화제 성분은 C₁₆₋₁₈ 지방 알코올로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 물질을 포함한다.
- [0585] 일부 구체 예에서, 경화제 성분은 세틸 알코올 및스테아릴 알코올로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 물질을 포함한다.
- [0586] 일부 구체 예에서, 오일 성분은 연화제 성분을 포함한다.
- [0587] 일부 구체 예에서, 연화제 성분은 제제의 약 5중량% 내지 약 15중량%의 양으로 존재한다.
- [0588] 본 명세서에서 사용되듯이, 용어 "연화제 성분"은 피부를 연화 또는 진정시키거나 또는 과민화된 내면을 진정시키는 시약이다.
- [0589] 일부 구체 예에서, 연화제 성분은 미네랄 오일 및 트리글리세리드로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 물질을 포함한다.
- [0590] 일부 구체 예에서, 연화제 성분은 경질 미네랄 오일 및 중간 사슬 트리글리세리드로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 물질을 포함한다.
- [0591] 일부 구체 예에서, 연화제 성분은 경질 미네랄 오일, 중간 사슬 트리글리세리드, 및 디메티콘으로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 물질을 포함한다.
- [0592] 일부 구체 예에서, 물은 제제의 약 35중량% 내지 약 65중량%의 양으로 존재한다.
- [0593] 일부 구체 예에서, 유화제 성분은 제제의 약 1중량% 내지 약 9중량%의 양으로 존재한다.
- [0594] 일부 구체 예에서, 유화제 성분은 글리세릴 지방 에스테르 및 소르비탄 지방 에스테르 부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 물질을 포함한다.
- [0595] 일부 구체 예에서, 유화제 성분은 글리세릴 스테아레이트, 및 폴리소르베이트 20으로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 물질을 포함한다.
- [0596] 일부 구체 예에서, 약학 제제는 안정화제 성분을 더욱 포함한다.
- [0597] 일부 구체 예에서, 안정화제 성분은 제제의 약 0.05중량% 내지 약 5중량%의 양으로 존재한다.
- [0598] 본 명세서에서 사용되듯이, 용어 "안정화제 성분"은 약학 제제의 안정성 및/또는 제제 내 성분의 호환성을 개선시키는 물질 또는 이러한 물질의 혼합물을 의미한다. 일부 구체 예에서, 안정화제 성분은 유화물의 응집을 방지하고 수중유 유화물 내 작은방울(droplet)을 안정화시킨다.
- [0599] 일부 구체 예에서, 안정화제 성분은 폴리사카라이드로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 물질을 포함한다.
- [0600] 일부 구체 예에서, 안정화제 성분은 크산탄 고무를 포함한다.
- [0601] 일부 구체 예에서, 약학 제제는 용매 성분을 더욱 포함한다.
- [0602] 일부 구체 예에서, 용매 성분은 제제의 약 10중량% 내지 약 35중량%의 양으로 존재한다.
- [0603] 본 명세서에서 사용되듯이, 용어 "용매 성분"은 본 발명의 화합물 또는 제제 내 또 다른 물질을 용해시킬 수 있는 액상 물질 또는 이러한 액상 물질의 혼합물이다. 일부 구체 예에서, 용매 성분은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 상당한 용해도를 갖는 액상 물질 또는 이러한 액상 물질의 혼합물이다.
- [0604] 일부 구체 예에서, 용매 성분은 알킬렌 글리콜 및 폴리알킬렌 글리콜로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 물질을 포함한다.
- [0605] 일부 구체 예에서, 용매 성분은 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의

물질을 포함한다.

- [0606] 일부 구체 예에서, 본 발명의 화합물은 유리 염기에 기초하여 제제의 약 0.5중량% 내지 약 2.0중량%의 양으로 존재한다.
- [0607] 일부 구체 예에서, 본 발명의 화합물은 유리 염기에 기초하여 제제의 약 0.5중량%의 양으로 존재한다.
- [0608] 일부 구체 예에서, 본 발명의 화합물은 유리 염기에 기초하여 제제의 약 1중량%의 양으로 존재한다.
- [0609] 일부 구체 예에서, 본 발명의 화합물은 유리 염기에 기초하여 제제의 약 1.5중량%의 양으로 존재한다.
- [0610] 일부 구체 예에서, 본 발명의 화합물은 유리 염기에 기초하여 제제의 약 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 및 2.0중량%의 양으로 존재한다.
- [0611] 일부 구체 예에서, 약학 제제는 물; 오일 성분; 유화제 성분; 용매 성분; 안정화제 성분; 및 유리 염기에 기초하여 제제의 약 0.5중량% 내지 약 2.0중량%의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;을 포함한다.
- [0612] 일부 구체 예에서, 약학 제제는 다음을 포함한다:
- [0613] 제제의 약 35중량% 내지 약 65중량%의 물;
- [0614] 제제의 약 10중량% 내지 약 40중량%의 오일 성분;
- [0615] 제제의 약 1중량% 내지 약 9중량%의 유화제 성분;
- [0616] 제제의 약 10중량% 내지 약 35중량%의 용매 성분;
- [0617] 제제의 약 0.05중량% 내지 약 5중량%의 안정화제 성분; 및
- [0618] 유리 염기에 기초하여 제제의 약 0.5중량% 내지 약 2.0중량%의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0619] 일부 구체 예에서:
- [0620] 오일 성분은 바셀린, 지방 알코올, 미네랄 오일, 트리글리세리드, 및 디메티콘으로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 물질을 포함하며;
- [0621] 유화제 성분은 글리세릴 지방 에스테르 및 소르비탄 지방 에스테르로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 물질을 포함하며;
- [0622] 용매 성분은 알킬렌 글리콜 및 폴리알킬렌 글리콜로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 물질을 포함하며 및
- [0623] 안정화제 성분은 폴리사카라이드로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 물질을 포함한다.
- [0624] 일부 구체 예에서:
- [0625] 오일 성분은 백색 바셀린, 세틸 알코올, 스테아릴 알코올, 경질 미네랄 오일, 중간 사슬 트리글리세리드, 및 디메티콘으로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 물질을 포함하며;
- [0626] 유화제 성분은 글리세릴 스테아레이트 및 폴리소르베이트 20으로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 물질을 포함하며;
- [0627] 용매 성분은 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 물질을 포함하며; 및
- [0628] 안정화제 성분은 크산탄 고무를 포함한다.
- [0629] 일부 구체 예에서, 약학 제제는 다음을 포함한다:
- [0630] 제제의 약 35중량% 내지 약 65중량%의 물;
- [0631] 제제의 약 2중량% 내지 약 15중량%의 밀폐제 성분;
- [0632] 제제의 약 2중량% 내지 약 8중량%의 경화제 성분;
- [0633] 제제의 약 5중량% 내지 약 15중량%의 연화제 성분;

- [0634] 제제의 약 1중량% 내지 약 9중량%의 유화제 성분;
- [0635] 제제의 약 0.05중량% 내지 약 5중량%의 안정화제 성분;
- [0636] 제제의 약 10중량% 내지 약 35중량%의 용매 성분; 및
- [0637] 유리 염기에 기초하여 제제의 약 0.5중량% 내지 약 2.0중량%의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0638] 일부 구체 예에서:
- [0639] 밀폐제 성분은 바셀린을 포함하며;
- [0640] 경화제 성분은 1종 이상의 지방 알코올로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 물질을 포함하며;
- [0641] 연화제 성분은 미네랄 오일 및 트리글리세리드로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 물질을 포함하며;
- [0642] 유화제 성분은 글리세릴 지방 에스테르 및 소르비탄 지방 에스테르로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 물질을 포함하며;
- [0643] 안정화제 성분은 폴리사카라이드로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 물질을 포함하며; 및
- [0644] 용매 성분은 알킬렌 글리콜 및 폴리알킬렌 글리콜로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 물질을 포함한다.
- [0645] 일부 구체 예에서:
- [0646] 밀폐제 성분은 백색 바셀린을 포함하며;
- [0647] 경화제 성분은 세틸 알코올 및스테아릴 알코올로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 물질을 포함하며;
- [0648] 연화제 성분은 경질 미네랄 오일, 중간 사슬 트리글리세리드, 및 디메티콘으로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 물질을 포함하며;
- [0649] 유화제 성분은 글리세릴 스테아레이트 및 폴리소르베이트 20으로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 물질을 포함하며;
- [0650] 안정화제 성분은 크산탄 고무를 포함하며; 및
- [0651] 용매 성분은 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 물질을 포함한다.
- [0652] 일부 구체 예에서, 약학 제제는 항균 보존제 성분을 더욱 포함한다.
- [0653] 일부 구체 예에서, 항균 보존제 성분은 제제의 약 0.05중량% 내지 약 3중량%의 양으로 존재한다.
- [0654] 본 명세서에서 사용되듯이, 구절 "항균 보존제 성분"은 제제 내에서 균의 성장을 억제하는 물질 또는 이러한 물질의 혼합물을 의미한다.
- [0655] 일부 구체 예에서, 항균 보존제 성분은 알킬 파라벤 및 페녹시 에탄올로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 물질을 포함한다.
- [0656] 일부 구체 예에서, 항균 보존제 성분은 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 및 페녹시 에탄올로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 물질을 포함한다.
- [0657] 일부 구체 예에서, 약학 제제는 킬레이트제 성분을 더욱 포함한다.
- [0658] 본 명세서에서 사용되듯이, 구절 "킬레이트제 성분"은 금속 이온과 강하게 결합하는 능력을 갖는 화합물 또는 이러한 화합물의 혼합물을 의미한다.
- [0659] 일부 구체 예에서, 킬레이트제 성분은 에데테이트 이소염을 포함한다.
- [0660] 본 명세서에서 사용되듯이, "제제의 중량%"는 중량/중량에 기초하는 제제 내 성분의 백분율 농도이다. 예컨대, 성분 A의 1% w/w = [(성분 A의 중량) / (제제의 전체 중량)] x 100이다.
- [0661] 본 명세서에서 사용되듯이, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 "유리 염기에 기초하는 제제의 중량%"는 전체 제제 내 본 발명의 화합물의 유리 염기의 중량에 기초하여 계산된 % w/w를 의미한다.
- [0662] 일부 구체 예에서, 성분들은 구체적인 정확한 범위로 존재한다(예를 들면, 용어 "약"이 존재하지 않음). 일부

구체 예에서, "약"은 수치의 10% 가감을 의미한다.

- [0663] 이해되듯이, 본 명세서에 기재된 약학 제제의 일부 성분들은 다중 기능을 소유할 수 있다. 예컨대, 지정된 물질이 유효제 성분 및 안정화제 둘 모두로서 작용할 수도 있다. 일부 이러한 경우에, 지정된 성분의 기능은, 자신의 특성이 다중 기능을 허용할지라도, 단일기능으로서 간주될 수 있다. 일부 구체 예에서, 제제의 각 성분은 서로 다른 물질 또는 이러한 물질의 혼합물을 포함한다.
- [0664] 본 명세서에서 사용되듯이, 용어 "성분"은 한가지 물질 또는 이러한 물질의 혼합물을 의미할 수 있다.
- [0665] 본 명세서에서 사용되듯이, 용어 "지방산"은 포화 또는 불포화의 지방족 산을 의미한다. 일부 구체 예에서, 지방산은 서로 다른 지방산의 혼합물이다. 일부 구체 예에서, 지방산은 평균적으로 약 8 내지 약 30개의 탄소를 가진다. 일부 구체 예에서, 지방산은 평균적으로 약 12 내지 20, 14-20, 또는 16-18개의 탄소를 가진다. 적절한 지방산은 세틸산, 스테아린산, 라우르산, 미리스트산, 에루크산, 팔미트산, 팔미톨레산, 카프르산, 카프릴산, 올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 하이드록시스테아린산, 12-하이드록시스테아린산, 세토스테아린산, 이소스테아린산, 세스퀴올레산, 세스퀴-9-옥타데카노산, 세스퀴이소옥타데카노산, 베헨산, 이소베헨산, 및 아라치돈산, 또는 이들의 혼합물을 포함하며, 여기에 제한되는 것은 아니다.
- [0666] 본 명세서에서 사용되듯이, 용어 "지방 알코올"은 포화 또는 불포화의 지방족 알코올을 의미한다. 일부 구체 예에서, 지방 알코올은 서로 다른 지방 알코올의 혼합물이다. 일부 구체 예에서, 지방 알코올은 평균적으로 약 12 내지 약 20, 약 14 내지 약 20, 또는 약 16 내지 약 18개의 탄소를 가진다. 적절한 지방 알코올은 스테아릴 알코올, 라우릴 알코올, 팔미틸 알코올, 세틸 알코올, 카프릴 알코올, 카프릴일 알코올, 올레일 알코올, 리놀렌일 알코올, 아라치돈 알코올, 베헨일 알코올, 이소베헨일 알코올, 셀라칠 알코올, 치밀 알코올, 및 리놀레일 알코올, 또는 이들의 혼합물을 포함하며, 여기에 제한되는 것은 아니다.
- [0667] 본 명세서에서 사용되듯이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는 용어 "폴리알킬렌 글리콜"은 옥시알킬렌 단량체 단위체를 함유하는 중합체, 또는 서로 다른 옥시알킬렌 단량체 단위체의 공중합체를 의미하며, 여기서 알킬렌 그룹은 2 내지 6, 2 내지 4, 또는 2 내지 3개의 탄소 원자를 가진다. 본 명세서에서 사용되듯이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는 용어 "옥시알킬렌"은 화학식 -O-알킬렌-의 그룹을 의미한다. 일부 구체 예에서, 폴리알킬렌 글리콜은 폴리에틸렌 글리콜이다.
- [0668] 본 명세서에서 사용되듯이, 용어 "소르비탄 지방 에스테르"는 소르비탄 또는 소르비톨 및 지방산 및, 선택적으로, 폴리(에틸렌 글리콜) 단위체로부터 유도된 생성물을 포함하며, 예로서 소르비탄 에스테르 및 폴리에톡실화 소르비탄 에스테르가 포함된다. 일부 구체 예에서, 소르비탄 지방 에스테르는 폴리에톡실화 소르비탄 에스테르이다.
- [0669] 본 명세서에서 사용되듯이, 용어 "소르비탄 에스테르"는 소르비톨과 적어도 1종의 지방산의 에스테르화로부터 유도된 화합물, 또는 이러한 화합물의 혼합물을 의미한다. 소르비탄 에스테르를 유도하기에 유용한 지방산은 본 명세서에 기재된 것들을 포함하며, 여기에 제한되는 것은 아니다. 적절한 소르비탄 에스테르에는 스펀(Span) 20 (소르비탄 모노라우레이트), 40 (소르비탄 모노팔미테이트), 60 (소르비탄 모노스테아레이트), 65 (소르비탄 트리스테아레이트), 80 (소르비탄 모노올레에이트), 및 85 (소르비탄 트리올레에이트)를 포함하는, 스펀(Span) 시리즈(Uniqema사로부터 구입가능)가 포함되며, 여기에 제한되지 않는다. 또 다른 적절한 소르비탄 에스테르는 그 전체가 참고문헌으로 수록된 R. C. Rowe and P. J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006), 5th ed.에 기재된 것들을 포함한다.
- [0670] 본 명세서에서 사용되듯이, 용어 "폴리에톡실화 소르비탄 에스테르"는 소르비탄 에스테르의 에톡실호로부터 유도된 화합물, 또는 이러한 화합물의 혼합물을 의미한다. 화합물의 폴리옥시에틸렌 부분은 지방 에스테르와 소르비탄 잔기 사이일 수 있다. 본 명세서에서 사용되듯이, 용어 "소르비탄 에스테르"는 소르비톨과 최소 1종의 지방산의 에스테르화로부터 유도된 화합물, 또는 이러한 화합물의 혼합물을 의미한다. 폴리에톡실화 소르비탄 에스테르를 유도하는데 유용한 지방산은 본 명세서에 기재된 것들을 포함하며, 여기에 제한되지 않는다. 일부 구체 예에서, 화합물 또는 혼합물의 폴리옥시에틸렌 부분은 약 2 내지 약 200개의 옥시에틸렌 단위체를 가진다. 일부 구체 예에서, 화합물 또는 혼합물의 폴리옥시에틸렌 부분은 약 2 내지 약 100개의 옥시에틸렌 단위체를 가진다. 일부 구체 예에서, 화합물 또는 혼합물의 폴리옥시에틸렌 부분은 약 4 내지 약 80개의 옥시에틸렌 단위체를 가진다. 일부 구체 예에서, 화합물 또는 혼합물의 폴리옥시에틸렌 부분은 약 4 내지 약 40개의 옥시에틸렌 단위체를 가진다. 일부 구체 예에서, 화합물 또는 혼합물의 폴리옥시에틸렌 부분은 약 4 내지 약 20개의 옥시에틸렌 단위체를 가진다. 적절한 폴리에톡실화 소르비탄 에스테르에는 트윈(Tween) 20 (POE(20) 소르비탄 모노라

우레이트), 21 (POE(4) 소르비탄 모노라우레이트), 40 (POE(20) 소르비탄 모노팔미테이트), 60 (POE(20) 소르비탄 모노스테아레이트), 60K (POE(20) 소르비탄 모노스테아레이트), 61 (POE(4) 소르비탄 모노스테아레이트), 65 (POE(20) 소르비탄 트리스테아레이트), 80 (POE(20) 소르비탄 모노올레에이트), 80K (POE(20) 소르비탄 모노올레에이트), 81 (POE(5) 소르비탄 모노올레에이트), 및 85 (POE(20) 소르비탄 트리올레에이트)를 포함하는 트윈(Tween) 시리즈(Uniqema사로부터 구입 가능)가 포함되며, 여기에 제한되는 것은 아니다. 본 명세서에서 사용되듯이, 약어 "POE"는 폴리옥시에틸렌을 의미한다. POE 약어 뒤의 숫자는 화합물 내 옥시에틸렌 반복 단위체의 수를 의미한다. 또 다른 적절한 폴리에톡실화 소르비탄 에스테르에는 그 전체가 참고문헌으로 수록된 R. C. Rowe and P. J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006), 5th ed.에 기재된 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르가 포함된다. 일부 구체 예에서, 폴리에톡실화 소르비탄 에스테르는 폴리소르베이트이다. 일부 구체 예에서, 폴리에톡실화 소르비탄 에스테르는 폴리소르베이트 20이다.

- [0671] 본 명세서에서 사용되듯이, 용어 "글리세릴 지방 에스테르"는 지방산의 모노-, 디- 또는 트리글리세리드를 의미한다. 글리세릴 지방 에스테르는 술폰산 그룹, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 의해 선택적으로 치환될 수 있다. 지방산의 글리세리드를 유도하기에 적절한 지방산은 본 명세서에 기재된 것들을 포함하며, 여기에 제한되는 것은 아니다. 일부 구체 예에서, 글리세릴 지방 에스테르는 12 내지 18개의 탄소 원자를 갖는 지방산의 모노-글리세리드이다. 일부 구체 예에서, 글리세릴 지방 에스테르는 글리세릴 스테아레이트이다.
- [0672] 본 명세서에서 사용되듯이, 용어 "트리글리세리드"는 지방산의 트리글리세리드를 의미한다. 일부 구체 예에서, 트리글리세리드는 중간 사슬 트리글리세리드이다.
- [0673] 본 명세서에서 사용되듯이, 용어 "알킬렌 글리콜"은 화학식 -O-알킬렌-의 그룹을 의미하며, 여기서 알킬렌 그룹은 2 내지 6, 2 내지 4, 또는 2 내지 3개의 탄소 원자를 가진다. 일부 구체 예에서, 알킬렌 글리콜은 프로필렌 글리콜(1,2-프로판디올)이다.
- [0674] 본 명세서에서 사용되듯이, 용어 "폴리에틸렌 글리콜"은 화학식 -O-CH₂-CH₂-의 에틸렌 글리콜 단량체 단위체를 함유하는 중합체를 의미한다. 적절한 폴리에틸렌 글리콜은 중합체 분자의 각 끝단에 유리 하이드록실 그룹을 가질 수 있거나, 또는 저급 알킬, 예를 들면 메틸 그룹과 에테르화한 하나 이상의 하이드록실 그룹을 가질 수 있다. 또한 에테르화 가능한 카르복시 그룹을 갖는 폴리에틸렌 글리콜의 유도체가 적절하다. 본 발명에서 유용한 폴리에틸렌 글리콜은 임의 사슬 길이 또는 분자량을 갖는 중합체일 수 있으며, 측쇄를 가질 수 있다. 일부 구체 예에서, 폴리에틸렌 글리콜의 평균 분자량은 약 200 내지 약 9000이다. 일부 구체 예에서, 폴리에틸렌 글리콜의 평균 분자량은 약 200 내지 약 5000이다. 일부 구체 예에서, 폴리에틸렌 글리콜의 평균 분자량은 약 200 내지 약 900이다. 일부 구체 예에서, 폴리에틸렌 글리콜의 평균 분자량은 약 400이다. 적절한 폴리에틸렌 글리콜은 폴리에틸렌 글리콜-200, 폴리에틸렌 글리콜-300, 폴리에틸렌 글리콜-400, 폴리에틸렌 글리콜-600, 및 폴리에틸렌 글리콜-900을 포함하며, 여기에서 제한되지 않는다. 명칭에서 대쉬(-) 뒤의 숫자는 중합체의 평균 분자량을 의미한다.
- [0675] 수중유 크림 제제를 고속 또는 저속 전단 혼합 블레이드를 갖는 오버헤드 혼합기를 사용하여 합성할 수 있다. 예컨대, 일부 구체 예에서, 다음 절차에 따라 제제를 합성할 수 있다.
- [0676] 1. 평균 보존제 성분의 적어도 일부와 용매 성분의 일부를 혼합하여 평균 보존제 상을 제조할 수 있다.
- [0677] 2. 그 다음, 안정화제 성분과 용매 성분의 일부를 혼합시켜 안정화제 상을 제조한다.
- [0678] 3. 그 후 연화제 성분, 유화제 성분, 밀폐제 성분, 및 경화제 성분을 혼합시켜 오일 상을 제조한다. 오일 상을 용융시키고 균일한 혼합물을 형성하기 위해 70-80 °C까지 가열한다.
- [0679] 4. 그 후 정제수, 용매 성분의 나머지, 및 킬레이트제 성분을 혼합시켜 수성 상을 제조한다. 수성 상을 70-80 °C까지 가열한다.
- [0680] 5. 단계 4의 수성 상, 단계 1의 평균 보존제 상, 및 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 혼합시켜 혼합물을 형성한다.
- [0681] 6. 단계 1의 안정화제 상을 그 후 단계 5로부터 얻은 혼합물에 첨가하였다.
- [0682] 7. 단계 3의 오일 상을 그 후 고속 전단 혼합하에서 단계 6으로부터 얻은 혼합물과 혼합하여 유화물을 형성한다.
- [0683] 8. 마지막으로, 추가적인 평균 보존제 성분을 그 후 단계 7로부터 얻은 유화물에 첨가할 수 있다. 계속하

여 혼합하고, 그 후 생성물을 저속 전단 혼합하에서 냉각시킨다.

[0684]

합성

[0685]

본 발명의 화합물, 그 염 및 N-산화물은 공지의 유기 합성 기법을 사용해서 제조할 수 있으며, 여러 가지 가능한 합성 경로중 어느 것에 의해서도 합성될 수 있다.

[0686]

본 발명의 화합물을 제조하기 위한 반응은 유기 합성 분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 선택될 수 있는 적당한 용매중에서 수행할 수 있다. 적당한 용매는 출발 물질(반응물), 중간체 또는 생성물과, 반응을 수행하는 온도에서, 예를 들면 용매의 어는점부터 용매의 끓는점까지의 범위일 수 있는 온도에서, 실질적으로 비-반응성일 수 있다. 주어진 반응은 한 용매중에서, 또는 1종 초과 용매의 혼합물중에서 수행할 수 있다. 특정한 반응 단계에 따라서, 특정 반응 단계에 적합한 용매는 통상의 기술자에 의해 선택될 수 있다.

[0687]

본 발명의 화합물의 제조는 다양한 화학 그룹의 보호 및 탈보호를 포함할 수 있다. 보호 및 탈보호에 대한 필요성, 및 적절한 보호기의 선택은 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 보호기의 화학이론에 대해서는, 예컨대 본 명세서에 그 자체로 참고문헌으로 수록된 T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999)을 참조할 수 있다.

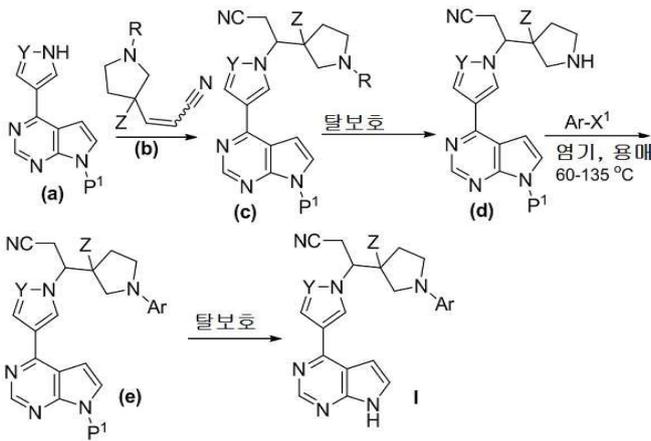
[0688]

당분야에 알려진 적당한 방법에 따라서 반응을 모니터할 수 있다. 예를 들면, 생성물의 형성은 분광학적 수단, 예컨대 핵자기 공명 분광분석(예: ¹H 또는 ¹³C), 적외선 분광분석, 분광광도분석(예: UV-가시광선), 질량 분석, 또는 크로마토그래피 방법, 예를 들면 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 또는 박막 크로마토그래피(TLC)에 의해 모니터할 수 있다.

[0689]

X가 시아노인 화학식 I의 화합물은 반응식 I에 도시된 것과 유사한 방법으로 제조할 수 있다. 이에 따라, 화학식 (a)의 보호된 피라졸-4-일-피롤로[2,3-d]피리미딘 또는 피롤-3-일-피롤로[2,3-d]피리미딘을 커플링제의 존재 하에 마이클 첨가반응으로 화학식 (b)의 보호된 알켄과 반응시킨다. 보호기 P¹ 및 R은 임의의 적절한 보호기일 수 있으며, 예컨대 그 전체가 참고문헌으로 수록된 Wuts and Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, pages 696-887 (특히, pages 872-887) (2007)에 수록된 아민용 보호기를 포함할 수 있으며, 여기에 제한되는 것은 아니다. 일부 구체 예에서, P¹는 2-(트리메틸실일)에톡시메틸(SEM)이다. 일부 구체 예에서, R 보호기는 P¹ 보호기의 존재 하에 선택적으로 제거될 수 있는 것이다. 일부 구체 예에서, R 보호기는 t-부톡시카르보닐 (BOC) 또는 벤질옥시카르보닐 (Cbz)이다. 커플링제는 마이클 첨가반응에 유용한 임의의 적절한 커플링제일 수 있으며, 예컨대 테트라알킬암모늄 할라이드, 테트라알킬수산화암모늄, 구아니딘, 아미딘, 하이드록사이드, 알콕사이드, 실리케이트, 알칼리 금속 포스페이트, 옥사이드, 3차 아민, 알칼리 금속 카보네이트, 알칼리 금속 바이카보네이트, 알칼리 금속 수소 포스페이트, 포스핀, 또는 카르복시산의 알칼리 금속 염을 포함하며, 여기에 제한되는 것은 아니다. 일부 구체 예에서, 커플링제는 테트라메틸 구아니딘, 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔, 1,5-디아자바이사이클로(4.3.0)논-5-엔, 1,4-디아자바이사이클로(2.2.2)옥탄, tert-부틸 수산화암모늄, 소듐 하이드록사이드, 포타슘 하이드록사이드, 소듐 메톡사이드, 소듐 에톡사이드, 트리포타슘 포스페이트, 소듐 실리케이트, 칼슘 옥사이드, 트리에틸아민, 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트, 소듐 바이카보네이트, 포타슘 바이카보네이트, 포타슘 하이드로젠 포스페이트, 트리페닐 포스핀, 트리에틸 포스핀, 포타슘 아세테이트, 또는 포타슘 아크릴레이트이다. 일부 구체 예에서, 커플링제는 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔 (DBU)이다. 화학식 (a) 및 (b) 화합물의 마이클 첨가반응은 적절한 용매(예를 들면, 아세트ونی트릴) 내에서 수행할 수 있다.

[0690] 반응식 I



[0691]

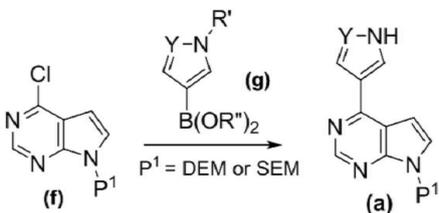
[0692]

마이클 첨가반응 생성물(c)을 그 후 탈보호하여 R 보호기를 제거하여 피롤리딘 염기(d)를 형성할 수 있다. 예컨대, R이 BOC인 경우, 보호기는 다이옥산 중의 HCl로 처리하여 제거할 수 있으며, 한편 R이 Cbz인 경우, 보호기는 수첨반응 조건(예를 들면, 탄소상 10% 팔라듐의 존재하의 수소 기체)하에서 제거될 수 있다. 그 후 피롤리딘 염기(d)를 화학식 Ar-X¹의 방향족 잔기와 반응시켜 화학식 (e)의 아릴-피롤리딘을 형성할 수 있다. X¹에 대한 적절한 이탈기는 클로로, 브로모, 플루오로, -OSO₂CF₃, 및 티오(SH)를 포함하며, 여기에 제한되는 것은 아니다. 반응을 N-메틸피롤리돈 (NMP), 다이옥산, 또는 에탄올 (EtOH)과 같은 용매 중의 염기(예컨대 3차 아민, 예를 들면, 디소프로필에틸아민)의 존재 하의 고온(예를 들면, 60 내지 135°C)에서 수행할 수 있다. 화학식 (e)의 화합물을 그 후 탈보호시켜 화학식 I의 화합물을 수득할 수 있다.

[0693]

화학식 (a)의 화합물을 반응식 II에 도시된 것과 유사한 방법으로 형성할 수도 있다. 이에 따라, 화학식 (f)의 보호된 4-클로로-피롤로[2,3-d]피리미딘(여기서 R'는 수소, 알킬이거나 또는 두 개의 R'가 산소 및 붕소 원자와 연합하여 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬 고리 예컨대 피나콜 고리를 형성하함)을 화학식 (g)의 보호된 또는 보호되지 않은 피롤-3-일 또는 피라졸-4-일 붕소산 또는 에스테르(예를 들면, R'가 H 또는 보호기임)와 팔라듐촉매(예를 들면, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 또는 테트라키스(트리(o-톨일포스핀)팔라듐(0)) 및 염기(예를 들면, 포타슘 카보네이트)의 존재 하에서 스즈키-커플링(Suzuki-coupling)시켜 화학식 (a)의 원하는 출발 물질을 수득한다(예를 들면, 그 전체가 참고문헌으로 수록된 US 20070135461의 실시예(Example) 65를 참조하라). 피롤-3-일 또는 피라졸-4-일 붕소 에스테르 또는 산을 임의의 적절한 보호기로 보호할 수 있다. 유사하게, P¹ 보호기는 임의의 적절한 보호기 (예를 들면, 디에톡시메틸 (DEM) 또는 2-(트리메틸실일)에톡시메틸 (SEM))일 수 있다.

[0694] 반응식 II

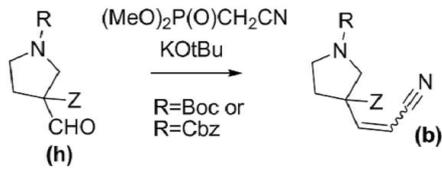


[0695]

[0696]

화학식 (b)의 알켄을 화학식 (h)의 피롤리딘 알데히드와 반응식 III에 제시된 호르너-워즈워스-에몬스(Horner-Wadsworth-Emmons) 시약과의 반응에 의해 형성할 수 있다. R 보호기는 앞서 요약된 보호기 중 어떤 것일 수도 있다(예를 들면, BOC 또는 Cbz).

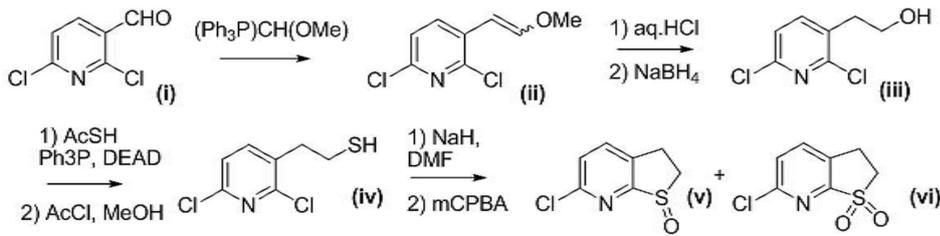
[0697] 반응식 III



[0698]

[0699] Ar-X¹ 화합물은 당해 기술분야에서 공지된 방법으로 형성할 수 있다. Ar이 S-옥소 또는 S,S-디옥소 티오에테르 잔기 (v) 또는 (vi)를 갖는 융합 헤테로사이클로알킬(헤테로)아릴 그룹인 화합물은 반응식 IV에 제시된 것과 유사한 방법으로 형성할 수 있다. 이에 따라, 적절한 디-클로로(헤테로)아릴알데히드 잔기(예를 들면, 화학식 (i)의 화합물)를 Wittig 시약(Wittig reagent)과 반응시켜 β-메톡시알케닐 잔기(예를 들면, 화학식 (ii)의 화합물)를 수득하고, 그 후 이를 가수분해하고 환원시켜 β-하이드록시에탄 잔기(예를 들면, 화학식 (iii)의 화합물)를 수득할 수 있다. β-하이드록시에탄 잔기의 하이드록실 그룹을 그 후 티오 그룹(예를 들면, 화학식 (iv)의 화합물)으로 전환시키고 고리형성시켜 티오에테르를 형성할 수 있다. 티오에테르를 그 후 적절한 산화제(예를 들면, m-클로로퍼벤조산, mCPBA)를 사용하여 산화시켜 S-옥소티오에테르 (예를 들면, 화학식 (v)의 화합물) 및 S,S-디옥소티오에테르 (예를 들면, 화학식 (vi)의 화합물)를 수득할 수 있다.

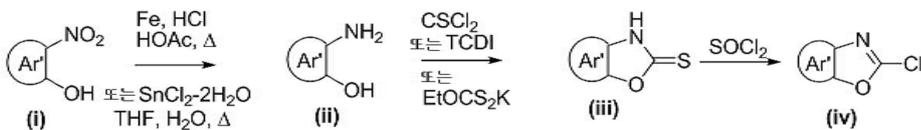
[0700] 반응식 IV



[0701]

[0702] Ar이 융합 헤테로아릴 또는 아릴옥사졸 화합물인 화합물 Ar-X¹의 일부 화합물은 반응식 V에 제시된 것과 유사한 방법으로 형성할 수 있다. 이에 따라, 화학식 (i)의 1-니트로-2-하이드록시아릴 또는 헤테로아릴 잔기를 환원시켜 화학식 (ii)의 1-아미노-2-하이드록시아릴 또는 헤테로아릴 잔기를 수득하고, 그 후 이를 고리형성시켜 화학식 (iii)의 벤조[d]옥사졸-2(3H)-티온 화합물을 수득할 수 있다. 화학식 (iii)의 일부 화합물을 그 후 반응시켜 화학식 (iv)의 2-클로로 융합된 옥사졸 화합물을 수득할 수 있다.

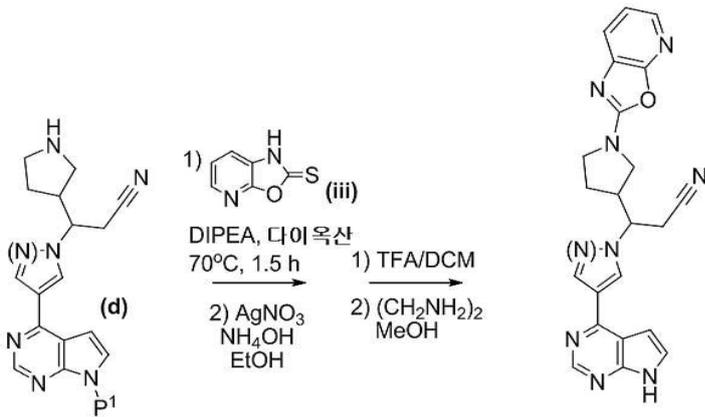
[0703] 반응식 V



[0704]

[0705] 일부 경우에, 반응식 VI에 도시된 것과 유사한 방법에 의해 화학식 (iii)의 화합물을 반응식 I의 화학식 (d) 화합물과 직접 반응시킬 수 있다. 이에 따라, 화학식 (d)의 화합물을 화학식 (iii)의 화합물과 3차 아민(예를 들면, 디이소프로필에틸아민)과 같은 염기 및 용매(예를 들면, 다이옥산)의 존재 하 고온(예를 들면, 70°C)에서 반응시키고, 후속하여 수산화암모늄 및 에탄올의 존재 하에서 질산염으로 처리하고 탈보호하여 원하는 화합물을 형성한다.

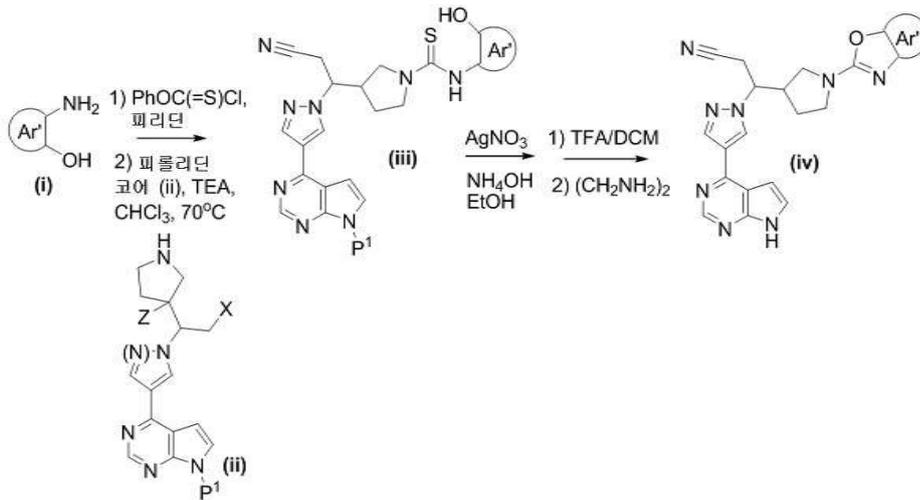
[0706] 반응식 VI



[0707]

[0708] 그 대신에, Ar이 융합 헤테로아릴- 또는 아릴-옥사졸 화합물인 화학식 Ar-X¹의 화합물은 반응식 VII에 제시된 것과 유사한 방법으로 형성될 수 있다. 이에 따라, 화학식 (i)의 화합물을 페닐 클로로티오노카보네이트 및 피리딘과 반응시키고, 후속하는 화학식 (ii)의 피롤리딘 코어 구조물과의 반응에 의해 화학식 (iii)의 화합물을 수득한다. 화학식 (iii)의 화합물을 그 후 고리형성시키고 탈보호하여 원하는 화학식 (iv)의 화합물을 수득한다.

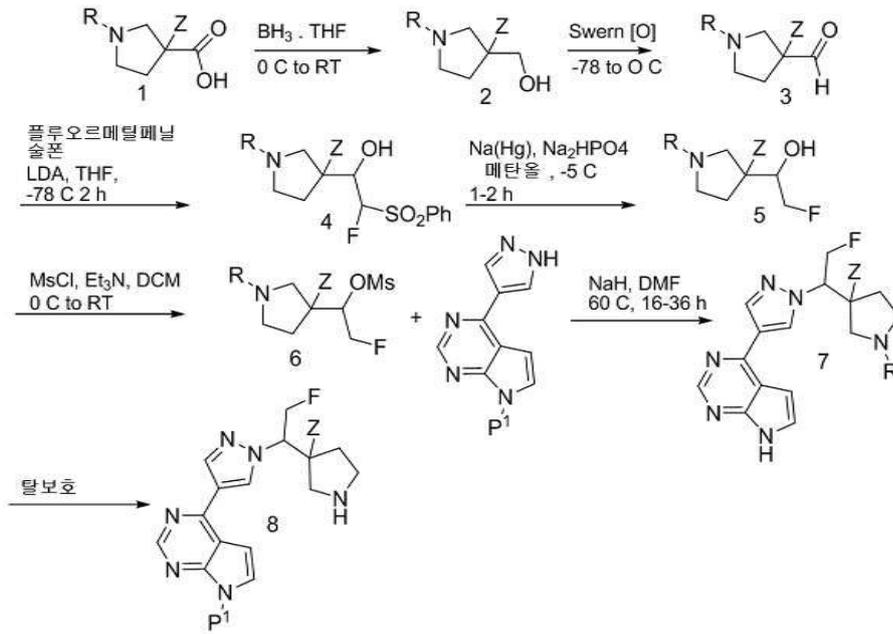
[0709] 반응식 VII



[0710]

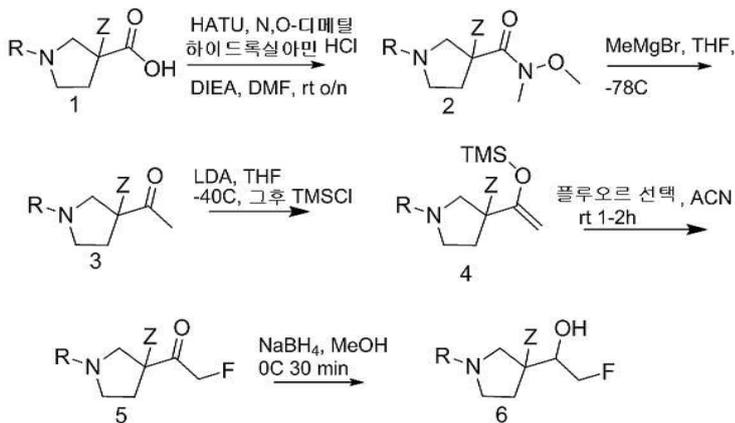
[0711] X가 플루오로인 화학식 I의 화합물은 반응식 VIII에 제시된 방법으로 제조할 수 있다. 이에 따라, 화학식 1의 보호된 3-카르복시피롤리딘(R은 보호기임)을 환원시켜 화학식 2의 메틸을 유도체를 수득한다. 메틸을 유도체를 그 후 스웨른 산화 과정(Swern oxidation procedure)을 통하여 산화시켜 화학식 3의 알데히드를 수득할 수 있다. 알데히드를 그 후 리튬 디소프로필아미드 (LDA)의 존재 하에 플루로메틸페닐 술포와 반응시켜 화학식 4의 화합물을 수득할 수 있다. 화학식 4의 화합물을 그 후 반응시켜 -SO₂Ph 그룹을 제거하여 화학식 5의 하이드록실 화합물을 수득할 수 있다. 화학식 5 화합물의 하이드록실 그룹을 그 후 메실레이트 그룹(화학식 6의 화합물)으로 전환시킬 수 있으며, 이를 그 후 보호된 피롤로[2,3-d]피리미딘 화합물과 반응시켜 화학식 7의 화합물을 수득할 수 있다. 화학식 7의 화합물을 그 후 탈보호하여 화학식 8의 피롤리딘 염기를 수득한다. 그 후 반응식 I의 화학식 (d) 화합물, 반응식 VI의 화학식 (d) 화합물, 또는 반응식 VII의 화학식 (ii) 화합물을 화학식 8의 화합물로 치환시켜 원하는 화학식 I의 화합물을 수득할 수 있다. 그 대신에, 반응식 VIII의 화학식 5의 하이드록실 화합물을 반응식 IX에 제시된 과정에 의해 형성할 수 있다.

[0712] 반응식 VIII



[0713]

[0714] 반응식 IX



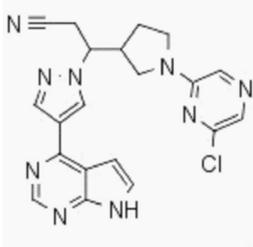
[0715]

[0716] 화학식 I의 화합물로의 또 다른 경로가 실시예에 제시된다. 실시예는 본 발명을 더욱 상세하게 설명하기 위한 것이다. 실시예들은 예시적인 목적으로 제공되며, 어떠한 방식으로든 발명을 제한하는 것은 아니다. 해당 기술 분야의 통상의 기술자는 본질적으로 동일한 결과를 산출하기 위하여 변화 또는 변형될 수 있는 중요하지 않은 다양한 파라미터를 용이하게 인식할 것이다.

[0717] 실시예

[0718] 다음의 약어는 본 명세서 전반에서 사용된다: NMP (N-메틸피롤리돈), EtOH (에탄올), HOAc (아세트산), TFA (트리플루오로아세트산), DCM (메틸렌 클로라이드 또는 디클로로메탄), MeOH (메탄올), EDA (에틸렌디아민), DIPEA (N,N-디이소프로필에틸아민), LDA (리튬 디이소프로필아마이드), MsCl (메실 클로라이드), DMF (N,N-디메틸포름아마이드), HATU (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트), THF (테트라하이드로푸란), LCMS (액체 크로마토그래피-질량 분석), MS (질량 분석), HPLC (고성능 액체 크로마토그래피), LC (액체 크로마토그래피), TMS (트리메틸실일), MeCN 또는 ACN (아세토니트릴), IPA (이소프로판올), EtOAc (에틸 아세테이트), DMSO (디메틸설폭사이드), tBu (tert-부틸), SEM (2-(트리메틸실일)에톡시메틸), h (시간), 및 min (분).

[0719] 실시예 1. 3-[1-(6-클로로피라진-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (단일 부분입체이성질체의 라세미체)



[0720]

[0721] 단계 1. 벤질 3-(2-시아노-1-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-카르복실레이트

[0722] 벤질 3-[2-시아노비닐]피롤리딘-1-카르복실레이트 (4.3 g, 0.017 mol, WO 2007/070514 Ex.742에 기재된 바와 같이 제조된 E 및 Z 이성질체의 혼합물)를 아세트니트릴 (270 mL)에 용해시켰다. 1,8-디아자바이사이클로 [5.4.0]운데크-7-엔 (5.02 mL, 0.0336 mol)을 첨가하고, 후속하여 4-(1H-피라졸-4-일)-7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (5.6 g, 0.017 mol, WO 2007/070514, Ex.65에 기재된 바와 같이 제조)을 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 하룻밤 동안 교반하였다. 용매를 회전 증발에 의해 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 재용해시켰다. 용액을 연속적으로 1N HCl, 물, 포화 소듐 바이카보네이트, 및 염수로 세척하고, 소듐 술페이트 상에서 건조하고 진공에서 농축하였다. 생성물을 헥산 중의 0-100% 에틸 아세테이트 구배로 용리시키는, 실리카 겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 부분입체이성질체 1 (첫 번째 용리) (3.5g, 36%) 및 부분입체이성질체 2 (두 번째 용리) (2.5g, 25%)를 수득하였다. LCMS (M+H)⁺: 572.2.

[0723] 단계 2. 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[0724] 벤질 3-(2-시아노-1-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (3.5 g, 6.1 mmol) (실시예 1, 단계 1로부터 얻은 부분입체이성질체 1)를 100 mL 메탄올에 용해시키고, 10% Pd-C 양의 촉매를 첨가하였다. 혼합물을 50 psi의 수소 하에서 24 h 동안 흔들었다. 혼합물을 그 후 여과하고 용매를 진공에서 제거하였다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (M+H)⁺: 438.2.

[0725] 단계 3. 3-[1-(6-클로로피라진-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

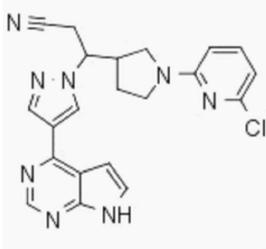
[0726] 에탄올 (1.2 mL), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (96 µL, 0.55 mmol) 중의 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (150 mg, 0.27 mmol) 및 2,6-디클로로피라진 (49.0 mg, 0.329 mmol)의 혼합물을 85°C로 유지되는 오일 욕조 내 밀봉된 바이알에서 1h 동안 가열하였다. 헥산 중의 0-100% 에틸 아세테이트 구배로 용리시키는, 실리카 겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피로 생성물을 수득하였다(49 mg, 27%). LCMS (M+H)⁺: 550.0.

[0727] 단계 4. 3-[1-(6-클로로피라진-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[0728] 3-[1-(6-클로로피라진-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (15 mg, 0.027 mmol)를 DCM (1 mL)에 용해시키고, 0.2 ml TFA를 첨가하였다. 혼합물을 2 h 동안 교반하고, 그 후 농축시켰다. 잔류물을 MeOH (1 mL)에 용해시키고, 0.2 ml EDA를 첨가하였다. 분취-HPLC/MS (0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시키는 C18 칼럼)로 정제하여 생성물을 수

득하였다(7 mg, 61%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.66 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.85-4.76 (m, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.61-3.54 (m, 1H), 3.43-3.16 (m, 4H), 3.11-2.99 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 420.0.

[0729] 실시예 2. 3-[1-(6-클로로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (단리된 두 개의 서로 다른 거울상이성질체)



[0730]

[0731] 단계 1. 3-[1-(6-클로로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[0732] NMP (1.6 mL) 및 N,N-디소프로필에틸아민 (96 μL, 0.55 mmol) 중의 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (150 mg, 0.27 mmol, from 실시예 1, 단계 2) 및 2,6-디클로로피리딘 (48.7 mg, 0.329 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 내에서 20 min 동안 135°C까지 가열하였다. 헥산 중의 0-80% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는, 실리카 겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 생성물을 수득하였다(28 mg, 18%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.85 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.45 (dt, 1H), 3.91 (dd, 1H), 3.57-3.46 (m, 3H), 3.39-3.29 (m, 2H), 3.24 (dd, 1H), 3.13-3.01 (m, 1H), 3.01 (dd, 1H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.82-1.69 (m, 1H), 0.95-0.88 (m, 2H), -0.06 (s, 9H); LCMS (M+H)⁺: 549.1.

[0733] 이러한 라세미체 생성물을 키랄 HPLC (Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 5 μ, 30 x 250mm, 45% EtOH/헥산, 20 mL/min)에 의해 그의 거울상이성질체로 단리시켜 거울상이성질체 1 (첫 번째 용리, 보유 시간 40.7 min) 및 거울상이성질체 2 (두 번째 용리, 보유 시간 51.6 min)를 수득하였고, 이를 단계 2에서 별도로 탈보호시켰다.

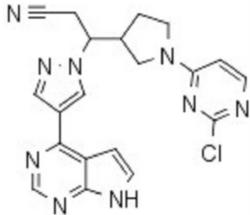
[0734] 단계 2a. 3-[1-(6-클로로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (거울상이성질체 1)

[0735] 3-[1-(6-클로로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (단계 1로부터 얻은 거울상이성질체 1)을 1:1 TFA/DCM (2 mL)을 함유하는 용액 내에서 2h 동안 교반하고, 그 후 농축시켰다. 잔류물을 1 mL MeOH에 용해시키고, 0.2 ml EDA를 첨가하였다. 분취-HPLC/MS (0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시키는 C18 칼럼)을 통하여 정제하여 생성물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.44 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 4.46 (dt, 1H), 3.92 (dd, 1H), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.39-3.31 (m, 2H), 3.25 (dd, 1H), 3.13-3.02 (m, 1H), 3.02 (dd, 1H), 2.00-1.88 (m, 1H), 1.84-1.71 (m, 1H); LCMS (M+H)⁺: 419.1.

[0736] 단계 2b. 3-[1-(6-클로로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (거울상이성질체 2)

[0737] 단계 1로부터 얻은 거울상이성질체 2를 사용하여 단계 2a에서처럼 수행함: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.59 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 4.46 (dt, 1H), 3.92 (dd, 1H), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.39-3.31 (m, 2H), 3.25 (dd, 1H), 3.14-3.02 (m, 1H), 3.02 (dd, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 1H); LCMS (M+H) $^+$: 419.1.

[0738] 실시예 3. 3-[1-(2-클로로피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (단리된 두 개의 서로 다른 거울상이성질체)



[0739]

[0740] 단계 1. 3-[1-(2-클로로피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시)메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 및 3-(1-(4-클로로피리미딘-2-일)피롤리딘-3-일)-3-(4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시)메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴

[0741] 1,4-다이옥산 (1.1 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (115 μL) 중의 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시)메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (181 mg, 0.331 mmol, 실시예 1, 단계 2에서 제조) 및 2,4-디클로로피리미딘 (59 mg, 0.40 mmol)의 혼합물을 70 $^\circ\text{C}$ 까지 110 min 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 그 후, DCM 중의 0-5% 메탄올로 용리시키는 실리카 겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 두 가지 위치이성질체 생성물을 수득하였다. 1,4-다이옥산을 에탄올 (1.1 mL)로 치환시키고 동일한 스케일에서 반응을 반복하였으며, 그 후 80 $^\circ\text{C}$ 까지 1 h 동안 가열하였다. 본 반응의 생성물을 유사하게 크로마토그래피 시켰으며 이전 반응의 생성물과 혼합시켰다.

[0742] 3-[1-(2-클로로피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시)메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴: ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO, 90 $^\circ\text{C}$): δ 8.81 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.85 (dt, 1H), 3.80 (br s, 1H), 3.61-3.57 (m, 2H), 3.53 (br s, 1H), 3.42-3.25 (m, 4H), 3.03-2.90 (m, 1H), 1.83-1.69 (m, 2H), 0.89-0.84 (m, 2H), -0.07 (s, 9H); LCMS (M+H) $^+$: 550.1.

[0743] 키랄 HPLC (Chiral Technologies Chiralpak IA, 5 μ , 20 x 250mm, 40% EtOH/헥산, 10 mL/min)에 의해 3-[1-(2-클로로피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시)메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴을 단리시켜 거울상이성질체 1 (첫 번째 용리, 보유 시간 26.5 min), 42 mg, 9%; 및 거울상이성질체 2 (두 번째 용리, 보유 시간 32.7 min), 37 mg, 8%를 수득하였다.

[0744] 키랄 HPLC (Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 5 μ , 30 x 250mm, 45% EtOH/헥산, 22 mL/min)에 의해 이성질체 [3-(1-(4-클로로피리미딘-2-일)피롤리딘-3-일)-3-(4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시)메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴]를 단리시켜 거울상이성질체 1 (첫 번째 용리, 보유 시간 32.6 min), 12 mg, 2.6%; 및 거울상이성질체 2 (두 번째 용리, 보유 시간 39.6 min), 12 mg, 2.6%를 수득하였다.

[0745] 단계 2a.
3-[1-(2-클로로피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (거울상이성질체 1)

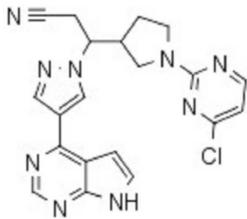
[0746] 3-[1-(2-클로로피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시)메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (42 mg, 0.076 mmol, 실시예 3, 단계 1, 거울상이성질체 1)를 3 mL의 20% TFA/DCM에 용해시켰다. 혼합물을 2 h 동안 교반하고, 그 후 농축시켰다. 잔류물을 MeOH (2 mL)에 용해시키

고, 0.3 mL EDA를 첨가하였다. 탈보호 반응이 완결된 이후, 분취-HPLC/MS (0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시키는 C18 칼럼)를 사용하여 생성물을 정제하였다(18 mg, 56%). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12.13 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.08 (d, 0.5 H), 8.02 (d, 0.5H), 7.61 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.51-6.45 (m, 1H), 4.86-4.78 (m, 1H), 3.90-2.81 (m, 7H), 1.79-1.58 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 420.0.

[0747] 단계 2b. 3-[1-(2-클로로피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판 나이트릴 (거울상이성질체 2)

[0748] 실시예 3, 단계 1로부터 얻은 3-[1-(2-클로로피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판나이트릴(37 mg)의 거울상이성질체 2를 탈보호하고 단계 2a처럼 정제하였다(17 mg, 60%). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12.13 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.08 (d, 0.5 H), 8.02 (d, 0.5H), 7.61 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.48 (dd, 1H), 4.87-4.78 (m, 1H), 3.88-2.78 (m, 7H), 1.79-1.56 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 420.0.

[0749] 실시예 4a. 3-[1-(4-클로로피리미딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판나이트릴 (단리된 하나의 거울상이성질체)



[0750]

[0751] 3-[1-(4-클로로피리미딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판나이트릴 (12 mg, 0.022 mmol, 실시예 3, 단계 1로부터 얻은 거울상이성질체 1)을 20% TFA/DCM (2 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 2 h 동안 교반하고, 그 후 농축시켰다. 잔류물을 MeOH (2 mL)에 용해시키고, 0.3 mL EDA를 첨가하였다. 반응의 완결 이후에, 분취-HPLC/MS (0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시키는 C18 칼럼)로 생성물을 정제하였다 (6 mg, 65%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.03 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.56 (d, 1H), 4.47 (dt, 1H), 4.00 (dd, 1H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.52-3.44 (m, 1H), 3.38 (dd, 1H), 3.26 (dd, 1H), 3.10 (dq, 1H), 3.00 (dd, 1H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 1H); LCMS (M+H)⁺: 420.0.

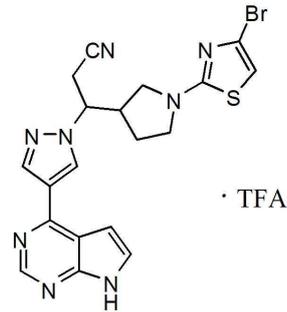
[0752] 실시예 4b. 3-[1-(4-클로로피리미딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판나이트릴 (단리된 하나의 거울상이성질체)

[0753] 실시예 3, 단계 1로부터 얻은 3-[1-(4-클로로피리미딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판나이트릴(12 mg)의 거울상이성질체 2를 탈보호하고 실시예 4a와 동일한 방법으로 정제하였다(8 mg, 87%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.24 (br s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 6.82-6.78 (m, 1H), 6.56 (d, 1H), 4.47 (dt, 1H), 4.00 (dd, 1H), 3.82-3.73 (m, 1H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 1H), 3.26 (dd, 1H), 3.16-3.05 (m, 1H), 3.04-2.96 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 1H); LCMS (M+H)⁺: 420.0.

[0754]

[0755]

실시예 5. 3-[1-(4-브로모-1,3-티아졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트



[0756]

[0757]

단계 1. 3-[1-(4-브로모-1,3-티아졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[0758]

NMP (0.50 mL), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.12 mL) 중의 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (151 mg, 0.345 mmol, from 실시예 1, 단계 2) 및 2,4-디브로모-1,3-티아졸 (126 mg, 0.518 mmol)의 혼합물을 135 °C까지 마이크로웨이브에서 50 min 동안 가열하였다. 생성물을 헥산 중의 0-60% 에틸 아세테이트의 구배로 용리시키는 실리카 겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 백색 고체로서 수득하였다 (66 mg, 32%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.85 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.47 (dt, 1H), 3.89 (dd, 1H), 3.57-3.52 (m, 2H), 3.51-3.33 (m, 1H), 3.22 (dd, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.96 (dd, 1H), 2.04-1.77 (m, 2H), 0.95-0.90 (m, 2H), -0.06 (s, 9H); LCMS (M+H)⁺: 599.0, 601.0.

[0759]

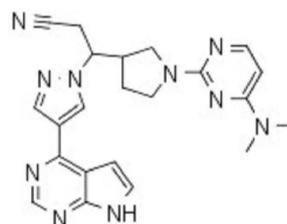
단계 2. 3-[1-(4-브로모-1,3-티아졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트

[0760]

3-[1-(4-브로모-1,3-티아졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (10.0 mg, 0.0167 mmol)을 20% TFA/DCM에 용해시키고 2 h 동안 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 1 mL MeOH에 다시 용해시키고, 0.2 mL의 EDA를 첨가하였다. 반응이 완결되었다고 결정된 후, 분취-HPLC/MS (0.1% TFA를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시키는 C18 칼럼)를 사용하여 트리플루오로아세테이트 염 (6 mg)으로 수득된 생성물을 정제하였다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12.63 (br s, 1H), 9.00 (br s, 1H), 8.84 (br s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.15 (br s, 1H), 4.96-4.79 (m, 1H), 4.01-3.94 (m, 1H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.54-3.19 (m, 4H), 3.09-2.90 (m, 1H), 1.82-1.61 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 469.0, 470.9.

[0761]

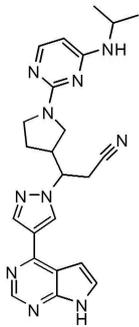
실시예 6. 3-{1-[4-(디메틸아미노)피리미딘-2-일]피롤리딘-3-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴



[0762]

[0763] 3-[1-(4-클로로피리미딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (11 mg, 0.020 mmol, 라세미체, 실시예 3, 단계 1로부터 얻음)을 2.0 M의 THF (0.10 mL) 중의 디메틸아민과 혼합시켰다. 혼합물을 70°C까지 1.5 h 동안 가열하고 그 후 농축시켰다. 미정제 생성물을 1:1 TFA/DCM 용액에서 1.5 h 동안 교반하여 탈보호시켰다. 용매를 진공에서 제거한 후, 잔류물을 메탄올에 용해시키고, 0.2 mL의 EDA를 첨가하였다. 생성물을 분취-HPLC/MS (0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시키는 C18 칼럼)를 통하여 정제하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.72 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 6.80 (dd, 1H), 5.82 (d, 1H), 4.44 (dt, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.74 (ddd, 1H), 3.45 (dddd, 1H), 3.39 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.05 (s, 6H), 2.98 (dd, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.74-1.63 (m, 1H); LCMS (M+H)⁺: 429.1.

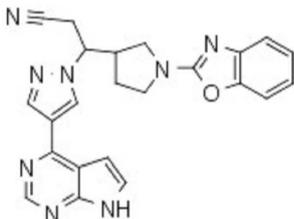
[0764] 실시예 7. 3-{1-[4-(이소프로필아미노)피리미딘-2-일]피롤리딘-3-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴



[0765]

[0766] 3-[1-(4-클로로피리미딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (7 mg, 0.01 mmol; 라세미체, 실시예 3, 단계 1로부터 얻음)을 0.1 mL THF 중의 2-프로판아민 (0.011 mL, 0.127 mmol)과 혼합시켰다. 혼합물을 70 °C까지 4일 동안 가열하였다. 용매를 제거한 후, 생성물을 1:1 TFA/DCM의 용액에서 1.5 h 동안 교반하여 탈보호하고, 후속하여 용매를 증발시키고, 이어서 메탄올 중의 0.2 mL EDA와 교반시켰다. 분취-HPLC/MS (0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시키는 C18 칼럼)를 사용하여 생성물을 정제하였다 (1 mg, 18%). LCMS (M+H)⁺: 443.2.

[0767] 실시예 9. 3-[1-(1,3-벤조사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (단리된 두 개의 서로 다른 거울상이성질체)



[0768]

[0769] 단계 1. 벤질 3-(2-시아노-1-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-카르복실레이트의 부분입체이성질체 1의 거울상이성질체의 단리

[0770] 벤질 3-(2-시아노-1-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (4.2 g, 7.3 mmol, from 실시예 1, 단계 1, 부분입체이성질체 1)를 키랄 HPLC (Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 5 μ, 30 x 250mm, 45% EtOH/헥산, 20 mL/min)를 통하여 그 거울상이성

질체로 단리시켜 1.6 g의 거울상이성질체 1 (첫 번째 용리, 보류 시간 46.1 min) 및 1.6 g의 거울상이성질체 2 (두 번째 용리, 보류 시간 57.5 min)를 수득하였다. 각각을 별도로 단계 2의 과정을 따라 탈보호하였다.

[0771] 단계 2a. 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (거울상이성질체 1)

[0772] 벤질 3-{2-시아노-1-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.6 g, 2.8 mmol, 거울상이성질체 1, 단계 1로부터 얻음)를 메탄올 (60 mL)에 용해시키고, 촉매량의 10% Pd-C를 첨가하였다. 혼합물을 수소 (50 psi) 하에서 3.5 h 동안 흔들었다. 혼합물을 여과하고 용매를 회전 증발로 제거하여 생성물을 수득하였다(1g, 80%). LCMS (M+H)⁺: 438.2.

[0773] 단계 2b. 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (거울상이성질체 2)

[0774] 벤질 3-{2-시아노-1-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.6 g, 2.8 mmol)의 거울상이성질체 2 (단계 1로부터 얻음)의 탈보호를 단계 2a와 같이 수행하였으나, 4 h 동안 수행된 수첨반응은 제외하였다. LCMS (M+H)⁺: 438.1.

[0775] 단계 3a. 3-[1-(1,3-벤조사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (거울상이성질체 1)

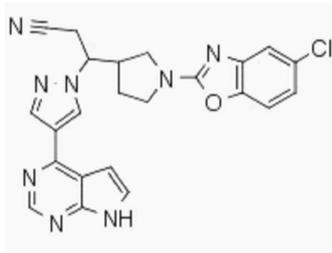
[0776] 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (10.0 mg, 0.0228 mmol, 거울상이성질체 1, 단계 2a로부터 얻음) 및 2-클로로벤조사졸 (4.2 mg, 0.027 mmol)을 1,4-다이옥산 (0.20 mL)에 용해시키고, N,N-디이소프로필에틸아민 (8.0 μL, 0.046 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 70 °C까지 1.5 h 동안 가열하였다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 후속하여 50% TFA/DCM와 1.5 h 동안 교반하고, 농축시키고, 0.3 mL의 메탄올 중의 EDA와 30 min 동안 교반하였다. 분취-HPLC/MS (0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시키는 C18 칼럼)를 통하여 정제하여 생성물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12.13 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.02-6.95 (m, 2H), 4.86 (dt, 1H), 3.87 (dd, 1H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.53-3.29 (m, 4H), 3.03-2.91 (m, 1H), 1.78-1.64 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 425.1.

[0777] 단계 3b. 3-[1-(1,3-벤조사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (거울상이성질체 2)

[0778] 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (10.0 mg, 0.0228 mmol; 거울상이성질체 2, 단계 2b로부터 얻음) 및 2-클로로벤조사졸 (4.2 mg, 0.027 mmol)을 1,4-다이옥산 (0.20 mL)에 용해시키고 N,N-디이소프로필에틸아민 (8.0 μL, 0.046 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 70 °C까지 1.5 h 동안 가열하였다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 후속하여 50% TFA/DCM와 1.5 h 동안 교반하고, 농축시키고, 0.3 mL의 메탄올 중의 EDA와 30 min 동안 교반하였다. 분취-HPLC/MS (0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시키는 C18 칼럼)를 통하여 정제하여 생성물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12.13 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.13 (dt, 1H), 7.01-6.96 (m, 2H), 4.86 (dt, 1H), 3.87 (dd, 1H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.53-3.28 (m, 4H), 3.03-2.91 (m, 1H), 1.79-1.64 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 425.0.

[0779] 실시예 10. 3-[1-(5-클로로-1,3-벤조사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라

졸-1-일]프로판니트릴 (단리된 하나의 거울상이성질체)



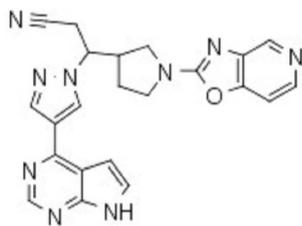
[0780]

[0781]

톨루엔 (10 mL) 중의 5-클로로-1,3-벤조자졸-2-티올 (0.50 g, 2.7 mmol, Aldrich)의 용액에 티온일 클로라이드 (0.59 mL, 8.1 mmol)를 첨가하고 후속하여 DMF 한 방울을 첨가하였다. 반응물을 30 min 동안 가열하여 환류시키고 용매를 진공에서 제거하였다. 이러한 미정제 생성물의 일부 (17 mg)와 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (20.0 mg, 0.0457 mmol; 실시예 9, 단계 2b로부터 얻은 거울상이성질체 2을 1,4-다이옥산 (0.40 mL)에 용해시키고 N,N-디이소프로필에틸아민 (16 μ L, 0.091 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 70 $^{\circ}$ C까지 1.5 h 동안 가열하였다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 후속하여 50% TFA/DCM와 1.5 h 동안 교반하고, 농축시키고, 그 후 0.3 mL의 메탄올 중의 EDA와 30 min 동안 교반시켰다. 분취-HPLC/MS (0.15% NH_4OH 를 함유하는 ACN/ H_2O 의 구배로 용리시키는 C18 칼럼)로 정제하여 생성물을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 12.13 (br s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.02-6.97 (m, 2H), 4.86 (dt, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.68-3.59 (m, 1H), 3.54-3.28 (m, 4H), 3.03-2.90 (m, 1H), 1.77-1.67 (m, 2H); LCMS (M+H) $^+$: 459.0, 461.0.

[0782]

실시예 11. 3-(1-[1,3]옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-일피롤리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (단리된 하나의 거울상이성질체)



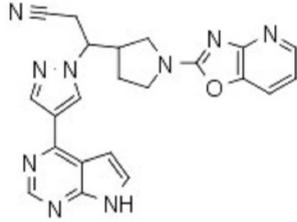
[0783]

[0784]

에탄올 (1 mL) 중의 3-아미노피리딘-4-올 (0.250 g, 2.27 mmol, Bosche Scientific) 및 포타슘 O-에틸 디티오 카보네이트 (0.400 g, 2.50 mmol)의 용액을 가열하여 환류시켰다. 반응이 완료되었다고 결정되었을 때, 주위 온도까지 냉각시키고 1N HCl과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기층을 물로 세척하고, 소듐 술파이트 상에서 건조하고, 상청액을 따라버리고 농축시켰다. 본 미정제 생성물을 톨루엔 (6 mL)과 티온일 클로라이드 (0.365 mL, 5.01 mmol)에 용해시키고 후속하여 DMF (3 μ L)를 첨가하였다. 혼합물을 1h 동안 가열하여 환류시키고, 냉각시키고 용매를 진공에서 제거하였다. 본 미정제 생성물의 일부(14 mg)를 1,4-다이옥산 (0.40 mL)에 용해시키고, 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (20.0 mg, 0.0457 mmol, 실시예 9, 단계 2b로부터 얻은 거울상이성질체 2)와 함께 N,N-디이소프로필에틸아민 (16 μ L, 0.091 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 70 $^{\circ}$ C까지 1.5 h 동안 가열하였다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 후속하여 50%TFA/DCM과 1.5 h 동안 교반하고, 농축시키고, 0.3 mL의 메탄올 중의 EDA와 30 min 동안 교반하였다. 분취-HPLC/MS (0.15% NH_4OH 를 함유하는 ACN/ H_2O 의 구배로 용리시키는 C18 칼럼)를 통하여 정제하여 생성물을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 8.89 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 4.88 (dt, 1H), 3.90 (dd,

1H), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.58-3.30 (m, 4H), 3.04-2.93 (m, 1H), 1.80-1.66 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 426.1.

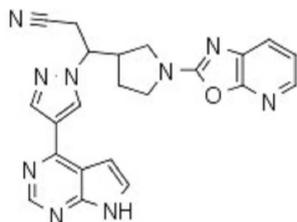
[0785] 실시예 12. 3-(1-[1,3]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)피롤리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (단리된 하나의 거울상이성질체)



[0786]

[0787] 에탄올 (1 mL) 중의 2-아미노피리딘-3-올 (0.250 g, 2.27 mmol, Aldrich) 및 포타슘 0-에틸 디티오카보네이트 (0.400 g, 2.50 mmol)의 용액을 120 °C까지 마이크로웨이브 내에서 10 min 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 1N HCl과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기층을 물로 세척하고, 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 상청액을 따라버리고 농축시켰다. 본 미정제 생성물을 톨루엔 (6 mL) 및 티온일 클로라이드 (0.365 mL, 5.01 mmol)에 용해시키고 후속하여 DMF (3 μL)를 첨가하였다. 혼합물을 1h 동안 가열하여 환류시키고, 냉각시키고 용매를 진공에서 제거하였다. 본 미정제 생성물의 일부(14 mg) 및 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (20.0 mg, 0.0457 mmol; 거울상이성질체 2, 실시예 9, 단계 2b로부터 얻음)을 1,4-다이옥산 (0.40 mL)에 용해시키고, N,N-디이소프로필에틸아민 (16 μL, 0.091 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 70 °C까지 1.5 h 동안 가열하였다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 후속하여 50% TFA/DCM과 1.5 h 동안 교반하고, 농축시키고, 0.3 mL의 메탄올 중의 EDA와 30 min 동안 교반하였다. 분취-HPLC/MS (0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시키는 C18 칼럼)를 통하여 정제하여 생성물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12.08 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 4.88 (dt, 1H), 3.90 (dd, 1H), 3.72-3.63 (m, 1H), 3.58-3.31 (m, 4H), 3.04-2.92 (m, 1H), 1.80-1.66 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 426.1.

[0788] 실시예 13a. 3-(1-[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일)피롤리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (단리된 하나의 거울상이성질체)

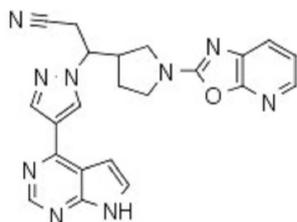


[0789]

[0790] THF (4 mL) 중의 3-아미노피리딘-2-올 (0.500 g, 4.54 mmol, 3B Scientific)의 용액에 티오카르보닐디이미다졸 (1.21 g, 6.81 mmol)을 첨가하였다. 반응이 완결된 것으로 결정될 때, THF를 진공에서 제거하였다. 생성물을 에틸 아세테이트와 1N HCl 사이에 분배시키고 pH를 4-5로 충분히 조절하였다. 수성 부분을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 혼합된 추출물을 염수로 세척하고, 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 상청액을 따라버리고 농축시켰다. 이렇게 제조된 톨루엔 (13 mL) 중의 옥사졸로[5,4-b]피리딘-2(1H)-티온의 현탁액(0.65 g, 4.3 mmol)을 티온일 클로라이드 (0.94 mL, 12.9 mmol)와 한 방울의 DMF로 처리하였다. 반응물을 1h 동안 가열하여 환류시키고, 용매를 그 후 회전 증발로 제거하였다. N,N-디이소프로필에틸아민 (32 μL, 0.183 mmol)을 함유하는 1,4-다이옥

산 (0.2 mL) 중의 본 미정제 생성물 (0.018 g) 및 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (0.020 g, 0.046 mmol, 실시예 9, 단계 2b로부터 얻은 거울상이성질체 2)를 70 °C까지 1.5 h 동안 교반하였다. 냉각시킨 후 곧, 생성물을 에틸 아세테이트로 먼저 용리시키고, 그 후 메탄올로 용리시키는 실리카의 플러그에 적용시켜 정제하였다. 메탄올 용리액을 농축시켜 주성분으로 바람직한 미정제 물질 약 30 mg을 수득하였다. 생성물을 순차적으로 DCM 중의 20% TFA와 2 h 동안 교반하고, 용매를 증발시키고, 그 후 메탄올 중의 EDA로 교반시켜 탈보호하였다. 분취-HPLC/MS (0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시키는 C18 칼럼)로 정제하여 생성물을 수득하였다(5 mg, 25%). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 11.97 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.12 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.80 (dt, 1H), 3.82 (dd, 1H), 3.63-3.54 (m, 1H), 3.50-3.24 (m, 4H), 2.97-2.85 (m, 1H), 1.73-1.61 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 426.1.

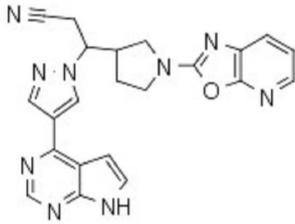
[0791] 실시예 13b. 3-(1-[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일)피롤리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (단리된 하나의 거울상이성질체)



[0792]

[0793] THF (4 mL) 중의 3-아미노피리딘-2-올 (0.500 g, 4.54 mmol, 3B Scientific)의 용액에 티오카르보닐디이미다졸 (1.21 g, 6.81 mmol)을 첨가하였다. 반응이 완결된 것으로 결정될 때, THF를 진공에서 제거하였다. 생성물을 에틸 아세테이트와 1N HCl 사이에 분배하고 pH를 4-5로 충분히 조절하였다. 수성 부분을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 혼합된 추출물을 염수로 세척하고, 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 상청액을 따라버리고 농축시켰다. 이렇게 제조된 톨루엔 (13 mL) 중의 옥사졸로[5,4-b]피리딘-2(1H)-티온 (0.65 g, 4.3 mmol)의 현탁액을 티온일 클로라이드 (0.94 mL, 12.9 mmol) 및 한 방울의 DMF로 처리하였다. 반응물을 1h 동안 가열하여 환류시키고, 용매를 그 후 회전 증발로 제거하였다. N,N-디이소프로필에틸아민 (32 μL, 0.183 mmol)을 함유하는 1,4-다이옥산 (0.2 mL) 중의 본 미정제 생성물 (0.018 g) 및 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (0.020 g, 0.046 mmol, 실시예 9, 단계 2a로부터 얻은 거울상이성질체 1)을 70 °C까지 1.5 h 동안 가열하고 그 후 용매를 증발시켰다. 20% TFA/DCM와 2 h 동안 교반하여 탈보호하고, 후속하여 증발시키고 메탄올 중의 EDA (0.3 mL)와 1 h 동안 교반하였다. 분취-HPLC/MS (0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시키는 C18 칼럼)로 정제하여 생성물을 수득하였다(5 mg, 25%). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12.10 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.19 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 4.87 (dt, 1H), 3.89 (dd, 1H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.57-3.30 (m, 4H), 3.03-2.91 (m, 1H), 1.78-1.68 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 426.1.

[0794] 실시예 13c. 3-(1-[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일)피롤리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (단리된 하나의 거울상이성질체)



[0795]

[0796]

단계 1. 3-(1-[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일피롤리딘-3-일)-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[0797]

1,4-다이옥산 (30 mL) 중의 옥사졸로[5,4-b]피리딘-2(1H)-티온 (1.17 g, 7.68 mmol, 실시예 33, 단계 4와 같이 제조) 및 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (2.80 g, 6.40 mmol, 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음)을 70 °C까지 2 h 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 미정제 생성물을 에탄올 (40 mL)에서 재구성시키고(reconstituted) 질산은 (3 g, 15 mmol)으로 처리하고 수성 수산화암모늄 (6 mL)을 20 h 과정에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 반응에 물, 1N NaOH 및 염수를 첨가하였다. 불용성 물질을 여과시켜 제거하였다. 여과액 층을 분리시켰다. 수성 부분을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 추출물을 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 상청액을 따라버리고 농축시켰다. 미정제 생성물을 10% MeOH/DCM으로 용리시키는 실리카 겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 회백색 발포체로서 수득하였다 (2.84 g, 80%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.83 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.52 (dt, 1H), 4.05 (dd, 1H), 3.82 (ddd, 1H), 3.67-3.44 (m, 4H), 3.25 (dd, 1H), 3.24-3.09 (m, 1H), 2.98 (dd, 1H), 2.06-1.74 (m, 2H), 0.97-0.88 (m, 2H), -0.06 (s, 9H); LCMS (M+H)⁺: 556.1.

[0798]

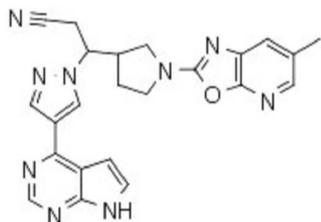
단계 2. 3-(1-[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일피롤리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[0799]

3-(1-[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일피롤리딘-3-일)-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (5.35 g, 9.63 mmol, 단계 1의 방법으로 제조)을 DCM와 TFA (60 mL)의 2:1 혼합물에서 6 h 동안 교반시켰다. 용매를 회전 증발에 의해 제거하였다. 미정제 잔류물을 EDA (5.15 mL, 77.0 mmol)를 함유하는 메탄올 (50 mL)에 용해시키고 하룻밤 동안 교반시켰다. 용매를 제거한 후에, 생성물을 0-15% MeOH/DCM의 구배로 용리시키는 실리카 겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다(3.59 g, 88%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.72 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.56 (dt, 1H), 4.01 (dd, 1H), 3.80 (ddd, 1H), 3.60 (ddd, 1H), 3.48 (dd, 1H), 3.26 (dd, 1H), 3.21-3.06 (m, 1H), 3.02 (dd, 1H), 2.03-1.76 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 426.1.

[0800]

실시예 14. 3-[1-(6-메틸[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (단리된 하나의 거울상이성질체)



[0801]

[0802] 단계 1. 6-메틸[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2(1H)-티온

[0803] 3-아미노-5-메틸피리딘-2-올 (0.21 g, 1.7 mmol)을 THF (5 mL)에 용해시키고, 1,1'-티오카르보닐디이미다졸 (0.48 g, 2.7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 20 min 동안 교반시켰다. 반응물을 물로 희석시키고, 1N HCl로 처리하여 pH를 4-5 범위로 조절하였다. 생성물을 그 후 에틸 아세테이트로 추출하고, 추출물을 염수로 세척하고, 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 여과하고 농축시켜 생성물을 수득하였으며, 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (M+H)⁺: m/z = 167.0.

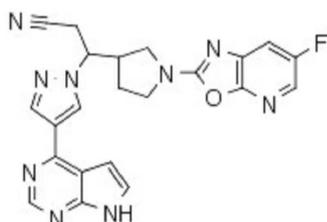
[0804] 단계 2. 2-클로로-6-메틸[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘

[0805] 톨루엔 (6.0 mL) 중의 6-메틸[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2(1H)-티온 (0.23 g, 1.4 mmol)의 용액에 티온일 클로라이드 (0.36 mL, 5.0 mmol)를 첨가하고, 후속하여 DMF를 촉매량의 한방울 첨가하였다. 혼합물을 그 후 1h 동안 가열하여 환류시켰다. 반응 혼합물을 냉각시키고 용매를 진공에서 제거하였다. LCMS (M+H)⁺: 168.9, 170.9.

[0806] 단계 3. 3-[1-(6-메틸[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[0807] 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-{2-(트리메틸실일)에톡시}메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (20.0 mg, 0.0457 mmol, 거울상이성질체 2, 실시예 9, 단계 2b로부터 얻음) 및 2-클로로-6-메틸[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘 (15.4 mg, 0.0914 mmol)을 1,4-다이옥산 (0.40 mL)에 용해시키고, N,N-디이소프로필에틸아민 (16 μL, 0.091 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 70 °C까지 1.5 h 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 그 후 순차적으로 50% TFA/DCM로 1.5 h 동안 교반하고, 농축시키고, 0.3 mL의 메탄올 중의 EDA와 30 min 동안 교반하였다. 생성물을 분취-HPLC/MS (0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시키는 C18 칼럼)로 정제하였다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12.11 (br s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.86 (dt, 1H), 3.87 (dd, 1H), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.55-3.30 (m, 4H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.77-1.67 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 440.1.

[0808] 실시예 15. 3-[1-(6-플루오로[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (단리된 하나의 거울상이성질체)



[0809]

[0810] 단계 1. tert-부틸 3-[2-시아노비닐]피롤리딘-1-카르복실레이트

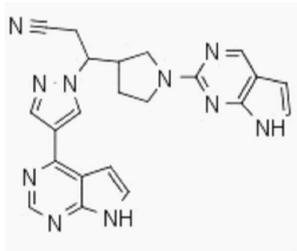
- [0811] 0 °C의 THF (190 mL, 0.19 mol) 중의 1.00 M의 포타슘 tert-부톡사이드의 용액에 THF (400 mL) 중의 디에틸 시아노메틸포스포네이트 (30.0 mL, 0.185 mol)의 용액을 한 방울씩 첨가하였다. 용조를 제거하고 반응물을 대략 2h에 걸쳐 RT로 가온하였다. 혼합물을 0 °C까지 다시 냉각시키고 THF (300 mL) 중의 tert-부틸 3-포르밀피롤리딘-1-카르복실레이트 (35.00 g, 0.1757 mol, Adesis)의 용액을 한 방울씩 첨가하였다. 용조를 제거하고 반응물을 주위 온도까지 가온시키고 16 h 동안 가온시켰다. 혼합물을 그 후 에틸 아세테이트 및 물로 희석시키고, 수용액을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 혼합된 추출물을 염수로 세척하고, 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 여과하고 농축시켰다. 생성물을 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다 (39 g, 100%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.65 (dd, 1H, trans), 6.38 (t, 1H, cis), 5.41 (dd, 1H, trans), 5.37 (dd, 1H, cis), 4.30-2.68 (m, 10H), 2.21-2.00 (m, 2H), 1.84-1.65 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.45 (s, 9H).
- [0812] 단계 2. tert-부틸 3-(2-시아노-1-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-카르복실레이트
- [0813] 아세트니트릴 (500 mL) 중의 tert-부틸 3-[2-시아노비닐]피롤리딘-1-카르복실레이트 (39 g, 180 mmol) 및 4-(1H-피라졸-4-일)-7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (55 g, 180 mmol, WO 2007/070514, Ex.65에 기재된 바와 같이 제조)의 용액에 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔 (26 mL)을 첨가하고 반응물을 3일 동안 교반하였다. 용매의 대부분을 회전 증발로 제거하고 그 후 반응 혼합물을 포화 소듐 바이카보네이트 용액과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 생성물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 혼합된 추출물을 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 상청액을 따라버리고 농축시켰다. 용리액으로 7.5% 이소프로판올/25% 에틸 아세테이트/67.5% 헥산을 사용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피 (2.5 Kg 실리카 겔 상)로 27.73 g의 순수 부분입체이성질체 1 (첫 번째 용리)을 수득하였다. 5% 이소프로판올/5% 에틸 아세테이트/90% 헥산 내지 10% 이소프로판올/50% 에틸 아세테이트/40% 헥산의 구배로 용리시키는 혼합된 분취물의 재칼럼으로 9.84 g의 추가 생성물을 수득하였다 (부분입체이성질체 1). 거울상이성질체를 키랄 HPLC (Chiral Technologies Chiralcel OD-H, 5 μ, 30x 250mm, 20% EtOH/헥산, 22 mL/min)로 분리시켰다. 원하는 거울상이성질체 2 (두 번째 용리, 보유 시간 22.9 min)를 수집하였다(17.3 g, 18%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.84 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.37 (dt, 1H), 3.76-2.80 (m, 9H), 1.85-1.52 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 0.95-0.87 (m, 2H), -0.07 (s, 9H); LCMS (M+H)⁺: 538.1.
- [0814] 단계 3. 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴
- [0815] 1,4-다이옥산 (200 mL) 중의 tert-부틸 3-(2-시아노-1-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (8.9 g, 16 mmol) (단계 2로부터 얻음, 부분 입체이성질체 1, 거울상이성질체 2)의 용액에 1,4-다이옥산 (32 mL, 130 mmol) 중의 4 M의 염화수소를 첨가하고 반응물을 16 h 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 500 mL 1N NaOH와 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 층을 분리시키고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 4회 추출하였다. 혼합된 추출물을 염수로 세척하고, 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 상청액을 따라버리고 농축시켜 생성물을 노란색 고체로서 수득하였다 (7.12 g, 98%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.84 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.38 (dt, 1H), 3.57-3.49 (m, 2H), 3.26 (dd, 1H), 3.13 (dd, 1H), 2.98-2.77 (m, 4H), 2.73 (dd, 1H), 1.83-1.70 (m, 1H), 1.55-1.38 (m, 1H), 0.95-0.87 (m, 2H), -0.07 (s, 9H); LCMS (M+H)⁺: 438.1.
- [0816] 단계 4. 3-아미노-5-플루오로피리딘-2-올
- [0817] 에탄올 (1.0 mL), 아세트산 (0.76 mL), 물 (0.38 mL) 및 c. HCl (1 방울) 중의 5-플루오로-3-니트로피리딘-2-올 (73 mg, 0.46 mmol; WO 2006/114706에 보고된 과정을 따라 제조) 및 철(130 mg, 2.3 mmol)의 혼합물을 100 °C까지 20 min 동안 가열하였다. RT로 냉각시킨 후, 용액을 물(10 mL)로 희석하고, 여과하고, 여과물을 농

축시켰다. 잔류물을 그 후 포화 소듐 바이카보네이트 용액으로 처리하여 pH 7 근처가 되도록 하고, 생성물을 6 x 40 mL의 20%이소프로판올/DCM으로 추출하였다. 추출물을 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 여과하고 농축시키고 생성물을 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (M+H)⁺: 129.0.

[0818] 단계 5. 3-[1-(6-플루오로[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[0819] 3-아미노-5-플루오로피리딘-2-올 (24 mg, 0.19 mmol)을 THF (0.66 mL)에 용해시키고, 카르보노티오익 디클로라이드 (21 μ L, 0.28 mmol)를 한 방울씩 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 2h 동안 교반하고, 그 후 용매를 진공에서 제거하여 검갈색 오일을 수득하였다. 1,4-다이옥산 (0.50 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (98 μ L, 0.56 mmol)을 첨가하고, 후속하여 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (41 mg, 0.094 mmol, 단일 거울상이성질체, 단계 3으로부터 얻음)을 첨가하였다. 혼합물을 60 °C에서 16 h 동안 교반하여 원하는 피리딜 옥사졸 및 티오우레아를 생성하였다. 용매를 진공에서 제거하고 혼합물을 순차적으로 1:1 TFA/DCM의 용액에서 1.5 h 동안 교반하여 탈보호하고, 용매를 증발시키고, 1.5 mL의 메탄올 중의 0.4 mL의 EDA의 용액에서 30 min 동안 교반시켰다. 생성물을 분취-HPLC/MS (0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시키는 C18 칼럼)로 정제하였다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12.11 (br s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 4.87 (dt, 1H), 3.88 (dd, 1H), 3.67-3.29 (m, 5H), 3.03-2.91 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 444.0.

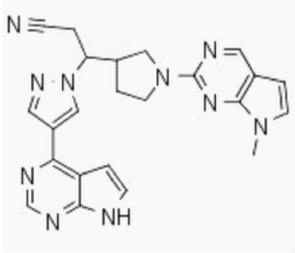
[0820] 실시예 16. 3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-3-[1-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)피롤리딘-3-일]프로판니트릴 (단리된 하나의 거울상이성질체)



[0821]

[0822] 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (21 mg, 0.048 mmol, 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음) 및 2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (16 mg, 0.058 mmol, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 16(22), 5778-5783; 2006에 보고된 과정으로 제조함)을 NMP (0.1 mL)에 용해시키고, N,N-디이소프로필에틸아민 (41 μ L, 0.23 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 135 °C까지 40 min 동안 마이크로웨이브에서 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 1:1 TFA/DCM으로 2 h 동안 처리하고, 다시 농축시키고, 0.2 mL EDA를 함유하는 메탄올 (1 mL)의 용액에서 30 min 동안 교반하였다. 생성물을 분취-HPLC/MS (0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시키는 C18 칼럼)를 통하여 정제하였다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12.12 (br s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 4.84 (dt, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.46-3.22 (m, 4H), 2.97-2.84 (m, 1H), 1.77-1.58 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 425.1.

[0823] 실시예 17. 3-[1-(7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (단리된 하나의 거울상이성질체)



[0824]

[0825]

단계 1. 2-클로로-7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

[0826]

DMF (0.15 mL) 중의 2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (27 mg, 0.16 mmol, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 16(22), 5778-5783 (2006)에 보고된 바에 따라 제조)의 용액에 포타슘 카보네이트 (67 mg, 0.48 mmol)를 첨가하고, 후속하여 메틸 아이오다이드 (10 μ L, 0.16 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밀봉된 바이알 내에서 RT에서 3 h 동안 교반하였다. 반응물을 DCM 및 아세토니트릴로 희석하고, 여과하고 농축시켰다. 생성물을 헥산 중의 0-50% 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카 겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 백색 고체로서 수득하였다 (13 mg, 47%). LCMS (M+H)⁺: 167.9, 169.9.

[0827]

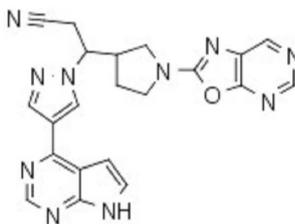
단계 2. 3-[1-(7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[0828]

3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (26 mg, 0.060 mmol; 실시예 15, 단계 3로부터 얻음) 및 2-클로로-7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (12.0 mg, 0.0716 mmol)을 NMP (0.050 mL)에 용해시키고 N,N-디이소프로필에틸아민 (42 μ L, 0.24 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 135 $^{\circ}$ C까지 60 min 동안 마이크로웨이브에서 가열하였다. 용매를 제거한 후에, 잔류물을 순차적으로 1:1 TFA/DCM에서 1.5 h 동안 교반하고, 농축시키고, 그 후 0.2 mL EDA를 함유하는 1.0 mL 메탄올의 용액에서 30 min 동안 교반하였다. 생성물을 분취-HPLC/MS (0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시키는 C18 칼럼)를 통하여 정제하였다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12.13 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 4.84 (dt, 1H), 3.91 (dd, 1H), 3.67 (dd, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.46-3.27 (m, 4H), 2.96-2.84 (m, 1H), 1.77-1.59 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 439.1.

[0829]

실시예 18. 3-(1-[1,3]옥사졸로[5,4-d]피리미딘-2-일)피롤리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (단리된 하나의 거울상이성질체)



[0830]

[0831]

단계 1. 5-아미노피리미딘-4-올

[0832]

에탄올 (15.0 mL) 중의 5-아미노-6-클로로피리미딘-4-올 (227 mg, 1.56 mmol, Matrix) 및 트리에틸아민 (1.09 mL, 7.80 mmol)의 탈기체 혼합물에 10% 팔라듐-온-탄소(51 mg)를 첨가하고 혼합물을 50 psi 수소 하에서 2 h 동안 흔들었다. 혼합물을 여과하고 농축시켜 생성물을 수득하였다. LCMS (M+H)⁺: 112.1.

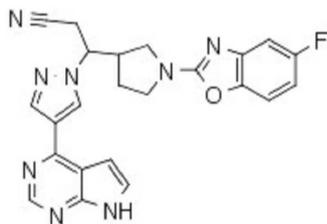
[0833] 단계 2. 3-(2-시아노-1-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)-N-(4-하이드록시피리미딘-5-일)피롤리딘-1-카르보티오아마이드

[0834] 5-아미노피리미딘-4-올 (52.4 mg, 0.203 mmol)을 피리딘 (0.55 mL)에 용해시키고 페닐 클로로티오노카보네이트 (33 μL, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 1 h 동안 교반하였다. 반응물을 DCM으로 희석하고 물과 염수로 세척하고, 유기 상을 소듐 술페이트 상에서 건조하고 농축시켰다. 잔류물을 클로로포름 (1.7 mL)에 용해시키고, 트리에틸아민 (141 μL, 1.01 mmol) 및 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (75 mg, 0.17 mmol; 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음)를 첨가하였다. 혼합물을 30 min 동안 70 °C에서 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고 생성물들을 분취-HPLC/MS (0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시키는 C18 칼럼)를 통하여 정제하였다 (15 mg, 15%). LCMS (M+H)⁺: 591.1.

[0835] 단계 3. 3-(1-[1,3]옥사졸로[5,4-d]피리미딘-2-일)피롤리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[0836] 에탄올 (0.50 mL) 중의 3-{2-시아노-1-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}-N-(4-하이드록시피리미딘-5-일)피롤리딘-1-카르보티오아마이드 (15 mg, 0.025 mmol)의 용액을 질산은 (17.2 mg, 0.10 mmol) 및 수산화암모늄 용액 (24 μL)으로 처리하였다. 혼합물을 그 후 60 °C까지 1 h 동안 가열하였다. 반응을 완료시킨 이후, 혼합물을 아세트니트릴로 희석하고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 순차적으로 1:1 TFA/DCM로 1.5 h 동안 교반하고, 농축시키고, 그 후 0.2 mL EDA를 함유하는 1.0 mL MeOH로 30 min 동안 교반하였다. 생성물을 분취-HPLC/MS (0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시키는 C18 칼럼)로 정제하였다. LCMS (M+H)⁺: 427.0.

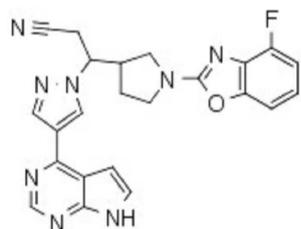
[0837] 실시예 19. 3-[1-(5-플루오로-1,3-벤즈사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (단리된 하나의 거울상이성질체)



[0838] [0839] 2-아미노-4-플루오로페놀 (24 mg, 0.19 mmol, Matrix)을 THF (0.67 mL)에 용해시키고, 카르보노티옥 디클로라이드 (21 μL, 0.28 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 2 h 동안 교반하고, 그 후 농축시켜 검갈색 오일을 수득하였다. 잔류물을 1,4-다이옥산 (0.50 mL)에 다시 용해시키고 N,N-디이소프로필에틸아민 (98 μL, 0.56 mmol)을 첨가하고, 후속하여 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (41.0 mg, 0.0937 mmol, 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음)을 첨가하였다. 혼합물을 70 °C에서 1.5 h 동안 교반하고, 그 후 80 °C에서 2.5 h 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 미정제 생성물을 순차적으로 1:1 TFA/DCM의 혼합물에서 1.5 h 동안 교반하여 탈보호하고, 그 후 농축시키고 1.5 mL 메탄올 중의 0.3 mL EDA로 30 min 동안 교반하였다. 생성물을 분취-HPLC/MS (0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시키는 C18 칼럼)로 정제하였다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12.12 (br s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.78 (ddd, 1H), 4.86 (dt, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.67-3.59 (m, 1H), 3.53-3.28 (m, 4H), 3.02-2.90 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 443.0.

[0840] 실시예 20. 3-[1-(4-플루오로-1,3-벤즈사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피

라졸-1-일]프로판니트릴 (단리된 하나의 거울상이성질체)



[0841]

[0842]

단계 1. 2-아미노-3-플루오로페놀

[0843]

주석 클로라이드, 디하이드레이트(0.724 g, 3.18 mmol)를 THF (5.0 mL), 및 물 (5.0 mL) 중의 3-플루오로-2-니트로페놀 (0.100 g, 0.636 mmol, SynQuest)의 혼합물에 첨가하고 혼합물을 80 °C까지 40 min 동안 가열하였다. RT로 냉각한 직후, 반응물을 에틸 아세테이트 및 포화 소듐 바이카보네이트 용액으로 희석시켰다. 혼합물을 그 후 여과하여 불용성 물질을 제거하고 층을 분리시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 추출물을 염수로 세척하고, 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 상청액을 따라버리고 농축시켜 생성물을 수득하였으며 이를 추가 정제 없이 사용하였다(65 mg, 80%). LCMS (M+H)⁺: 128.0.

[0844]

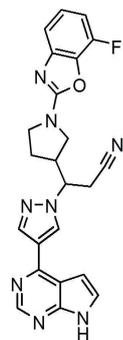
단계 2. 3-[1-(4-플루오로-1,3-벤조사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[0845]

THF (0.67 mL) 중의 2-아미노-3-플루오로페놀 (24 mg, 0.19 mmol)의 용액을 카르보노티옥 디클로라이드 (21 μL, 0.28 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 RT에서 2 h 동안 교반하고 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 1,4-다이옥산 (0.50 mL)에 용해시키고 N,N-디이소프로필에틸아민 (98 μL, 0.56 mmol)을 첨가하고, 후속하여 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (41.0 mg, 0.0937 mmol; 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음)을 첨가하였다. 혼합물을 60 °C에서 하룻밤 동안 교반하고 그 후 농축시켰다. 미정제 생성물을 순차적으로 1:1 TFA/DCM의 용액에서 1.5 h 동안 교반하고, 농축시키고, 1.5 mL 메탄올 중의 0.3 mL EDA의 용액에서 30 min 동안 교반하였다. 생성물을 분취-HPLC/MS (0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시키는 C18 칼럼)를 통하여 정제하였다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12.13 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.06-6.95 (m, 3H), 4.86 (dt, 1H), 3.88 (dd, 1H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.56-3.31 (m, 4H), 3.03-2.91 (m, 1H), 1.79-1.66 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 443.1.

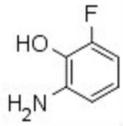
[0846]

실시예 21. 3-[1-(7-플루오로-1,3-벤조사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (단리된 하나의 거울상이성질체)



[0847]

[0848] 단계 1. 2-아미노-6-플루오로페놀

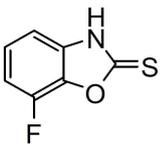


[0849]

[0850] THF (70 mL), 및 물 (70 mL) 중의 2-플루오로-6-니트로페놀 (SynQuest) (2.4 g, 15 mmol)에 주석 디클로라이드 (14.6 g, 76.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 그 후 80 °C에서 2 h 동안 가열하였다. THF를 진공에서 제거하였다. 포화 NaHCO₃의 용액을 첨가하고, 후속하여 EtOAc를 첨가하였다. 불용성 물질을 여과로 제거하였다. 여과물의 층을 분리하고 수성 부분을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 혼합된 추출물을 염수로 세척하고, 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 실리카 겔의 플러그를 통하여 여과하고 농축시켰다. 생성물을 헥산 중의 0-60% 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다 (230 mg, 12%).

[0851] ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 6.56 (ddd, 1H), 6.51 (ddd, 1H), 6.41 (ddd, 1H); ¹⁹F NMR (300 MHz, CD₃OD): δ -141.27 (dd, 1F); LCMS (M+H)⁺: 128.1.

[0852] 단계 2. 7-플루오로벤조[d]옥사졸-2(3H)-티온

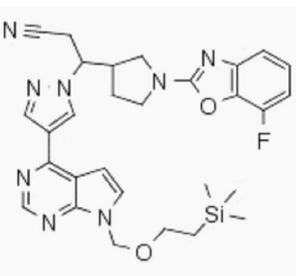


[0853]

[0854] 0 °C의 THF (100 mL) 중의 2-아미노-6-플루오로페놀 (8.2 g, 64 mmol)의 용액에 카르보노티오익 디클로라이드 (6.15 mL, 80.6 mmol)를 한 방울씩 첨가하였다. 반응물을 RT까지 가온하고 16 h 동안 교반하였다. THF를 진공에서 증발시키고 잔류물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 추출물을 염수로 세척하고, 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 상청액을 따라버리고 농축시켰다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

[0855] ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ 14.1 (br s, 1H), 7.28 (ddd, 1H), 7.17 (ddd, 1H), 7.06 (dd, 1H); ¹³C NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ 180.12 (s), 144.43 (d), 134.88 (d), 134.17 (d), 126.15 (d), 110.80 (d), 106.85 (d); LCMS (M+H)⁺: 169.9.

[0856] 단계 3. 3-[1-(7-플루오로-1,3-벤조사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴



[0857]

[0858] 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (1.0 g, 2.3 mmol, 실시예 15, 단계 3과 같이 제조)을 1,4-다이옥산 (12 mL) 중의 7-플루오로

벤조[d]옥사졸-2(3*H*)-티온 (0.773 g, 4.57 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.59 mL, 9.14 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 60 °C까지 16 h 동안 가열하고, 그 후 80 °C까지 1.5 h 동안 가열하였다. 다이옥산을 진공에서 제거하고 에탄올 (12 mL)로 대체시켰다. 질산은 (0.776 g, 4.57 mmol) 및 수산화암모늄 용액 (물 중의 29%, 1.35 mL)을 첨가하고, 혼합물을 16 h 동안 교반하였다. 반응물을 물 및 에틸 아세테이트로 희석하고 여과하여 불용성 물질을 제거하였다. 층을 분리하고 유기물을 물과 염수로 세척하고, 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 여과하고 농축시켰다. 생성물을 먼저 0-100% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시키고, 후속하여 에틸 아세테이트 중의 0-5% 메탄올의 구배로 용리시키는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다(1.0 g, 76%).

[0859] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.85 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.16-7.05 (m, 2H), 6.84-6.76 (m, 2H), 5.68 (s, 2H), 4.51 (dt, 1H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.68-3.45 (m, 4H), 3.32-3.10 (m, 2H), 2.99 (dd, 1H), 2.07-1.80 (m, 2H), 0.97-0.88 (m, 2H), -0.06 (s, 9H); LCMS (M+H)⁺: 573.1.

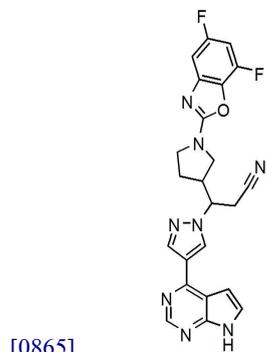
[0860] 단계 4. 3-[1-(7-플루오로-1,3-벤조옥사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[0861] 3-[1-(7-플루오로-1,3-벤조옥사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (1.0 g, 1.7 mmol)을 DCM (33 mL)에 용해시키고 TFA (8.3 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 5 h 동안 교반하고 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 메탄올 (33 mL)에 용해시키고, EDA (2.2 mL, 0.033 mol)를 첨가하였다. 1 h 동안 교반한 후, 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 생성물을 에틸 아세테이트 중의 0-5% 메탄올로 용리시키는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다(500 mg, 65%).

[0862] ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12.13 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.16-7.09 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 6.91 (ddd, 1H), 4.86 (dt, 1H), 3.89 (dd, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.57-3.30 (m, 4H), 3.03-2.91 (m, 1H), 1.79-1.66 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 443.1.

[0863] 원하는 경우, 최종 생성물을 HPLC/MS (0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시키는 C18)로 더욱 정제하고, 동결시키고 동결건조시켜 모 화합물을 수득할 수 있다. 또한, 화합물을 다음 과정에 따라 인산 염으로 전회시킬 수 있다: 유리 염기를 약 27 mg/mL의 농도에서 환류중인 3:1 MeOH:CH₂Cl₂에 용해시킨다. 소량의 IPA에 용해된 1 당량의 H₃PO₄를 첨가한다. 가열을 멈추고 혼합물을 RT까지 냉각시키고, 그 후 용매 부피를 혼합물이 혼탁해질 때까지 회전 증발로 감소시킨다. 혼합물을 그 후 RT에서 3 일 이상 교반시켰다. 고체를 여과를 통하여 분리시키고 그 후 진공에서 50-60 °C에서 하룻밤 동안 건조시켰다.

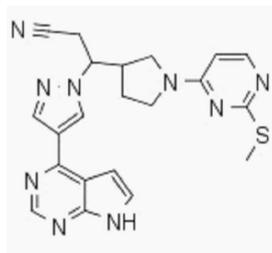
[0864] 실시예 22. 3-[1-(5,7-디플루오로-1,3-벤조옥사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (단리된 하나의 거울상이성질체)



[0866] 치환을 60 °C에서 하룻밤 동안, 그 후 80 °C에서 3 h 동안 수행한 것을 제외하고는, 2-아미노-4,6-디플루오로페놀 (Apollo Scientific)로부터 출발하여, 실시예 20, 단계 2의 방법에 따라 제조하였다: ¹H NMR (400 MHz, d₆-

DMSO): δ 8.88 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.93 (dt, 1H), 4.86 (dt, 1H), 3.88 (dd, 1H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.58-3.30 (m, 4H), 3.03-2.90 (m, 1H), 1.80-1.67 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 461.0.

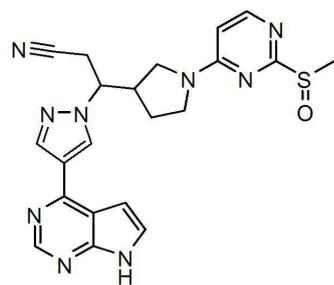
[0867] 실시예 23. 3-{1-[2-(메틸티오)피리미딘-4-일]피롤리딘-3-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (단리된 하나의 거울상이성질체)



[0868]

[0869] N,N-디소프로필에틸아민 (40 μ L, 0.233 mmol)을 함유하는, 1,4-다이옥산 (0.20 mL) 중의 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-{2-(트리메틸실일)에톡시}메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (51 mg, 0.12 mmol; 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음) 및 4-클로로-2-(메틸티오)피리미딘 (22.5 mg, 0.140 mmol, Aldrich)의 용액을 70 $^{\circ}$ C까지 1 h 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고 순차적으로 1:1 TFA/DCM에서 1.5 h 동안 교반하여 탈보호하고, 농축시키고, 1.5 mL 메탄올 중의 0.3 mL EDA에서 30 min 동안 교반시켰다. 생성물을 분취-HPLC/MS (0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시키는 C18 칼럼)를 통하여 정제하였다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12.12 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.61 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.19 (br s, 1H), 4.81 (dt, 1H), 3.94-2.32 (10H), 1.74-1.57 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 432.0.

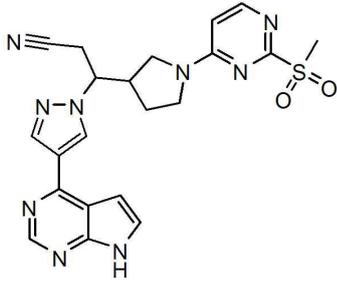
[0870] 실시예 24. 3-{1-[2-(메틸술피닐)피리미딘-4-일]피롤리딘-3-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (단리된 하나의 거울상이성질체)



[0871]

[0872] 3-{1-[2-(메틸티오)피리미딘-4-일]피롤리딘-3-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (6.1 mg, 0.014 mmol, 실시예 23으로부터 얻음)을 DCM (1.0 mL)에 용해시키고 -10 $^{\circ}$ C까지 냉각시켰다. DCM 중의 m-클로로퍼벤조산 (3.2 mg, 0.014 mmol)을 한 방울씩 첨가하였다. 혼합물을 천천히 RT까지 3 h에 걸쳐 가온하였다. 생성물을 분취-HPLC/MS (0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시키는 C18 칼럼)를 통하여 정제하였다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12.13 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.30 (d, 0.5H), 8.24 (dd, 0.5H), 7.61 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.54 (br t, 1H), 4.88-4.80 (m, 1H), 3.96-2.82 (m, 7H), 2.80 (s, 1.5H), 2.73 (d, 1.5H), 1.81-1.58 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 448.0.

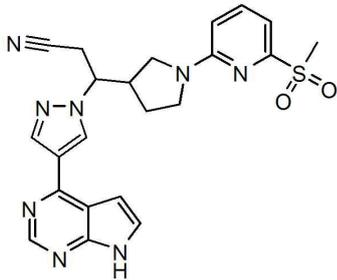
[0873] 실시예 25. 3-{1-[2-(메틸술폰닐)피리미딘-4-일]피롤리딘-3-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (단리된 하나의 거울상이성질체)



[0874]

[0875] -5 °C에서 DCM (1.2 mL) 중의 m-클로로퍼벤조산 (8.2 mg, 0.036 mmol)의 용액에 DCM (0.6 mL) 중의 3-{1-[2-(메틸티오)피리미딘-4-일]피롤리딘-3-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (7.5 mg, 0.017 mmol, 실시예 23으로부터 얻음)을 한 방울씩 첨가하였다. 혼합물을 천천히 0 °C까지 가온하고, 그 후 육조를 제거하고 혼합물을 RT에서 50 min 동안 교반하였다. 생성물을 분취-HPLC/MS (0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시키는 C18 칼럼)로 정제하였다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12.14 (br s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34 (d, 0.5H), 8.28 (d, 0.5H), 7.63-7.59 (m, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.69 (dd, 1H), 4.89-4.80 (m, 1H), 3.96-3.30 (6H), 3.32 (s, 1.5H), 3.25 (s, 1.5H), 3.02-2.84 (m, 1H), 1.82-1.59 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 464.0.

[0876] 실시예 26. 3-{1-[6-(메틸술폰닐)피리딘-2-일]피롤리딘-3-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (단리된 하나의 거울상이성질체)



[0877]

[0878] 단계 1. 2-클로로-6-(메틸술폰닐)피리딘

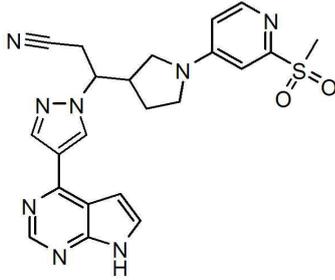
[0879] DCM (35 mL) 중의 m-클로로퍼벤조산 (326 mg, 1.46 mmol)을 -5 °C까지 냉각시켰다. DCM (5.0 mL) 중의 2-클로로-6-(메틸티오)피리딘 (101 mg, 0.633 mmol, *J. Org. Chem.*, 67(1), 234-237; 2002에 보고된 방법에 따라 제조)를 한 방울씩 첨가하였다. 혼합물을 천천히 0 °C까지 가온하고, 그 후 육조를 제거하고 혼합물을 RT에 도달하게 하고 추가 2 h 동안 교반하였다. 반응 용액을 그 후 포화 NaHCO₃, 염수로 세척하고, 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 여과하고 농축시켜 생성물을 수득하였다(120 mg, 99%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.03 (dd, 1H), 7.94 (t, 1H), 7.59 (dd, 1H), 3.26 (s, 3H); LCMS (M+H)⁺: 191.9, 194.0.

[0880] 단계 2. 3-{1-[6-(메틸술폰닐)피리딘-2-일]피롤리딘-3-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[0881] 에탄올 (0.050 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (17 μL, 0.096 mmol) 중의 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-{2-(트리메틸실일)에톡시}메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (21 mg, 0.048 mmol; 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음) 및 2-클로로-6-(메틸술폰닐)피리딘 (10 mg, 0.053 mmol)의 용액을 밀봉된 바이알 내에서 120 °C로 유지된 오일 욕조를 사용하여 4 h 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 순차적으로 1:1 TFA/DCM에서 1.5 h 동안 교반하여 탈보호하고, 그 후 농축시키고 1.5 mL 메탄올

중의 0.2 mL EDA로 30 min 동안 교반시켰다. 생성물을 분취-HPLC/MS (0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시키는 C18 칼럼)를 통하여 정제하였다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12.10 (br s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.84 (dt, 1H), 3.83-3.71 (m, 1H), 3.60-3.48 (m, 1H), 3.42 (dd, 1H), 3.38-3.24 (m, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.00-2.87 (m, 1H), 1.75-1.61 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 463.0.

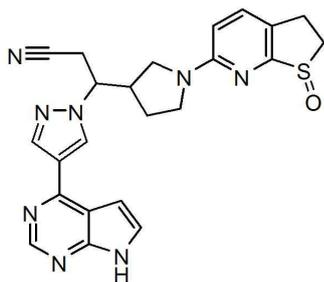
[0882] 실시예 27. 3-{1-[2-(메틸술폰닐)피리딘-4-일]피롤리딘-3-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (단리된 하나의 거울상이성질체)



[0883]

[0884] 실시예 26의 방법에 따라 제조하였는데, 4-클로로-2-(메틸티오)피리딘 (*Tetrahedron*, 62(26), 6166-6171, 2006)에 보고된 과정에 따라 제조(을 단계 1의 출발물질로 사용하고, 치환 반응을 120 °C에서 1 h 동안 수행하여 단계 2를 수정하였다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12.11 (br s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.04 (br s, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.70-6.65 (m, 1H), 4.87-4.77 (m, 1H), 3.70-3.61 (m, 1H), 3.50-3.22 (m, 5H), 3.19 (s, 3H), 3.06-2.89 (m, 1H), 1.77-1.64 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 463.1.

[0885] 실시예 28. 3-[1-(1-옥시도-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (단리된 하나의 거울상이성질체)



[0886]

[0887] 단계 1. 2,6-디클로로-3-[2-메톡시비닐]피리딘

[0888] 질소 대기 하의 0 °C에서 THF (80 mL) 중의 (메톡시메틸)(트리페닐)포스포늄클로라이드 (9.97 g, 29.1 mmol)의 용액에 THF (29.1 mL, 29.1 mmol) 중의 1.0 M의 포타슘 tert-부톡사이드를 첨가하였다. 30 min 동안의 교반 후, THF (22 mL) 중의 2,6-디클로로니코틴알데히드 (3.01 g, 17.1 mmol, Aldrich)의 용액을 한 방울씩 첨가하였다. 수득된 용액을 0 °C에서 20 min 동안, 그 후 RT에서 1 h 동안 교반하였다.

[0889] 반응물을 추가적인 물로 급냉시키고 생성물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 혼합된 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 농축시켰다. 미정제 생성물을 헥산 중의 0-10% 에틸 아세테이트의 구배로 용리시키는 실리카 겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 올레핀 이성질체의 혼합물로서 수득하였다 (3.1 g, 80%). ¹H NMR, 올레핀 이성질체의 1:1 혼합물 (300 MHz, CDCl₃): δ 8.34 (d, 1H),

7.60 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 5.94 (d, 1H), 5.53 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H); LCMS (M+H)⁺: 204.0.

[0890] 단계 2. 2-(2,6-디클로로피리딘-3-일)에탄올

[0891] 2,6-디클로로-3-[2-메톡시비닐]피리딘 (3.1 g, 14 mmol)을 THF (41 mL)에 용해시키고, 물 (12 mL) 중의 4.0 M의 염화수소를 첨가하였다. 혼합물을 환류하면서 3 h 동안 가열하였다. 반응물을 RT까지 냉각시키고 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 포화 NaHCO₃, 염수로 세척하고, 소듐 술페이트 상에서 건조하고 농축시켜 밝은 노란색 오일을 수득하였다. 미정제 생성물을 메탄올 (51 mL)에 용해시키고 0 °C까지 냉각시켰다. 소듐 보로하이드라이드 (0.517 g, 13.7 mmol)를 첨가하고 반응물을 본 온도에서 30 min 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 암모늄 클로라이드를 첨가하여 급냉시키고, 메탄올을 회전 증발로 제거하고, 그 후 남은 수용액을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 혼합된 추출물을 소듐 술페이트 상에서 건조하고 농축시켰다. 생성물을 헥산 중의 0-50% 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카 겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일을 수득하였다(1.47 g, 56%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 3.92 (q, 2H), 2.97 (t, 2H), 1.55 (t, 1H); LCMS (M+H)⁺: 192.0.

[0892] 단계 3. 2-(2,6-디클로로피리딘-3-일)에탄티올

[0893] 0 °C에서 THF (20 mL) 중의 2-(2,6-디클로로피리딘-3-일)에탄올 (0.500 g, 2.60 mmol) 및 트리페닐포스핀 (1.02 g, 3.90 mmol)의 용액에 디에틸 아조디카르복실레이트 (615 μL, 3.90 mmol)를 첨가하였다. 10 min 후, 티오아세트산 (279 μL, 3.90 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2 h 동안 RT에서 교반하였다. 반응물을 헥산으로 희석하고 백색 침전물을 여과시켰다. 여과액을 농축시키고 수득된 미정제 티오아세테이트를 헥산 중의 0-10% 에틸 아세테이트의 구배로 용리시키는 실리카 겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.96 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 3.13 (dd, 2H), 2.98 (dd, 2H), 2.34 (s, 3H); LCMS (M+H)⁺: 250.0.

[0894] 티오아세테이트를 메탄올 (20 mL) 중의 아세틸 클로라이드 (4 eq.)의 용액에서 하룻밤 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 생성물을 점성 오일로서 수득하였다(320 mg, 59%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.57 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 3.01 (t, 2H), 2.82 (q, 2H), 1.39 (t, 1H); LCMS (M+H)⁺: 208.0.

[0895] 단계 4. 6-클로로-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘 1-옥사이드 및 6-클로로-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘 1,1-디옥사이드

[0896] 2-(2,6-디클로로피리딘-3-일)에탄티올 (0.25 g, 0.85 mmol)을 DMF (8.7 mL)에 용해시켰다. 용액에 15 min 동안 질소 스트림을 통과시켜 용액을 탈기체시켰다. 용액을 그 후 0 °C까지 냉각시키고 소듐 하이드라이드 (미네랄 오일 중의 60%, 68 mg, 1.7 mmol)를 첨가하고 반응물을 본 온도에서 1.5 h 동안 교반시켰다. 반응물을 물 (80 mL)을 첨가하여 급냉시키고 생성물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 추출하였다. 유기층을 물 (3x), 염수(1x)로 세척하고, 소듐 술페이트 상에서 건조하고 농축시켰다. 생성물을 헥산 중의 0-30% 에틸 아세테이트의 구배로 용리시키는 실리카 겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 밝은 노란색 오일로서 수득하였다 (150 mg, 92%). LCMS (M+H)⁺: 172.0.

[0897] DCM (5.0 mL) 중의 m-클로로퍼벤조산 (110 mg, 0.49 mmol)을 0 °C에서 DCM (21 mL) 중의 6-클로로-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘 (71 mg, 0.38 mmol)의 용액에 첨가하였다. 선명한 용액을 RT에 도달하게 하고 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 Na₂S₂O₃ 용액 및 후속하여 포화 NaHCO₃ 용액으로 급냉시켰다. 유기층을 물, 염수로 세척하고, 소듐 술페이트 상에서 건조하고 농축시켰다. 생성물을 헥산 중의 0-100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리시키는 실리카 겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 술폰 (17 mg, 22% 수득율)을 수득하고, 후속하여 에틸 아세테이트 중의 5% 메탄올로 용리액을 바꿔어 술폰사이드 (29 mg, 41% 수득률)를 수득하였다.

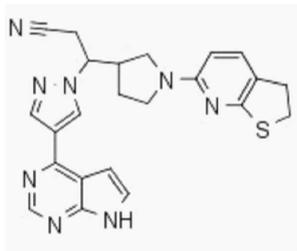
[0898] 6-클로로-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘 1-옥사이드: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.80 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 3.91-3.76 (m, 1H), 3.46-3.28 (m, 3H); LCMS (M+H) $^+$: 188.1.

[0899] 6-클로로-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘 1,1-디옥사이드: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.75 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 3.56 (t, 2H), 3.36 (t, 2H); LCMS (M+H) $^+$: 204.0.

[0900] 단계 5. 3-[1-(1-옥시도-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[0901] 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (21 mg, 0.048 mmol; 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음) 및 6-클로로-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘 1-옥사이드(10.0 mg, 0.0533 mmol)를 에탄올 (0.050 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (17 μL , 0.1 mmol)에 용해시켰다. 혼합물을 밀봉된 바이알 내에서 120 $^\circ\text{C}$ 로 유지되는 오일 욕조를 사용하여 5.5 h 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 1:1 TFA/DCM의 혼합물에 용해시키고, 1.5 h 동안 교반하고, 그 후 다시 농축시켰다. 잔류물을 0.2 mL EDA를 함유하는 1.5 mL 메탄올에 용해시키고 30 min 동안 교반하였다. 생성물을 분취-HPLC/MS (0.15% NH_4OH 를 함유하는 ACN/ H_2O 의 구배로 용리시키는 C18 칼럼)를 통하여 정제하였다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 12.04 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.56 (dd, 1H), 4.81-4.76 (m, 1H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.49-2.78 (10H), 1.72-1.55 (m, 2H); LCMS (M+H) $^+$: 459.1.

[0902] 실시예 29. 3-[1-(2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (단리된 하나의 거울상이성질체)

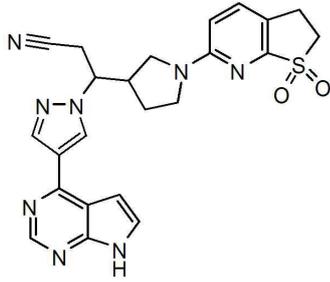


[0903]

[0904] 이소프로필 알코올 (1.0 mL) 중의 3-[1-(1-옥시도-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (36 mg, 0.061 mmol, 실시예 28과 같이 제조함)의 용액에 인듐 (21 mg, 0.18 mmol) 및 2,2-디메틸프로판오일 클로라이드 (45 μL , 0.37 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 3 h 동안 교반하였다. 반응물을 포화 Na_2CO_3 용액으로 희석하고, DCM으로 2회 추출하고 혼합된 추출물을 농축시켜 건조시켰다. 잔류물을 1:1 TFA/DCM 혼합물에 용해시키고 1.5 h 동안 교반하고, 그 후 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 1.5 mL 메탄올과 0.2 mL EDA의 혼합물에서 30 min 동안 교반하였다. 생성물을 분취-HPLC/MS (0.15% NH_4OH 를 함유하는 ACN/ H_2O 의 구배로 용리시키는 C18 칼럼)로 정제시켰다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 12.11 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.04 (d, 1H), 4.79 (dt, 1H), 3.67 (dd, 1H), 3.44-3.25 (m, 5H), 3.23-3.14 (m, 2H), 3.13-3.06 (dd, 2H), 2.92-2.80 (m, 1H), 1.75-1.56 (m, 2H); LCMS (M+H) $^+$: 443.2.

[0905] 실시예 30. 3-[1-(1,1-디옥시도-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로

[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (단리된 하나의 거울상이성질체)



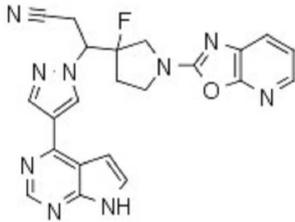
[0906]

[0907]

실시에 28과 같이 제조하였는데, 단계 5에서 에탄올 (0.050 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (17 μ L, 0.1 mmol) 중의 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (21 mg, 0.048 mmol; 실시에 15, 단계 3으로부터 얻음) 및 6-클로로-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘 1,1-디옥사이드 (10.7 mg, 0.0528 mmol, 실시에 28, 단계 4로부터 얻음)를 사용하였으며, 다만 치환 반응을 2.5 h 동안 수행하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.88 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.84 (dt, 1H), 3.78 (dd, 1H), 3.58-3.22 (m, 7H), 3.11 (dd, 2H), 2.98-2.86 (m, 1H), 1.78-1.61 (m, 2H); LCMS (M+H) $^+$: 475.0.

[0908]

실시에 31. 3-(3-플루오로-1-[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일)피롤리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (단리된 4개의 입체이성질체)



[0909]

[0910]

단계 1. tert-부틸 3-[2-시아노비닐]-3-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트

[0911]

0 $^{\circ}$ C에서 THF (6.4 mL, 6.4 mmol) 중의 포타슘 tert-부톡사이드 1.00 M의 용액에 THF (10 mL) 중의 디에틸 시아노메틸포스포네이트 (1.01 mL, 6.27 mmol)의 용액을 한 방울씩 첨가하였다. 육조를 제거하고 반응물을 RT까지 가온하고 30 min 동안 교반하였다. 혼합물을 다시 0 $^{\circ}$ C까지 냉각시키고 THF (10 mL) 중의 tert-부틸 3-플루오로-3-포르밀피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.29 g, 5.94 mmol, US2007/0037853에 기재된 바와 같이 제조함)의 용액을 한 방울씩 첨가하였다. 반응물을 RT까지 가온하면서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 희석하고, 수용액을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고 혼합된 추출물을 염수로 세척하고, 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 여과하고 농축시켰다. 핵산 중의 0-60% 에틸 아세테이트의 구배로 용리시키는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 시스-(cis-) 및 트랜스-(trans-) 올레핀을 수득하였으며, 이는 후속 단계에서 혼합된채로 사용된다(950 mg, 66%).

[0912]

^1H NMR 트랜스- 올레핀 (300 MHz, CDCl_3): δ 6.66 (dd, 1H), 5.78 (d, 1H), 3.81-3.30 (m, 4H), 2.27-1.94 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

[0913]

^{19}F NMR 트랜스- 올레핀 (300 MHz, CDCl_3): δ -158.3 (m, 1F).

[0914]

^1H NMR 시스- 올레핀 (300 MHz, CDCl_3): δ 6.45 (ddd, 1H), 5.56 (dd, 1H), 3.92-3.34 (m, 4H), 2.44-2.02 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

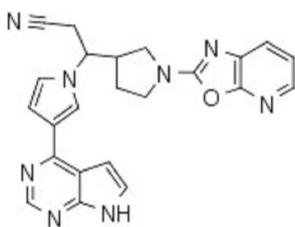
- [0915] ¹⁹F NMR 시스- 올레핀 (300 MHz, CDCl₃): δ -151.9 (m, 1F).
- [0916] 단계 2. tert-부틸 3-(2-시아노-1-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)-3-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트
- [0917] 아세트니트릴 (10 mL) 중의 tert-부틸 3-[2-시아노비닐]-3-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트 (0.95 g, 4.0 mmol) (올레핀 이성질체의 혼합물) 및 4-(1H-피라졸-4-일)-7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (1.2 g, 4.0 mmol, WO 2007/070514, Ex.65, 또는 US2007/135461에 기재된 바와 같이 제조)를 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔 (0.59 mL, 4.0 mmol)으로 처리하고 RT에서 30 min 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 5% IPA/5% 에틸 아세테이트/90% 헥산 내지 10% IPA/50% 에틸 아세테이트/40% 헥산의 구배로 용리시키는 실리카 겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 부분입체이성질체 1 (첫 번째 용리) (0.92 g, 42%), 및 부분입체이성질체 2 (두 번째 용리) (0.91 g, 41%). ¹H NMR 부분입체이성질체 1 (400 MHz, CDCl₃): δ 8.86 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.81-6.78 (m, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.93-4.81 (m, 1H), 3.84-3.34 (m, 7H), 3.08 (dt, 1H), 2.37-2.13 (m, 1H), 1.93 (dt, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.95-0.89 (m, 2H), -0.06 (s, 9H); ¹⁹F NMR 부분입체이성질체 1 (400 MHz, CDCl₃): -158.8 (m, 1F); LCMS (M+H)⁺: 556.2. ¹H NMR 부분입체이성질체 2 (400 MHz, CDCl₃): δ 8.86 (s, 0.5H), 8.85 (s, 0.5H), 8.39 (s, 0.5H), 8.37 (s, 0.5H), 8.35 (s, 0.5H), 8.30 (s, 0.5H), 7.44-7.40 (m, 1H), 6.81-6.77 (m, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.87 (ddd, 1H), 3.83-3.38 (m, 6H), 3.34 (dd, 1H), 3.17 (dd, 1H), 2.34-2.18 (m, 1H), 2.07-1.79 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 0.96-0.88 (m, 2H), -0.06 (s, 9H); ¹⁹F NMR 부분입체이성질체 2 (400 MHz, CDCl₃): δ -157.6 (m, 1F); LCMS (M+H)⁺: 556.2.
- [0918] 단계 3a. 3-(3-플루오로피롤리딘-3-일)-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴
- [0919] 1,4-다이옥산 (10 mL) 중의 tert-부틸 3-(2-시아노-1-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)-3-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트 (0.200 g, 0.360 mmol) (단계 2로부터 얻은 부분입체이성질체 1)의 용액에 1,4-다이옥산 (0.70 mL, 2.8 mmol) 중의 염화수소 4.0 M을 첨가하고 반응이 완결될 때까지 RT에서 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 1N NaOH와 에틸 아세테이트 사이에 분배시키고, 층을 분리하고 수성 부분을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 혼합된 추출물을 염수로 세척하고, 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 상청액을 따라버리고 농축시켰다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (M+H)⁺: 456.0.
- [0920] 단계 3b. 3-(3-플루오로피롤리딘-3-일)-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴
- [0921] 단계 3a에 기재된 과정을 따랐으며, tert-부틸 3-(2-시아노-1-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)-3-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트 (0.480 g, 0.864 mmol) (단계 2로부터 얻은 부분입체이성질체 2)를 사용하였다. LCMS (M+H)⁺: 456.0.
- [0922] 단계 4a. 3-(3-플루오로-1-[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일피롤리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴
- [0923] N,N-디이소프로필에틸아민 (153 μL, 0.878 mmol)을 함유하는 1,4-다이옥산 (2 mL) 중의 옥사졸로[5,4-b]피리딘-2(1H)-티온 (0.042 g, 0.27 mmol, 실시예 33, 단계 4로부터 얻음) 및 3-(3-플루오로피롤리딘-3-일)-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (0.100 g,

0.219 mmol, 단계 3a로부터 얻음)의 용액을 70 °C까지 2 h 동안 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 에탄올 (2 mL)에서 재구성시키고 수득된 현탁액을 질산은 (0.149 g, 0.878 mmol) 및 수성 수산화암모늄 (0.5 mL)으로 처리하고 RT에서 하룻밤 동안 교반하였다. 물 및 1N NaOH를 반응에 첨가하고 그 후 15 min 동안 교반하고 후속하여 여과하였다. 여과물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고 혼합된 추출물을 염수로 세척하고, 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 여과하고 농축시켰다. 생성물을 25% TFA/DCM으로 3 h 동안 교반하여 탈보호하고, 후속하여 용매를 증발시키고 잔류물을 메탄올 중의 과량의 EDA로 교반시켰다. 탈보호 단계가 완료된 때, 생성물을 분취-HPLC/MS (0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시키는 C18 칼럼)를 통하여 정제하여 순수한 라세미체를 수득하였으며(20 mg, 20%), 이들 중 일부를 키랄 HPLC (Phenomenex Lux-셀룰로오스-1 칼럼, 5µ, 20 x 250 mm, 70% EtOH/헥산, 8 mL/min)에 의해 그의 거울상이성질체로 분리시켜 거울상이성질체 1 (첫 번째 용리, 보유 시간 26.9 min) 및 거울상이성질체 2 (두 번째 용리, 보유 시간 31.7 min)를 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 12.11 (br s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 5.43 (ddd, 1H), 4.14-3.55 (m, 5H), 3.50 (dd, 1H), 2.50-2.25 (m, 1H), 1.88-1.73 (m, 1H); ¹⁹F NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ -159.6; LCMS (M+H)⁺: 444.0.

[0924] 단계 4b. 3-(3-플루오로-1-[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일피롤리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[0925] 단계 4a에 기재된 과정을 따랐으며, 단계 3b의 생성물을 사용하였다. 생성물을 키랄 HPLC를 사용하여 거울상이성질체로 분리시켜(Phenomenex Lux-셀룰로오스-1 칼럼, 5µ, 20 x 250 mm, 60% EtOH/헥산, 10 mL/min) 거울상이성질체 1 (첫 번째 용리, 보유 시간 18.0 min) 및 거울상이성질체 2 (두 번째 용리, 보유 시간 25.7 min)를 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 12.12 (br s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 5.44 (ddd, 1H), 4.12-3.30 (m, 6H), 2.54-2.26 (m, 2H); ¹⁹F NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ -160.2; LCMS (M+H)⁺: 444.0.

[0926] 실시예 32. 3-(1-[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일피롤리딘-3-일)-3-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]프로판니트릴 (단리된 두 개의 거울상이성질체 및 하나의 입체이성질체)



[0927]

[0928] 단계 1. tert-부틸 3-(2-시아노-1-{3-[7-(디에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-1H-피롤-1-일}에틸)피롤리딘-1-카르복실레이트

[0929] 아세트니트릴 (5 mL) 중의 tert-부틸 3-[2-시아노비닐]피롤리딘-1-카르복실레이트 (0.480 g, 2.16 mmol, 실시예 15, 단계 1와 같이 제조됨) 및 7-(디에톡시메틸)-4-(1H-피롤-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (0.72 g, 2.2 mmol, WO 2007/070514 Ex.500과 같이 제조됨)의 용액을 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔 (0.323 mL, 2.16 mmol)으로 처리하고 5 일 동안 교반하였다. 용매를 회전 증발로 제거하고 생성물을 헥산 중의 50-90% 에틸 아세테이트의 구배로 용리시키는 실리카 겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 단리된 부분입체이성질체를 수득하였다. 부분입체이성질체 1 (첫 번째 용리): 279 mg, 25%. 부분입체이성질체 2 (두 번째 용리): 352 mg, 32%.

[0930] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 부분입체이성질체 1: δ 8.78 (s, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.53 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H),

6.91 (t, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.12-4.03 (m, 1H), 3.80-3.63 (m, 3H), 3.60-3.38 (m, 3H), 3.34-3.20 (m, 1H), 3.17-3.05 (m, 1H), 2.89 (d, 2H), 2.91-2.78 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 1H), 1.68-1.52 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.23 (t, 6H); LCMS (M+H)⁺: 509.1.

[0931] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 부분입체이성질체 2: δ 8.78 (s, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.53 (br d, 1H), 7.00-6.79 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 4.17-4.05 (m, 1H), 3.79-3.28 (m, 7H), 3.09-2.80 (m, 4H), 2.27-2.13 (m, 1H), 1.79-1.60 (m, 1H), 1.44-1.34 (m, 9H), 1.23 (t, 6H); LCMS (M+H)⁺: 509.1.

[0932] 단계 2a. 3-(1-[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일피롤리딘-3-일)-3-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]프로판니트릴

[0933] 1,4-다이옥산 (2 mL) 중의 tert-부틸 3-(2-시아노-1-{3-[7-(디에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-1H-피롤-1-일}에틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (0.060 g, 0.12 mmol, 단계 1로부터 얻은 부분입체이성질체)의 용액에 4M의 1,4-다이옥산 (0.24 mL, 0.94 mmol) 중의 염화수소를 첨가하였다. 반응물을 16h 동안 교반하였다. 용매를 회전 증발로 제거하고 전반적으로 탈보호된 생성물 3-피롤리딘-3-일-3-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]프로판니트릴을 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (M+H)⁺: 307.1.

[0934] THF (40 mL) 중의 3-아미노피리딘-2-올 (2.00 g, 18.2 mmol, 3B Scientific)의 용액에 티오포스겐(1.52 mL, 20 mmol)을 첨가하였다. 물을 첨가하고 pH를 4-5로 조절하였다. 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 소듐 술페이트 상에서 건조하고 농축시켰다. 고형 물질을 에테르로 하룻밤 동안 분쇄시켰으며, 생성물을 여과시키고 공기 중에서 건조시켰다. 이러한 방식으로 제조된 (6.25 g, 41.1 mmol)의 옥사졸로[5,4-b]피리딘-2(1H)-티온을 톨루엔 (100 mL)과 혼합하고 티온일 클로라이드 (9.0 mL, 120 mmol) 및 몇 방울의 DMF로 처리하였다. 반응물을 1h 동안 가열하여 환류시켰다. RT로 냉각시키고 하룻밤 동안 방치한 직후, 침전물을 형성되었으며 이를 여과 및 공기 건조시켜 분리하였다. N,N-디이소프로필에틸아민 (82 μL, 0.47 mmol)을 함유하는 1,4-다이옥산 (0.6 mL) 중의 분 미정제 생성물 (23 mg) 및 3-피롤리딘-3-일-3-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]프로판니트릴 (0.036 g)을 70 °C까지 2 h 동안 가열하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 에탄올 (0.8 mL)에서 재구성하고 수득된 현탁액을 질산은 (0.040 g, 0.23 mmol) 및 수산화암모늄 용액 (36 μL)으로 처리하였다. 16 h 동안 교반한 후, 반응물을 물 및 에틸 아세테이트 사이에 분배시켜 워크업 하였다. 층을 분리하고 수성 부분을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 혼합된 추출물을 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 여과하고 농축시켰다. 생성물을 분취-HPLC/MS (0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시키는 C18 칼럼)로 정제하였다. 본 생성물 중 일부를 키랄 HPLC (Chiral Technologies Chiralpak IA, 5 μ, 20 x 250 mm, 45% EtOH/헥산으로 용리 시킴)로 정제하여 거울상이성질체 1 (첫 번째 용리, 보류 시간 47.0 min) 및 거울상이성질체 2 (두 번째 용리, 보류 시간 53.4 min)를 수득하였다.

[0935] ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) 거울상이성질체 1: δ 11.97 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.96-6.90 (m, 2H), 4.57 (dt, 1H), 3.85 (dd, 1H), 3.71-3.60 (m, 1H), 3.53-3.23 (m, 4H), 2.99-2.83 (m, 1H), 1.76-1.56 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 425.1.

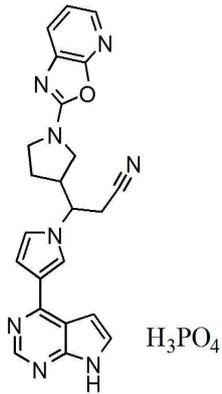
[0936] ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) 거울상이성질체 2: δ 11.97 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.97-6.93 (m, 2H), 4.59 (dt, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.73-3.62 (m, 1H), 3.56-3.24 (m, 4H), 3.01-2.85 (m, 1H), 1.75-1.61 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 425.1.

[0937] 단계 2b. 3-(1-[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일피롤리딘-3-일)-3-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]프로판니트릴

[0938] 단계 2a 과정을 따랐으며, 단계 1로부터 얻은 부분입체이성질체 2를 출발물질로 사용하여 생성물을 라세미체로

서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 11.97 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.17-7.13 (m, 2H), 6.96 (dd, 1H), 6.93 (dd, 1H), 4.60 (dt, 1H), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.47 (dd, 1H), 3.39-3.23 (m, 3H), 3.05-2.94 (m, 1H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 1H); LCMS (M+H)⁺: 425.0.

[0939] 실시예 33. 3-(1-[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일피롤리딘-3-일)-3-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]프로판니트릴 포스페이이트 (염의 형태로 전환된 하나의 거울상이성질체)



[0940]

[0941] 단계 1. 4-(1H-피롤-3-일)-7-{{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

[0942] 1,2-디메톡시에탄 (100 mL) 및 물 (35 mL) 중의 4-클로로-7-{{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (12.9 g, 45.4 mmol) (WO 2007/070514, 실시예 65와 같이 제조함) 및 [1-(트리이소프로필실일)-1H-피롤-3-일]붕소산 (Frontier Scientific) (10.4 g, 38.9 mmol) 및 소듐 카보네이트 (4.36 g, 41.2 mmol)의 혼합물을 질소 스트림으로 20 min 동안 정화시켜 탈기체시켰다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (2.25 g, 1.94 mmol)을 그 후 첨가하고 반응물을 9h 동안 가열하여 환류시켰다. 커플링 반응이 진행됨에 따라, TIPS 보호기가 또한 천천히 제거되었다. 반응이 중지된 시점에, 출발 물질은 거의 소모되었으나, TIPS 탈보호화는 완결되지 않았다. 용매를 회전 증발로 제거하고 생성물을 헥산 중의 10-50% 에틸 아세테이트의 구배로 용리시키는 실리카 겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 4-(1H-피롤-3-일)-7-{{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (7 g, 57%)에 추가하여, TIPS 보호된 물질이 또한 수집되었다(3.8 g, 21%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.93 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.55 (m, 2H), 0.92 (m, 2H), -0.06 (s, 9H). LCMS (M+H)⁺: 315.2.

[0943] 단계 2. tert-부틸 3-{2-시아노-1-[3-(7-{{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]에틸}피롤리딘-1-카르복실레이트

[0944] 아세트니트릴 (70 mL) 중의 4-(1H-피롤-3-일)-7-{{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (7.69 g, 24.4 mmol) 및 올레핀 이성질체의 혼합물로서 tert-부틸 3-[2-시아노비닐]피롤리딘-1-카르복실레이트 (5.70 g, 25.7 mmol, 실시예 15, 단계 1과 같이 제조함)의 혼합물에 1,8-디아자바사이클로[5.4.0]운데크-7-엔 (3.66 mL, 24.4 mmol)을 첨가하고 반응물을 하룻밤 동안 교반하였다. 그 후 진공에서 부피를 반으로 감소시키고 반응물을 60°C까지 4.5 h 동안 가열하였다. 용매를 회전 증발로 제거하였다. 생성물을, 제2 부분입체 이성질체가 용리를 시작 할 때까지 A 중의 0-65% B(A: 5% 이소프로판올/5% 에틸 아세테이트/90% 헥산, B: 10% 이소프로판올/50% 에틸 아세테이트/40% 헥산)의 초기 구배로 용리하고, 그 후 급격하게 A 중의 90% B까지 증가시키는 실리카 겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 제1 부분입체 이성질체를 용리시켜 (부분입체 이성질체 1) 수집하였다(4.45 g, 34%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 부분입체 이성질체 1: δ 8.82 (s, 1H), 7.70-

7.68 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.84 (d, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.13-4.04 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 1H), 3.57-3.38 (m, 3H), 3.33-3.20 (m, 1H), 3.16-3.05 (m, 1H), 2.93-2.80 (m, 3H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.63-1.52 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 0.92 (m, 2H), -0.06 (s, 9H); LCMS (M+H)⁺: 537.3. ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO, 90°C) 부분입체이성질체 2: δ 8.69 (s, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.47 (dt, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.43 (ddd, 1H), 3.30 (dd, 1H), 3.28-3.22 (m, 1H), 3.19 (dd, 1H), 3.11 (dd, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.87-2.77 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.73 (dq, 1H), 1.34 (s, 9H), 0.86 (m, 2H), -0.07 (s, 9H); LCMS (M+H)⁺: 537.3.

[0945] 단계 3. 3-피롤리딘-3-일-3-[3-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]프로판나이트릴

[0946] 1,4-다이옥산 (50 mL) 중의 tert-부틸 3-(2-시아노-1-[3-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]에틸}피롤리딘-1-카복실레이트 (4.45 g, 8.29 mmol) (단계 2로부터 얻은 부분입체이성질체 1)의 용액에 4 M의 1,4-다이옥산 (31 mL) 중의 염화수소를 첨가하였다. 반응물을 16h 동안 교반하였다. 생성물을 여과시키고 소량의 다이옥산으로 세척하였다. 습한 고형물을 용해시키고 1N NaOH와 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 수성 부분을 에틸 아세테이트로 2회 추출시켰다. 혼합된 추출물을 염수로 세척하고, 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 상청액을 따라버리고 농축시켰다(3.6 g, 99%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.81 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.15-4.03 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.28 (dd, 1H), 2.95 (t, 2H), 2.86 (d, 2H), 2.82-2.61 (m, 2H), 1.89-1.73 (m, 1H), 1.50-1.35 (m, 1H), 0.91 (m, 2H), -0.06 (s, 9H); (M+H)⁺: 437.3.

[0947] 단계 4. 옥사졸로[5,4-b]피리딘-2(1H)-티온

[0948] *J. Org. Chem.* 1995, 60(17), 5721-5725를 참고하여 유사하게 제조하였다. 얼음 욕조 내 0°C에서 THF (200 mL) 중의 3-아미노피리딘-2-올 (3B Scientific Corporation) (10.12 g, 91.9 mmol)의 혼합물에 카르보노티옉 디클로라이드 (7.71 mL, 101 mmol)를 한 방울씩 첨가하였다. 반응물을 RT에서 3h 동안 교반하였다. 물을 첨가하여 pH를 4-5 범위로 조절하였다. 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하여 얻었다. 추출물을 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 여과하고 농축시켰다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 14.08 (br s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H); (M+H)⁺: 152.9.

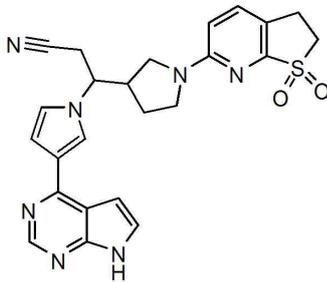
[0949] 단계 5. 3-(1-[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일피롤리딘-3-일)-3-[3-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]프로판나이트릴

[0950] 1,4-다이옥산 (20 mL) 및 N,N-디소프로필에틸아민 (0.96 mL, 5.5 mmol) 중의 3-피롤리딘-3-일-3-[3-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]프로판나이트릴 (1.2 g, 2.7 mmol, 단계 3으로부터 얻음) 및 옥사졸로[5,4-b]피리딘-2(1H)-티온 (0.50 g, 3.3 mmol)의 혼합물을 70 °C까지 2 h 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고 에탄올 (20 mL)로 대체하고 질산은 (1.4 g, 8.2 mmol) 및 수산화암모늄 용액 (3.8 mL)을 첨가하였다. 반응물을 16 h 동안 교반하였다. 물, 1N NaOH 및 에틸 아세테이트를 반응물에 첨가하고 고형물을 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 여과물의 층을 분리시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 3회 추가하였다. 혼합된 추출물을 염수로 세척하고, 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 상청액을 따라버리고 농축시켰다. 생성물을hexan 중의 0-10% 에틸 아세테이트의 구배로 용리시키는 실리카 겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다 (930 mg, 61%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.83 (s, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.27-4.17 (m, 1H), 4.09 (dd, 1H), 3.91-3.81 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.17-3.04 (m, 1H), 2.98 (d, 2H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.91-1.74 (m, 1H), 0.92 (m, 2H), -0.06 (s, 9H); LCMS (M+H)⁺: 555.2.

[0951] 단계 6. 3-(1-[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일피롤리딘-3-일)-3-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]프로판니트릴 포스페이트

[0952] DCM (30 mL) 및 TFA (10 mL) 중의 라세미체 3-(1-[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일피롤리딘-3-일)-3-[3-(7-
{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]프로판니트릴 (0.93 g, 1.7
mmol, 단계 5에서 제조됨)의 용액을 2.5 h 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 메탄올 중의 수산화암
모늄 용액과 16h 동안 교반하였다. 용매를 다시 증발시켰다. 잔류물을 물과 CHCl₃ 중의 10% IPA 사이에 분배시
켰다. 층을 분리하고 수성 부분을 CHCl₃ 중의 10% IPA로 2회 추출하였다. 추출물을 소듐 술페이트 상에서 건조
하고, 상청액을 따라버리고 농축시켰다. 거울상이성질체를 키랄 HPLC (Phenomenex Lux-셀룰로오스-1, 5 μ, 20 x
250 mm, 80% 에탄올/헥산, 10 mL/min)로 단리시켜 거울상이성질체 1 (첫 번째 용리, 보유 시간 19.3 min), 및
거울상이성질체 2 (두 번째 용리, 보유 시간 24.1 min)를 산출하였다. 거울상이성질체 1을 용매를 진공에서 제
거하여 314 mg의 양으로 수득하였다. 본 생성물을 뜨거운 이소프로판올에 용해시키고 1 당량의 인산을 첨가하였
다. 침전물의 중간체 형성이 존재하며 혼합물을 교반하면서 천천히 주위 온도까지 냉각시켰다. 생성물을 여과하
여 분리하고 공기 건조 시켰으며, 그 후 진공하 60 °C에서 추가로 건조시켰다(289 mg, 33%). ¹H NMR (300 MHz,
d₆-DMSO): δ 11.97 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.01 (t, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H),
7.20 (dd, 1H), 7.16 (t, 1H), 6.97-6.92 (m, 2H), 4.59 (dt, 1H), 3.87 (dd, 1H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.56-
3.40 (m, 3H), 3.30 (dd, 1H), 3.00-2.85 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 425.1.

[0953] 실시예 34. 3-[1-(1,1-디옥시도-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]-3-[3-(7H-피롤로
[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]프로판니트릴 (분리된 두 개의 거울상이성질체)



[0954]

[0955] 3-피롤리딘-3-일-3-[3-(7-
{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]프
로판니트릴 (80 mg, 0.18 mmol, 실시예 33, 단계 3으로부터 얻음) 및 6-클로로-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피
리딘 1,1-디옥사이드 (37 mg, 0.18 mmol, 실시예 28, 단계 4에 기재된 바와 같이 제조함)를 에탄올 (190 μL)
및 N,N-디이소프로필에틸아민 (64 μL, 0.37 mmol)에 용해시켰다. 밀봉된 바이알 내에서, 혼합물을 120 °C로 유
지되는 오일 욕조 내에서 3h 동안 가열하였다. 혼합물을 그 후 진공에서 농축시켰다. 생성물을 에틸 아세테이트
중의 0-5% 메탄올의 구배로 용리시키는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 라세미체 생성물을 수득하였다.
본 물질을 키랄 HPLC (Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 5 μ, 20 x 250 mm, 80% EtOH/헥산으로 용리시킴,
8 mL/min)로 단리시켜 거울상이성질체 1 (첫 번째 용리, 보유 시간 35.0 min) 및 거울상이성질체 2 (두 번째 용
리, 보유 시간 55.6 min)를 수득하였다.

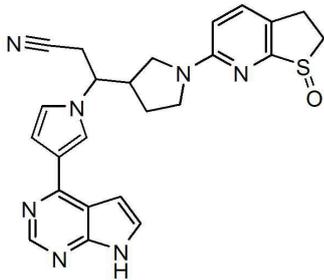
[0956] 용매를 진공에서 제거한 후, 각각의 거울상이성질체를 개별적으로, 순차적으로 1:1 TFA/DCM의 혼합물에서 1 h
동안 교반하여 탈보호하고, 용매를 제거하고, 그 후 EDA (0.2 mL)를 함유하는 메탄올 (1.5 mL)에서 30 min 동안
교반하였다. 분취-HPLC/MS (0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시키는 C18 칼럼)로 생성물을 정제하
였다.

[0957] 거울상이성질체 1: (6 mg, 6%). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 11.96 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.01 (t,
1H), 7.69 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.96-6.93 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 4.56 (dt, 1H), 3.76

(dd, 1H), 3.57-3.22 (m, 7H), 3.15-3.08 (m, 2H), 2.94-2.81 (m, 1H), 1.71-1.63 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 474.1.

[0958] 거울상이성질체 2: (4 mg, 4%). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 11.96 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.01 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.96-6.93 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 4.56 (dt, 1H), 3.76 (dd, 1H), 3.57-3.22 (m, 7H), 3.15-3.08 (m, 2H), 2.94-2.81 (m, 1H), 1.71-1.63 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 474.1.

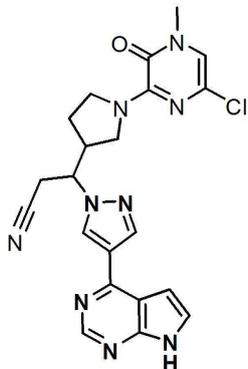
[0959] 실시예 35. 3-[1-(1-옥시도-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]-3-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]프로판니트릴



[0960]

[0961] 에탄올 (56 μL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (19 μL) 중의 3-피롤리딘-3-일-3-[3-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]프로판니트릴 (26 mg, 0.053 mmol, 실시예 33, 단계 3 으로부터 얻음) 및 6-클로로-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘 1-옥사이드 (10.0 mg, 0.0533 mmol, 실시예 28, 단계 4에 기재된 바와 같이 제조)의 혼합물을 120 °C까지 1.5 h 동안 마이크로웨이브에서 가열하였다. 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 미정제 혼합물을 1:1 TFA/DCM에 용해시키고, 1.5 h 동안 교반하고, 다시 농축시켰다. 잔류물을 그 후 메탄올 (1.5 mL)에 용해시키고 EDA (0.2 mL)를 첨가하였다. 30 min 동안 교반한 후, 분취-HPLC/MS (0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시키는 C18 칼럼)를 사용하여 생성물을 정제 하였다 (3 mg, 12%). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 11.96 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.02-8.00 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 6.96-6.92 (m, 2H), 6.64 (d, 1H), 4.56 (tt, 1H), 3.75 (dd, 1H), 3.56-2.98 (m, 9H), 2.94-2.82 (m, 1H), 1.73-1.61 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 458.1.

[0962] 실시예 36. ±3-[1-(6-클로로-4-메틸-3-옥소-3,4-디하이드로피라진-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세트레이트



[0963]

[0964] 단계 1. 3,5-디클로로-1-메틸피라진-2(1H)-온

[0965] (메틸아미노)아세트니트릴 하이드로클로라이드 (2.55 g, 23.9 mmol)를 1-목 둥근 바닥 플라스크 내 클로로포름

(38.93 mL, 486.5 mmol)에 용해시키고 옥살일클로라이드 (6.07 mL, 71.8 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 하룻밤 동안 가열하여 환류시키고 다른 플라스크로 옮기고, 용매를 회전 증발로 제거하였다. 반응물을 1:1 EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 생성물을 수득하였다. 질량 분석: [M+1]: 179. ¹H NMR(CDC₁₃): 7.25 (s, 1H), 3.60 (s, 3H).

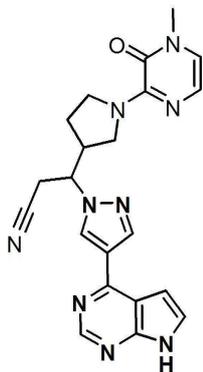
[0966] 단계 2. ± 3 -[1-(6-클로로-4-메틸-3-옥소-3,4-디하이드로피라진-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[0967] 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (50.00 mg, 0.1142 mmol, 실시예 15, 단계 1-3과 같이 제조, 단 단계 2에서 수행된 키랄 단리는 제외)을 3,5-디클로로-1-메틸피라진-2(1H)-온 (32.00 mg, 0.1788 mmol)과 혼합하고 1,4-다이옥산 (0.5 mL)에 용해시켰다. 반응물을 100 °C까지 2 h 동안 가열하고 이 때 LCMS 분석으로 주 생성물을 나타냈다. 잔류물을 EtOAc 및 5% MeOH/EtOAc를 사용하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 생성물을 수득하였다. 질량 분석: [M+1]: 580.

[0968] 단계 3. ± 3 -[1-(6-클로로-4-메틸-3-옥소-3,4-디하이드로피라진-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트

[0969] 단계 2의 생성물을 1-목 둥근 바닥 플라스크에서 DCM (0.50 mL)에 용해시키고, TFA (0.30 mL, 3.9 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 25 °C에서 1 h 동안 교반하고, 용매를 회전 증발로 제거하였다. 잔류물을 메탄올 (2.00 mL)에 용해시키고 16 M의 물 (0.30 mL, 4.9 mmol) 중의 암모니아를 첨가하였다. 혼합물을 1 h 동안 교반하고, 용매를 회전 증발로 제거하였다. 생성물을 Waters Fraction-Linx instrument 및 19 mm x 100 mm Sunfire C18 칼럼을 사용하는 분취 HPLC-MS로 분리시켰다; ACN/H₂O (0.1%TFA)의 구배로 용리시킴, 30 mL/min; 질량 분석: [M+1]: 450. ¹H NMR(CD₃OD): δ 8.95 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.83 (m, 1H), 3.60-4.2 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 1.76 (m, 2H).

[0970] 실시예 37. ± 3 -[1-(4-메틸-3-옥소-3,4-디하이드로피라진-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트



[0971] 단계 1. ± 3 -[1-(4-메틸-3-옥소-3,4-디하이드로피라진-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

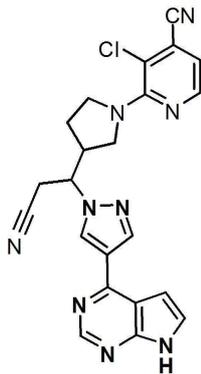
[0973] 3-[1-(6-클로로-4-메틸-3-옥소-3,4-디하이드로피라진-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (from 실시예 36, 27 mg, 0.046 mmol)을 1-목 둥근 바닥 플라스크 내에서 이소프로필 알코올 (1.00 mL) 및 메탄올 (1.00 mL)에 소듐 바이카보네이트 (12

mg, 0.14 mmol)와 함께 용해시켰다. 10% 팔라듐-온-탄소(10:90, 팔라듐:카본 블랙, 15.0 mg, 0.0141 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 수소 대기 하에서 하룻밤 동안 교반하고 이 때 LCMS 분석으로 출발물질과 생성물의 1:1 혼합물을 나타냈다. 반응물에 추가로 10% 팔라듐-온-탄소(10:90, 팔라듐:카본 블랙, 15.0 mg, 0.0141 mmol)를 첨가하고 수소 대기 하에서 48 h 동안 교반하고 이 때 LCMS 분석으로 출발 물질이 존재하지 않음을 확인하였다. 반응물을 여과하고, 용매를 회전 증발로 제거하였다. 잔류물을 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다. 질량 분석: [M+1]: 546

[0974] 단계 2. \pm 3-[1-(4-메틸-3-옥소-3,4-디하이드로피라진-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트

[0975] 단계 1의 생성물을 1-목 둥근 바닥 플라스크에서 DCM (0.50 mL)에 용해시키고, TFA (0.30 mL, 3.9 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 25 °C에서 2 h 동안 교반하고, 용매를 회전 증발로 제거하였다. 잔류물을 메탄올 (2.00 mL)에 용해시키고 16 M의 물 (0.30 mL, 4.9 mmol) 중의 암모니아를 첨가하고 2 h 동안 교반하였다. 용매를 그 후 회전 증발로 제거하였다. 생성물을 Waters Fraction-Linx instrument 및 19 mm x 100 mm Sunfire C18 칼럼을 사용하는 분취 HPLC-MS로 분리시키고; ACN/H₂O (0.1% TFA)의 구배로 용리시키고, 30 mL/min; m/z 415에서 검출기 설정하여; 생성물을 TFA 염으로서 수득하였다. 질량 분석: [M+1]: 416; ¹H NMR(CD₃OD): δ 8.94 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.90 (m, 1H), 3.70-4.5 (m, 4H), 3.43 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 1.88 (m, 2H).

[0976] 실시예 38. \pm 3-클로로-2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)이소니코티노니트릴 트리플루오로아세테이트



[0977]

[0978] 단계 1. 2,3-디클로로이소니코틴알데히드

[0979] N,N-디이소프로필아민 (1.14 mL, 8.11 mmol)을 1-목 둥근 바닥 플라스크 내 THF (15.00 mL, 184.9 mmol)에 용해시켰다. 용매를 그 후 -78 °C로 냉각하고 1.60 M의 헥산(4.64 mL, 7.43 mmol) 중의 n-부틸리튬을 첨가하였다. 반응물을 0 °C에 가온하고 -78 °C까지 다시 냉각시켰다. 반응물에 THF (5.00 mL, 61.6 mmol) 중의 2,3-디클로로피리딘 (1.00 g, 6.76 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 그 후 -78 °C에서 2 h 동안 교반하고 DMF (1.046 mL, 13.51 mmol)를 첨가하고 -78 °C에서 30 min 동안 교반하고 0 °C까지 가온하였다. tlc 분석(20% EtOAc/헥산)으로 출발 물질이 존재하지 않음을 확인하였다. LCMS 분석으로 M+1+CH₃OH 피크를 확인하였다. 비록 대부분의 생성물이 고형화되고 NMR이 비-결정화 물질의 조성에 대하여 가장 잘 나타내지만, NMR 분석으로 알데히드 양성자를 나타냈다. 반응물을 25% EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 생성물을 수득하였다. ¹H NMR(CDC₃Cl₃): δ 10.49 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.67 (d, 1H).

[0980] 단계 2. 2,3-디클로로이소니코틴알데히드 옥심

[0981] 2,3-디클로로이소니코틴알데히드 (0.50 g, 2.8 mmol)를 메탄올 (10.0 mL, 247 mmol)에 포타슘 바이카보네이트 (0.35 g, 3.5 mmol)와 함께 1-목 둥근 바닥 플라스크에서 용해시키고, 하이드록실아민 하이드로클로라이드

(0.22 g, 3.2 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 25 °C에서 2 일 동안 교반하였다. LCMS 분석으로 출발물질이 없으며 두 가지 옥심 이성질체가 대부분임을 확인하였다. 반응 혼합물을 EtOAc와 물 사이에 분배시키고 EtOAc 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고(MgSO₄), 진공에서 증류시켜 휘발성분을 제거하였다. 생성물을 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다. 질량 분석: [M+1]: 191;

[0982] 단계 3. 2,3-디클로로이소니코티노니트릴

[0983] 2,3-디클로로이소니코틴알데히드 옥심 (0.617 g, 0.00323 mol)을 피리딘 (6.0 mL, 0.074 mol)에 1-목 둥근 바닥 플라스크에서 용해시켰다. 메탄술폰닐 클로라이드 (1.0 mL, 0.013 mol)를 한 방울씩 첨가하고, 반응물을 60 °C에서 2 h 동안 교반하였다. 냉각 후, 반응물을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기 추출물을 물, 0.5 N HCl, 포화 NaCl 용액으로 세척하고, 건조하고(MgSO₄) 진공에서 증류시켜 휘발성분을 제거하였다. 잔류물을 20% EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 생성물을 수득하였다. ¹H NMR(CDCl₃): δ 8.48 (d, 1H), 7.53 (d, 1H).

[0984] 단계 4. ±3-클로로-2-(3-{2-시아노-1-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)이소니코티노니트릴

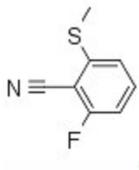
[0985] 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (100.00 mg, 0.22851 mmol, 실시예 15, 단계 1-3과 같이 제조함, 단 단계 2에서 수행된 키랄 단리는 제외)을 2,3-디클로로이소니코티노니트릴 (57.99 mg, 0.3352 mmol)과 혼합하고 그 후 NMP (0.60 mL, 6.2 mmol)에 용해시켰다. 반응물을 130 °C에서 2 h 동안 가열하고 이 때 LCMS 분석으로 주된 생성물을 확인하였다. 잔류물을 EtOAc 및 5% MeOH/EtOAc를 사용하는 실리카 겔상에서 크로마토그래피하여 생성물을 수득하였다. 질량 분석: [M+1]: 574.

[0986] 단계 5. ±3-클로로-2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)이소니코티노니트릴 트리플루오로아세테이트

[0987] 3-클로로-2-(3-{2-시아노-1-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)이소니코티노니트릴 (25.00 g, 43.54 mmol)을 DCM (0.50 mL, 7.8 mmol)에 1-목 둥근 바닥 플라스크에서 용해시키고, TFA (0.30 mL, 3.9 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 25 °C에서 1 h 동안 교반하고, 용매를 회전 증발로 제거하였다. 잔류물을 메탄올 (2.00 mL, 49.4 mmol)에 용해시키고 16 M의 물 (0.30 mL, 4.9 mmol) 중의 암모니아를 첨가하였다. 혼합물을 1 h 동안 교반하고, 용매를 회전 증발로 제거하였다. 생성물을 Waters Fraction-Linx instrument 및 19 mm x 100 mm Sunfire C18 칼럼을 사용하는 분취 HPLC-MS로 분리시키고; ACN/H₂O (0.1% TFA)의 구배로 용리시키고, 30 mL/min; m/z 443에서 검출기를 설정하여 생성물을 TFA 염으로 수득하였다. 질량 분석: [M+1]: 444; ¹H NMR(CD₃OD): δ 8.96 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.83 (m, 1H), 3.70-4.00 (m, 4H), 3.40 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 1.80 (m, 2H).

[0988] 실시예 39. ±2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)피리딘-3,4-디카르보니트릴 트리플루오로아세테이트

[0996] 단계 1. 2-플루오로-6-(메틸티오)벤조니트릴



[0997]

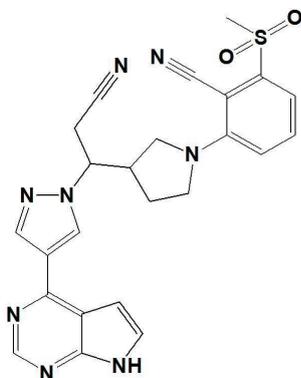
[0998] 0 °C에서 DMF (2 mL, 20 mmol) 중의 2,6-디플루오로벤조니트릴 (0.20 g, 1.4 mmol)의 용액에 소듐 메틸 머캡타이드 (0.13 g, 1.7 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 RT까지 가온하고 하룻밤 동안 교반하였다. 그 후 여과하고 LCMS (5 mL/min에서 0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시키는 C18 칼럼)로 정제하여 41 mg의 옅은 노란색 고체를 수득하였다 (17% 수득률). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (1H, m); 7.07 (1H, m); 6.96 (1H, t); 2.59 (3H, s). LCMS (M+1): 168.

[0999] 단계 2. 2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-6-(메틸티오)벤조니트릴

[1000] 1-부틸-3-메틸-1H-이미다졸-3-이움 플루오라이드/트리플루오로보란 (1:1) (0.15 g, 0.66 mmol) 중의 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (0.075 g, 0.17 mmol, 실시예 15, 단계 1-3과 같이 제조, 단 단계 2에서 수행된 키랄 단리는 제외), 2-플루오로-6-(메틸티오)벤조니트릴 (0.040 g, 0.24 mmol) and N,N-디이소프로필에틸아민 (60 μL, 0.3 mmol)의 용액을 120 °C에서 3.2 h 동안 가열하고, 그 후 150 °C에서 2 h 동안 가열하였다. LCMS (5 mL/min에서 0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시키는 C18 칼럼)로 정제하여 30 mg 2-(3-{2-시아노-1-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-6-(메틸티오)벤조니트릴을 수득하였다 (A, 30% 수득률). LCMS (M+1): 585.

[1001] 5 mg A 를 1mL DCE 및 1 mL TFA에서 1h 동안 교반하였다. 농축시키고 잔류물을 50uL EDA 및 1 mL MeOH에서 1h 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS (5 mL/min에서 0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O 구배로 용리시키는 C18 칼럼)로 정제하여 3.5 mg 백색 고체를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.1 (1H, br); 8.85 (1H, s); 8.65 (1H, s); 8.0 (1H, s); 7.6 (1H, m); 7.18 (1H, m); 6.98 (1H, m); 6.6 (2H, m); 4.81 (1H, m); 3.68 (1H, m); 3.6-3.2 (5H, m); 2.9 (1H, m); 2.5 (3H, s); 1.62 (2H, br). LCMS (M+1): 455.

[1002] 실시예 41. ± 2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-6-(메틸술폰닐)벤조니트릴



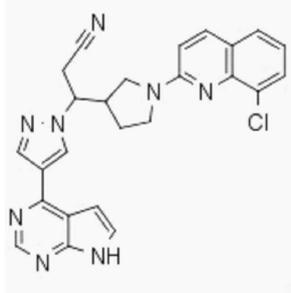
[1003]

[1004] DCM (1 mL, 20 mmol) 중의 15 mg A (실시예 40, 단계 2로부터 얻음, 26 mmol) 및 m-클로로퍼벤조산 (0.018 g, 0.080 mmol)의 용액을 1.5 h 동안 교반하였다. MeOH 및 DMF를 첨가하였다. 혼합물을 LCMS로 정제하여 5 mg 백색 고체를 수득하였다. 화합물을 그 후 탈보호하여 SEM 그룹을 제거하였다. 1mL DCE 및 1 mL TFA에서 1h 동안

교반하였다. 농축시키고 잔류물을 50 μ L EDA 및 1 mL MeOH에서 1h 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS (5 mL/min에서 0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O 구배로 용리시키는 C18 칼럼)로 정제하여 4.1 mg 백색 고체를 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.13 (1H, s); 8.88 (1H, s); 8.68 (1H, s); 8.41 (1H, s); 7.61(1H, m); 7.6 (1H, m); 7.35 (1H, m); 7.19 (1H, m); 6.98 (1H, m); 4.82 (1H, m); 3.67 (1H, m); 3.6- 3.2 (5H, m); 2.92 (1H, m); 2.5 (3H, s); 1.63 (2H, m). LCMS (M+1): 487.

[1005] 실시예 42. \pm 3-[1-(8-클로로퀴놀린-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴



[1006]

[1007] 에탄올 (0.020 mL, 0.00034 mol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (20.0 μ L, 0.000115 mol) 중의 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (0.020 g, 0.000046 mol, 실시예 15, 단계 1-3과 같이 제조, 단 단계 2에서 수행된 키랄 단리는 제외) 및 2,8-디클로로퀴놀린 (0.020 g, 0.00010 mol)의 용액을 120 $^{\circ}$ C에서 1.3 h 동안 가열하였다. 미정제물을 LCMS (5 mL/min에서 0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O 구배로 용리시키는 C18 칼럼)로 정제하여 16 mg을 수득하였다. LCMS (M+1): 599.

[1008] 화합물을 그 후 탈보호하여 SEM 그룹을 제거하였다. 1mL DCE 및 1 mL TFA에서 1 h 동안 교반시켰다. 농축시키고 잔류물을 50 μ L EDA 및 1 mL MeOH에서 1 h 동안 교반시켰다. 반응물을 LCMS (5 mL/min에서 0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O 구배로 용리시키는 C18 칼럼)로 정제하여 9.7 mg을 수득하였다 (45% 수득률). ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.1 (1H, br); 8.9 (1H, s); 8.68 (1H, s); 8.42 (1H, s); 8.15 (1H, d); 7.65 (2H, m); 7.6 (1H, m); 7.15 (1H, t); 7.0 (1H, m); 6.95 (1H, d); 4.85 (1H, m); 3.85 (1H, br); 3.75 (1H, br); 3.45 (2H, m); 3.40-3.26 (2H, m); 2.98 (1H, m); 1.7 (2H, br). LCMS (M+1): 469.

[1009]

[1010] 아래 표의 실시예 43-46은 실시예 42의 일반적인 방법에 의해 제조하였으나, 다만 실시예 45에 대하여, 사용된 출발 물질은 실시예 15, 단계 1-3의 방법에 의해 제조된 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴의 단일 거울상이성질체이었다. 또한, 실시예 43 및 44에 대하여, 최종 생성물을 LCMS (0.1% TFA를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시키는 C18 칼럼)로 정제하여 모 화합물의 트리플루오로아세테이트 염을 수득하였다.

실시예	구조	명칭	염 형태	MS (M+H)
43		3-[1-(3-하이드록시퀴놀살린-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트 염	2TFA	452
44		3-[1-(8-클로로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트 염	2TFA	470
45		3-[1-(6-클로로-1-옥시도피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴	-	435
46		3-[1-(8-플루오로퀴나졸린-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴	-	454

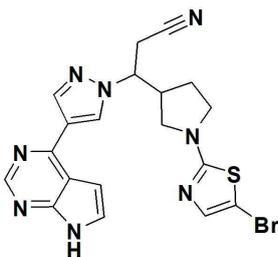
[1011]

실시예 번호	¹ H NMR
43	(DMSO-d ₆): δ 8.9 (1H, s); 8.68 (1H, s); 8.60 (1H, s); 7.95 (1H, m); 7.6 (1H, m); 7.29 (1H, br); 7.06 (1H, m); 7.00 (1H, m); 7.0 (2H, br); 4.80 (1H, m); 3.4-2.8 (7H, br); 1.6 (2H, br)
44	(DMSO-d ₆): δ 12.2 (1H, br); 9.23 (1H, m); 9.01 (1H, s); 8.82 (1H, s); 8.55 (1H, s); 7.87 (1H, m); 7.79 (2H, m); 7.20 (H, m); 7.19 (1H, m); 4.95 (1H, m); 4.0 (1H, m); 3.79 (1H, m); 3.6-3.3 (4H, br); 2.97 (1H, m); 1.75 (2H, br)
45	(DMSO-d ₆): δ 12.1 (1H, br); 8.90 (1H, s); 8.68 (1H, s); 8.41 (1H, s); 7.60 (1H, m); 7.18 (2H, m); 7.0 (1H, m); 6.81 (1H, m); 4.79 (1H, m); 3.7 (2H, m); 3.50 (2H, m); 3.25 (2H, m); 2.81 (1H, m); 1.6 (2H, br)
46	(DMSO-d ₆): δ 12.1 (1H, br); 9.23 (1H, br); 8.89 (1H, s); 8.65 (1H, s); 8.41 (1H, s); 7.64 (1H, m); 7.58 (2H, m); 7.18 (1H, m); 6.99 (1H, m); 4.87 (1H, m); 4.0 (1H, m); 3.77 (1H, m); 3.5-3.3 (4H, br); 2.95 (1H, m); 1.7 (2H, br)

[1012]

[1013]

실시예 47. (3S)-3-[(3S)-1-(5-브로모-1,3-티아졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트



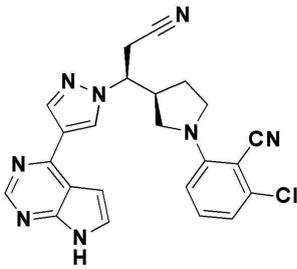
[1014]

[1015]

(3S)-3-[(3S)-피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (175 mg, 0.400 mmol; 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음) (유리 염기) 및 2,5-디브로

모-1,3-티아졸 (290 mg, 1.2 mmol)을 이소프로필 알코올 (2.2 mL, 29 mmol)에서 혼합하였다. 4-메틸모르폴린 (130 μ L, 1.2 mmol)을 그 후 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 가열하였다. 16 h 이후, LCMS이 반응을 확인하였다, M+H 599/601. 중간체를 Waters Fraction-Linx instrument 및 30 mm x 100 mm Sunfire C18 칼럼을 사용하는 분취 HPLC-MS로 분리시켰다; 37% CH₃CN-H₂O (0.1%TFA), 0.5 min, 54%에 대한 6 min 구배; 60 mL/min; 보류 시간 5.6 min. 화합물을 그 후 동결하여 건조시켜 101 mg을 수득하였다. 화합물을 그 후 TFA 및 후속하여 NH₄OH로 사용하여 탈보호하였다. 탈보호는 일반적으로 다음 과정을 포함하였다: 화합물을 DCM (1 mL)에 21°C에서 용해시키고, TFA (1 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 그 후 1 h 동안 교반하였다. 용액을 농축시켜 TFA를 제거하였다. 잔류물을 아세트니트릴 또는 메탄올 (1 mL)에 용해시키고, 15.0 M의 물 (0.25 mL) 중의 수산화암모늄을 첨가하였다. 용액을 21°C에서 2-18 h 동안 교반하였다. LCMS로 탈보호가 완결된 것을 확인한 후, 용액을 회전 증발로 농축시켰다. 생성물을 Waters Fraction-Linx instrument 및 19mm x 100mm Sunfire C18 칼럼을 사용하는 분취 HPLCMS로 분리시켰다; 30 mL/min; 12% CH₃CN-H₂O (0.1%TFA), 0.5 min, 6 min에서 30% 구배; m/z 471에서 검출기 설정; 보류 시간, 5.5 min (3 회). 화합물을 그 후 동결-건조시켜 TFA 염을 산출하였다 (47 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 12.8 (s, 1H); 9.03 (s, 1H); 8.87 (s, 1H); 8.56 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.18 (s, 1H); 7.17 (s, 1H); 4.88 (m, 1H); 3.64 (m, 1H); 3.22-3.42 (m, 5H); 2.96 (m, 1H); 1.71 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 469.

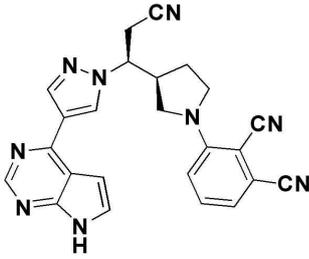
[1016] 실시예 48. 2-클로로-6-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)벤조니트릴 트리플루오로아세테이트



[1017]

[1018] (3S)-3-[(3S)-피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-[[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (92 mg, 0.21 mmol; 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음), NMP (1.5 mL, 16 mmol), 4-메틸모르폴린(69 μ L, 0.63 mmol) 및 2-클로로-6-플루오로벤조니트릴 (65 mg, 0.42 mmol)의 용액을 90°C에서 50 min 동안 마이크로웨이브 반응기 내에서 가열하였다. LCMS로 약 80% 반응 완결을 확인하였으며, 예상치를 나타냈다, [M+H] 573. 중간체를 Waters Fraction-Linx instrument 및 30 mm x 100 mm Sunfire C18 칼럼을 사용하는 분취 HPLCMS로 분리시켰다; 49% CH₃CN-H₂O (0.1% TFA), 0.5 min, 6 min에서 67%까지; 60 mL/min; 보류 시간 5.3 min. 용매를 그 후 회전 증발로 제거하였다. 화합물을 그 후 TFA 및 후속하여 NH₄OH를 사용하여 탈보호하였다(실시예 47에 대한 일반 과정 참조). 생성물을 Waters Fraction-Linx instrument 및 19 mm x 100mm Sunfire C18 칼럼을 사용하는 분취 LCMS로 분리시켰다; 30mL/min; 29% CH₃CN-H₂O (0.1% TFA), 0.5 min, 6min에서 47%까지의 구배; 보류 시간 5.1 min. 화합물을 동결-건조하여 TFA 염, 24mg을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 12.8 (s, 1H); 8.99 (s, 1H); 8.82 (s, 1H); 8.53 (s, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.37 (t, 1H); 7.12 (s, 1H); 6.86 (d, 1H); 6.74 (d, 1H); 4.87 (m, 1H); 3.21-3.74 (m, 6H); 2.91 (m, 1H); 1.66 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 443.

[1019] 실시예 49. 3-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)프탈로니트릴 트리플루오로아세테이트



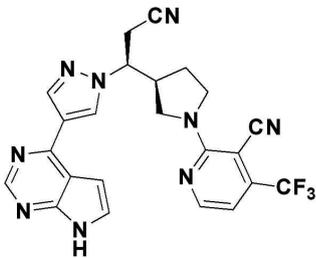
[1020]

[1021]

2-브로모-6-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시)메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)벤조니트릴 (20.0 mg, 0.0324 mmol, 실시예 48에 기재된 것과 유사한 방식으로 제조)을 NMP (0.75 mL, 7.8 mmol)에서 교반하였다. 아연 시안화물 (57.0 mg, 0.486 mmol)을 그 후 첨가하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (37.4 mg, 0.0324 mmol)을 그 후 첨가하고, 용액에 질소를 통과시켰다(표면 바로 아래). 바이알을 그 후 밀봉하고 150°C에서 20 min 동안 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 반응물을 5% NaHCO₃ 및 EtOAc로 워시업하고 여과하였다. 중간체를 Waters Fraction-Linx instrument 및 30 mm x 100 mm Sunfire C18 칼럼을 사용하는 분취 LCMS로 분리시켰다; 46% CH₃CN-H₂O (0.1% TFA), 0.5min, 6min에서 64%까지; 60 mL/min; 검출기를 m/z 564에 설정함; 보류 시간 5.3 min. 용매를 그 후 회전 증발로 제거하였다. 화합물을 그 후 TFA 및 후속하여 NH₄OH를 사용하여 탈보호하였다(실시예 47에 대한 일반적 과정 참조). 생성물을 Waters Fraction-Linx instrument 및 19mm x 100mm Sunfire C18 칼럼을 사용하는 분취 LCMS로 분리시키고; 24% CH₃CN-H₂O (0.1%TFA), 0.5 min, 6min에서 42%까지; 30 mL/min; 보류 시간 5.5 min. 동결-건조시켜 백색 고체 TFA 염을 수득하였다. LCMS (M+H)⁺: 434.1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.4 (s, 1H); 8.93 (s, 1H); 8.75 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 7.69 (s, 1H); 7.55 (dd, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.10 (d, 1H); 7.05 (s, 1H); 4.86 (m, 1H); 3.2-3.8 (m, 6H); 2.93 (m, 1H); 1.69 (m, 2H).

[1022]

실시예 50. 2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)니코티노니트릴 트리플루오로아세테이트



[1023]

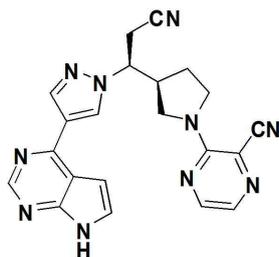
[1024]

6-클로로-2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시)메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)니코티노니트릴 (7.0 mg, 0.011 mmol, 실시예 51에 기재된 것과 유사한 방식으로 제조)을 메탄올 (1.0 mL, 25 mmol)에 용해시키고, 6 mg 10% Pd/C를 첨가하였다. 21°C에서 교반하였다. 수소를 함유하는 풍선을 플라스크에 0.5h 동안 부착시켰다. LCMS로 원하는 [M+H] 608, 아민 부산물, [M+H] 612, 또 다른 과-환원 부산물, 및 흔적량의 잔존하는 출발물질을 확인하였다. 생성물을 Waters Fraction-Linx instrument 및 19 mm x 100 mm Sunfire C18 칼럼을 사용하는 분취 HPLC-MS로 분리시켰다; 51% CH₃CN-H₂O (0.1%TFA), 6min에서 69%까지; 30 mL/min; 검출기를 m/z 608에 설정; 보류 시간, 5.0 min. 화합물을 그 후 TFA 및 후속하여 NH₄OH를 사용하여 탈보호하였다 (실시예 47에 대한 일반적 과정 참조). 생성물을 Waters Fraction-Linx instrument 및 19 mm x 100 mm Sunfire C18 칼럼을 사용하는 분취 HPLC-MS로 분리시켰다; 30% CH₃CN-H₂O (0.1%TFA), 6 min에서 48%까지; 30 mL/min; 보류 시간, 4.1 min. LCMS (M+H)⁺: 478.

[1025]

실시예 51. 3-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-

1-일)피라진-2-카르보니트릴 트리플루오로아세테이트



[1026]

[1027]

(3S)-3-[(3S)-피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (38 mg, 0.087 mmol; 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음)을 NMP (0.7 mL, 7 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.0E1 μ L, 0.17 mmol)에 용해시켰다. 3-클로로피라진-2-카르보니트릴 (18 mg, 0.13 mmol)를 첨가하였다. 용액을 80°C에서 20 min 동안(또는 21°C에서 16h 동안) 교반하였다. LCMS으로 예상된 중간체로의 상당히 깨끗한 전환을 확인하였고, [M+H]⁺: 541을 나타냈다. 중간체를 Waters Fraction-Linx instrument 및 30 mm x 100 mm Sunfire C18 칼럼을 사용하는 분취 HPLC-MS로 분리하였다; 44% CH₃CN-H₂O (0.1%TFA), 0.5 min; 62 %까지 6min 구배; 60 mL/min; 보류 시간, 4.9 min. 용매를 그 후 회전 증발로 제거하였다. 화합물을 그 후 TFA 및 후속하여 NH₄OH를 사용하여 탈보호하였다 (실시예 47에 대한 일반적 과정 참조). 생성물을 Waters Fraction-Linx instrument 및 19mmx100mm Sunfire C18 칼럼을 사용하는 분취 LCMS로 분리시키고; 30mL/min; 20% CH₃CN-H₂O (0.1%TFA), 0.5min, 6min에서 38%까지의 구배; 동결건조하여 노란색 오일로서 TFA 염을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.7 (s, 1H); 9.01 (s, 1H); 8.83 (s, 1H); 8.54 (s, 1H); 8.36 (d, 1H); 7.95 (d, 1H); 7.79 (s, 1H); 7.14 (s, 1H); 4.89 (m, 1H); 3.92 (m, 1H); 3.80 (m, 1H); 3.61 (m, 2H); 3.40 (m, 1H); 3.29 (m, 1H); 2.91 (m, 1H); 1.71 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 411.

[1028]

실시예 52-69.

[1029] 아래 표의 실시예들은 실시예 47-51를 제조하기 위한 것과 유사한 과정으로 제조하였다.

실시예	구조	명칭	M+H
52		2-(3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)벤조니트릴 트리플루오로아세테이트 염	409
53		2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-6-메틸벤조니트릴 트리플루오로아세테이트 염	423
54		2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-6-플루오로벤조니트릴 트리플루오로아세테이트 염	427
55		2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-6-메톡시벤조니트릴 트리플루오로아세테이트 염	439
56		2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-6-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 트리플루오로아세테이트 염	477

[1030]

57		<p>2-브로모-6-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)벤조니트릴 트리플루오로아세테이트 염</p>	487
58		<p>2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 트리플루오로아세테이트 염</p>	427
59		<p>2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)이소프탈로니트릴 트리플루오로아세테이트 염</p>	434
60		<p>6-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-2,3-디플루오로벤조니트릴 트리플루오로아세테이트 염</p>	445
61		<p>2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-3,5,6-트리플루오로벤조니트릴 트리플루오로아세테이트 염</p>	463

[1031]

62		2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)니코티노니트릴 트리플루오로아세테이트 염	410
63		6-((S)-3-((S)-1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-시아노에틸)피롤리딘-1-일)-2-클로로-5-플루오로니코티노니트릴 트리플루오로아세테이트 염	462
64		3-클로로-5-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)이소니코티노니트릴 트리플루오로아세테이트 염	444
65		3-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-2,5,6-트리플루오로이소니코티노니트릴 트리플루오로아세테이트 염	464
66		(3S)-3-((3S)-1-[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피롤리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트 염	471

[1032]

67		(3S)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-3-[(3S)-1-(3,5,6-트리플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트 염	439
68		3-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)피리딘-2-카르보니트릴 트리플루오로아세테이트 염	410
69		2-클로로-6-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)니코티노니트릴 트리플루오로아세테이트 염	444

[1033]

실시예	¹ H NMR
54	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-D6): δ 12.6 (s, 1H); 9.00 (s, 1H); 8.83 (s, 1H); 8.54 (s, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.42 (m, 1H); 7.14 (s, 1H); 6.59 (m, 2H); 4.88 (m, 1H); 3.73 (m, 1H); 3.22-3.69 (m, 5H); 2.93 (m, 1H); 1.69 (m, 2H)
56	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6): δ 12.6 (s, 1H); 8.98 (s, 1H); 8.80 (s, 1H); 8.52 (s, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.56 (t, 1H); 7.12 (m, 3H); 4.88 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 3.59 (m, 3H); 3.39 (m, 1H); 3.29 (m, 1H); 2.92 (m, 1H); 1.68 (m, 2H)
57	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-D6): δ 12.5 (s, 1H); 8.96 (s, 1H); 8.79 (s, 1H); 8.51 (s, 1H); 7.74 (s, 1H); 7.30 (t, 1H); 7.10 (s, 1H); 7.03 (d, 1H); 6.80 (d, 1H); 4.86 (m, 1H); 3.71 (m, 1H); 3.21-3.64 (m, 5H); 2.91 (m, 1H); 1.67 (m, 2H)
58	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-D6): δ 12.5 (s, 1H); 8.97 (s, 1H); 8.79 (s, 1H); 8.50 (s, 1H); 7.73 (s, 1H); 7.37 (m, 2H); 7.10 (s, 1H); 6.81 (td, 1H); 4.87 (m, 1H); 3.5-4.0 (m, 4H); 3.30 (m, 2H); 2.87 (m, 1H); 1.63 (m, 2H)
59	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-D6): δ 12.5 (s, 1H); 8.95 (s, 1H); 8.78 (s, 1H); 8.50 (s, 1H); 7.82 (d, 2H); 7.72 (s, 1H); 7.08 (s, 1H); 6.83 (t, 1H); 4.94 (m, 1H); 4.02 (m, 1H); 3.88 (m, 3H); 3.31 (m, 2H); 2.92 (m, 1H); 1.77 (m, 1H); 1.64 (m, 1H)
60	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-D6): δ 12.7 (s, 1H); 9.01 (s, 1H); 8.84 (s, 1H); 8.54 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 7.37 (m, 1H); 7.15 (s, 1H); 6.65 (m, 1H); 4.90 (m, 1H); 3.87 (m, 1H); 3.74 (m, 3H); 3.32 (m, 2H); 2.86 (m, 1H); 1.63 (m, 2H)
61	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-D6): δ 12.6 (s, 1H); 8.99 (s, 1H); 8.82 (s, 1H); 8.52 (s, 1H); 7.82 (m, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.15 (s, 1H); 4.88 (m, 1H); 3.81 (m, 1H); 3.66 (m, 3H); 3.32 (m, 2H); 2.86 (m, 1H); 1.65 (m, 2H)
62	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-D6): δ 12.7 (s, 1H); 9.03 (s, 1H); 8.86 (s, 1H); 8.56 (s, 1H); 8.31 (dd, 1H); 7.94 (dd, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.18 (s, 1H); 6.70 (dd, 1H); 4.90 (m, 1H); 3.91 (m, 1H); 3.78 (m, 1H); 3.60 (m, 2H); 3.35 (m, 2H); 2.89 (m, 1H); 1.70 (m, 2H)
63	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-D6): δ 12.5 (s, 1H); 8.97 (s, 1H); 8.80 (s, 1H); 8.51 (s, 1H); 8.00 (d, 1H); 7.74 (s, 1H); 7.10 (s, 1H); 4.86 (m, 1H); 3.92 (m, 1H); 3.71 (m, 1H); 3.54 (m, 2H); 3.35 (m, 2H); 2.85 (m, 1H); 1.64 (m, 2H)
64	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6): δ 12.6 (s, 1H); 9.00 (s, 1H); 8.84 (s, 1H); 8.54 (s, 1H); 8.17 (s, 1H); 7.97 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 7.14 (s, 1H); 4.88 (m, 1H); 3.84 (m, 1H); 3.71 (m, 1H); 3.62 (m, 2H); 3.40 (m, 1H); 3.29 (m, 1H); 2.94 (m, 1H); 1.75 (m, 1H); 1.63 (m, 1H)
67	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6): δ 12.6 2.6 (s, 1H); 8.98 (s, 1H); 8.81 (s, 1H); 8.51 (s, 1H); 7.97 (m, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.12 (s, 1H); 4.84 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 3.57 (m, 1H); 3.26 - 3.45 (m, 4H); 2.83 (m, 1H); 1.61 (m, 2H)

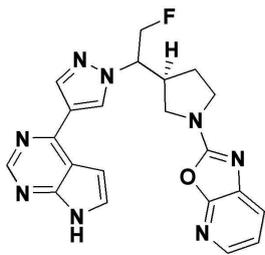
[1034]

68	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6): δ 12.7 (s, 1H); 9.02 (s, 1H); 8.84 (s, 1H); 8.55 (s, 1H); 7.96 (d, 1H); 7.80 (s, 1H); 7.43 (dd, 1H); 7.23 (d, 1H); 7.15 (s, 1H); 4.88 (m, 1H); 3.72 (m, 1H); 3.45-3.65 (m, 3H); 3.40 (m, 1H); 3.28 (m, 1H); 2.93 (m, 1H); 1.68 (m, 2H)
69	SEM 보호된 중간체의 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6, 90 °C에서 기록됨): δ 8.89(s, 1H); 8.84 (s, 1H); 8.46 (s, 1H); 7.86 (d, 1H); 7.82 (d, 1H); 7.12 (d, 1H); 6.51 (d, 1H); 5.67 (s, 2H); 4.87 (m, 1H); 3.82 (m, 1H); 3.59 (t, 2H); 3.55 (br m, 1H); 3.42 (m, 1H); 3.38 (m, 1H); 3.36 (m, 1H); 3.29 (m, 1H); 2.98 (m, 1H); 1.78 (m, 2H); 0.86 (t, 2H); -0.07 (s, 9H) ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-D6): δ 12.6 (s, 1H); 8.99 (s, 1H); 8.83 (s, 1H); 8.53 (s, 1H); 7.90 (m, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.13 (s, 1H); 6.51 (m, 1H); 4.87 (m, 1H); 3.22- 3.94 (m, 6H); 2.91 (m, 1H); 1.69 (m, 2H)

[1035]

[1036]

실시예 70. 2-((3S)-3-(2-플루오로-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘 인산 염



[1037]

[1038]

단계 1. *tert*-부틸 (3*S*)-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트

[1039]

THF (54 mL) 중의 (3*S*)-1-(*tert*-부톡시카르보닐)피롤리딘-3-카르복시산 (Chem-Impex; 2.5 g, 12 mmol)의 용액을 0°C까지 냉각하고 1.0 M의 THF (14 mL, 14 mmol) 중의 BH₃를 천천히 첨가하였다. 반응물을 주위 온도까지 가온하고 4 h 동안 교반하고, 이 시점에서 LCMS 분석을 통하여 환원이 알코올로 완결됨을 확인하였다. 용액을 0°C까지 냉각하고 1N HCl을 조심스럽게 첨가하여 급냉시켰다. EtOAc를 첨가하고 상을 분리시켰으며, 수성상을 추가적인 EtOAc로 추출하였다. 혼합된 유기상을 포화 NaHCO₃, 그 후 포화 NaCl로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고 진공에서 환원시켜 미정제 생성물을 무색 오일로서 남겼다, 2.15 g. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.7-3.2 (m, 5H), 3.1 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.7 (s, 2H), 1.45 (s, 9H). MS (EI): 146.0 (M-tBu + 2H), 128.1 (M-OtBu).

[1040]

단계 2: *tert*-부틸 (3*S*)-3-포르밀피롤리딘-1-카르복실레이트

[1041]

옥살일클로라이드 (1.4 mL, 16 mmol)를 DCM (28 mL)에 용해시키고 이 용액을 -78°C까지 냉각시키고, 그 후 DMSO (1.8 mL, 26 mmol)를 첨가하였다. 여기에 그 후 DCM (28 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*S*)-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (2.15 g, 10.7 mmol)의 용액을 첨가하고, 20 min 후에 4-메틸모르폴린(5.9 mL, 53 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 -78°C로 20 min 동안 유지시키고, 그 후 0°C까지 1h 동안 가온하고, 이 시점에서 tlc 분석으로 산화가 알데히드로 완료되었음을 확인하였다. 반응물을 물 및 CHCl₃를 첨가하여 급냉시키고, 상을 분리시키고 수성 상을 추가적인 CHCl₃로 추출하였다. 혼합된 유기상을 물, 그 후 1N HCl, 그 후 포화 NaHCO₃, 포화 NaCl로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고 진공에서 환원시켜 미정제 생성물을 남겼으며 이를 추가 정제 없이 사용하였다, 2.1 g. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.68 (s, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.0 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.42 (s, 9H). MS (EI): 144.1 (M-tBu + 2H), 126.0 (M-OtBu).

[1042]

단계 3: *tert*-부틸 (3*S*)-3-[2-플루오로-1-하이드록시-2-(페닐술포닐)에틸]피롤리딘-1-카르복실레이트

[1043]

N,N-디이소프로필아민 (1.62 mL, 11.59 mmol)을 THF (9.89 mL)에 첨가하고 본 용액을 -78°C까지 냉각시키고, 그 후 1.60 M의 헥산 (6.59 mL, 10.54 mmol) 중의 *n*-부틸리튬을 첨가하였다. 반응물을 -78°C로 5 min 동안 유지하고, 그 후 0°C까지 15 min 동안 가온하고, 그 후 다시 -78°C까지 냉각시켰다. 여기에 THF (14 mL) 중의 플루오로메틸 페닐 술포 (2.02 g, 11.59 mol)의 용액을 첨가하고, 반응을 20 min 동안 유지하고, 그 후 THF (14 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*S*)-3-포르밀피롤리딘-1-카르복실레이트 (2.1 g, 10.0 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 -78°C에서 1.5 h 동안 유지하고, 이 때 LCMS 분석으로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 반응물을 -78°C에서 포화 NH₄Cl 용액을 첨가하여 급냉시키고 EtOAc로 추출하였다. 상을 분리하고 유기상을 물, 그 후 포화 NaCl로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하였다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 정제하여(120g 프리랙 SiO₂ 카트리지, 85 mL/min, 25min 동안 0-65% EtOAc/헥산으로부터 구배) 원하는 생성물을 수득하였다, 2.96 g. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.91 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 5.06 (m, 0.5H), 4.91 (m, 0.5H), 4.31 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.42 (s, 9H). MS (EI): 318.1 (M-tBu + 2H), 300.0 (M-OtBu), 274.1 (M-BOC + H).

- [1044] 단계 4: *tert*-부틸 (3S)-3-(2-플루오로-1-하이드록시에틸)피롤리딘-1-카르복실레이트
- [1045] *tert*-부틸 (3S)-3-[2-플루오로-1-하이드록시-2-(페닐술폰닐)에틸]피롤리딘-1-카르복실레이트 (2.96 g, 7.93 mmol)를 CH₃OH (290 mL)에 용해시키고 Na₂HPO₄ (6.8 g, 48 mmol)를 첨가하고, 반응물을 -5℃까지 냉각시키고 소듐-수은 아말감 (10% Na) (11 g, 48 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 -5℃에서 1 내지 3 h 동안 유지하고 이 시점에서 LCMS 분석으로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 교반을 멈추고 고형물을 가라앉게 하였다. 상층액인 메탄올 상을 따라 버리고 고형 잔류물을 메탄올로 세척하고, 혼합된 메탄올 상을 0℃에서 보관하였다. pH를 1N HCl을 조심스럽게 첨가하여 중성으로 조절하고, 그 후 용액을 진공에서 환원시키고, 온도를 15℃ 미만으로 유지시켰다. 잔류물을 포화 NaCl과 EtOAc 사이에 분배하고, 상을 분리하고 수성 상을 EtOAc로 다시 추출하였다. 혼합된 EtOAc 상을 MgSO₄ 상에서 건조하고 진공에서 환원시켜 미정제 생성물을 수득하였고, 1.8 g, 이를 추가 정제 없이 후속하여 사용하였다. MS (EI): 178.0 (M-tBu + 2H), 160.0 (M-OtBu).
- [1046] 단계 5: *tert*-부틸 (3S)-3-{2-플루오로-1-[(메틸술폰닐)옥시]에틸}피롤리딘-1-카르복실레이트
- [1047] DCM (35 mL) 중의 *tert*-부틸 (3S)-3-(2-플루오로-1-하이드록시에틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.80 g, 7.72 mmol)의 용액을 0℃로 냉각하고 메탄술폰닐 클로라이드 (657 μL, 8.49 mmol)를 첨가하고 후속하여 Et₃N (2.15 mL, 15.4 mmol)을 첨가하고, 반응물을 0℃에서 1h 동안 유지하고 이 시점에서 LCMS 분석으로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 물과 CHCl₃사이에 분배하고, 상을 분리하고 수성 상을 추가적인 CHCl₃로 추출하였다. 혼합된 유기상을 1N HCl, 포화 NaHCO₃, 물, 그 후 포화 NaCl로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고 진공에서 환원시켜 미정제 생성물을 남겼으며, 이를 정제하여(120 g 프리팩 SiO₂ 카트리지, 85 mL/min, 2 min 동안 헥산, 그 후 12min 동안 0-70% EtOAc/헥산 구배, 70% EtOAc/헥산에서 10 min 동안 유지, 생성물은 KMnO₄ 스테인이 있는 tlc 플레이트 상에서 가시화됨) 원하는 생성물 1.6 g을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.9-4.4 (m, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.2-1.7 (m, 2H), 1.43 (s, 9H). ¹⁹F NMR (300 MHz, CDCl₃): δ -226.39 (td, J = 49.5, 17.4 Hz), -227.34 (td, J = 47.3, 19.0 Hz), -227.59 (td, J = 47.3, 19.5 Hz). MS (EI): 256.0 (M-tBu + 2H), 238.0 (M-OtBu).
- [1048] 단계 6: *tert*-부틸 (3S)-3-{2-플루오로-1-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-카르복실레이트
- [1049] 4-(1H-피라졸-4-일)-7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (1.71 g, 5.41 mmol, WO 2007/070514에 기재된 바와 같이 제조)에 소듐 하이드라이드 (미네랄 오일 중의 60%, 60%, 247 mg, 6.17 mmol) 및 후속하여 DMF (4.1 mL)를 첨가하였다. 기체 발생이 멈춘 후, DMF (17.1 mL) 중의 *tert*-부틸 (3S)-3-{2-플루오로-1-[(메틸술폰닐)옥시]에틸}피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.6 g, 5.1 mmol)의 용액을 첨가하고 반응물을 60℃까지 16 내지 36 h 동안 가열하였다. 반응물을 주위 온도까지 냉각하고 물과 EtOAc 사이에 분배하고, 상을 분리하고 수성 상을 추가적인 EtOAc로 추출하였다. 혼합된 유기상을 물, 그 후 포화 NaCl로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고 진공에서 환원시켜 미정제 생성물을 남겼다. 혼합물을 분리시켰다(120 g 프리팩 SiO₂ 카트리지, 85 mL/min, 용매 A = 92/5/3 헥산/EtOAc/IPA, 용매 B = 49/45/6 헥산/EtOAc/IPA. 20min 동안 0-40% B의 구배로 용리시키고, 40% B로 10 min 동안 유지시킴. 혼합된 분취물을 재혼합시키고 동일한 방법으로 정제하여 원하는 (첫 번째 용리) 이성질체, 0.8g을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.91 (s, 1H), 8.374 (s, 1H), 8.367 (s, 1H), 7.46 (d, 1H, J = 3.68 Hz), 6.86 (d, 1H, J = 3.78 Hz), 5.74 (s, 2H), 5.0-4.6 (m, 2H), 4.4 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 1.9-1.6 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 0.97 (m, 2H). ¹⁹F NMR (300 MHz, CDCl₃): δ -225.12 (td, J = 49.5, 19.0 Hz), -225.52 (td, J = 49.5, 19.8 Hz). MS (EI): 531.2 (M+H).
- [1050] 단계 7: 4-(1-{2-플루오로-1-[(3S)-피롤리딘-3-일]에틸}-1H-피라졸-4-일)-7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-

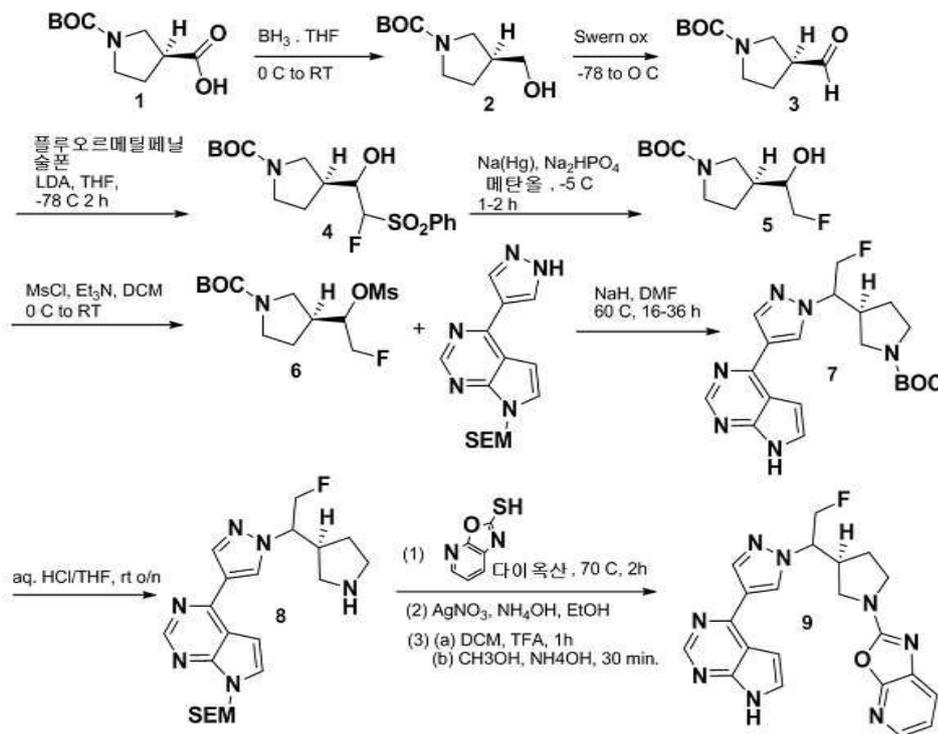
7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

- [1051] tert-부틸 (3S)-3-{2-플루오로-1-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-카복실레이트 (800.0 mg, 1.507 mmol)를 THF (12 mL)에 용해시키고, 그 후 12.0 M HCl (1.40 mL, 16.7 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 16 h 동안 교반하고 이 시점에서 LCMS 분석으로 BOC 탈보호가 완결되었음을 확인하였다. 반응을 포화 NaHCO₃을 첨가하여 중화시키고, 후속하여 고체 NaHCO₃를 첨가하여 pH가 염기가 되도록 하였다. 반응 용액을 EtOAc로 추출하고, 상을 분리하고 수성 상을 추가적인 EtOAc로 세척하였다. 혼합된 유기상을 물, 그 후 포화 NaCl로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고 진공에서 환원시켜 미정제 생성물을 남겼다. MS (EI): 431.2 (M+H).
- [1052] 단계 8: 2-((3S)-3-{2-플루오로-1-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘
- [1053] [1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2(1H)-티온 (233 mg, 1.53 mmol, 실시예 33, 단계 4와 같이 제조) 및 4-(1-(2-플루오로-1-((3S)-피롤리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸-4-일)-7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (550 mg, 1.3 mmol)을 1,4-다이옥산 (6.0 mL) 내에서 혼합하고 반응물을 70°C까지 2h 동안 가열하고 이 때 LCMS 분석으로 반응이 중간체 하이드록시피리딘일 티오우레아로 완결되었음을 확인하였다. 반응물을 주위 온도까지 냉각하고 진공에서 농축시키고, 그 후 EtOH (7.4 mL)를 첨가하고 혼합물을 티오우레아가 용매 내에서 자유롭게 현탁될 때까지 교반하였다. 본 혼합물을 그 후 AgNO₃ (434 mg, 2.55 mmol) 및 NH₄OH (790 µL, 11.5 mmol)로 처리하고, 반응물을 주위 온도에서 16 h 동안 교반하고 이 시점에서 LCMS 분석으로 원하는 생성물로 완전히 전화되었음을 확인하였다. 반응물을 소결 유리 편벨 상의 셀라이트 플러그를 통하여 여과하고 다이옥산 (20 mL) 및 EtOAc (20 mL)로 세척하였다. 여과물을 진공에서 환원하고 잔류물을 물과 EtOAc 사이에 분배하고, 상을 분리하고 수성 상을 추가적인 EtOAc로 추출하였다. 혼합된 유기상을 물, 그 후 포화 NaCl로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고 진공에서 환원시켜 미정제 생성물을 남겼으며 이를 정제하여(40 g 프리팩 SiO₂ 카트리지, 40 mL/min, 3min 동안 DCM, 그 후 5% MeOH/DCM로 15 min 동안 등용매 용리) 생성물을 회수하였다, 592 mg. MS (EI): 549.2 (M+H).
- [1054] 단계 9: 2-((3S)-3-{2-플루오로-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘 트리플루오로아세테이트
- [1055] 2-((3S)-3-{2-플루오로-1-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘 (592 mg, 1.07 mmol)에 DCM (5.0 mL) 및 TFA (5.0 mL)를 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 1h 동안 교반하고, 그 후 용매를 진공에서 제거하고 메탄올 (5.0 mL) 및 NH₄OH (5.0 mL)를 첨가하였다. 30 min 경과 후 LCMS 분석으로 SEM 그룹의 완전한 제거를 확인하였다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류 물질을, 질량 유도 분획을 사용하는 Waters FractionLynx system 상의 역상 분취 LCMS로 정제하고(칼럼 Waters SunFire C18, 5 µM 입자 크기, 30x100 mm, 이동상 A: 물 (0.1% TFA), B: 아세토니트릴 (0.1% TFA), 5 min 동안 구배 17-37% B, 유량 60 mL/min), 생성물을 tris-TFA 염으로 분리시켰다, 455 mg. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.97 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.88 (d, 1H, J = 3.88 Hz), 7.86 (dd, 1H, J = 5.40, 1.45 Hz), 7.58 (dd, 1H, J = 7.64, 1.38 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 3.58 Hz), 7.20 (dd, 1H, J = 7.83, 4.90 Hz), 5.09 (m, 1H), 5.0-4.8 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 1.96 (m, 2H). MS (EI): 419.1 (M+H).
- [1056] 단계 10: 2-((3S)-3-{2-플루오로-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘 포스페이트
- [1057] 2-((3S)-3-{2-플루오로-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘 tris-트리플루오로아세테이트 (455 mg, 0.60 mmol)를 포화 NaHCO₃와 3:1 CHCl₃/IPA 사이에 분배하고, 상을 분리하고 수성 상을 추가적인 용매로 추출하였다. 혼합된 유기상을 포화 NaCl로 세척하고,

MgSO₄ 상에서 건조하고 진공에서 환원시켜 유리 염기를 남겼다. 이러한 물질에 IPA (10 mL) 및 EtOH (3 mL)를 첨가하고 완전한 용해가 일어날 때까지 반응물을 90°C까지 환류 응축기에서 가열하였다. 200 μL IPA 중의 H₃PO₄ (61 mg, 0.63 mmol)의 용액을 그 후 첨가하고, 반응물을 오일 욕조에서 꺼내고 방치하여 냉각시켰다. 냉각되고 고형물이 침전되었으며, 이를 여과를 통하여 수집하였다. 고형물을 진공에서 건조하여 생성물을 포스페이트 염으로서 수득하였다, 204 mg. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.1 (bs, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.84 (dd, 1H, J = 5.22, 1.32 Hz), 7.58 (m, 2H), 7.17 (dd, 1H, J = 7.63, 5.15 Hz), 6.96 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.81 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 1.72 (m, 2H). ¹⁹F NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ -223.176 (td, J = 46.1, 15.9 Hz). MS (EI): 419.1 (M+H).

[1058]

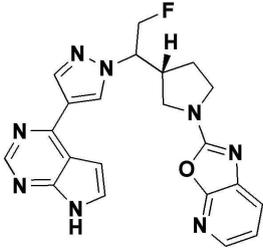
반응식 1. 카르복시산 1을 보란을 작용시켜 알코올 2로 환원시키고, 후속하여 스윈 산화(Swern oxidation)를 통하여 대응하는 알데히드 3으로 산화시켰다. 플루오로메틸 페닐 술포늄 음이온을 3에 첨가하여 중간체 4를 수득하고, 이를 소듐 아말감을 사용하는 환원 조건에서 탈술포닐화시켜 플루오로알코올 5를 수득하였다. 이 화합물을 그 후 메실레이트 6로 전환시키고, 이를 피라졸 코어의 음이온에 첨가하고, 수득된 부분입체이성질체를 실리카 겔 크로마토그래피로 분리시켜 원하는 단일 이성질체 N-BOC 피롤리딘 유도체 7을 수득하였다. 이를 산성 조건에서 깨끗하게 탈보호하여 진보한 중간체 8을 수득하였으며, 이를 지정된 옥사졸로피리딘-2-티올과 2-단계 과정의 반응을 시켰으며, 후속하여 2-단계 탈보호 과정을 거쳐 최종 생성물 9를 우수한 수득률 및 큰 부분입체이성질체 과량으로 수득하였다.



[1059]

[1060]

실시예 71. 2-((3R)-3-(2-플루오로-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘 인산 염



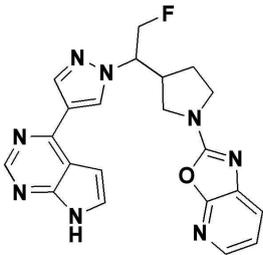
[1061]

[1062]

본 실시예는 실시예 70에 대한 단계 1-10을 따라 제조할 수 있으나, 단계 1의 (S) 이성질체를 (3R)-1-(tert-부톡시카르보닐)피롤리딘-3-카르복시산으로 대체시켰다. 모든 후속하는 단계는 유사하게 수행되었다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.1 (bs, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.84 (dd, 1H, J = 5.22, 1.32 Hz), 7.58 (m, 2H), 7.17 (dd, 1H, J = 7.63, 5.15 Hz), 6.96 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.81 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 1.72 (m, 2H). ¹⁹F NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ -223.176 (td, J = 46.1, 15.9 Hz). MS (EI): 419.1 (M+H).

[1063]

실시예 72. 2-(3-(1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-플루오로에틸)피롤리딘-1-일)옥사졸로[5,4-b]피리딘 트리플루오로아세테이트



[1064]

[1065]

상기 라세미체 생성물을 실시예 70에 대한 단계 1-9를 따라 제조하였으나, 단계 1에서 라세미체 1-(tert-부톡시카르보닐)피롤리딘-3-카르복시산을 사용하였다. 그 대신에, 다음 단계를 사용하여 상기 라세미체 생성물에 도달하였다.

[1066]

단계 1: tert-부틸 3-[[메톡시(메틸)아미노]카르보닐]피롤리딘-1-카르복실레이트

[1067]

1-(tert-부톡시카르보닐)피롤리딘-3-카르복시산 (1.0 g, 4.6 mmol)에 DMF (26 mL)를 첨가하고, 후속하여 N,N,N',N'-테트라메틸-O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트 (2.6 g, 7.0 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.9 mL, 22 mmol)을 첨가하였다. N,O-디메틸하이드록실아민 HCl (910 mg, 9.3 mmol)을 그 후 첨가하고 반응물을 주위 온도에서 16h 동안 교반하고 이 시점에서 LCMS 및 tlc로 바인레브(Weinreb) 아마이드로의 완전한 전환을 확인하였다. 반응 혼합물을 물과 EtOAc 사이에 분배하고, 상을 분리하고 수성 상을 추가적인 EtOAc로 추출하였다. 혼합된 유기상을 물, 그 후 포화 NaCl로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고 진공에서 환원시켜 미정제 생성물을 남겼고, 이를 그 후 칼럼 크로마토그래피 (40g 프리팩 SiO₂ 카트리지, 40 mL/min, 20min 동안 0-90% EtOAc/헥산의 구배)로 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다, 1.05 g. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.71 (s, 3H), 3.7-3.3 (m, 5H), 3.20 (s, 3H), 2.1 (m, 2H), 1.45 (s, 9H). MS (EI): 203.1 (M-tBu + 2H), 185.1 (M-OtBu).

[1068]

단계 2: tert-부틸 3-아세틸피롤리딘-1-카르복실레이트

[1069]

THF (11 mL) 중의 tert-부틸 3-[[메톡시(메틸)아미노]카르보닐]피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.00 g, 3.87 mmol)의 용액을 -78°C로 냉각하고, 그 후 3.0 M의 에테르 (3.87 mL, 11.6 mmol)중의 CH₃MgBr을 첨가하였다. 반응물을 -78°C에서 1.5 h 동안 유지하고, 그 후 0°C에서 1 h 동안 가온하고, 이 시점에서 박막 크로마토그래피

분석으로 케톤으로의 완전한 전환을 확인하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl 로 급냉시키고 EtOAc로 추출했다. 상을 분리하고 수성 상을 추가적인 EtOAc로 추출했다. 혼합된 유기상을 포화 NaCl로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조하고 진공에서 환원시켜 미정제 생성물을 남겼고, 이를 다음 반응에서 직접 사용하였다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3.6-3.4 (m, 3H), 3.33 (s, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.45 (s, 9H). MS (EI): 158.1 (M-tBu + 2H), 140.1 (M-OtBu).

[1070] 단계 3: tert-부틸 3-{1-[(트리메틸실일)옥시]비닐}피롤리딘-1-카르복실레이트

[1071] N,N-디이소프로필아민 (631 μL , 4.50 mmol)을 THF (4.2 mL)에 넣고 이 용액을 -78°C 로 냉각하고, 그 후 1.60 M의 헥산 (2.81 mL, 4.50 mmol) 중의 n-부틸리튬을 첨가하였다. 반응물을 -78°C 에서 5 min 동안 유지하고, 그 후 0°C 까지 15 min 동안 가온하고, 그 후 다시 -78°C 로 냉각했다. 여기에 THF (10 mL) 중의 tert-부틸 3-아세틸 피롤리딘-1-카르복실레이트 (800 mg, 3.75 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이를 -40°C 에서 20 min 동안 유지하고, 그 후 TMSCl (714 μL , 5.63 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 -40°C 에서 -10°C 로 1.5 h 동안 가온하고, 그 후 반응물을 다시 -40°C 로 냉각하고, 포화 NaHCO_3 를 첨가하여 급냉시키고 EtOAc로 추출했다. 상을 분리하고 수성 상을 추가적인 EtOAc로 추출했다. 혼합된 유기상을 물 및 후속하여 0.1N HCl 용액으로 수성 세척액의 pH가 산성이 될 때까지 세척했다. 유기상을 그 후 물로 2회, 그 후 포화 NaCl로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조하고 진공에서 환원시켜 미정제 생성물을 남겼다, 1.01 g. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3.95 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.30 (s, 9H), 0.05 (m, 9H). MS (EI): 230.1 (M-tBu + 2H).

[1072] 단계 4: tert-부틸 3-(플루오로아세틸)피롤리딘-1-카르복실레이트

[1073] CH_3CN (26 mL) 중의 tert-부틸 3-{1-[(트리메틸실일)옥시]비닐}피롤리딘-1-카르복실레이트 (847 mg, 2.97 mmol)의 용액에 SelectFluor® (1.38 g, 3.88 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 1.5 h 동안 교반하고 이 시점에서 LCMS 분석으로 플루오로메틸 케톤으로의 전환을 확인하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 와 EtOAc 사이에 분배하고, 상을 분리하고 수성 상을 추가적인 EtOAc로 추출하였다. 혼합된 유기상을 물, 그 후 포화 NaCl로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조하고 진공에서 환원시켜 미정제 생성물을 남겼다. 생성물을 정제하여(40g 프리팩 SiO_2 카트리지, 40 mL/min, 20 min 동안의 0-80% EtOAc/헥산 구배) 플루오로메틸 케톤을 회수하였다, 351 mg. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 4.89 (d, 2H, J = 47.4 Hz), 3.35-3.15 (m, 5H), 2.10 (m, 2H), 1.45 (s, 9H). MS (EI): 176.0 (M-tBu + 2H), 158.1 (M-OtBu).

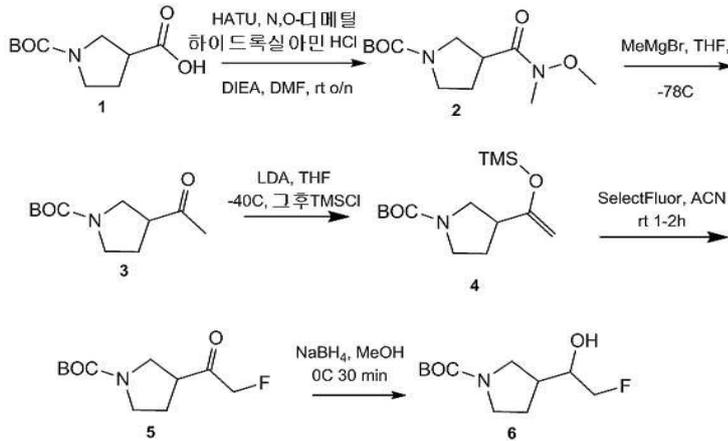
[1074] 단계 5: tert-부틸 3-(2-플루오로-1-하이드록시에틸)피롤리딘-1-카르복실레이트

[1075] CH_3OH (0.61 mL) 중의 tert-부틸 3-(플루오로아세틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (245 mg, 1.06 mmol)의 용액을 0°C 로 냉각하고, NaBH_4 (28 mg, 0.74 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 0°C 에서 30 min 동안 교반하고, 그 후 샘플을 회수하여 0.1N HCl/EtOAc에 급냉시키고 후속하여 tlc 분석으로 케톤의 완전한 환원을 확인하였다. 반응물을 0.1 N HCl 및 EtOAc를 첨가하여 급냉시키고, 상을 분리하고 수성 상을 추가적인 EtOAc로 추출하였다. 혼합된 유기상을 포화 NaHCO_3 , 그 후 포화 NaCl로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조하고 진공에서 환원시켜 미정제 생성물을 남겼고, 240 mg, 이를 추가 정제 없이 다음단계에서 사용하였다. MS (EI): 178.0 (M-tBu + 2H), 160.0 (M-OtBu).

[1076] 합성을 실시예 70에 대한 나머지 단계를 따라 완성한다.

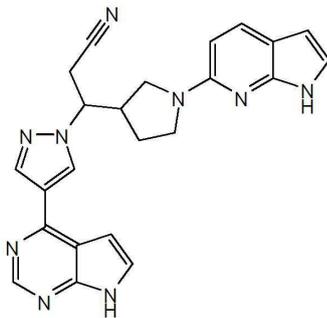
[1077] **반응식 2.** 카르복시산 1을 바인레브(Weinreb) 아마이드 2로 전환시키고, 이를 그 후 메틸 그리냐드(Grignard)로 처리하여 우수한 수득률로 메틸 케톤 3을 수득하였다. 케톤을 실일 엔올 에테르 4로 전환시키고, 이를

Selectfluor®로 처리하여 플루오로메틸 케톤 5를 수득하였다. 5를 소듐 보로하이드라이드로 환원시켜 플루오로 알코올 6을 수득하고, 이를 후속하여 취하여 반응식 1에 도시된 과정으로 라세미체 플루오로메틸 피롤리딘 화합물을 형성하였다.



[1078]

[1079] 실시예 73. 3-(1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴 트리플루오로아세테이트



[1080]

[1081] 단계 1: 3-(1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일)-3-(4-(7-((2-(트리메틸실일)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴

[1082]

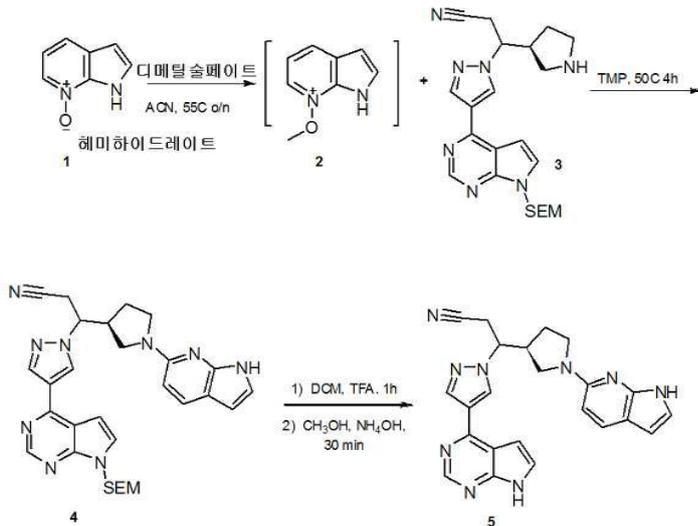
1H-피롤로[2,3-b]피리딘-7-옥사이드 헤미하이드레이트 (31 mg, 0.22 mmol, Sigma-Aldrich)를 CH₃CN (0.4 mL)에 현탁시키고 디메틸 술페이트 (25 μL, 0.27 mmol)를 첨가하였다. 반응을 55°C까지 가열하고 이 시점에서 용액이 균질해졌다. 반응물을 55°C에서 16 h 동안 유지시켰다. 이 용액에 그 후 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (98 mg, 0.22 mmol, 실시예 15, 단계 1-3과 같이 제조, 단 단계 2에서 수행된 키랄 단리는 제외) 및 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 (75 μL, 0.45 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 그 후 50°C까지 4 h 동안 가열하고 이 시점에서 LCMS 분석으로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고 물과 EtOAc 사이에 분배시키고, 상을 분리하고 수성 상을 추가적인 EtOAc로 추출하였다. 혼합된 유기상을 물, 그 후 포화 NaCl로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고 진공에서 환원시켜 미정제 생성물을 남겼다. 이를 정제하여(4 g 프리팩 SiO₂ 카트리지, 20 mL/min, 16min 동안 0-100% EtOAc/헥산 구배) 생성물을 회수하였다, 31 mg. MS (EI): 554.2 (M+H).

[1083] 단계 2: 3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트

[1084] 3-1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (31 mg, 0.056 mmol)에 DCM (500 μL) 및 TFA (500 μL)를 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 1 h 동안 교반하고, 그 후 용매를 제거하고 메탄올 (500 μL) 및 NH₄OH (500

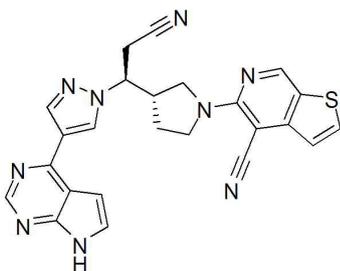
μL)를 첨가하였다. 30 min 경과 후, LCMS 분석으로 SEM 그룹의 완전한 제거를 확인하였다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류 물질을 질량 유도 분획을 사용하는 Waters FractionLynx system 상의 역상 분취 LCMS로 정제하여 (칼럼 Waters SunFire C18, 5 마이크로M 입자 크기, 19 x 100 mm, 이동상 A: 물 (0.1% TFA), B: 아세트니트릴 (0.1% TFA), 유량 30 mL/min) 생성물을 TFA 염으로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.61 (bs, 1H), 11.10 (bs, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.73 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.31 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.24 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.4-3.2 (m, 4H), 2.90 (m, 1H), 1.67 (m, 2H). MS (EI): 424.0 (M+H).

[1085] **반응식 3.** 피롤로피리딘 1을 디메틸 술페이트로 처리하여 중간체 7-메톡시 피롤로피리딘 2을 형성하고, 이를 분리시키지 않고 직접 피롤리딘 코어 3와 반응시켜 진보된 중간체 4를 수득하였다. SEM 보호기를 2-단계 과정으로 제거하여 원하는 목표물 5를 수득하였다.



[1086]

[1087] **실시예 74.** 5-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)티에노[2,3-c]피리딘-4-카르보니트릴



[1088]

[1089] **단계 1.** 5-클로로티에노[2,3-c]피리딘-4-카르보니트릴

[1090] 3-티엔일아세트니트릴 (1.16 g, 9.42 mmol), 포스포릴클로라이드 (10.1 g, 65.9 mmol)의 혼합물에 DMF (2.2 mL, 28 mmol)를 넣었다. 수득된 혼합물을 100 °C에서 2.5 h 동안 가열하였다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (1.28 g, 18.4 mmol)를 조금씩 첨가하고 추가 20 min 동안 교반하였다. 반응 용액을 RT로 냉각하고 수득된 침전물을 여과하고 아세톤으로 세척하여 원하는 생성물을 백색 고체로서 수득하였다 (26% 수득률). LCMS (M+H)⁺: 194.9.

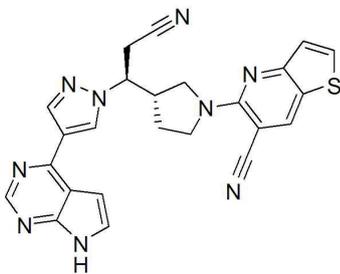
[1091] **단계** 2.
5-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)티에노

[2,3-c]피리딘-4-카르보니트릴

[1092] 에탄올 (0.09 mL) 중의 (3S)-3-[(3S)-피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (실시예 15, 단계 3으로부터 얻음; 18 mg, 0.041 mmol), 5-클로로티에노[2,3-c]피리딘-4-카르보니트릴 (18 mg, 0.095 mmol) 및 DIPEA (20 μ L, 0.1 mmol)의 혼합물을 2.5 h 동안 가열하여 환류시켰다. 이를 LCMS (Sunfire C18 칼럼 19x100 mm, 0.1% TFA를 함유하는 아세트니트릴/물의 구배로 용리, 유량 30 mL/min)로 정제하여 7 mg의 옅은 노란색 고체를 수득하였다 (30% 수득률). LCMS (M+1): 596.0.

[1093] 상기 옅은 노란색 고체 (7 mg)를 0.5 mL DCM 및 0.5 mL TFA에서 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고 잔류물을 50 μ L EDA 및 1 mL MeOH에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 용액을 LCMS (C18 칼럼 19x100 mm, 0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O 구배로 용리, 30 mL/min)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고체로서 수득하였다 (1.6 mg, 8% 수득률). LCMS (M+H)⁺: 466.1.

[1094] 실시예 75. 5-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)티에노[3,2-b]피리딘-6-카르보니트릴



[1095]

[1096] 단계 1. 3-아세틸티오펜 옥심

[1097] 에탄올 (43 mL)과 물 (13 mL) 중의 1-(3-티엔일)에탄올(1.49 g, 11.8 mmol)의 용액에 *N*-하이드록시아민 하이드로클로라이드 (1.96 g, 28.2 mmol) 및 소듐 아세테이트 (2.32 g, 28.3 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 수득된 용액을 1 h 동안 환류시키고, 그 후 100 mL 찬물을 첨가하고 수득된 침전물을 수집하여 원하는 생성물을 백색 분말로서 수득하였다(816 mg, 49%). LCMS (M+H)⁺: 142.0.

[1098] 단계 2. 5-클로로티에노[3,2-b]피리딘-6-카르보니트릴

[1099] 에테르 (20 mL) 중의 3-아세틸티오펜 옥심 (0.816 g, 5.78 mmol)의 용액에 포스포릴클로라이드 (5.2 mL, 56 mmol)를 한 방울씩 10 °C에서 20 min 동안 첨가하였다 수득된 혼합물을 10 °C에서 2 h 동안 교반하였다. DMF (1.1 mL, 14.5 mmol)를 그 후 한 방울씩 첨가하고 혼합물을 가열하고 에테르를 끓여 제거하였다. 모든 에테르가 제거되고 반응 혼합물의 온도가 110 °C에 도달할 때까지 가열을 계속하였다. 반응 혼합물을 110 °C에서 1 h 동안 가열하였다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (0.800 g, 11.5 mmol)를 조금씩 15 min 동안 첨가하고 추가 20 min 동안 교반하였다. 반응 용액을 RT로 냉각하고 수득된 혼합물을 40 g의 얼음 및 60 g의 물의 혼합물에 교반하면서 부었다. 형성된 노란색 침전물을 여과를 통하여 수집하고 건조시켜 원하는 생성물을 수득하였다(449 mg, 40%). LCMS (M+H)⁺: 195.0.

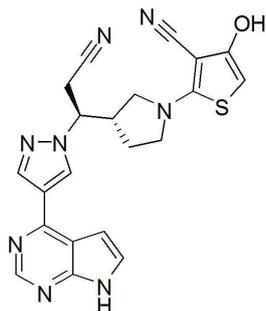
[1100] 단계 3. 5-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)티에노[3,2-b]피리딘-6-카르보니트릴

[1101] 에탄올 (0.1 mL) 중의 (3S)-3-[(3S)-피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (18 mg, 0.041 mmol; 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음), 5-클로로티에노[3,2-b]피리딘-6-카르보니트릴 (18 mg, 0.095 mmol) 및 DIPEA (20 μ L, 0.1 mmol)의 혼합물을 2.5 h

동안 가열하여 환류시켰다. 이를 LCMS (Sunfire C18 칼럼 19x100 mm, 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용리, 유량 30 mL/min)로 정제하여 7 mg의 노란색 고체를 수득하였다(30% 수득률). LCMS (M+1): 596.2.

[1102] 노란색 고체 (7 mg)를 1 mL DCM 및 1 mL TFA에서 1 h 동안 교반하였다. 이를 농축시키고 잔류물을 50 μ L EDA 및 1 mL MeOH에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 용액을 LCMS (C18 칼럼 19x100 mm, 0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O 구배로 용리, 30 mL/min)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고체로서 수득하였다 (2.0 mg, 10% 수득률). LCMS (M+H)⁺: 466.0.

[1103] 실시예 76. 2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-4-하이드록시티오펜-3-카르보니트릴



[1104]

[1105] 단계 1. 2,4-디브로모-3-메틸티오펜

[1106] 아세트산 (5.20 mL, 91.4 mmol), 물 (14.0 mL) 및 THF (2.0 mL) 중의 아연 (1.94 g, 29.7 mmol)의 현탁액을 온화하게 환류시키고, 그 후 가열을 멈추었다. THF (1.0 mL) 중의 2,3,5-트리브로모-4-메틸티오펜 (TCI로부터 구입; 10.0 g, 29.9 mmol)을 그 후 한 방울씩 첨가하여 그 속도에서 반응 혼합물을 계속 환류시켰다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 하룻밤 동안 환류시키고, 그 후 RT로 냉각하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기물을 추출하고 물, 포화 NaHCO₃, 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고농축시켰다. 미정제 생성물을 고 진공 하에서 증발시켜 원하는 생성물을 무색 액체로서 수득하였다 (4 g, 52%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.22 (s, 1H), 2.20 (s, 3H).

[1107] 단계 2. 2,4-디브로모-3-(브로모메틸)티오펜

[1108] 카본 테트라클로라이드 (15.4 mL) 중의 2,4-디브로모-3-메틸티오펜 (1.89 g, 7.38 mmol) 및 N-브로모숙신이미드 (1.42 g, 7.98 mmol) 및 2,2'-아조비스(이소부티로니트릴) (Aldrich로부터 구입, 10.3 mg, 0.0626 mmol)의 현탁액을 80 °C까지 2 h 동안 교반하였다. 반응 현탁액을RT까지 냉각하였다. 침전물을 여과하고 소량의 DCM으로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 고형물을 수득하였다. 미정제 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1109] 단계 3. (2,4-디브로모-3-티엔일)메틸 아세테이트

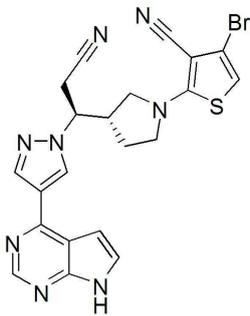
[1110] DMF (20 mL) 중의 2,4-디브로모-3-(브로모메틸)티오펜 (2.47 g, 7.38 mmol)의 용액에 소듐 아세테이트 (3.02 g, 36.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 110 °C에서 3 h 동안 가열하였다. 반응 용액을 RT로 냉각하고 에틸 아세테이트 및 물로 희석하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 1회 추출하였다. 혼합된 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼(0% 내지 10% 에틸 아세테이트/헥산)으로 정제하여 원하는 생성물을 맑은 오일로서 수득하였다(1.89 g, 81%). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.57 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.05 (s, 3H); LCMS (M+Na)⁺: 336.7.

- [1111] 단계 4. (2,4-디브로모-3-티엔일)메탄올
- [1112] 아세트니트릴 (10 mL) 및 물 (10 mL) 중의 (2,4-디브로모-3-티엔일)메틸 아세테이트 (1.89 g, 6.02 mmol)의 용액에 50%의 물 중의 NaOH(50:50, 물:소듐 하이드록사이드, 0.651 mL, 18.0 mmol)를 첨가하였다. 수득된 용액을 RT에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 용액을 2 N H₂SO₄ 및 에틸 아세테이트로 희석하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 1회 추출하였다. 혼합된 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조하고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (0% 내지 15% 에틸 아세테이트/헥산)에서 정제하여 원하는 생성물을 백색 고체로서 수득하였다(1.46 g, 89%). LCMS (M+H-H₂O)⁺: 254.9.
- [1113] 단계 5. 2,4-디브로모티오펜-3-카르브알데히드
- [1114] DCM (50 mL) 중의 (2,4-디브로모-3-티엔일)메탄올 (1.46 g, 5.37 mmol)의 용액에 드레스-마틴 피아이오딘안 (Dess-Martin periodinane) (2.5 g, 5.9 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 RT에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 용액을 에테르 및 포화 NaHCO₃로 희석하였다. 1h 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 1회 추출하였다. 혼합된 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고 여과하고 진공에서 농축시켜 원하는 생성물을 수득하였다 (1.45 g, 100%). 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.
- [1115] 단계 6. 2,4-디브로모티오펜-3-카르브알데히드 옥심
- [1116] 에탄올 (19.5 mL) 및 물 (5.9 mL) 중의 2,4-디브로모티오펜-3-카르브알데히드 (1.45 g, 5.37 mmol)의 용액에 *N*-하이드록시아민 하이드로클로라이드 (0.410 g, 5.91 mmol) 및 소듐 아세테이트 (0.617 g, 7.52 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 수득된 용액을 1 h 동안 환류시켰다. 유기 용매를 진공에서 제거하고 용액을 물로 희석하였다. 수득된 침전물을 수집하고 진공에서 건조시켜 원하는 생성물을 백색 고체로서 수득하였다 (1.38 g, 90%). LCMS (M+H)⁺: 285.8.
- [1117] 단계 7. 2,4-디브로모티오펜-3-카르보니트릴
- [1118] 피리딘 (15 mL) 중의 2,4-디브로모티오펜-3-카르브알데히드 옥심 (1.37 g, 4.81 mmol)의 용액에 메탄술폰닐 클로라이드 (1.5 mL, 19 mmol)를 첨가하였다. 이를 60 °C에서 2 h 동안 가열하였다. 반응 용액을 에틸 아세테이트 및 포화 CuSO₄ 용액으로 희석하였다. 유기층을 CuSO₄로 2회 세척하고, 후속하여 1 N HCl 용액 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (0-10% 에틸 아세테이트/헥산)으로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고체로서 수득하였다 (1.18 g, 92%). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.73(s, 1H).
- [1119] 단계 8. 4-브로모-2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)티오펜-3-카르보니트릴
- [1120] 1-부틸-3-메틸-1H-이미다졸-3-이움 테트라플루오로보레이트 (315 mg) 중의 (3S)-3-[(3S)-피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (122 mg, 0.279 mmol; 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음), 2,4-디브로모티오펜-3-카르보니트릴 (83.0 mg, 0.311 mmol) 및 DIPEA (53.4 μL, 0.307 mmol)의 혼합물을 120 °C에서 2 h 동안 가열하였다. 반응 용액을 RT까지 냉각하고 에틸 아세테이트 및 물로 희석하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼으로 정제하여 원하는 생성물을 노란색 고체로서 수득하였다 (88 mg, 50%). LCMS (M+H)⁺: 623.0, 625.1.

[1121] 단계 9.
2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-4-하이드록시티오펜-3-카르보니트릴

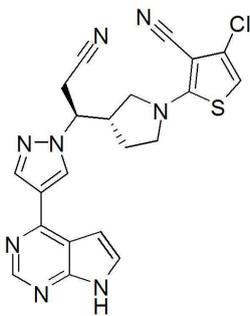
[1122] DCM (0.50 mL) 중의 4-브로모-2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)티오펜-3-카르보니트릴 (16.1 mg, 0.0258 mmol)의 용액에 TFA (0.50 mL)를 첨가하였다. 반응 용액을 RT에서 2 h 동안 교반하고 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 메탄올 (1 mL)에 용해시키고 (100 µL, 1.50 mmol)로 처리하였다. 반응 용액을 1 h 동안 교반하고 EDA 메탄올로 희석하고 LCMS (C18 칼럼 19x100 mm, 0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O 구배로 용리, 30 mL/min)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고체로서 수득하였다 (5.7 mg, 51%). LCMS (M+H)⁺: 431.1.

[1123] 실시예 77. 4-브로모-2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)티오펜-3-카르보니트릴



[1124] RT에서 아세트니트릴 (0.2 mL) 중의 4-브로모-2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)티오펜-3-카르보니트릴 (실시예 76, 단계 8로부터 얻음; 24.2 mg, 0.039 mmol)의 교반된 현탁액에 보론 트리플루오라이드 에테레이트(12.3 µL, 0.097 mmol)를 첨가하였다. 수득된 맑은 갈색 용액을 2 h 동안 교반하였다. 반응 용액을 메탄올 (0.5 mL)로 희석하고 EDA (50 µL, 0.75 mmol)로 처리하였다. 반응 용액을 1 h 동안 교반하고 메탄올로 처리하고 분취 LCMS (C18 칼럼 19x100 mm, 0.15% NH₄OH를 함유하는 CN/H₂O 구배로 용리, 30 mL/min)로 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다 (5.3 mg, 27%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆): δ 12.1 (s, 1H); 8.86 (s, 1H); 8.67 (s, 1H); 8.42 (s, 1H); 7.59 (d, 1H); 6.97 (d, 1H); 6.75 (s, 1H); 4.84 (m, 1H); 3.72-3.20 (m, 6H); 2.96 (m, 1H); 1.74 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 493.0, 495.0.

[1126] 실시예 78. 4-클로로-2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)티오펜-3-카르보니트릴



[1127] 단계 1. 4-클로로-2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)티오펜-3-카르보니트릴

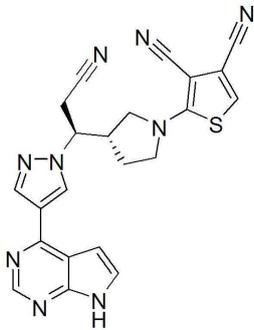
[1129] 피리딘 (100 µL) 중의 4-브로모-2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤

로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)티오펜-3-카르보니트릴 (실시예 76, 단계 8로부터 얻음; 21 mg, 0.034 mmol)의 용액에 제1구리 모노클로라이드 (16.7 mg, 0.168 mmol)를 첨가하였다. 수득된 혼합물을 120 °C에서 하룻밤 동안 가열하였다. 반응 용액을 메탄올로 희석하고 분취 LCMS (Sunfire C18 칼럼 19x100 mm, 0.1% TFA를 함유하는 ACN/H₂O 구배로 용리, 30 mL/min)로 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다 (3.2 mg, 16%). LCMS (M+H)⁺: 579.2.

[1130] 단계 2. 4-클로로-2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)티오펜-3-카르보니트릴

[1131] 본 화합물은 실시예 77의 과정을 따라 제조하였으며, 출발물질로서 4-클로로-2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-((2-(트리메틸실일)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)티오펜-3-카르보니트릴을 사용하였다. LCMS (M+H)⁺: 449.1.

[1132] 실시예 79. 2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)티오펜-3,4-디카르보니트릴



[1133]

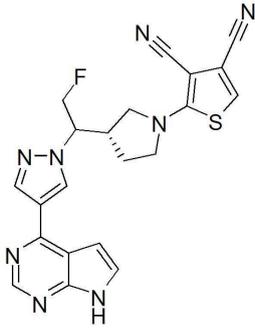
[1134] 단계 1. 2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-((2-(트리메틸실일)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)티오펜-3,4-디카르보니트릴

[1135] NMP (0.4 mL) 중의 4-브로모-2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-((2-(트리메틸실일)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)티오펜-3-카르보니트릴 (실시예 76, 단계 8로부터 얻음; 30.0 mg, 0.0481 mmol)의 용액에 아연 시안화물 (28.2 mg, 0.240 mmol)을 첨가하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (13.9 mg, 0.012 mmol) 및 상기 용액을 질소로 정화시켰다. 용액을 150 °C에서 15 min 동안 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 반응 용액을 메탄올로 희석하고 분취 LCMS (Sunfire C18 칼럼 19x100 mm, 0.1% TFA를 함유하는 ACN/H₂O 구배로 용리, 30 mL/min)로 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다 (8.3 mg, 30%). LCMS (M+H)⁺: 570.2.

[1136] 단계 2. 2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)티오펜-3,4-디카르보니트릴

[1137] 본 화합물은 실시예 77의 과정을 따라 제조하였는데, 출발물질로서 2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-((2-(트리메틸실일)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)티오펜-3,4-디카르보니트릴을 사용하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆): δ 12.06 (s, 1H); 8.81 (s, 1H); 8.62 (s, 1H); 8.36 (s, 1H); 7.59 (s, 1H); 7.54 (d, 1H); 6.92 (d, 1H); 4.80 (m, 1H); 3.69-3.16 (m, 6H); 2.96 (m, 1H); 1.72 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 440.1.

[1138] 실시예 80. 2-((3S)-3-((2-플루오로-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)티오펜-3,4-디카르보니트릴



[1139]

[1140] 단계 1. 4-브로모-2-((3S)-3-{2-플루오로-1-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)티오펜-3-카르보니트릴

[1141] 본 화합물은 실시예 76, 단계 8의 과정을 따라 제조하였는데, 출발 물질로서 4-(1-(2-플루오로-1-[(3S)-피롤리딘-3-일]에틸)-1H-피라졸-4-일)-7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (실시예 70, 단계 7로부터 얻음) 및 2,4-디브로모티오펜-3-카르보니트릴을 사용하였다. LCMS (M+H)⁺: 616.2, 618.2.

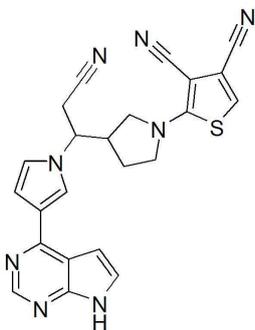
[1142] 단계 2. 2-((3S)-3-{2-플루오로-1-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)티오펜-3,4-디카르보니트릴

[1143] 본 화합물은 실시예 79, 단계 1의 과정을 따라 제조하였는데, 출발 물질로서 4-브로모-2-((3S)-3-{2-플루오로-1-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)티오펜-3-카르보니트릴을 사용하였다. LCMS (M+H)⁺: 563.2.

[1144] 단계 3. 2-((3S)-3-{2-플루오로-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)티오펜-3,4-디카르보니트릴

[1145] 본 화합물은 실시예 77의 과정을 따라 제조하였는데, 출발 물질로서 2-((3S)-3-{2-플루오로-1-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)티오펜-3,4-디카르보니트릴을 사용하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆): δ 8.73 (s, 1H); 8.61 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 7.61 (s, 1H); 7.53 (d, 1H); 6.91 (d, 1H); 4.97-4.69 (m, 3H); 3.73 (m, 1H); 3.55 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 2.94 (m, 1H); 1.72 (m, 2H) LCMS (M+H)⁺: 433.1.

[1146] 실시예 81. 2-(3-{2-시아노-1-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)티오펜-3,4-디카르보니트릴 (단리된 두 가지 거울상이성질체)



[1147]

[1148] 단계 1. 4-브로모-2-(3-{2-시아노-1-[3-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)티오펜-3-카르보니트릴

[1149] 본 화합물은 실시예 76, 단계 8의 과정을 따라 제조하였는데, 출발 물질로서 3-피롤리딘-3-일-3-[3-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]프로판니트릴 (실시예 33, 단계 3으로부터 얻음) 및 2,4-디브로모티오펜-3-카르보니트릴을 사용하였다. C₂₈H₃₃BrN₇OSSi (M+H)⁺에 대한 LCMS 계산치: m/z

= 622.1, 624.1.

[1150] 단계 2. 2-(3-(2-시아노-1-[3-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)티오펜-3,4-디카르보니트릴

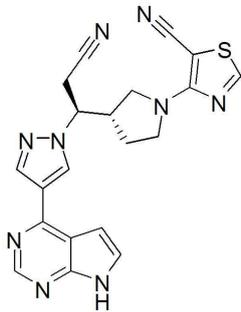
[1151] 본 화합물을 실시예 79, 단계 1의 과정을 따라 제조하였는데, 출발 물질로서 4-브로모-2-(3-(2-시아노-1-[3-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)티오펜-3-카르보니트릴을 사용하였다. 본 물질을 키랄 HPLC (Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 5 μ , 20 x 250 mm, 80% EtOH/헥산으로 용리, 8 mL/min)로 단리시켜 거울상이성질체 1 (첫 번째 용리) 및 거울상이성질체 2 (두 번째 용리)를 수득하였다. LCMS (M+H)⁺: 569.2.

[1152] 단계 3. 2-(3-(2-시아노-1-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)티오펜-3,4-디카르보니트릴 (분리된 두 가지 거울상이성질체)

[1153] 마지막 단계로부터 얻은 각각의 거울상이성질체를 순차적으로 1:1 TFA/DCM의 혼합물에서 1 h 동안 교반하여 탈보호하고, 용매를 제거하고, 그 후 EDA (0.2 mL)를 함유하는 메탄올 (1.5 mL)에서 30 min 동안 교반하였다. 분취-HPLC/MS (C18 칼럼 (19x100 mm), 0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O 구배로 용리)를 사용하여 생성물을 정제하였다.

[1154] 거울상이성질체 1 LCMS (M+H)⁺: 439.0; 거울상이성질체 2 LCMS (M+H)⁺: 439.1.

[1155] 실시예 82. 4-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-1,3-티아졸-5-카르보니트릴



[1156]

[1157] 단계 1. 2,4-디클로로-1,3-티아졸-5-카르보알데히드

[1158] 0 °C에서 포스포릴클로라이드 (48.0 mL, 515 mmol) 중의 2,4-티아졸리딘디온 (10.0 g, 85.4 mmol)의 현탁액에 DMF (7.3 mL, 94 mmol)를 한 방울씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 가온하고 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 그 후 85 °C에서 1 h 동안 가열하고 115 °C에서 3.5 h 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각한 후, 혼합물을 천천히 교반하면서 조심스럽게 얼음에 부었다. 수성 층을 DCM으로 3회 추출하였다. 혼합된 유기 추출물을 포화 NaHCO₃, 물로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (0% 내지 20% 에틸 아세테이트/헥산)으로 정제하여 원하는 생성물을 회색 고체로서 수득하였다 (8.1 g, 52%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.92 (s, 1H); LCMS (M+H-CO)⁺: 153.9

[1159] 단계 2. 2,4-디클로로-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-1,3-티아졸

[1160] 무수 톨루엔 (50 mL) 중의 2,4-디클로로-1,3-티아졸-5-카르보알데히드 (4.0 g, 22 mmol) 및 1,2-에탄디올 (3.6 mL, 64 mmol)의 혼합물에 p-톨루엔술폰산 모노하이드레이트 (0.31 g, 1.6 mmol)를 첨가하였다. 플라스크에 딘스타크 트랩(Dean-Stark trap)을 설치하고 혼합물을 3.5 h 동안 가열하여 환류시켰다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응물을 10% Na₂CO₃ 용액으로 급냉시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 혼합된 추출물을

염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (0% 내지 30% 에틸 아세테이트/헥산)으로 정제하여 원하는 생성물을 노란색 오일로서 수득하였다(4.17 g, 84%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.03 (s, 1H); 4.10 (m, 4H); LCMS (M+H)⁺: 225.9.

[1161] 단계 3. 4-클로로-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-1,3-티아졸

[1162] -78 °C에서 THF(20 mL) 중의 2,4-디클로로-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-1,3-티아졸 (1.0 g, 4.4 mmol)의 용액에 2.5 M의 헥산(2.28 mL, 5.69 mmol) 중의 *n*-부틸리튬을 한 방울씩 첨가하였다. 수득된 검은 용액을 -78 °C에서 75 min 동안 교반하였다. 반응물을 물로 급냉시키고 그 후 염수에 부었다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 혼합된 추출물을 MgSO₄상에서 건조하고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (0% 내지 30% 에틸 아세테이트/헥산)으로 정제하여 원하는 생성물을 노란색 오일로서 수득하였다 (770 mg, 91%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.74 (s, 1 H), 6.18 (s, 1H); 4.10 (m, 4H); LCMS (M+H)⁺: 191.9.

[1163] 단계 4. 4-클로로-1,3-티아졸-5-카르보알데히드

[1164] THF (10 mL) 중의 4-클로로-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-1,3-티아졸 (0.75 g, 3.9 mmol)의 용액에 5.0 M의 물 (2 mL, 10 mmol) 중의 HCl을 첨가하였다. 수득된 혼합물을 주위 온도에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 용액을 염수에 따르고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 혼합된 추출물을 포화 소듐 바이카보네이트, 염수로 세척하고 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축시켜 원하는 생성물을 희백색 고체로서 수득하였다 (0.53 g, 92%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.16 (s, 1 H), 9.03 (s, 1H).

[1165] 단계 5. 4-클로로-1,3-티아졸-5-카르보알데히드 옥심

[1166] 물 (6.4 mL) 중의 소듐 바이카보네이트 (0.17 g, 2.0 mmol)의 교반된 용액에 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (0.14 g, 2.0 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 상기 혼합물에 에탄올 (2.0 mL) 중의 4-클로로-1,3-티아졸-5-카르보알데히드 (0.30 g, 2.0 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 1 h 동안 주위 온도에서 교반하였다. 반응 용액을 물로 희석하였다. 수득된 침전물을 수집하고 진공에서 건조시켜 원하는 생성물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.25 g, 76%). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.02 (s, 1 H), 7.83 (s, 1H); LCMS (M+H)⁺: 162.9.

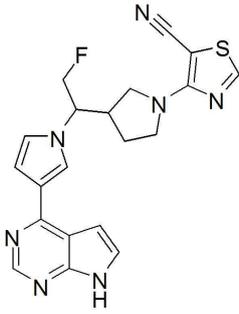
[1167] 단계 6. 4-클로로-1,3-티아졸-5-카르보니트릴

[1168] 4-클로로-1,3-티아졸-5-카르보알데히드 옥심 (0.24 g, 1.5 mmol) 및 무수 아세트산 (1.2 mL, 13 mmol)의 혼합물을 140 °C에서 3 h 동안 가열하였다. 혼합물을 진공에서 농축시켜 갈색 고체를 수득하였다(65 mg, 30%). 미정제 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1169] 단계 7. 4-(3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-1,3-티아졸-5-카르보니트릴 (단일 거울상이성질체)

[1170] 본 화합물을 실시예 74, 단계 2의 과정을 따라 제조하였으며, 출발 물질로서 (3S)-3-[(3S)-피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (실시예 15, 단계 3으로부터 얻음) 및 4-클로로-1,3-티아졸-5-카르보니트릴을 사용하였다. LCMS (M+H)⁺: 416.1.

[1171] 실시예 83. 5-(3-(2-플루오로-1-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-1,3-티아졸-4-카르보니트릴 (단일 거울상이성질체)



[1172]

[1173]

단계 1. *tert*-부틸 3-[(*E*)-2-플루오로-2-(페닐술폰닐)비닐]피롤리딘-1-카르복실레이트

[1174]

0 °C에서 DCM (7.0 mL) 중의 *tert*-부틸 3-[2-플루오로-1-하이드록시-2-(페닐술폰닐)에틸]피롤리딘-1-카르복실레이트 (실시에 70 단계 3의 과정에 따라 합성하였으며, 출발 물질로서 *tert*-부틸-3-포르밀피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용함, 0.53 g, 1.4 mmol) 및 트리에틸아민 (0.80 mL, 5.7 mmol)의 혼합물에 메탄술폰닐 클로라이드 (132 μ L, 1.70 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0 °C에서 1 h 동안 교반하고 그 후 주위 온도까지 가온하였다. 4 h 경과 후, 추가 트리에틸아민 (2.0 eq)을 첨가하고 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 용액을 염수로 희석하고 수성 층을 DCM으로 3회 추출하였다. 혼합된 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (0% 내지 40% 에틸 아세테이트/헥산)으로 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다 (350 mg, 69%). LCMS (M+Na)⁺: 378.1.

[1175]

단계 2. *tert*-부틸 3-{2-플루오로-2-(페닐술폰닐)-1-[3-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]에틸}피롤리딘-1-카르복실레이트

[1176]

아세트니트릴 (6.0 mL) 중의 4-(1H-피롤-3-일)-7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (실시에 33, 단계 1로부터 얻음; 0.33 g, 1.0 mmol) 및 *tert*-부틸 3-[(*E*)-2-플루오로-2-(페닐술폰닐)비닐]피롤리딘-1-카르복실레이트 (0.35 g, 0.98 mmol)의 혼합물에 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔 (180 μ L, 1.2 mmol)을 첨가하고 반응 용액을 65 °C에서 36 h 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (0% 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산)으로 정제하여 원하는 생성물을 1:1의 두 가지 부분입체이성질체로서 수득하였다 (134 mg, 20%). LCMS (M+H)⁺: 670.3.

[1177]

단계 3. *tert*-부틸 3-{2-플루오로-1-[3-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]에틸}피롤리딘-1-카르복실레이트

[1178]

본 화합물은 실시에 70, 단계 4의 과정에 따라 제조하였으며, 출발 물질로는 *tert*-부틸 3-{2-플루오로-2-(페닐술폰닐)-1-[3-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]에틸}피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하였다. 두 가지 부분입체이성질체를 5-60% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시키는 실리카 겔 칼럼을 사용하여 단리시켰다. LCMS (M+H)⁺: 530.1.

[1179]

단계 4. 4-[1-(2-플루오로-1-피롤리딘-3-일에틸)-1H-피롤-3-일]-7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

[1180]

DCM (0.5 mL) 중의 *tert*-부틸 3-{2-플루오로-1-[3-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]에틸}피롤리딘-1-카르복실레이트 (104 mg, 0.196 mmol)의 용액에 4.0 M의 1,4-다이옥산(0.5 mL, 2.0 mmol) 중의 염화수소를 첨가하였다. 반응 용액을 RT에서 90 min 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 유기층을 1.0 N NaOH 용액으로 세척하였다. 수용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 혼합된 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축시켜 원하는 생성물을 갈색 점착성 고무(gum)으로서 수득하였다 (86 mg, 100%). LCMS (M+H)⁺: 430.1.

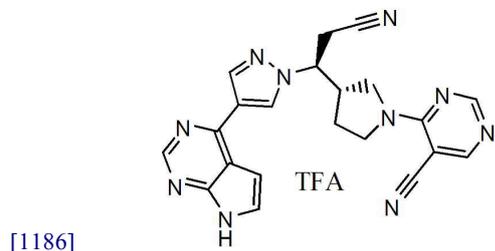
[1181] 단계 5. 5-(3-(2-플루오로-1-[3-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-1,3-티아졸-4-카르보니트릴

[1182] 4-[1-(2-플루오로-1-피롤리딘-3-일에틸)-1H-피롤-3-일]-7-[[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (단계 3으로부터 얻은 부분입체이성질체 2) (54 mg, 0.12 mmol) 및 5-브로모-1,3-티아졸-4-카르보니트릴 (29.5 mg, 0.156 mmol)의 혼합물에 1-부틸-3-메틸-1H-이미다졸-3-이움 테트라플루오로보레이트 (0.2 mL) 및 DIPEA (32.4 μL, 0.186 mmol)를 첨가하였다. 수득된 혼합물을 120 °C에서 3 h 동안 교반하고 그 후 주위 온도로 냉각했다. 반응 용액을 에틸 아세테이트로 희석하고 물로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 메탄올로 희석하고 분취 LCMS (C18 칼럼 (19x100 mm), 0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시킴)로 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다 (20 mg, 28%). 거울상이성질체를 키랄 HPLC (Chiral Technologies Chiralcel OD-H, 5 μ, 20 x 250mm, 20% EtOH/헥산, 12 mL/min)로 분리시켰다. 원하는 거울상이성질체 1 (첫 번째 용리)을 수집하였다(12.7 mg, 18%). LCMS (M+H)⁺: 538.2. 또 다른 거울상이성질체 2 (두 번째 용리)를 수집하였다 (6.2 mg, 9%). LCMS (M+H)⁺: 538.2

[1183] 단계 6. 5-(3-(2-플루오로-1-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-1,3-티아졸-4-카르보니트릴 (단일 거울상이성질체)

[1184] 원하는 거울상이성질체 1 (단계 5로부터 얻음)을 1:1 TFA/DCM으로 1 h 동안 처리하고, 다시 농축시키고, 0.2 mL EDA를 함유하는 메탄올 (1 mL)의 용액에서 30 min 동안 교반하였다. 생성물을 분취 LCMS (C18 칼럼 (19x100 mm), 0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시킴)를 통하여 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다. LCMS (M+H)⁺: 408.1.

[1185] 실시예 84. 4-((S)-3-((S)-1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-시아노에틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-5-카르보니트릴 트리플루오로아세테이트



[1186] 단계 1: (3S)-3-[(3S)-1-(5-아이오도피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[1187] (3S)-3-[(3S)-피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (60.0 mg, 0.1371 mmol; 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음)을 4-클로로-5-아이오도피리미딘 (WO 2008/079965; 48.35 mg, 0.2011 mmol) 및 DIPEA (36.0 TL, 0.2067 mmol)와 혼합시키고 NMP (0.40 mL)에 용해시켰다. 반응물을 130 °C에서 2 h 동안 가열하고 이 시점에서 LCMS 분석으로 주된 생성물을 확인하였다. 잔류물을 분취 LC에서 정제하여 생성물을 수득하였다. 이를 EtOAc와 포화 NaHCO₃ 사이에 분배하고 EtOAc 추출물을 염수로 세척하고, (MgSO₄) 상에서 건조하고, 진공에서 증류하여 휘발성분을 제거하고 다음 반응으로 옮겼다. MS (EI): 642 (M+H)

[1188] 단계 2: 4-((S)-3-((S)-2-시아노-1-(4-(7-((2-(트리메틸실일)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-5-카르보니트릴

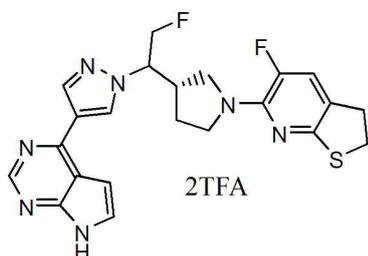
[1189] 1-목 둥근 바닥 플라스크에서 3-[1-(5-아이오도피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (32.0 mg, 0.0499 mmol)을 DMF (0.3 mL)에 용해시키고 아연 시안화물 (17.6 mg, 0.150 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 탈기체시키고, 테트라키스(트

리페닐포스핀)팔라듐(0) (11.5 mg, 0.00998 mmol)을 첨가하고 100 °C에서 4 h 동안 가열하고 이 시점에서 LCMS 분석으로 주 생성물이 있음을 확인하였다. 반응물을 여과하고 생성물을 분취 LC로 정제하였다. MS (EI): 541 (M+H)

[1191] 단계 3: 4-((S)-3-((S)-1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-시아노에틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-5-카르보닐릴 트리플루오로아세테이트

[1192] 단계 2로부터의 생성물을 실시예 1과 같이 탈보호하고(CH₂Cl₂/TFA; MeOH/NH₄OH), 생성물을 LC로 정제하였다 (실시예 5의 ACN/물/TFA 방법). MS (EI): 411 (M+H).

[1193] 실시예 85. 4-(1-(2-플루오로-1-[(3S)-1-(5-플루오로-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]에틸)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 비스(트리플루오로아세테이트)



[1194] 단계 1: 3-[(E)-2-에톡시비닐]-2,5,6-트리플루오로피리딘

[1195] 1-목 둥근 바닥 플라스크에서 3-클로로-2,5,6-트리플루오로피리딘 (Lancaster Synthesis Inc.로부터 구입; 1.0 g, 5.97 mmol)을 (2-에톡시에텐일)트리-n-부틸주석(Synthonix Corporation으로부터 구입; 2.01 g, 5.57 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0) (348.0 mg, 0.3012 mmol)이 있는 톨루엔 (6.7 mL)에 용해시키고 탈기 체시켰다. 반응물을 4 h 동안 가열하면서 환류시키고 그 후 TLC 분석으로 대부분의 출발 물질이 소모되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 3% EtOAc/헥산을 사용하여 크로마토그래피하여 일부 부틸주석 클로라이드로 오염된 3-[(E)-2-에톡시비닐]-2,5,6-트리플루오로피리딘을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.41 (m, 1H), 6.40 (dd, 1H), 5.35 (dd, 1H), 4.10 (q, 2H), 1.30 (t, 3H).

[1197] 단계 2: 1-에톡시-2-(2,5,6-트리플루오로피리딘-3-일)에탄올

[1198] THF (26.6 mL) 중의 단계 1로부터 얻은 3-[(E)-2-에톡시비닐]-2,5,6-트리플루오로피리딘 및 5.0 M의 물(17 mL, 83 mmol) 중의 HCl을 첨가하고 25 °C에서 20 h 동안 교반하고 이 시점에서 워크 업 샘플(EtOAc/NaHCO₃)의 TLC 분석으로 출발 물질이 없음을 확인하였다. 반응물을 NaHCO₃로 중화시키고 에테르와 물 사이에 분배하고 에테르 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 증류시켜 휘발성분을 제거하였다. NMR 분석으로 알데히드 피크가 없음을 확인하였고 에틸 헤미아세탈 1-에톡시-2-(2,5,6-트리플루오로피리딘-3-일)에탄올과 일치하였다. 생성물을 30% 에테르/헥산을 사용하는 실리카 겔상의 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 수득하였다(0.75 g, 2단계에 대하여 61%). HPLC 분석으로 하나의 피크를 확인하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.72 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.70-3.85 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.22 (m, 3H).

[1199] 단계 3: 2-(2,5,6-트리플루오로피리딘-3-일)에탄올

[1200] 10 mL 밀봉된 튜브에서 1-에톡시-2-(2,5,6-트리플루오로피리딘-3-일)에탄올 (250.0 mg, 1.130 mmol)을 THF (10.0 mL)에 용해시키고 1.0 M의 물 (5.0 mL, 5.0 mmol) 중의 HCl을 첨가하였다. 반응물을 75 °C에서 90 min 동안 가열하고 NaHCO₃로 중화시키고 에테르로 추출하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 건조하고 미정제물의 NMR 분

석으로 알데히드 하이드레이트 2-(2,5,6-트리플루오로피리딘-3-일)에탄-1,1-디올이 있음을 확인하였다.

[1201] 10 mL 밀봉된 튜브에서 미정제 2-(2,5,6-트리플루오로피리딘-3-일)에탄-1,1-디올 (138.0 mg, 0.7146 mmol)을 이소프로필 알코올 (6.0 mL)에 용해시키고 소듐 테트라하이드로보레이트 (16.22 mg, 0.4287 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 0 °C에서 2 h 동안 교반하고 NH₄Cl로 급냉시키고 에테르로 추출하였다. 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 2-(2,5,6-트리플루오로피리딘-3-일)에탄올을 수득하였다 (80 mg). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.90 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 2.80 (m, 2H).

[1202] 단계 4: S-[2-(2,5,6-트리플루오로피리딘-3-일)에틸] 에탄티오에이트

[1203] 1-목 둥근 바닥 플라스크에서 2-(2,5,6-트리플루오로피리딘-3-일)에탄올 (0.520 g, 2.94 mmol)을 트리페닐포스핀 (0.770 g, 2.94 mmol)이 있는 THF (13.0 mL)에 용해시켰다. 용액을 0 °C로 냉각시키고, 디이소프로필 아조 디카복실레이트 (0.578 mL, 2.94 mmol)를 첨가하고, 10 min 후에, 티오아세트산 (0.210 mL, 2.94 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0 °C에서 60 min 동안 교반하였다. TLC, LC 및 LCMS로 ~50%의 생성물 전환을 확인하였다. 반응물을 포화 NaHCO₃로 급냉시키고 EtOAc와 물 사이에 분배하고 EtOAc 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 증류시켜 휘발성분을 제거하였다. 반응물을 2% EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 소량의 불순물로 오염된 생성물을 수득하였다 (0.30g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.60 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.30 (s, 3H).

[1204] 단계 5: 5,6-디플루오로-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘

[1205] 1-목 둥근 바닥 플라스크에서 S-[2-(2,5,6-트리플루오로피리딘-3-일)에틸] 에탄티오에이트 (190.0 mg, 0.80773 mmol)를 THF (30.0 mL) 및 물 (30.0 mL)에 용해시키고 탈기체시켰다. 반응물에 1.0 M의 물 (7.0 mL) 중의 소듐 하이드록사이드를 첨가하고 25 °C에서 1 h 동안 교반하고 이 시점에서 LCMS 분석으로 주된 2-(2,5,6-트리플루오로피리딘-3-일)에탄티올을 확인하였다. 반응물을 2 일 동안 교반하고 이 시점에서 LCMS 분석으로 디숄파이드 및 일부 생성물을 확인하였다. 반응 혼합물을 에테르와 물 사이에 분배하고 에테르 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 증류시켜 휘발성분을 제거하였다. 그 후 이를 3% EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 생성물을 수득하였다 (13 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.29 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.25 (m, 2H).

[1206]

[1207] 단계 6: 4-(1-(2-플루오로-1-[(3S)-1-(5-플루오로-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]에틸)-1H-피라졸-4-일)-7-[[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

[1208] 4-(1-(2-플루오로-1-[(3S)-피롤리딘-3-일]에틸)-1H-피라졸-4-일)-7-[[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (실시예 70, 단계 7로부터 얻음; 31.58 mg, 0.073332 mmol)을 5,6-디플루오로-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘 (12.7 mg, 0.0733 mmol) 및 DIPEA (21.88 TL, 0.1256 mmol)와 혼합하고 NMP (0.24 mL)에 용해시켰다. 반응물을 130 °C에서 5 h 동안 가열하고 이 시점에서 LCMS 분석으로 일부 생성물이 존재함을 확인하였다. 생성물을 LC (실시예 5의 ACN/TFA/물 방법)로 정제하여 순수한 물질을 수득하였다. MS (EI): 584 (M+H).

[1209] 단계 7: 4-(1-(2-플루오로-1-[(3S)-1-(5-플루오로-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]에틸)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 비스(트리플루오로아세트레이트)

[1210] 4-(1-(2-플루오로-1-[(3S)-1-(5-플루오로-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]에틸)-1H-피라졸-4-일)-7-[[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 실시예 1과 같이 탈보호하고 (TFA/CH₂Cl₂; MeOH/NH₄OH), 탈보호된 화합물을 분취 LC에서 정제하여(실시예 5의 ACN/TFA 방법) 생성물을 수득하

티오아세트산 (0.241 mL, 3.37 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 30 min 동안 교반하고 메탄올 (4.0 mL) 중의 부트-3-인-1-일 메탄술포네이트 (0.50 g, 3.4 mmol)를 첨가하고 25 °C에서 하룻밤 교반하고 이 시점에서 TLC 분석으로 출발 물질 및 생성물을 확인하였다. 반응물을 증발하여 건조시키고 DMF (5.0 mL)를 첨가하고 25 °C에서 하룻밤 교반하고 이 시점에서 TLC 분석으로 출발 물질이 없음을 확인하였다. 반응 혼합물을 EtOAc와 물 사이에 분배시키고 EtOAc 추출물을 물, 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 증류시켜 휘발성분을 제거하였다. 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.01 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.02 (M, 1H).

[1220] 단계 2a: 2-클로로-5-플루오로-4-[(4-메톡시벤질)옥시]피리미딘

[1221] 1-목 둥근 바닥 플라스크에서 2,4-디클로로-5-플루오로피리미딘 (Frontier Scientific, Inc.사로부터 구입; 0.80 g, 4.8 mmol)을 소듐 하이드라이드 (미네랄 오일 중의 60%, 0.23 g, 5.7 mmol)와 혼합하고 건조시켰다. 반응물을 0 °C에서 냉각하고 THF (9.0 mL)를 첨가하고 후속하여 4-메톡시벤젠메탄올 (0.60 mL, 4.8 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 25 °C에서 하룻밤 교반하였다. 그 후 이를 EtOAc와 물 사이에 분배하고 EtOAc 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 증류시켜 휘발성분을 제거하였다. 잔류물을 5%EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔상에서 크로마토그래피하여 생성물을 수득하였다(1.2 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.20 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 6.91 (d, 2H), 5.42 (s, 2H), 3.80 (s, 3H)

[1222] 단계 3: 2-(부트-3-인-1-일티오)-5-플루오로피리미딘-4-올

[1223] 1-목 둥근 바닥 플라스크에서 S-부트-3-인-1-일 에탄티오에이트 (0.69 g, 5.4 mmol)를 2-클로로-5-플루오로-4-[(4-메톡시벤질)옥시]피리미딘 (1.4 g, 5.4 mmol)이 있는 DMF (4.0 mL)에 용해시키고 리튬 하이드록사이드 (0.259 g, 10.8 mmol) 및 물 (0.5 mL)을 첨가하고 60 °C에서 하룻밤 교반하고 이 시점에서 HPLC 분석 및 LCMS 분석을 탈벤질화된 생성물 및 출발 물질을 확인하였다. 반응을 많은 변화 없이 24 h 동안 지속하였다. 그 후 이를 EtOAc와 물 사이에 분배하고 EtOAc 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 증류시켜 휘발성분을 제거하였다. 유기 추출물은 어떠한 생성물을 함유하지 않았다. 물 층을 증발시켜 건조하고 메탄올로 세척하고 여과하였다. 메탄올 세척액을 증발시키고 용리액으로 1:1 EtOAc/헥산 및 EtOAc를 사용하여 크로마토그래피하여 생성물 2-(부트-3-인-1-일티오)-5-플루오로피리미딘-4-올을 수득하였다 (0.2 g). ¹H NMR (300 MHz, DMSO D₆): δ 7.90 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.35 (m, 1H).

[1224] 단계 4: 5-플루오로-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-올

[1225] 10 mL 밀봉된 튜브에서 2-(부트-3-인-1-일티오)-5-플루오로피리미딘-4-올 (185 mg, 0.931 mmol)을 NMP (1.0 mL)에 용해시키고 200 °C에서 3 h 동안 가열하고 이 시점에서 LCMS 분석으로 주된 생성물을 확인하였다. 반응 혼합물을 분취 LC로 정제하여 5-플루오로-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-올을 수득하였다 (81 mg). LCMS: 172(M+1). ¹H NMR (300 MHz, DMSO D₆): δ 7.36 (d, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.16 (m, 2H).

[1226] 단계 5: 5-플루오로-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일 트리플루오로메탄술포네이트

[1227] 5-플루오로-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-올 (40.0 mg, 0.234 mmol)을 DCM (1.72 mL)에 용해시키고 트리에틸아민 (48.85 TL, 0.3505 mmol)을 첨가하고, 용액을 0 °C로 냉각하고 N-페닐비스(트리플루오로메탄-술포이미드) (0.1043 g, 0.2921 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 25 °C에서 48 h 동안 교반하고, 이 시점에서 LCMS 분석으로 출발 물질의 부존재를 확인하였다. 반응물을 20% EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 소량의 시약으로 오염된 생성물 5-플루오로-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일 트리플루오로메탄술포네이트를 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.30 (m, 2H).

[1228] 단계 6: (3S)-3-[(3S)-1-(5-플루오로-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

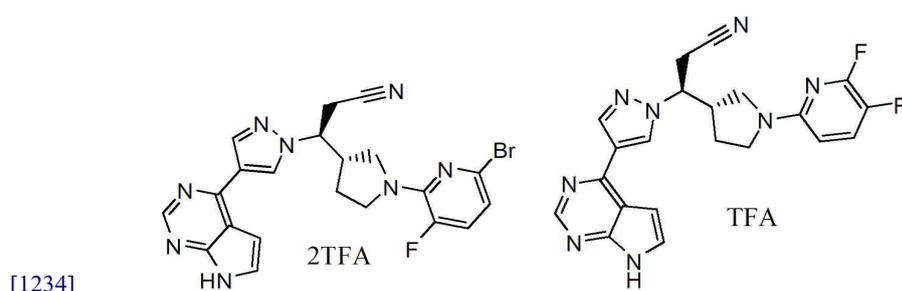
[1229] 10 mL 밀봉된 튜브에서 (3S)-3-[(3S)-피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (0.08246 g, 0.1884 mmol; 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음)을 5-플루오로-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일 트리플루오로메탄술포네이트 (0.067 g, 0.22 mmol)와 DIPEA (21.88 TL, 0.1256 mmol)가 있는 NMP (0.24 mL)에서 혼합하고 130 °C에서 2 h 동안 가열하고 이 시점에서 LCMS 분석으로 대부분의 생성물을 확인하였다. 생성물을 LC (실시예 5의 ACN/TFA/물 방법)로 정제하여 (3S)-3-[(3S)-1-(5-플루오로-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴을 수득하였다. MS(EI):591(M+1)

[1230] 단계 7: (3S)-3-[(3S)-1-(5-플루오로-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 비스(트리플루오로아세트)이트

[1231] (3S)-3-[(3S)-1-(5-플루오로-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴을 실시예 1과 같이 탈보호하고 (TFA/CH₂Cl₂; MeOH/NH₄OH), 탈보호된 화합물을 분취 LC (실시예 5의 ACN/TFA/물 방법) 상에서 정제하여 생성물 (3S)-3-[(3S)-1-(5-플루오로-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 비스(트리플루오로아세트)이트를 수득하였다. 질량 분석 (EI): 461(M+1). ¹H NMR(400 MHz CD₃OD): δ 9.00 (s, 1H), 8.90 (m, 1H), 8.55 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 4.85 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.40-3.60 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 4H), 3.10 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 1.80 (m, 2H).

[1232] 실시예 88. (3S)-3-[(3S)-1-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 비스(트리플루오로아세트)이트 및

[1233] 실시예 89. (3S)-3-[(3S)-1-(5,6-디플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세트)이트



[1235] 단계 1: 2,3-디플루오로-6-하이드라지노피리딘

[1236] 1-목 둥근 바닥 플라스크에서 2,3,6-트리플루오로피리딘 (Alfa Aesar사로부터 구입; 0.40 mL, 4.5 mmol)을 THF (5.0 mL)에 용해시키고 하이드라진 하이드레이트 (0.44 mL, 9.012 mmol)를 첨가하고 25 °C에서 하룻밤 교반하고 2 h 동안 가열하여 환류시켰다. 반응 혼합물을 증발시켜 건조하여 2,3-디플루오로-6-하이드라지노피리딘을 산출하고 이를 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

[1237] 단계 2: 6-브로모-2,3-디플루오로피리딘

[1238] 1-목 둥근 바닥 플라스크에서 2,3-디플루오로-6-하이드라지노피리딘 (0.65 g, 4.5 mmol)을 클로로포름 (5.0 mL)에 현탁시키고 브롬 (0.46 mL, 9.0 mmol)을 한 방울씩 첨가하였다. 반응물을 산성 트랩과 함께 3h 동안 가열

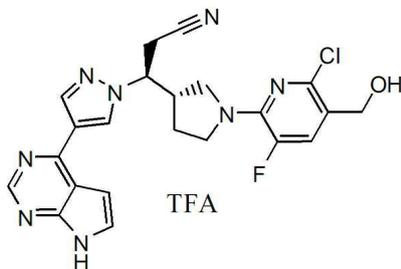
하여 환류시키고 NaHSO₃로 급냉시키고 NaHCO₃로 중화시켰다. 그 후 이를 에테르와 물 사이에 분배하고 에테르 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 증류시켜 휘발성분을 제거하였다. 미정제 혼합물의 NMR 분석으로 6-브로모-2,3-디플루오로피리딘과 2,3-디브로모-5,6-디플루오로피리딘의 2:1 혼합물의 구성을 확인하였다. 반응 혼합물을 5% 에테르/헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 생성물을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (m, 1H), 6.90 (m, 1H).

[1239] 단계 3: (3S)-3-[(3S)-1-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트 및

[1240] (3S)-3-[(3S)-1-(5,6-디플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트

[1241] (3S)-3-[(3S)-피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (100.0 mg, 0.22851 mmol; 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음)을 6-브로모-2,3-디플루오로피리딘 (53.2 mg, 0.27421 mmol) 및 DIPEA (50.0 TL, 0.2870 mmol)와 혼합하고 NMP (0.62 mL)에 용해시켰다. 반응물을 130 °C에서 2 h 동안 유지하고 이 시점에서 LCMS 분석으로 주된 두 생성물 (3S)-3-[(3S)-1-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴을 확인하였다. 반응 혼합물을 분취 LC (실시예 5의 ACN/TFA/물 방법)로 정제하여 두 화합물을 수득하고: (3S)-3-[(3S)-1-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 및 (3S)-3-[(3S)-1-(5,6-디플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴, 이를 실시예 1과 같이 탈보호하고(TFA/CH₂Cl₂; MeOH/NH₄OH), 탈보호된 화합물을 분취 LC (실시예 5의 ACN/TFA 방법)에서 정제하여 (3S)-3-[(3S)-1-(5,6-디플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴을 TFA 염으로 수득하였다 {m/z: 421 (M+1)}. ¹H NMR(400 MHz CD₃OD): δ 8.95 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.04 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 1.80 (m, 2H)} 및 (3S)-3-[(3S)-1-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴, 비스TFA 염으로서. {m/z: 482, 484 (M+1)}. ¹H NMR(400 MHz CD₃OD): δ 9.00 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.39 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.20-3.50 (m, 5H), 3.04 (m, 1H), 1.85 (m, 2H)}.

[1242] 실시예 90. (3S)-3-[(3S)-1-[6-클로로-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)피리딘-2-일]피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트



[1243] 단계 1: (2,6-디클로로-5-플루오로피리딘-3-일)메탄올

[1245] THF (10.0 mL) 중의 2,6-디클로로-5-플루오로니코틴산 (Aldrich로부터 구입; 0.50 g, 2.4 mmol)의 용액을 0 °C로 냉각하고 1.0 M의 THF (2.8 mL) 중의 보란을 천천히 첨가하고, 반응물을 25 °C까지 가온하고 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물의 LCMS 분석으로 출발 물질이 존재함을 확인하였고 1.0 M의 THF (1.50 mL) 중의 보란을 첨가하고 25 °C에서 하룻밤 교반하고 이 시점에서 LCMS 분석으로 주된 생성물을 확인하였다. 반응물을 물 및 1 N

HCl로 급냉하고 EtOAc와 물 사이에 분배하고 EtOAc 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 증류하여 휘발성분을 제거하여 (2,6-디클로로-5-플루오로피리딘-3-일)메탄올을 수득하였다. 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다. m/z 197 (M+1)

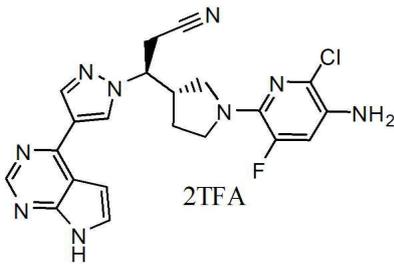
[1246] 단계 2: (3S)-3-((3S)-1-[6-클로로-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)피리딘-2-일]피롤리딘-3-일)-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[1247] (3S)-3-[(3S)-피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (52.0 mg, 0.1188 mmol; 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음)을 (2,6-디클로로-5-플루오로피리딘-3-일)메탄올 (62.0 mg, 0.316 mmol) 및 DIPEA (25.0 TL, 0.1435 mmol)와 혼합하고 NMP (0.31 mL)에 용해시켰다. 반응물을 130 °C에서 2 h 동안 가열하고 이 시점에서 LCMS 분석으로 일부 생성물을 확인하였다. 이를 LC (실시예 5의 ACN/TFA/물 방법)로 정제하여 생성물 (3S)-3-((3S)-1-[6-클로로-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)피리딘-2-일]피롤리딘-3-일)-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴을 수득하였다.

[1248] 단계 3: (3S)-3-((3S)-1-[6-클로로-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)피리딘-2-일]피롤리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세트레이트

[1249] (3S)-3-((3S)-1-[6-클로로-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)피리딘-2-일]피롤리딘-3-일)-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴을 실시예 1과 같이 탈보호하고(TFA/CH₂Cl₂; MeOH/NH₄OH), 탈보호된 화합물을 분취 LC (실시예 5의 ACN/TFA 방법)에서 정제하여 (3S)-3-((3S)-1-[6-클로로-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)피리딘-2-일]피롤리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세트레이트를 수득하였다. MS(EI): 466(M+1). ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD): δ 8.95 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.90-4.00 (m, 7H), 1.80 (m, 2H)

[1250] 실시예 91. (S)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-((S)-1-(5-아미노-6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일)프로판니트릴 비스(트리플루오로아세트레이트)



[1251] 단계 1: 2-클로로-6-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-5-플루오로니코틴산 트리플루오로아세트레이트

[1253] (3S)-3-[(3S)-피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (250.0 mg, 0.57128 mmol; 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음)을 2,6-디클로로-5-플루오로니코틴산 (167.95 mg, 0.79979 mmol) 및 DIPEA (125.0 TL, 0.7176 mmol)와 혼합하고 NMP (1.5 mL)에 용해시켰다. 반응물을 130 °C에서 3 h 동안 가열하고 이 시점에서 LCMS 분석으로 ~5:1 위치이성질체 혼합물로서 대부분의 생성물을 확인하였다. 실시예 5와 같이 분취 LC로 정제하여 생성물 2-클로로-6-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-5-플루오로니코틴산 트리플루오로아세트레이트를 수득하였다 (248 mg).

[1254] 단계 2: (3S)-3-[(3S)-1-(5-아미노-6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-([2-(트리메틸실

일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

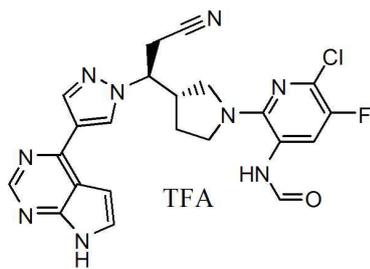
[1255] 1-목 둥근 바닥 플라스크에서 2-클로로-6-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-5-플루오로니코틴산 (50.0 mg, 0.08181 mmol)을 THF (1.0 mL)에 용해시키고 트리에틸아민 (30.0 TL, 0.2152 mmol)을 첨가하고, 후속하여 디페닐포스폰익 아지드 (19.39 TL, 0.090 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 25 °C에서 3 h 동안 교반하고 이 시점에서 LCMS 분석으로 주로 이소시아네이트 중간체를 확인하였다: (3S)-3-[(3S)-1-(6-클로로-3-플루오로-5-이소시아네이트피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴. 반응 혼합물에 물 (150.0 TL, 8.3263 mmol)을 첨가하고 2 h 동안 가열하여 환원시키고 이 시점에서 LCMS 분석으로 주로 아민 (3S)-3-[(3S)-1-(5-아미노-6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴을 확인하였다. 생성물을 분취 LC (실시에 5의 ACN/TFA/물 방법)로 정제하고 탈보호 단계로 옮겼다. MS(EI): 582 (M+1)

[1256] 단계 3: 3-[(3S)-1-(5-아미노-6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 비스(트리플루오로아세테이트).

[1257] (3S)-3-[(3S)-1-(5-아미노-6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴을 실시에 1과 같이 탈보호하고 (TFA/CH₂Cl₂; MeOH/NH₄OH), 탈보호된 화합물을 분취 LC (실시에 5의 ACN/TFA 방법) 상에서 정제하여 생성물 3-[(3S)-1-(5-아미노-6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 비스(트리플루오로아세테이트)를 수득하였다. MS(EI): 452 (M+1). ¹H NMR(300 MHz CD₃OD): δ 9.00 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.20-3.50 (m, 5H), 3.00 (m, 1H), 1.85 (m, 2H).

[1258] 이성질체 아민 (3S)-3-[(3S)-1-(3-아미노-6-클로로-5-플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 비스(트리플루오로아세테이트)을 또한 분리시켰다. MS(EI): 452 (M+1).

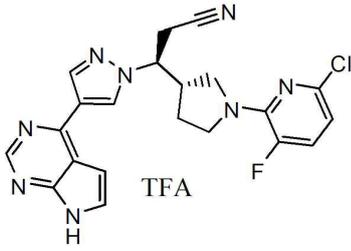
[1259] 실시에 92. N-(2-((S)-3-((S)-1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-시아노에틸)피롤리딘-1-일)-6-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)포름아마이드 트리플루오로아세테이트



[1260] 1-목 둥근 바닥 플라스크에서 2-클로로-6-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-5-플루오로니코틴산 (실시에 91, 단계 1로부터 얻음; 200.0 mg, 0.32726 mmol)을 THF (4.5 mL)에 용해시키고 트리에틸아민 (120.0 TL, 0.8610 mmol)을 첨가하고, 후속하여 디페닐포스폰익 아지드 (77.58 TL, 0.36 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 25 °C에서 3 h 동안 교반하고 이 시점에서 LCMS 분석으로 주로 이소시아네이트 중간체를 확인하였다.

[1262] 반응물을 수소 대기 하에서 (1 atm) 30 min 동안 수소화시켰다. 이 시점에서 LCMS 분석으로 주로 포름아마이드 및 부산물로 일부 탈염소화물을 확인하였다. 이를 LC (실시에 5의 ACN/TFA/물 방법)로 정제하고 실시에 1과 같이 탈보호하고, 분취 LC (실시에 5의 ACN/TFA/물 방법)로 정제하여 두 아마이드 위치이성질체를 수득하였다.

[1263] N-[2-클로로-6-((3S)-3-((2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-5-플루오로피리딘-3-일)포름아마이드 트리플루오로아세테이트 MS(EI): 481 (M+1), ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD): δ



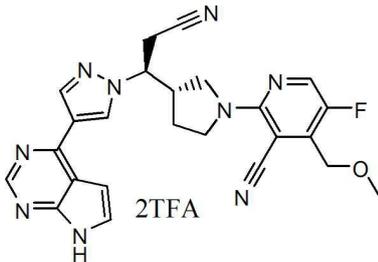
[1272]

[1273]

1-목 둥근 바닥 플라스크에서 (3S)-3-[(3S)-1-(5-아미노-6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 비스(트리플루오로아세트산) (실시예 91; 60.02 mg, 0.08621 mmol)를 THF (2.0 mL)에 용해시키고 tert-부틸 나이트라이트 (15.0 mL, 0.1135 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 3 h 동안 가열하여 환류시키고 이 시점에서 LCMS 분석으로 (3S)-3-[(3S)-1-(6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 생성물을 확인하고 출발물질이 없음을 확인하였다. 생성물을 분취 LC (실시예 5의 ACN/TFA/물 방법)로 정제하고 실시예 1과 같이 탈보호하고, 실시예 5와 같이 정제하여 (3S)-3-[(3S)-1-(6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세트산을 수득하였다. MS(EI): 437 (M+1).

[1274]

실시예 95. 2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-5-플루오로-4-(메톡시메틸)니코티노니트릴 비스(트리플루오로아세트산)



[1275]

[1276]

단계 1: 2,3-디브로모-5-플루오로-4-(메톡시메틸)피리딘

[1277]

1-목 둥근 바닥 플라스크에서 N,N-디이소프로필아민 (0.09898 mL, 0.7062 mmol)을 THF (2.14 mL)에 용해시키고 -78 °C에서 냉각하였다. 반응물에 1.6 M의 핵산 (0.3825 mL, 0.6120 mmol) 중의 n-부틸 리튬을 첨가하고 -78 °C에서 30 min 동안 교반하고 THF (2.0 mL) 중의 2,3-디브로모-5-플루오로피리딘 (Matrix Scientific로부터 구입; 120.0 mg, 0.4708 mmol)의 용액을 첨가하고 -78 °C에서 2 h 동안 교반하고 브로모메틸 메틸 에테르 (0.079 mL, 0.96 mmol)를 첨가하고 -78 °C에서 1 h 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH₄Cl로 급냉하고 EtOAc와 물 사이에 분배하고 EtOAc 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 증류시켜 휘발성분을 제거하였다. NMR 분석으로 주된 생성물 2,3-디브로모-5-플루오로-4-(메톡시메틸)피리딘을 확인하였다. 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.24 (s, 1H), 4.65 (d, 2H), 3.02 (s, 3H).

[1278]

단계 2: (3S)-3-((3S)-1-[3-브로모-5-플루오로-4-(메톡시메틸)피리딘-2-일]피롤리딘-3-일)-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[1279]

(3S)-3-[(3S)-피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (80.0 mg, 0.1828 mmol; 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음)을 2,3-디브로모-5-플루오로-4-(메톡시메틸)피리딘 (100.0 mg, 0.3345 mmol) 및 DIPEA (60.0 mL, 0.3445 mmol)와 혼합하고 NMP (0.40 mL)에 용해시켰다. 반응물을 130 °C에서 3 h 동안 가열하였다. 잔류물을 분취 LC (실시예 5의 ACN/TFA/물 방법)로 정제하여 생성물 (3S)-3-((3S)-1-[3-브로모-5-플루오로-4-(메톡시메틸)피리딘-2-일]피롤리딘-3-일)-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴을 수득하였다. 이를 증발시키고 EtOAc와 포화 NaHCO₃ 사이에 분배하고 EtOAc 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고

(MgSO₄), 진공에서 증류하여 휘발성분을 제거하였다(33 mg). LCMS(EI): 656 (M+1).

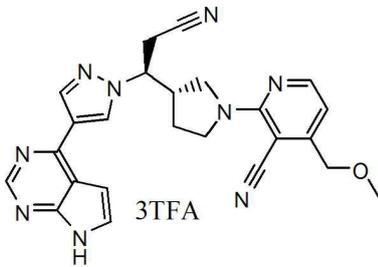
[1280] 단계 3: 2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-5-플루오로-4-(메톡시메틸)니코티노니트릴

[1281] 1-목 둥근 바닥 플라스크에서 (3S)-3-((3S)-1-[3-브로모-5-플루오로-4-(메톡시메틸)피리딘-2-일]피롤리딘-3-일)-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (33.0 mg, 0.0503 mmol)을 NMP (0.4 mL)에 용해시키고 아연 시안화물 (17.7 mg, 0.151 mmol) 및 아연 분말 (9.87 mg, 0.151 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 탈기체화하고 비스(트리-t-부틸포스핀)팔라듐(12.9 mg, 0.0252 mmol)을 첨가하고, 탈기체화하고 130 °C에서 100 min 동안 가열하였다. 이 시점에서 LCMS 분석으로 주로 생성물로 구성됨을 확인하였다. 반응물을 여과하고 생성물을 분취 LC (실시에 5의 ACN/TFA/물 방법)로 정제하여 2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-5-플루오로-4-(메톡시메틸)니코티노니트릴을 수득하였다. MS(EI): 602 (M+1).

[1282] 단계 3: 2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-5-플루오로-4-(메톡시메틸)니코티노니트릴 비스(트리플루오로아세테이트)

[1283] 2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-5-플루오로-4-(메톡시메틸)니코티노니트릴을 실시에 1과 같이 탈보호하였다. 탈보호된 생성물을 LC (실시에 5의 ACN/TFA/물 방법)로 정제하여 표제 생성물을 수득하였다. MS(EI): 472 (M+1). ¹H NMR(400 MHz CD₃OD): δ 8.95 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.00-3.40 (m, 5H)

[1284] 실시에 96. 2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-4-(메톡시메틸)니코티노니트릴 tris(트리플루오로아세테이트)



[1285] 단계 1: 2,3-디브로모-4-(메톡시메틸)피리딘

[1287] 1-목 둥근 바닥 플라스크에서 N,N-디이소프로필아민 (3.550 mL, 25.33 mmol)을 THF (60.0 mL)에 용해시키고 -78 °C에서 냉각하고 1.6 M의 헥산 (14.51 mL, 23.22 mmol) 중의 n-부틸 리튬을 첨가하고 30 min 동안 교반하였다. 반응물에 THF (33 mL) 중의 2,3-디브로모피리딘 (5.0 g, 21.1 mmol)을 첨가하고 -78 °C에서 1 h 동안 교반하고 브로모메틸 메틸 에테르 (1.895 mL, 23.22 mmol)를 첨가하고 30 min 동안 -78 °C에서 교반하였다. LCMS 분석으로 2,3-디브로모-4-(메톡시메틸)피리딘 및 2,4-디브로모-3-(메톡시메틸)피리딘의 ~3:1 혼합물을 확인하였다. 반응물을 포화 NH₄Cl로 급냉시키고 EtOAc와 물 사이에 분배하고 EtOAc 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 증류시켜 휘발성분을 제거하였다. 잔류물을 5% EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 생성물 2,3-디브로모-4-(메톡시메틸)피리딘을 수득하였다. MS: 282 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.36 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.50 (s, 3H).

[1288] 단계 2: (3S)-3-((3S)-1-[3-브로모-4-(메톡시메틸)피리딘-2-일]피롤리딘-3-일)-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에

톡시)메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[1289] (3S)-3-[(3S)-피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (600.0 mg, 1.371 mmol; 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음)을 2,3-디브로모-4-(메톡시메틸)피리딘 (610.0 mg, 2.17 mmol) 및 DIPEA (235 TL, 1.35 mmol)와 혼합하고 NMP (1.6 mL)에 용해시켰다. 반응물을 140 °C에서 3 h 동안 가열하고 이 시점에서 LCMS 분석으로 주된 생성물을 확인하였다. 잔류물을 크로마토그래피로 정제하여 생성물 (3S)-3-[(3S)-1-[3-브로모-4-(메톡시메틸)피리딘-2-일]피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴을 수득하였다. (391 mg). MS(EI): 637, 639 (M+1).

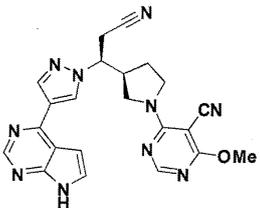
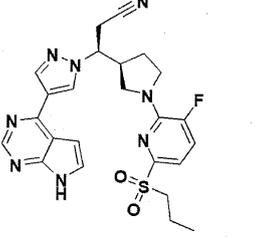
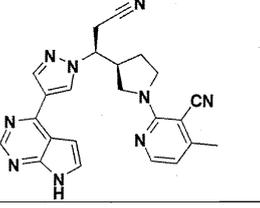
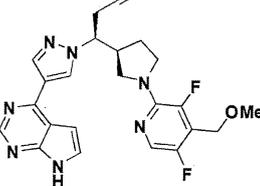
[1290] 단계 3: 2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-4-(메톡시메틸)니코티노니트릴

[1291] 1-목 둥근 바닥 플라스크에서 (3S)-3-[(3S)-1-[3-브로모-4-(메톡시메틸)피리딘-2-일]피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (390.0 mg, 0.6116 mmol)을 NMP (4.0 mL)에 용해시키고 아연 시안화물 (215 mg, 1.83 mmol) 및 아연 분말 (120 mg, 1.83 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 탈기체화하고 비스(트리-*t*-부틸포스핀)팔라듐(50.0 mg, 0.09784 mmol)을 첨가하고 130 °C에서 100 min 동안 가열하고, 이 시점에서 LCMS 분석으로 주로 출발 물질과 일부 생성물이 ~3:1 비율임을 확인하였다. 반응물에 비스(트리-*t*-부틸포스핀)팔라듐(80.0 mg, 0.156 mmol)을 첨가하고 130 °C에서 100 min 동안 가열하였다. 이 시점에서 LCMS 분석으로 주로 생성물을 확인하였고 혼합물을 여과하고 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 수득하였다 (190 mg). MS(EI): 584 (M+1)

[1292] 단계 4: 2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-4-(메톡시메틸)니코티노니트릴 tris(트리플루오로아세테이트)

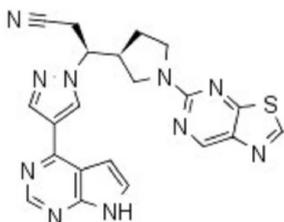
[1293] 1-목 둥근 바닥 플라스크에서 2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-4-(메톡시메틸)니코티노니트릴 (0.380 g, 0.651 mmol)를 DCM (2.0 mL)에 용해시키고 TFA (1.0 mL, 13.0 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 25 °C에서 2 h 동안 교반하고 이 시점에서 LCMS 분석으로 ~3:1의 생성물과 출발 물질을 확인하였다. 그 후 추가량의 TFA (1.0 mL, 13.0 mmol)를 첨가하고 1 h 동안 교반하고 이 시점에서 LCMS 분석으로 단지 생성물만을 확인하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 건조하고 메탄올 (4.0 mL)에 용해시키고 16 M의 물 (1.0 mL, 16.4 mmol) 중의 암모니아를 첨가하고 25 °C에서 1 h 동안 교반하고 이 시점에서 LCMS 분석으로 주로 생성물을 확인하였다. 반응 혼합물을 증발시키고 실시예 5와 같이 분취 LCMS로 정제하여 생성물을 수득하였다. MS(EI): 454 (M+1). ¹H NMR(400 MHz CD₃OD): δ 9.00 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 1.86 (m, 2H).

[1294] 아래 표의 실시예는 앞선 실시예 84-96에 대한 것과 유사한 과정으로 제조하였다.

실시예	구조	명칭	M+H
98		4-((S)-3-((S)-1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-시아노에틸)피롤리딘-1-일)-6-메톡시피리미딘-5-카르보니트릴 트리플루오로아세테이트	441
99		(S)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-((S)-1-(6-(에틸술폰닐)-3-플루오로피롤리딘-2-일)피롤리딘-3-일)프로판니트릴 트리플루오로아세테이트	509
100		2-((S)-3-((S)-1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-시아노에틸)피롤리딘-1-일)-4-메틸니코티노니트릴 트리플루오로아세테이트	424
101		(3S)-3-((3S)-1-[3,5-디플루오로-4-(메톡시메틸)피리딘-2-일]피롤리딘-3-yl)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트	465

[1295]

[1296] 실시예 102. (3S)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-3-[(3S)-1-[1,3]티아졸로[5,4-d]피리미딘-5-일피롤리딘-3-일]프로판니트릴 비스 (트리플루오로아세테이트)



[1297]

[1298] 단계 1. 5-아미노-2-클로로피리미딘-4-티올

[1299] 소듐 하이드로젠 술파이드 (1.0 g, 18 mmol)를 에탄올 (40 mL) 중의 2,4-디클로로피리미딘-5-아민 (1 g, 6 mmol)의 용액에 N₂ 하에서 첨가하였다. 60 °C에서 2 h 동안 교반하였다. LCMS으로 대부분 반응이 완결되었음을 확인하였고, 예상된 생성물을 확인하였고(M+H: 162), 또한 일부 디술파이드를 확인하였다(M+H: 321). 반응 혼합물을 증발시키고, 물 (25mL)을 첨가하고 후속하여 아세트산 (5 mL, 90 mmol)을 첨가하여 pH 3으로 조절하였다. 혼합물을 2 일 동안 교반하고, 여과하고, 물로 세척하고, 공기 건조하고, 그 후 고 진공에서 건조시켰다. 분리된 생성물(0.6g, 60% 수득률)을 아마 일부 황을 함유한다. C₄H₅C1N₃S(M+H)⁺에 대한 LCMS 계산치: m/z = 161.989.

[1300] 단계 2. 5-클로로[1,3]티아졸로[5,4-d]피리미딘

[1301] 5-아미노-2-클로로피리미딘-4-티올 (0.3 g, 2 mmol)을 에틸 오르토포메이트 (3 mL, 20 mmol)에서 2 h 동안 21

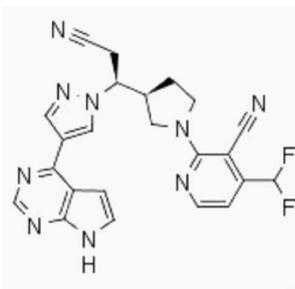
℃에서 교반하였다. LCMS로 거의 완결되었음을 확인하였다(매우 약한 M+H 172). 반응 혼합물을 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 ACN로 추출하고 여과하고 황 등을 제거하였다. 생성물을 Waters Fraction-Lynx instrument 및 30mm x 100mm Xbridge C18 칼럼을 사용하는 분취 HPLC로 분리시켰다; 25% CH₃OH-H₂O (0.1%TFA), 0.6 min; 45%까지 6 min 구배; 60 mL/min; 검출기를 220 nm에 설정; 보류 시간 3.7 min. 수집된 분취물을 증발시켜 건조하여 노란색 고체를 5% 수득률로 수득하였다. HPLC로 생성물 UV_{max} 220 nm를 확인하였다. C₅H₃C₁N₃S(M+H)⁺에 대한 LCMS 계산치: m/z = 171.974.

[1302] 단계 3. (3S)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-3-[(3S)-1-[1,3]티아졸로[5,4-d]피리미딘-5-일피롤리딘-3-일]프로판니트릴 비스 (트리플루오로아세테이트)

[1303] (3S)-3-[(3S)-피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-[[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (38 mg, 0.087 mmol; 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음)을 NMP (0.41 mL) 및 4-메틸모르폴린(24 μL, 0.22 mmol)에 용해시켰다. 5-클로로[1,3]티아졸로[5,4-d]피리미딘 (15 mg, 0.087 mmol)를 첨가하였다. 120 °C에서 마이크로웨이브 반응기 내에서 10 min 동안 교반하였다. LCMS으로 예상된 중간체로 거의 반응이 완결되었음을 확인하였다 (M+H, 573). 생성물을 Waters Fraction-Lynx instrument 및 30mm x 100mm Sunfire C18 칼럼을 사용하는 분취 HPLC/MS로 분리시켰다; 30% ACN-H₂O (0.1%TFA), 2.0min; 60%까지 10 min 구배; 60mL/min; 보류 시간 10.9 min. 생성물 분취물을 동결 건조하여 20mg을 수득하였다 (TFA 염).

[1304] 탈보호: 상기 잔류물을 CH₂Cl₂ (0.4mL)에 21 °C에서 용해시키고, TFA (0.34 mL, 4.4 mmol)를 첨가하고 1.2 h 동안 교반하였다. 용액을 농축시켜 TFA를 제거하였다. 잔류물을 아세트니트릴 (0.8 mL)에 용해시키고 15.0 M의 물 (0.20 mL, 2.9 mmol) 중의 수산화암모늄을 첨가하였다. 용액을 21 °C에서 3 h 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 생성물을 Waters Fraction-Lynx instrument 및 19 mm x 100 mm Sunfire C18 칼럼을 사용하는 분취 HPLC/MS로 분리시켰다; 9% ACN-H₂O (0.1%TFA), 2.5min; 35%까지 10 min 구배; 30 mL/min; 보류 시간 11.8 min. 수집된 분취물을 동결-건조시켜 백색 고체를 수득하였다 (11 mg; 예상된 비스-TFA 염). HPLC가 UV_{max} 228, 268, 288, 및 330nm를 나타냈다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆): δ 12.5 (s, 1H); 8.98 (s, 1H); 8.95 (s, 2H); 8.77 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 7.72 (s, 1H); 7.08 (s, 1H); 4.84 (m, 1H); 3.86 (m, 1H); 3.61 (m, 1H); 3.35 (m, 4H); 2.88 (m, 1H); 1.64 (m, 2H); C₂₁H₁₉N₁₀S(M+H)⁺에 대한 LCMS 계산치: m/z = 443.151; 실측치 443.

[1305] 실시예 103. 2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-4-(디플루오로메틸)니코티노니트릴 비스 (트리플루오로아세테이트)



[1306] 단계 1. 2,3-디클로로-4-(디플루오로메틸)피리딘

[1308] 2,3-디클로로이소니코틴알데히드 (146 mg, 0.830 mmol)를 2-메톡시-N-(2-메톡시에틸)-N-(트리플루오로-λ(4)-술티안일)에탄아민 (Aldrich; 0.30 mL, 1.6 mmol) 내에서 21 °C에서 교반하였다. 에탄올 (10 μL, 0.2 mmol)을 첨가하여 HF 촉매를 가하였다. 1.5 h 경과 후, LCMS으로 생성물로의 깨끗한 전환을 확인하였다(이온화 안함). 반응물을 5% NaHCO₃ 용액에 붓고 후속하여 EtOAc로 추출하였다. EtOAc 층을 5% 시트르산으로 흔들어서 비스(메톡시에틸)아민을 제거하였다. 유기 추출물을 증발시켜 건조하여 130 mg 오일을 수득하였으며, 이를 천천히 결정화하였다. 생성물은 충분히 깨끗하여 추가 정제 없이 사용하였다. HPLC는 UV_{max} 216 & 280 nm를 나타냈다. FMR은

CHF₂ 에 대하여 -118.9 ppm에서 이중선(doublet)을 나타냈다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.46 (d, J = 4.9 Hz, 1H); 7.53 (d, J = 4.9 Hz, 1H); 6.90 (t, J = 53.8 Hz, 1H); C₆H₄Cl₂F₂N(M+H)⁺에 대한 LCMS 계산치: m/z = 197.969.

[1309] 단계 2.
(3S)-3-((3S)-1-[3-클로로-4-(디플루오로메틸)피리딘-2-일]피롤리딘-3-일)-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[1310] 바이알에 (3S)-3-[(3S)-피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (68 mg, 0.16 mmol; 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음), NMP (0.75 mL); 4-메틸모르폴린(34 μL, 0.31 mmol), 및 2,3-디클로로-4-(디플루오로메틸)피리딘 (46 mg, 0.23 mmol)을 넣었다. 150 °C에서 15min 동안 마이크로웨이브 반응기에서 교반하였다. LCMS & HPLC는 80% 반응, 생성물로 약 60% 전환을 나타냈다(M+H 599). 생성물을 Waters Fraction-Lynx instrument 및 30mm x 100mm Xbridge C18 칼럼을 사용하는 분취 HPLC로 분리시켰다; 67% CH₃OH-H₂O (0.1%TFA), 0.5min; 그 후 85%까지 5 min 구배; 60mL/min; 검출기를 254 nm에 설정; 보류 시간 5.6 min. 수집된 용리액을 증발시켜 건조하여 40mg를 수득하였다 (36% 수득물; 아마도 TFA 염). HPLC가 UV_{max} 208, 226, 260, & 314 nm를 나타냈다. C₂₈H₃₄ClF₂N₈O₂Si(M+H)⁺에 대한 LCMS 계산치: m/z = 599.228.

[1311] 단계 3.
2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-4-(디플루오로메틸)니코티노니트릴 비스 (트리플루오로아세테이트)

[1312] (3S)-3-((3S)-1-[3-클로로-4-(디플루오로메틸)피리딘-2-일]피롤리딘-3-일)-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (34 mg, 0.057 mmol; 40mg TFA 염)을 NMP (1.0 mL) 내에서 교반하였다. 아연 시안화물 (21 mg, 0.18 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (14 mg, 0.012 mmol)을 첨가하고 용액에 질소를 통과시켰다(표면 바로 아래). 바이알을 밀봉했다. 용액을 180 °C에서 15min 동안 마이크로웨이브 반응기 내에서 가열하였다. LCMS가 약 50% 반응을 나타내고 M+H 590을 얻었다. 반응 혼합물을 MeOH로 희석하고 여과하였다. 생성물을 Waters Fraction-Lynx instrument 및 30mm x 100mm Sunfire C18 칼럼을 사용하는 분취 LCMS로 분리시켰다; 40%ACN-H₂O (0.1%TFA), 2.0min; 65%까지 10 min 구배; 60 mL/min; 검출기를 m/z 590 & 599에 설정; 보류 시간, 10.5 & 11.8 min. 수집된 분취물을 증발하여 건조시켰다.

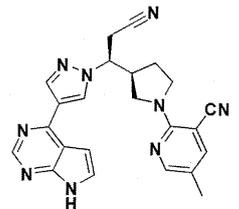
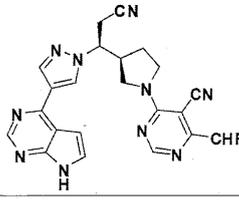
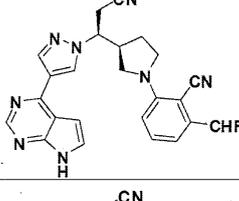
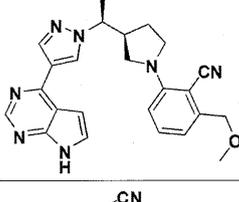
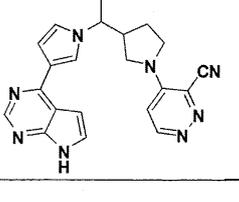
[1313] 탈보호: 상기 물질을 DCM (0.35 mL) 및 TFA (0.35 mL, 4.5 mmol)에 용해시키고 1.1 h 동안 교반했다. 용액을 농축시켜 TFA를 제거했다. 잔류물에 아세트니트릴 (0.8 mL) 및 15.0 M의 물 (0.21 mL, 3.2 mmol) 중의 수산화암모늄을 첨가했다. 반응물을 20 °C에서 2 h 동안 교반했다. LCMS가 반응이 완결되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 생성물을 Waters Fraction-Lynx instrument 및 30mm x 100mm Sunfire C18 칼럼을 사용하는 분취 HPLC/MS로 분리시켰다; 18% ACN-H₂O (0.1%TFA), 2.5 min; 44%까지 10 min 구배; 60 mL/min; 검출기를 m/z 460에 설정; 보류 시간 11.8 min. 생성물 분취물을 수집하고 동결-건조하여 6 mg 백색 고체를 수득하였다. HPLC: UV_{max} 220, 266, 292, and 330nm. FMR이 생성물이 디-TFA 염임을 나타냈고, 두 개의 회전이성질체로부터, CHF₂ (-116.8 ppm에서)에 대한 두 개의 이중선을 나타냈다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 12.5 (s, 1H); 8.98 (s, 1H); 8.81 (s, 1H); 8.52 (s, 1H); 8.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.13 (t, J = 53.8 Hz, 1H); 7.11 (s, 1H); 6.93 (d, J = 5.0 Hz, 1H); 4.90 (m, 1H); 3.95 (m, 1H); 3.81 (m, 1H); 3.66 (m, 2H); 3.35 (m, 2H); 2.90 (m, 1H); 1.72 (m, 2H); C₂₃H₂₀F₂N₉(M+H)⁺에 대한 LCMS 계산치: m/z = 460.181; 실측치 460.

[1314] 실시예 104-116.

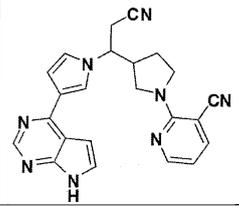
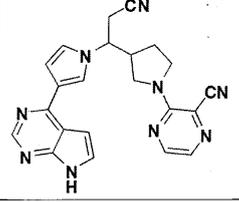
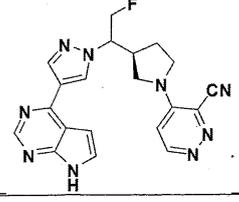
[1315] 아래 표의 실시예는 앞선 실시예 47-50를 제조하기 위한 것과 유사한 과정에 의해 제조하였다.

실시예	구조	명칭	M+H
104		(S)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-((S)-1-(5-플루오로-2-메틸피리딘-4-일)피롤리딘-3-일)프로판니트릴 트리플루오로아세테이트 염	434
105		(S)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-((S)-1-(3-아미노-6-클로로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일)프로판니트릴 트리플루오로아세테이트 염	434
106		4-((S)-3-((S)-1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-시아노에틸)피롤리딘-1-일)피리다진-3-카르보니트릴 트리플루오로아세테이트 염	411
107		6-((S)-3-((S)-1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-시아노에틸)피롤리딘-1-일)-5-플루오로니코티노니트릴 트리플루오로아세테이트 염	428
108		2-((S)-3-((S)-1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-시아노에틸)피롤리딘-1-일)-5-플루오로니코티노니트릴 트리플루오로아세테이트 염	428

[1316]

109		2-((S)-3-((S)-1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-시아노에틸)피롤리딘-1-일)-5-메틸니코티노니트릴 트리플루오로아세테이트 염	424
110		4-((S)-3-((S)-1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-시아노에틸)피롤리딘-1-일)-6-(디플루오로메틸)피리미딘-5-카르보니트릴 트리플루오로아세테이트 염	461
111		2-((S)-3-((S)-1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-시아노에틸)피롤리딘-1-일)-6-(디플루오로메틸)벤조니트릴 트리플루오로아세테이트 염	459
112		2-((S)-3-((S)-1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-시아노에틸)피롤리딘-1-일)-6-(메톡시메틸)벤조니트릴	453
113		4-(3-(1-(3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일)-2-시아노에틸)피롤리딘-1-일)피리다진-3-카르보니트릴 트리플루오로아세테이트 염, 라세미체	410

[1317]

114		2-(3-(1-(3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일)-2-시아노에틸)피롤리딘-1-일)니코티노니트릴 트리플루오로아세테이트 염, 단일 거울상이성질체	409
115		3-(3-(1-(3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일)-2-시아노에틸)피롤리딘-1-일)피라진-2-카르보니트릴 트리플루오로아세테이트 염, 단일 거울상이성질체	410
116		4-((3S)-3-(1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-플루오로에틸)피롤리딘-1-일)피리다진-3-카르보니트릴 트리플루오로아세테이트 염, 단일 거울상이성질체	404

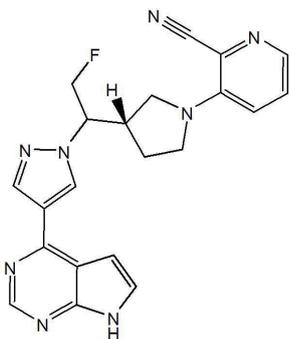
[1318]

실시예	¹ H NMR
104	n/a
105	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6): δ 12.8 (s, 1H); 9.01 (s, 1H); 8.84 (s, 1H); 8.53 (s, 1H); 7.80 (s, 1H); 7.16 (s, 1H); 6.94 (d, 1H); 6.63 (d, 1H); 4.79 (m, 1H); 3.49 (m, 1H); 3.29 (m, 5H); 2.77 (m, 1H); 1.52 (m, 2H)
106	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6): δ 12.6 (s, 1H); 9.2 (br s, 1H); 8.98 (s, 1H); 8.86 (br s, 1H); 8.52 (s, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.24 (br s, 1H); 7.12 (s, 1H); 4.86 (m, 1H); 3.76 (br s, 2H); 3.53 (br s, 2H); 3.40 (dd, 1H); 3.26 (dd, 1H); 2.91 (m, 1H); 1.77 (m, 1H); 1.62 (m, 1H)
107	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6): δ 12.6 (s, 1H); 8.99 (s, 1H); 8.84 (s, 1H); 8.53 (s, 1H); 8.33 (t, 1H); 7.87 (dd, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.13 (s, 1H); 4.88 (m, 1H); 3.95 (m, 1H); 3.76 (m, 1H); 3.56 (m, 2H); 3.41 (dd, 1H); 3.32 (dd, 1H); 2.88 (m, 1H); 1.68 (m, 2H)
108	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-D6): δ 12.5 (s, 1H); 8.97 (s, 1H); 8.88 (s, 1H); 8.51 (s, 1H); 8.37 (d, 1H); 8.07 (dd, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.11 (s, 1H); 4.87 (m, 1H); 3.86 (m, 1H); 3.72 (m, 1H); 3.67 (m, 2H); 3.40 (dd, 1H); 3.26 (dd, 1H); 2.87 (m, 1H); 1.69 (m, 2H)
109	n/a
110	n/a
111	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6): δ 12.6 (s, 1H); 8.99 (s, 1H); 8.82 (s, 1H); 8.53 (s, 1H); 8.17 (s, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.52 (t, 1H); 7.13 (s, 1H); 7.07 (t, J = 54 Hz, 1H); 6.98 (d, 2H); 4.88 (m, 1H); 3.73 (m, 1H); 3.60 (m, 2H); 3.53 (m, 1H); 3.40 (dd, 1H); 3.27 (dd, 1H); 2.92 (m, 1H); 1.68 (m, 2H)
112	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-D6): δ 12.1 (s, 1H); 8.81 (s, 1H); 8.62 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 7.54 (s, 1H); 7.34 (dd, 1H); 6.93 (s, 1H); 6.75 (d, 1H); 6.71 (d, 1H); 4.78 (m, 1H); 4.39 (s, 2H); 3.61 (m, 1H); 3.51 (m, 2H); 3.39 (m, 1H); 3.15-3.35 (m, 2H); 3.26 (s, 3H); 2.85 (m, 1H); 1.61 (m, 2H)
113	n/a
114	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-D6): δ 13.2 (s, 1H); 8.90 (s, 1H); 8.41 (s, 1H); 8.31 (dd, 1H); 7.94 (m, 2H); 7.38 (m, 2H); 7.19 (s, 1H); 6.72 (dd, 1H); 4.68 (m, 1H); 3.90 (m, 1H); 3.78 (m, 1H); 3.64 (m, 1H); 3.51 (m, 2H); 3.29 (m, 1H); 2.87 (m, 1H); 1.67 (m, 2H)
115	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-D6): δ 12.9 (s, 1H); 8.78 (s, 1H); 8.33 (d, 1H); 8.25 (s, 1H); 7.93 (d, 1H); 7.80 (s, 1H); 7.28 (s, 1H); 7.21 (s, 1H); 7.08 (s, 1H); 4.61 (m, 1H); 3.86 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 3.35-3.69 (m, 3H); 3.23 (m, 1H); 2.83 (m, 1H); 1.64 (m, 2H)
116	n/a

[1319]

[1320]

실시예 117. 3-((3S)-3-{2-플루오로-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-2-일)피리딘-2-카르보니트릴 트리플루오로아세테이트



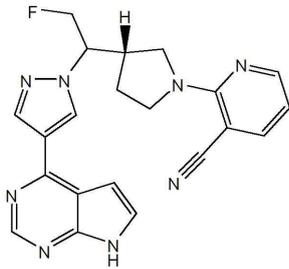
[1321]

[1322]

3-플루오로피리딘-2-카르보니트릴 (Alfa Aesar사로부터 구입; 16 mg, 0.13 mmol)이 있는 NMP (0.7 mL) 중의 4-(1-{2-플루오로-1-[(3S)-피롤리딘-3-일]에틸}-1H-피라졸-4-일)-7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (실시예 70, 단계 7로부터 얻음; 37 mg, 0.087 mmol), 및 DIPEA (30.0 μL, 0.17 mmol)의 용액을 130 °C까지 2 h 동안 가열하였다. LCMS가 예상된 중간체로의 전환을 나타냈다. 반응 혼합물을 물과 EtOAc 사이에 분배하고, 수성 상을 또 다른 EtOAc로 2회 추출하였다. 혼합된 유기상을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 소량의 물이 있는 5 mL의 MeOH/ACN에 용해시키고 실시예 5와 같이 분취 LCMS로 pH 2에서 정제하여 생성물을 회수하였다. 정제된 생성물을 진공에서 농축시키고 탈보호하였다.

[1323] 잔류물에 DCM (0.5 mL) 및 TFA (0.5 mL)를 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 1 h 동안 교반하고, 증발시켜 건조하고, 그 후 메탄올 (0.5 mL) 및 수산화암모늄 (0.5 mL)을 첨가하고, 45 min 경과 후 LCMS가 탈보호가 완료되었음을 나타냈다. 용매를 제거하고 잔류물을 MeOH/ACN/물에 용해시키고 실시예 5와 같이 분취 LCMS로 pH 2에서 정제하고, 생성물 튜브를 혼합하고 동결건조시켜 건조하여 생성물을 TFA 염으로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆): δ 12.8 (s, 1H); 8.9 (s, 1H); 8.8 (s, 1H); 8.5 (s, 1H); 7.9 (m, 1H); 7.8 (s, 1H); 7.4 (m, 1H); 7.25 (m, 1H); 7.2 (s, 1H); 4.8 (m, 3H); 3.7 (m, 1H); 3.5 (m, 3H); 2.9 (m, 1H); 1.7 (m, 2H). C₂₁H₂₀FN₈(M+H)⁺에 대한 LCMS 계산치: m/z = 403.179, 관찰치 403.2.

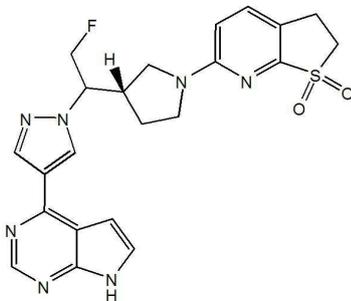
[1324] 실시예 118. 2-((3S)-3-(2-플루오로-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)니코티노니트릴 트리플루오로아세테이트



[1325]

[1326] 4-(1-(2-플루오로-1-[(3S)-피롤리딘-3-일]에틸)-1H-피라졸-4-일)-7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (실시예 70, 단계 7로부터 얻음; 37 mg, 0.087 mmol) 및 DIPEA (30 μL, 0.17 mmol)를 2-플루오로니코티노니트릴 (Alfa Aesar사로부터 구입; 16 mg, 0.13 mmol)가 있는 NMP (0.7 mL)에 용해시키고 130 °C 까지 2 h 동안 가열하여 용액을 제조하였다. 반응 혼합물을 물과 EtOAc 사이에 분배하고, 수성 상을 또 다른 EtOAc로 2회 추출하였다. 혼합된 유기상을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축시키고 실시예 5와 같이 분취 LCMS로 pH 2에서 정제하여 생성물을 회수하였다. 이를 진공에서 농축시키고 SEM 그룹을 실시예 1과 같이 제거하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 MeOH/ACN/물에 용해시키고 분취 LCMS로 실시예 5와 같이 pH 2에서 정제하고, 생성물 튜브를 혼합하고 동결건조시켜 건조하여 생성물을 TFA 염으로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆): δ 12.8 (s, 1H); 8.95 (s, 1H); 8.85 (s, 1H); 8.5 (s, 1H); 8.3 (m, 1H); 7.9 (m, 1H); 7.8 (s, 1H); 7.2 (s, 1H); 6.7 (m, 1H); 4.9 (m, 3H); 3.9 (m, 1H); 3.8 (m, 1H); 3.6 (m, 2H); 2.9 (m, 1H); 1.7 (m, 2H). C₂₁H₂₀FN₈(M+H)⁺에 대한 LCMS 계산치: m/z = 403.179, 관찰치 403.1.

[1327] 실시예 119. 4-(1-(1-[(3S)-1-(1,1-디옥시도-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]-2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 트리플루오로아세테이트

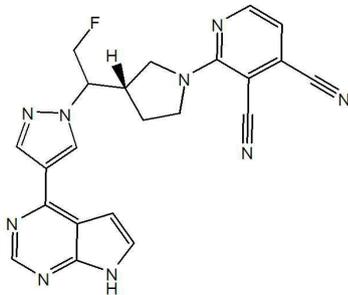


[1328]

[1329] 4-(1-(2-플루오로-1-[(3S)-피롤리딘-3-일]에틸)-1H-피라졸-4-일)-7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (실시예 70, 단계 7로부터 얻음; 25 mg, 0.058 mmol) 및 DIPEA (2.0E1 μL, 0.12 mmol)를 NMP (0.2 mL)에 용해시켜 용액을 제조하였다. 본 용액에 6-클로로-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘 1,1-디옥사이드 (실시예 28, 단계 4로부터 얻음; 18 mg, 0.087 mmol)를 첨가하고 반응물을 100 °C까지 2 h 동안 가열하고,

이 시점에서 LCMS 분석으로 원하는 생성물로의 전환을 확인하였다. 반응물을 주위 온도까지 냉각하고 물과 EtOAc 사이에 분배하였다. 상을 분리하고 수성 상을 추가적인 EtOAc로 세척하였다. 혼합된 유기상을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였고, 이를 그 후 ACN/MeOH에 용해시키고 분취 LCMS로 pH 2 MeOH/물 방법으로 실시예 5와 같이 정제하여 생성물을 회수하였다. 생성물 튜브를 증발시켜 건조하고, 잔류물을 DCM (0.4 mL) 및 TFA (0.4 mL)로 30 min 동안 처리하였다. 용매를 제거하고 수산화암모늄 (0.4 mL) 및 메탄올 (0.4 mL)을 첨가하고 반응물을 주위 온도에서 45 min 동안 교반하였다. 용매를 증발시켜 건조하고, 잔류물을 MeOH/ACN/물에 용해시키고 분취 LCMS로 실시예 5와 같이 pH 2에서 정제하였다. 생성물 튜브를 혼합하고 동결건조시켜 건조하여 생성물을 TFA 염으로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆): δ 12.5 (s, 1H); 8.95 (s, 1H); 8.75 (s, 1H); 8.4 (s, 1H); 7.5 (s, 1H); 7.4 (d, 1H); 7.1 (s, 1H); 6.7 (d, 1H); 4.95 (m, 1H); 4.8 (m, 2H); 3.75 (m, 1H); 3.5 (m, 1H); 3.45 (t, 2H); 3.25 (m, 2H); 3.05 (t, 2H); 2.85 (m, 1H); 1.65 (m, 2H). C₂₂H₂₃FN₇O₂S(M+H)⁺에 대한 LCMS 계산치: m/z = 468.162, 관찰치 468.15.

[1330] 실시예 120. 2-((3S)-3-(1-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-2-플루오로에틸)피롤리딘-1-일)피리딘-3,4-디카르보닐트릴 트리플루오로아세테이트



[1331]

[1332] 단계 1. 3-클로로-2-((3S)-3-{2-플루오로-1-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)이소니코티노니트릴

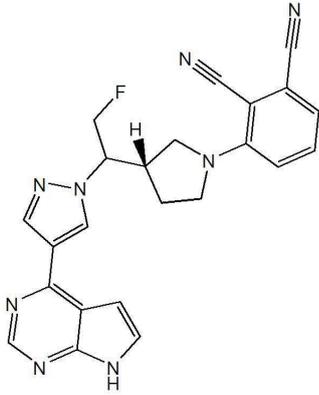
[1333] 4-(1-{2-플루오로-1-[(3S)-피롤리딘-3-일]에틸}-1H-피라졸-4-일)-7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (실시예 70, 단계 7로부터 얻음; 60 mg, 0.1 mmol) 및 DIPEA (48 μL, 0.28 mmol)를 NMP (0.5 mL)에 용해시켜 용액을 제조하였다. 상기 용액에 2,3-디클로로이소니코티노니트릴 (36 mg, 0.21 mmol)를 첨가하고 반응물을 130 °C까지 1.5 h 동안 가열하였다. LCMS가 원하는 생성물로의 깨끗한 전환을 나타냈다, (m/z = 567/569). 반응물을 주위 온도로 냉각하고 물과 EtOAc 사이에 분배하고, 상을 분리하고 수성 상을 추가적인 EtOAc로 추출하였다. 혼합된 유기상을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. C₂₇H₃₃ClFN₈O₂Si (M+H)⁺에 대한 LCMS 계산치: m/z = 567.222, 관찰치 567.15.

[1334] 단계 2. 2-(3-{2-플루오로-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)피리딘-3,4-디카르보닐트릴 트리플루오로아세테이트

[1335] 1-목 둥근 바닥 플라스크에서 3-클로로-2-(3-{2-플루오로-1-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)이소니코티노니트릴 (35.7 mg, 0.0629 mmol)를 NMP (0.4 mL)에 용해시키고 아연 시안화물 (22.2 mg, 0.189 mmol) 및 아연 (12.3 mg, 0.189 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 진공/N₂로 탈기체하고 비스(트리-t-부틸포스핀)팔라듐(16.1 mg, 0.0315 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 다시 탈기체하고 그 후 130 °C까지 3 h 동안 가열하였다. 반응물을 주위 온도까지 냉각하고 물과 EtOAc 사이에 분배하고, 상을 분리하고 수성 상을 추가적인 EtOAc로 추출하였다. 혼합된 유기상을 물, 그 후 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 MeOH/ACN에 용해시키고 분취 LCMS로 실시예 5와 같이 정제하였다. 용리액을 진공에서 농축시키고 DCM (0.5 mL) 및 TFA (0.2 mL)로 처리하고, 반응물을 주위 온도에서 1 h 동안 교반하고, 증발시켜 건조하고, 그 후 메탄올 (0.5 mL) 및 수

산화암모늄 (0.5 mL)을 첨가하고 1 h 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 MeOH/ACN/물에 용해시키고 분취 LCMS로 pH 2에서 실시예 5와 같이 정제하였다. 생성물 튜브를 동결건조시켜 건조하여 생성물을 TFA 염으로서 수득하였다. $C_{22}H_{18}FN_9(M+H)^+$ 에 대한 LCMS 계산치: $m/z = 428.175$, 관찰치 428.10.

[1336] 실시예 121. 3-((3S)-3-{2-플루오로-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)프탈로니트릴 트리플루오로아세테이트



[1337] 단계 1. 2-((3S)-3-{2-플루오로-1-[4-(7-{{2-(트리메틸실일)에톡시}메틸)}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-6-아이오도벤조니트릴

[1339] 4-(1-{2-플루오로-1-[(3S)-피롤리딘-3-일]에틸}-1H-피라졸-4-일)-7-{{2-(트리메틸실일)에톡시}메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (실시예 70, 단계 7로부터 얻음; 45 mg, 0.10 mmol) 및 DIPEA (36 μ L, 0.21 mmol)를 NMP (0.4 mL)에 용해시켜 용액을 제조하였다. 상기 용액에 2-플루오로-6-아이오도벤조니트릴 (39 mg, 0.16 mmol)을 첨가하고 용액을 100 $^{\circ}$ C까지 2 h 동안 가열하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각하고, 물과 EtOAc 사이에 분배하고, 상을 분리하고 수성 상을 추가적인 EtOAc로 세척하였다. 혼합된 유기상을 물, 그 후 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 헥산 \rightarrow 5% MeOH/ CH_2Cl_2 로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. $C_{28}H_{34}FIN_7OSi (M+H)^+$ 에 대한 LCMS 계산치: $m/z = 658.68$, 관찰치 658.15.

[1340] 단계 2. 3-((3S)-3-{2-플루오로-1-[4-(7-{{2-(트리메틸실일)에톡시}메틸)}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)프탈로니트릴

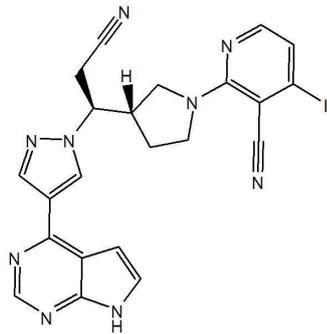
[1341] NMP (0.764 mL) 중의 2-((3S)-3-{2-플루오로-1-[4-(7-{{2-(트리메틸실일)에톡시}메틸)}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-6-아이오도벤조니트릴 (22 mg, 0.033 mmol)의 용액에 아연 시안화물 (58.1 mg, 0.495 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2회의 진공/ N_2 사이클로 탈기체하고, 그 후 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0) (38.1 mg, 0.0330 mmol)을 첨가하고, 반응물을 다시 2회 진공/ N_2 사이클로 탈기체하였다. 반응물을 130 $^{\circ}$ C까지 2 h 동안 가열하고, 그 후 LCMS로 원하는 생성물의 형성을 확인하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각하고 여과하여 고형물을 제거하고, 그 후 물과 EtOAc 사이에 분배하고, 상을 분리하고 수성 상을 추가적인 EtOAc로 추출하였다. 혼합된 유기상을 물, 그 후 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 분취 LCMS로 실시예 5와 같이 정제하고, 생성물 튜브를 증발시켜 건조하여 3-((3S)-3-{2-플루오로-1-[4-(7-{{2-(트리메틸실일)에톡시}메틸)}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)프탈로니트릴을 수득하였다. $C_{29}H_{34}FN_8OSi (M+H)^+$ 에 대한 LCMS 계산치: $m/z = 557.261$, 관찰치 557.25.

[1342] 단계 3. 3-((3S)-3-{2-플루오로-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)프

탈로니트릴 트리플루오로아세테이트

[1343] 단계 3으로부터 얻은 잔류물에 DCM (0.5 mL) 및 TFA (0.5 mL)를 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 1 h 동안 교반하고, 증발시켜 건조하고, 그 후 메탄올 (0.5 mL) 및 수산화암모늄 (0.5 mL)을 첨가하였다. 30 min 경과 후, LCMS로 완전한 탈보호를 확인하였다. 용매를 제거하고 잔류물을 MeOH/ACN/물에 용해시키고 분취 LCMS로 pH 2에서 실시예 5와 같이 정제하였다. 생성물 튜브를 혼합하고 동결건조시켜 건조하여 생성물 3-((3S)-3-{(2-플루오로-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)프탈로니트릴을 TFA 염으로서 수득하였다. $C_{23}H_{20}FN_8$ (M+H)⁺에 대한 LCMS 계산치: m/z = 427.179, 관찰치 427.05.

[1344] 실시예 122. 2-((3S)-3-{(1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-4-아이오도니코티노니트릴 트리플루오로아세테이트



[1345]

[1346] 단계 1. 2-클로로-4-아이오도니코티노니트릴

[1347] THF (11 mL)에 용해된 2-클로로-4-아이오도니코틴알데히드 (1.0 g, 3.7 mmol)에 수산화암모늄 (11 mL, 280 mmol)을 첨가하고 후속하여 요오드(1040 mg, 4.11 mmol)를 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 3.5 h 동안 유지하고, 반응이 진행됨에 따라 색이 점점 옅어졌으며 종결시에 거의 무색이 되었다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 반응물을 포화 $NaHSO_3$ 를 첨가하여 급냉시키고, EtOAc에 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다, 926 mg. $CHCl_3/MeOH$ 에 용해시키고 120 g 실리카 겔 칼럼을 적용하여, 생성물 분취물을 진공에서 농축시켜 728 mg의 생성물을 수득하였다. 정제된 물질을 다음 단계에서 직접 취하였다.

[1348] 단계 2. 2-((3S)-3-{(1S)-2-시아노-1-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-4-아이오도니코티노니트릴

[1349] 및

[1350] 2-클로로-4-((3S)-3-{(1S)-2-시아노-1-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)니코티노니트릴

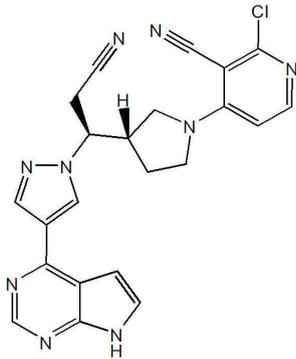
[1351] NMP (0.112 mL) 중의 2-클로로-4-아이오도니코티노니트릴 (50.8 mg, 0.192 mmol)의 용액에 (3S)-3-[(3S)-피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (56.0 mg, 0.128 mmol; 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음) 및 후속하여 DIPEA (31.9 μ L, 0.183 mmol)를 첨가하고, 반응물을 뚜껑 덮고 100 °C까지 히팅 블록에서 3 h 동안 가열하였다. LCMS로 아이오도 치환으로부터 수득된 생성물(대부분) 및 클로라이드 치환으로부터 수득된 부수적인 생성물의 형성을 확인하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각하고 ACN/MeOH로 희석하고 생성물을 분취 LCMS로 실시예 5와 같이 분리시켜 두 가지 생성물 2-클로로-4-((3S)-3-{(1S)-2-시아노-1-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)니코티노니트릴 ($C_{28}H_{33}IN_9OSi$ (M+H)⁺에 대한 LCMS 계산치: m/z = 666.162, 관찰치 666.20) 및 2-((3S)-3-{(1S)-2-시아노-1-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-4-아이오도니코티노니트릴 ($C_{28}H_{33}CIN_9OSi$ (M+H)⁺에 대한 LCMS

계산치: $m/z = 574.227$, 관찰치 574.20)을 수득하였다.

[1352] 단계 3.
2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-4-아이오도니코티노니트릴 트리플루오로아세테이트

[1353] 2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시)메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-4-아이오도니코티노니트릴을 DCM (400 μ L) 및 TFA (400 μ L)에 용해시켰다. 1 h 경과 후, LCMS로 반응 완결을 확인하였고, 용매를 증발시키고, 메탄올 (800 μ L) 및 수산화암모늄 (400 μ L)을 첨가하고, LCMS로 탈보호가 완결되었음을 확인하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 MeOH/ACN에 흡수시키고, 분취 LCMS로 실시예 5와 같이 정제하여(ACN/물, pH 2) 생성물을 TFA 염으로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.6 (s, 1H); 9.0 (s, 1H); 8.8 (s, 1H); 8.5 (s, 1H); 7.9 (d, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.1 (s, 1H); 4.9 (m, 1H); 3.9 (m, 1H); 3.7 (m, 1H); 3.6 (m, 2H); 3.3 (m, 2H); 2.9 (m, 1H); 1.7 (m, 2H); $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{IN}_9$ (M+H) $^+$ 에 대한 LCMS 계산치: $m/z = 536.081$, 관찰치 535.85.

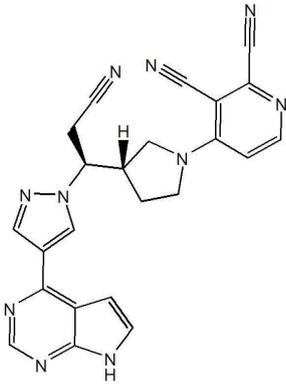
[1354] 실시예 123. 2-클로로-4-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)니코티노니트릴 트리플루오로아세테이트



[1355]

[1356] 2-클로로-4-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시)메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)니코티노니트릴 (실시예 122, 단계 2로부터 얻음)을 탈보호하고 실시예 122, 단계 3과 같이 정제하여 생성물을 TFA 염으로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.5 (s, 1H); 8.95 (s, 1H); 8.8 (s, 1H); 8.5 (s, 1H); 8.0 (d, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.1 (s, 1H); 6.65 (d, 1H); 4.9 (m, 1H); 3.8 (m, 1H); 3.7 (m, 1H); 3.6 (m, 2H); 3.3 (m, 2H); 2.9 (m, 1H); 1.7 (m, 1H); 1.6 (m, 1H); $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_9$ (M+H) $^+$ 에 대한 LCMS 계산치: $m/z = 444.15$, 관찰치 443.90.

[1357] 실시예 124. 4-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)피리딘-2,3-디카르보니트릴 트리플루오로아세테이트



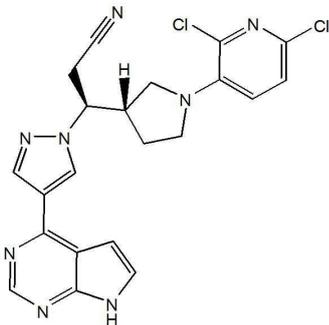
[1358]

[1359]

NMP (1.00 mL) 중의 2-클로로-4-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시)메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)니코티노니트릴 (실시예 123; 32 mg, 0.056 mmol)의 용액에 아연 시안화물 (26.2 mg, 0.223 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2회 진공/N₂ 사이클로 탈기체하고, 그 후 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (51.5 mg, 0.0446 mmol)을 첨가하고, 반응물을 다시 2회 진공/N₂ 사이클로 탈기체시켰다. 반응물을 120 °C까지 16 h 동안 가열하였다. LCMS로 생성물로의 전환이 거의 완결되었음을 확인하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각하고 물과 EtOAc 사이에 분배하고, 상을 분리하고 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 혼합된 유기상을 물, 그 후 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 분취 LCMS로 실시예 5와 같이 정제하였다. 생성물 튜브를 증발시켜 건조하였다. 생성물을 DCM (800 µL) 및 TFA (800 µL)에 용해시키고; 후에 증발시켜 건조하고 메탄올 (800 µL) 및 수산화암모늄 (800 µL)을 첨가하였다. 45 min 경과 후, LCMS으로 완결된 탈보호를 확인하였다. 용매를 증발시키고 생성물을 분취 LCMS로 pH 2에서 실시예 5와 같이 정제하였다. 생성물 튜브를 혼합하고 동결건조시켜 건조하여 4-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)피리딘-2,3-디카르보니트릴을 TFA 염으로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆): δ 12.5 (s, 1H); 8.9 (s, 1H); 8.8 (s, 1H); 8.5 (s, 1H); 8.3 (d, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.1 (s, 1H); 6.9 (d, 1H); 4.85 (m, 1H); 3.8 (m, 1H); 3.7 (m, 1H); 3.6 (m, 2H); 3.3 (m, 2H); 2.95 (m, 1H); 1.75 (m, 1H); 1.6 (m, 1H); C₂₃H₁₉N₁₀ (M+H)⁺에 대한 LCMS 계산치: m/z = 435.179, 관찰치 434.90.

[1360]

실시예 125. (3S)-3-[(3S)-1-(2,6-디클로로피리딘-3-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트



[1361]

[1362]

단계 1. (3S)-3-[(3S)-1-(2,6-디클로로피리딘-3-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시)메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[1363]

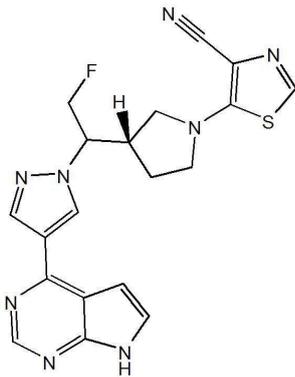
NMP (0.1 mL) 중의 (3S)-3-[(3S)-피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시)메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (18.4 mg, 0.0422 mmol; 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음) 및 DIPEA (11.0 µL, 0.0633 mmol)의 용액에 2,6-디클로로-3-플루오로피리딘 (1 당량)을 첨가하고 반응물을 100 °C까지 24 h 동안 가열하였다. 반응물을 MeOH/ACN/물로 희석하고 분취 LCMS로 실시예 5와 같이 정제하여 두 생성물을 분리시켰다: (3S)-3-[(3S)-1-(6-클로로-5-플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-([2-(트리메틸

실일)에톡시)메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 및 (3S)-3-[(3S)-1-(2,6-디클로로피리딘-3-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴. 분취물을 따르고 증발시켜 건조하여 디-클로로 생성물을 수득하였다. $C_{27}H_{35}Cl_2N_8OSi$ (M+H)⁺에 대한 LCMS 계산치: m/z = 583.192, 관찰치 583.05.

[1364] 단계 2. (3S)-3-[(3S)-1-(2,6-디클로로피리딘-3-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트

[1365] (3S)-3-[(3S)-1-(2,6-디클로로피리딘-3-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴에 DCM (300 μ L) 및 TFA (200 μ L)를 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 1 h 동안 교반하고, 증발시켜 건조하고, 그 후 메탄올 (300 μ L) 및 수산화암모늄 (300 μ L)을 첨가하였다. 45 min 경과 후, LCMS로 완결된 탈보호를 확인하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 MeOH/ACN/물에 용해시키고 분취 LCMS로 pH 2에서 실시예 5와 같이 정제하였다. 생성물 튜브를 혼합하고 동결건조시켜 건조하여 생성물을 TFA 염으로서 수득하였다. $C_{22}H_{19}ClN_9$ (M+H)⁺에 대한 LCMS 계산치: m/z = 453.111, 관찰치 453.00.

[1366] 실시예 126. 5-((3S)-3-{2-플루오로-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-1,3-티아졸-4-카르보니트릴 트리플루오로아세테이트



[1367] 단계 1. 5-브로모-1,3-티아졸-4-카르보니트릴

[1368] DCM (10 mL) 중의 5-브로모-1,3-티아졸-4-카르복사마이드 (W02008/057336에 보고된 과정을 따라 SynChem로부터 구입한 5-브로모-1,3-티아졸-4-카르복산으로부터 제조; 714 mg, 3.45 mmol) 및 트리에틸아민 (7.21 mL, 51.7 mmol)의 혼합물에 트리클로로무수 아세트산 (6.30 mL, 34.5 mmol)을 0 °C에서 한 방울씩 첨가하였다. 혼합물을 0 °C에서 1 h 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 급냉시키고, DCM로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 CHCl₃에 용해시키고 120 g 실리카 겔 칼럼을 정제하여, 용리시켜 593 mg 생성물을 회수하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.82 (s, 1H).

[1370] 단계 2. 5-((3S)-3-{2-플루오로-1-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-1,3-티아졸-4-카르보니트릴

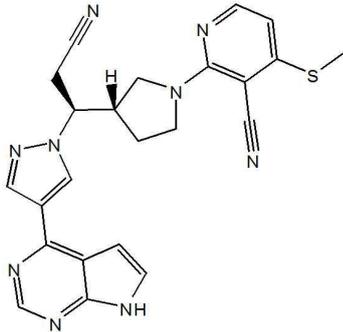
[1371] 1-부틸-3-메틸-1H-이미다졸-3-이움 테트라플루오로보레이트 (350 μ L, 0.0019 mol) 중의 4-(1-(2-플루오로-1-[(3S)-피롤리딘-3-일]에틸)-1H-피라졸-4-일)-7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (실시예 70, 단계 7로부터 얻음; 84.8 mg, 0.000197 mol), 5-브로모-1,3-티아졸-4-카르보니트릴 (66 mg, 0.00035 mol) 및 DIPEA (62 μ L, 0.00035 mol)의 혼합물을 120 °C에서 3 h 동안 가열하였다. 주위 온도로 냉각하고, 물과 EtOAc 사이에 분배하고, 상을 분리하고 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 혼합된 유기상을 물, 그 후 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 이를 CHCl₃/헥산에

용해시키고 4 g 실리카 겔 칼럼을 적용하여; 29.5 mg의 5-((3S)-3-{2-플루오로-1-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-1,3-티아졸-4-카르보니트릴을 회수하였다. C₂₅H₃₂FN₈OSSi (M+H)⁺에 대한 LCMS 계산치: m/z = 539.217, 관찰치 539.05.

[1372] 단계 3. 5-((3S)-3-{2-플루오로-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-1,3-티아졸-4-카르보니트릴 트리플루오로아세테이트

[1373] 크로마토그래피를 수행한 5-((3S)-3-{2-플루오로-1-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-1,3-티아졸-4-카르보니트릴에 DCM (0.50 mL) 및 TFA (0.50 mL)를 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 2 h 동안 교반하고, 증발시켜 건조하고; 그 후 메탄올 (1 mL) 및 수산 화암모늄 (1 mL)을 첨가하였다. 하룻밤 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 MeOH/ACN/물에 용해시키고 분취 LCMS로 pH 2에서 실시예 129와 같이 정제하였다 (MeOH/물/TFA). 생성물 튜브를 혼합하고 동결건조시켜 건조하여 5-((3S)-3-{2-플루오로-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-1,3-티아졸-4-카르보니트릴을 비스-TFA 염으로서 수득하였다 (¹⁹F NMR). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆): δ 12.7 (s, 1H); 8.95 (s, 1H); 8.85 (s, 1H); 8.55 (s, 1H); 8.15 (s, 1H); 7.8 (s, 1H); 7.2 (s, 1H); 4.9 (m, 3H); 3.75 (m, 1H); 3.6 (m, 1H); 3.5 (m, 2H); 3.0 (m, 1H); 1.75 (m, 2H); C₁₉H₁₈FN₈S (M+H)⁺에 대한 LCMS 계산치: m/z = 409.136, 관찰치 409.00.

[1374] 실시예 127. 2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-4-(메틸티오)니코티노니트릴 트리플루오로아세테이트



[1375]

[1376] 단계 1. 2-클로로-4-(메틸티오)니코티노니트릴

[1377] 2-클로로-4-아이오도니코티노니트릴 (실시예 122, 단계 1로부터 얻음; 209.5 mg, 0.7922 mmol)을 1,4-다이옥산 (1.85 mL)에 용해시키고 소듐 메틸 머캅타이드 (61.0 mg, 0.871 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 교반하였다. 40 h 경과 후 반응 혼합물을 물과 EtOAc 사이에 분배하고, 상을 분리하고 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 혼합된 유기상을 물, 그 후 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축시켜 180 mg의 미정제 생성물을 수득하였다. CHCl₃/헥산에 용해시키고 40 g 실리카 겔 칼럼을 적용하여; 생성물을 회수하였다: 52 mg. C₇H₆ClN₂S (M+H)⁺에 대한 LCMS 계산치: m/z = 184.994, 관찰치 184.90.

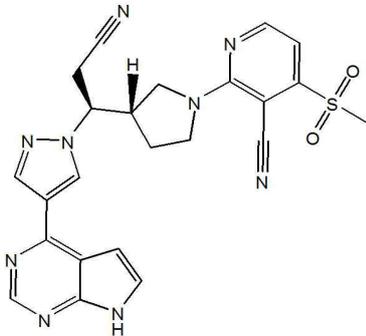
[1378] 단계 2. 2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-4-(메틸티오)니코티노니트릴 트리플루오로아세테이트

[1379] NMP (0.23 mL) 중의 (3S)-3-[(3S)-피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (62 mg, 0.14 mmol; 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음)의 용액에 2-클로로-4-(메틸티오)니코티노니트릴 (52 mg, 0.28 mmol) 및 후속하여 DIPEA (35.1 μL, 0.202 mmol)를 첨가하고, 반응물을 뚜껑을 덮고 130 °C까지 오일 욕조에서 3 h 동안 가열하였다. LCMS로 원하는 생성물로 거의 반

응이 완결되었음을 확인하였다. 분취 LCMS 아세톤/물/ pH 2 방법(Waters Fraction-Lynx instrument, 20 x 100 mm C18 칼럼, 아세톤/물 (0.1% TFA), 30 mL/min)으로 분리시켰다. 생성물 튜브를 증발시켜 거의 건조시켰다. NaHCO₃을 첨가하고 그 후 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 물, 그 후 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축시켜 2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시)메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-4-(메틸티오)니코티노니트릴을 수득하였다.

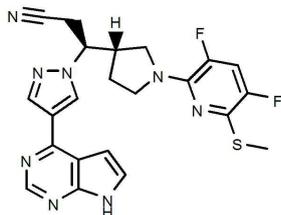
[1380] 잔류물에 DCM (400 μL) 및 TFA (400 μL)를 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 1h 동안 교반하고, 증발시켜 건조하고, 그 후 메탄올 (600 μL) 및 수산화암모늄 (600 μL)을 첨가하고, 하룻밤 교반하였다. LCMS로 완결된 탈보호를 확인하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 MeOH/ACN/물에 용해시키고 분취 LCMS로 실시예 129와 같이 pH 2에서 정제하고, 생성물 튜브를 혼합하고 동결건조시켜 건조하여 생성물 2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-4-(메틸티오)니코티노니트릴을 TFA 염으로서 수득하였다. C₂₃H₂₂N₉S (M+H)⁺에 대한 LCMS 계산치: m/z = 456.172, 관찰치 456.00.

[1381] 실시예 128. 2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-4-(메틸술포닐)니코티노니트릴



[1382] [1383] 2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-4-(메틸티오)니코티노니트릴 (실시예 127로부터 얻음; 30.0 mg, 0.0658 mmol)을 메탄올 (0.2 mL) 및 물 (0.2 mL)에 용해시켰다. Oxone® (81.0 mg, 0.132 mmol)을 첨가하고 용액을 주위 온도에서 4 h 동안 교반하였다. LCMS로 술포닐로의 거의 완전한 산화를 확인하였으며(일부 술포사이드 잔존함, 과-산화의 증거를 없었다. 반응물을 진공에서 농축시키고 잔류물을 DMSO/MeOH에 용해시키고; 불용성 물질을 여과로 제거하고, 그 후 여과물을 분취 LCMS로 실시예 5와 같이, ACN/물로 pH 2에서 정제하여 2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-4-(메틸술포닐)니코티노니트릴을 회수하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 12.5 (s, 1H); 8.95 (s, 1H); 8.8 (s, 1H); 8.55 (d, 1H); 8.5 (s, 1H); 7.7 (s, 1H); 7.2 (d, 1H); 7.1 (s, 1H); 4.9 (m, 1H); 4.0 (m, 1H); 3.8 (m, 1H); 3.7 (m, 2H); 3.4 (m, 1H); 3.35 (s, 3H); 3.3 (m, 1H); 2.9 (m, 1H); 1.7 (m, 2H); C₂₃H₂₂N₉O₂S (M+H)⁺에 대한 LCMS 계산치: m/z = 488.162, 관찰치 487.90.

[1384] 실시예 129. (3S)-3-((3S)-1-[3,5-디플루오로-6-(메틸티오)피리딘-2-일]피롤리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세트레이트



[1385] [1386] 단계 1. 2,3,5-트리플루오로-6-(메틸티오)피리딘

[1387] 2,3,5,6-테트라플루오로피리딘 (310 μ L, 3.0 mmol)을 THF (2.0 mL)에 용해시키고 0 $^{\circ}$ C로 냉각했다. 본 용액에 MeOH (1 mL) 중의 소듐 메틸 머캡타이드 (227.8 mg, 3.25 mmol)를 점진적으로 첨가하였다. 반응물을 0 $^{\circ}$ C에서 70 min 동안 유지하고, 이 시점에서, HPLC 분석으로 반응 완결을 확인하였다. 반응 혼합물을 물과 Et₂O 사이에 분배하고, 상을 분리하고 수성 상을 추가 Et₂O로 세척하였다. 혼합된 유기상을 물 및 후속하여 염수로 세척하고, 그 후 MgSO₄ 상에서 건조하고 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다, 424 mg. 본 물질을 다음 단계에서 직접 사용하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.29 (m, 1H), 2.53 (s, 3H).

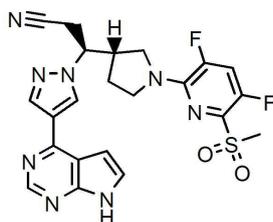
[1388] 단계 2. (3S)-3-((3S)-1-[3,5-디플루오로-6-(메틸티오)피리딘-2-일]피롤리딘-3-일)-3-[4-(7-((2-(트리메틸실일)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[1389] NMP (0.32 mL) 중의 (3S)-3-((3S)-피롤리딘-3-일)-3-[4-(7-((2-(트리메틸실일)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (86 mg, 0.20 mmol; 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음)의 용액에 2,3,5-트리플루오로-6-(메틸티오)피리딘 (70.1 mg, 0.391 mmol) 및 후속하여 DIPEA (48.8 μ L, 0.280 mmol)를 첨가하고, 반응물을 뚜껑을 덮고 100 $^{\circ}$ C까지 오일 욕조에서 3.5 h 동안 가열하고 이 시점에서 LCMS 분석으로 완결 반응을 확인하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각하고 메탄올 및 아세트니트릴 (전체 용매 2 mL 첨가)로 희석하고 질량 유도 분취를 사용하는 Waters Fraction-Lynx system 상의 역상 분취 LCMS로 정제하고(칼럼 Waters SunFire C18, 5 μ m 입자 크기, 30 x 100 mm, 이동상 A: 물 (0.1% TFA), B: 메탄올 (0.1% TFA), 유량 60 mL/min), 생성물을 TFA 염으로서 분리시켰다, 43 mg. C₂₈H₃₅F₂N₈OSSi (M+H)⁺에 대한 LCMS 계산치: m/z = 597.239, 관찰치 597.30.

[1390] 단계 3. (3S)-3-((3S)-1-[3,5-디플루오로-6-(메틸티오)피리딘-2-일]피롤리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트

[1391] (3S)-3-((3S)-1-[3,5-디플루오로-6-(메틸티오)피리딘-2-일]피롤리딘-3-일)-3-[4-(7-((2-(트리메틸실일)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (43 mg, 0.072 mmol)에 DCM (0.5 mL) 및 TFA (0.5 mL)를 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 1 h 동안 교반하고, 그 후 용매를 진공에서 제거하고 메탄올 (0.5 mL) 및 NH₄OH (0.5 mL)를 첨가하였다. 30 min 경과 후, LCMS 분석으로 SEM 그룹의 완전한 제거를 확인하였다. 용매를 제거하고 잔류 물질을 질량 유도 분취를 사용하는 Waters Fraction-Lynx system 상의 역상 분취 LCMS로 정제하고(칼럼 Waters SunFire C18, 5 μ m 입자 크기, 30 x100 mm, 이동상 A: 물 (0.1% TFA), B: 메탄올 (0.1% TFA), 유량 60 mL/min), 생성물을 TFA 염으로서 분리하였다, 18.9 mg. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆): δ 12.58 (bs, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.40 (m, 3H), 3.31 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.57 (m, 2H); C₂₂H₂₁F₂N₈S (M+H)⁺에 대한 LCMS 계산치: m/z = 467.158, 관찰치 466.95.

[1392] 실시예 130. (3S)-3-((3S)-1-[3,5-디플루오로-6-(메틸술폰닐)피리딘-2-일]피롤리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트



[1393] [1394] (3S)-3-((3S)-1-[3,5-디플루오로-6-(메틸티오)피리딘-2-일]피롤리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (실시예 129로부터 얻음; 45 mg, 0.096 mmol)을 물 (0.3 mL)에 용해시키고

Oxone® (119 mg, 0.193 mmol)을 첨가하고, 용액을 주위 온도에서 3.5 h 동안 교반하고 이 시점에서 LCMS 분석으로 N-산화물로 과산화된 술폰 및 술폰사이드의 존재를 확인하였다. 반응 혼합물을 물과 3:1 CHCl₃/IPA 사이에 분배하고, 유기상을 진공에서 농축시키고 잔류물을 MeOH 및 DMSO에 용해시켰다 (~4 mL 전체). 혼합물을 여과하여 불용성 고형물을 제거하고 여과물을 역상 분취 HPLC로 정제하여 생성물을 회수하였다. 생성물을 EtOH (3.0 mL)에 용해시키고 10% Pd/C (15 mg)를 첨가하고 반응물을 파르 진동기(Parr shaker)에서 20 psi H₂ 하에서 1 h 동안 수소화시키고 이 시점에서 LCMS 분석으로 N-산화물의 환원을 확인하였다. 반응물을 여과하고 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 질량 유도 분취를 사용하는 Waters Fraction-Lynx system 상의 역상 분취 LCMS로 정제하여(칼럼 Waters SunFire C18, 5 μm 입자 크기, 30 x100 mm, 이동상 A: 물 (0.1% TFA), B: 메탄올 (0.1% TFA), 유량 60 mL/min), 술폰 생성물을 TFA 염으로서 수득하였다, 2.0 mg. C₂₂H₂₁F₂N₈O₂S (M+H)⁺에 대한 LCMS 계산치: m/z = 499.147, 관찰치 499.20.

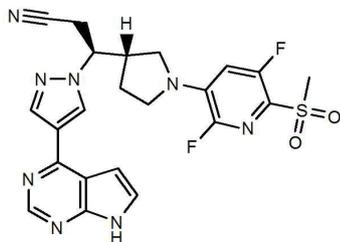
[1395] 실시예 131-133.

[1396] 아래 표의 실시예를 실시예 130을 제조하기 위하여 사용된 것과 유사한 과정으로 제조하였다.

실시예	구조	명칭	MS (M+H)
131		(3S)-3-((3S)-1-(3,5-디플루오로-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)-술포닐]피리딘-2-일)피롤리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트	567
132		4-[1-(1-((3S)-1-(3,5-디플루오로-6-(메틸술포닐)피리딘-2-일)피롤리딘-3-일)-2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 트리플루오로아세테이트	492
133		(3S)-3-((3S)-1-(3-플루오로-6-(메틸술포닐)피리딘-2-일)피롤리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트	481

[1397]

[1398] 실시예 134. (3S)-3-((3S)-1-[2,5-디플루오로-6-(메틸술포닐)피리딘-3-일]피롤리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트



[1399]

[1400] 단계 1. 2,3,5-트리플루오로-6-(메틸술포닐)피리딘

[1401] 2,3,5-트리플루오로-6-(메틸티오)피리딘 (74 mg, 0.42 mmol)을 DCM (5 mL)에 용해시키고 m-클로로퍼벤조산 (208 mg, 0.904 mmol)을 첨가하고 용액을 주위 온도에서 4 h 동안 교반하고 이 시점에서 HPLC 분석으로 완결된 반응을 확인하였다. 반응 혼합물을 물과 Et₂O 사이에 분배하고, 상을 분리하고 수성 상을 추가 Et₂O로 세척하였

다. 혼합된 유기상을 포화 NaHSO₃, 포화 NaHCO₃, 물, 그 후 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 백색 고체로서 수득하였다, 80 mg. 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

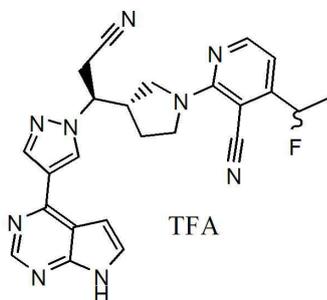
[1402] 단계 2. (S)-3-((S)-1-(2,5-디플루오로-6-(메틸술폰닐)피리딘-3-일)피롤리딘-3-일)-3-(4-(7-((2-(트리메틸실일)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴

[1403] NMP (0.096 mL) 중의 (3S)-3-[(3S)-피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (26 mg, 0.059 mmol; 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음)의 용액에 2,3,5-트리플루오로-6-(메틸술폰닐)피리딘 (25.1 mg, 0.119 mmol) 및 그 후 DIPEA (14.8 μL, 0.0851 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 뚜껑 덮고 100 °C까지 오일 욕조에서 1.5 h 동안 가열하고 이 시점에서 LCMS 분석으로 완결 반응을 확인하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각하고 메탄올 및 아세트니트릴로 희석하고 (첨가된 전체 용매: 2 mL) 질량 유도 분취를 사용하는 Waters Fraction-Lynx system 상의 역상 분취 LCMS로 정제하여 (칼럼 Waters SunFire C18, 5 μm 입자 크기, 30 x 100 mm, 이동상 A: 물 (0.1% TFA), B: 메탄올 (0.1% TFA), 유량 60 mL/min) 생성물을 수득하였다. C₂₈H₃₅F₂N₈O₃SSi (M+H)⁺에 대한 LCMS 계산치: m/z = 629.229, 관찰치 629.00.

[1404] 단계 3. (3S)-3-((3S)-1-[2,5-디플루오로-6-(메틸술폰닐)피리딘-3-일]피롤리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세트레이트

[1405] (S)-3-((S)-1-(2,5-디플루오로-6-(메틸술폰닐)피리딘-3-일)피롤리딘-3-일)-3-(4-(7-((2-(트리메틸실일)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴에 DCM (0.5 mL) 및 TFA (0.5 mL)를 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 1 h 동안 교반하고, 그 후 용매를 진공에서 제거하고 메탄올 (0.5 mL) 및 NH₄OH (0.5 mL)를 첨가하였다. 30 min 경과 후, LCMS 분석으로 SEM 그룹의 완전한 제거를 확인하였다. 용매를 제거하고 잔류 물질을 질량 유도 분취를 사용하는 Waters Fraction-Lynx system 상의 역상 분취 LCMS로 정제하여 (칼럼 Waters SunFire C18, 5 μm 입자 크기, 30 x 100 mm, 이동상 A: 물 (0.1% TFA), B: 메탄올 (0.1% TFA), 유량 60 mL/min), 생성물을 TFA 염으로서 분리시켰다, 14 mg. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆): δ 12.60 (bs, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.20 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 1.65 (m, 2H); C₂₂H₂₁F₂N₈O₂S (M+H)⁺에 대한 LCMS 계산치: m/z = 499.148, 관찰치 498.95.

[1406] 실시예 136. 2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-4-(1-플루오로에틸)니코티노니트릴 트리플루오로아세트레이트



[1407] 단계 1. 2-클로로-4-(1-에톡시비닐)니코티노니트릴

[1408] 톨루엔 (3.2 mL) 중의 2-클로로-4-아이오도니코티노니트릴 (실시예 122, 단계 1로부터 얻음; 240.0 mg, 0.9075 mmol) 및 트리부틸(1-에톡시비닐)주석 (398.58 μL, 1.1798 mmol)의 용액을 탈기체하고, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (104.9 mg, 0.09075 mmol)을 첨가하였다. 잔류물을 다시 탈기체하고 100 °C까지 16 h 동안 가

열하였다. 반응 혼합물을 물과 EtOAc 사이에 분배하고, 상을 분리하고 수성 상을 추가 EtOAc로 세척하였다. 혼합된 유기상을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고 여과하고 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다, 195.6 mg. 미정제 생성물을 40 g 칼럼에서 크로마토그래피하여, 143 mg 생성물을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz CDCl₃): δ 8.51 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 3.97 (q, 2H), 1.42 (t, 3H).

[1410] 단계 2. 4-아세틸-2-클로로니코티노니트릴

[1411] 2-클로로-4-(1-에톡시비닐)니코티노니트릴 (143 mg, 0.685 mmol)을 THF (9.1 mL)에 용해시키고 3.0 M의 물 (5.7 mL, 17 mmol) 중의 염화수소를 첨가하고, 반응물을 25 °C에서 20 h 동안 교반하고, 이 시점에서 LCMS 분석으로 가수분해가 진행되나 완결되지 않았음을 확인하였다. 반응 혼합물을 물과 EtOAc 사이에 분배하고, 수성 상을 추가적인 EtOAc로 추출하였다. 혼합된 유기상을 물, 그 후 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고 여과하고 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 이를 그 후 CHCl₃/헥산에 용해시키고 12 g ISCO 칼럼을 적용하고 크로마토그래피하여 정제된 생성물을 수득하였다, 95.6 mg. ¹H NMR (300 MHz CDCl₃): δ 8.76 (d, 1H), 2.71 (s, 3H).

[1412] 단계 3. 4-아세틸-2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)니코티노니트릴

[1413] NMP (0.85 mL) 중의 4-아세틸-2-클로로니코티노니트릴 (95 mg, 0.53 mmol)의 용액에 (3S)-3-[(3S)-피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (230 mg, 0.53 mmol; 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음) 및 후속하여 DIPEA (131 μL, 0.754 mmol)를 첨가하고, 반응물을 뚜껑 덮고 100 °C까지 오일 욕조에서 2 h 동안 가열하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각하고 물과 EtOAc 사이에 분배하고, 상을 분리하고 수성 상을 추가 EtOAc로 세척하였다. 혼합된 유기상을 물, 그 후 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고 여과하고 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다, 320 mg. 미정제 생성물을 CHCl₃/헥산에 용해시키고 40 g ISCO 칼럼에 적용하고, 크로마토그래피하여 생성물을 수득하였다(98.5 mg), 4-아세틸-2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)니코티노니트릴. MS(EI): 582 (M+1).

[1414] 단계 4. 2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-4-(1-플루오로에틸)니코티노니트릴

[1415] 0 °C로 냉각한 메탄올 (0.5 mL) 중의 4-아세틸-2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)니코티노니트릴 (50.0 mg, 0.0859 mmol)의 용액에 소듐 테트라하이드로보레이트 (6.50 mg, 0.172 mmol)를 첨가하고, 10 min 동안 교반하였다. 반응물을 1N HCl로 급냉시켜 pH를 산성화시키고 (많은 탈기체), 그 후 고체 NaHCO₃를 사용하여 pH 8로 중화시키고, EtOAc로 2회 추출하였다. EtOAc 상을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고 여과시켰다. EtOAc 상을 증발시켜 건조하여 미정제 알코올을 수득하였다 MS(EI): 584 (M+1). DCM (0.89 mL) 중의 2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-4-(1-하이드록시에틸)니코티노니트릴의 혼합물에 2-메톡시-N-(2-메톡시에틸)-N-(트리플루오로-λ(4)-술폰일)에탄아민 (47.5 μL, 0.258 mmol) 및 후속하여 한 방울의 에탄올 (9.4 μL, 0.16 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 RT에서 5.5 h 동안 교반하고 물과 EtOAc 사이에 분배하고, 상을 분리하고 수성 상을 추가 EtOAc로 세척하였다. 혼합된 유기상을 물, 그 후 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고 여과하고 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다, 41.3 mg. 미정제 생성물을 MeOH/ACN에 용해시키고 분취 LCMSfh 실시예 129와 같이 정제하여 26.6 mg의 정제된 플루오라이드를 수득하였다.

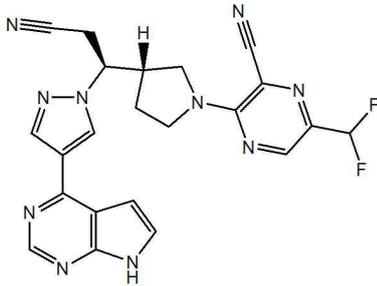
[1416] 단계

[1417] 단계 5.

2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-4-(1-플루오로에틸)니코티노니트릴 트리플루오로아세테이트

[1418] 정제된 2-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시)메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-4-(1-플루오로에틸)니코티노니트릴에 DCM (1.0 mL) 및 TFA (1.0 mL, 0.02 mol)를 첨가하고, 1 h 경과 후 용매를 제거하고 메탄올 (1.0 mL) 및 수산화암모늄 (1.0, 0.03 mol)을 첨가하고, 20 min 동안 교반하고, 잔류물을 용매를 제거한 후에 ACN/MeOH에 용해하고 분취 LMCS로 정제하여 생성물을 TFA 염으로 회수하였다. MS(EI): 456 M+1). ¹H NMR (300 MHz DMSO-D6): δ 12.5 (brs, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.35 (dd, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.80 (dd, 1H), 5.88 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.2.00-4.00 (m, 6H), 2.90 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.60 (m, 3H).

[1419] 실시예 138. 3-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-6-(디플루오로메틸)피라진-2-카르보니트릴 트리플루오로아세테이트



[1420]

[1421] 단계 1. 3-아미노-6-브로모피라진-2-카르보니트릴

[1422] 무수 DMF (13 mL) 중의 NaCN (140 mg, 2.85 mmol) 및 구리 (I) 시아나이드 (255 mg, 2.85 mmol)의 혼합물을 120 °C에서 20 min 동안 N₂대기하에서 교반하였다. 수득된 선명한 용액에 DMF (4.8 mL) 중의 3,5-디브로모피라진-2-아민 (Aldrich사로부터 구입; 800 mg, 3.16 mmol)의 용액을 한 방울씩 첨가하고 120 °C에서 교반을 지속하였다. 반응물을 120 °C에서 40 h 동안 유지하고 이 시점에서 LCMS 분석으로 완전한 전환을 확인하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각하고 물과 EtOAc 사이에 분배하고, 상을 분리하고 수성 상을 추가 EtOAc로 세척하였다. 혼합된 유기상을 물 및 후속하여 염수로 세척하고, 그 후 MgSO₄ 상에서 건조하고 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 597.1 mg, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[1423] 단계 2. 6-브로모-3-클로로피라진-2-카르보니트릴

[1424] 아세트니트릴 (29.4 mL) 중의 3-아미노-6-브로모피라진-2-카르보니트릴 (587 mg, 2.95 mmol)의 용액에 구리 (II) 클로라이드 (470 mg, 3.5 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 60 °C까지 10 min 동안 가열하고, 그 후 t-부틸 나이트라이트 (510 μL, 4.3 mmol)를 한 방울씩 첨가하였다. 반응물을 60 °C에서 16 h 동안 유지하고 이 시점에서 LCMS로 완결 반응을 확인하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각하고 1N HCl과 EtOAc 사이에 분배하고 상을 분리시켰다. 유기상을 물로 2회 그리고 염수로 세척하고, 그 후 MgSO₄ 상에서 건조하고 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고 이를 방치하여 결정화시켰다. 생성물을 정제하여(120 g 프리팩 SiO₂ 카트리지, 85 mL/min, 12 min 동안 0-20% EtOAc/헥산 구배) 원하는 생성물을 회수하였다, 442 mg. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.68 (s, 1H).

[1425] 단계 3. 3-클로로-6-[(E)-2-에톡시비닐]피라진-2-카르보니트릴

[1426] 톨루엔 (1.8 mL) 중의 6-브로모-3-클로로피라진-2-카르보니트릴 (220 mg, 1.01 mmol) 및 (2-에톡시에텐일)트리-n-부틸주석(434 μL, 1.31 mmol)의 용액을 N₂로 탈기체하고 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (67.8 mg, 0.0587 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 다시 탈기체하고 100 °C까지 16 h 동안 가열하고 이 시점에서 LCMS로 원

하는 생성물로의 완전한 전환을 확인하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각하고 물과 EtOAc 사이에 분배하고, 상을 분리하고 수성 상을 추가 EtOAc로 세척하였다. 혼합된 유기상을 물 및 후속하여 염수로 세척하고, 그 후 MgSO₄ 상에서 건조하고 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 이를 정제하여(40 g 프리팩 SiO₂ 카트리지, 40 mL/min, 20 min 동안 0-50% EtOAc/헥산 구배) 생성물을 회수하였다, 134 mg. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.19 (s, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.52 (d, 1H), 4.14 (m, 2H), 1.41 (t, 3H); C₉H₉ClN₃O(M+H)⁺에 대한 LCMS 계산치: m/z = 210.043, 관찰치 209.9.

[1427] 단계 4. 3-클로로-6-포르밀피라진-2-카르보니트릴

[1428] 3-클로로-6-[(E)-2-에톡시비닐]피라진-2-카르보니트릴 (70.5 mg, 0.303 mmol)에 1,4-다이옥산 (8.8 mL), 물 (2.2 mL), 및 소듐 퍼아이에이트(190 mg, 0.91 mmol)를 첨가하고, 후속하여 물 (66.7 μL, 0.0105 mmol) 중의 오스뮴 테트라옥사이드의 4% 용액을 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 16 h 동안 교반하고 이 시점에서 TLC 분석으로 완결된 반응을 확인하였다. 반응 혼합물을 물과 EtOAc 사이에 분배하고, 상을 분리하고 수성 상을 추가 EtOAc로 세척하였다. 혼합된 유기상을 물, 그 후 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 이를 정제하여(12 g 프리팩 SiO₂ 카트리지, 30 mL/min, 16 min 동안 0-50% EtOAc/헥산 구배) 생성물을 결정 고체로서 회수하였다, 43.2 mg. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃). δ 10.12 (s, 1H), 9.11 (s, 1H).

[1429] 단계 5. 3-클로로-6-(디플루오로메틸)피라진-2-카르보니트릴

[1430] DCM (1.9 mL) 중의 3-클로로-6-포르밀피라진-2-카르보니트릴 (31.0 mg, 0.185 mmol)에 2-메톡시-N-(2-메톡시에틸)-N-(트리플루오로-λ(4)-술폰일)에탄아민 (100 μL, 0.55 mmol)을 첨가하고 후속하여 한 방울의 에탄올을 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 16 h 동안 유지하고 이 시점에서 TLC 분석 (3:1 헥산:EtOAc)으로 완결 반응을 확인하였다. 반응 혼합물을 물과 CHCl₃ 사이에 분배하였다. 상을 분리하고 수성 상을 추가 CHCl₃로 세척하였다. 혼합된 유기상을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고 진공에서 농축시켜 생성물을 수득하였다, 43 mg. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.92 (s, 1H), 6.73 (t, 1H).

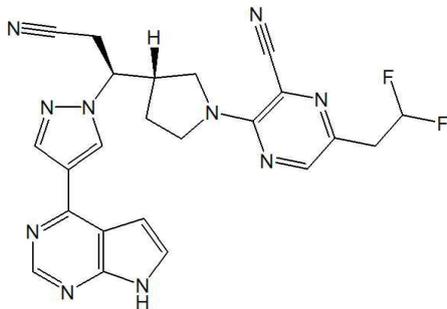
[1431] 단계 6. 3-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-6-(디플루오로메틸) 피라진-2-카르보니트릴

[1432] NMP (257 μL) 중의 3-클로로-6-(디플루오로메틸)피라진-2-카르보니트릴 (30.0 mg, 0.158 mmol)의 용액에 (3S)-3-[(3S)-피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판나이트릴 (69 mg, 0.16 mmol; 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음)을 첨가하고 후속하여 DIPEA (39.5 μL, 0.227 mmol)를 추가하였다. 반응물을 밀봉하고 100 °C까지 1 h 동안 가열하고 이 시점에서 LCMS 분석으로 완결 반응을 확인하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각하고 물과 EtOAc 사이에 분배하고, 상을 분리하고 수성 상을 추가 EtOAc로 세척하였다. 혼합된 유기상을 물, 그 후 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 이를 정제하여 (4 g 프리팩 SiO₂ 카트리지, 20 mL/min, 16 min 동안 10-90% EtOAc/헥산 구배) 생성물을 회수하였다, 49 mg. C₂₈H₃₃F₂N₁₀OSi (M+H)⁺에 대한 LCMS 계산치: m/z = 591.257, 관찰치 591.05.

[1433] 단계 7.
3-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-6-(디플루오로메틸)피라진-2-카르보니트릴 트리플루오로아세테이트

[1434] 3-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-((2-(트리메틸실일)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-6-(디플루오로메틸) 피라진-2-카르보니트릴 (49 mg, 0.083 mmol)에 DCM (0.5 mL) 및 TFA (0.5 mL)를 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 1 h 동안 교반하고, 그 후 용매를 진공에서 제거하고 메탄올 (0.5 mL) 및 NH₄OH (0.5 mL)를 첨가하였다. 30 min 경과 후 LCMS 분석을 SEM 그룹의 완전한 제거를 확인하였다. 용매를 제거하고 잔류 물질을 질량 유도 분취를 사용하는 Waters Fraction-Lynx system 상의 역상 분취 LCMS로 정제하고 (칼럼 Waters SunFire C18, 5 μm 입자 크기, 30 x 100 mm, 이동상 A: 물 (0.1% TFA), B: 메탄올 (0.1% TFA), 유량 60 mL/min), 생성물을 TFA 염으로서 분리시켰다, 34 mg. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.00 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.63 (t, 1H), 4.90 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 1.91 (m, 2H). C₂₂H₁₉F₂N₁₀ (M+H)⁺에 대한 LCMS 계산치: m/z = 461.18, 관찰치 460.90.

[1435] 실시예 139. 3-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-6-(2, 2-디플루오로에틸)피라진-2-카르보니트릴 트리플루오로아세테이트



[1436]

[1437] 단계 1. 3-클로로-6-(2-옥소에틸)피라진-2-카르보니트릴

[1438] 3-클로로-6-[(E)-2-에톡시비닐]피라진-2-카르보니트릴 (실시예 138, 단계 3으로부터 얻음; 395 mg, 1.88 mmol)을 THF (25 mL)에 용해시켰고 3.0 M HCl (16 mL, 47 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 60 °C까지 3.5 h 동안 가열하고 이 시점에서 LCMS으로 완전 반응을 확인하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃와 EtOAc 사이에 분배하고, 상을 분리하고 수성 상을 추가 EtOAc로 세척하였다. 혼합된 유기상을 물 및 후속하여 염수로 세척하고, 그 후 MgSO₄ 상에서 건조하고 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다, 417 mg. 이 물질을 다음 단계에서 직접 사용하고 방치하여 분해하는 것을 확인하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.91 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 4.08 (s, 2H).

[1439] 단계 2. 3-클로로-6-(2,2-디플루오로에틸)피라진-2-카르보니트릴

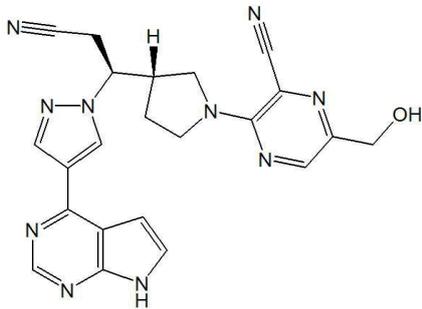
[1440] 갓 제조한 3-클로로-6-(2-옥소에틸)피라진-2-카르보니트릴 (90.0 mg, 0.496 mmol)을 DCM (5.1 mL)에 용해시키고 2-메톡시-N-(2-메톡시에틸)-N-(트리플루오로-λ(4)-술폰일)에탄아민 (274 μL, 1.49 mmol)을 첨가하고 그 후 한 방울의 에탄올을 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 16 h 동안 교반하고 이 시점에서 TLC 및 LCMS 분석으로 완결 반응을 확인하였다. 반응 혼합물을 물과 CHCl₃ 사이에 분배하였다. 상을 분리하고 수성 상을 추가 CHCl₃으로 세척하였다. 혼합된 유기상을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다, 109 mg. 이 물질을 다음 단계에서 직접 사용하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.49 (s, 1H), 6.12 (tt, 1H), 3.38 (m, 2H).

[1441] 단계 3. 3-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-((2-(트리메틸실일)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디플루오로에틸) 피라진-2-카르보니트릴 트리플루오로아세테이트

이트

[1442] NMP (400 μ L) 중의 3-클로로-6-(2,2-디플루오로에틸)피라진-2-카르보니트릴 (100 mg, 0.49 mmol)의 용액에 (3S)-3-[(3S)-피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판나이트릴 (110 mg, 0.24 mmol; 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음)을 첨가하고 후속하여 DIPEA (61.3 μ L, 0.352 mmol)를 첨가했다. 반응물을 뚜껑 덮고 100 $^{\circ}$ C까지 오일 욕조에서 1.5 h 동안 가열하고 이 시점에서 LCMS 분석으로 완결 반응을 확인하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각하고 메탄올 및 아세토니트릴 (첨가된 전체 용매: 2 mL)로 희석하고 질량 유도 분취를 사용하는 Waters Fraction-Lynx system 상의 역상 분취 LCMS로 정제하고(칼럼 Waters SunFire C18, 5 μ m 입자 크기, 30 x 100 mm, 이동상 A: 물 (0.1% TFA), B: 메탄올 (0.1% TFA), 유량 60 mL/min), 생성물을 TFA 염으로서 분리시켰다, 19 mg. $C_{29}H_{35}F_2N_{10}OSi$ (M+H)⁺에 대한 LCMS 계산치: m/z = 605.273, 관찰치 605.00.

[1443] 실시예 140. 3-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-6-(하이드록시메틸)피라진-2-카르보니트릴 트리플루오로아세테이트



[1444]

[1445] 단계 1. 클로로-6-(하이드록시메틸)피라진-2-카르보니트릴

[1446] 3-클로로-6-포르밀피라진-2-카르보니트릴 (실시예 138, 단계 4로부터 얻음; 20.0 mg, 0.12 mmol)에 에테르 (0.79 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 -78 $^{\circ}$ C로 냉각하고 1.0 M의 THF(140 μ L, 0.14 mmol) 중의 보란을 첨가하였다. 반응물을 -78 $^{\circ}$ C에서 1.5 h 동안 유지하고, 그 후 0.1N HCl를 -78 $^{\circ}$ C에서 첨가하여 급냉시켰다. 용액을 가온하고 EtOAc를 첨가하였다. 상을 분리하고 수성 상을 $NaHCO_3$ 로 중화하고 추가 EtOAc로 세척하였다. 혼합된 유기상을 물 및 후속하여 염수로 세척하고, 그 후 $MgSO_4$ 상에서 건조하고 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다, 20 mg. 이 물질을 다음 단계에서 직접 취하였다. 1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.78 (s, 1H), 4.77 (s, 2H).

[1447] 단계 2. 3-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-6-(하이드록시메틸) 피라진-2-카르보니트릴

[1448] NMP (172 μ L) 중의 3-클로로-6-(하이드록시메틸)피라진-2-카르보니트릴 (20.0 mg, 0.106 mmol)의 용액에 (3S)-3-[(3S)-피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판나이트릴 (46 mg, 0.11 mmol; 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음) 및 후속하여 DIPEA (26.5 μ L, 0.152 mmol)를 첨가하고, 반응물을 뚜껑 덮고 100 $^{\circ}$ C까지 오일 욕조에서 1 h 동안 가열하고 이 시점에서 LCMS 분석으로 완결 반응을 확인하였다. 미정제 반응 용액을 MeOH/ACN (첨가된 전체 용매 2 mL)로 희석하고 질량 유도 분취를 사용하는 Waters Fraction-Lynx system 상의 역상 분취 LCMS으로 정제하였다 (칼럼 Waters SunFire C18, 5 μ m 입자 크기, 30 x 100 mm, 이동상 A: 물 (0.1% TFA), B: 메탄올 (0.1% TFA), 유량 60 mL/min). 정제된 생성물을 동결건조시켜 건조하여 생성물을 TFA 염으로서 회수하였다, 34 mg. $C_{28}H_{32}N_{10}O_2Si$ (M+H)⁺에 대한 LCMS 계산치: m/z = 571.271, 관찰치 571.00.

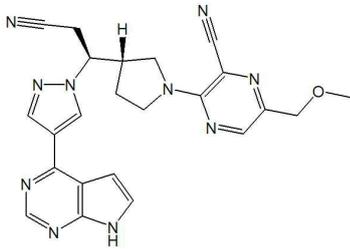
[1449] 단계

3.

3-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-6-(하이드록시메틸)피라진-2-카르보니트릴 트리플루오로아세테이트

[1450] 3-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-((2-(트리메틸실일) 에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디플루오로에틸) 피라진-2-카르보니트릴 (12 mg, 0.02 mmol)에 DCM (0.5 mL) 및 TFA (0.5 mL)를 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 1 h 동안 교반하고, 그 후 용매를 진공에서 제거하고 메탄올 (0.5 mL) 및 NH₄OH (0.5 mL)를 첨가하였다. 30 min 경과 후 LCMS 분석으로 SEM 그룹의 완전 제거를 확인하였다. 용매를 제거하고 잔류 물질을 질량 유도 분취를 사용하는 Waters Fraction-Lynx system 상의 역상 분취 LCMS로 정제하여 (칼럼 Waters SunFire C18, 5 μm 입자 크기, 30 x 100 mm, 이동상 A: 물 (0.1% TFA), B: 메탄올 (0.1% TFA), 유량 60 mL/min), 생성물을 TFA 염으로서 분리하였다, 4.9 mg. C₂₂H₂₁N₁₀O (M+H)⁺에 대한 LCMS 계산치: m/z = 441.190, 관찰치 441.00.

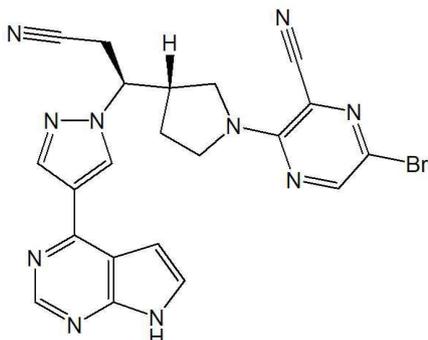
[1451] 실시예 141. 3-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-6-(메톡시메틸)피라진-2-카르보니트릴 트리플루오로아세테이트



[1452]

[1453] 3-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-((2-(트리메틸실일)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-6-(하이드록시메틸)피라진-2-카르보니트릴 (실시예 140; 24.3 mg, 0.0426 mmol)을 THF (0.2 mL) 중의 은(II) 산화물 (52.7 mg, 0.426 mmol) 및 아이오도메탄 (53.0 μL, 0.852 mmol)과 혼합하였다. 반응물을 밀봉된 용기 내에서 3.5 h 동안 가열하고 이 시점에서 LCMS 분석으로 완결 반응을 확인하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각하고 0.45 μm 테프론(Teflon) 필터를 통하여 여과하였다. 필터를 메탄올로 세척하고 수득된 유기 여과물을 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물에 DCM (0.5 mL) 및 TFA (0.5 mL)를 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 1 h 동안 교반하고, 그 후 용매를 진공에서 제거하고 메탄올 (0.5 mL) 및 NH₄OH (0.5 mL)를 첨가하였다. 30 min 경과 후 LCMS 분석으로 SEM 그룹의 완전 제거를 확인하였다. 용매를 제거하고 잔류 물질을 질량 유도 분취를 사용하는 Waters Fraction-Lynx system 상의 역상 분취 LCMS으로 정제하고 (칼럼 Waters SunFire C18, 5 μm 입자 크기, 30 x 100 mm, 이동상 A: 물 (0.1% TFA), B: 메탄올 (0.1% TFA), 유량 60 mL/min), 생성물을 TFA 염으로서 분리하였다, 5.5 mg. C₂₃H₂₃N₁₀O (M+H)⁺에 대한 LCMS 계산치: m/z = 455.206, 관찰치 455.0.

[1454] 실시예 142. 6-브로모-3-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)피라진-2-카르보니트릴 트리플루오로아세테이트



[1455]

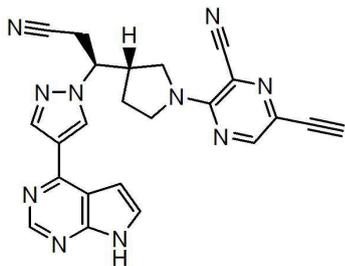
[1456] 단계 1. 6-브로모-3-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)피라진-2-카르보니트릴

[1457] NMP (216 μ L) 중의 6-브로모-3-클로로피라진-2-카르보니트릴 (실시에 138 단계 2; 29 mg, 0.13 mmol)의 용액에 (3S)-3-[(3S)-피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (58 mg, 0.13 mmol; 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음) 및 후속하여 DIPEA (33.1 μ L, 0.190 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 뚜껑 덮고 100 $^{\circ}$ C까지 오일 욕조에서 1 h 동안 가열하고 이 시점에서 LCMS 분석으로 완결 반응을 확인하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각하고 물과 EtOAc 사이에 분배하고, 상을 분리하고 수성 상을 추가 EtOAc로 세척하였다. 혼합된 유기상을 물, 및 후속하여 염수로 세척하고, 그 후 $MgSO_4$ 상에서 건조하고 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 생성물을 정제하여 (4 g 프리팩 SiO_2 카트리지, 20 mL/min, 18 min 동안 0-75% EtOAc/헥산 구배) 원하는 생성물을 회수하였다, 51 mg. $C_{27}H_{32}BrN_{10}OSi$ (M+H)⁺에 대한 LCMS 계산치: m/z = 619.17, 관찰치 618.90.

[1458] 단계 2. 6-브로모-3-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)피라진-2-카르보니트릴 트리플루오로아세테이트

[1459] 6-브로모-3-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)피라진-2-카르보니트릴 (51 mg, 0.08 mmol)에 DCM (0.5 mL) 및 TFA (0.5 mL)를 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 1 h 동안 교반하고, 그 후 용매를 진공에서 제거하고 메탄올 (0.5 mL) 및 NH_4OH (0.5 mL)를 첨가하였다. 30 min 경과 후 LCMS 분석으로 SEM 그룹의 완전 제거를 확인하였다. 용매를 제거하고 잔류 물질을 질량 유도 분취를 사용하는 Waters Fraction-Lynx system 상의 역상 분취 LCMS로 정제하여 (칼럼 Waters SunFire C18, 5 μ m 입자 크기, 30 x 100 mm, 이동상 A: 물 (0.1% TFA), B: 메탄올 (0.1% TFA), 유량 60 mL/min), 생성물을 TFA 염으로서 분리하였다, 34 mg. $C_{21}H_{18}BrN_{10}$ (M+H)⁺에 대한 LCMS 계산치: m/z = 489.090, 관찰치 489.10.

[1460] 실시예 143. 3-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-6-에틸일피라진-2-카르보니트릴 트리플루오로아세테이트



[1461] 단계 1. 3-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-6-([트리메틸실일]에틸일)피라진-2-카르보니트릴

[1463] 6-브로모-3-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)피라진-2-카르보니트릴 (실시에 142; 40.0 mg, 0.0646 mmol)을 DMF (0.323 mL)에 용해시키고, CuI (0.969 mg, 0.00509 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3회 진공/ N_2 퍼지 사이 클로 탈기체하고, 그 후 Et_3N (13.34 μ L, 0.09568 mmol) 및 트리메틸실일아세틸렌 (18.2 μ L, 0.129 mmol)을 첨가하고, 후속하여 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 (1.93 mg, 0.00276 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 1.5 h 동안 유지하고 이 시점에서 LCMS 분석으로 완결 반응을 확인하였다. 반응물을 에테르 그리고 포화 수성 NH_4Cl/NH_4OH 의 9:1 용액으로 처리하고 상을 분리시켰다. 수성 상을 추가 에테르로 추출하고, 혼합된 에테르 용액을 H_2O 및 후속하여 염수로 세척하고, 그 후 $MgSO_4$ 상에서 건조하고 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 생성물을 정제하여 (4 g 프리팩 SiO_2 카트리지, 20 mL/min, 18 min 동안 0-75% EtOAc/

핵산 구배) 원하는 생성물을 회수하였다, 41 mg. $C_{22}H_{41}N_{10}OSi_2(M+H)^+$ 에 대한 LCMS 계산치: $m/z = 637.300$, 관찰치 637.10.

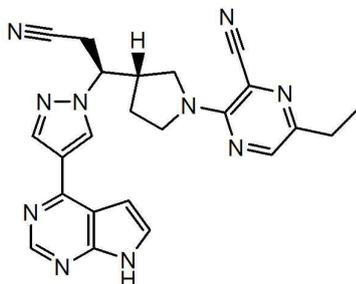
[1464] 단계 2. 3-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-6-에틸일피라진-2-카르보니트릴

[1465] 3-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-6-([2-(트리메틸실일)에틸일]피라진-2-카르보니트릴 (41 mg, 0.064 mmol)을 THF (51.0 μ L)에 용해시키고, 이러한 용액을 0 $^{\circ}$ C까지 냉각하고, 물 (3.4 μ L)을 첨가하고, 후속하여 1.0 M의 THF (75 μ L, 0.075 mmol) 중의 TBAF를 한 방울씩 첨가하였다. 반응물을 0 $^{\circ}$ C 내지 15 $^{\circ}$ C까지 1 h에 걸쳐 가온하고 이 시점에서 LCMS 분석으로 완결 반응을 확인하였다. 반응 혼합물을 물과 EtOAc 사이에 분배하고, 상을 분리하고 수성 상을 추가 EtOAc로 세척하였다. 혼합된 유기상을 3회 물로, 후속하여 염수로 세척하고, 그 후 $MgSO_4$ 상에서 건조하고 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다, 44 mg. $C_{29}H_{33}N_{10}OSi(M+H)^+$ 에 대한 LCMS 계산치: $m/z = 565.261$, 관찰치 565.00.

[1466] 단계 3. 3-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-6-에틸일피라진-2-카르보니트릴 트리플루오로아세테이트

[1467] 3-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-6-에틸일피라진-2-카르보니트릴 (10.8 mg, 0.0191 mmol)에 DCM (0.5 mL) 및 TFA (0.5 mL)를 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 3 h 동안 교반하였다. 반응물을 증발시켜 건조하고, 그 후 메탄올 (0.5 mL) 및 NH_4OH (0.5 mL)를 첨가하였다. 반응물을 30 min 동안 교반하였다. 이 시점에서 LCMS로 완결 탈보호를 확인하였다. 용매를 제거하고 잔류 물질을 질량 유도 분취를 사용하는 Waters Fraction-Lynx system 상의 역상 분취 LCMS로 정제하여 (칼럼 Waters SunFire C18, 5 μ m 입자 크기, 30 x 100 mm, 이동상 A: 물 (0.1% TFA), B: 메탄올 (0.1% TFA), 유량 60 mL/min), 생성물을 TFA 염으로서 분리하였다, 4.8 mg. 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 12.40 (bs, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.43 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.82 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.29 (m, 3H), 2.85 (m, 1H), 1.68 (m, 2H); $C_{23}H_{19}N_{10}(M+H)^+$ 에 대한 LCMS 계산치: $m/z = 435.179$, 관찰치 434.95.

[1468] 실시예 144. 3-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-6-에틸일피라진-2-카르보니트릴 트리플루오로아세테이트

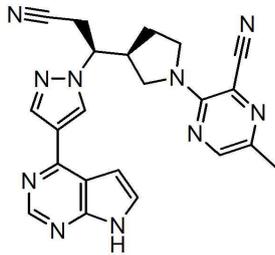


[1469]

[1470] 3-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-6-에틸일피라진-2-카르보니트릴 (실시예 143; 33 mg, 0.058 mmol)을 EtOH (2.3 mL)에 용해시키고 10% Pd/C (8.7 mg, 0.0082 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 29 psi 하에서 Parr 진동기 내에서 3 h 동안 수소화하고 이 시점에서 LCMS 분석으로 완결 환원을 확인하였다. 반응물을 0.45 μ m Teflon 필터를 통하여 여과하고 필터를 MeOH로 세척하였다. 여과물을 진공에서 농축시켜 생성물을 수득하였다. 잔류물에 DCM

(0.5 mL) 및 TFA (0.5 mL)를 넣었다. 반응물을 주위 온도에서 1 h 동안 교반하고, 그 후 용매를 진공에서 제거하고 메탄올 (0.5 mL) 및 NH₄OH (0.5 mL)를 첨가하였다. 30 min 경과 후 LCMS 분석으로 SEM 그룹의 완전 제거를 확인하였다. 용매를 제거하고 잔류 물질을 질량 유도 분취를 사용하는 Waters Fraction-Lynx system 상의 역상 분취 LCMS로 정제하여 (칼럼 Waters SunFire C18, 5 μm 입자 크기, 30 x 100 mm, 이동상 A: 물 (0.1% TFA), B: 메탄올 (0.1% TFA), 유량 60 mL/min), 생성물을 TFA 염으로서 분리하였다, 9.8 mg. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆): δ 12.62 (bs, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.90 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.36 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.11 (m, 3H); C₂₃H₂₃N₁₀(M+H)⁺에 대한 LCMS 계산치: m/z = 439.211, 관찰치 438.95.

[1471] 실시예 145. 3-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-6-메틸피라진-2-카르보니트릴 트리플루오로아세테이트



[1472]

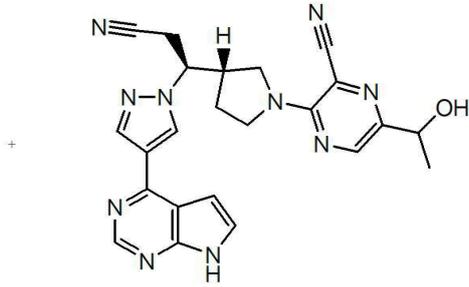
[1473] 단계 1. 3-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-((2-(트리메틸실일)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-6-메틸피라진-2-카르보니트릴

[1474] 6-브로모-3-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-((2-(트리메틸실일)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)피라진-2-카르보니트릴 (실시예 142; 55.8 mg, 0.09 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (4.16 mg, 0.00360 mmol)를 THF (0.28 mL)에 용해시키고 2.0 M의 톨루엔 (90.0 μL, 0.180 mmol) 중의 트리메틸알루미늄을 한 방울씩 첨가하였다. 반응물을 70 °C까지 3.5 h 동안 가열하고 이 시점에서 LCMS 분석으로 완결 반응을 확인하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각하고 톨루엔 (0.28 mL)으로 희석하고 MeOH (71 μL)를 반응성이 낮아질 때까지 한 방울씩 첨가하였다. 반응물을 그 후 70 °C까지 10 min 동안 다시 가열하고, 그 후 2 mL의 포화 수성 NH₄Cl을 첨가하고, 70 °C에서 10 min 동안 계속 가열하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각하고 물과 EtOAc 사이에 분배하고, 상을 분리하고 수성 상을 추가 EtOAc로 세척하였다. 혼합된 유기상을 물, 및 후속하여 염수로 세척하고, 그 후 MgSO₄ 상에서 건조하고 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 생성물을 정제하여 (4 g 프리랙 SiO₂ 카트리지, 20 mL/min, 20 min 동안 0-90% EtOAc/헥산 구배) 원하는 생성물을 회수하였다, 44 mg. C₂₈H₃₅N₁₀OSi (M+H)⁺에 대한 LCMS 계산치: m/z = 555.276, 관찰치 555.05.

[1475] 단계 2. 3-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-6-메틸피라진-2-카르보니트릴 트리플루오로아세테이트

[1476] 3-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-((2-(트리메틸실일)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-6-메틸피라진-2-카르보니트릴 (44 mg, 0.08 mmol)에 DCM (0.5 mL) 및 TFA (0.5 mL)를 넣었다. 반응물을 주위 온도에서 1 h 동안 교반하고, 그 후 용매를 진공에서 제거하고 메탄올 (0.5 mL) 및 NH₄OH (0.5 mL)를 첨가하였다. 30 min 경과 후 LCMS 분석으로 SEM 그룹의 완전 제거를 확인하였다. 용매를 제거하고 잔류 물질을 질량 유도 분취를 사용하는 Waters Fraction-Lynx system 상의 역상 분취 LCMS로 정제하여 (칼럼 Waters SunFire C18, 5 μm 입자 크기, 30 x 100 mm, 이동상 A: 물 (0.1% TFA), B: 메탄올 (0.1% TFA), 유량 60 mL/min), 생성물을 TFA 염으로서 분리하였다, 25.8 mg. C₂₂H₂₁N₁₀(M+H)⁺에 대한 LCMS 계산치: m/z = 425.195, 관찰치 425.20.

[1477] 실시예 146. 3-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-6-메틸피라진-2-카르보니트릴 트리플루오로아세테이트



[1478]

[1479] 단계 1. 3-클로로-6-(1-에톡시비닐)피라진-2-카르보니트릴

[1480] 톨루엔 (0.64 mL) 중의 6-브로모-3-클로로피라진-2-카르보니트릴 (실시예 138 단계 2; 39.4 mg, 0.18 mmol) 및 트리부틸(1-에톡시비닐)주석 (79.2 μ L, 0.23 mmol)의 용액을 3회 진공/ N_2 사이클로 탈기체하고, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (20.84 mg, 0.01804 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 다시 탈기체하고 100 $^{\circ}$ C까지 3 h 동안 가열하고 이 시점에서 LCMS 분석으로 완결 반응을 확인하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각하고 물과 EtOAc 사이에 분배하고, 상을 분리하고 수성 상을 추가 EtOAc로 세척하였다. 혼합된 유기상을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다, 119.4 mg. 생성물을 정제하여 (4 g 프리팩 SiO_2 카트리지, 20 mL/min, 10 min 동안 0-20% EtOAc/헥산 구배) 원하는 생성물을 회수하였다, 19 mg. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.87 (s, 1H), 5.54 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.01 (m, 2H), 1.48 (t, 3H); $C_9H_9ClN_3O(M+H)^+$ 에 대한 LCMS 계산치: $m/z = 209.85$; 실측치 209.85.

[1481] 단계 2. 6-아세틸-3-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-((2-(트리메틸실일)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)피라진-2-카르보니트릴

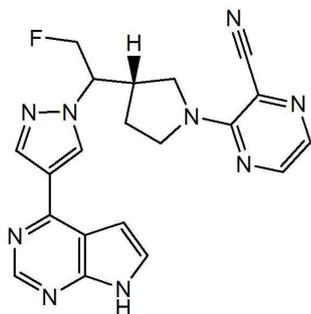
[1482] NMP (0.0806 mL) 중의 3-클로로-6-(1-에톡시비닐)피라진-2-카르보니트릴 (9.0 mg, 0.043 mmol)의 용액에 (3S)-3-[(3S)-피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-((2-(트리메틸실일)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판이트릴 (22 mg, 0.050 mmol; 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음)을 넣고 후속하여 DIPEA (12.4 μ L, 0.0710 mmol)를 넣었다. 반응물을 뚜껑 덮고 100 $^{\circ}$ C까지 오일 욕조에서 2 h 동안 가열하고 이 시점에서 LCMS 분석으로 완결 반응을 확인하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각하고 물과 EtOAc 사이에 분배하고, 상을 분리하고 수성 상을 추가 EtOAc로 세척하였다. 혼합된 유기상을 물 및 후속하여 염수로 세척하고, 그 후 $MgSO_4$ 상에서 건조하고 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 32.8 mg. 이를 정제하여 (4g 프리팩 SiO_2 카트리지, 20 mL/min, 14 min 동안 0-90% EtOAc/헥산 구배) 원하는 생성물을 회수하였다, 22 mg. $C_{26}H_{35}N_{10}O_2Si(M+H)^+$ 에 대한 LCMS 계산치: $m/z = 583.271$, 관찰치 583.05.

[1483] 단계 3. 3-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-6-(1-하이드록시에틸)피라진-2-카르보니트릴 트리플루오로아세테이트

[1484] MeOH (219.6 μ L) 중의 6-아세틸-3-((3S)-3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7-((2-(트리메틸실일)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)피라진-2-카르보니트릴 (22 mg, 0.038 mmol)의 용액을 0 $^{\circ}$ C로 냉각하고 소듐 테트라하이드로보레이트 (2.86 mg, 0.0755 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 0 $^{\circ}$ C에서 10 min 동안 유지하였다. 이 시점에서 TLC 분석으로 케톤의 완전한 환원을 확인하였다. 반응물을 1N HCl을 한 방울씩 첨가하여 급냉시켜 pH ~3로 만들고, 그 후 반응물을 고체 $NaHCO_3$ 을 점진적으로 첨가하여 중화시켜 pH 8로 만들었다. 반응물을 EtOAc로 2회 추출하고 수득된 유기 용액을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고 진

공에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. $C_{29}H_{37}N_{10}O_2Si$ (M+H)⁺에 대한 LCMS 계산치: m/z = 585.287, 관찰치 585.05. 이러한 생성물에 DCM (0.5 mL) 및 TFA (0.5 mL)를 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 1 h 동안 교반하고, 그 후 용매를 진공에서 제거하고 메탄올 (0.5 mL) 및 NH₄OH (0.5 mL)를 첨가하였다. 30 min 경과 후 LCMS 분석으로 SEM 그룹의 완전 제거를 확인하였다. 용매를 제거하고 잔류 물질을 질량 유도 분취를 사용하는 Waters Fraction-Lynx system 상의 역상 분취 LCMS로 정제하여 (칼럼 Waters SunFire C18, 5 μm 입자 크기, 30 x 100 mm, 이동상 A: 물 (0.1% TFA), B: 메탄올 (0.1% TFA), 유량 60 mL/min), 생성물을 TFA 염으로서 분리하였다, 5.2 mg. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.98 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 4.77 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.42 (m, 3H); $C_{23}H_{23}N_{10}O$ (M+H)⁺에 대한 LCMS 계산치: m/z = 455.206, 관찰치 454.95.

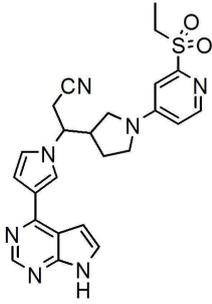
[1485] 실시예 147. 3-플루오로-5-((3S)-3-(2-플루오로-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)피리딘-2-카르보니트릴 트리플루오로아세테이트



[1486]

[1487] NMP (0.7 mL) 중의 4-(1-(2-플루오로-1-[(3S)-피롤리딘-3-일]에틸)-1H-피라졸-4-일)-7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (실시예 70, 단계 7로부터 얻음; 37 mg, 0.087 mmol) 및 DIPEA (3.0E1 μL, 0.17 mmol)의 용액에 3-클로로피라진-2-카르보니트릴을 첨가하고 반응물을 130 °C까지 2 h 동안 가열하고 이 시점에서 LCMS 분석으로 완결 반응을 확인하였다. 반응 혼합물을 물과 EtOAc 사이에 분배하고, 수성 상을 추가 EtOAc로 2회 추출하였다. 혼합된 유기상을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. $C_{26}H_{33}FN_9OSi$ (M+H)⁺에 대한 LCMS 계산치: m/z = 534.256, 관찰치 534.15. 미정제 생성물을 DCM (0.5 mL) 및 TFA (0.5 mL)로 처리하였다. 반응물을 주위 온도에서 1 h 동안 교반하고, 그 후 용매를 진공에서 제거하고 메탄올 (0.5 mL) 및 NH₄OH (0.5 mL)를 첨가하였다. 30 min 경과 후 LCMS 분석으로 SEM 그룹의 완전 제거를 확인하였다. 용매를 제거하고 잔류 물질을 질량 유도 분취를 사용하는 Waters Fraction-Lynx system 상의 역상 분취 LCMS로 정제하여 (칼럼 Waters SunFire C18, 5 μm 입자 크기, 30 x 100 mm, 이동상 A: 물 (0.1% TFA), B: 메탄올 (0.1% TFA), 유량 60 mL/min), 생성물을 TFA 염으로서 분리하였다, 13.4 mg. $C_{21}H_{20}FN_8$ (M+H)⁺에 대한 LCMS 계산치: m/z = 403.179, 관찰치 404.10.

[1488] 실시예 148. 3-{1-[2-(에틸술폰닐)피리딘-4-일]피롤리딘-3-일}-3-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]프로판니트릴 (라세미체)



[1489]

[1490]

[1491]

단계 1. 4-클로로-2-(에틸술폰닐)피리딘

1,4-다이옥산 (1 mL) 중의 2,4-디클로로피리딘 (0.20 mL, 1.8 mmol) 및 에탄티올 (0.14 mL, 1.8 mmol)의 용액에 소듐 하이드라이드 (미네랄 오일 중의 60%, 0.074 g, 1.8 mmol)를 조금 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 3일 교반하였다. 물을 반응물에 첨가하고 생성물을 디에틸 에테르로 추출하였다. 추출물을 소듐 술포이트 상에서 건조하고, 상청액을 따라버리고 용매를 회전 증발로 제거하였다. 헥산 중의 0-10% 에틸 아세테이트의 구배로 용리시키는 플래시 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 생성물을 부분적으로 정제하였다. 생성물을 DCM (10 mL)에 용해시키고 m-클로로퍼벤조산 (0.28 g, 1.1 mmol)으로 처리하고 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 NaHCO₃ 용액으로 세척하고 DCM 층을 소듐 술포이트 상에서 건조하고, 상청액을 따라버리고 농축시켰다. 헥산 중의 0-50% 에틸 아세테이트의 구배로 용리시키는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 수득하였다(48 mg, 12%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.65 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 3.44 (q, 2H), 1.32 (t, 3H); LCMS (M+H)⁺: 206.0.

[1492]

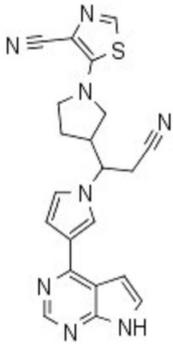
[1493]

단계 2. 3-{1-[2-(에틸술폰닐)피리딘-4-일]피롤리딘-3-일}-3-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]프로판나이트릴

NMP (0.20 mL) 및 4-메틸모르폴린(16 TL) 중의 4-클로로-2-(에틸술폰닐)피리딘 (15 mg, 0.073 mmol) 및 3-피롤리딘-3-일-3-[3-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]프로판나이트릴 (32 mg, 0.073 mmol, 실시예 33, 단계 3으로부터 얻음)의 용액을 120 °C까지 마이크로웨이브에서 15 min 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 층을 분리하고 수성 층을 전체 3회 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 소듐 술포이트 상에서 건조하고, 상청액을 따라버리고 농축시켰다. 미정제 생성물을 50% TFA/DCM에서 1 h 동안 교반하여 탈보호하고, 증발시키고 그 후 메탄올 중의 과량의 EDA로 교반하였다. 생성물을 0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN 및 H₂O의 구배로 용리시키는 분취 HPLC-MS로 정제하고, 냉동하고 동결건조시켜 생성물을 유기 염기로서 수득하였다(11 mg, 31%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.96 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.01 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.06 (br s, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 4.54 (td, 1H), 3.63 (dd, 1H), 3.52-3.22 (m, 7H), 2.97-2.85 (m, 1H), 1.76-1.59 (m, 2H), 1.10 (t, 3H); LCMS (M+H)⁺: 476.1.

[1494]

실시예 149. 5-(3-{2-시아노-1-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-1,3-티아졸-4-카르보나이트릴 (단리된 라세미체 및 단일 거울상이성질체 둘 모두)



[1495]

[1496]

단계 1. 5-브로모-1,3-티아졸-4-카르보니트릴

[1497]

DCM (50 mL) 중의 5-브로모-1,3-티아졸-4-카르복사마이드 (SynChem사로부터 구입한 5-브로모-1,3-티아졸-4-카르복사산로부터 W02008/057336에 보고된 과정을 따라 제조; 2.75 g, 13.3 mmol) 및 트리에틸아민 (9.26 mL, 66.4 mmol)의 혼합물에 트리클로로무수 아세트산 (7.28 mL, 39.8 mmol)을 한 방울씩 0 °C에서 첨가하였다. 혼합물을 0 °C에서 1 h 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액을 첨가하여 급냉시키고, DCM으로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 농축시키고 실리카 겔 상에서 정제하여 (0-20% EtOAc/헥산 구배로 용리시킴) 생성물을 수득하였다 (2.19 g, 87%). LCMS (M+H)⁺: 190.9/188.9.

[1498]

단계 2. 5-(3-{2-시아노-1-[3-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-1,3-티아졸-4-카르보니트릴

[1499]

5-브로모-1,3-티아졸-4-카르보니트릴 (24 mg, 0.13 mmol) 및 3-피롤리딘-3-일-3-[3-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]프로판나이트릴 (51 mg, 0.12 mmol, 실시예 33, 단계 3 으로부터 얻음)을 1-부틸-3-메틸-1H-이미다졸-3-이움 테트라플루오로보레이트 (0.15 g, 0.66 mmol)와 혼합하고, 4-메틸모르폴린(14 TL, 0.13 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 120 °C에서 2 h 동안 가열하고, 그 후 RT로 냉각하고, EtOAc와 염수 사이에 분배하고, 염수 층을 EtOAc로 3회 추출하였다. 혼합된 유기 추출물을 소듐 술페이트 상에서 건조하고 농축시켰다. 헥산 중의 0-100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리시키는 플래시 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 생성물을 수득하였다 (27 mg, 42%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.82 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.94 (t, 1H), 6.84 (d, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.28-4.16 (m, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.68-3.41 (m, 5H), 3.20-3.02 (m, 1H), 2.97 (m, 2H), 2.09-1.73 (m, 2H), 0.99-0.85 (m, 2H), -0.06 (s, 9H); LCMS (M+H)⁺: 545.2.

[1500]

이 물질의 일부를 탈보호하여 다음 과정, 단계 3에서 라세미체를 수득하였다.

[1501]

이러한 SEM-탈보호된 생성물의 일부(20 mg)를 키랄 크로마토그래피를 사용하여 그 거울상이성질체로 분리시켰다 (Chiral Technologies ChiralCel OD-H: 30 x 250 mm, 5 μm, 15 mL/min에서 45% EtOH/55% 헥산; 거울상이성질체 1: 보류 시간 41.8 min; 거울상이성질체 2: 보류 시간 47.4 min). 각각의 거울상이성질체를 단계 4 및 단계 5의 과정을 따라 개별적으로 증발시키고 탈보호하였다.

[1502]

단계 3. 5-(3-{2-시아노-1-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-1,3-티아졸-4-카르보니트릴 (라세미체)

[1503]

라세미체 5-(3-{2-시아노-1-[3-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-1,3-티아졸-4-카르보니트릴 (7.0 mg, 0.013 mmol)을 1:1 DCM/TFA의 혼합물에 용해시키고, 1 h 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 MeOH (1 mL)에 용해시키고, 0.2 mL EDA를 첨가하고 반응물을 15 min 동안 교반하였다. 0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN 및 H₂O의 구배로 용리시키는 분취 HPLC-MS 및 후속하여 동결건조하여 생성물을 유리 염기로서 수득하였다 (3.5 mg, 66%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.97 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.99 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 6.96-6.92 (m, 2H), 4.58

(td, 1H), 3.68 (dd, 1H), 3.66-3.59 (m, 1H), 3.54-3.37 (m, 3H), 3.22 (dd, 1H), 3.02-2.91 (m, 1H), 1.80-1.63, (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: m/z = 415.0.

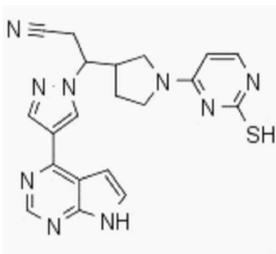
[1504] 단계 4. 5-(3-(2-시아노-1-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-1,3-티아졸-4-카르보니트릴 (단일 거울상이성질체 1)

[1505] 5-(3-(2-시아노-1-[3-(7-{2-(트리메틸실일)에톡시}메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-1,3-티아졸-4-카르보니트릴 (6.0 mg, 0.011 mmol; 단계 2로부터 피크 1)을 1:1 DCM/TFA의 혼합물에 용해시키고, 혼합물을 1 h 동안 교반하고, 그 후 농축시켰다. 잔류물을 1 mL MeOH에 다시 용해시키고, 0.2 ml EDA를 첨가하였다. 0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN 및 H₂O의 구배로 용리시키는 분취 HPLC-MS, 및 후속하여 동결건조하여 생성물을 유리 염기로서 수득하였다 (2.5 mg, 54%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.97 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (t, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.96-6.93 (m, 2H), 4.58 (td, 1H), 3.68 (dd, 1H), 3.66-3.59 (m, 1H), 3.54-3.36 (m, 3H), 3.22 (dd, 1H), 3.03-2.90 (m, 1H), 1.80-1.64 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 415.0.

[1506] 단계 5. 5-(3-(2-시아노-1-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-1,3-티아졸-4-카르보니트릴 (단일 거울상이성질체 2)

[1507] 5-(3-(2-시아노-1-[3-(7-{2-(트리메틸실일)에톡시}메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-1,3-티아졸-4-카르보니트릴 (6.0 mg, 0.011 mmol; 단계 2로부터 피크 2)를 1:1 DCM/TFA의 혼합물에 용해시키고, 혼합물을 1 h 동안 교반하고, 그 후 농축시켰다. 잔류물을 1 mL MeOH에 다시 용해시키고, 0.2 mL EDA를 첨가하였다. 0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN 및 H₂O의 구배로 용리시키는 분취 HPLC-MS, 및 후속하여 동결건조하여 생성물을 유리 염기로서 수득하였다 (2.5 mg, 54%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.97 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (t, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.14 (t, 1H), 6.96-6.93 (m, 2H), 4.58 (td, 1H), 3.68 (dd, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.54-3.38 (m, 3H), 3.22 (dd, 1H), 3.02-2.90 (m, 1H), 1.81-1.62 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 415.0.

[1508] 실시예 150. 3-[1-(2-머캅토피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (단일 거울상이성질체)



[1509] 단계 1. 3-[1-(2-머캅토피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-{2-(트리메틸실일)에톡시}메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

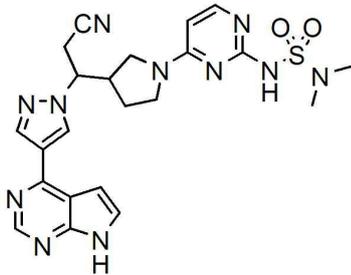
[1511] 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-{2-(트리메틸실일)에톡시}메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (150 mg, 0.34 mmol; 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음) 및 2,4-디클로로피리미딘 (61 mg, 0.41 mmol)을 1,4-다이옥산 (0.30 mL)에 용해시키고 DIPEA (119 TL, 0.686 mmol)를 첨가하였다. 용액을 100 °C 까지 30 min 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 에탄올 (1.0 mL)을 첨가하고, 후속하여 소듐 하이드로젠 술파이드 디하이드레이트(82 mg, 0.9 mmol)를 첨가하였다. 현탁액을 그 후 RT에서 24 h 동안 교반하였다. 추가 소듐 하이드로젠 술파이드 디하이드레이트(31 mg, 0.34 mmol)를 첨가하고RT에서 추가 3일 동안 교반하였다. 혼합물을 아세트니트릴로 희석하고 여과하였다. 0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN 및 H₂O의 구배로 용리시키는 분취

HPLC-MS, 및 후속하는 동결건조로 생성물을 유리 염기로서 수득하였다, 75 mg. LCMS (M+H)⁺: 548.1.

[1512] 단계 2. 3-[1-(2-머캅토피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[1513] 3-[1-(2-머캅토피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (19 mg, 0.024 mmol)을 TFA/DCM의 1:1 혼합물에 용해시키고, 1 h 동안 RT에서 교반하고, 그 후 농축시켰다. 잔류물을 1 mL 메탄올에 용해시키고, 0.2 mL EDA를 첨가하고 반응물을 30 min 동안 교반하였다. 0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN 및 H₂O의 구배로 용리시키는 분취 HPLC-MS, 및 후속하는 동결건조로써 생성물을 유리 염기로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.87 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.50 (br d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.01 (br d, 1H), 4.82 (br m, 1H), 4.00-2.73 (m, 7H), 1.79-1.47 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 418.0.

[1514] 실시예 151. N-[4-(3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-2-일]-N,N-디메틸술폰아마이드 (단일 거울상이성질체)



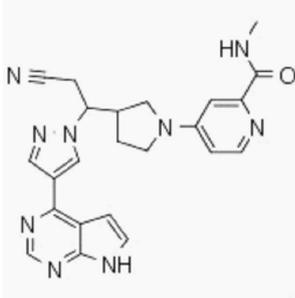
[1515] 단계 1: 3-[1-(2-아미노피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[1517] 에탄올 (0.1 mL) 및 DIPEA (0.1 mL, 0.6 mmol) 중의 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (0.100 g, 0.228 mmol, 실시예 15, 단계 3 으로부터 얻음) 및 4-클로로피리미딘-2-아민 (0.031 g, 0.24 mmol, SynChem)의 용액을 120 °C까지 1.5 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하고, 수성 상을 3회 추출하였다. 추출물을 소듐 술포이트 상에서 건조하고, 상청액을 따라버리고 농축시켰다. 생성물을 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다 (120 mg, 99%). LCMS (M+H)⁺: 531.2.

[1518] 단계 2. N-[4-(3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-2-일]-N,N-디메틸술폰아마이드

[1519] 3-[1-(2-아미노피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (20 mg, 0.04 mmol)을 DCM (0.20 mL)에 용해시키고, DIPEA (13 TL, 0.075 mmol)를 첨가하고 후속하여 디메틸술포아미드 클로라이드 (4.0 TL, 0.038 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 16 h 동안 교반하였다. 추가 디메틸술포아미드 클로라이드 (2.0 TL, 0.019 mmol)를 첨가하고, 수 시간 동안 교반하고, 그 후 농축시켰다. 잔류물을 50%TFA/DCM로 1 h 동안 교반하고, 농축시키고, 그 후 메탄올에 다시 용해시키고 과량의 EDA로 처리하였다. 0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN 및 H₂O의 구배로 용리시키는 분취 HPLC-MS, 및 후속하는 동결건조로써 생성물을 유리 염기로서 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) (회전이성질체): δ 8.82 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.49-8.45 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.67 및 7.54 (각각 d, 모두 = 1H), 7.10 (d, 1H), 6.21 및 6.03 (각각 d, 모두 = 1H), 4.86 (td, 1H), 4.04-2.95 (m, 7H), 2.81-2.77 (br 단일선, 모두 6H), 2.00-1.77 (m, 2H) ; LCMS (M+H)⁺: 508.1.

[1520] 실시예 152. 4-(3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-N-메틸피리딘-2-카르복사마이드 (단일 거울상이성질체)



[1521]

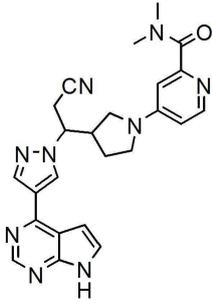
[1522] 단계 1. 4-(3-(2-시아노-1-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)피리딘-2-카르복시산

[1523] 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (250 mg, 0.57 mmol; 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음) 및 4-클로로피리딘-2-카르복시산 (135 mg, 0.857 mmol)을 에탄올 (1.2 mL) 및 DIPEA (0.20 mL, 1.14 mmol)에서 혼합하고 120 °C까지 밀봉된 바이알에서 2 h 동안 가열하고, 추가 4-클로로피리딘-2-카르복시산 (0.135 g, 0.857 mmol)을 첨가하고 1시간 후에 반응을 완결시켰다. 분취 HPLC-MS(0.15% NH₄OH를 함유하는 MeOH/H₂O의 구배로 용리시킴)를 사용하여 생성물을 정제하였다. 용리된 분취물을 증발시켜 생성물을 암모늄 카르복실레이트 염으로서 수득하였다 (150 mg, 47%). LCMS (M+H)⁺: 559.2.

[1524] 단계 2. 4-(3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-N-메틸피리딘-2-카르복사마이드

[1525] 4-(3-(2-시아노-1-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)피리딘-2-카르복시산 (20 mg, 0.036 mmol)을 DCM (1 mL)에 용해시켰다. DIPEA (20 TL, 0.1 mmol) 및 후속하여 N,N,N',N'-테트라메틸-O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트 (0.020 g, 0.054 mmol)를 첨가하고, 1 h 동안 교반하였다. 이를 후속하여 2 M의 THF (36 TL, 0.072 mmol) 중의 메틸아민을 첨가하였다. 반응을 16h 동안 지속시켰다. 용매를 진공에서 제거하였다. 미정제 생성물을 2:1 DCM/TFA의 혼합물에서 3 h 동안 교반하여 탈보호하고, 그 후 메탄올 (1.4 mL) 및 EDA (0.1 mL)의 혼합물에서 교반하였다. 분취 HPLC-MS (0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시킴)를 사용하여 생성물을 정제하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.10 (br s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.66-8.59 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.58 (dd, 1H), 4.88-4.76 (m, 1H), 3.68-3.57 (m, 1H), 3.48-3.19 (m, 5H), 3.01-2.87 (m, 1H), 2.79 (d, 3H), 1.75-1.63 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 442.0.

[1526] 실시예 153. 4-(3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-N,N-디메틸피리딘-2-카르복사마이드 (단일 거울상이성질체)



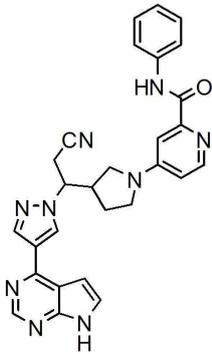
[1527]

[1528]

실시예 152, 단계 2와 같이 제조하였으나, 메틸아민을 2 M의 THF (36 TL, 0.072 mmol) 중의 디메틸아민으로 대체하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.05 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.10-7.98 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.54-6.46 (m, 1H), 6.42 (dd, 1H), 4.79-4.69 (m, 1H), 3.61-2.78 (m, 7H), 2.89 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.67-1.56 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 456.0.

[1529]

실시예 154. 4-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-N-페닐피리딘-2-카르복사마이드 (단일 거울상이성질체)



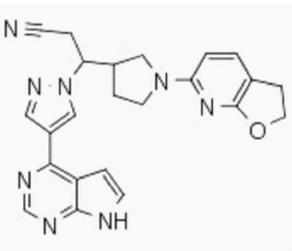
[1530]

[1531]

실시예 152, 단계 2와 같이 제조하였으나, 메틸아민을 아닐린 (6.5 TL, 0.072 mmol)으로 대체하였다. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.68 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.80-7.72 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.42-7.30 (m, 3H), 7.18-7.10 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.62 (dd, 1H), 4.89-4.76 (m, 1H), 3.73 (dd, 1H), 3.55-3.17 (m, 5H), 3.16-3.01 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 504.1.

[1532]

실시예 155. 3-[1-(2,3-디하이드로푸로[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (단일 거울상이성질체)



[1533]

[1534]

단계 1.
3-[1-(2,3-디하이드로푸로[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[1535]

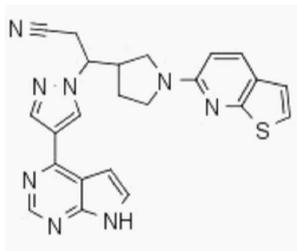
3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (86.6 mg, 0.198 mmol, 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음)을 NMP (0.20 mL, 2.1 mmol), DIPEA

(53.0 TL, 0.305 mmol)와 혼합하고, 2,3-디하이드로푸로[2,3-b]피리딘-6-일 트리플루오로메탄술포네이트 (*Org. Lett.* 2006, 8(17), 3777-3779에 기재된 바와 같이 제조; 50.0 mg, 0.152 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브에서 130 °C에서 전체 1 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물과 염수로 세척하고, 소듐 술포이트 상에서 건조하고 농축시켰다. 생성물을 헥산 중의 0-100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리시키는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 정제된 생성물을 수득하였다 (16 mg, 17%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.85 (s, 1H), 8.36 (s, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.81 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.43 (td, 1H), 3.88 (dd, 1H), 3.55 (dd, 2H), 3.55-3.38 (m, 1H), 3.38-3.26 (m, 2H), 3.22 (dd, 1H), 3.12 (t, 2H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.97 (dd, 1H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.82-1.64 (m, 1H), 0.92 (dd, 2H), -0.06 (s, 9H); LCMS (M+H)⁺: 557.2.

[1536] 단계 2. 3-[1-(2,3-디하이드로푸로[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[1537] 3-[1-(2,3-디하이드로푸로[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (8 mg, 0.01 mmol)을 DCM:TFA의 1:1 혼합물에 용해시키고, RT에서 1 h 동안 교반하고, 그 후 농축시켰다. 잔류물을 1.5 mL MeOH에 용해시키고, 0.2 ml EDA를 첨가하였다. 혼합물을 30 min 동안 RT에서 교반하고, 그 후 분취 HPLC-MS(0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시킴)를 사용하여 생성물을 정제하였다 (3 mg, 49%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.08 (br s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 5.85 (d, 1H), 4.79 (td, 1H), 4.46 (t, 2H), 3.64 (dd, 1H), 3.43-3.12 (m, 5H), 3.04 (t, 2H), 2.93-2.81 (m, 1H), 1.74-1.56 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 427.2.

[1538] 실시예 156. 3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-3-(1-티에노[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]프로판니트릴 (단일 거울상이성질체)



[1539]

[1540] 단계 1. 3-[1-(1-옥시도-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

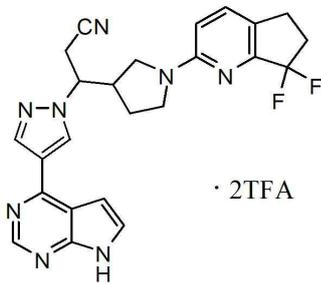
[1541] 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (0.140 g, 0.320 mmol; 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음) 및 6-클로로-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-1-옥사이드 (50.0 mg, 0.266 mmol, 실시예 28, 단계 4로부터 얻음)를 에탄올 (0.20 mL)에 용해시키고 DIPEA (83.6 TL, 0.480 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브에서 125 °C에서 100 min 동안 가열하였다. LCMS로 원하는 생성물로의 60% 이상의 전환을 확인하였다. 혼합물을 농축시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(먼저 헥산 중의 0-100% 에틸 아세테이트, 후속하여 에틸 아세테이트 중의 5% MeOH의 구배로 용리시킴)로 정제하여 생성물을 밝은 노란색 고체로서 수득하였다. (46 mg, 29%). LCMS (M+H)⁺: 589.2.

[1542] 단계 2. 3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-3-(1-티에노[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]프로판니트릴

[1543] 3-[1-(1-옥시도-2,3-디하이드로티에노[2,3-b]피리딘-6-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡

시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (15.0 mg, 0.0255 mmol)을 140 °C까지 무수 아세트산 (0.50 mL, 5.3 mmol)에서 3 h 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 1:1 TFA/DCM의 혼합물에 용해시키고, 1 h 동안 RT에서 교반하고, 다시 농축시켰다. 잔류물을 0.2 mL의 1.0 mL MeOH 중의 EDA와 교반하였다. 분취 HPLC-MS (0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시킴)를 사용하여 생성물을 정제하였다 (3 mg, 26%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.16 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.38 (s, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.44 (d, 1H), 4.49 (td, 1H), 4.01 (dd, 1H), 3.66-3.54 (m, 1H), 3.51-3.38 (m, 2H), 3.27 (dd, 1H), 3.18-3.03 (m, 1H), 3.04 (dd, 1H), 2.05-1.91 (m, 1H), 1.88-1.72 (m, 1H); LCMS (M+H)⁺: 441.1.

[1544] 실시예 157. 3-[1-(7,7-디플루오로-6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 비스(트리플루오로아세테이트) (단일 거울상이성질체)



[1545]

[1546] 단계 1. 2-클로로-5,6-디하이드로-7H-사이클로펜타[b]피리딘-7-온

[1547] 드레스-마틴 피아이오딘안 (0.550 g, 1.30 mmol)을 DCM (5 mL) 중의 2-클로로-6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-온 (WO2006/103511에 기재된 바와 같이 제조; 0.200 g, 1.18 mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 2 h 동안 교반하고, 그 후 1N NaOH로 세척하고, 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 상청액을 따라버리고 농축시켰다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다 (180 mg, 91%). ¹H NMR (400 MHz, in CDCl₃ and CD₃OD): δ 7.64 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 3.06-2.96 (m, 2H), 2.74-2.58 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 168.1.

[1548] 단계 2. 2-클로로-7,7-디플루오로-6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘

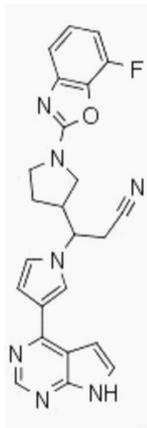
[1549] 2-메톡시-N-(2-메톡시에틸)-N-(트리플루오로-λ(4)-술폰일)에탄아민 (0.3 mL, 1.5 mmol)을 DCM (0.8 mL) 및 에탄올 (4 TL) 중의 2-클로로-5,6-디하이드로-7H-사이클로펜타[b]피리딘-7-온 (0.071 g, 0.42 mmol)의 용액에 첨가하고 반응물을 4일 이상 교반하였다. 에틸 아세테이트 및 물을 첨가하고, 층을 분리하고, 수성 상을 추가 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 혼합된 추출물을 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 상청액을 따라버리고 농축시켰다. 플래시 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중의 10-50% 에틸 아세테이트의 구배로 용리시킴)로 생성물을 무색의 결정 고체로서 수득하였다 (26 mg, 32%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.64 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 3.05-2.96 (m, 2H), 2.74-2.58 (m, 2H); ¹⁹F NMR (300 MHz, CDCl₃): δ -92.88 (t); LCMS (M+H)⁺: 190.1/192.0.

[1550] 단계 3. 3-[1-(7,7-디플루오로-6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 비스(트리플루오로아세테이트)

[1551] 4-메틸모르폴린(0.038 mL, 0.34 mmol)를 함유하는 1-부틸-3-메틸-1H-이미다졸-3-이움 테트라플루오로보레이트 (0.3 mL) 중의 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-{2-(트리메틸실일)에톡시}메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (0.050 g, 0.11 mmol, 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음) 및 2-클로로-7,7-디플루오로-6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘 (0.026 g, 0.14 mmol)의 용액을 120 °C까지 전체 15 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하고, 수성 상을 전체 3회 추출하였다. 추출물을 소듐

슬레이트 상에서 건조하고 농축시켰다. 잔류물을 1:1 TFA:DCM으로 2 h 동안 교반하고 농축시켰다. 혼합물을 메탄올에서 재구성시켰으며 과량의 EDA를 첨가하였다. 16 h 동안 교반한 후, 반응 혼합물에 존재하는 고형물을 여과시키고 여과물을 분취 HPLC-MS (0.1% TFA를 함유하는 ACN 및 H₂O의 구배로 용리시킴)로 정제하여 생성물을 트리플루오로아세테이트 염으로서 수득하였다 (2 mg, 2%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.69 (br s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.17 (br s, 1H), 6.60 (d, 1H), 4.88 (td, 1H), 3.77 (dd, 1H), 3.54-3.23 (m, 6H), 2.91 (dd, 1H), 2.85-2.77 (m, 2H), 2.59-2.49 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 461.2.

[1552] 실시예 158. 3-[1-(7-플루오로-1,3-벤조자졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]프로판니트릴 (단리된 단일 거울상이성질체)



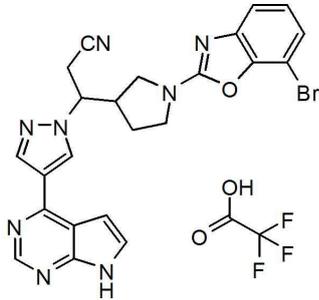
[1553]

[1554] 1,4-다이옥산 (1 mL) 중의 7-플루오로벤조[d]옥사졸-2(3H)-티온 (0.076 g, 0.45 mmol, 실시예 21과 같이 제조),

3-피롤리딘-3-일-3-[3-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]프로판니트릴 (0.150 g, 0.240 mmol, 실시예 33, 단계 3으로부터 얻음) 및 DIPEA (250 TL, 1.4 mmol)의 혼합물을 80 °C까지 3 h 동안 가열하였다. 다이옥산을 진공에서 제거하고 에탄올 (1 mL)로 대체시켰다. 질산은 (0.0817 g, 0.481 mmol) 및 수산화암모늄 용액 (0.2 mL)을 첨가하였다. 하룻밤 교반한 후, 혼합물을 여과하고 메탄올로 세척하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 0-10% MeOH/DCM으로 용리시키는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분취물을 증발시킨 후, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고 1N NaOH로 세척하고, 소듐 슬레이트 상에서 건조하고, 다시 증발시켰다. 생성물을 25% TFA/DCM에서 3 h 동안 교반하여 탈보호하고, 그 후 증발시키고 과량의 메탄올 중의 EDA로 하룻밤 교반하였다. 분취 HPLC-MS (NH₄OH를 함유하는 MeOH 및 H₂O의 구배로 용리시킴)를 사용하여 생성물을 유기 염기로 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.37 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.18-7.07 (m, 2H), 7.03 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 4.22 (td, 1H), 4.09 (dd, 1H), 3.85 (ddd, 1H), 3.65 (ddd, 1H), 3.49 (dd, 1H), 3.16-3.04 (m, 1H), 2.98 (app d, 2H), 2.13-1.99 (m, 1H), 1.91-1.74 (m, 1H); LCMS (M+H)⁺: 442.2. 키랄 HPLC (Phenomenex Lux Cellulose-1 칼럼, 21.2 x 250 mm, 5 μm, 20 mL/min의 속도에서 45% EtOH/55% 헥산으로 용리시킴)를 사용하여 라세미체 혼합물을 단일 거울상이성질체로 분리시켰다 (거울상이성질체 1 보류 시간: 17.8 min; 거울상이성질체 2 보류 시간: 20.1 min). 용매를 제거하고, 단일 거울상이성질체 생성물을 개별적으로 ACN/H₂O에서 재구성시키고 동결건조하였다. 피크 1 (첫 번째 용리): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 90 °C): δ 11.71 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.94 (t, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.17-7.09 (m, 3H), 6.94 (dd, 1H), 6.91-6.86 (m, 2H), 4.59 (td, 1H), 3.91 (dd, 1H), 3.69 (ddd, 1H), 3.57-3.49 (m, 2H), 3.40 (dd, 1H), 3.26 (dd, 1H), 3.03-2.94 (m, 1H), 1.84-1.69 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 442.2. 피크 2 (두 번째 용리): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.96 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.01 (t, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.18-7.10 (m, 3H), 6.96-6.89 (m, 3H), 4.58 (td, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.54-3.10 (m, 4H), 2.99-2.87 (m,

1H), 1.73-1.63 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 442.2.

[1555] 실시예 159. 3-[1-(7-브로모-1,3-벤조사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오르아세테이트 (단일 거울상이성질체)



[1556] 단계 1. 2-아미노-6-브로모페놀

[1558] 2-브로모-6-니트로페놀 (Aldrich, 0.25 g, 1.1 mmol)을 THF (6.4 mL)에 용해시키고, 물 (6.4 mL) 및 주석 클로라이드 디하이드레이트(1.3 g, 5.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80 °C까지 1 h 동안 가열하였다. RT로 냉각한 직후, 포화 소듐 바이카보네이트를 첨가하고, 후속하여 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 불용성 물질을 여과시켰다. 층을 분리하고 수성 상을 추가 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 혼합된 유기 추출물을 염수로 세척하고, 소듐 술페이트 상에서 건조하고 농축시켜 원하는 생성물을 회백색 결정 고체로서 수득하였고, 추가 정제 없이 사용하였다(200 mg, 93%). LCMS (M+H)⁺: 188.0/190.0.

[1559] 단계 2. 7-브로모벤조[d]옥사졸-2(3H)-티온

[1560] 카르보노티옉 디클로라이드 (0.122 mL, 1.60 mmol)를 THF (2.8 mL) 중의 2-아미노-6-브로모페놀 (0.20 g, 1.1 mmol)의 용액에 0 °C에서 한방울씩 첨가하였다. 혼합물을 RT까지 가온하고 2h 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 미정제 고체를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (M+H)⁺: m/z = 229.9/231.9.

[1561] 단계 3. 3-[1-(7-브로모-1,3-벤조사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

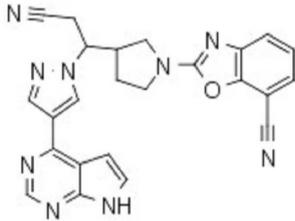
[1562] 1,4-다이옥산 (0.20 mL) 중의 7-브로모벤조[d]옥사졸-2(3H)-티온 (0.105 g, 0.457 mmol), DIPEA (0.159 mL, 0.914 mmol), 및 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (0.10 g, 0.23 mmol; 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음)의 혼합물을 80 °C에서 3 h 동안 교반했다. 혼합물을 그 후 농축시켰다. 0-100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리시키는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 생성물을 밝은 노란색 고체로서 수득하였다 (47 mg, 32%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.86 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.55 (td, 1H), 4.05 (dd, 1H), 3.88-3.78 (m, 1H), 3.69-3.45 (m, 4H), 3.27 (dd, 1H), 3.25-3.09 (m, 1H), 3.00 (dd, 1H), 2.07-1.77 (m, 2H), 0.92 (dd, 2H), -0.06 (s, 9H); LCMS (M+H)⁺: 633.1/635.1.

[1563] 단계 4. 3-[1-(7-브로모-1,3-벤조사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오르아세테이트

[1564] 1:1 TFA/DCM 중의 3-[1-(7-브로모-1,3-벤조사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (10 mg, 0.016 mmol)의 용액을 1 h 동안 RT에서 교반하고, 농축시키고, 그 후 0.2 mL EDA를 함유하는 1 mL MeOH에서 탈보호가 완료될 때까지 교반하였다.

분취 HPLC-MS (0.1 % TFA를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시킴), 및 후속하여 동결건조로써 생성물을 트리플루오로아세테이트 염으로서 수득하였다 (5.8 mg, 59%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.45 (br s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.77-7.68 (m, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.13-7.04 (m, 2H), 4.90 (td, 1H), 3.89 (dd, 1H), 3.70-2.86 (m, 6H), 1.81-1.63 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: m/z = 503.0/505.1.

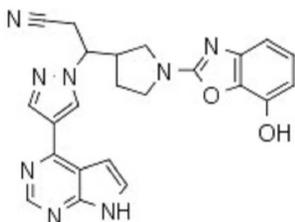
[1565] 실시예 160. 2-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-1,3-벤족사졸-7-카르보니트릴 (단일 거울상이성질체)



[1566]

[1567] DMF (0.3 mL) 중의 3-[1-(7-브로모-1,3-벤족사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (22 mg, 0.035 mmol, 실시예 159, 단계 3으로부터 얻음), 아연 시안화물 (8.2 mg, 0.069 mmol), 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (8.0 mg, 0.0069 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 내에서 120 °C에서 60 min 동안 가열하였다. 추가 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (24 mg, 0.020 mmol)을 첨가하고 120 °C까지 오일 욕조에서 2 h 동안 가열하였다. 혼합물을 그 후 EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 소듐 술페이트 상에서 건조하고 농축시켰다. 미정제 생성물을 1:1 TFA/DCM와 1 h 동안 교반하고, 농축시키고, 그 후 0.2 mL EDA를 함유하는 1 mL MeOH에서 15 min 동안 교반하였다. 분취 HPLC-MS (0.15 % NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시킴)로 생성물을 유기 염기로서 수득하였다 (9 mg, 57%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.89 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.28 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.87 (td, 1H), 3.91 (dd, 1H), 3.73-3.62 (m, 1H), 3.61-3.26 (m, 4H), 3.06-2.89 (m, 1H), 1.82-1.66 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 450.1.

[1568] 실시예 161. 3-[1-(7-하이드록시-1,3-벤족사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (단일 거울상이성질체)



[1569]

[1570] 단계 1. 7-하이드록시벤조[d]옥사졸-2(3H)-티온

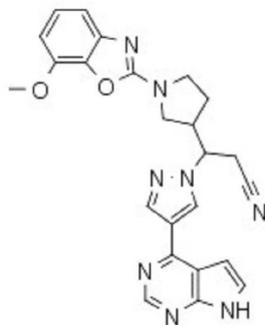
[1571] 에탄올 (5.2 mL) 중의 3-아미노벤젠-1,2-디올 (W02007/071434에 기재된 바와 같이 제조; 0.5 g, 4 mmol) 및 포타슘 0-에틸 디티오카보네이트 (0.80 g, 5.0 mmol)의 혼합물을 1.5h 동안 가열하여 환류시키고, 그 후 RT에서 3 일 이상 교반하였다. 묽은 HCl을 반응물에 첨가하고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 혼합된 추출물을 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 상청액을 따라버리고 농축시켰다. 0-100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리시키는 플래시 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 생성물을 정제하였다 (80 mg, 12%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ

7.04 (t, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.64 (dd, 1H); LCMS (M+H)⁺: 167.9.

[1572] 단계 2. 3-[1-(7-하이드록시-1,3-벤조사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[1573] 1,4-다이옥산 (1 mL, 10 mmol) 중의 7-하이드록시벤조[d]옥사졸-2(3H)-티온 (0.080 g, 0.48 mmol) 및 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (0.17 g, 0.38 mmol, 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음)을 80 °C까지 수 시간 동안, 출발 물질이 소모될 때까지 가열하였다. 용매를 진공에서 제거하고 에탄올 (1 mL)로 대체시켰다. 질산은 (0.065 g, 0.38 mmol) 및 수산화암모늄 용액 (0.12 mL)을 첨가하고 반응을 16 h 동안 지속했다. 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하고, 층을 분리하고 수성 상을 전체 3회 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 여과하여 불용성 잔류물을 제거하고, 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 상청액을 따라버리고 농축시켰다. 분취 HPLC-MS (0.15 % NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시킴)를 사용하여 미정제 생성물을 탈보호 단계 이전에 정제하였다. 탈보호 단계를 1:1 TFA:DCM으로 2 h 동안 수행하고, 후속하여 과량의 메탄올 중의 EDA로 1 h 동안 교반하였다. 분취 HPLC-MS (0.15 % NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시킴)로써 생성물을 유리 염기로서 수득하였다 (12 mg, 7%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.89 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.50 (dd, 1H), 4.86 (td, 1H), 3.85 (dd, 1H), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.51-3.19 (m, 4H), 3.02-2.91 (m, 1H), 1.79-1.63 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 441.0.

[1574] 실시예 162. 3-[1-(7-메톡시-1,3-벤조사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (단일 거울상이성질체)



[1575]

[1576] 단계 1. 7-메톡시-1,3-벤조사졸-2(3H)-티온

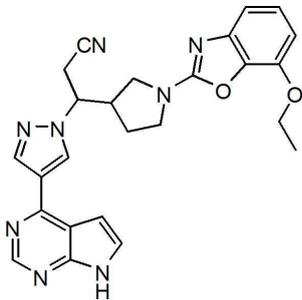
[1577] 에탄올 (11 mL) 중의 2-아미노-6-메톡시페놀 (EP333176에 기재된 바와 같이 제조; 1.2 g, 8.6 mmol) 및 포타슘 0-에틸 디티오카보네이트 (1.7 g, 11 mmol)의 혼합물을 3 h 동안 가열하여 환류시키고, 그 후 RT로 냉각하고, 후속하여 얼음 욕조에서 냉각시켰다. 묽은 HCl을 반응물에 첨가하였다. 백색 침전물을 여과로 분리하고 물로 세척하였다. 수득된 점착성 고체를 벤젠과 공비혼합시켰다 (700 mg, 45%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.86 (br s, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.82 (dd, 1H), 3.93 (s, 3H); LCMS (M+H)⁺: 182.0.

[1578] 단계 2. 3-[1-(7-메톡시-1,3-벤조사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[1579] 1,4-다이옥산 (0.6 mL, 8 mmol) 중의 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (0.050 g, 0.11 mmol; 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음) 및 4-메톡시-1,3-벤조사졸-2(3H)-티온 (0.031 g, 0.17 mmol)의 혼합물을 80 °C까지 3 h 동안 가열하였다. 용매를 진공에서 제거하고 에탄올 (0.6 mL)로 대체하였다. 질산은 (0.019 g, 0.11 mmol) 및 수산화암모늄 용액

(0.036 mL)을 첨가하여 반응물을 4 h 동안 교반하였다. 혼합물을 PTFE 필터 주입기를 통하여 여과시키고, 메탄올로 세척하였다. 메탄올을 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하고, 층을 분리하고 수성 상을 추가 2회 추출하였다. 혼합된 추출물을 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 상청액을 따라버리고 농축시켰다. 생성물을 0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시키는 분취 HPLC-MS로 정제하였다. 이 생성물을 1:1 TFA/DCM과 1 h 동안 교반하여 탈보호하고, 후속하여 용매를 제거하고, 그 후 과량의 메탄올 중의 EDA와 탈보호가 완료될 때까지 교반하였다. 0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시키는 분취 HPLC-MS로 정제하여 생성물을 유리 염기로서 수득하였다 (10 mg, 19%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.89 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.69 (dd, 1H), 4.85 (td, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (dd, 1H), 3.67-3.59 (m, 1H), 3.52-3.29 (m, 4H), 3.02-2.90 (m, 1H), 1.79-1.63 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 455.1.

[1580] 실시예 163. 3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(1-(7-에톡시벤조[d]옥사졸-2-일)피롤리딘-3-일)프로판니트릴 (단일 거울상이성질체)



[1581]

[1582] 단계 1. 2-에톡시-6-니트로페놀

[1583] 질산 (3.89 mL, 60 mmol)을 물 (20 mL) 및 디에틸 에테르 (49 mL) 중의 2-에톡시-페놀 (Aldrich, 5.00 mL, 39.4 mmol)에 한 방울씩 첨가하였다. 수득된 혼합물을 에테르의 환류점까지 가열하고, 그 후 RT로 냉각하고 3h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 추출물을 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 상청액을 따라버리고 농축시켰다. 잔류물을 소량 부피의 DCM 및 헥산에 용해시키고, 용해되지 않은 물질을 플래시 크로마토그래피를 위한 실리카 겔 칼럼 로딩에서 제외하였다. 생성물을 헥산 중의 20-50% 클로로포름의 구배로 용리시켜 생성물을 오렌지색 고체로서 수득하였다 (1.36 g, 19%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.73 (br s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.88 (dd, 1H), 4.14 (q, 2H), 1.50 (t, 3H); LCMS (M+H)⁺: 183.9.

[1584] 단계 2. 2-아미노-6-에톡시페놀

[1585] 물 (30 mL) 및 메탄올 (30 mL) 중의 2-에톡시-6-니트로페놀 (1.36 g, 7.42 mmol)의 현탁액에 소듐 디티오나이트 (~85%, 9.58 g, 46.8 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 60 °C까지 30 min 동안, 무색으로 변할 때까지 가열하였다. RT로 냉각한 직후, 염수를 첨가하고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 상청액을 따라버리고 농축시켰다 (1.01 g, 89%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 6.58 (t, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 4.04 (q, 2H), 1.39 (t, 3H); LCMS (M+H)⁺: 154.1.

[1586] 단계 3. 7-에톡시-1,3-벤조옥사졸-2(3H)-티온

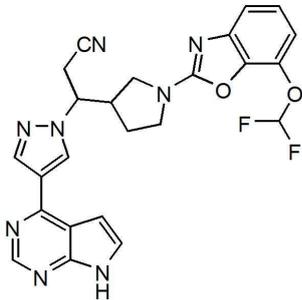
[1587] 실시예 162, 단계 1의 방법에 의해 2-아미노-6-에톡시페놀 (1.01 g, 6.59 mmol)로부터 제조하였다 (1 g, 77%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.86 (br s, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.81 (dd, 1H), 4.21 (q,

2H), 1.38 (t, 3H); LCMS (M+H)⁺: 196.1.

[1588] 단계 4. 3-(4-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(1-(7-에톡시벤조[d]옥사졸-2-일)피롤리딘-3-일)프로판니트릴

[1589] 1,4-다이옥산 (1 mL) 중의 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (0.070 g, 0.16 mmol, 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음)에 7-에톡시-1,3-벤조옥사졸-2(3H)-티온을 첨가하고 용액을 80 °C까지 3.5 h 동안 가열하였다. 용매를 진공에서 제거하고 에탄올 (1 mL)로 대체하였다. 질산은 (0.014 g, 0.080 mmol) 및 수산화암모늄 용액 (50 TL)을 첨가하고 반응물을 16 h 동안 교반하였다. 추가 질산은 (0.019 g, 0.11 mmol) 및 수산화암모늄 용액 (50 TL)을 첨가하고 반응을 추가 7 h 동안 지속하였다. 1N NaOH를 반응물에 첨가하고, 후속하여 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 2상 혼합물을 여과하고 층을 분리시켰다. 수성 상을 추가 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 혼합된 추출물을 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 실리카의 짧은 패드를 통하여 여과하고, 그 후 농축시켰다. 생성물을 1:1 TFA/DCM으로 1 h 동안 교반하여 탈보호하고, 후속하여 증발시키고 소량이 MeOH 중의 EDA (0.1 mL)와 교반하였다. 0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시키는 분취 HPLC-MS를 통해 정제하여 생성물을 유리 염기로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.68 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.03 (dt, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 4.91-4.79 (m, 1H), 4.18 (q, 2H), 3.96 (dd, 1H), 3.74-3.64 (m, 1H), 3.60-3.03 (m, 5H), 1.97-1.84 (m, 2H), 1.41 (t, 3H); LCMS (M+H)⁺: 469.2.

[1590] 실시예 164. 3-(4-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(1-(7-(디플루오로메톡시)벤조[d]옥사졸-2-일)피롤리딘-3-일)프로판니트릴 (단일 거울상이성질체)



[1591]

[1592] 단계 1. 2-(디플루오로메톡시)-6-니트로페놀

[1593] 0 °C에서 아세트산 (1 mL) 중의 2-(디플루오로메톡시)페놀 (US 특허 4,512,984에 기재된 바와 같이 제조; 0.90 g, 5.6 mmol)의 용액에 백색 질산 (65%, 0.43 mL, 6.7 mmol)을 한 방울씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 그 후 물에 붓고 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 혼합된 추출물을 염수로 세척하고, 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 상청액을 따라버리고 농축시켰다. 헥산 중의 20-50% CHCl₃의 구배로 용리시키는 플래시 칼럼 크로마토그래피로써 생성물을 노란색 시럽으로 수득하였다 (250 mg, 22%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.77 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.67 (t, 1H).

[1594] 단계 2. 2-아미노-6-(디플루오로메톡시)페놀

[1595] 실시예 163, 단계 2에 기재된 방법에 의해 2-(디플루오로메톡시)-6-니트로페놀 (0.25 g, 1.2 mmol)로부터 제조하였다 (170 mg, 79%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 6.67 (t, 1H), 6.63-6.60 (m, 2H), 6.50-6.47 (m, 1H); ¹⁹F NMR (400 MHz, CD₃OD): δ -83.03 (d); LCMS (M+H)⁺: 176.1.

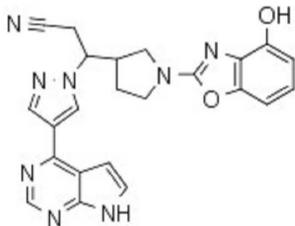
[1596] 단계 3. 7-(디플루오로메톡시)-1,3-벤족사졸-2(3H)-티온

[1597] 실시예 162, 단계 1에 기재된 방법에 의해 2-아미노-6-(디플루오로메톡시)페놀 (0.17 g, 0.97 mmol)로부터 제조하였다 (120 mg, 57%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 14.14 (br s, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.16-7.11 (m, 2H); ¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -82.65 (d); LCMS (M+H)⁺: 218.0.

[1598] 단계 4. 3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(1-(7-(디플루오로메톡시)벤조[d]옥사졸-2-일)피롤리딘-3-일)프로판니트릴

[1599] 실시예 163, 단계 4에 기재된 방법에 의해 7-(디플루오로메톡시)-1,3-벤족사졸-2(3H)-티온 (단계 3으로부터 얻음)으로부터 제조하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.88 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.15-7.11 (m, 2H) 6.99 (d, 1H), 6.85 (t, 1H), 4.86 (td, 1H), 3.89 (dd, 1H), 3.71-3.60 (m, 1H), 3.57-3.26 (m, 4H), 3.04-2.91 (m, 1H), 1.80-1.66 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 491.2.

[1600] 실시예 165. 3-[1-(4-하이드록시-1,3-벤족사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (단일 거울상이성질체)



[1601]

[1602] 단계 1. 2-아미노벤젠-1,3-디올

[1603] 1.0 M의 DCM (12 mL, 12 mmol) 중의 보론 트리브로마이드를 DCM (5 mL) 중의 2,6-디메톡시아닐린 (Alfa Aesar, 0.5 g, 3 mmol)의 용액에 -45 °C에서 질소 하에서 천천히 한 방울씩 첨가하였다. 혼합물을 RT로 3일 동안 교반하면서 가온하였다. 혼합물을 얼음 욕조에서 냉각하고 물을 한 방울씩 첨가하였다. 포화 소듐 바이카보네이트 용액을 첨가하여 pH를 5-6으로 조절하고 수성 상을 DCM으로 추출하였다. 생성물을 함유하는 수성 층을 증발시켜 고체 혼합물을 수득하였다. 고체를 에탄올에서 슬러리로 만들고 고체를 여과하였다. 에탄올 용액을 다음 단계에서 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 6.68 (t, 1H), 6.37 (d, 2H).

[1604] 단계 2. 4-하이드록시벤조[d]옥사졸-2(3H)-티온

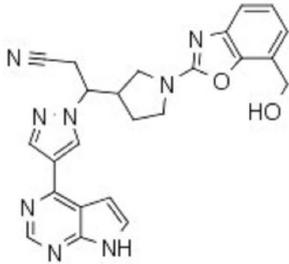
[1605] 에탄올 (3.8 mL) 중의 2-아미노벤젠-1,3-디올 (0.37 g, 3.0 mmol) 및 포타슘 0-에틸 디티오카보네이트 (0.59 g, 3.7 mmol)의 용액을 3 h 동안 가열하여 환류하고, 그 후 RT로 냉각하였다. 묽은 HCl을 반응물에 첨가하고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 혼합된 추출물을 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 상청액을 따라버리고 농축시켰다. 플래시 칼럼 크로마토그래피 (0-100% 에틸 아세테이트-헥산의 구배로 용리시킴)로서 생성물을 수득하였다 (300 mg, 60%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.04 (t, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 4.92 (br s, 2H); LCMS (M+H)⁺: 168.0.

[1606] 단계 3. 3-[1-(4-하이드록시-1,3-벤족사졸-2-일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[1607] 1,4-다이옥산 (1 mL, 10 mmol) 및 DIPEA (과량) 중의 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시)메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-

일]프로판니트릴 (0.080 g, 0.18 mmol, 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음) 및 4-하이드록시벤조[d]옥사졸-2(3H)-티온 (0.046 g, 0.27 mmol)의 혼합물을 100 °C까지 3 h 동안 가열하였다. 용매를 진공에서 제거하고 에탄올 (1 mL)로 대체하였다. 질산은 (0.031 g, 0.18 mmol) 및 수산화암모늄 (0.057 mL, 1.5 mmol)을 첨가하고 반응물을 16 h 동안 교반하였다. 1N NaOH를 반응물에 첨가하고, 혼합물을 PVDF 필터 주입기(Whatman)를 통하여 여과하고, 메탄올로 세척하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하고, 층을 분리하고, 수성 상을 전체 3회 추출하였다. 혼합된 추출물을 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 상청액을 따라버리고 농축시켰다. 생성물을 0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시키는 분취 HPLC-MS를 통하여 정제하고, 용리액을 증발시켰다. 생성물을 1:1 TFA/DCM와 1 h 동안 교반하고, 증발시키고, 그 후 과량의 메탄올 중의 EDA와 탈보호가 완료될 때까지 교반하였다. 생성물을 0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시키는 분취 HPLC-MS를 통하여 분리하여 생성물을 유리 염기로서 수득하였다 (5 mg, 6%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.89 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.82-6.77 (m, 1H), 6.58 (dd, 1H), 4.86 (td, 1H), 3.85 (dd, 1H), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.50-3.25 (m, 4H), 3.02-2.90 (m, 1H), 1.79-1.62 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: m/z = 441.1.

[1608] 실시예 166. 3-{1-[7-(하이드록시메틸)-1,3-벤조사졸-2-일]피롤리딘-3-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (단일 거울상이성질체)



[1609] 단계 1. 메틸 2-티옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤조사졸-7-카르복실레이트

[1610] 실시예 162, 단계 1의 방법에 따라 메틸 3-아미노-2-하이드록시벤조에이트 (Apollo, 1.0 g, 6.0 mmol)로부터 제조하였다(830 mg, 66%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.73 (dd, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.40 (t, 1H), 3.92 (s, 3H); LCMS (M+H)⁺: 210.0.

[1612] 단계 2. 7-(하이드록시메틸)-1,3-벤조사졸-2(3H)-티온

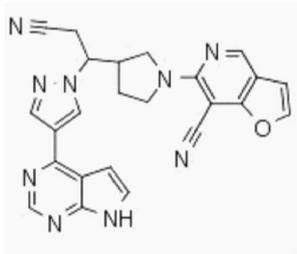
[1613] 1.0 M의 핵산 (4.1 mL, 4.1 mmol) 중의 디이소부틸알루미늄 하이드라이드를 THF (8 mL) 중의 메틸 2-티옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤조사졸-7-카르복실레이트 (0.430 g, 2.06 mmol)의 용액에 0 °C에서 첨가하였다. 2 h 경과 후, 추가 1.0 M의 핵산 (4.1 mL, 4.1 mmol) 중의 디이소부틸알루미늄 하이드라이드를 첨가하고, 반응물을 RT에 도달시켰다. Rochelle's 염의 포화 용액 및 에틸 아세테이트를 첨가하고 층이 분리될 때까지 교반하였다. 수성 상을 추가 에틸 아세테이트로 1회 추출하고, 혼합된 유기 추출물을 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 상청액을 따라버리고 농축시켰다 (320 mg, 86%). LCMS (M+H)⁺: 182.0.

[1614] 단계 3. 3-{1-[7-(하이드록시메틸)-1,3-벤조사졸-2-일]피롤리딘-3-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[1615] 1,4-다이옥산 (4 mL) 중의 7-(하이드록시메틸)-1,3-벤조사졸-2(3H)-티온 (0.32 g, 1.8 mmol) 및 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (0.64 g, 1.5 mmol, 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음)의 혼합물을 80 °C까지 24 h 동안 가열하였다. 원하는 SEM-탈보호된 생성물을 분취 HPLC-MS (0.1% TFA를 함유하는 ACN/H₂O 구배)로 분리하였다. 원하는 생성물을 함유

하는 용리액을 1N NaOH를 사용하여 염기성화시키고 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 생성물을 1:1 TFA/DCM에서 1 h 동안 교반하여 탈보호하고, 용매를 증발하고, MeOH (0.1 mL)중의 EDA와 탈보호가 완결될 때까지 교반하였다. 분취 HPLC-MS (0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O 구배)를 사용하여 정제된 생성물을 유리 염기로 수득하였다 (10 mg, 2%). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.68 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.19-7.08 (m, 2H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.93-4.79 (m, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.97 (dd, 1H), 3.77-3.67 (m, 1H), 3.62-3.49 (m, 2H), 3.40 (dd, 1H), 3.22 (dd, 1H), 3.15-3.04 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 455.2.

[1616] 실시예 169. 6-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)푸로[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴 (단일 거울상이성질체)



[1617] 단계 1. 5-아이오도-4-메톡시-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-카르보니트릴

[1618] N-아이오도숙신이미드 (22 g, 0.10 mol)를 1,2-디클로로에탄 (200 mL) 중의 4-메톡시-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-카르보니트릴 (10.0 g, 0.0666 mol, Ryan Scientific)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤 동안 가열하여 환류시켰다. 반응을 완결시키기 위해, 추가 N-아이오도숙신이미드 (11.2 g, 0.0500 mol)를 첨가하고 5h 동안 계속 환류시켰다. 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 메탄올에서 분쇄하여 생성물을 백색 분말로서 수득하였다(16.4 g, 89%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.29 (br s, 1H), 8.01 (s, 1H), 4.28 (s, 3H); LCMS (M+H)⁺: 277.0.

[1620] 단계 2. 4-하이드록시-5-아이오도-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-카르보니트릴

[1621] 아이오도트리메틸실란 (2.1 mL, 14 mmol)을 아세트니트릴 (80 mL) 중의 5-아이오도-4-메톡시-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-카르보니트릴 (2.0 g, 7.2 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 1.5 h 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 생성물을 DCM으로 하룻밤 분쇄하고, 그 후 여과하고 에테르로 세척하여 생성물을 수득하였다 (1.69 g, 89%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.56 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H); LCMS (M+H)⁺: 262.9.

[1622] 단계 3. 4-하이드록시-2-옥소-5-[(트리메틸실일)에틸일]-1,2-디하이드로피리딘-3-카르보니트릴

[1623] 아세트니트릴 (15 mL) 중의 4-하이드록시-5-아이오도-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-카르보니트릴 (1.18 g, 4.50 mmol)의 용액을 탈기체시켰다. 트리에틸아민 (0.942 mL, 6.76 mmol)을 첨가하고, 후속하여 (트리메틸실일)아세틸렌 (0.955 mL, 6.76 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 (0.190 g, 0.271 mmol) 및 구리(I) 아이오다이드 (69 mg, 0.36 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 다시 탈기체하고, 그 후 RT에서 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 실리카 겔에 흡수시켰다. DCM 중의 0-15% 메탄올로 용리시키는 플래시 칼럼 크로마토그래피로써 생성물을 트리에틸아민 염으로서 수득하였다 (890 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.01 (d, 1H), 9.04 (br s, 1H), 2.95 (dd, 6H), 1.03 (t, 9H), 0.14 (s, 9H); LCMS (M+H)⁺: 233.1.

[1624] 단계 4. 6-옥소-5,6-디하이드로푸로[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴

[1625] 메탄술폰산 (0.64 mL, 9.9 mmol)을 THF (25 mL) 중의 4-하이드록시-2-옥소-5-[(트리메틸실일)에틸일]-1,2-디하이드로피리딘-3-카르보니트릴·TEA (1.32 g, 단계 3으로부터 얻음)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 RT에서 16 h 동안 교반하고, 그 후 40 °C까지 8 h 동안 가열하고 후속하여 35 °C까지 16 h 동안 가열하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. DCM 중의 0-10% 메탄올의 구배로 용리시키는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다 (150 mg, 23%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.77 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 6.90 (d, 1H); LCMS (M+H)⁺: 161.1.

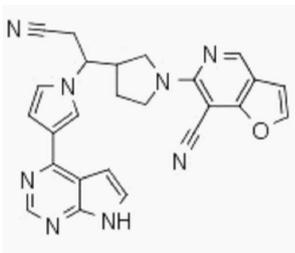
[1626] 단계 5. 7-시아노푸로[3,2-c]피리딘-6-일 트리플루오로메탄술포네이트

[1627] 6-옥소-5,6-디하이드로푸로[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴 (10.0 mg, 0.062 mmol) 및 N-페닐비스(트리플루오로메탄술폰아미드) (27.9 mg, 0.078 mmol)를 아세트니트릴 (0.35 mL)에 용해시키고, 트리에틸아민 (17 TL, 0.12 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50 °C까지 40 min 동안 가열하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 생성물을 직접 다음 단계에서 사용하였다. LCMS (M+H)⁺: 293.0.

[1628] 단계 6. 6-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)푸로[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴

[1629] 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (40.0 mg, 0.092 mmol, 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음)을 NMP (0.20 mL)에 용해시키고 4-메틸모르폴린(14 TL, 0.12 mmol) 및 미정제 7-시아노푸로[3,2-c]피리딘-6-일 트리플루오로메탄술포네이트 (18 mg, 0.062 mmol, 단계 5에서 형성됨)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90 °C까지 1 h 동안 가열하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 물 및 에틸 아세테이트에 흡수시켰다. 층을 분리하고 수성 상 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 혼합된 유기 추출물을 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 상청액을 따라버리고 농축시켰다. 헥산 중의 0-100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리시키는 플래시 칼럼 크로마토그래피로써 원하는 생성물을 수득하였다. 생성물을 1:1 DCM:TFA로 1.5 h 동안 처리하고, 그 후 농축시켰다. 잔류물을 1.5 mL MeOH에 용해시키고, 0.2 mL EDA를 첨가하여 탈보호 단계를 완결시켰다. 생성물을 분취 HPLC-MS (0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시킴)를 통하여 정제하였다 (5.9 mg, 21%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.13 (br s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.87 (td, 1H), 3.98 (dd, 1H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.72-3.58 (m, 2H), 3.42 (dd, 1H), 3.28 (dd, 1H), 2.97-2.84 (m, 1H), 1.79-1.67 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 450.2.

[1630] 실시예 170. 6-(3-{2-시아노-1-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)푸로[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴 (라세미체)

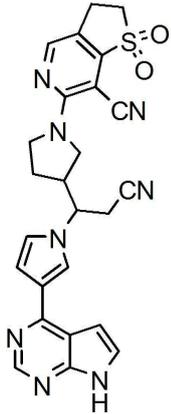


[1631]

[1632] 1,4-다이옥산 (20 mL) 중의 tert-부틸 3-(2-시아노-1-{3-[7-(디에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-1H-피롤-1-일}에틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (0.62 g, 0.98 mmol, 실시예 32, 단계 1로부터 얻은 라세미체 부분입체이성질체 1)의 용액에 4 M의 1,4-다이옥산 (6.9 mL, 28 mmol) 중의 HCl을 첨가하고 반응물을 하룻밤 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 분취 HPLC-MS를 통하여 정제하여 생성물을 밝은 노란색 고체로서 수득하였다 (0.17 g, 56%). LCMS (M+H)⁺: 307.1. 상기 생성물의 일부를(28 mg, 0.092 mmol) NMP (0.20 mL) 및 4-메틸모르폴린(14 TL, 0.12 mmol)에 용해시켰다. 미정제 7-시아노푸로[3,2-c]피리딘-6-일 트리플루오로메탄술포네이트

트 (18 mg, 0.062 mmol, 실시예 169, 단계 5로부터 얻음)를 첨가하였다. 반응물을 60 °C까지 1 h 동안 가열하였다. 분취 HPLC-MS (0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시킴)를 통해 정제하여 생성물을 유리 염기로 수득하였다(5.5 mg, 20%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.96 (br s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.00 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.96-6.93 (m, 2H), 4.59 (td, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.47 (dd, 1H), 3.23 (dd, 1H), 2.93-2.81 (m, 1H), 1.79-1.60 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 449.2.

[1633] 실시예 171. 6-(3-{2-시아노-1-[3-(7H-피플로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴 1,1-디옥사이드 (라세미체)



[1634]

[1635] 단계 1: 2-(벤질옥시)-5-아이오도-4-메톡시니코티노니트릴

[1636] 톨루엔 (74 mL) 중의 5-아이오도-4-메톡시-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-카르보니트릴 (3.7 g, 13 mmol, 실시예 169, 단계 1로부터 얻음), 은(I) 산화물 (3.4 g, 15 mmol) 및 벤질 클로라이드 (2.00 mL, 17.4 mmol)의 혼합물을 107 °C까지 4.5 h 동안 가열하였다. 추가 벤질 클로라이드 (1.54 mL, 13.4 mmol)를 첨가하고 반응물을 120 °C까지 16 h 동안 가열하였다. 혼합물을 RT로 냉각하고, 여과하였다. 용매를 진공에서 여과물로부터 제거하고, 생성물을 디에틸 에테르로 분쇄하고, 톨루엔과 공비혼합물을 만들고, 그 후 고 진공에서 건조시켜 생성물을 백색 고체로서 수득하였다 (4.30 g, 87%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.43 (s, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.42-7.30 (m, 3H), 5.47 (s, 2H), 4.35 (s, 3H); LCMS (M+H)⁺: 367.0.

[1637] 단계 2: 2-(벤질옥시)-5-(2-하이드록시에틸)-4-메톡시니코티노니트릴

[1638] 2.5 M의 핵산 (4.85 mL, 12.1 mmol) 중의 n-부틸리튬을 THF (150 mL) 중의 2-(벤질옥시)-5-아이오도-4-메톡시니코티노니트릴 (3.7 g, 10 mmol)의 용액에 -78 °C에서 한 방울씩 첨가하였다. 반응물을 -78 °C에서 1.5 h 동안 유지하고, 이 시점에서 THF (5.0 mL) 중의 1,3,2-디옥사티올란 2,2-디옥사이드 (1.25 g, 10.1 mmol, Aldrich)를 한 방울씩 도입시켰다. 혼합물을 RT까지 가온하고 16 h 동안 교반하였다. 진한 HCl을 첨가하고(1.85 mL) 혼합물을 30 min 동안 교반하였다. 포화 NaHCO₃ 용액을 첨가하여 pH를 7로 조절하였다. 일부 물을 첨가하고 생성물을 3회 EtOAc로 추출하였다. 추출물을 혼합시키고, 소듐 술페이트 상에서 건조하고 농축시켰다. 핵산 중의 0-70% 에틸 아세테이트의 구배로 용리시키는 플래시 칼럼 크로마토그래피로서 생성물을 백색 고체로서 수득하였다 (1.62 g, 56%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.00 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.41-7.30 (m, 3H), 5.47 (s, 2H), 4.33 (s, 3H), 3.77 (dd, 2H), 2.77 (t, 2H); LCMS (M+H)⁺: 285.1.

[1639] 단계 3: 2-[6-(벤질옥시)-5-시아노-4-메톡시피리딘-3-일]에틸 4-메틸벤젠술포네이트

[1640] DCM (50 mL) 중의 2-(벤질옥시)-5-(2-하이드록시에틸)-4-메톡시니코티노니트릴 (1.21 g, 4.26 mmol)의 용액에

트리에틸아민 (0.652 mL, 4.68 mmol)을 첨가하고 후속하여 p-톨루엔술포닐 클로라이드 (0.811 g, 4.26 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (52 mg, 0.426 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 8 h 동안 교반하였다. 반응을 완결시키기 위하여, 추가 p-톨루엔술포닐 클로라이드 (0.243 g, 1.28 mmol)를 첨가하고 반응을 16 h 동안 지속하였다. 용매 부피를 진공에서 감소시키고 생성물을 헥산 중의 0-50% 에틸 아세테이트의 구배로 용리시키는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 백색 고체로서 수득하였다 (1.36 g, 73%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.86 (s, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.44-7.30 (m, 3H), 7.14 (d, 2H), 5.47 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 4.15 (t, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.42 (s, 3H); LCMS (M+H)⁺: 438.9.

[1641] 단계 4. S-{2-[6-(벤질옥시)-5-시아노-4-메톡시피리딘-3-일]에틸} 에탄티오에이트

[1642] 아세트니트릴 (30 mL) 및 DMF (30 mL) 중의 2-[6-(벤질옥시)-5-시아노-4-메톡시피리딘-3-일]에틸 4-메틸벤젠술포네이트 (1.36 g, 3.10 mmol)의 용액을 포타슘 티오아세테이트 (0.50 g, 4.4 mmol)로 처리하고 16 h 동안 교반하였다. 물을 첨가하고 생성물을 3회 에틸 아세테이트로 추출하였다. 혼합된 추출물을 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 상청액을 따라버리고 농축시켰다. 헥산 중의 0-50% 에틸 아세테이트의 구배로 용리시키는 플래시 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 생성물을 정제하였다 (698 mg, 66%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.93 (s, 1H), 7.51-7.27 (m, 5H), 5.46 (s, 2H), 4.36 (s, 3H), 3.03 (t, 2H), 2.75 (t, 2H), 2.30 (s, 3H); LCMS (M+H)⁺: 343.1.

[1643] 단계 5. 6-(벤질옥시)-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴

[1644] 메탄올 (90 mL) 중의 S-{2-[6-(벤질옥시)-5-시아노-4-메톡시피리딘-3-일]에틸} 에탄티오에이트 (0.698 g, 2.04 mmol)의 용액에 수산화암모늄 용액 (30 mL, 400 mmol)을 첨가하고, 반응물을 8 h 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 백색 고체를 수득하였다. 이론적 수득물을 추측하고 추가 정제 없이 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.98 (s, 1H), 7.48-7.25 (m, 5H), 5.43 (s, 2H), 3.56 (t, 2H), 3.36-3.27 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 268.9.

[1645] 단계 6. 6-하이드록시-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴

[1646] 메탄올 (90 mL) 중의 아세틸 클로라이드 (0.43 mL, 6.1 mmol)의 용액을 1.5 h 동안 교반하고, 그 후 상기 용액을 6-(벤질옥시)-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴 (0.547 g, 2.04 mmol)에 첨가하였다. 반응물을 3일 동안 교반하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 이론적 수득물을 추측하고 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.37 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.49 (t, 2H), 3.18 (t, 2H); LCMS (M+H)⁺: 179.1.

[1647] 단계 7. 6-클로로-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴

[1648] 6-하이드록시-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴 (70 mg, 0.39 mmol)을 포스포릴클로라이드 (2 mL, 20 mmol)에서 110 °C까지 1 h 동안 가열하였다. 과량의 시약을 진공에서 제거하였다. 잔류물을 DCM에 용해시키고 0.1 N NaOH로 세척하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고 이러한 추출물을 DCM 층에 혼합하였다. 혼합된 유기물을 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 상청액을 따라버리고 농축시켜 생성물을 베이지색 결정 고체로서 수득하였다 (34 mg, 44%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.14 (s, 1H), 3.59 (dd, 2H), 3.41 (dd, 2H); LCMS (M+H)⁺: 197.0/199.0.

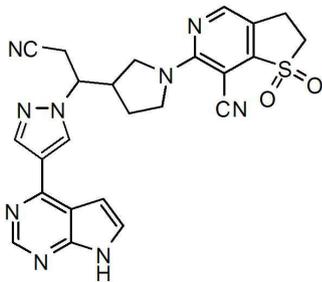
[1649] 단계 8. 6-클로로-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴 1,1-디옥사이드

[1650] 0 °C에서 DCM (2 mL) 중의 6-클로로-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴 (34 mg, 0.17 mmol)의 용액에 m-클로로퍼벤조산 (88 mg, 0.38 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 RT로 가온하면서 하룻밤 교반하였다. 반응물을 0.2 N NaOH 및 에틸 아세테이트로 희석하였다. 고체 NaCl을 첨가하여 상 분리를 도왔다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고 추출물을 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 상청액을 따라버리고 농축시켰다. 생성물을 추가 정제 없이 단계 9에서 사용하였다. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.78 (s, 1H), 3.71 (dd, 2H), 3.47 (dd, 2H); LCMS (M+H)⁺: 228.9/230.8.

[1651] 단계 9. 6-(3-(2-시아노-1-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴 1,1-디옥사이드 (라세미체)

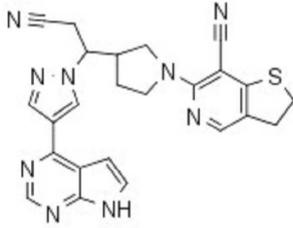
[1652] 3-피롤리딘-3-일-3-[3-(7-{2-(트리메틸실일)에톡시}메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]프로판니트릴 (66 mg, 0.11 mmol, 실시예 33, 단계 3으로부터 얻음) 및 6-클로로-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴 1,1-디옥사이드 (from 단계 8)를 DMF (0.5 mL)에 용해시켰다. 4-메틸모르폴린(0.037 mL, 0.34 mmol)을 첨가하고 반응물을 80 °C까지 1 h 동안 가열하였다. RT로 냉각한 직후, 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 혼합된 추출물을 염수로 세척하고, 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 상청액을 따라버리고 농축시켰다. 미정제 생성물 1:1 TFA/DCM과 1 h 동안 교반하고, 증발시키고, 그 후 메탄올 (4 mL) 중의 0.4 mL EDA와 탈보호가 완결될 때까지 교반하였다. 분취 HPLC-MS (0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시킴)를 통하여 정제하여 생성물을 유리 염기로서 수득하였다 (15 mg, 28%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.96 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.99 (br t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 6.97-6.91 (m, 2H), 4.59 (td, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.90-3.79 (m, 1H), 3.77-3.14 (m, 8H), 2.93-2.78 (m, 1H), 1.80-1.57 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 499.2.

[1653] 실시예 172. 6-(3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴 1,1-디옥사이드 (단일 거울상이성질체)



[1654] DCM (0.14 mL) 중의 m-클로로퍼벤조산 (4.74 mg, 0.0212 mmol)을 DCM (0.60 mL) 중의 6-(3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴 (3.3 mg, 0.0070 mmol, from 실시예 173)의 용액에 0 °C에서 첨가하였다. 반응물을 RT로 가온하면서 1.5 h 동안 교반하고, 그 후 용매를 진공에서 제거하였다. 분취 HPLC-MS (0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시킴)를 통하여 정제하여 생성물을 유리 염기로서 수득하였다 (800 µg, 22%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 12.09 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.87 (td, 1H), 3.98 (dd, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.72-3.63 (m, 4H), 3.41 (dd, 1H), 3.33-3.23 (m, 1H), 3.23-3.13 (m, 2H), 2.95-2.86 (m, 1H), 1.80-1.67 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 500.0.

[1656] 실시예 173. 6-(3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴 (단일 거울상이성질체)



[1657]

[1658]

단계 1. 2,4-디클로로-5-아이오도니코틴아마이드

[1659]

벤젠 (20 mL) 중의 2,4-디클로로-5-아이오도니코틴산 (European Journal of Organic Chemistry, (7), 1371-1376; 2001에 기재된 바와 같이 제조; 2.95 g, 7.33 mmol)에 옥살일클로라이드 (1.24 mL, 14.6 mmol)를 첨가하고, 후속하여 촉매량의 DMF (10 TL)를 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 2 h 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 THF (34 mL)에 용해시키고 암모니아 기체를 혼합물을 통하여 5 min 동안 발포시켰다. 현탁액을 잘 밀봉하여 추가 20min 동안 교반하였다. 용매를 그 후 진공에서 제거하였다. 고체를 DCM (200 mL) 및 물 (75 mL)에 용해시켰다. 층을 분리하고 수성 상을 추가 DCM으로 추출하였다. 혼합된 추출물을 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 상청액을 따라버리고 농축시켰다. 헥산 중의 0-100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리시키는 플래시 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 생성물을 정제하였다 (1.64 g, 70%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 and CD_3OD): δ 8.67 (s, 1H); LCMS (M+H) $^+$: 316.9/318.9.

[1660]

단계 2. 2,4-디클로로-5-아이오도니코티노니트릴

[1661]

0 °C에서 2,4-디클로로-5-아이오도니코틴아마이드 (2.43 g, 7.67 mmol) 및 DCM (122 mL)의 혼합물에 트리에틸아민 (10.7 mL, 76.7 mmol)을 첨가하고, 후속하여 트리클로로무수 아세트산 (14.0 mL, 76.7 mmol)을 첨가하였다. 첨가에 이어서, 용액을 0 °C에서 20 min 동안 교반하였다. 혼합물을 이 온도에서 물을 첨가하여 급냉시키고, 30 min 동안 교반하고 이후 에틸 아세테이트로 희석했다. 2상 혼합물을 분리시켰다. 유기층을 연속하여 포화 NaHCO_3 , 물, 및 염수로 세척하고, 그 후 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 상청액을 따라버리고 농축시켰다. 헥산 중의 0-15% 에틸 아세테이트의 구배로 용리시키는 플래시 칼럼 크로마토그래피로써 생성물을 노란색 고체로서 수득하였다 (1.94 g, 84%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.88 (s, 1H).

[1662]

단계 3. 2,4-디클로로-5-[(Z)-2-에톡시비닐]니코티노니트릴

[1663]

톨루엔 (16 mL) 중의 2,4-디클로로-5-아이오도니코티노니트릴 (1.94 g, 6.49 mmol) 및 (2-에톡시에틸)트리-n-부틸주석 (2.58 g, 7.14 mmol)의 혼합물을 탈기체하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (750 mg, 0.649 mmol)을 첨가하고, 반응물을 110 °C까지 5 h 동안 가열하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 헥산 중의 0-20% 에틸 아세테이트의 구배로 용리시키는 플래시 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 생성물을 정제하였다 (590 mg, 37%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9.26 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 5.47 (d, 1H), 4.09 (q, 2H), 1.37 (t, 3H).

[1664]

단계 4. 2,4-디클로로-5-(2-옥소에틸)니코티노니트릴

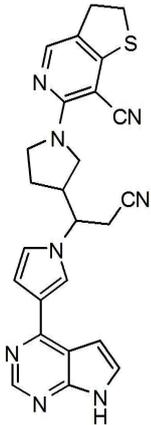
[1665]

THF (10.0 mL) 및 4.0 M의 물 (2.75 mL, 11.0 mmol) 중의 HCl 중의 2,4-디클로로-5-[(Z)-2-에톡시비닐]니코티노니트릴 (0.670 g, 2.76 mmol)의 용액을 1.5 h 동안 가열하여 환류시켰다. 반응물을 RT로 냉각하고 포화 소듐 바이카보네이트 용액에 붓고 생성물을 DCM으로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 상청액을 따라버리고 농축시켰다. 헥산 중의 50-100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리시키는 플래시 칼럼 크로마토그래피로써 생성물을 오일로서 수득하였다 (500 mg, 84%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9.83 (br t, 1H), 8.39 (s, 1H), 4.00 (s, 2H).

- [1666] 단계 5. 2,4-디클로로-5-(2-하이드록시에틸)니코티노니트릴
- [1667] 1.0 M의 DCM (2.4 mL, 2.4 mmol) 중의 디이소부틸알루미늄 하이드라이드를 DCM (30 mL) 중의 2,4-디클로로-5-(2-옥소에틸)니코티노니트릴 (500 mg, 2.4 mmol)의 용액에 -78 °C에서 30min 동안 한 방울씩 첨가하였다. TLC 및 LCMS를 사용하여 반응이 완결되었다고 간주하였을 때, -78 °C에서 물을 첨가하여 급냉시키고, 그 후 RT로 가온하였다. 로셸 염(Rochelle's salt)의 포화 용액을 첨가하고 혼합물을 층이 분리될 때까지 교반하였다. 생성물을 DCM으로 3회 추출하였다. 추출물을 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 상청액을 따라버리고 농축시켰다. 핵산 중의 50-100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리시키는 플래시 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 생성물을 정제하였다 (120 mg, 23%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.49 (s, 1H), 3.93 (dd, 2H), 3.04 (t, 2H); LCMS (M+H)⁺: 216.9/218.9.
- [1668] 단계 6. 6-클로로-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴
- [1669] 2,4-디클로로-5-(2-하이드록시에틸)니코티노니트릴 (0.060 g, 0.28 mmol) 및 트리페닐포스핀 (0.109 g, 0.415 mmol)을 THF (2.12 mL)에 용해시켰다. 용액을 0 °C에서 냉각하고, 디에틸 아조디카르복실레이트 (65.3 TL, 0.415 mmol)를 첨가하였다. 10 min 동안 교반한 후, 티오아세트산 (29.6 TL, 0.415 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 h 동안 0 °C에서 교반하고, 그 후 2 h 동안 RT에서 교반하였다. 핵산 중의 0-10% 에틸 아세테이트의 구배로 용리시키는 플래시 칼럼 크로마토그래피로써 생성물을 오일로서 수득하였다. 메탄올 (1.5 mL) 중의 상기 생성물의 용액을 아세틸 클로라이드 (59 TL, 0.829 mmol)로 처리하고, RT에서 7 h 동안 교반하고, 그 후 3일 동안 냉동고에 보관하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 그 후 10 min 동안 메탄올 (6.0 mL) 및 수산화 암모늄 용액 (0.50 mL, 3.7 mmol)에서 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 수성 층을 추가 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 추출물을 소듐 술페이트 상에서 건조하고 농축시켜 생성물을 백색 고체로서 수득하고, 이를 단계 7에서 직접 사용하였다 (11 mg, 10%). LCMS (M+H)⁺: 196.9/199.0.
- [1670] 단계 7. 6-(3-(2-시아노-1-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴
- [1671] NMP (100 TL) 및 DIPEA (9.7 TL, 0.056 mmol) 중의 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (24 mg, 0.056 mmol, 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음) 및 6-클로로-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴 (11 mg, 0.028 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 내에서 135 °C에서 15 min 동안 가열하였다. 추가 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (18 mg, 0.042 mmol)을 첨가하고 반응물을 동일 온도에서 추가 10 min 동안 마이크로웨이브시켰다. 반응 혼합물을 그 후 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 4회 추출하고, 추출물을 소듐 술페이트 상에서 건조하고 농축시켰다. 핵산 중의 0-100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리시키는 플래시 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 생성물을 정제하였다 (10 mg, 60%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.85 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.356 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.45 (td, 1H), 4.02 (dd, 1H), 3.92-3.82 (m, 1H), 3.81-3.68 (m, 1H), 3.65-1.63 (m, 12H), 0.92 (dd, 2H), -0.06 (s, 9H); LCMS (M+H)⁺: 598.2.
- [1672] 단계 8. 6-(3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴
- [1673] 6-(3-(2-시아노-1-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴 (10.0 mg, 0.0167 mmol)을 DCM (1.5 mL)에 용해시키고 TFA (0.8 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 1 h 동안 교반하고, 그 후 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 메탄올 (1 mL)에 용해시키고 EDA (0.2 mL)를 첨가하고 30 min 동안 교반하였다. 분취 HPLC-

MS (0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시킴)를 통하여 정제하여 생성물을 유리 염기로서 수득하였다 (5.4 mg, 69%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.42 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.46 (td, 1H), 4.02 (dd, 1H), 3.93-3.84 (m, 1H), 3.81-3.70 (m, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.50-3.41 (m, 2H), 3.31-3.19 (m, 3H), 3.14-2.98 (m, 1H), 2.99 (dd, 1H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.82-1.64 (m, 1H); LCMS (M+H)⁺: 468.0.

[1674] 실시예 174. 6-(3-{2-시아노-1-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴 (단리된 단일 거울상이성질체)



[1675]

[1676] 단계 1. 7-시아노-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-6-일 트리플루오로메탄술포네이트

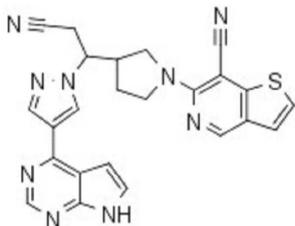
[1677] 아세트니트릴 (3 mL) 및 트리에틸아민 (0.038 mL, 0.27 mmol) 중의 6-하이드록시-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴 (24 mg, 0.13 mmol, 실시예 171, 단계 6으로부터 얻음) 및 N-페닐비스(트리플루오로메탄술포네이트) (60 mg, 0.168 mmol)의 용액을 50 °C까지 3 h 동안 가열하고, 그 후 RT에서 하룻밤 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고 생성물을 치환 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (M+H)⁺: 311.0.

[1678] 단계 2. 6-(3-{2-시아노-1-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴 (단리된 단일 거울상이성질체)

[1679] 3-피롤리딘-3-일-3-[3-(7-{2-(트리메틸실일)에톡시}메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]프로판니트릴 (59 mg, 0.14 mmol, 실시예 33, 단계 3으로부터 얻음)을 4-메틸모르폴린(45 TL, 0.41 mmol) 및 DMF (2 mL) 중의 7-시아노-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-6-일 트리플루오로메탄술포네이트 (40 mg, 0.13 mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 60 °C까지 45 min 동안 가열하였다. 분취 HPLC-MS (0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시킴)를 사용하여 SEM-탈보호된 부가물을 예비-정제하였다. 용리액을 진공에서 제거하였다. SEM 보호기를 DCM 중의 25% TFA에서 교반하여 제거하고, 후속하여 증발시키고 과량의 메탄올 중의 EDA로 교반하였다. 탈보호된 생성물을 분취 HPLC-MS (0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시킴)를 통하여 정제하였다. 키랄 HPLC를 사용하여 라세미체 생성물을 단일 거울상이성질체로 분리시켰다 (Phenomenex Lux Cellulose-1 21.2 x 250 mm, 5 μm, 16 mL/min에서 30% EtOH/70% 헥산으로 용리시킴). 피크 1, (첫 번째 용리, 보유 시간 17.6 min), 및 피크 2 (두 번째 용리, 보유 시간 37.1 min)를 개별적으로 증발시켰다. 피크 1: (2.1 mg, 3%), 피크 2: (2.3 mg, 3%). 피크 1: ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.59 (s, 1H), 7.88 (br m, 1H), 7.86 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.50 (td, 1H), 3.99 (dd, 1H), 3.81 (ddd, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.60 (dd, 1H), 3.49-3.44 (m, 2H), 3.28-3.23 (m, 3H), 3.11 (dd, 1H), 2.97-2.87 (m, 1H), 1.87 (pd, 1H), 1.76 (dq, 1H); LCMS (M+H)⁺: 467.1. 피크 2: ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.58 (s, 1H), 7.88 (br m, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.49 (td, 1H), 3.99 (dd, 1H), 3.80 (ddd, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.59 (dd, 1H), 3.49-3.43 (m, 2H), 3.29-3.21 (m,

3H), 3.10 (dd, 1H), 2.97-2.88 (m, 1H), 1.87 (pd, 1H), 1.76 (dq, 1H); LCMS (M+H)⁺: 467.1.

[1680] 실시예 175. 6-(3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴 (단일 거울상이성질체)



[1681]

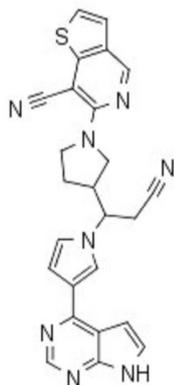
[1682] 단계 1. 6-(3-(2-시아노-1-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴

[1683] DMF (2 mL) 중의 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (56 mg, 0.13 mmol, 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음), 7-시아노-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-6-일 트리플루오로메탄술포네이트 (40 mg, 0.13 mmol, from 실시예 174, 단계 1) 및 4-메틸모르폴린(42 TL, 0.39 mmol)의 혼합물을 60 °C까지 3 h 동안 가열하였다. 분취 HPLC-MS (0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시킴)를 사용하여 정제된 생성물을 수득하였다 (33 mg, 43%). LCMS (M+H)⁺: 598.2.

[1684] 단계 2. 6-(3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴

[1685] m-클로로퍼벤조산 (0.017 g, 0.074 mmol)을 DCM (2 mL) 중의 6-(3-(2-시아노-1-[4-(7-([2-(트리메틸실일)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴 (33 mg, 0.055 mmol)의 용액에 0 °C에서 첨가하였다. 반응물을 이 온도에서 2 h 동안 교반하였다. 반응물을 DCM으로 희석하고 0.1 N NaOH로 세척하였다. 유기층을 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 상청액을 따라버리고 농축시켰다. 미정제 생성물을 무수 아세트산 (0.5 mL, 5 mmol)에 용해시키고 그 후 140 °C까지 24 h 동안 가열하고, 150 °C까지 2 h 동안 가열하고, 그 후 160 °C에서 2 h 동안 가열하고, 그 후 마이크로웨이브에서 200 °C까지 70 min 동안 가열하였다. 용매를 그 후 진공에서 제거하였다. 미정제 반응 혼합물을 0.1 N NaOH와 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 수성 부분을 추가 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 혼합된 추출물을 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 상청액을 따라버리고 농축시켰다. SEM 그룹의 탈보호를 DCM 중의 1:1 TFA에서 교반하여 수행하고 후속하여 증발하고 과량의 메탄올 중의 EDA와 교반하였다. 분취 HPLC-MS (0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배)를 사용하여 정제된 생성물을 수득하였다 (6 mg, 23%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.03 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.86-4.76 (m, 1H), 3.94 (dd, 1H), 3.85-3.72 (m, 1H), 3.69-3.52 (m, 2H), 3.42-3.16 (m, 2H), 2.93-2.79 (m, 1H), 1.74-1.60 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 466.2.

[1686] 실시예 176. 6-(3-(2-시아노-1-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴 (라세미체)



[1687]

[1688]

단계 1. 6-클로로티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴

[1689]

0 °C에서 DCM (10 mL) 중의 6-클로로-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴 (72 mg, 0.37 mmol, 실시예 171, 단계 7과 같이 제조)의 용액에 m-클로로퍼벤조산 (0.11 g, 0.49 mmol)을 첨가하고 반응물을 2 h 동안 교반하였다. 반응물을 DCM으로 추가로 희석하고, 0.1 N NaOH로 세척하였다. 수성 상을 다시 에틸 아세테이트로 3회 추출하고 이를 DCM 용액과 혼합하였다. 혼합된 추출물을 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 상청액을 따라 버리고 농축시켰다. 미정제 생성물을 무수 아세트산 (3 mL)에 용해시키고 140 °C까지 16 h 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고 잔류물을 아세톤 (2.0 mL)에 용해시키고, 1.0 M의 물 (2.0 mL) 중의 소듐 카보네이트를 첨가하였다. 혼합물을 40 °C까지 3.5 h 동안 가열하였다. 아세톤을 진공에서 제거하고, 생성물을 DCM으로 3회 수성 상으로부터 추출하였다. 추출물을 소듐 술페이트 상에서 건조하고 농축시켰다. Hexan 중의 0-30% 에틸 아세테이트로 용리시키는 플래시 칼럼 크로마토그래피로써 생성물을 백색 고체로서 수득하고 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDC₁₃): δ 9.03 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.53 (d, 1H); LCMS (M+H)⁺: 195.0.

[1690]

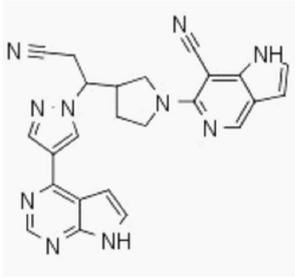
단계 2. 6-(3-(2-시아노-1-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴

[1691]

DMF (0.3 mL) 중의 3-피롤리딘-3-일-3-[3-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]프로판니트릴 (26 mg, 0.059 mmol; 실시예 33, 단계 3으로부터 얻음), 6-클로로티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴 (23 mg, 0.059 mmol) 및 4-메틸모르폴린(0.019 mL, 0.18 mmol)의 혼합물을 80 °C까지 2 h 동안 가열하였다. RT로 냉각한 직후, 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 수성 층을 추가 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 혼합된 유기 추출물을 염수로 세척하고, 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 상청액을 따라 버리고 농축시켰다. 생성물을 1:1 TFA/DCM과 1 h 동안 교반하고, 증발시키고, 그 후 메탄올 (1.5 mL) 중의 EDA (0.2 mL)와 교반시켰다. 탈보호가 완결되었을 때, 생성물을 분취 HPLC-MS (0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배)로 정제하였다(11 mg, 40%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.96 (br s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.01 (t, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 6.97-6.93 (m, 2H), 4.60 (td, 1H), 3.99 (dd, 1H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.77-3.68 (m, 1H), 3.60 (dd, 1H), 3.48 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.95-2.82 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 464.9.

[1692]

실시예 177. 6-(3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피롤리딘-1-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴 (단일 거울상이성질체)



[1693]

[1694] 단계 1. 5-(2-아미노에틸)-2-(벤질옥시)-4-메톡시니코티노니트릴

[1695] 소듐 아지드 (330 mg, 5.1 mmol)를 DMF (15 mL) 중의 2-[6-(벤질옥시)-5-시아노-4-메톡시피리딘-3-일]에틸 4-메틸벤젠술포네이트 (1.5 g, 3.4 mmol, 실시예 171, 단계 3과 같이 제조)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 60 °C 까지 전체 85 min 동안 가열하였다. RT로 냉각한 직후, 반응 혼합물을 EtOAc와 물 사이에 분배했다. 유기층을 물로 2회, 포화 NaHCO₃ 로 2회, 물로 다시 1회, 염수로 세척하고, 소듐 술페이트 상에서 건조하고 농축시켜 밝은 노란색 오일을 수득하였다. 상기 오일을 THF (27 mL) 및 물 (3.0 mL)의 혼합물에 용해시키고, 트리페닐포스핀 (0.99 g, 3.8 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 16 h 동안 교반하고, 용매를 그 후 진공에서 제거하였다. 1% 트리에틸아민을 함유하는 DCM 중의 0-10% 메탄올의 구배로 용리시키는 플래시 칼럼 크로마토그래피로써 생성물을 밝은 노란색 오일로서 수득하였다 (780 mg, 80%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.96 (s, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.41-7.27 (m, 3H), 5.46 (s, 2H), 4.32 (s, 3H), 2.86 (t, 2H), 2.63 (t, 2H); LCMS (M+H)⁺: 284.0.

[1696] 단계 2. 6-(벤질옥시)-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴

[1697] 메탄올 (80 mL) 중의 5-(2-아미노에틸)-2-(벤질옥시)-4-메톡시니코티노니트릴 (0.78 g, 2.8 mmol)의 용액을 수산화암모늄 용액 (40 mL, 600 mmol)으로 처리하고 RT에서 6일 동안 교반했다. 용매를 진공에서 제거하여 생성물을 백색 고체로서 수득하였다 (700 mg, 100%). LCMS (M+H)⁺: 252.1.

[1698] 단계 3. 6-하이드록시-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴

[1699] 메탄올 (100 mL) 중의 아세틸 클로라이드 (0.50 mL, 7.0 mmol)의 용액을 제조하고 3h 동안 교반하였다. 용액을 6-(벤질옥시)-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴 (0.59 g, 2.3 mmol)와 혼합하고, RT에서 3일 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 생성물을 백색 분말로 수득하고, 이론적 수득률을 추측하였다. LCMS (M+H)⁺: 162.1.

[1700] 단계 4. 6-클로로-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴

[1701] 포스포릴클로라이드 (12 mL, 130 mmol) 중의 6-하이드록시-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴 (0.38 g, 2.4 mmol)의 용액을 110 °C까지 2 h 동안 가열하였다. 혼합물을 RT로 냉각하고 분쇄된 얼음에 부었다. 고체 NaOH를 천천히 상기 냉각된 용액에 첨가하여 6 내지 7의 pH를 달성하였다. 용액을 DCM으로 3회 추출하였다. 혼합된 추출물을 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 상청액을 따라버리고 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 상에 흡수시켰다. DCM 중의 0-10% MeOH의 구배로 용리시키는 플래시 칼럼 크로마토그래피로써 생성물을 밝은 노란색 고체로서 수득하였다 (230 mg, 49%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.31 (br s, 1H), 7.76 (s, 1H), 3.73 (t, 2H), 3.02 (dt, 2H); (M+H)⁺: 180.0/182.1.

[1702] 단계 5. 6-(3-{2-시아노-1-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴

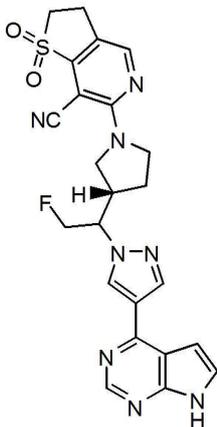
[1703] 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-

일]프로판니트릴 (0.14 g, 0.32 mmol, 실시예 15, 단계 3으로부터 얻음), 6-클로로-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴 (0.045 g, 0.25 mmol) 및 4-메틸모르폴린(0.083 mL, 0.75 mmol)을 NMP (0.10 mL)에서 혼합하고 반응물을 90 °C에서 15 h 동안 가열하였다. RT로 냉각한 직후, 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 수성 상을 추가 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 혼합된 유기 추출물을 염수로 세척하고, 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 상청액을 따라버리고 농축시켰다. 헥산:EtOAc:MeOH (100:0:0) 내지 (0:98:2)의 혼합물 구배로 용리시키는 플래시 칼럼 크로마토그래피로써 원하는 생성물을 수득하였다 (20 mg, 14%). LCMS (M+H)⁺: 581.1.

[1704] 단계 6. 6-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴

[1705] 6-(3-{2-시아노-1-[4-(7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴 (12 mg, 0.021 mmol) 을 THF (0.37 mL) 중의 망간(IV) 산화물 (12 mg, 0.14 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 RT에서 1 h 동안 교반하고, 그 후 68 °C에서 16 h 동안 가열하였다. 추가 망간(IV) 산화물 (18 mg, 0.21 mmol)을 첨가하고 상기 온도에서 24h 동안 가열을 계속하였다. 냉각 직후, 반응물을 여과하고, 메탄올로 세척하였다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 1:1 TFA/DCM과 1 h 동안 교반하였다. 용매를 다시 진공에서 제거하고, 잔류물을 EDA (0.2 mL)를 함유하는 MeOH (1 mL)에서 교반하였다. 분취 HPLC-MS (0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 용리시킴)를 사용하여 생성물을 유리 염기로서 수득하였다 (2.2 mg, 24%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.68 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 4.87-4.79 (m, 1H), 4.05 (dd, 1H), 3.87-3.69 (m, 3H), 3.39 (dd, 1H), 3.18 (dd, 1H), 3.08-2.96 (m, 1H), 1.89-1.82 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 449.1.

[1706] 실시예 178. 6-((3S)-3-{2-플루오로-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}피롤리딘-1-일)-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴 1,1-디옥사이드 (단일 거울상이성질체)



[1707]

[1708] 4-메틸모르폴린(15 TL, 0.14 mmol)을 함유하는 DMF (1 mL) 중의 6-클로로-2,3-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-7-카르보니트릴 1,1-디옥사이드 (실시예 171, 단계 8로부터 얻음; 0.015 g, 0.065 mmol) 및 4-(1-{2-플루오로-1-[(3S)-피롤리딘-3-일]에틸}-1H-피라졸-4-일)-7-{[2-(트리메틸실일)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (실시예 70, 단계 7로부터 얻음; 0.020 g, 0.046 mmol)의 용액을 80 °C까지 2 h 동안 가열하였다. 미정제 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 혼합된 추출물을 소듐 술페이트 상에서 건조하고, 상청액을 따라버리고 농축시켰다. 생성물을 TFA 및 DCM (1:1)의 용액에서 1 h 동안 교반하여 탈보호하고, 후속하여, 증발시키고 과량의 메탄올 중의 에틸렌디아민과 20 min 동안 교반하였다. 0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN 및 H₂O의 구배로 용리시키는 분취 HPLC-MS, 및 후속하는 동결건조로써 생성물을 유리 염기로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.01 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.04-4.69 (m, 2H), 4.57-4.40 (m, 1H),

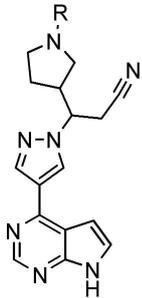
4.15 (dd, 1H), 4.04-3.94 (m, 1H), 3.86-3.65 (m, 2H), 3.56 (t, 2H), 3.24 (t, 2H), 3.16-2.98 (m, 1H), 2.03-1.72 (m, 2H); LCMS (M+H)⁺: 493.2.

[1709] 실시예 A: 시험관 내(*in vitro*) JAK 키나제 검정

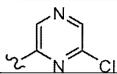
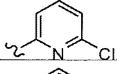
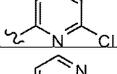
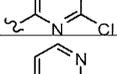
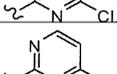
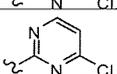
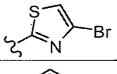
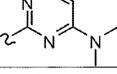
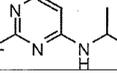
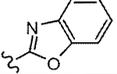
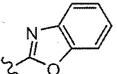
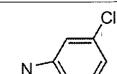
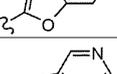
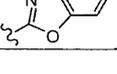
[1710] 본 발명의 화합물을 Park *et al.*, *Analytical Biochemistry* **1999**, *269*, 94-104에 기재된 이하의 시험관 내(*in vitro*) 검정에 따라 JAK 표적의 억제 활성화에 대하여 시험하였다. N-말단 His tag를 갖는 인간 JAK1 (a.a. 837-1142), Jak2 (a.a. 828-1132) 및 Jak3 (a.a. 781-1124)의 촉매 영역을 곤충 세포 내 바큇로바이러스 (baculovirus)를 사용하여 발현시켰다. JAK1, JAK2 또는 JAK3의 촉매 활성을 비오틴일화 펩티드의 인산화를 측정하여 검정하였다. 포스포릴화 펩티드를 HTRF (homogenous time resolved fluorescence)에 의해 검출하였다. 화합물의 IC₅₀을 효소, ATP 및 100 mM NaCl이 있는 50 mM Tris (pH 7.8) 중의 500 nM 펩티드 완충액, 5 mM DTT, 및 0.1 mg/mL (0.01%) BSA를 함유하는, 40 μL 반응물 중의 각 키나제에 대하여 측정하였다. 반응물 중의 ATP 농도는, Km 조건에서, Jak1에 대하여 90 μM, Jak2에 대하여 30 μM 및 Jak3에 대하여 3 μM이었다. 1 mM IC₅₀ 측정에 대하여, 반응물 중의 ATP 농도는 1 mM이었다. 반응을 RT에서 1 h 동안 수행하고 그 후 검정 완충액 (Perkin Elmer, Boston, MA) 중의 20 μL 45 mM EDTA, 300 nM SA-APC, 6 nM Eu-Py20으로 중지시켰다. 유러폼 표지된 항체에 대한 결합이 40 min 동안 수행되었고 HTRF 신호를 융합 플레이트 판독기 (Fusion plate reader) (Perkin Elmer, Boston, MA) 상에서 측정하였다.

[1711] 본 발명의 화합물을 실시예 A의 검정에 따라 JAK1 및 JAK2 표적의 억제 활성화에 대하여 시험하였다(실험은 시지된 바와 같이 Km 또는 1 mM에서 수행하였다). 데이터를 아래 표 A-E에 제시한다. 부호 "+"는 IC₅₀ = 50 nM을 나타내고; 부호 "++"는 IC₅₀ > 50 및 = 100 nM를 나타내고; 그리고 부호 "+++"는 IC₅₀ >100 및 = 500 nM를 나타낸다.

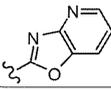
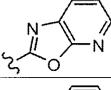
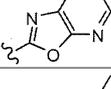
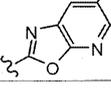
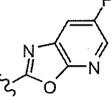
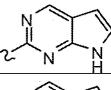
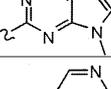
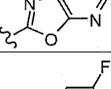
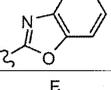
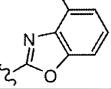
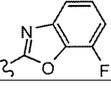
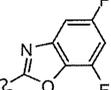
[1712] 표 A



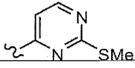
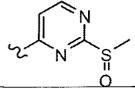
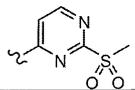
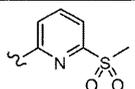
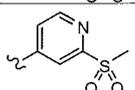
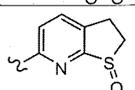
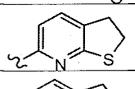
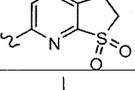
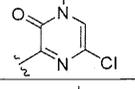
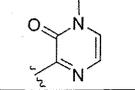
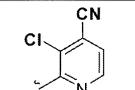
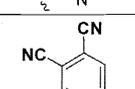
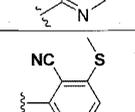
[1713]

실시예 번호	R=	염 형태	검정 조건	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2 / JAK1 IC ₅₀ 비율
1 (rac)		-	Km	+	3
2, 단계 2a		-	Km	+	7.3
2, 단계 2b		-	Km	+	3.7
3, 단계 2a		-	Km	+	2.3
3, 단계 2b		-	Km	+	8.5
4a		-	Km	+	8.8
4b		-	Km	+	3.7
5		TFA	Km	+	2.2
6		-	Km	+	>5
7		-	Km	+	4.7
9, 단계 3a		-	Km	+	1.9
9, 단계 3b		-	Km	+	6.3
10		-	Km	+	1.9
11		-	Km	+	2.9

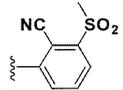
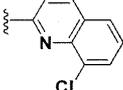
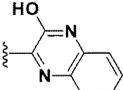
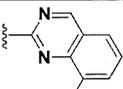
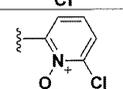
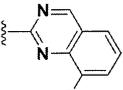
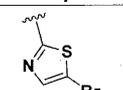
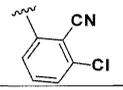
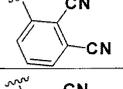
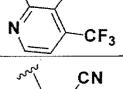
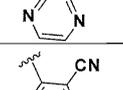
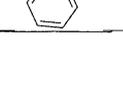
[1714]

12		-	Km	+	2.4
13a		-	Km	+	12
13b		-	Km	+	2.1
14		-	Km	+	4
15		-	Km	+	6.8
16		-	1 mM	+	11.4
17		-	1 mM	+++	8
18		-	1 mM	++	10.3
19		-	1 mM	+	5.3
20		-	1 mM	+	10.4
21		-	1 mM	+	31.8
22		-	1 mM	+	>7

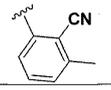
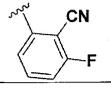
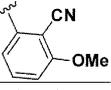
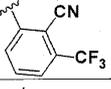
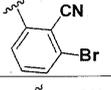
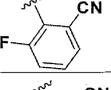
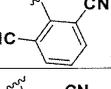
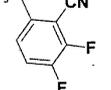
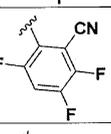
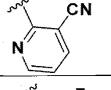
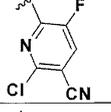
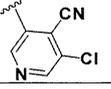
[1715]

23		-	1 mM	+	2.3
24		-	1 mM	+	2.5
25		-	1 mM	+	34
26		-	1 mM	++	5.2
27		-	1 mM	+	14
28		-	1 mM	+	4
29		-	1 mM	+	12
30		-	1 mM	+	14.5
36		TFA	1 mM	++	6
37		TFA	1 mM	+	>8.7
38		TFA	1 mM	++	3.3
39		TFA	1 mM	+	15.5
40		-	1 mM	+	7.1

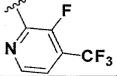
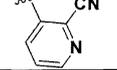
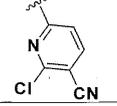
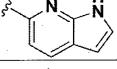
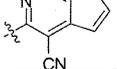
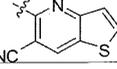
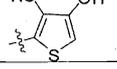
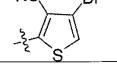
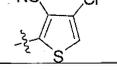
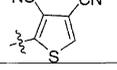
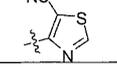
[1716]

41		-	1 mM	+	11
42		-	Km	+	6.0
43		2TFA	Km	+	2.5
44		2TFA	Km	+	3
45		-	Km	+	7.4
46		-	1 mM	+	3.7
47		TFA	1 mM	+	6.9
48		TFA	1 mM	+	>30
49		TFA	1 mM	+	10.2
50		TFA	1 mM	+	15.4
51		TFA	1 mM	+	6.8
52		TFA	1 mM	+	2

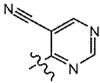
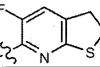
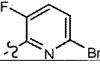
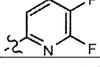
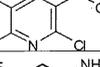
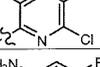
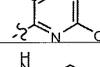
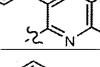
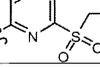
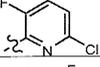
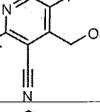
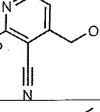
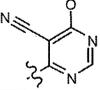
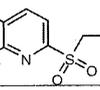
[1717]

53		TFA	1 mM	+	>7.7
54		TFA	1 mM	+	4.6
55		TFA	1 mM	+	>8
56		TFA	1 mM	+	>10
57		TFA	1 mM	+	37
58		TFA	1 mM	+	8
59		TFA	1 mM	+	6.5
60		TFA	1 mM	+	6.6
61		TFA	1 mM	+	6.4
62		TFA	1 mM	+	7.1
63		TFA	1 mM	+	7.3
64		TFA	1 mM	+	11

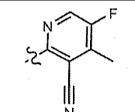
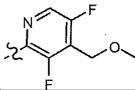
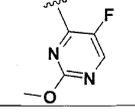
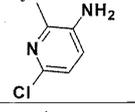
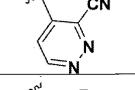
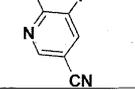
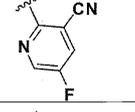
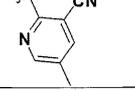
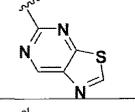
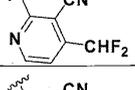
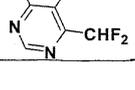
[1718]

65		TFA	1 mM	+	9.4
66		TFA	1 mM	+	>20
67		TFA	1 mM	+	5.6
68		TFA	1 mM	+	8.2
69		TFA	1 mM	+	6.5
73		TFA	1 mM	+	1.7
74		-	1 mM	+	6.2
75		-	1 mM	+	4.6
76		-	1 mM	+	51.1
77		-	1 mM	+	39.1
78		-	1 mM	+	32.1
79		-	1 mM	+	20.0
82		-	1 mM	+	6.7

[1719]

84		TFA	1 mM	+	11.5
87		2TFA	1 mM	+	8.1
88		2TFA	1 mM	+	40.0
89		TFA	1 mM	+	3.1
90		TFA	1 mM	+	4.3
91A		2TFA	1 mM	+	6.9
91B		2TFA	1 mM	+	7.0
92		TFA	1 mM	+	>12.5
93		TFA	1 mM	+	5.3
94		TFA	1 mM	+	17.9
95		2TFA	1 mM	+	16.4
96		3TFA	1 mM	+	16.3
98		TFA	1 mM	+	>9.1
99		TFA	1 mM	+	7.6

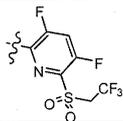
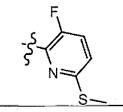
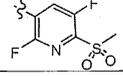
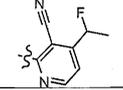
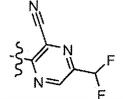
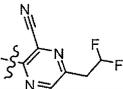
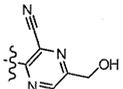
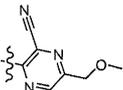
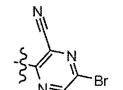
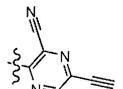
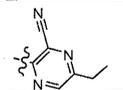
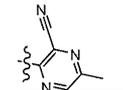
[1720]

100		2TFA	1 mM	+	>7.4
101		1.5TFA	1 mM	+	4.0
104		TFA	1 mM	+	5.9
105		TFA	1 mM	+	3.0
106		TFA	1 mM	+	12.6
107		TFA	1 mM	+	4.8
108		TFA	1 mM	+	5.7
109		TFA	1 mM	+	5.0
102		TFA	1 mM	+	12.8
103		TFA	1 mM	+	22.8
110		TFA	1 mM	+	17.6

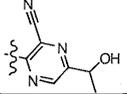
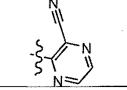
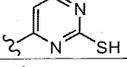
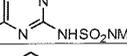
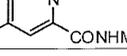
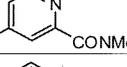
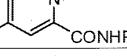
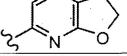
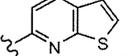
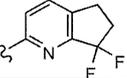
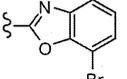
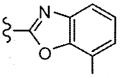
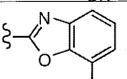
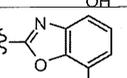
[1721]

111		TFA	1 mM	+	37.6
112		-	1 mM	+	35.7
116		TFA	1 mM	+	6.0
122		TFA	1 mM	+	188.0
123		TFA	1 mM	+	>16.7
124		TFA	1 mM	+	>10.5
125		TFA	1 mM	+	132.5
127		TFA	1 mM	+	11.0
128		TFA	1 mM	+	4.7
129		TFA	1 mM	+	5.9
130		TFA	1 mM	+	14.8

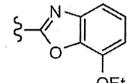
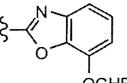
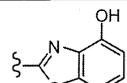
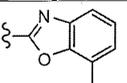
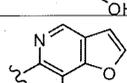
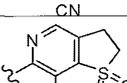
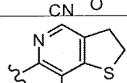
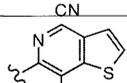
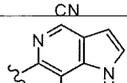
[1722]

131		TFA	1 mM	+	8.1
133		TFA	1 mM	++	3
134		TFA	1 mM	+	17
136		TFA	1 mM	+	>5
138		TFA	1 mM	+	17.5
139		TFA	1 mM	+	10.7
140		TFA	1 mM	+	17.4
141		TFA	1 mM	+	16.2
142		TFA	1 mM	+	14.2
143		TFA	1 mM	+	>4.5
144		TFA	1 mM	+	>6.9
145		TFA	1 mM	+	>11.1

[1723]

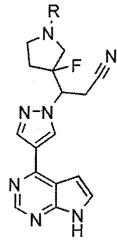
146		TFA	1 mM	+	>4.8
147		TFA	1 mM	+	3.3
150		-	1 mM	+	3.2
151		-	1 mM	+	12.5
152		-	1 mM	+	6.7
153		-	1 mM	+	>11.1
154		-	1 mM	+	>11.8
155		-	1 mM	++	5.3
156		-	1 mM	+	8.0
157		2 TFA	1 mM	+	>5.3
159		TFA	1 mM	+	12.9
160		-	1 mM	+	>11.4
161		-	1 mM	+	24.7
162		-	1 mM	+	7.7

[1724]

163		-	1 mM	+	3.3
164		-	1 mM	+	10.9
165		-	1 mM	+	7.1
166		-	1 mM	+	>8.7
169		-	1 mM	+	>13.3
172		-	1 mM	+	20.0
173		-	1 mM	+	>27.3
175		-	1 mM	+	15.4
177		-	1 mM	+	>5.4

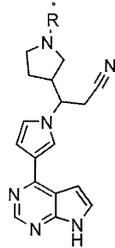
[1725]

표 B

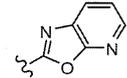
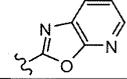
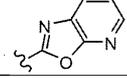
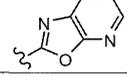
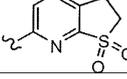
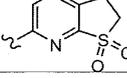
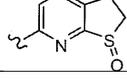
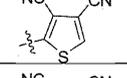
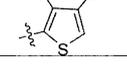
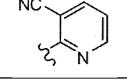
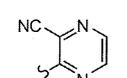
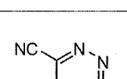


실시에 번호	R=	염 형태	검정 조건	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2 / JAK1 IC ₅₀ 비율
31, 단계 4a, 거울상이성질 체 1		-	1 mM	++	5.6
31, 단계 4a, 거울상이성질 체 2		-	1 mM	++	5.1
31, 단계 4b, 거울상이성질 체 1		-	1 mM	+++	>2.5
31, 단계 4b, 거울상이성질 체 2		-	1 mM	+++	0.8

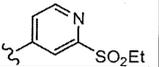
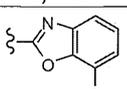
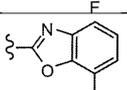
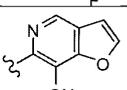
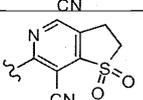
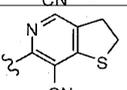
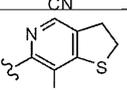
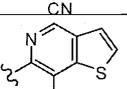
표 C



[1726]

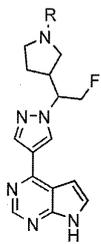
실시예 번호	R=	염 형태	검정 조건	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2 / JAK1 IC ₅₀ 비율
32, 단계 2a, 거울상이성질 체 1		-	Km	+	3.7
32, 단계 2a, 거울상이성질 체 2		-	Km	+	5.7
32, 단계 2b (라세미체)		-	Km	++	0.2
33		H ₃ PO ₄	1 mM	+	34
34, 거울상이 성질체 1		-	1 mM	+	5.6
34, 거울상이 성질체 2		-	1 mM	+	13.8
35		-	1 mM	+	4.2
81 거울상이성질 체 1		-	1 mM	+	40.0
81 거울상이성질 체 2		-	1 mM	+	8.1
114, 거울상이 성질체 1		TFA	1 mM	+	4.9
115, 거울상이 성질체 1		TFA	1 mM	+	9.3
113, (라세미체)		TFA	1 mM	+	8.7

[1727]

148-rac		-	1 mM	+	4.0
149-rac		-	1 mM	+	14.5
149-1		-	1 mM	+	9.9
149-2		-	1 mM	+	4.5
158-1		-	1 mM	+	22.5
158-2		-	1 mM	+	19.0
170-rac		-	1 mM	+	4.5
171-rac		-	1 mM	+	21.9
174-1		-	1 mM	+	28.5
174-2		-	1 mM	+	11.1
176-rac		-	1 mM	+	53.3

[1728]

표 D



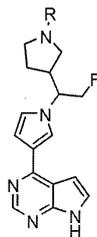
[1729]

실시예 번호	R=	염 형태	검정 조건	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2 / JAK1 IC ₅₀ 비율
70 (3S-거울상이성질체)		H ₃ PO ₄	1 mM	+	15
71 (3R-거울상이성질체)		H ₃ PO ₄	1 mM	+	5.9
80		-	1 mM	+	12.1
85		2TFA	1 mM	+	5.3
86		4TFA	1 mM	+	13.0
132		TFA	1 mM	+	8.9
117		TFA	1 mM	+	3.7
118		TFA	1 mM	+	2.8
119		TFA	1 mM	+	7.6
120		TFA	1 mM	+	3.5
121		TFA	1 mM	+	4.4
126		TFA	1 mM	+	5.9

[1730]

178		-	1 mM	+	31.8
-----	--	---	------	---	------

표 E



실시예 번호	R=	염 형태	검정 조건	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2 / JAK1 IC ₅₀ 비율
83		-	1 mM	+	11.3

[1731]

[1732] **실시예 B: 세포 검정**

[1733] 시토킨 및 이에 따른 JAK/STAT 신호 변환에 의존하는 암 세포 라인(cell line)을 성장을 위하여 RPMI 1640, 10% FBS, 및 적절한 시토킨 1 nG/mL의 6000 세포/웰 (96 웰 플레이트 포맷) 플레이트에 배양할 수 있다. 화합물을 DMSO/매질 중의 세포에 첨가할 수 있으며(최종 농도 0.2% DMSO) 72 h 동안 37 °C, 5% CO₂에서 배양할 수 있다. 세포 생존능력에 대한 화합물의 효과를 CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay (Promega) 및 후속하여 TopCount (Perkin Elmer, Boston, MA) 정량화를 사용하여 평가한다. 화합물의 잠재적인 탈표적 효과를 동일한 검정 판독을 갖는 비-JAK 유도 세포 라인을 사용하여 동시에 측정한다. 모든 실험은 전형적으로 두 번 실시한다.

[1734] 상기 세포 라인을 또한 JAK 키나제 또는 잠재 다운스트림 기질 예컨대 STAT 단백질, Akt, Shp2, 또는 Erk의 인산화에 대한 화합물의 효과를 조사하기 위하여 사용할 수 있다. 이러한 실험을 하룻밤 시토킨 결핍, 후속하여 화합물 (2 h 또는 미만)을 사용한 간단한 사전배양 및 대략 1h 또는 그 미만의 시토킨 자극을 따라 수행할 수 있다. 그 후 단백질을 세포로부터 추출하고 포스포릴화된 것과 전체 단백질을 분별할 수 있는 항체를 사용하여 Western blotting 또는 ELISA를 비롯하여 해당 기술분야에 공지된 것과 유사한 기술을 사용하여 분석한다. 이러한 실험은 종양 세포 생존 생물학 또는 염증 질병의 매개체에 대한 화합물의 활성을 연구하기 위하여 정상 세포 또는 암 세포를 사용할 수 있다. 예를 들어, 후자에 대하여, IL-6, IL-12, IL-23, 또는 IFN과 같은 시토킨이, STAT 단백질의 인산화 및 잠재적으로 IL-17와 같은 단백질의 전사 프로파일 (어레이 또는 qPCR 기술로 평가) 또는 생산 및/또는 분비를 야기하는 JAK 활성을 촉진하기 위하여 사용될 수 있다. 이러한 시토킨 매개 효과를 억제하는 화합물의 능력을 해당 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 기술을 사용하여 측정할 수 있다.

[1735] 본 발명의 화합물을 또한 변종 JAK, 예를 들면, 골수 증식성 장애에서 발견되는 JAK2V617F 변종에 대한 그 유효성 및 활성을 평가하기 위하여 설계된 세포 모델에서 시험할 수 있다. 이러한 실험은 혈액 계통 (예컨대 BaF/3)의 시토킨 의존성 세포를 종종 사용하며 여기에 야생형 또는 변종 JAK 키나제가 전위적으로 발현된다 (James, C., *et al. Nature* 434:1144-1148; Staerk, J., *et al. JBC* 280:41893-41899). 중점은 세포 생존, 증식, 및 포스포릴화 JAK, STAT, Akt, 또는 Erk 단백질에 대한 화합물의 효과를 포함한다.

[1736] 본 발명의 일부 화합물이 T-세포 증식을 억제하는 자신들의 활성을 평가하기 위하여 사용되었거나 사용될 수 있다. 이러한 검정은 제 2 시토킨 (즉 JAK) 유도 증식검정 및 또한 면역 억제 또는 면역 활성의 억제에 대한 간단한 검정으로 간주될 수 있다. 이하는 이러한 실험이 어떻게 수행될 수 있는지에 대한 간단한 지침이다. 말초혈액단핵세포 (Peripheral blood mononuclear cell, PBMC)를 Ficoll Hypaque 분리방법을 사용하여 인간 전혈 샘플로부터 제조하고, T-세포(fraction 2000)를 PBMC로부터 정화에 의해 얻을 수 있다. 금방 분리된 인간 T-세포를 2×10^6 세포/mL 밀도로 배양 매질(10% 우태아 혈청(fetal bovine serum), 100 U/mL 페니실린, 100 µg/mL 스트렙토마이신이 보충된 RPMI 1640)에 37 °C에서 최대 2일 동안 보관할 수 있다. IL-2 자극된 세포 증식분석을 위하여, T-세포를 먼저 피토헤마글루티닌(Phytohemagglutinin, PHA)으로 10 µg/mL의 최종 농도에서 72h 동안 처리한다. PBS로 1회 세척한 후, 6000 세포/웰을 96-웰 플레이트에 살포하고 배양 매질에서의 농도와 다른 농도에서, 100 U/mL 인간 IL-2 (ProSpec-Tany TechnoGene; Rehovot, Israel)의 존재 하에서, 화합물로 처리한다. 플레이트를 37 °C에서 72h 동안 배양하고 증식 지표를 제조사 제안 프로토콜(Promega; Madison, WI)을 따르는 CellTiter-Glo Luminescent 시약을 사용하여 평가한다.

[1737] **실시예 C: 생체 내(in vivo) 항종양 효과**

[1738] 본 발명의 화합물을 면역 저하 생쥐에서의 인간 종양 이종이식 모델에 대하여 평가할 수 있다. 예를 들면, INA-6 형질세포종 세포 라인의 종양발생 이형물을 SCID 생쥐를 피하접종으로 예방접종하기 위하여 사용할 수 있다 (Burger, R., *et al. Hematol J.* 2:42-53, 2001). 종양 보유 동물을 그 후 무작위적으로 약물 또는 담체 처리 그룹으로 선택할 수 있으며 상이한 복용량의 화합물을 삼입가능 펌프를 사용하는 연속 주입, 경구 투여, 또는 i.p. 투여를 비롯하여, 많은 통상적인 경로로 투여할 수 있다. 시간이 지남에 따라 종양 성장을 캘리퍼스를 사용하여 추적하였다. 또한, JAK 활성 또는 다운스트림 신호 전달계에 대한 화합물의 효과를 평가하기 위한 전술한 (실시예 B) 분석을 위한 처리를 시작한 이후 임의 시간에서 종양 샘플을 수확할 수 있다. 또한, 화합물의 선택성을, K562 종양 모델과 같은 또 다른 알려진 키나제 (예컨대 Bcr-Abl)에 의해 유도되는 이종이식 종양 모델을 사용하여 평가할 수 있다.

[1739] **실시예 D: 생쥐 피부 접촉 지연형 과민감성 반응 시험**

[1740] 본 발명의 화합물을 T-세포 유도된 생쥐 지연형 과민감성 시험 모델에서 이들의 (JAK 표적 억제) 효과를 시험하기 위하여 사용할 수 있다. 생쥐 피부 접촉 지연형 과민감성(delayed-type Hypersensitivity, DTH) 반응은 임상 접촉성 피부염, 및 또 다른 피부의 T-림프구 매개 면역 장애, 예컨대 건선의 유효한 모델로 간주된다 (*Immunol Today*. 1998 Jan;19(1):37-44). 생쥐 DTH는 면역 침습, 수반되는 염증 시토킨의 증가, 및 케라티노사이트 과증식을 포함하여, 건선과 다양한 특성을 공유한다. 더욱이, 임상에서 건선 치료에 효과가 있는 많은 부류의 시약이 또한 생쥐의 DTH 반응의 효과적인 억제제이다(Agents Actions. 1993 Jan;38(1-2):116-21).

[1741] 0일 및 1일차에, Balb/c 생쥐를, 항원 2,4,디니트로-플루오로벤젠 (DNFB)을, 면도한 복부에, 국소적으로 투여하여 감염시킨다. 5일차에, 엔지니어 마이크로미터를 사용하여 귀의 두께를 측정한다. 이 측정치를 기록하고 기준선으로 사용한다. 동물의 양쪽 귀를 그 후 0.2%의 농도에서 전체 20 μ L (내부 컷바퀴 10 μ L 그리고 외부 컷바퀴 10 μ L)로 DNFB를 국소 투여하여 면역성테스트한다. 면역성테스트 이후 24시간 내지 72시간 경과 후, 귀를 다시 측정한다. 시험 화합물로의 처리를 감염 및 면역성테스트 단계(1일차 내지 7일차) 동안 또는 면역성테스트 단계(일반적으로 4일차 오후 내지 7일차) 이전 및 이 단계 동안 수행하였다. 시험 화합물 처리(상이한 농도)를 전신성으로 또는 국소적으로(귀에 대한 국소적인 처리 수행) 수행하였다. 시험 화합물의 효과는 이러한 처리가 없는 상황과 비교하여 귀 팽창의 감소로 나타난다. 20% 또는 그 이상의 감소를 야기하는 화합물은 효과적이라 간주되었다. 일부 실험에서, 생쥐는 면역테스트되었으나 감염되지 않았다(음성 대조군).

[1742] 시험 화합물의 억제 효과(JAK-STAT 통로의 활성을 억제함)는 면역조직화학적 분석으로 확인할 수 있다. JAK-STAT 통로의 활성은 기능성 전사 인자의 형성 또는 전위를 야기한다. 또한, 면역 세포의 유입 및 케라티노사이트의 증가된 증식은 또한 귀에서의 독특한 발형 프로파일 변화를 제공하여야 하며 인은 조사될 수 있고 정량화될 수 있다.

[1743] 포르말린 고정된 그리고 파라핀 포함된 귀 영역(DTH 모델에서 면역테스트 단계 이후에 수확됨)을 특히 포스포릴화 STAT3와 상호반응하는 항체를 사용하여 면역조직화학적 분석을 실시하였다(clone 58E12, Cell Signaling Technologies). 귀의 귀를 시험 화합물, 담체, 또는 텍사메타손 (건선에 대한 임상적으로 효과적인 치료)으로 처리하거나, 또는 비교를 위하여 DTH 모델에서 어떠한 처리도 하지 않았다. 시험 화합물 및 텍사메타손은 정성적 및 정량적으로 유사한 전사 변화를 나타낼 수 있으며, 시험 화합물 및 텍사메타손 둘 모두는 침투 세포의 수를 감소시킬 수 있다. 시험 화합물의 전신성 및 국소적 투여 둘 모두는 억제 효과, 즉 침투 세포 수의 감소 및 전사 변화의 억제를 나타낼 수 있다.

[1744] **실시예 E: 생체 내(in vivo) 항-염증 활성**

[1745] 본 발명의 화합물을 단일 또는 복합 염증 반응을 복제하도록 설계된 설치류 모델 또는 비-설치류 모델에서 평가할 수 있다. 예를 들어, 관절염의 설치류 모델을 사용하여 예방적으로 또는 치료적으로 복용된 화합물의 치료 능력을 평가할 수 있다. 이러한 모델은 비-제한적으로 생쥐 또는 쥐 콜라겐-유도 관절염, 쥐 부형제-유도 관절염, 및 콜라겐 항체-유도 관절염을 포함한다. 비-제한적으로 다발성 경화증, 제I형 진성 당뇨병, 포도막염, 감상선염, 중증근무력증, 면역글로불린신병증, 심근염, 기관 과민성 (천식), 루푸스, 또는 대장염을 포함하는 자가면역 질병이 본 발명의 치료 능력을 평가하기 위하여 사용될 수 있다. 이러한 모델은 연구 공동체에서 잘 수립되며 해당 기술분야에 알려진 것들과 유사하다(*Current Protocols in Immunology*, Vol 3., Coligan, J.E. et al, Wiley Press.; *Methods in Molecular Biology*: Vol. 225, Inflammation Protocols., Winyard, P.G. and Willoughby, D.A., Humana Press, 2003.).

[1746] **실시예 F: 건조안, 포도막염 및 결막염 치료를 위한 동물 모델**

[1747] 시약을 해당분야에 알려진 하나 이상의 건조안 전임상 모델에서 평가할 수 있으며, 그 예로는 토끼의 콘카나발린 A(ConA) 누선 모델, 스코폴라민 생쥐 모델(피하 또는 경피), 보툴리눔(Botulinum) 생쥐 누선 모델, 또는 여러 가지 눈물샘 장애를 일으키는 자생된 설치류 자가면역 모델중 하나(예: NOD-SCID, MRL/lpr, 또는 NZB/NZW)를 들 수 있으나, 이들에 제한되는 것은 아니다([Barabino et al., *Experimental Eye Research* 2004, 79, 613-621], 및 [Schrader et al., *Developmental Ophthalmology*, Karger 2008, 41, 298-312] 참조, 각각 본 명세서

에 그 자체로서 참고 인용함). 이러한 모델의 중점은 눈물샘과 눈(각막 등)의 조직병리학 및 임의로 눈물 생산을 측정하는 통상적인 셔머(Schirmer) 테스트 또는 그의 변형된 형태(Barabino et al.)를 포함할 수 있다. 활성은 측정 가능한 질병이 존재하기 이전 또는 이후에 개시할 수 있는 다양한 투여 경로(예: 전신 또는 국소)를 통한 투여를 통해 평가할 수 있다.

[1748] 시약은 해당 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 하나 이상의 전임상 포도막염 모델에서 평가할 수 있다. 그 예로서는, 실험 자가면역 포도막염(EAU) 및 엔도톡신 유도 포도막염(EIU)을 포함하며, 이들에 제한되는 것은 아니다. EAU 실험은 토끼, 쥐 또는 생쥐에서 수행할 수 있으며, 수동 또는 능동 면역을 포함할 수 있다. 예를 들면, 많은 망막 항원 중 임의의 것을 사용하여 관련 면역원에 대해 동물을 감작시키고, 그후에 동일한 항원으로 동물의 눈을 면역테스트 할 수 있다. EIU 모델은 더욱 급성이며, 치사량에 가까운 용량으로 리포폴리사카라이드를 전신 또는 국소 투여하는 것을 포함한다. EIU 및 EAU 모델에 대한 중점은 구체적으로 안저검사, 조직병리학 등을 포함한다. 이러한 모델이 Smith et al.에 의해 검토된다(Immunology and Cell Biology 1998, 76, 497-512, 그 전체가 참고문헌으로 본 명세서에 수록됨). 활성은 측정 가능한 질병이 존재하기 이전 또는 이후에 개시할 수 있는 여러 가지 투여 경로(예: 전신 또는 국소)를 통한 투여에 의해 평가될 수 있다. 앞에 열거한 몇가지 모델은 공막염/상공막염, 맥락막염, 모양체염 또는 홍채염에 대해서도 개발할 수 있으므로, 이러한 질병의 치료에 사용될 화합물의 잠재적인 활성을 조사하는 데에도 유용하다.

[1749] 시약은 또한 해당 분야에 알려진 하나 이상의 결막염의 전임상 모델에서 평가할 수 있다. 그 예로서는, 기니피그, 쥐 또는 생쥐를 사용한 설치류 모델이 포함되며, 이들에 제한되는 것은 아니다. 기니피그 모델은 오브알부민 또는 두드러기썩과 같은 항원을 사용한 능동 또는 수동 면역 및/또는 면역 자극 프로토콜을 이용하는 모델을 포함할 수 있다(Groneberg, D.A., et al., Allergy 2003, 58, 1101-1113에 검토되어 있음, 이는 본 명세서에 그 전체가 참고문헌으로 수록됨). 쥐 모델과 생쥐 모델은 전반적인 구성면에서 기니피그 모델과 유사하다(역시 상기 Groneberg 문헌에 검토되어 있음). 활성은 측정 가능한 질병이 존재하기 이전 또는 이후에 개시할 수 있는 여러 가지 투여 경로(예: 전신 또는 국소)를 통한 투여에 의해 분석할 수 있다. 이와 같은 연구에 대한 중점의 예로서는, 결막과 같은 눈의 조직의 조직 분석, 면역 분석, 생화학적 분석, 또는 분자 분석이 포함될 수 있다.

[1750] 본 발명의 많은 구체 예를 설명하였다. 그럼에도, 다양한 변형이 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않으면서 존재할 수 있음을 이해할 것이다. 특히, 특허 출원, 및 비-특허 문헌을 포함하여 본 명세서에서 언급된 참고 문헌 각각은 그 전체가 참고문헌으로 수록된다.