



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호

10-2016-0092012

(43) 공개일자

2016년08월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 471/08 (2006.01)

C07D 487/10 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 487/04 (2013.01)

A61K 31/4375 (2013.01)

(21) 출원번호

10-2016-7017571

(22) 출원일자(국제)

2014년11월20일

심사청구일자

2016년06월30일

(85) 번역문제출일자

2016년06월30일

(86) 국제출원번호

PCT/IB2014/066202

(87) 국제공개번호

WO 2015/083028

국제공개일자

2015년06월11일

(30) 우선권주장

61/912,074 2013년12월05일 미국(US)

(71) 출원인

화이자 인코포레이티드

미국 뉴욕주 10017 뉴욕 이스트 42번 스트리트 235

(72) 발명자

브라운, 매튜 프랭크

미국 06378 코네티컷주 스톤턴 힐러 로드 443

카시미로-가르시아, 어거스틴

미국 01742 매사추세츠주 콩코드 우드랜드 로드 61

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **피롤로[2,3-d]피리미디닐, 피롤로[2,3-b]피라지닐 및 피롤로[2,3-d]피리디닐 아크릴아미드**

(57) 요약

본 발명은 제약 활성 피롤로[2,3-d]피리미디닐 및 피롤로[2,3-d]피리디닐 아크릴아미드 및 그의 유사체를 제공한다. 이러한 화합물은 야누스 키나제 (JAK)를 억제하는데 유용하다. 본 발명은 또한 이러한 화합물을 포함하는 조성물, 및 JAK에 의해 매개되는 상태를 치료 및 예방하는 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/519 (2013.01)

C07D 471/04 (2013.01)

C07D 471/08 (2013.01)

C07D 487/10 (2013.01)

C07D 498/04 (2013.01)

(72) 발명자

체, 예

미국 06340 코네티컷주 그로톤 아파트먼트 308
레지우드 로드 166

코예, 요담 위즈워스

미국 06357 코네티컷주 니안틱 부시 힐 드라이브
8

플라나간, 마크 에드워드

미국 06335 코네티컷주 게일즈 페리 퀸 엘리너
드라이브 10

길버트, 아담 매튜

미국 06437 코네티컷주 길퍼드 데니슨 드라이브
178

헤이워드, 매튜 메릴

미국 06371 코네티컷주 올드 라임 피루스 코트 3

랭길, 조나단 데이비드

미국 06375 코네티컷주 퀴커 힐 클락크 플레이스
15

몽고메리, 저스틴 이안

미국 06339 코네티컷주 레드야드 스피서 힐 로드
61

텔리에즈, 진-밥티스테

미국 02420 매사추세츠주 렉싱턴 이스트 에머슨 로
드 211

토라렌센, 아틀리

미국 01775 매사추세츠주 스토헤임 그레이트 로드
581

언월라, 레이오맨드 잘

미국 01730 매사추세츠주 베드포드 폭스 런 로드
22

트루질로, 존 아이

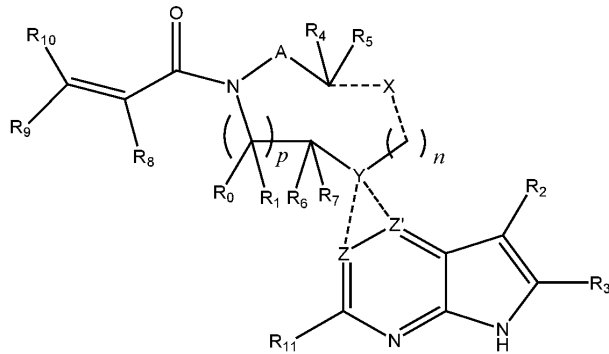
미국 06339 코네티컷주 레드야드 소우 밀 드라이
브 33

명세서

청구범위

청구항 1

하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 그의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.



상기 식에서

R_2 는 수소, 중수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로시클릭) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알콕시, 할로젠, 시아노, 히드록실, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐아미노, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐, $-SOR_{12}$, $-SO_2R_{12}$, $-NR_{13}SO_2R_{12}$, $-SO_2NR_{13}R_{14}$, 및 $-NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 상기 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 시아노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF_3 , 아미노카르보닐, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐, 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

R_3 은 수소, 중수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, 할로젠, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A는 $-(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r-$ 이고, 여기서 R_a , R_b , R_c 및 R_d 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, 알킬아릴, (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 할로젠, 시아노, 히드록실, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (헤테로시클릭) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 및 (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF_3 , 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

R_0 , R_1 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 및 R_{10} 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 헤테로아릴, 할로젠, 시

아노, 히드록실, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (헤테로시클릭) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 및 (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF_3 , 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서, 다르게는, R_0 또는 R_1 , 및/또는 R_6 또는 R_7 은, 각각 R_4 , R_5 , R_a , R_b , R_c 또는 R_d 중 어느 것과 함께, 독립적으로 결합 또는 C_1-C_6 선형 알킬 쇠를 형성할 수 있고/거나; 다르게는, R_4 또는 R_5 는, 각각, R_a , R_b , R_c 또는 R_d 중 어느 것과 함께, 독립적으로 결합 또는 C_1-C_6 선형 알킬 쇠를 형성할 수 있고/거나; 다르게는, R_8 및 R_9 는 함께 1 또는 2개의 O 또는 N 원자를 임의로 함유하는 3-6-원 고리를 형성할 수 있고;

R_{11} 은 수소 또는 중수소이고;

R_{12} , R_{13} , R_{14} 및 R_{15} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로 알킬, C_6-C_{10} 아릴, 알킬아릴, 및 (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬로부터 선택되고;

Y 는 O 또는 N이고, 여기서 Y 가 O인 경우에, n 은 0이고;

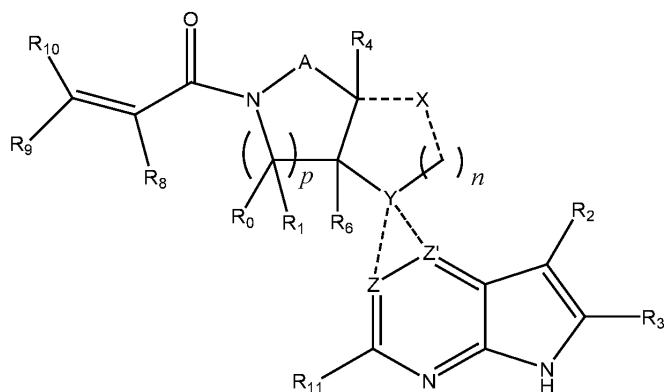
Z 및 Z' 에 대한 점선 결합 중 오직 1개만이 단일 결합을 구성하고, 다른 1개는 부재하고, Z 에 대한 점선 결합이 단일 결합인 경우에, Z 는 C이고, Z' 는 N 또는 CR_{16} 이거나; 또는, Z' 에 대한 점선 결합이 단일 결합인 경우에, Z 는 CR_{16} 또는 N이고, Z' 는 C이고; 여기서 R_{16} 은 C_1-C_4 알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로시클릭) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 또는 (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭이고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, CF_3 , 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

X 및 그에 대한 점선 결합은 존재하거나 부재할 수 있고, 여기에서 (a) X 가 존재하는 경우에, Y 는 N이고, X 는 O 또는 $-(CR_eR_f)_s-$ 이고, 여기서 R_e 및 R_f 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로, 히드록시, C_1-C_4 알콕시, 아미노, CF_3 , C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, (헤테로아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 또는 (헤테로시클릭) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬이고, 상기 점선 결합은 존재하고 단일 결합이고, 여기에서 n 이 0이고, X 가 O인 경우에, 상기 O는 H에 결합하고, 상기 X 및 $-(CH_2)_n-$ 사이의 점선 결합은 부재하고, X 가 $-(CR_eR_f)_s-$ 인 경우에, X 는 Y 에 직접 결합하고; (b) X 가 부재하는 경우에, 상기 점선 결합은 부재하고, n 은 0이고, 여기에서 Y 가 N인 경우에 (i) 상기 N 원자는 H에 의해 치환되거나, (ii) Z 는 C이고, Z' 는 C 또는 N이고, Z 에 대한 점선 결합은 단일 결합이고, Z' 에 대한 점선 결합은 부재하거나, 또는 (iii) Z 는 C 또는 N이고, Z' 는 C이고, Z' 에 대한 점선 결합은 단일 결합이고, Z 에 대한 점선 결합은 부재하고, 여기서 N 원자인 상기 Y 는 R_2 및 그 사이에 개재된 원자와 함께 C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 고리를 형성할 수 있고;

n , p , q , r 및 s 는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 그의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.



상기 식에서

R₂는 수소, 중수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로시클릭)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알콕시, 할로젠, 시아노, 히드록실, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐아미노, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐, -SOR₁₂, -SO₂R₁₂, -NR₁₃SO₂R₁₂, -SO₂NR₁₃R₁₄, 및 -NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 상기 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 시아노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF₃, 아미노카르보닐, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐, 및 C₃-C₆ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

R₃은 수소, 중수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, 할로젠, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A는 --(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r--이고, 여기서 R_a, R_b, R_c 및 R_d는 독립적으로 수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, 알킬아릴, (아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 할로젠, 시아노, 히드록실, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (헤테로시클릭)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 및 (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF₃, 및 C₃-C₆ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

R₀, R₁, R₄, R₆, R₈, R₉ 및 R₁₀은 독립적으로 수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 헤테로아릴, 할로젠, 시아노, 히드록실, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (헤테로시클릭)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 및 (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF₃, 및 C₃-C₆ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서, 다르게는, R₀ 또는 R₁, 및/또는 R₆은, 각각 R₄, R_a, R_b, R_c 또는 R_d

중 어느 것과 함께, 독립적으로 결합 또는 C_1-C_6 선형 알킬 쇄를 형성할 수 있고/거나; 다르게는, R_4 는, 각각 R_a , R_b , R_c 또는 R_d 중 어느 것과 함께, 독립적으로 결합 또는 C_1-C_6 선형 알킬 쇄를 형성할 수 있고/거나; 다르게는, R_8 및 R_9 는 함께 1 또는 2개의 O 또는 N 원자를 임의로 함유하는 3-6-원 고리를 형성할 수 있고;

R_{11} 은 수소 또는 중수소이고;

R_{12} , R_{13} , R_{14} 및 R_{15} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇄 알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇄 퍼플루오로 알킬, C_6-C_{10} 아릴, 알킬아릴, 및 (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇄 알킬로부터 선택되고;

Y는 O 또는 N이고, 여기서 Y가 O인 경우에, n은 0이고;

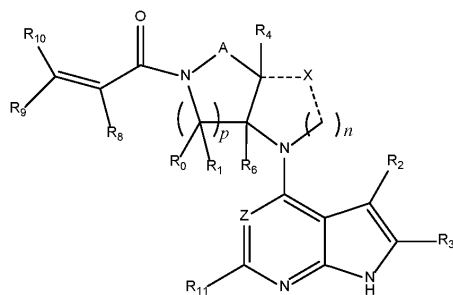
Z 및 Z'에 대한 점선 결합 중 오직 1개만이 단일 결합을 구성하고, 다른 1개는 부재하고, Z에 대한 점선 결합이 단일 결합인 경우에, Z는 C이고, Z'는 N 또는 CR_{16} 이거나; 또는, Z'에 대한 점선 결합이 단일 결합인 경우에, Z는 CR_{16} 또는 N이고, Z'는 C이고; 여기서 R_{16} 은 C_1-C_4 알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇄 알킬, (헤테로아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇄 알킬, (헤테로시클릭) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇄 알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇄 알킬)아릴, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇄 알킬)헤테로아릴, 또는 (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇄 알킬)헤테로시클릭이고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, CF_3 , 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

X 및 그에 대한 점선 결합은 존재하거나 부재할 수 있고, 여기에서 (a) X가 존재하는 경우에, Y는 N이고, X는 O 또는 $-(CR_eR_f)_s-$ 이고, 여기서 R_e 및 R_f 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로, 히드록시, C_1-C_4 알콕시, 아미노, CF_3 , C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇄 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇄 알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇄 알킬)헤테로아릴, (헤테로아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇄 알킬, 또는 (헤테로시클릭) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇄 알킬이고, 상기 점선 결합은 존재하고 단일 결합이고, 여기에서 n이 0이고, X가 O인 경우에, 상기 O는 H에 결합하고, 상기 X 및 $-(CH_2)_n-$ 사이의 점선 결합은 부재하고, X가 $-(CR_eR_f)_s-$ 인 경우에, X는 Y에 직접 결합하고; (b) X가 부재하는 경우에, 상기 점선 결합은 부재하고, n은 0이고, 여기에서 Y가 N인 경우에, (i) 상기 N 원자는 H에 의해 치환되거나, (ii) Z는 C이고, Z'는 C 또는 N이고, Z에 대한 점선 결합은 단일 결합이고, Z'에 대한 점선 결합은 부재하거나, 또는 (iii) Z는 C 또는 N이고, Z'는 C이고, Z'에 대한 점선 결합은 단일 결합이고, Z에 대한 점선 결합은 부재하고, 여기서 N 원자인 상기 Y는 R_2 및 그 사이에 개재된 원자와 함께 C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇄 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 고리를 형성할 수 있고;

n, p, q, r 및 s는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

청구항 3

제1항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 그의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.



상기 식에서

R₂는 수소, 중수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로시클릭)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알콕시, 할로젠, 시아노, 히드록실, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐아미노, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐, -SOR₁₂, -SO₂R₁₂, -NR₁₃SO₂R₁₂, -SO₂NR₁₃R₁₄, 및 -NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 상기 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 시아노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF₃, 아미노카르보닐, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐, 및 C₃-C₆ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

R₃은 수소, 중수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, 할로젠, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A는 --(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r--이고, 여기서 R_a, R_b, R_c 및 R_d는 독립적으로 수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, 알킬아릴, (아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 할로젠, 시아노, 히드록실, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (헤테로시클릭)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 및 (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF₃, 및 C₃-C₆ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

R₀, R₁, R₄, R₆, R₈, R₉ 및 R₁₀은 독립적으로 수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 헤테로아릴, 할로젠, 시아노, 히드록실, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (헤테로시클릭)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 및 (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF₃, 및 C₃-C₆ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서, 다르게는, R₀ 또는 R₁, 및/또는 R₆은, 각각 R₄, R_a, R_b, R_c 또는 R_d 중 어느 것과 함께, 독립적으로 결합 또는 C₁-C₆ 선형 알킬 쇠를 형성할 수 있고/거나; 다르게는, R₄는, 각각 R_a, R_b, R_c 또는 R_d 중 어느 것과 함께, 독립적으로 결합 또는 C₁-C₆ 선형 알킬 쇠를 형성할 수 있고/거나; 다르게는, R₈ 및 R₉는 함께 1 또는 2개의 0 또는 N 원자를 임의로 함유하는 3-6-원 고리를 형성할 수 있고;

R₁₁은 수소 또는 중수소이고;

R₁₂, R₁₃, R₁₄ 및 R₁₅는 독립적으로 수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 알킬아릴, 및 (아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬로부터 선택되고;

Z는 CR₁₆ 또는 N이고, 여기서 R₁₆은 C₁-C₄ 알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로시클릭)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C₁-C₆ 선형 또는 분지

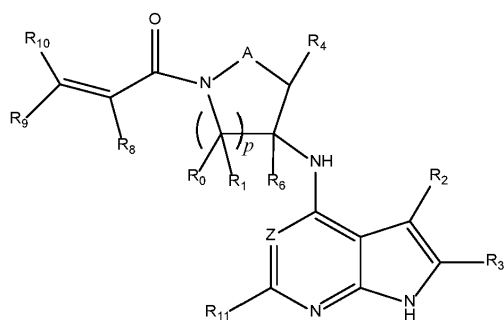
형 쇠 알킬)헤테로아릴, 또는 (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭이고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, CF₃, 및 C₃-C₆ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

X 및 그에 대한 점선 결합은 존재하거나 부재할 수 있고, 여기에서 (a) X가 존재하는 경우에, X는 0 또는 --(CR_eR_f)_s--이고, 여기서 R_e 및 R_f는 독립적으로 수소, 중수소, 할로, 히드록시, C₁-C₄ 알콕시, 아미노, CF₃, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, (헤테로아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 또는 (헤테로시클릭)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬이고, 상기 점선 결합은 존재하고 단일 결합이고, 여기에서 n이 0이고, X가 0인 경우에, 상기 0는 H에 결합하고, 상기 X 및 --(CH₂)_n-- 사이의 점선 결합은 부재하고; (b) X가 부재하는 경우에, 상기 점선 결합은 부재하고, n은 0이고, 여기에서 (i) 인접한 N 원자는 H에 의해 치환되거나, 또는 (ii) 상기 N 원자는, R₂ 및 그 사이에 개재된 원자와 함께 C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 고리를 형성할 수 있고;

n, p, q, r 및 s는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

청구항 4

제1항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 그의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.



상기 식에서

R₂는 수소, 중수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로시클릭)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알콕시, 할로젠, 시아노, 히드록실, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐아미노, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐, -SOR₁₂, -SO₂R₁₂, -NR₁₃SO₂R₁₂, -SO₂NR₁₃R₁₄, 및 -NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 상기 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 시아노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF₃, 아미노카르보닐, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐, 및 C₃-C₆ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

R₃은 수소, 중수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, 할로젠, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A는 --(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r--이고, 여기서 R_a, R_b, R_c 및 R_d는 독립적으로 수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬,

C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, 알킬아릴, (아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 할로젠, 시아노, 히드록실, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (헤테로시클릭)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 및 (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF₃, 및 C₃-C₆ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

R₀, R₁, R₄, R₆, R₈, R₉ 및 R₁₀은 독립적으로 수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 헤테로아릴, 할로젠, 시아노, 히드록실, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (헤테로시클릭)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 및 (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF₃, 및 C₃-C₆ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서, 다르게는, R₀ 또는 R₁, 및/또는 R₆은, 각각 R_a, R_b, R_c 또는 R_d 중 어느 것과 함께, 독립적으로 결합 또는 C₁-C₆ 선형 알킬 쇠를 형성할 수 있고/거나; 다르게는, R₄는, 각각 R_a, R_b, R_c 또는 R_d 중 어느 것과 함께, 독립적으로 결합 또는 C₁-C₆ 선형 알킬 쇠를 형성할 수 있고/거나; 다르게는, R₈ 및 R₉는 함께 1 또는 2개의 0 또는 N 원자를 임의로 함유하는 3-6-원 고리를 형성할 수 있고;

Z는 CR₁₆ 또는 N이고, 여기서 R₁₆은 C₁-C₄ 알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로시클릭)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 또는 (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭이고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, CF₃, 및 C₃-C₆ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

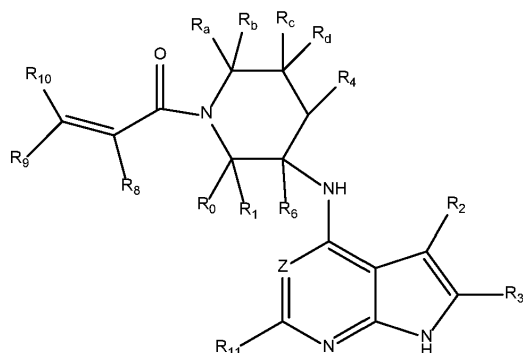
R₁₁은 수소 또는 중수소이고;

R₁₂, R₁₃, R₁₄ 및 R₁₅는 독립적으로 수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 알킬아릴, 및 (아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬로부터 선택되고;

p, q, 및 r은 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

청구항 5

제1항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 그의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.



상기 식에서

R₂는 수소, 중수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로시클릭)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알콕시, 할로젠, 시아노, 히드록실, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐아미노, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐, -SOR₁₂, -SO₂R₁₂, -NR₁₃SO₂R₁₂, -SO₂NR₁₃R₁₄, 및 -NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 상기 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 시아노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF₃, 아미노카르보닐, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐, 및 C₃-C₆ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

R₃은 수소, 중수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, 할로젠, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_a, R_b, R_c 및 R_d는 독립적으로 수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, 아릴, 알킬아릴, (아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 헤테로아릴, 할로젠, 시아노, 히드록실, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (헤테로시클릭)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 및 (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF₃, 및 C₃-C₆ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

R₀, R₁, R₄, R₆, R₈, R₉ 및 R₁₀은 독립적으로 수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 헤테로아릴, 할로젠, 시아노, 히드록실, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (헤테로시클릭)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 및 (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF₃, 및 C₃-C₆ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서, 다르게는, R₀ 또는 R₁, 및/또는 R₆은, 각각 R₄, R_a, R_b, R_c 또는 R_d 중 어느 것과 함께, 독립적으로 결합 또는 C₁-C₆ 선형 알킬 쇠를 형성할 수 있고/거나; 다르게는, R₄는, 각각 R_a, R_b, R_c 또는 R_d 중 어느 것과 함께, 독립적으로 결합 또는 C₁-C₆ 선형 알킬 쇠를 형성할 수 있고/거나; 다르

게는, R_8 및 R_9 는 함께 1 또는 2개의 0 또는 N 원자를 임의로 함유하는 3-6-원 고리를 형성할 수 있고;

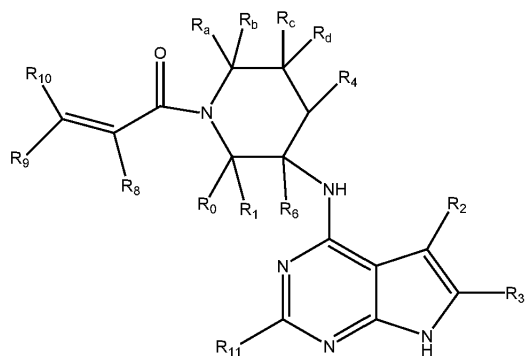
Z는 CR₁₆ 또는 N이고, 여기서 R₁₆은 C₁-C₄ 알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로시클릭)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 또는 (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭이고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, CF₃, 및 C₃-C₆ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

R₁₁은 수소 또는 중수소이고;

R₁₂, R₁₃, R₁₄ 및 R₁₅는 독립적으로 수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로 알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 알킬아릴, 및 (아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬로부터 선택된다.

청구항 6

제1항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 그의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.



상기 식에서

R₂는 수소, 중수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로시클릭)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알콕시, 할로젠, 시아노, 히드록실, 아미노, 카복시, 아미노카르보닐, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐아미노, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐, -SOR₁₂, -SO₂R₁₂, -NR₁₃SO₂R₁₂, -SO₂NR₁₃R₁₄, 및 -NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 상기 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 시아노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF₃, 아미노카르보닐, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐, 및 C₃-C₆ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

R₃은 수소, 중수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, 할로젠, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_a, R_b, R_c 및 R_d는 독립적으로 수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, 아릴, 알킬아릴, (아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헥테로아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 헥테로아릴, 할로젠, 시아노, 히드록실, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐,

(헤테로시클릭) C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 및 (C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF_3 , 및 C_3 - C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

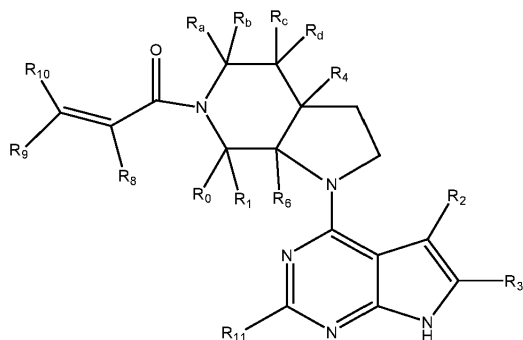
$R_0, R_1, R_4, R_6, R_8, R_9$ 및 R_{10} 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 헤테로아릴, 할로젠, 시아노, 히드록실, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (헤테로시클릭) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 및 (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF_3 , 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1 개 이상의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서, 다르게는, R_0 또는 R_1 , 및/또는 R_6 은, 각각 R_d, R_a, R_b, R_c 또는 R_d 중 어느 것과 함께, 독립적으로 결합 또는 C_1-C_6 선형 알킬 쇠를 형성할 수 있고/거나; 다르게는, R_4 는, 각각 R_a, R_b, R_c 또는 R_d 중 어느 것과 함께, 독립적으로 결합 또는 C_1-C_6 선형 알킬 쇠를 형성할 수 있고/거나; 다르게는, R_8 및 R_9 는 함께 1 또는 2개의 0 또는 N 원자를 임의로 함유하는 3-6-원 고리를 형성할 수 있고;

R₁₁은 수소 또는 중수소이고;

R₁₂, R₁₃, R₁₄ 및 R₁₅는 독립적으로 수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로 알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 알킬아릴, 및 (아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬로부터 선택된다.

청구항 7

제1항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 그의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.



상기 식에서

R₂는 수소, 중수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로시클릭)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알콕시, 할로젠, 시아노, 히드록실, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐아미노, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐, -SOR₁₂, -SO₂R₁₂, -NR₁₃SO₂R₁₂, -SO₂NR₁₃R₁₄, 및 -NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 상기 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 할로, 히

트록시, 메톡시, 아미노, 시아노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF_3 , 아미노카르보닐, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐, 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

R_3 은 수소, 중수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, 할로젠, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_a , R_b , R_c 및 R_d 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, 아릴, 알킬아릴, (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 헤테로아릴, 할로젠, 시아노, 히드록실, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (헤테로시클릭) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 및 (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF_3 , 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

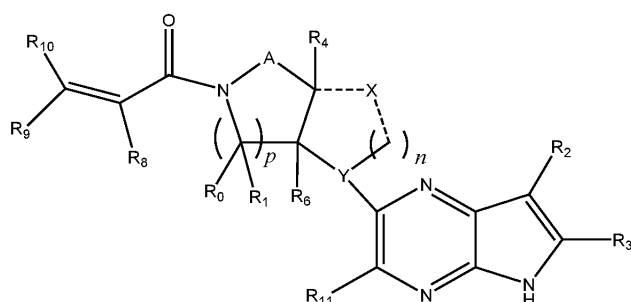
R_0 , R_1 , R_4 , R_6 , R_8 , R_9 및 R_{10} 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 헤테로아릴, 할로젠, 시아노, 히드록실, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (헤테로시클릭) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 및 (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF_3 , 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서, 다르게는, R_0 또는 R_1 , 및/또는 R_6 은, 각각 R_d , R_a , R_b , R_c 또는 R_d 중 어느 것과 함께, 독립적으로 결합 또는 C_1-C_6 선형 알킬 쇠를 형성할 수 있고/거나; 다르게는, R_4 는, 각각 R_a , R_b , R_c 또는 R_d 중 어느 것과 함께, 독립적으로 결합 또는 C_1-C_6 선형 알킬 쇠를 형성할 수 있고/거나; 다르게는, R_8 및 R_9 는 함께 1 또는 2개의 O 또는 N 원자를 임의로 함유하는 3-6-원 고리를 형성할 수 있고;

R_{11} 은 수소 또는 중수소이고;

R_{12} , R_{13} , R_{14} 및 R_{15} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 알킬아릴, 및 (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬로부터 선택된다.

청구항 8

제1항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 그의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.



상기 식에서

R_2 는 수소, 중수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포

합하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로시클릭) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알콕시, 할로젠, 시아노, 히드록실, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐아미노, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐, $-SOR_{12}$, $-SO_2R_{12}$, $-NR_{13}SO_2R_{12}$, $-SO_2NR_{13}R_{14}$, 및 $-NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 상기 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 시아노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF_3 , 아미노카르보닐, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐, 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

R_3 은 수소, 중수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, 할로젠, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A는 $-(CR_3R_b)_q-(CR_1R_d)_r-$ 이고, 여기서 R_a , R_b , R_c 및 R_d 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, 알킬아릴, (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 할로젠, 시아노, 히드록실, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (헤테로시클릭) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 및 (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF_3 , 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

R_a , R_b , R_c 및 R_d 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, 아릴, 알킬아릴, (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 헤테로아릴, 할로젠, 시아노, 히드록실, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (헤테로시클릭) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 및 (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF_3 , 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF_3 , 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

R_0 , R_1 , R_4 , R_6 , R_8 , R_9 및 R_{10} 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 헤테로아릴, 할로젠, 시아노, 히드록실, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (헤테로시클릭) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 및 (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF_3 , 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서, 다르게는, R_0 또는 R_1 , 및/또는 R_6 은, 각각 R_4 , R_a , R_b , R_c 또는 R_d 중 어느 것과 함께, 독립적으로 결합 또는 C_1-C_6 선형 알킬 쇠를 형성할 수 있고/거나; 다르게는, R_4 는, 각각 R_a , R_b , R_c 또는 R_d 중 어느 것과 함께, 독립적으로 결합 또는 C_1-C_6 선형 알킬 쇠를 형성할 수 있고/거나; 다르

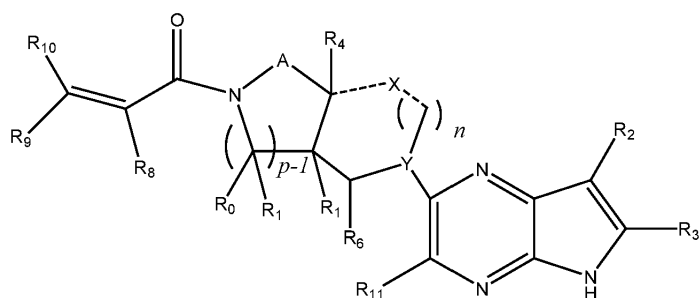
루오로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 섀알킬, (헤테로아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 섀알킬, 헤테로아릴, 할로젠, 시아노, 히드록실, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 섀알콕시, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (헤테로시클릭)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 섀알킬, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 섀알킬)아릴, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 섀알킬)헤테로아릴, 및 (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 섀알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF₃, 및 C₃-C₆ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서, 다르게는, R₀ 또는 R₁, 및/또는 R₆은, 각각 R_a, R_b, R_c 또는 R_d 중 어느 것과 함께, 독립적으로 결합 또는 C₁-C₆ 선형 알킬 섀알을 형성할 수 있고/거나; 다르게는, R₄는, 각각 R_a, R_b, R_c 또는 R_d 중 어느 것과 함께, 독립적으로 결합 또는 C₁-C₆ 선형 알킬 섀알을 형성할 수 있고/거나; 다르게는, R₈ 및 R₉는 함께 1 또는 2개의 O 또는 N 원자를 임의로 함유하는 3-6-원 고리를 형성할 수 있고;

R₁₁은 수소 또는 중수소이고;

R₁₂, R₁₃, R₁₄ 및 R₁₅는 독립적으로 수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 섀알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 섀퍼플루오로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 알킬아릴, 및 (아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 섀알킬로부터 선택된다.

청구항 10

제1항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 그의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.



상기 식에서

R₂는 수소, 중수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 섀알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 섀알킬, (헤테로아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 섀알킬, (헤테로시클릭)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 섀알킬, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 섀알킬)아릴, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 섀알킬)헤테로아릴, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 섀알킬)헤테로시클릭, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 섀퍼플루오로알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 섀알콕시, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 섀퍼플루오로알콕시, 할로젠, 시아노, 히드록실, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 섀알킬)아미노카르보닐아미노, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 섀알킬)아미노카르보닐, -SOR₁₂, -SO₂R₁₂, -NR₁₃SO₂R₁₂, -SO₂NR₁₃R₁₄, 및 -NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 상기 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 시아노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF₃, 아미노카르보닐, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 섀알킬)아미노카르보닐, 및 C₃-C₆ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

R₃은 수소, 중수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 섀알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 섀퍼플루오로알킬, 할로젠, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A는 --(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r--이고, 여기서 R_a, R_b, R_c 및 R_d는 독립적으로 수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 섀알킬,

C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, 알킬아릴, (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 할로젠, 시아노, 히드록실, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (헤테로시클릭) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 및 (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF_3 , 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

R_a , R_b , R_c 및 R_d 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, 아릴, 알킬아릴, (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 헤테로아릴, 할로젠, 시아노, 히드록실, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (헤테로시클릭) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 및 (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF_3 , 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF_3 , 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

R_0 , R_1 , R_4 , R_6 , R_8 , R_9 및 R_{10} 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 헤테로아릴, 할로젠, 시아노, 히드록실, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (헤테로시클릭) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 및 (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF_3 , 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서, 다르게는, R_0 또는 R_1 , 및/또는 R_6 은, 각각 R_d , R_a , R_b , R_c 또는 R_d 중 어느 것과 함께, 독립적으로 결합 또는 C_1-C_6 선형 알킬 쇠를 형성할 수 있고/거나; 다르게는, R_4 는, 각각 R_a , R_b , R_c 또는 R_d 중 어느 것과 함께, 독립적으로 결합 또는 C_1-C_6 선형 알킬 쇠를 형성할 수 있고/거나; 다르게는, R_8 및 R_9 는 함께 1 또는 2개의 0 또는 N 원자를 임의로 함유하는 3-6-원 고리를 형성할 수 있고;

R_{11} 은 수소 또는 중수소이고;

Y 는 0 또는 N이고, 여기서 Y 가 0인 경우에, n 은 0이고;

R_{12} , R_{13} , R_{14} 및 R_{15} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 알킬아릴, 및 (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬로부터 선택되고;

X 및 그에 대한 점선 결합은 존재하거나 부재할 수 있고, 여기에서 (a) X 가 존재하는 경우에, Y 는 N이고, X 는 0 또는 $-(CR_eR_f)_s-$ 이고, 여기서 R_e 및 R_f 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로, 히드록시, C_1-C_4 알콕시, 아미노, CF_3 , C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, (헤테로아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 또는 (헤테로시클릭) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬이고, 상기 점선 결합은 존재하고 단일 결합이고, 여기에서 n 이 0이고, X 가 0인 경우에, 상기 0는 H에 결합하고, 상기 X 및 $-(CH_2)_n-$ 사이의 점선 결합은 부재하고, X 가 $-(CR_eR_f)_s-$ 인 경우에, X 는 Y 에 직접 결합하고; (b) X 가 부재하는 경우에, 상기 점선 결합은 부재하고, n 은 0이고, 여기에서 Y 가 N인 경우에, (i) 상기 N 원자

는 H에 의해 치환되거나, 또는 (ii) 상기 N 원자는, R₂ 및 그 사이에 개재된 원자와 함께 C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 고리를 형성할 수 있고;

n, p, q, r 및 s는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

청구항 11

제1항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물:

2-(1-아크틸로일피페리딘-4-일아미노)-N-이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드;

N-이소프로필-2-(3-(N-메틸아크틸아미도)아제티딘-1-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드;

2-((3R,4R)-1-아크틸로일-3-히드록시피페리딘-4-일아미노)-N-이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드;

(S)-2-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일아미노)-N-이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드;

(S)-2-((1-아크틸로일피롤리딘-2-일)메틸아미노)-N-이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드;

2-((1R,3R)-3-아크틸아미도시클로부틸아미노)-N-이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드; 및,

(S)-2-((1-아크틸로일피롤리딘-3-일)메틸아미노)-N-이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드;

(R)-4-(1-아크틸로일피페리딘-3-일아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보니트릴;

(R)-4-(1-아크틸로일피페리딘-3-일아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보니트릴;

(R)-1-(3-(5-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

1-((2S,5R)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

1-((3R,5S)-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-5-히드록시피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(5-(2-메톡시에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

1-(5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-2-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

1-((3R,5S)-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-5-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

1-((3R,4S)-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-4-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

1-((3S,4R)-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

1-((2S,5R)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-2-에틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

1-((3aS,7aS)-1-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)테트라히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H,7H,7aH)-일)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

1-((1R,2R,5R)-2-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로프-2-엔-1-온;

1-((2R,5R)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-2-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

1-((3R,5R)-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-5-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(5-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

1-((3R,5S)-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-5-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

1-((2S,5R)-5-(5-(2-메톡시에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

1-((3R,5S)-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-5-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

1-((3R,4S)-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-4-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
 (R)-1-(3-(5-에틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
 1-((2S,5R)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
 (R)-1-(3-(5-플루오로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
 (R)-4-(1-아크릴로일피페리딘-3-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴; 및,
 (3R,5R)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-1-아크릴로일피페리딘-3-카르보니트릴; 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 12

제1항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물:

2-(1-아크릴로일피페리딘-4-일아미노)-N-이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복사아미드;
 N-이소프로필-2-(3-(N-메틸아크릴아미도)아제티딘-1-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복사아미드;
 2-((3R,4R)-1-아크릴로일-3-히드록시피페리딘-4-일아미노)-N-이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복사아미드;
 (S)-2-(1-아크릴로일피페리딘-3-일아미노)-N-이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복사아미드;
 (S)-2-((1-아크릴로일피페리딘-2-일)메틸아미노)-N-이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복사아미드;
 1-((3aS,7aS)-1-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)테트라히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H,7H,7aH)-일)프로프-2-엔-1-온;
 1-((1R,2R,5R)-2-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로프-2-엔-1-온;
 1-((3R,4S)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
 1-((2S,5R)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온; 및,
 (R)-4-(1-아크릴로일피페리딘-3-일아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보니트릴; 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 13

제1항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 또는 수의학적 조성물.

청구항 14

제1항의 화합물을 포함하는 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 류마티스 관절염, 근염, 혈관염, 천포창, 수포성 유천포창, 크론병 및 궤양성 결장염을 포함한 염증성 장 질환, 복강 질환, 직장염, 호산구성 위장염, 또는 비만세포증, 알츠하이머병, 루푸스, 신염, 전신 홍반성 루푸스, 건선, 습진, 피부염, 소양증 또는 다른 소양성 상태, 백반증, 탈모증, 자가면역 갑상선 장애, 다발성 경화증, 주요 우울증 장애, 알레르기, 천식, 쇼그렌병, 라이터 증후군, 다발근염-피부근염, 전신 경화증, 결절성 다발동맥염, 안구 건조 증후군, 하시모토 갑상선염, 자가면역 용혈성 빈혈, 악성 빈혈의 자가면역 위축성 위염, 자가면역 뇌척수염, 자가면역 고환염, 궂패스처병, 자가면역 혈소판감소증, 교감신경성 안염, 중증 근무력증, 그레이브스병, 원발성 담즙성 간경변증, 만성 공격성 간염, 막성 사구체병증, 기관 이식 거부, 이식편-대-숙주 질환, 기관 및 세포 이식 거부 예컨대 골수, 연골, 각막, 심장, 추간판, 췌, 신장, 사지, 간, 폐, 근육, 근모세포, 신경, 췌장, 피부, 소장, 또는 기관, 또는 이중 이식, 코간 증후군, 강직성 척추염, 베게너 육아종증, 자가면역 탈모증, 제1형 또는 소아 발병 당뇨병, 및 당뇨병으로부터의 합병증, 또는 갑상선염, 만성 폐 폐쇄성 장애, 급성 호흡기 질환, 악액질, 소화관/위장관 암, 결장암, 간암, 비만 세포 종양 및 편평 세포 암종을 포함한 피부암, 유방암 및 유선암, 난소암, 전립선암, 백혈병, 성인 T 세포 백혈병 활성화 B-세포 유사, 미만성 거대 B 세포 림프종, 신장암, 폐암, 근육암, 골암, 방광암, 뇌암, 경구 및 전이성 흑색종을 포함한 흑색종, 카포시 육종 폐혈성 쇼크, 심폐 기능장애,

급성 골수성 백혈병, T 세포 급성 림프모구성 백혈병, 다발성 골수종, 골수증식성 장애, 증식성 당뇨병성 망막 병증, 또는 고형 종양을 포함한 혈관신생-연관 장애, 궤장암, 뇌 종양, 성상세포종, 편지교종, 및 교모세포종을 포함한 신경교종을 포함한 암, 외상성 뇌 손상, 뇌염, 졸중, 및 척수 손상을 포함한 급성 CNS 외상, 간질, 발작, 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 헌팅톤병, 뇌 허혈, 전두-측두엽 치매를 포함한 신경변 성과 연관된 만성 신경염증, 및 정신분열증, 양극성 장애, 치료 저항성 우울증, 외상후 스트레스 장애, 불안, 및 자가-항체 매개 뇌병증을 포함한 신경정신 장애와 연관된 만성 신경염증, 눈의 자가면역 질환, 각결막염, 춘 계 결막염, 베체트병과 연관된 포도막염 및 수정체-유발 포도막염을 포함한 포도막염, 각막염, 포진성 각막염, 원추 각막염, 각막 상피 이영양증, 각막백반, 안구 천포창, 무륜 궤양, 공막염, 그레이브스 안병증, 보그트-코 야나기-하라다 증후군, 건성 각결막염 (안구 건조), 플릭테늘, 홍채모양체염, 사르코이드증, 내분비 안병증, 교 감신경성 안염, 알레르기성 결막염, 및 안구 신생혈관화를 포함한 눈 질환, 장애 또는 상태로부터 선택된 장애 또는 상태를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 15

염증성 장 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의 제1항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여함으로써 염증성 장 질환을 치료 또는 예방하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 제약 활성 헤테로시클릭 아크릴아미드, 특히, 피롤로[2,3-d]피리미디닐, 피롤로[2,3-b]피라지닐 및 피롤로[2,3-d]피리디닐 아크릴아미드 및 그의 유사체를 제공한다. 이러한 화합물은 야누스 키나제 (JAK)를 억제하는데 유용하다. 본 발명은 또한 이러한 화합물을 포함하는 조성물, 및 JAK에 의해 매개되는 상태를 치료 및 예방하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 단백질 키나제는 티로신 및 세린/트레오닌 키나제로 폭넓게 분류되는, 단백질에서의 구체적 잔기의 인산화를 촉 매하는 효소의 패밀리이다. 성장 인자 또는 시토카인의 돌연변이, 과다-발현 또는 부적절한 조절, 조절이상 또는 탈조절 뿐만 아니라 과다- 또는 과소-생산으로부터 발생하는 부적절한 키나제 활성은 암, 심혈관 질환, 알레르기, 천식 및 다른 호흡기 질환, 자가면역 질환, 염증성 질환, 골 질환, 대사 장애, 및 신경계 및 신경변성 장 애 예컨대 알츠하이머병을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 많은 질환에 연루된 바 있다. 부적절한 키나제 활성은 상기 언급된 질환 및 관련 질환에 연루된 세포 성장, 세포 분화, 생존, 아포토시스, 유사분열촉진, 세포 주기 제어, 및 세포 이동성과 관련된 다양한 생물학적 세포성 반응을 촉발한다.

[0003] 따라서, 단백질 키나제는 치료적 개입을 위한 표적으로서 중요한 효소 부류로 나타난 바 있다. 특히, 세포성 단백질 티로신 키나제의 JAK 패밀리 (JAK1, JAK2, JAK3 및 Tyk2)는 시토카인 신호전달에서 중추적 역할을 한다 (Kisseleva, et al., Gene, 2002, 285, 1; Yamaoka, et al. Genome Biology, 2004, 5, 253)). 그의 수용체에 대한 결합 시, 시토카인은 JAK를 활성화시키고, 이어서 이는 시토카인 수용체를 인산화시키며, 이에 따라 특히 유전자 발현으로 궁극적으로 유도하는 신호 전달자 및 전사 활성화제 (STAT) 패밀리의 구성원인 신호전달 분자 에 대한 도킹 부위를 생성한다. 수많은 시토카인은 JAK 패밀리를 활성화하는 것으로 공지되어 있다. 이들 시 토카인은 IFN 패밀리 (IFN-알파, IFN-베타, IFN-오메가, 리미틴, IFN-감마, IL-10, IL-19, IL-20, IL-22), gp130 패밀리 (IL-6, IL-11, OSM, LIF, CNTF, NNT-1/BSF-3, G-CSF, CT-1, 랩틴, IL-12, IL-23, IL-27 및 IL-35), 감마-공동 쇠 패밀리 (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21), 및 IL-13, TLSP, IL-3 패밀리 (IL-3, IL-5, GM-CSF), 단일 쇠 패밀리 (EPO, GH, PRL, TPO), 수용체 티로신 키나제 (EGF, PDGF, CSF-1, HGF), 및 G-단백 질 커플링된 수용체 (AT1)를 포함한다.

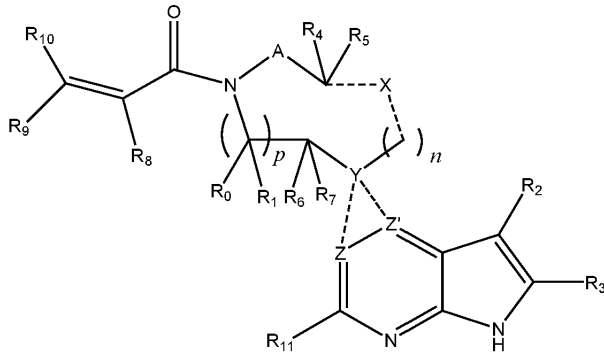
[0004] 구체적 JAK 효소 및 JAK3을 특히 효과적으로 및 선택적으로 억제하는 신규 화합물에 대한 필요가 남아있다. JAK3은 JAK1, JAK2, JAK3 및 TYK2로 구성된 단백질 키나제의 야누스 패밀리의 구성원이고, 모든 조직에서 다양 한 수준으로 발현된다. 하기 조합의 JAK 키나제의 쌍을 통하여 많은 시토카인 수용체가 신호전달한다: JAK1/JAK2, JAK1/JAK3, JAK1/TYK2, JAK2/TYK2 또는 JAK2/JAK2. 동물 연구는 JAK3이 면역계의 발달, 기능 및 항상성에 연루됨을 제시한 바 있다. JAK2 의존성 에리트로포이에틴 (EPO) 및 트롬보포이에틴 (TPO) 신호전달을 회피하면서 (Neubauer, H., et al., Cell, 93(3), 397-409 (1998); Parganas, E., et al., Cell, 93(3), 385-95 (1998)) JAK3 키나제 활성의 억제를 통한 면역 활성화의 조절은 다양한 면역 장애의 치료에서 유용한 것으로

입증될 수 있다 (Murray, P.J. J. Immunol., 178, 2623-2629 (2007); Kisseleva, T., et al., Gene, 285, 1-24 (2002); O'Shea, J. J., et al., Cell, 109, (suppl.) S121-S131 (2002)).

발명의 내용

[0005]

본 발명은 하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 그의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체를 제공한다.



[0006]

상기 식에서

[0007]

[0008]

R₂는 수소, 중수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로시클릭)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알콕시, 할로젠, 시아노, 히드록실, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐, -SOR₁₂, -SO₂R₁₂, -NR₁₃SO₂R₁₂, -SO₂NR₁₃R₁₄, 및 -NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 상기 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 시아노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF₃, 아미노카르보닐, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐, 및 C₃-C₆ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0009]

R₃은 수소, 중수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, 할로젠, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0010]

A는 --(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r--이고, 여기서 R_a, R_b, R_c 및 R_d는 독립적으로 수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, 알킬아릴, (아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 할로젠, 시아노, 히드록실, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (헤테로시클릭)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 및 (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF₃, 및 C₃-C₆ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0011]

R₀, R₁, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ 및 R₁₀은 독립적으로 수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 헤테로아릴, 할로젠, 시아노, 히드록실, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (헤테로시클릭)C₁-C₆

선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 및 (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF_3 , 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서, 다르게는, R_0 또는 R_1 , 및/또는 R_6 또는 R_7 은, 각각 R_4 , R_5 , R_a , R_b , R_c 또는 R_d 중 어느 것과 함께, 독립적으로 결합 또는 C_1-C_6 선형 알킬 쇠를 형성할 수 있고/거나; 다르게는, R_4 또는 R_5 는, 각각 R_a , R_b , R_c 또는 R_d 중 어느 것과 함께, 독립적으로 결합 또는 C_1-C_6 선형 알킬 쇠를 형성할 수 있고/거나; 다르게는, R_8 및 R_9 는 함께 1 또는 2개의 0 또는 N 원자를 임의로 함유하는 3-6-원 고리를 형성할 수 있고;

[0012] R_{11} 은 수소 또는 중수소이고;

[0013] R_{12} , R_{13} , R_{14} 및 R_{15} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 알킬아릴, 및 (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬로부터 선택되고;

[0014] Y는 0 또는 N이고, 여기서 Y가 0인 경우에, n은 0이고;

[0015] Z 및 Z'에 대한 점선 결합 중 오직 1개만이 단일 결합을 구성하고, 다른 1개는 부재하고, Z에 대한 점선 결합이 단일 결합인 경우에 Z는 C이고, Z'는 N 또는 CR_{16} 이거나; 또는, Z'에 대한 점선 결합이 단일 결합인 경우에 Z는 CR_{16} 또는 N이고, Z'는 C이고; 여기서 R_{16} 은 C_1-C_4 알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로시클릭) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 또는 (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭이고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, CF_3 , 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0016] X 및 그에 대한 점선 결합은 존재하거나 부재할 수 있고, 여기에서 (a) X가 존재하는 경우에, Y는 N이고, X는 0 또는 $-(CR_eR_f)_s-$ 이고, 여기서 R_e 및 R_f 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로, 히드록시, C_1-C_4 알콕시, 아미노, CF_3 , C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, (헤테로아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 또는 (헤테로시클릭) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬이고, 상기 점선 결합은 존재하고 단일 결합이고, 여기에서 n이 0이고, X가 0인 경우에, 상기 0는 H에 결합하고, 상기 X 및 $-(CH_2)_n-$ 사이의 점선 결합은 부재하고, X가 $-(CR_eR_f)_s-$ 인 경우에, X는 Y에 직접 결합하고; (b) X가 부재하는 경우에, 상기 점선 결합은 부재하고, n은 0이고, 여기에서 Y가 N인 경우에 (i) 상기 N 원자는 H에 의해 치환되거나, (ii) Z는 C이고, Z'는 C 또는 N이고, Z에 대한 점선 결합은 단일 결합이고, Z'에 대한 점선 결합은 부재하거나, 또는 (iii) Z는 C 또는 N이고, Z'는 C이고, Z'에 대한 점선 결합은 단일 결합이고, Z에 대한 점선 결합은 부재하고, 여기서 N 원자인 상기 Y는 R_2 및 그 사이에 개재된 원자와 함께 C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 고리를 형성할 수 있고;

[0017] n, p, q, r 및 s는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0018] 다른 측면에서, 본 발명은 또한 다음을 제공한다:

[0019] 제약상 허용되는 담체 및 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물;

[0020] 본원에 제시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 류마티스 관절염, 근염, 혈관염, 천포창, 수포성 유선포창, 크론병 및 궤양성 결장염을 포함한 염증성 장 질환, 복강 질환, 직장염, 호산구성 위장염, 또는 비만세포증, 알츠하이머병, 루푸스, 신염, 전신 홍반성 루푸스, 건선, 습진, 피부염, 소양증 또는 다른 소양성 상태, 백반증, 탈모증, 자가면역 갑상선 장애, 다발성 경화증, 주요 우울증 장애, 알레르기, 천식, 쇼그렌병, 라이트 증후군, 다발근염-피부근염, 전신 경화증, 결절성 다발동맥염, 안구 건조 증후군, 하시모토 갑상선염, 자가면역 용혈성 빈혈, 악성 빈혈의 자가면역 위축성 위

염, 자가면역 뇌척수염, 자가면역 고환염, 궤양성 궤양, 자가면역 혈소판감소증, 교감신경성 안염, 중증 근무력증, 그레이브스병, 원발성 담즙성 간경변증, 만성 공격성 간염, 막성 사구체병증, 기관 이식 거부, 이식편-대-숙주 질환, 기관 및 세포 이식 거부 예컨대 골수, 연골, 각막, 심장, 추간관, 섬, 신장, 사지, 간, 폐, 근육, 근모세포, 신경, 췌장, 피부, 소장, 또는 기관, 또는 이중 이식, 코간 증후군, 강직성 척추염, 베게너 육아종증, 자가면역 탈모증, 제I형 또는 소아 발병 당뇨병, 및 당뇨병으로부터의 합병증, 또는 갑상선염, 만성 폐 폐쇄성 장애, 급성 호흡기 질환, 악액질, 소화관/위장관 암, 결장암, 간암, 비만 세포 종양 및 편평 세포 암종을 포함한 피부암, 유방암 및 유선암, 난소암, 전립선암, 백혈병, 성인 T 세포 백혈병 활성화 B-세포 유사, 미만성 거대 B 세포 림프종, 신장암, 폐암, 근육암, 골암, 방광암, 뇌암, 경구 및 전이성 흑색종을 포함한 흑색종, 카포시 육종 폐혈성 쇼크, 심폐 기능장애, 급성 골수성 백혈병, T 세포 급성 림프모구성 백혈병, 다발성 골수종, 골수증식성 장애, 증식성 당뇨병성 망막병증, 또는 고형 종양을 포함한 혈관신생-연관 장애, 췌장암, 뇌종양, 성상세포종, 핍지교종, 및 교모세포종을 포함한 신경교종을 포함한 암, 외상성 뇌 손상, 뇌염, 졸중, 및 척수 손상을 포함한 급성 CNS 외상, 간질, 발작, 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 헌팅턴병, 뇌허혈, 전두-측두엽 치매를 포함한 신경변성과 연관된 만성 신경염증, 및 정신분열증, 양극성 장애, 치료 저항성 우울증, 외상후 스트레스 장애, 불안, 및 자가-항체 매개 뇌병증을 포함한 신경정신 장애와 연관된 만성 신경염증, 눈의 자가면역 질환, 각결막염, 춘계 결막염, 베체트병과 연관된 포도막염 및 수정체-유발 포도막염을 포함한 포도막염, 각막염, 포진성 각막염, 원추 각막염, 각막 상피 이영양증, 각막백반, 안구 천포창, 무륜 궤양, 공막염, 그레이브스 안병증, 보그트-코야나기-하라다 증후군, 건성 각결막염 (안구 건조), 플릭테눌, 홍채모양체염, 사르코이드증, 내분비 안병증, 교감신경성 안염, 알레르기성 결막염, 및 안구 신생혈관화를 포함한 눈 질환, 장애 또는 상태로부터 선택된 장애 또는 상태를 치료 또는 예방하는 방법;

[0021] 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것에 의해, 상태 또는 장애, 예컨대 아토피성 피부염, 습진, 건선, 경피증, 루푸스, 소양증, 다른 소양성 상태, 알레르기 반응 예컨대 포유동물에서의 알레르기성 피부염, 말 알레르기성 질환 예컨대 교상 과민성, 여름 습진, 말에서의 스위트 가려움증, 히브, 염증성 기도 질환, 재발성 기도 폐쇄, 기도 과민반응, 및 만성 폐쇄 폐 질환을 치료하는 방법, 및

[0022] 본 발명의 화합물의 제조 방법. 본 발명은 추가로 단지 예로서 주어진 하기 설명으로부터 이해될 것이다. 본 발명은 피롤로[2,3-d]피리미딘 및 피롤로[2,3-d]피리딘 아크릴아미드 및 그의 유사체의 부류에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 JAK, 특히 JAK3의 억제제로서 유용한 피롤로[2,3-d]피리미딘 및 피롤로[2,3-d]피리딘 아크릴아미드를 포함하는 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 이에 제한되지는 않으나, 본 발명의 다양한 측면의 인지는 하기 논의 및 실시예를 통해 얻어질 것이다.

[0023] 용어 "알킬"은 단독으로 또는 조합으로, 선형 또는 분지형일 수 있는 화학식 C_nH_{2n+1} 의 비-시클릭, 포화 탄화수소기를 의미한다. 이러한 기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소-아밀 및 헥실을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 알킬 기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함한다. 알킬 및 다양한 다른 탄화수소-함유 모이어티의 탄소 원자 함량은 모이어티 내의 탄소 원자의 하한 및 상한 개수를 지정하는 접두어로 나타내며, 즉, 접두어 C_i-C_j 는 정수 "i" 내지 정수 "j"개의 탄소 원자의 모이어티를 나타낸다. 따라서, 예를 들어 C_1-C_6 알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자의 알킬을 지칭한다.

[0024] 본원에 사용된 용어 "히드록시"는 OH 라디칼을 의미한다. 용어 "헤테로시클릭"은 고리 질소 원자 (헤테로사이클이 탄소 원자에 부착된 경우에) 또는 고리 탄소 원자 (모든 경우에서)를 통해 부착될 수 있는 포화 또는 부분 포화 (즉, 비 방향족) 헤테로사이클을 지칭한다. 동등하게, 치환되는 경우에, 치환기는 고리 질소 원자 (치환기가 탄소 원자를 통해 연결되는 경우에) 또는 고리 탄소 원자 (모든 경우에) 상에 위치할 수 있다. 구체적 예는 옥시라닐, 아지리디닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 테트라히드로피라닐, 피페리디닐, 1,4-디옥사닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 아제파닐, 옥세파닐, 옥사제파닐 및 디아제피닐을 포함한다.

[0025] 용어 "아릴"은 고리 탄소 원자를 통해 부착될 수 있는 방향족 모노시클릭 또는 비시클릭 탄화수소를 지칭한다. 동등하게, 치환되는 경우에, 치환기는 고리 탄소 원자 상에 위치할 수 있다. 구체적 예는 페닐, 톨루일, 크실릴, 트리메틸페닐 및 나프틸을 포함한다. 아릴 치환기의 예는 알킬, 히드록실, 할로, 니트릴, 알콕시, 트리플루오로메틸, 카르복스아미도, SO_2Me , 벤질, 및 치환된 벤질을 포함한다.

[0026] 용어 "헤테로아릴"은 고리 탄소 원자 (모든 경우에) 또는 적절한 원자가를 갖는 고리 질소 원자 (헤테로사이클이 탄소 원자에 부착되는 경우에)를 통해 부착될 수 있는 방향족 헤테로사이클을 지칭한다. 동등하게, 치환되

는 경우에, 치환기는 고리 탄소 원자 (모든 경우에) 또는 적절한 원자가를 갖는 고리 질소 원자 (치환기가 탄소 원자를 통해 연결되는 경우에) 상에 위치할 수 있다. 구체적 예는 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐을 포함한다. 용어 "시클로알킬"은 화학식 C_nH_{2n-1} 의 모노시클릭, 포화 탄화수소 기를 의미한다. 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헵틸을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 시클로알킬 기는 3 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다.

[0027] 용어 "할로" 및 "할로젠"은 플루오라이드 (F), 클로라이드 (Cl), 브로마이드 (Br) 또는 아이오다이드 (I)를 지칭한다.

[0028] 용어 "포유동물"은 인간, 가축 또는 반려 동물을 지칭한다.

[0029] 용어 "반려 동물" 또는 "반려 동물들"은 애완동물 또는 가정용 동물로서 길러지는 동물을 지칭한다. 반려 동물의 예는 개, 고양이 및 설치류, 예컨대 햄스터, 기니 피그, 저빌 등, 토끼, 페릿 및 조류를 포함한다.

[0030] 용어 "가축"은 식품 또는 섬유와 같은 제품을 제조하기 위해, 또는 그의 노동을 위해 농업 환경에서 사육되거나 길러지는 동물을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 가축은 포유동물, 예를 들어 인간에 의한 소비에 적합하다. 가축 동물의 예는 소, 염소, 말, 돼지, 양, 예컨대 램, 및 토끼, 뿐만 아니라 조류, 예컨대 닭, 오리 및 칠면조를 포함한다.

[0031] 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 질환, 장애 또는 상태와 연관된 증상의 완화, 또는 이들 증상의 추가적 진행 또는 악화의 중지를 의미한다. 환자의 질환 및 상태에 따라, 본원에 사용된 용어 "치료"는 1종 이상의 치유적, 완화적 및 예방적 치료를 포함할 수 있다. 치료는 또한 본 발명의 제약 제제를 다른 요법과 조합하여 투여하는 것을 포함할 수 있다.

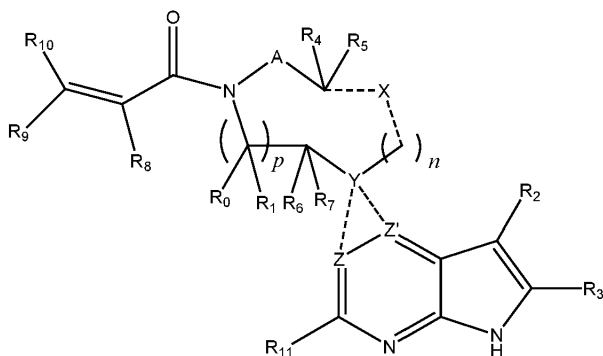
[0032] 용어 "치료상 유효한"은 전형적으로 대체 요법과 연관된 유해 부작용을 회피하면서 장애를 예방하거나 또는 장애의 중증도를 개선시키는 작용제의 능력을 나타낸다. 어구 "치료상 유효한"은 어구 "치료, 예방 또는 개선에 유효한"과 동등한 것으로 이해되어야 하고, 둘 다 전형적으로 대체 요법과 연관된 유해 부작용을 회피하면서, 암, 심혈관 질환의 중증도 또는 통증 및 염증 및 각 작용제 단독의 치료에 따른 발생 빈도에서의 개선의 목적을 달성할 것인 조합 요법에서 사용하기 위한 각 작용제의 양을 적격화하는 것으로 의도된다.

[0033] "제약상 허용되는"은 포유동물, 반려 동물 또는 가축 동물에서 사용하기에 적합한 것을 의미한다.

[0034] 치환기가 군으로부터 "독립적으로 선택된" 것으로 기재되는 경우에, 각각의 치환기는 서로 독립적으로 선택된다. 따라서, 각각의 치환기는 다른 치환기(들)와 동일하거나 또는 상이할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0035] 본 발명은 JAK3의 조절이상과 연관된 질환 및 상태의 치료에 유용한 선택적 JAK3 조정제인 신규 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 이러한 JAK3 조정제를 포함하는 제약 조성물 뿐만 아니라 이러한 질환 및 상태를 치료 및 예방하는 방법을 추가로 제공한다. 따라서, 본 발명은 하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 그의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체를 제공한다.



[0036]

[0037] 상기 식에서

[0038] R₂는 수소, 중수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포

합하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 섀알킬, (헤테로아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 섀알킬, (헤테로시클릭) C_1-C_6 선형 또는 분지형 섀알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 섀알킬)아릴, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 섀알킬)헤테로아릴, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 섀알킬)헤테로시클릭, C_1-C_6 선형 또는 분지형 섀 퍼플루오로알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 섀알콕시, C_1-C_6 선형 또는 분지형 섀 퍼플루오로알콕시, 할로젠, 시아노, 히드록실, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 섀알킬)아미노카르보닐아미노, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 섀알킬)아미노카르보닐, $-SOR_{12}$, $-SO_2R_{12}$, $-NR_{13}SO_2R_{12}$, $-SO_2NR_{13}R_{14}$, 및 $-NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 상기 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 시아노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF_3 , 아미노카르보닐, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 섀알킬)아미노카르보닐, 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0039] R_3 은 수소, 중수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 섀알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 섀 퍼플루오로알킬, 할로젠, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0040] A 는 $-(CR_3R_b)_q-(CR_4R_d)_r-$ 이고, 여기서 R_a , R_b , R_c 및 R_d 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 섀알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 섀 퍼플루오로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, 알킬아릴, (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 섀알킬, (헤테로아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 섀알킬, 할로젠, 시아노, 히드록실, C_1-C_6 선형 또는 분지형 섀알콕시, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (헤테로시클릭) C_1-C_6 선형 또는 분지형 섀알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 섀알킬)아릴, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 섀알킬)헤테로아릴, 및 (C_1-C_6 선형 또는 분지형 섀알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF_3 , 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

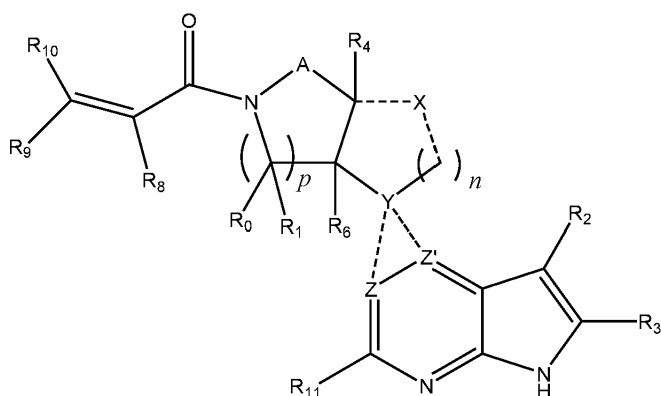
[0041] R_0 , R_1 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 및 R_{10} 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 섀알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 섀 퍼플루오로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 섀알킬, (헤테로아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 섀알킬, 헤테로아릴, 할로젠, 시아노, 히드록실, C_1-C_6 선형 또는 분지형 섀알콕시, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (헤테로시클릭) C_1-C_6 선형 또는 분지형 섀알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 섀알킬)아릴, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 섀알킬)헤테로아릴, 및 (C_1-C_6 선형 또는 분지형 섀알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF_3 , 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서, 다르게는, R_0 또는 R_1 , 및/또는 R_6 또는 R_7 은, 각각 R_4 , R_5 , R_a , R_b , R_c 또는 R_d 중 어느 것과 함께, 독립적으로 결합 또는 C_1-C_6 선형 알킬 섀를 형성할 수 있고/거나; 다르게는, R_4 또는 R_5 는, 각각 R_a , R_b , R_c 또는 R_d 중 어느 것과 함께, 독립적으로 결합 또는 C_1-C_6 선형 알킬 섀를 형성할 수 있고/거나; 다르게는, R_8 및 R_9 는 함께 1 또는 2개의 0 또는 N 원자를 임의로 함유하는 3-6-원 고리를 형성할 수 있고;

[0042] R_{11} 은 수소 또는 중수소이고;

[0043] R_{12} , R_{13} , R_{14} 및 R_{15} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 섀알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 섀 퍼플루오로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 알킬아릴, 및 (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 섀알킬로부터 선택되고;

[0044] Y 는 0 또는 N이고, 여기서 Y 가 0인 경우에, n 은 0이고;

[0045] Z 및 Z' 에 대한 점선 결합 중 오직 1개만이 단일 결합을 구성하고, 다른 1개는 부재하고, Z 에 대한 점선 결합이 단일 결합인 경우에, Z 는 C이고, Z' 는 N 또는 CR_{16} 이거나; 또는, Z' 에 대한 점선 결합이 단일 결합인 경우에, Z 는 CR_{16} 또는 N이고, Z' 는 C이고; 여기서 R_{16} 은 C_1-C_4 알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노



치환되고;

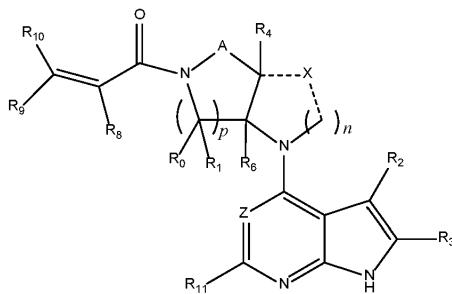
- [0052] R_3 은 수소, 중수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, 할로젠, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0053] A 는 $-(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r-$ 이고, 여기서 R_a , R_b , R_c 및 R_d 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, 알킬아릴, (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 할로젠, 시아노, 히드록실, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (헤테로시클릭) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 및 (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF_3 , 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0054] R_0 , R_1 , R_4 , R_6 , R_8 , R_9 및 R_{10} 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 헤테로아릴, 할로젠, 시아노, 히드록실, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (헤테로시클릭) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 및 (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF_3 , 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서, 다르게는, R_0 또는 R_1 , 및/또는 R_6 은, 각각 R_4 , R_a , R_b , R_c 또는 R_d 중 어느 것과 함께, 독립적으로 결합 또는 C_1-C_6 선형 알킬 쇠를 형성할 수 있고/거나; 다르게는, R_4 는, 각각 R_a , R_b , R_c 또는 R_d 중 어느 것과 함께, 독립적으로 결합 또는 C_1-C_6 선형 알킬 쇠를 형성할 수 있고/거나; 다르게는, R_8 및 R_9 는 함께 1 또는 2개의 0 또는 N 원자를 임의로 함유하는 3-6-원 고리를 형성할 수 있고;
- [0055] R_{11} 은 수소 또는 중수소이고;
- [0056] R_{12} , R_{13} , R_{14} 및 R_{15} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 알킬아릴, 및 (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬로부터 선택되고;
- [0057] Y 는 0 또는 N이고, 여기서 Y 가 0인 경우에, n 은 0이고;
- [0058] Z 및 Z' 에 대한 점선 결합 중 오직 1개만이 단일 결합을 구성하고, 다른 1개는 부재하고, Z 에 대한 점선 결합이 단일 결합인 경우에, Z 는 C이고, Z' 는 N 또는 CR_{16} 이거나; 또는, Z' 에 대한 점선 결합이 단일 결합인 경우에, Z 는 CR_{16} 또는 N이고, Z' 는 C이고; 여기서 R_{16} 은 C_1-C_4 알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로시클릭) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 또는 (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭이고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, CF_3 , 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0059] X 및 그에 대한 점선 결합은 존재하거나 부재할 수 있고, 여기에서 (a) X 가 존재하는 경우에, Y 는 N이고, X 는 0 또는 $-(CR_eR_f)_s-$ 이고, 여기서 R_e 및 R_f 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로, 히드록시, C_1-C_4 알콕시, 아미노, CF_3 , C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, (헤테로아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 또는 (헤테로시클릭) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠

알킬이고, 상기 점선 결합은 존재하고 단일 결합이고, 여기에서 n 이 0이고, X 가 0인 경우에, 상기 0는 H에 결합하고, 상기 X 및 $-(CH_2)_n-$ 사이의 점선 결합은 부재하고, X 가 $-(CR_fR_f)_s-$ 인 경우에, X 는 Y 에 직접 결합하고;

(b) X 가 부재하는 경우에, 상기 점선 결합은 부재하고, n 은 0이고, 여기에서 Y 가 N인 경우에 (i) 상기 N 원자는 H에 의해 치환되거나, (ii) Z 는 C이고, Z' 는 C 또는 N이고, Z 에 대한 점선 결합은 단일 결합이고, Z' 에 대한 점선 결합은 부재하거나, 또는 (iii) Z 는 C 또는 N이고, Z' 는 C이고, Z' 에 대한 점선 결합은 단일 결합이고, Z 에 대한 점선 결합은 부재하고, 여기서 N 원자인 상기 Y 는 R_2 및 그 사이에 개재된 원자와 함께 C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 고리를 형성할 수 있고;

[0060] n , p , q , r 및 s 는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0061] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 그의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체를 제공한다.



[0062]

상기 식에서

[0063]

[0064] R_2 는 수소, 중수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로시클릭) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알콕시, 할로젠, 시아노, 히드록실, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐아미노, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐, $-SOR_{12}$, $-SO_2R_{12}$, $-NR_{13}SO_2R_{12}$, $-SO_2NR_{13}R_{14}$, 및 $-NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 상기 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 시아노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF_3 , 아미노카르보닐, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐, 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0065] R_3 는 수소, 중수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, 할로젠, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0066] A 는 $-(CR_bR_b)_q-(CR_dR_d)_r-$ 이고, 여기서 R_a , R_b , R_c 및 R_d 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, 알킬아릴, (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 할로젠, 시아노, 히드록실, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (헤테로시클릭) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 및 (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF_3 , 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0067] R_0 , R_1 , R_4 , R_6 , R_8 , R_9 및 R_{10} 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠

퍼플루오로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 헤테로아릴, 할로젠, 시아노, 히드록실, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, 아미노, 카복시, 아미노카르보닐, (헤테로시클릭) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 및 (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF_3 , 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서, 다르게는, R_0 또는 R_1 , 및/또는 R_6 은, 각각 R_4 , R_a , R_b , R_c 또는 R_d 중 어느 것과 함께, 독립적으로 결합 또는 C_1-C_6 선형 알킬 쇠를 형성할 수 있고/거나; 다르게는, R_4 는, 각각 R_a , R_b , R_c 또는 R_d 중 어느 것과 함께, 독립적으로 결합 또는 C_1-C_6 선형 알킬 쇠를 형성할 수 있고/거나; 다르게는, R_8 및 R_9 는 함께 1 또는 2개의 0 또는 N 원자를 임의로 함유하는 3-6-원 고리를 형성할 수 있고;

[0068] R_{11} 은 수소 또는 중수소이고;

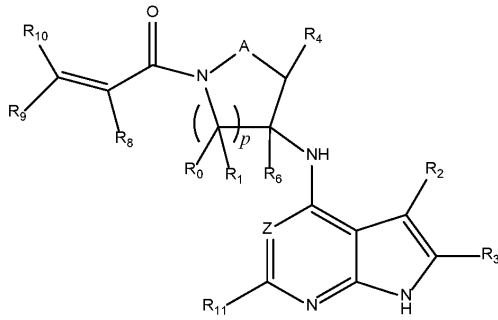
[0069] R_{12} , R_{13} , R_{14} 및 R_{15} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 알킬아릴, 및 (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬로부터 선택되고;

[0070] Z는 CR_{16} 또는 N이고, 여기서 R_{16} 은 C_1-C_4 알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로시클릭) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 또는 (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭이고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, CF_3 , 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0071] X 및 그에 대한 점선 결합은 존재하거나 부재할 수 있고, 여기에서 (a) X가 존재하는 경우에, X는 0 또는 --(CR_eR_f) $_s$ --이고, 여기서 R_e 및 R_f 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로, 히드록시, C_1-C_4 알콕시, 아미노, CF_3 , C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, (헤테로아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 또는 (헤테로시클릭) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬이고, 상기 점선 결합은 존재하고 단일 결합이고, 여기에서 n이 0이고, X가 0인 경우에, 상기 0는 H에 결합하고, 상기 X 및 --(CH_2) $_n$ -- 사이의 점선 결합은 부재하고; (b) X가 부재하는 경우에, 상기 점선 결합은 부재하고, n은 0이고, 여기에서 (i) 인접한 N 원자는 H에 의해 치환되거나, 또는 (ii) 상기 N 원자는, R_2 및 그 사이에 개재된 원자와 함께 C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 고리를 형성할 수 있고;

[0072] n, p, q, r 및 s는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0073] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 그의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체를 제공한다.



[0074]

[0075]

상기 식에서

[0076]

R₂는 수소, 중수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로시클릭)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알콕시, 할로젠, 시아노, 히드록실, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐아미노, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐, -SOR₁₂, -SO₂R₁₂, -NR₁₃SO₂R₁₂, -SO₂NR₁₃R₁₄, 및 -NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 상기 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 시아노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF₃, 아미노카르보닐, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐, 및 C₃-C₆ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0077]

R₃은 수소, 중수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, 할로젠, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0078]

A는 --(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r--이고, 여기서 R_a, R_b, R_c 및 R_d는 독립적으로 수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, 알킬아릴, (아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 할로젠, 시아노, 히드록실, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (헤테로시클릭)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 및 (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF₃, 및 C₃-C₆ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0079]

R₀, R₁, R₄, R₆, R₈, R₉ 및 R₁₀은 독립적으로 수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 헤테로아릴, 할로젠, 시아노, 히드록실, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (헤테로시클릭)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 및 (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF₃, 및 C₃-C₆ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서, 다르게는, R₀ 또는 R₁, 및/또는 R₆은, 각각 R₄, R_a, R_b, R_c 또는 R_d 중 어느 것과 함께, 독립적으로 결합 또는 C₁-C₆ 선형 알킬 쇠를 형성할 수 있고/거나; 다르게는, R₄는, 각각

R_a , R_b , R_c 또는 R_d 중 어느 것과 함께, 독립적으로 결합 또는 C_1 - C_6 선형 알킬 쇄를 형성할 수 있고/거나; 다르게는, R_8 및 R_9 는 함께 1 또는 2개의 O 또는 N 원자를 임의로 함유하는 3-6-원 고리를 형성할 수 있고;

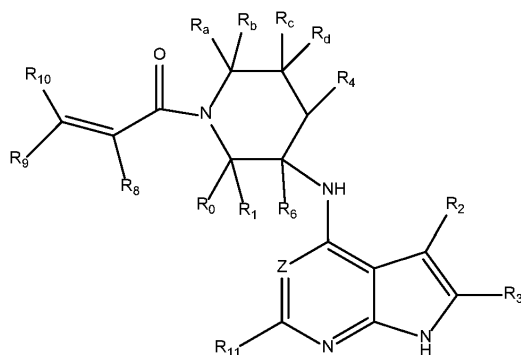
[0080] Z는 CR_{16} 또는 N이고, 여기서 R_{16} 은 C_1 - C_4 알킬, C_6 - C_{10} 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴) C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇄 알킬, (헤테로아릴) C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇄 알킬, (헤테로시클릭) C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇄 알킬, (C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇄 알킬)아릴, (C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇄 알킬)헤테로아릴, 또는 (C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇄 알킬)헤테로시클릭이고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, CF_3 , 및 C_3 - C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0081] R_{11} 은 수소 또는 중수소이고;

[0082] R_{12} , R_{13} , R_{14} 및 R_{15} 는 독립적으로 수소, C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇄 알킬, C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇄 퍼플루오로알킬, C_6 - C_{10} 아릴, 알킬아릴, 및 (아릴) C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇄 알킬로부터 선택되고;

[0083] p, q, 및 r은 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0084] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 그의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체를 제공한다.



[0085]

[0086] 상기 식에서

[0087] R_2 는 수소, 중수소, C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇄 알킬, C_3 - C_6 시클로알킬, C_6 - C_{10} 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴) C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇄 알킬, (헤테로아릴) C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇄 알킬, (헤테로시클릭) C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇄 알킬, (C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇄 알킬)아릴, (C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇄 알킬)헤테로아릴, (C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇄 알킬)헤테로시클릭, C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇄 퍼플루오로알킬, C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇄 알콕시, C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇄 퍼플루오로알콕시, 할로젠, 시아노, 히드록실, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇄 알킬)아미노카르보닐아미노, (C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇄 알킬)아미노카르보닐, $-SOR_{12}$, $-SO_2R_{12}$, $-NR_{13}SO_2R_{12}$, $-SO_2NR_{13}R_{14}$, 및 $-NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 상기 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 시아노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF_3 , 아미노카르보닐, (C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇄 알킬)아미노카르보닐, 및 C_3 - C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0088] R_3 은 수소, 중수소, C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇄 알킬, C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇄 퍼플루오로알킬, 할로젠, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0089] R_a , R_b , R_c 및 R_d 는 독립적으로 수소, C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇄 알킬, C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇄 퍼플루오로알킬, 아릴, 알킬아릴, (아릴) C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇄 알킬, (헤테로아릴) C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇄 알킬, 헤테로아릴, 또는 (C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇄 알킬)헤테로아릴, 또는 (C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇄 알킬)헤테로시클릭이고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 시아노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF_3 , 아미노카르보닐, (C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇄 알킬)아미노카르보닐, 및 C_3 - C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

테로아릴, 할로젠, 시아노, 히드록실, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (헤테로시클릭)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 및 (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF₃, 및 C₃-C₆ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

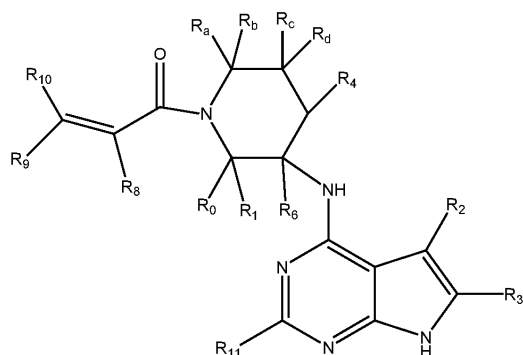
[0090] R₀, R₁, R₄, R₆, R₈, R₉ 및 R₁₀은 독립적으로 수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 헤테로아릴, 할로젠, 시아노, 히드록실, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (헤테로시클릭)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 및 (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF₃, 및 C₃-C₆ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서, 다르게는, R₀ 또는 R₁, 및/또는 R₆은, 각각 R_d, R_a, R_b, R_c 또는 R_d 중 어느 것과 함께, 독립적으로 결합 또는 C₁-C₆ 선형 알킬 쇠를 형성할 수 있고/거나; 다르게는, R_d는 각각 R_a, R_b, R_c 또는 R_d 중 어느 것과 함께, 독립적으로 결합 또는 C₁-C₆ 선형 알킬 쇠를 형성할 수 있고/거나; 다르게는, R₈ 및 R₉는 함께 1 또는 2개의 O 또는 N 원자를 임의로 함유하는 3-6-원 고리를 형성할 수 있고;

[0091] Z는 CR₁₆ 또는 N이고, 여기서 R₁₆은 C₁-C₄ 알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로시클릭)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 또는 (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭이고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, CF₃, 및 C₃-C₆ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0092] R₁₁은 수소 또는 중수소이고;

[0093] R₁₂, R₁₃, R₁₄ 및 R₁₅는 독립적으로 수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 알킬아릴, 및 (아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬로부터 선택된다.

[0094] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 그의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체를 제공한다.



[0095]

[0096] 상기 식에서

[0097] R₂는 수소, 중수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴)C₁-C₆ 선형

또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로시클릭) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알콕시, 할로젠, 시아노, 히드록실, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐아미노, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐, $-SOR_{12}$, $-SO_2R_{12}$, $-NR_{13}SO_2R_{12}$, $-SO_2NR_{13}R_{14}$, 및 $-NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 상기 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 시아노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF_3 , 아미노카르보닐, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐, 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0098] R_3 은 수소, 중수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, 할로젠, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

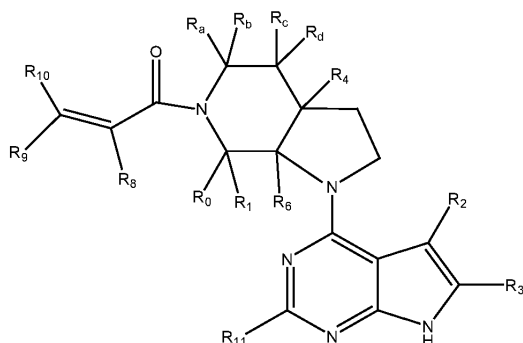
[0099] R_a , R_b , R_c 및 R_d 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, 아릴, 알킬아릴, (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 헤테로아릴, 할로젠, 시아노, 히드록실, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (헤테로시클릭) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 및 (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF_3 , 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0100] R_0 , R_1 , R_4 , R_6 , R_8 , R_9 및 R_{10} 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 헤테로아릴, 할로젠, 시아노, 히드록실, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (헤테로시클릭) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 및 (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF_3 , 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서, 다르게는, R_0 또는 R_1 , 및/또는 R_6 은, 각각 R_d , R_a , R_b , R_c 또는 R_d 중 어느 것과 함께, 독립적으로 결합 또는 C_1-C_6 선형 알킬 쇠를 형성할 수 있고/거나; 다르게는, R_4 는, 각각 R_a , R_b , R_c 또는 R_d 중 어느 것과 함께, 독립적으로 결합 또는 C_1-C_6 선형 알킬 쇠를 형성할 수 있고/거나; 다르게는, R_8 및 R_9 는 함께 1 또는 2개의 0 또는 N 원자를 임의로 함유하는 3-6-원 고리를 형성할 수 있고;

[0101] R_{11} 은 수소 또는 중수소이고;

[0102] R_{12} , R_{13} , R_{14} 및 R_{15} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 알킬아릴, 및 (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬로부터 선택된다.

[0103] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 그의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체를 제공한다.



[0104]

[0105]

상기 식에서

[0106]

R₂는 수소, 중수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로시클릭)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알콕시, 할로젠, 시아노, 히드록실, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐아미노, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐, -SOR₁₂, -SO₂R₁₂, -NR₁₃SO₂R₁₂, -SO₂NR₁₃R₁₄, 및 -NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 상기 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 시아노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF₃, 아미노카르보닐, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐, 및 C₃-C₆ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0107]

R₃은 수소, 중수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, 할로젠, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0108]

R_a, R_b, R_c 및 R_d는 독립적으로 수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, 아릴, 알킬아릴, (아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 헤테로아릴, 할로젠, 시아노, 히드록실, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (헤테로시클릭)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 및 (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF₃, 및 C₃-C₆ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0109]

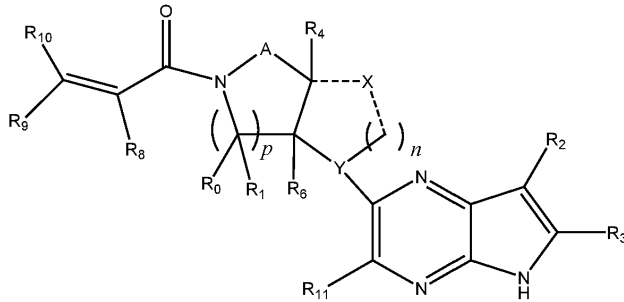
R₀, R₁, R₄, R₆, R₈, R₉ 및 R₁₀은 독립적으로 수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 헤테로아릴, 할로젠, 시아노, 히드록실, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (헤테로시클릭)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 및 (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF₃, 및 C₃-C₆ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서, 다르게는, R₀ 또는 R₁, 및/또는 R₆은, 각각 R₄, R_a, R_b, R_c 또는 R_d 중 어느 것과 함께, 독립적으로 결합 또는 C₁-C₆ 선형 알킬 쇠를 형성할 수 있고/거나; 다르게는, R₄는, 각각 R_a, R_b, R_c 또는 R_d 중 어느 것과 함께, 독립적으로 결합 또는 C₁-C₆ 선형 알킬 쇠를 형성할 수 있고/거나; 다르

게는, R_8 및 R_9 는 함께 1 또는 2개의 O 또는 N 원자를 임의로 함유하는 3-6-원 고리를 형성할 수 있고;

[0110] R_{11} 은 수소 또는 중수소이고;

[0111] R_{12} , R_{13} , R_{14} 및 R_{15} 는 독립적으로 수소, C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로 알킬, C_6 - C_{10} 아릴, 알킬아릴, 및 (아릴) C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬로부터 선택된다.

[0112] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 그의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체를 제공한다.



[0113]

[0114] 상기 식에서

[0115] R_2 는 수소, 중수소, C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_3 - C_6 시클로알킬, C_6 - C_{10} 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴) C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴) C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로시클릭) C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, (C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭, C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알콕시, 할로젠, 시아노, 히드록실, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐아미노, (C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐, $-SOR_{12}$, $-SO_2R_{12}$, $-NR_{13}SO_2R_{12}$, $-SO_2NR_{13}R_{14}$, 및 $-NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 상기 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 시아노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF_3 , 아미노카르보닐, (C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐, 및 C_3 - C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0116] R_3 은 수소, 중수소, C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, 할로젠, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0117] A는 $-(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r-$ 이고, 여기서 R_a , R_b , R_c 및 R_d 는 독립적으로 수소, C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C_6 - C_{10} 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, 알킬아릴, (아릴) C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴) C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 할로젠, 시아노, 히드록실, C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (헤테로시클릭) C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 및 (C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF_3 , 및 C_3 - C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0118] R_a , R_b , R_c 및 R_d 는 독립적으로 수소, C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, 아릴, 알킬아릴, (아릴) C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴) C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 헤테로아릴, 할로젠, 시아노, 히드록실, C_1 - C_6 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐,

(헤테로시클릭) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 및 (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF_3 , 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF_3 , 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0119] R_0 , R_1 , R_4 , R_6 , R_8 , R_9 및 R_{10} 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 헤테로아릴, 할로젠, 시아노, 히드록실, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (헤테로시클릭) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 및 (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF_3 , 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서, 다르게는, R_0 또는 R_1 , 및/또는 R_6 은, 각각 R_d , R_a , R_b , R_c 또는 R_d 중 어느 것과 함께, 독립적으로 결합 또는 C_1-C_6 선형 알킬 쇠를 형성할 수 있고/거나; 다르게는, R_d 는, 각각 R_a , R_b , R_c 또는 R_d 중 어느 것과 함께, 독립적으로 결합 또는 C_1-C_6 선형 알킬 쇠를 형성할 수 있고/거나; 다르게는, R_8 및 R_9 는 함께 1 또는 2개의 0 또는 N 원자를 임의로 함유하는 3-6-원 고리를 형성할 수 있고;

[0120] R_{11} 은 수소 또는 중수소이고;

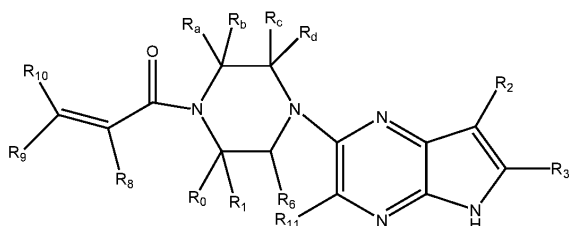
[0121] Y는 0 또는 N이고, 여기서 Y가 0인 경우에, n은 0이고;

[0122] R_{12} , R_{13} , R_{14} 및 R_{15} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 알킬아릴, 및 (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬로부터 선택되고;

[0123] X 및 그에 대한 점선 결합은 존재하거나 부재할 수 있고, 여기에서 (a) X가 존재하는 경우에, Y는 N이고, X는 0 또는 $-(CR_eR_f)_s-$ 이고, 여기서 R_e 및 R_f 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로, 히드록시, C_1-C_4 알콕시, 아미노, CF_3 , C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, (헤테로아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 또는 (헤테로시클릭) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬이고, 상기 점선 결합은 존재하고 단일 결합이고, 여기에서 n이 0이고, X가 0인 경우에, 상기 0는 H에 결합하고, 상기 X 및 $-(CH_2)_n-$ 사이의 점선 결합은 부재하고, X가 $-(CR_eR_f)_s-$ 인 경우에, X는 Y에 직접 결합하고; (b) X가 부재하는 경우에, 상기 점선 결합은 부재하고, n은 0 이고, 여기에서 Y가 N인 경우에, (i) 상기 N 원자는 H에 의해 치환되거나, 또는 (ii) 상기 N 원자는, R_2 및 그 사이에 개재된 원자와 함께 C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 고리를 형성할 수 있고;

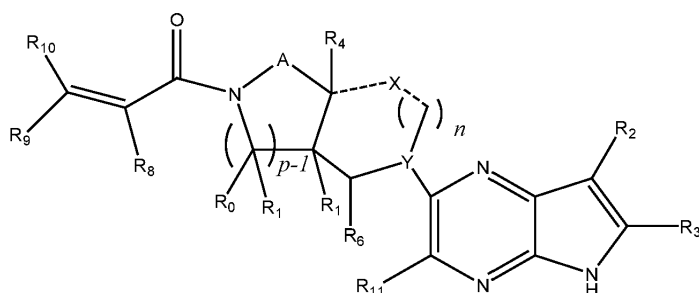
[0124] n, p, q, r 및 s는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0125] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.



[0126]

- [0127] 상기 식에서
- [0128] R₂는 수소, 중수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로시클릭)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알콕시, 할로젠, 시아노, 히드록실, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐아미노, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐, -SOR₁₂, -SO₂R₁₂, -NR₁₃SO₂R₁₂, -SO₂NR₁₃R₁₄, 및 -NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 상기 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 시아노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF₃, 아미노카르보닐, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐, 및 C₃-C₆ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0129] R₃은 수소, 중수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, 할로젠, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0130] R₀, R₁, R₆, R₈, R₉ 및 R₁₀은 독립적으로 수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 헤테로아릴, 할로젠, 시아노, 히드록실, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (헤테로시클릭)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 및 (C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF₃, 및 C₃-C₆ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서, 다르게는, R₀ 또는 R₁, 및/또는 R₆은, 각각 R_a, R_b, R_c 또는 R_d 중 어느 것과 함께, 독립적으로 결합 또는 C₁-C₆ 선형 알킬 쇠를 형성할 수 있고/거나; 다르게는, R₄는, 각각 R_a, R_b, R_c 또는 R_d 중 어느 것과 함께, 독립적으로 결합 또는 C₁-C₆ 선형 알킬 쇠를 형성할 수 있고/거나; 다르게는, R₈ 및 R₉는 함께 1 또는 2개의 O 또는 N 원자를 임의로 함유하는 3-6-원 고리를 형성할 수 있고;
- [0131] R₁₁은 수소 또는 중수소이고;
- [0132] R₁₂, R₁₃, R₁₄ 및 R₁₅는 독립적으로 수소, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 알킬아릴, 및 (아릴)C₁-C₆ 선형 또는 분지형 쇠 알킬로부터 선택된다.
- [0133] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 그의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체를 제공한다.



[0134]

[0135] 상기 식에서

- [0136] R_2 는 수소, 중수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로시클릭) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알콕시, 할로젠, 시아노, 히드록실, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐아미노, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐, $-SOR_{12}$, $-SO_2R_{12}$, $-NR_{13}SO_2R_{12}$, $-SO_2NR_{13}R_{14}$, 및 $-NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 상기 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 시아노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF_3 , 아미노카르보닐, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아미노카르보닐, 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0137] R_3 은 수소, 중수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, 할로젠, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0138] A 는 $-(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r-$ 이고, 여기서 R_a , R_b , R_c 및 R_d 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, 알킬아릴, (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 할로젠, 시아노, 히드록실, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (헤테로시클릭) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 및 (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF_3 , 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0139] R_a , R_b , R_c 및 R_d 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, 아릴, 알킬아릴, (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 헤테로아릴, 할로젠, 시아노, 히드록실, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (헤테로시클릭) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 및 (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF_3 , 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF_3 , 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0140] R_0 , R_1 , R_4 , R_6 , R_8 , R_9 및 R_{10} 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (헤테로아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 헤테로아릴, 할로젠, 시아노, 히드록실, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알콕시, 아미노, 카르복시, 아미노카르보닐, (헤테로시클릭) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)아릴, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, 및 (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로시클릭으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬은 추가로 할로, 히드록시, 메톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF_3 , 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서, 다르게는, R_0 또는 R_1 , 및/또는 R_6 은, 각각 R_4 , R_a , R_b , R_c 또는 R_d 중 어느 것과 함께, 독립적으로 결합 또는 C_1-C_6 선형 알킬 쇠를 형성할 수 있고/거나; 다르게는, R_4 는, 각각 R_a , R_b , R_c 또는 R_d 중 어느 것과 함께, 독립적으로 결합 또는 C_1-C_6 선형 알킬 쇠를 형성할 수 있고/거나; 다르

게는, R_8 및 R_9 는 함께 1 또는 2개의 O 또는 N 원자를 임의로 함유하는 3-6-원 고리를 형성할 수 있고;

[0141] R_{11} 은 수소 또는 중수소이고;

[0142] Y는 O 또는 N이고, 여기서 Y가 O인 경우에, n은 0이고;

[0143] R_{12} , R_{13} , R_{14} 및 R_{15} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 퍼플루오로 알킬, C_6-C_{10} 아릴, 알킬아릴, 및 (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬로부터 선택되고;

[0144] X 및 그에 대한 점선 결합은 존재하거나 부재할 수 있고, 여기에서 (a) X가 존재하는 경우에, Y는 N이고, X는 O 또는 $-(CR_eR_f)_s-$ 이고, 여기서 R_e 및 R_f 는 독립적으로 수소, 중수소, 할로, 히드록시, C_1-C_4 알콕시, 아미노, CF_3 , C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5- 및/또는 6-원 고리를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴, (아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, (C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬)헤테로아릴, (헤테로아릴) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬, 또는 (헤테로시클릭) C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬이고, 상기 점선 결합은 존재하고 단일 결합이고, 여기에서 n이 0이고, X가 O인 경우에, 상기 O는 H에 결합하고, 상기 X 및 $-(CH_2)_n-$ 사이의 점선 결합은 부재하고, X가 $-(CR_eR_f)_s-$ 인 경우에, X는 Y에 직접 결합하고; (b) X가 부재하는 경우에, 상기 점선 결합은 부재하고, n은 0이고, 여기에서 Y가 N인 경우에, (i) 상기 N 원자는 H에 의해 치환되거나, 또는 (ii) 상기 N 원자는, R_2 및 그 사이에 개재된 원자와 함께 C_1-C_6 선형 또는 분지형 쇠 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬에 의해 임의로 치환된 6-원 고리를 형성할 수 있고;

[0145] n, p, q, r 및 s는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0146] 구체적으로, 본 발명은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물을 제공한다:

[0147] 2-(1-아크릴로일피페리딘-4-일아미노)-N-이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복사미드;

[0148] N-이소프로필-2-(3-(N-메틸아크릴아미도)아제티딘-1-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복사미드;

[0149] 2-((3R,4R)-1-아크릴로일-3-히드록시피페리딘-4-일아미노)-N-이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복사미드;

[0150] (S)-2-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일아미노)-N-이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복사미드;

[0151] (S)-2-((1-아크릴로일피롤리딘-2-일)메틸아미노)-N-이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복사미드;

[0152] 2-((1R,3R)-3-아크릴아미도시클로부틸아미노)-N-이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복사미드; 및,

[0153] (S)-2-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)메틸아미노)-N-이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복사미드; 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0154] 본 발명은 추가로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 추가의 화합물을 제공한다:

[0155] (R)-4-(1-아크릴로일피페리딘-3-일아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보니트릴;

[0156] (R)-4-(1-아크릴로일피페리딘-3-일아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보니트릴;

[0157] (R)-1-(3-(5-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

[0158] 1-((2S,5R)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

[0159] 1-((3R,5S)-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-5-히드록시피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

[0160] (R)-1-(3-(5-(2-메톡시에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

[0161] 1-(5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-2-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

[0162] 1-((3R,5S)-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-5-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

[0163] 1-((3R,4S)-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-4-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

[0164] 1-((3S,4R)-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

- [0165] 1-((2S,5R)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-2-에틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0166] (R)-1-(3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0167] 1-((3aS,7aS)-1-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)테트라히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H,7H,7aH)-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0168] (R)-1-(3-(3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0169] 1-((1R,2R,5R)-2-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0170] 1-((2R,5R)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-2-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0171] 1-((3R,5R)-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-5-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0172] (R)-1-(3-(5-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0173] 1-((3R,5S)-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-5-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0174] 1-((2S,5R)-5-(5-(2-메톡시에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0175] 1-((3R,5S)-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-5-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0176] 1-((3R,4S)-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-4-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0177] (R)-1-(3-(5-에틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0178] 1-((2S,5R)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0179] (R)-1-(3-(5-플루오로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0180] (R)-4-(1-아크릴로일피페리딘-3-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴; 및,
- [0181] (3R,5R)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-1-아크릴로일피페리딘-3-카르보니트릴; 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0182] 특히, 본 발명은 2-(1-아크릴로일피페리딘-4-일아미노)-N-이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드; 또는 그의 제약상 허용되는 염; N-이소프로필-2-(3-(N-메틸아크릴아미도)아세트딘-1-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드; 또는 그의 제약상 허용되는 염; 2-((3R,4R)-1-아크릴로일-3-히드록시피페리딘-4-일아미노)-N-이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드; 또는 그의 제약상 허용되는 염; (S)-2-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일아미노)-N-이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드; 또는 그의 제약상 허용되는 염; (S)-2-((1-아크릴로일피롤리딘-2-일)메틸아미노)-N-이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드; 또는 그의 제약상 허용되는 염; 1-((3aS,7aS)-1-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)테트라히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H,7H,7aH)-일)프로프-2-엔-1-온; 또는 그의 제약상 허용되는 염; 1-((1R,2R,5R)-2-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로프-2-엔-1-온, 또는 그의 제약상 허용되는 염; 1-((3R,4S)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온, 또는 그의 제약상 허용되는 염; 1-((2S,5R)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온; 또는 그의 제약상 허용되는 염; (R)-4-(1-아크릴로일피페리딘-3-일아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보니트릴; 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0183] 본 발명은 또한 상기 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 또는 수의학적 조성물을 제공한다.
- [0184] 본 발명은 또한 상기 본원에 제시된 화합물을 포함하는 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 류마티스 관절염, 근염, 혈관염, 천포창, 수포성 유천포창, 크론병 및 궤양성 결장염을 포함한 염증성 장 질환, 복강 질환, 직장염, 호산구성 위장염, 또는 비만세포증, 알츠하이머병, 루푸스, 신염, 전신 홍반성 루푸스, 건선, 습진, 피부염, 소양증 또는 다른 소양성 상태, 백반증, 탈모증, 자가면역 갑상선 장애, 다발성 경화증, 주요 우울증 장애, 알레르기, 천식, 쇼그렌병, 라이트 증후군, 다발근염-피부근염, 전신 경화증, 결절성 다발동맥염, 안구 건조 증후군, 하시모토 갑상선염, 자가면역 용혈성 빈혈, 악성 빈혈의 자가면역 위축성 위

염, 자가면역 뇌척수염, 자가면역 고환염, 궤양성 궤양, 자가면역 혈소판감소증, 교감신경성 안염, 중증 근무력증, 그레이브스병, 원발성 담즙성 간경변증, 만성 공격성 간염, 막성 사구체병증, 기관 이식 거부, 이식편-대-숙주 질환, 기관 및 세포 이식 거부 예전대 골수, 연골, 각막, 심장, 추간관, 섬, 신장, 사지, 간, 폐, 근육, 근모세포, 신경, 췌장, 피부, 소장, 또는 기관, 또는 이중 이식, 코간 증후군, 강직성 척추염, 베제너 육아종증, 자가면역 탈모증, 제I형 또는 소아 발병 당뇨병, 및 당뇨병으로부터의 합병증, 또는 갑상선염, 만성 폐 폐쇄성 장애, 급성 호흡기 질환, 악액질, 소화관/위장관 암, 결장암, 간암, 비만 세포 종양 및 편평 세포 암종을 포함한 피부암, 유방암 및 유선암, 난소암, 전립선암, 백혈병, 성인 T 세포 백혈병 활성화 B-세포 유사, 미만성 거대 B 세포 림프종, 신장암, 폐암, 근육암, 골암, 방광암, 뇌암, 경구 및 전이성 흑색종을 포함한 흑색종, 카포시 육종 폐혈성 쇼크, 심폐 기능장애, 급성 골수성 백혈병, T 세포 급성 림프모구성 백혈병, 다발성 골수종, 골수증식성 장애, 증식성 당뇨병성 망막병증, 또는 고형 종양을 포함한 혈관신생-연관 장애, 췌장암, 뇌종양, 성상세포종, 핍지교종, 및 교모세포종을 포함한 신경교종을 포함한 암, 외상성 뇌 손상, 뇌염, 졸중, 및 척수 손상을 포함한 급성 CNS 외상, 간질, 발작, 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 헌팅턴병, 뇌허혈, 전두-측두엽 치매를 포함한 신경변성과 연관된 만성 신경염증, 및 정신분열증, 양극성 장애, 치료 저항성 우울증, 외상후 스트레스 장애, 불안, 및 자가-항체 매개 뇌병증을 포함한 신경정신 장애와 연관된 만성 신경염증, 눈의 자가면역 질환, 각결막염, 춘계 결막염, 베체트병과 연관된 포도막염 및 수정체-유발 포도막염을 포함한 포도막염, 각막염, 포진성 각막염, 원추 각막염, 각막 상피 이영양증, 각막백반, 안구 천포창, 무렌 궤양, 공막염, 그레이브스 안병증, 보그트-코야나기-하라다 증후군, 건성 각결막염 (안구 건조), 플렉테놀, 홍채모양체염, 사르코이드증, 내분비 안병증, 교감신경성 안염, 알레르기성 결막염, 및 안구 신생혈관화를 포함한 눈 질환, 장애 또는 상태로부터 선택된 장애 또는 상태를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

- [0185] 구체적 실시양태에서, 본 발명은 상기 언급된 치료 또는 예방 방법을 제공하며, 여기서 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:
- [0186] 2-(1-아크릴로일피페리딘-4-일아미노)-N-이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복사미드;
- [0187] N-이소프로필-2-(3-(N-메틸아크릴아미도)아제티딘-1-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복사미드;
- [0188] 2-((3R,4R)-1-아크릴로일-3-히드록시피페리딘-4-일아미노)-N-이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복사미드;
- [0189] (S)-2-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일아미노)-N-이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복사미드;
- [0190] (S)-2-((1-아크릴로일피롤리딘-2-일)메틸아미노)-N-이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복사미드;
- [0191] 2-((1R,3R)-3-아크릴아미도시클로부틸아미노)-N-이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복사미드;
- [0192] (S)-2-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)메틸아미노)-N-이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복사미드;
- [0193] (R)-4-(1-아크릴로일피페리딘-3-일아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보니트릴;
- [0194] (R)-4-(1-아크릴로일피페리딘-3-일아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보니트릴;
- [0195] (R)-1-(3-(5-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0196] 1-((2S,5R)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0197] 1-((3R,5S)-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-5-히드록시피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0198] (R)-1-(3-(5-(2-메톡시에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0199] 1-(5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-2-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0200] 1-((3R,5S)-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-5-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0201] 1-((3R,4S)-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-4-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0202] 1-((3S,4R)-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0203] 1-((2S,5R)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-2-에틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0204] (R)-1-(3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0205] 1-((3aS,7aS)-1-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)테트라히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H,7H,7aH)-일)프로

프-2-엔-1-온;

- [0206] (R)-1-(3-(3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0207] 1-((1R,2R,5R)-2-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0208] 1-((2R,5R)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-2-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0209] 1-((3R,5R)-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-5-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0210] (R)-1-(3-(5-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0211] 1-((3R,5S)-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-5-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0212] 1-((2S,5R)-5-(5-(2-메톡시에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0213] 1-((3R,5S)-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-5-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0214] 1-((3R,4S)-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-4-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0215] (R)-1-(3-(5-에틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0216] 1-((2S,5R)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0217] (R)-1-(3-(5-플루오로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0218] (R)-4-(1-아크릴로일피페리딘-3-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴; 및,
- [0219] (3R,5R)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-1-아크릴로일피페리딘-3-카르보니트릴; 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0220] 본 발명은 또한 염증성 장 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의 상기 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여함으로써 염증성 장 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0221] 구체적 실시양태에서, 본 발명은 염증성 장 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하며, 여기서 화합물은 하기에 이루어진 군으로부터 선택된다:
- [0222] 2-(1-아크릴로일피페리딘-4-일아미노)-N-이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복사미드;
- [0223] N-이소프로필-2-(3-(N-메틸아크릴아미도)아제티딘-1-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복사미드;
- [0224] 2-((3R,4R)-1-아크릴로일-3-히드록시피페리딘-4-일아미노)-N-이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복사미드;
- [0225] (S)-2-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일아미노)-N-이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복사미드;
- [0226] (S)-2-((1-아크릴로일피롤리딘-2-일)메틸아미노)-N-이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복사미드;
- [0227] 2-((1R,3R)-3-아크릴아미도시클로부틸아미노)-N-이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복사미드;
- [0228] (S)-2-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)메틸아미노)-N-이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복사미드;
- [0229] (R)-4-(1-아크릴로일피페리딘-3-일아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보니트릴;
- [0230] (R)-4-(1-아크릴로일피페리딘-3-일아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보니트릴;
- [0231] (R)-1-(3-(5-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0232] 1-((2S,5R)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0233] 1-((3R,5S)-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-5-히드록시피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0234] (R)-1-(3-(5-(2-메톡시에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0235] 1-(5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-2-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0236] 1-((3R,5S)-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-5-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

- [0237] 1-((3R,4S)-3-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-4-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0238] 1-((3S,4R)-3-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0239] 1-((2S,5R)-5-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-2-에틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0240] (R)-1-(3-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0241] 1-((3aS,7aS)-1-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)테트라히드로-1H-피콜로[2,3-c]피리딘-6(2H,7H,7aH)-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0242] (R)-1-(3-(3-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0243] 1-((1R,2R,5R)-2-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0244] 1-((2R,5R)-5-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-2-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0245] 1-((3R,5R)-3-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-5-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0246] (R)-1-(3-(5-메틸-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0247] 1-((3R,5S)-3-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-5-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0248] 1-((2S,5R)-5-(5-(2-메톡시에틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0249] 1-((3R,5S)-3-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-5-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0250] 1-((3R,4S)-3-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-4-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0251] (R)-1-(3-(5-에틸-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0252] 1-((2S,5R)-5-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0253] (R)-1-(3-(5-플루오로-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [0254] (R)-4-(1-아크릴로일피페리딘-3-일아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴; 및,
- [0255] (3R,5R)-5-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-1-아크릴로일피페리딘-3-카르보니트릴; 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0256] 보다 일반적으로, 본 발명은 치료 유효량의 상기 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서, JAK, 특히 JAK3의 조절이상과 관련된 장애 또는 상태를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0257] 특정 실시양태에서, 방법에 따라 사용되는 치료 유효량은 0.01 mg/kg 체중/일 내지 100 mg/kg 체중/일이다. 특정의 다른 실시양태에서, 방법에 따라 사용되는 치료 유효량은 0.1 mg/kg 체중/일 내지 10 mg/kg 체중/일의 치료 유효량이다. 방법의 실시에서, 화합물은 바람직하게는 상기 명시된 것들로부터 선택된다.
- [0258] 특정 실시양태에서, 방법에 따라 사용되는 치료 유효량은 0.01 mg/kg 체중/일 내지 100 mg/kg 체중/일이다. 특정의 다른 실시양태에서, 방법에 따라 사용되는 치료 유효량은 0.1 mg/kg 체중/일 내지 10 mg/kg 체중/일의 치료 유효량이다. 방법에 따라, 본 발명의 화합물로 치료되는 포유동물은 반려 동물, 개 및 가축으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 방법에 따라 경구로, 비경구로 또는 국소로 투여될 수 있다.
- [0259] 동일한 분자식을 가지나 그 원자 결합의 성질 또는 순서 또는 그 원자의 공간 배열이 다른 화합물을 "이성질체"로 칭한다. 원자의 공간 배열이 상이한 이성질체는 "입체이성질체"로 칭한다. 본 발명의 화합물이 시스- 및 트랜스- 비키랄 부분입체이성질체로 존재할 수 있음이 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인지될 것이다.
- [0260] 단독으로서 뿐만 아니라 임의의 혼합물로서 본원에 기재된 화합물의 모든 이성질체 (예를 들어 시스-, 트랜스-, 또는 부분입체이성질체)가 기재된 화합물의 범주 내에 포함된다. 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 시스, 트랜스, 신, 안티, 용매화물 (수화물 포함), 호변이성질체, 및 그의 혼합물을 포함한 모든 이들 형태가 기재된 화합물에 포함된다. 입체이성질체 혼합물, 예를 들어 부분입체이성질체의 혼합물은 적합한 분리 방법에 의해 공지된 방법으로 그의 상응하는 이성질체로 분리될 수 있다. 부분입체이성질체 혼합물은 예를 들어 분별 결정화,

크로마토그래피, 용매 분배 및 유사한 절차에 의해 그의 개별적 부분입체이성질체로 분리될 수 있다. 이러한 분리는 출발 화합물 중 1종의 수준에서 또는 본 발명의 화합물 자체에서 수행될 수 있다. 거울상이성질체는, 예를 들어 거울상이성질체-순수 키랄 산과의 염 형성에 의한 부분입체이성질체 염의 형성을 통해, 또는 키랄 리간드를 갖는 크로마토그래피 기질을 사용하여 크로마토그래피, 예를 들어 HPLC에 의해 분리될 수 있다.

[0261] 포유동물에서 장애를 치료하기 위한 치료 용도에서, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물은 경구로, 비경구로, 국소로, 직장으로, 경점막으로 또는 장으로 투여될 수 있다. 비경구 투여는 전신 효과를 생성하는 직접 주사 또는 이환 부위에 대한 직접 주사를 포함한다. 국소 투여는 국부 적용에 의해 용이하게 접근가능한 피부 또는 기관, 예를 들어 눈 또는 귀의 치료를 포함한다. 전신 효과를 생성하는 경피 전달을 또한 포함한다. 직장 투여는 좌제의 형태를 포함한다. 바람직한 투여 경로는 경구 및 비경구이다.

[0262] 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염은 산 부가염 및 그의 염기 염을 포함한다. 적합한 산 부가염은 비-독성 염을 형성하는 산으로부터 형성된다. 예는 아세테이트, 아디페이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 비카르보네이트/카르보네이트, 비스페이트/술페이트, 보레이트, 캄실레이트, 시트레이트, 시클라메이트, 에디실레이트, 에실레이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루세이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 헥사플루오로포스페이트, 히벤제이트, 히드로클로라이드/클로라이드, 히드로브로마이드/브로마이드, 히드로아이오다이드/아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 말레이트, 말로네이트, 메실레이트, 메틸술페이트, 나프틸레이트, 2-나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 오로테이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/수소 포스페이트/디히드로젠 포스페이트, 피로글루타메이트, 사카레이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 탄네이트, 타르트레이트, 토실레이트, 트리플루오로아세테이트 및 크시노포에이트 염을 포함한다.

[0263] 적합한 염기 염은 비-독성 염을 형성하는 염기로부터 형성된다. 예는 알루미늄, 아르기닌, 벤자틴, 칼슘, 콜린, 디에틸아민, 디올아민, 글리신, 리신, 마그네슘, 메글루민, 올라민, 칼륨, 나트륨, 트로메타민 및 아연 염을 포함한다.

[0264] 산 및 염기의 헤미염이 또한 형성될 수 있으며, 예를 들어 헤미술페이트 및 헤미칼슘 염이다. 적합한 염의 검토를 위해, 문헌 [Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002)]을 참조한다.

[0265] 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염은 3가지 방법 중 1개 이상에 의해 각각 제조될 수 있다: (i) 화합물을 바람직한 산 또는 염기와 반응시키는 것; (ii) 산- 또는 염기-불안정성 보호기를 본 발명의 화합물의 적합한 전구체로부터 제거하는 것, 또는 바람직한 산 또는 염기를 사용하여 적합한 시클릭 전구체, 예를 들어 락톤 또는 락탐을 개환하는 것; 또는 (iii) 적절한 산 또는 염기와 염기의 반응에 의해 또는 적합한 이온 교환 칼럼에 의해 본 발명의 화합물의 1종의 염을 또 다른 것으로 전환시키는 것. 모든 3가지 반응은 전형적으로 용액 중에서 수행된다. 생성된 염은 침전되고 여과에 의해 수집될 수 있거나, 또는 용매의 증발에 의해 회수될 수 있다. 생성된 염의 이온화도는 완전히 이온화되는 것로부터 거의 비-이온화되는 것까지 다양할 수 있다.

[0266] 본 발명의 제약 조성물은 관련 기술분야에 널리 공지된 방법에 의해, 예를 들어, 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정-제조, 연화, 유화, 캡슐화, 포집, 동결 공정 또는 분무 건조에 의해 제조할 수 있다.

[0267] 본 발명에 따라 사용하기 위한 제약 조성물은 활성 화합물을 제약상 사용될 수 있는 제제로 가공하는 것을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함하는 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제제화될 수 있다. 적절한 제제는 선택된 투여 경로에 따라 달라진다. 제약상 허용되는 부형제 및 담체는 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있고, 이에 따라 본 발명에 포함된다. 이러한 부형제 및 담체는, 예를 들어 문헌 ["Remington's Pharmaceutical Sciences" Mack Pub. Co., New Jersey (1991)]에 기재되어 있다. 본 발명의 제제는 단기-작용, 신속-방출, 장기-작용 및 지연-방출로 지정될 수 있다. 따라서, 제약 제제는 또한 제어 방출 또는 느린 방출을 위해 제제화될 수 있다.

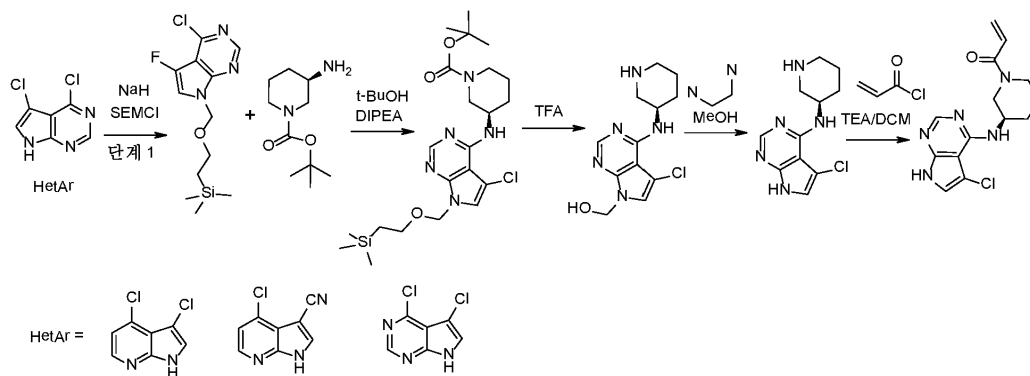
[0268] 본 발명에서 사용하기에 적합한 제약 조성물은 활성 성분이 의도된 목적, 즉 장애 또는 질환의 제어 또는 치료를 달성하기에 충분한 양으로 함유된 조성물을 포함한다. 보다 구체적으로, 치료 유효량은 질환의 증상/징후를 예방, 완화 또는 개선하거나 또는 치료될 대상체의 생존을 연장시키는데 유효한 화합물의 양을 의미한다.

[0269] 제약 조성물 및 그의 단위 투여 형태의 본 발명의 화합물인 활성 성분의 양은 투여 방식, 특정 화합물의 효력 및 목적 농도에 따라 폭넓게 달라지거나 조정될 수 있다. 치료 유효량의 결정은 관련 기술분야의 통상의 기술자의 능력 내에 충분히 있다. 일반적으로, 활성 성분의 양은 조성물의 중량의 0.01% 내지 99%의 범위일 것이다.

- [0270] 일반적으로, 활성 성분의 투여량의 치료 유효량은 약 0.01 내지 약 100 mg/kg 체중/일, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 10 mg/kg 체중/일, 보다 바람직하게는 약 0.3 내지 3 mg/kg 체중/일, 보다 더 바람직하게는 약 0.3 내지 1.5 mg/kg 체중/일의 범위일 것이다. 투여량은 각 대상체의 요건 및 치료될 장애 또는 질환의 중증도에 따라 달라질 수 있음이 이해되어야 한다.
- [0271] 바람직한 용량은 편리하게는 단일 용량으로 또는 적절한 간격으로 투여되는 분할 용량, 예를 들어, 1일에 2, 3, 4회 또는 그 초과와 하위용량으로 제공될 수 있다. 하위-용량 자체는, 예를 들어 다수의 느슨한 간격의 분리된 투여로 추가로 분할될 수 있으며; 예컨대 취입기로부터 다중 흡입되거나, 또는 복수의 점적을 안구로 적용할 수 있다.
- [0272] 또한, 투여되는 초기 투여량은 목적 혈장 농도를 신속하게 달성하기 위해 상기 상한 수준 초과로 증가될 수 있음이 이해되어야 한다. 다른 한편으로는, 초기 투여량은 최적보다 작을 수 있고, 1일 투여량은 특정한 상황에 따라 치료 과정 동안 점진적으로 증가될 수 있다. 원하는 경우에, 1일 용량은 또한 투여를 위해 다중 용량, 예를 들어 1일에 2 내지 4회로 분할될 수 있다.
- [0273] 인간 및 동물 둘 다에서 JAK와 관련된 장애, 예컨대 아토피성 피부염을 제어하기 위한 안전하고 효과적인 작용제에 대한 실질적인 필요가 존재한다. 동물, 특히 반려 동물, 예컨대 개에서 불쾌감 및 바람직하지 않은 부작용을 유발하는 동물에서의 아토피성 피부염을 치료하기 위한 시장은 현재 코르티코스테로이드가 지배적이다. 아포쿠엘(APOQUEL)TM은 개에서의 아토피성 피부염에 대해 최근에 승인된 범-JAK 억제제이다. 항히스타민제가 또한 사용되나, 효과가 불량하다. 시클로스포린의 개 제제 (아토피카(ATOPICA)TM)는 아토피성 피부염을 위해 현재 시판되고 있으나, 값이 비싸고 효능이 느리게 개시된다. 추가적으로, 아토피카TM와의 GI 내약성 문제가 존재한다. 본 발명의 화합물은 JAK3에 대한 선택적 효능을 갖는 JAK 억제제이다. 이들 화합물은 스테로이드 용법에 대한 대안을 제공하고, 아토피성 피부염에서 지속되거나 또는 알레르겐 또는 병원체, 예컨대 벼룩-알레르기성 피부염에서의 벼룩의 제거 후에 천천히 퇴행하는 만성 소양증 및 염증에 대한 해결책을 제공한다.
- [0274] 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 포유동물 면역계를 조정하는 1종 이상의 추가의 작용제 또는 항염증제와 조합하여 제약상 허용되는 형태로 투여될 수 있다. 이들 작용제는 시클로스포린 A (예를 들어, 산디뮴(Sandimmune)TM 또는 네오랄(Neoral)TM, 라파마이신, FK-506 (타크롤리무스), 레플루노미드, 데옥시스테프구알린, 미코페놀레이트 (예를 들어, 셀셉트(Cellcept)TM, 아자티오프린 (예를 들어, 이뮤란(Imuran)TM, 다클리주맵 (예를 들어, 제나팍스(Zenapax)TM), OKT3 (예를 들어, 오르토콜론(Orthocolone)TM), 아트감(AtGam)TM, 아스피린, 아세트아미노펜, 이부프로펜, 나프록센, 피록시캄, 및 항염증 스테로이드 (예를 들어, 프레드니솔론 또는 텍사메타손), IFN-베타, 테리플루노미드, 라퀴니모드, 글라티라머 아세테이트, 디메틸 푸마레이트, 리톡시맵, 핑골리모드, 나탈리주맵, 알렘투주맵, 미톡산트론, 술파살라진 (아줄피딘), 메살라민 (아프리스, 아사콜, 리알다 등), 발살라지드 (콜라잘) 및 울살라진 (디펜툼), 및 메르캅토프린 (퓨린톨), 항생제 (항미코박테리아 약물, 예를 들어, 메트로니다졸, 시프로플록사신), 우스테키누맵 및 베돌리주맵을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이들 작용제는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 표준 제약 실무에 따라 동일한 또는 개별 투여 형태로서, 동일하거나 상이한 투여 경로를 통해, 및 동일하거나 상이한 투여 스케줄로 투여될 수 있다.
- [0275] 따라서, 본 발명은 유효량의 1종 이상의 본원에 기재된 화합물을 대상체, 예컨대 인간 또는 비-인간 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 JAK와 연관된 질환, 상태 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 치료될 수 있는 적합한 대상체는 가정용 및 야생 동물, 반려 동물, 예컨대 개, 고양이, 말 등; 가축 예컨대 소 및 다른 반추동물, 돼지, 가금류, 토끼 등; 영장류, 예를 들어 원숭이 예컨대 레서스 원숭이 및 시노물구스 (또한 게잡이 또는 긴꼬리로 공지됨) 원숭이, 마모셋, 타마린, 침팬지, 마카크 등; 및 설치류, 예컨대 래트, 마우스, 저빌, 기니 피그 등을 포함한다. 한 실시양태에서, 화합물은 제약상 허용되는 형태로, 임의로 제약상 허용되는 담체 중에 투여된다.
- [0276] 또 다른 실시양태는 JAK 효소를 비-치료 유효량 또는 치료 유효량의 1종 이상의 본원에 교시된 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, JAK3 효소를 선택적으로 억제하는 방법을 제공한다. 이러한 방법은 생체내 또는 시험관내에서 일어날 수 있다. 시험관내 접촉은 다양한 양 또는 농도에서 선택된 효소에 대한 1종 이상의 화합물의 효능을 결정하기 위한 스크리닝 검정을 수반할 수 있다. 치료 유효량의 1종 이상의 화합물과의 생체내 접촉은 접촉이 일어날 수 있는 동물에서의 기재된 질환, 장애 또는 상태의 치료, 또는 기관 이식 거부의 예방을 수반할 수 있다. JAK 효소 및/또는 숙주 동물에 대한 1종 이상의 화합물의 효과는 또한 결정되거나 측정될 수 있다. JAK 활성을 결정하기 위한 방법은 실시예에 기재된 것들 뿐만 아니라 WO99/65908, WO 99/65909, WO01/42246, WO02/00661, WO02/096909, WO2004/046112 및 WO2007/012953에 개시된 것들을 포함한다.

- [0277] 화학적 합성
- [0278] 하기 반응식 및 기재된 설명은 본 발명의 화합물의 제조에 관한 일반적 세부사항을 제공한다. 감수성 관능기 (PG)는 본 발명의 화합물의 합성 동안 보호 및 탈보호될 필요가 있을 수 있음이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 보호 및 탈보호는, 예를 들어 문헌 [Protective Groups in Organic Synthesis by T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons Inc. (1999)] 및 그 안의 참조문헌에 기재된 바와 같은 통상적인 방법에 의해 달성될 수 있다.
- [0279] 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있고, 문헌 [Advanced Organic Chemistry by J. March, John Wiley & Sons (1985)]과 같이 텍스트로 기재된 바 있는 다양한 방법이 이러한 화합물의 제조를 위해 존재한다. 본 발명의 특정 화합물은 합성의 후기 단계에서 관능기 변환에 의해 수득될 수 있음이 언급된다. 이러한 관능기 변환은 1 단계 또는 다중 단계, 예를 들어 에스테르의 알콜로의 환원, 알데히드로의 재산화, 2급 알콜을 형성하기 위한 유기마그네슘 시약의 첨가, 케톤으로의 재산화, 및 최종적으로 3급 알콜을 산출하기 위한 유기마그네슘 시약의 첨가를 포함할 수 있다. 중간체 및 화합물은 캠드로우11(ChemDraw11) (캠브리지소프트 (CambridgeSoft)™) 구조에서 명칭 변환기 또는 ACD 랩스 명칭 소프트웨어 v12를 사용하여 명명하였다. rac- (또는 라세미) 수식어의 포함은 물질이 라세미임을 나타낸다. rac- (또는 라세미)가 R,S 지표에 포함되는 경우에, 이는 상대 입체화학을 전달하도록 의도되나, rac- (또는 라세미) 표기의 부재 시 화합물의 절대 입체화학은 공지되어 있다. 일부 경우에 rac- (또는 라세미) 표기는 화합물의 단편의 입체화학을 전달하는 한편, R,S 명칭은 또 다른 부분의 절대 입체화학을 전달한다. 라세미체가 그의 구성성분 거울상이성질체로 분리된 경우에, 절대 입체화학은 달리 나타내지 않는 한 임의로 할당된다.
- [0280] 본 발명의 화합물의 합성을 실행함에 있어, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 반응의 진행을 모니터링하고 반응이 계속되어야 하는지 또는 목적 생성물을 수득하기 위해 후처리를 할 준비가 되었는지 여부를 결정하기 위해 후처리 전에 반응 혼합물을 샘플링 및 검정할 필요를 인지할 것이다. 반응 혼합물을 검정하기 위한 통상의 방법은 박층 크로마토그래피 (TLC), 액체 크로마토그래피/질량 분광분석법 (LCMS) 및 핵 자기 공명 (NMR)을 포함한다.
- [0281] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 또한 본 발명의 화합물이 부분입체이성질체 또는 기하 이성질체 (예를 들어, 시클로알칸 고리 상의 시스 및 트랜스 치환)의 혼합물로서 제조될 수 있음을 인지할 것이다. 이들 이성질체는 표준 크로마토그래피 기술, 예컨대 실리카 겔 상의 정상 크로마토그래피, 역상 정제용 고압 액체 크로마토그래피 또는 초임계 유체 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 또한 본 발명의 일부 화합물이 키랄이고, 따라서 거울상이성질체의 라세미 또는 비라세미 혼합물로서 제조될 수 있음을 인지할 것이다. 거울상이성질체의 분리를 위한 몇몇 방법이 이용가능하고, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다. 거울상이성질체의 상용 분리를 위한 바람직한 방법은 키랄 고정상을 사용하는 초임계 유체 크로마토그래피이다.
- [0282] 실험 섹션
- [0283] 달리 언급된 경우를 제외하고, 반응은 질소 분위기 하에 수행하였다. 실리카 겔 상의 크로마토그래피는 250-400 메쉬 실리카 겔을 사용하여, 용매를 칼럼을 통과시키기 위해 가압 질소 (~10-15 psi)를 사용하여 수행하였다 ("플래쉬 크로마토그래피"). 나타난 경우에, 용액 및 반응 혼합물을 진공 하에 회전 증발에 의해 농축시켰다.
- [0284] 실시예 1: (R)-1-(3-((3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온.
- [0285] 실시예 2: (R)-4-((1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐트릴.

[0286] 실시예 3: (R)-1-(3-((5-클로로-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온.



[0287]

[0288] 단계 1. 할라이드 단량체 (300 μmol)를 아르곤 분위기 하에 무수 DMF (10 ml/ μmol , 3 ml) 중에 용해시켰다. NaH (광유 중 60% 현탁액, 2 당량, 600 μmol , ~30 mg)를 각각의 반응 바이알에 0°C에서 첨가하였다. 각각의 반응 바이알을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. SEM 클로라이드 (2 당량, 600 μmol , 106 μL)를 반응 혼합물에 적가하고, 교반을 25°C에서 16시간 동안 계속하였다. 반응의 완결을 LCMS/TLC에 의해 모니터링하고, 용매를 써모 익스플로러 (1시간, 5 torr, 및 45°C)를 사용하여 스트리핑하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 5-10% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하여 정제하였다. 각각의 단량체 수율은 약 75-80%이었다.

[0289] 단계 2. 무수 톨루엔 중 아민 주형 (0.2 M 용액)을 제조하였다 (용액 A). 무수 톨루엔 중 SEM 보호된 할라이드 단량체의 0.3 M 용액을 제조하였다 (용액 B). 1 ml의 용액 A (1 당량, 200 μmol)에 이어서 1 ml의 용액 B (1.5 당량, 300 μmol)를 아르곤 퍼징 조건 하에 각각의 반응 바이알에 첨가하였다. 무수 t-BuONa (3 당량, 600 μmol , ~60 mg)를 각각의 반응 바이알에 첨가하였다. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.03 당량, 6 μmol , ~6 mg)에 이어서 BINAP (0.06 당량, 12 μmol , ~7.5 mg)를 아르곤 유동 하에 분배하였다. 각각의 반응 바이알을 90°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS에 의해 확인하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 용매를 써모 익스플로러에서 증발시켰다 (1시간, 5 torr, 및 45°C).

[0290] 단계 2. (세트 2 단량체) t-BuOH 중 아민 주형 (0.2 M 용액)을 제조하였다 (용액 A). t-BuOH 중 SEM 보호된 할라이드 단량체의 0.3 M 용액을 제조하였다 (용액 B). 1 ml의 용액 A (1 당량, 200 μmol)에 이어서 1 ml의 용액 B (1.5 당량, 300 μmol)를 각각의 반응 바이알에 첨가하였다. DIPEA 103 μL (3 당량, 600 μmol)를 각각의 바이알에 분배하였다. 반응 바이알을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 LC-MS에 의해 확인하였다. 용매를 써모 익스플로러에서 증발시켰다 (1시간, 5 torr, 및 45°C).

[0291] 단계 3 및 4 (Boc 탈보호 및 Sem 탈보호) 각각의 단계 2 잔류물을 TFA 2 ml로 25°C에서 4시간 동안 처리하였다. LCMS 모니터링을 수행하여 중간체 히드록실 메틸 유도체로의 완전한 전환을 확인하였다. 반응이 완결된 후, 용매를 써모 익스플로러를 사용하여 증발시키고 (1시간, 5 torr, 및 45°C), 톨루엔과 공비혼합하여 미량의 TFA를 제거하였다 (1시간, 5 torr, 및 45°C). 각각의 잔류물을 MeOH 2 ml 중에 용해시키고, 에틸렌디아민 ~70 μL 를 각각의 반응 바이알에 첨가하고, 다시 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 LC-MS에 의해 확인하였다. 반응이 완결된 후, 용매를 증발시키고, 잔류물을 5 ml 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 유기 층을 물 (2 ml) 및 염수 (2 ml)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다.

[0292] 단계 5 (아크릴로일 클로라이드와의 반응) 모든 계산은 최종 단계에서 100 μmol 규모로 수행하였다. 각각의 단계 4 잔류물을 아르곤 분위기 하에 무수 THF (1 ml) 중에 용해시켰다. TEA 200 μmol (2 당량, 28 μL)을 각각의 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, THF 중 아크릴로일 클로라이드 0.5 당량 (500 μL THF 중 4 μL)의 용액을 첨가 동안 빙냉 조건을 유지하면서 천천히 첨가하였다. 0°C에서 10분 동안 교반한 후, 용매를 증발시키고, 잔류물을 1 ml DMSO 중에 용해시켰다. DMSO 용액 10 μL 를 QC 분석을 위해 DMSO를 이용하여 200 μL 로 희석시키고, 잔류량을 정제용 HPLC 정제에 적용하였다. 엑스테라(Xterra)® RP18 (19 x 250 mm, 10 μm , H_2O (10mM NH_4OAc): CH_3CN) 상에서 정제하였다.

실시예	LC/MS
1	305.7
2	296.3
3	306.7

[0293]

[0294]

실시예 4:
1-((3S,4S)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온.

[0295]

단계 1. (3S,4S)-벤질 4-플루오로-3-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트. DMSO (2.0 mL) 중 4-클로로-7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (140 mg, 0.354 mmol) 및 플루오린화세슘 (430 mg, 2.83 mmol)의 용액에 (3S,4S)-벤질 3-아미노-4-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (WO2010016005에 기재된 바와 같이 제조됨) (100 mg, 0.346 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 120°C로 9시간 동안 가열하였다. LCMS는 4-클로로-7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 DCM/물의 1:1 혼합물 (200 mL)로 희석시켰다. 유기 층을 추출하고, 수성 층을 DCM (2 x 50 mL)으로 역추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수 (2 x 100 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 셀라이트(Celite)®와 함께 실리사이클(Silicycle) 25g HP 칼럼 상에 건조 로딩하고, 정상 칼럼 크로마토그래피 (0-75% EtOAc/헥산, 15 칼럼 부피에 걸침)에 의해 정제하여 (3S,4S)-벤질 4-플루오로-3-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (149.6 mg, 69%)를 무색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 7.74 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39-7.18 (m, 15 H), 7.09-7.05 (m, 5H), 6.84 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.84-4.64 (m, 2H), 4.35 -4.24 (m, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 1.70 - 1.58 (m, 1H).

[0296]

단계 2. N-((3S,4S)-4-플루오로피페리딘-3-일)-7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민. 건조 수소화병에, 질소 분위기 하에 10% Pd/C (65 mg)를 첨가하였다. 이어서, 무수 에탄올 (5.0 mL) 중 (3S,4S)-벤질 4-플루오로-3-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (150 mg, 0.245 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50 psi의 H₂ 하에 주위 온도에서 3시간 동안 수소화시켰다. LCMS는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 셀라이트®의 얇은 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에탄올로 세척하였다. 합한 여과물을 증발시키고, 75°C에서 톨루엔과 공비혼합하여 (5 x) 화합물 N-((3S,4S)-4-플루오로피페리딘-3-일)-7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (104 mg, 89%)을 무색 고체로서 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0297]

단계 3. 1-((3S,4S)-4-플루오로-3-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. 무수 d-CHCl₃ (5.0 mL) 중 N-((3S,4S)-4-플루오로피페리딘-3-일)-7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (102 mg, 0.214 mmol)의 용액에 휘니그 염기 (0.2 mL, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2°C로 냉각시킨 다음, 무수 d-CHCl₃ (1.0 mL) 중 아크릴 클로라이드 (0.017 mL, 0.214 mmol)의 용액으로 적가 처리하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 가온되도록 하고, 30분 후, LCMS는 화합물 N-((3S,4S)-4-플루오로피페리딘-3-일)-7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 2°C로 냉각시키고, 10% 수성 중탄산나트륨 (5 mL)으로 켄칭하였다. 유기 층을 추출하고, 수성 층을 클로로포름 (2 x 2 mL)으로 역추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 셀라이트®와 함께 실리사이클 12 g HP 칼럼 상에 건조 로딩하고, 정상 칼럼 크로마토그래피 (50-80% EtOAc/헥산, 10 칼럼 부피에 걸침)에 의해 정제하여 1-((3S,4S)-4-플루오로-3-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (79.0 mg, 69%)을 무색 고체로서 수득하였다. LCMS (M+H) 532.64.

[0298]

단계 4. 1-((3S,4S)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조. 트리플루오로아세트산 (1.15 mL) 중 1-((3S,4S)-4-플루오로-3-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (79.0 mg, 0.150 mmol)의 용액을 주위 온도에서 16시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 셀라이트®와 함께 실리사이클® 12 g HP 칼럼 상에 건조 로딩하고, 정상 칼럼 크로마토그래피 (0-20% MeOH/DCM, 10 칼럼 부피에 걸침)에 의해 정제하여 1-

((3S,4S)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (37.6 mg, 87%)을 무색 고체로서 수득하였다. LCMS (M+H) 290.48. HPLC 1.330분. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.20 (s, 1H), 7.23-7.10 (m, 1H), 6.90-6.62 (m, 2H), 6.21 (t, J = 20 Hz, 1 H), 5.82-5.66 (m, 1H), 4.93 - 4.71 (m, 1H), 4.62 - 4.03 (m, 3H), 3.44 - 3.04 (m, 2H), 2.36 -2.24 (m, 1H), 1.89-1.74 (m, 1H).

[0299] 실시예 5: 1-((2S,5R)-5-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온.

[0300] 단계 1. tert-부틸 (6-메틸피리딘-3-일)카르바메이트. 0℃에서 EtOH (100 mL) 중 6-메틸피리딘-3-아민 (25 g, 231. mmol)의 용액에 (Boc)₂O (55.5 g, 298 mmol)를 천천히 적가하였다. 첨가한 후, 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. TLC (석유 에테르/EtOAc, 2:1)는 6-메틸피리딘-3-아민이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 EtOH (30 mLx3)로 세척하였다. 합한 여과물을 진공 하에 농축시켜 황색 잔류물을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc, 4:1에서 1:1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (6-메틸피리딘-3-일)카르바메이트 (32.5 g, 67.4%)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.30 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.10 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.57 (br s, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.51 (s, 9H)

[0301] 단계 2. rac-시스/트랜스-tert-부틸 (6-메틸피페리딘-3-일)카르바메이트. 건조 수소화 병에, PtO₂ (2.5 g)를 Ar 분위기 하에 첨가하였다. 이어서, HOAc (300 mL) 중 tert-부틸 (6-메틸피리딘-3-일)카르바메이트 (33 g, 158.5 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 55 psi의 H₂ 하에 50℃에서 30시간 동안 수소화시켰다. TLC (석유 에테르/EtOAc, 2:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH (50 mLx2)로 세척하였다. 합한 여과물을 증발시켜 tert-부틸 (6-메틸피페리딘-3-일)카르바메이트 (34 g, 100%)를 황색 오일 (~2:1 시스/트랜스)로서 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LC/MS (M+H) 215.2.

[0302] 단계 3. rac-시스/트랜스-벤질 5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트. THF (350 mL)/H₂O (350 mL) 중 tert-부틸 (6-메틸피페리딘-3-일)카르바메이트 (27.0 g, 126 mmol) 및 NaHCO₃ (74.2 g, 883 mmol)의 교반 용액에 CbzCl (32.17 g, 189 mmol)을 실온에서 적가하였다. 첨가한 후, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. TLC (CH₂Cl₂/MeOH, 10:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 EtOAc (300 mLx2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 추가로 크로마토그래피 (PE/EA, 30:1-10:1)에 의해 정제하여 rac-시스/트랜스 벤질 5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (44.0 g, 100%)를 무색 오일로서 수득하였다. (¹H NMR은 ~ 1mol의 BnOH를 나타내었음.) ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.35 - 7.19 (m, 9 H), 5.14 - 4.99 (m, 2H), 4.82 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.67 - 4.59 (m, 2H), 4.48 - 4.28 (m, 2H), 4.17 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.97 (d, J=13.8 Hz, 1H), 3.73 (br s, 1H), 3.39 (br s, 1H), 3.02 (d, J=14.1 Hz, 1H), 2.49 (t, J=12.0 Hz, 1H), 1.89 - 1.59 (m, 3H), 1.48 (dd, J=1.5, 13.8 Hz, 1H), 1.39 - 1.32 (m, 8H), 1.11 - 1.01 (m, 3H).

[0303] 단계 4. rac-(2S,5R)-벤질 5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 및 rac-(2S,5S)-벤질 5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트. rac-시스/트랜스 벤질 5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (44 g)를 키랄 SFC로 분리하여 rac-시스 - (2S,5R)-벤질 5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (피크 2, 24.5 g, 55.68%) 및 rac-트랜스 - (2S,5S)-벤질 5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (피크 1, 12.3 g, 27.95%)를 수득하였다. 피크 2, 시스 물질에 Boc 제거를 수행하였다. 정제용 SFC 칼럼: 키랄셀 (ChiralCel) OD 300mmx50mm, 10 μm; 이동상: A: 초임계 CO₂, B: IPA (0.1%NH₃H₂O), 180ml/분에서 A:B =85:15; 칼럼 온도: 38℃; 노즐 압력: 100Bar; 노즐 온도: 60℃; 증발기 온도: 20℃; 트리머 온도: 25℃; 파장: 220nm

[0304] 피크 1 (트랜스): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.44 - 7.28 (m, 5H), 5.23 - 5.06 (m, 2H), 4.55 - 4.35 (m, 2H), 4.25 (d, J=10.0 Hz, 1H), 3.58 - 3.25 (m, 1H), 2.58 (t, J=12.0 Hz, 1H), 1.87 (d, J=11.0 Hz, 1H), 1.82 - 1.69 (m, 2H), 1.56 (d, J=13.8 Hz, 1H), 1.50 - 1.36 (m, 9H), 1.21 (d, J=6.3 Hz, 3H).

- [0305] 피크 2 (시스): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.42 - 7.29 (m, 5H), 5.20 - 5.08 (m, 2H), 4.89 (br s, 1H), 4.47 (br s, 1H), 4.05 (d, J=14.1 Hz, 1H), 3.81 (br s, 1H), 3.11 (d, J=13.8 Hz, 1H), 1.93 - 1.68 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.20 - 1.13 (m, 3H).
- [0306] 단계 5. 라세미 (2S,5R)-벤질 5-아미노-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트. 0℃에서 CH_2Cl_2 (60 mL) 중 rac-시스 - (2S,5R)-벤질 5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (pk 2, 40.0 g, 115.6 mmol)의 용액에 (4M HCl (g)/디옥산 (200 mL)을 적가하였다. 첨가한 후, 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르/EtOAc, 2:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 농축시켜 라세미 (2S,5R)-벤질 5-아미노-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (31.0 g, 94.8%)를 백색 고체 (HCl 염)로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.37 (br s, 3H), 7.24 - 7.49 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.16 (d, J=8.28Hz, 1H), 3.00 (br s, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.11 (d, J=7.03Hz, 3H).
- [0307] 단계 6. 라세미 (2S,5R)-벤질 5-((2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트. n-BuOH (300 mL) 중 2,4-디클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (21.8 g, 0.116 mol), DIPEA (67.7 g, 0.525 mol) 및 라세미 (2S,5R)-벤질 5-아미노-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (30 g, 0.105 mol)의 혼합물을 140℃로 밤새 가열하였다. LC-MS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 증발 건조시키고; 잔류물을 EtOAc (500 mL) 및 물 (500 mL)을 사용하여 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 MTBE로 연화처리하여 라세미 (2S,5R)-벤질 5-((2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (36 g, 86%)를 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.70 (br s, 1H), 7.71 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.25 (m, 5H), 7.10 (br s, 1H), 6.56 (br s, 1H), 5.18 - 5.00 (m, 2H), 4.38 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.16 (br s, 1H), 4.03 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.76 (t, J=11.8 Hz, 1H), 1.87 - 1.68 (m, 2H), 1.63 (d, J=7.3 Hz, 1H), 1.19 - 1.12 (m, 3H).
- [0308] 단계 7. rac-N-((3R,6S)-6-메틸피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민. 건조 수소화 병에, 10% 건조 Pd/C (7 g)를 Ar 분위기 하에 첨가하였다. 후속적으로, MeOH (1500 mL) 중 라세미 (2S,5R)-벤질 5-((2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (36 g, 0.09 mol)의 용액을 첨가하고, THF (250 mL)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 파르 장치 (25℃에서 48시간 동안 45 psi의 H_2) 상에서 진탕시켰다. LC-MS는 Cbz가 완전히 제거되었으나 ~30%의 클로라이드가 남아있음을 나타내었다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 10% 건조 Pd/C 5 g과 함께 50 psi의 H_2 하에 45℃에서 12시간 동안 반응 조건에 다시 적용하였다. LC-MS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 셀라이트®의 패드를 통해 여과하고, 케이크를 MeOH로 3회 세척하였다. 합한 여과물을 농축시켜 rac-N-((3R,6S)-6-메틸피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (23 g, 94.6%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.53 (br s, 1H), 8.11 (d, J=12.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J=6.5, 18.6 Hz, 1H), 7.10 (br s, 1H), 6.90 - 6.73 (m, 1H), 6.59 - 6.52 (m, 1H), 6.10 (dd, J=1.5, 17.1 Hz, 1H), 5.68 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.86 - 4.51 (m, 1H), 4.41 - 3.97 (m, 2H), 3.02 - 2.55 (m, 1H), 1.89 - 1.59 (m, 3H), 1.28 - 1.10 (m, 3H).
- [0309] 단계 8. rac-1-((2S,5R)-5-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. THF (250 mL) 및 포화 수성 NaHCO_3 용액 (250 mL) 중 rac-N-((3R,6S)-6-메틸피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 HCl 염 (5.00 g, 18.5 mmol)의 교반 용액에 아크릴로일 클로라이드 (2.02 g, 22.2 mmol)를 0℃에서 조심스럽게 적가하였다. 첨가한 후, 생성된 혼합물을 0℃에서 4시간 동안 교반하였다. TLC (DCM/MeOH/ NH_4OH , 10:1:1)는 rac-N-((3R,6S)-6-메틸피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 H_2O (125 mL)로 희석시키고, EtOAc (125 mLx3)로 추출하고; 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 대부분의 휘발성 성분을 진공 하에 제거하였다. 조 생성물을 실리카 겔 (DCM/MeOH, 10:1) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 순수한 생성물을 수득하였다. 생성물을 EtOAc (150 mL)로 연화처리하고, 여과하여 rac-1-((2S,5R)-5-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (2.0 g, 38% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.53 (br s, 1H), 8.12 (d, J=12.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J=6.8, 18.8 Hz, 1H), 7.10 (br s, 1H),

6.89-6.71 (m, 1H), 6.56 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.10 (dd, J=2.1, 16.7 Hz, 1H), 5.72-5.61 (m, 1H), 4.81 (br s, 0.5H), 4.56 (d, J=10.3 Hz, 0.5H), 4.37 (br s, 0.5H), 4.20 - 3.95 (m, 1.5H), 2.96 (t, J=11.9Hz, 0.5H), 2.60 (t, J=12.0 Hz, 0.5H), 1.92 - 1.59 (m, 4H), 1.30 - 1.07 (m, 3H).

[0310] 단계 9. (+)-1-((2R,5S)-5-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (pk 1) 및 (-) 1-((2S,5R)-5-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (pk 2)의 제조. 라세미 화합물: rac-1-((2S,5R)-5-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (단계 8로부터)을 키랄 SFC에 의해 정제하여 순수한 거울상이성질체를 수득하였다. 피크 1 (4.63 g, +) 및 피크 2 (4.42 g, -) SFC 조건: 칼럼: 키랄팩 IC (300 mm*50 mm, 10 μ m); 이동상: CO₂ 중 40% 에탄올 (H₂O 중 0.05% NH₃); 유량: 200 mL/분; 파장: 220nm.

[0311] 절대 입체화학을 X선 결정학적 분석에 기초하여 할당하였다.

[0312] 피크 1: (+) 1-((2R,5S)-5-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (br s, 1H), 8.12 (d, J=12.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J=6.8, 18.8Hz, 1H), 7.10 (br s, 1H), 6.89 - 6.71 (m, 1H), 6.56 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.10 (dd, J=2.1, 16.7 Hz, 1H), 5.72-5.61 (m, 1H), 4.81 (br s, 0.5H), 4.56 (d, J=10.3 Hz, 0.5H), 4.37 (br s, 0.5H), 4.20 - 3.95 (m, 1.5H), 2.96 (t, J=11.9, Hz, 0.5H), 2.60 (t, J=12.0 Hz, 0.5H), 1.92 - 1.59 (m, 4H), 1.30 - 1.07 (m, 3H). LC/MS (M+H) 286.2. OR = $[\alpha]_D^{20} = +0.34$ (c = 0.6, MeOH).

[0313] 피크 2: (-) 1-((2S,5R)-5-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (br s, 1H), 8.12 (d, J=12.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J=6.8, 18.8 Hz, 1H), 7.10 (br s, 1H), 6.89 - 6.71 (m, 1H), 6.56 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.10 (dd, J=2.1, 16.7 Hz, 1H), 5.72-5.61 (m, 1H), 4.81 (br s, 0.5H), 4.56 (d, J=10.3 Hz, 0.5H), 4.37 (br s, 0.5H), 4.20 - 3.95 (m, 1.5H), 2.96 (t, J=11.9, Hz, 0.5H), 2.60 (t, J=12.0 Hz, 0.5H), 1.92 - 1.59 (m, 4H), 1.30 - 1.07 (m, 3H). LC/MS (M+H) 286.2. OR $[\alpha]_D^{20} = -0.36$ (c = 0.6, MeOH).

[0314] 실시예 6: (3R,5R)-5-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-1-아크릴로일피페리딘-3-카르보니트릴.

[0315] 단계 1. N-((3R,5R)-1-벤질-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-3-일)-7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민의 제조. 실온에서 n-BuOH (250 mL) 중 4-클로로-7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (16.3 g, 41.18 mmol) 및 화합물 (3R,5R)-1-벤질-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-3-아민 (문헌 [Eur. J. Org. Chem. 2012, 10, 2023.]에 기재된 바와 같이 제조함) (12 g, 37.44 mmol)의 혼합물에 DIPEA (14.5 g, 112.32 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃로 3일 동안 가열하였다. TLC (DCM/MeOH, 10:1)는 대부분의 아민이 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 45℃에서 오일 펌프를 통해 증발 건조시키고; 잔류물을 EtOAc (800 mL) 및 물 (500 mL)을 사용하여 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (EtOAc/PE 0%에서 30%)에 의해 정제하여 N-((3R,5R)-1-벤질-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-3-일)-7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (15 g, 65%)을 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) 679.4. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ -0.03 (d, J=2.01 Hz, 6 H) 0.82 (s, 9 H) 1.50 (d, J=12.55 Hz, 1 H) 2.31 (d, J=11.54 Hz, 2 H) 2.74 (d, J=12.55 Hz, 1 H) 2.96 (br s, 1 H) 3.40 - 3.73 (m, 2 H) 3.99 (br s, 1 H) 4.50 (br s, 1 H) 5.58 (br s, 1 H) 6.32 (d, J=4.02 Hz, 1 H) 6.90 (d, J=3.51 Hz, 1 H) 7.13 - 7.38 (m, 20 H) 8.00 (s, 1 H).

[0316] 단계 2. (3R,5R)-tert-부틸 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트. 건조 수소화 병에, 10% 건조 Pd/C (1.5 g)를 첨가하였다. 이어서, MeOH (300 mL) 중 N-((3R,5R)-1-벤질-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-3-일)-7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (14.8 g, 21.76 mmol) 및 (Boc)₂O (5.22 g, 23.94 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50 psi의 H₂ 하에 40℃에서 12시간 동안 수소화시켰다. TLC (PE/EtOAc 4:1)는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 용액을 셀라이트®의 패드를 통해 여과하고, 케이크를 MeOH로 3회 세척하였다. 합한 여과물을 농축시켜 (3R,5R)-tert-부틸 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노) 피페

리딘-1-카르복실레이트 (14.8 g, ~100%)를 황색 고체로서 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.06 (br s, 6 H) 0.72 - 0.94 (m, 9 H) 1.16 - 1.43 (m, 4 H) 1.49 (br s, 9 H) 1.57 - 2.40 (m, 3 H) 2.93 - 3.13 (m, 1 H) 3.37 - 4.01 (m, 3 H) 4.45 (br s, 1 H) 4.72 - 5.38 (m, 1 H) 6.30 (br s, 1 H) 6.90 (br s, 1 H) 7.08 - 7.36 (m, 16 H) 8.01 (s, 1 H).

[0317]

단계 3. (3R,5R)-tert-부틸 3-히드록시-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트. 무수 THF (300 mL) 중 (3R,5R)-tert-부틸 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (15 g, 21.74 mmol)의 용액에 $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ (11.38 g, 43.47 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 40°C로 밤새 가열하였다. TLC (PE/EtOAc 4:1)는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 용액을 물 (300 mL)로 희석시킨 다음, EtOAc (2x200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시킨 후에 (3R,5R)-tert-부틸 3-히드록시-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (14.6 g, ~100%)를 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.01 (s, 1H), 7.37 - 7.08 (m, 17H), 6.91 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 6.30 (br s, 1H), 4.48 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.83 - 3.51 (m, 4H), 3.23 (br s, 1H), 1.58 - 1.29 (m, 10H).

[0318]

단계 4. (R)-tert-부틸 3-옥소-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트. DCM (100 mL) 중 화합물 (3R,5R)-tert-부틸 3-히드록시-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (5.0 g, 8.68 mmol)의 용액에 데스-마틴 피아이오디난 (4.0 g, 9.55 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. TLC (DCM/MeOH, 10:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 농축시켜 조 생성물 (7.8g)을 황색 고체로서 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC에 의해 정제하여 (R)-tert-부틸 3-옥소-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (3.7 g, 74%)를 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) = 574.3. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.24 (s, 9 H) 2.20 - 2.45 (m, 2 H) 3.04 - 3.36 (m, 2 H) 3.92 - 4.27 (m, 3 H) 6.88 - 7.46 (m, 16 H) 8.29 - 8.57 (m, 2 H) 10.46 - 10.71 (m, 1 H).

[0319]

단계 5. (5R)-tert-부틸 3-시아노-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (이성질체의 혼합물). 0°C에서 DME (30 ml) 중 (R)-tert-부틸 3-옥소-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.0 g, 1.74 mmol) 및 TOSMIC (693.7 mg, 3.83 mmol)의 혼합물에 $t\text{-BuOK}$ (624.4 mg, 5.58 mmol) 및 EtOH (176.3 mg, 3.83 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 2시간 동안 교반하였다. TLC (DCM/MeOH, 10:1)는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 용액을 여과하고, 여과물을 농축 건조시키고, 정제용 TLC (석유 에테르 /EtOAc, 2:1)에 의해 정제하여 (5R)-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노) 피페리딘-3-카르보니트릴 (이성질체의 혼합물, 200 mg, 20%)을 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) 585.3.

[0320]

단계 6. (5R)-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-3-카르보니트릴 (이성질체의 혼합물)의 제조. 0°C에서 DCM (1.5 ml) 중 (5R)-tert-부틸 3-시아노-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (235 mg, 0.41 mmol)의 용액에 TFA (229.0 mg, 2.0 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르 /EtOAc, 1:1)는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 (5R)-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-3-카르보니트릴 (이성질체의 혼합물) (235 mg, 100%)을 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) 485.0.

[0321]

단계 7. (5R)-1-아크릴로일-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-3-카르보니트릴 (이성질체의 혼합물)의 제조. 0°C에서 THF (3 mL):수성 NaHCO_3 용액 (2.5 mL) 중 (5R)-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-3-카르보니트릴 (100 mg, 0.206 mmol)의 교반 용액에 아크릴로일 클로라이드 (22.4 mg, 0.247 mmol)를 적가하였다. 첨가한 후, 생성된 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. TLC (DCM/MeOH, 20:1)는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 H_2O (20 mL)로 희석시키고, EtOAc (30

mLx2)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 추가로 정제용 TLC (석유 에테르 /EtOAc, 1:1)에 의해 정제하여 (5R)-1-아크틸로일-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-3-카르보니트릴 및 트랜스 이성질체 (80 mg, 72%)를 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) 539.1.

[0322] 단계 8. (3S,5R)-5-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-1-아크틸로일피페리딘-3-카르보니트릴 및 (3R,5R)-5-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-1-아크틸로일피페리딘-3-카르보니트릴의 제조.

[0323] (5R)-1-아크틸로일-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노) 피페리딘-3-카르보니트릴 및 화합물 5-1 (80 mg, 0.272 mmol)이 들어 있는 둥근 바닥 플라스크에 TFA (1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르 /EtOAc, 1:1)는 20% 출발 물질이 남아있음을 나타내었다. 반응물을 30℃로 추가 5시간 동안 가열하였다. LCMS는 완결을 나타내었다. 반응 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 추가로 정제용 TLC (석유 에테르 /EtOAc, 1:1)에 의해 정제하여 (3S,5R)-5-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-1-아크틸로일피페리딘-3-카르보니트릴 및 (3R,5R)-5-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-1-아크틸로일피페리딘-3-카르보니트릴 (12 mg, 3 단계에 대해 10%)의 혼합물을 백색 고체로서 수득하였다. 키랄 HPLC는 트랜스/시스의 혼합물임을 나타내었으며, 이를 키랄 SFC에 의해 추가로 정제하였다. 키랄 SFC 후에, 1.4 mg의 피크 1 및 3.3 mg의 피크 2를 수득하였다. 피크 1: (3S,5R)-5-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-1-아크틸로일 피페리딘-3-카르보니트릴 및 피크 2: (3R,5R)-5-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-1-아크틸로일피페리딘-3-카르보니트릴. SFC 분리 조건: 칼럼: 키랄팩 AD (250mmx30mm, 20 μm); 이동상: 50% EtOH+NH₃/H₂O 80mL/분; 칼럼: 키랄팩 AD-H 250x4.6mm I.D., 5 μm; 이동상: CO₂ 중 에탄올 (0.05% DEA) 5%에서 40%; 유량: 2.35mL/분; 파장: 220nm; 피크 1: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.16 (br s, 1H), 7.10 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.85 (dd, J=10.4, 16.7 Hz, 1H), 6.57 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.27 (dd, J=1.8, 16.8 Hz, 1H), 5.80 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.85 - 4.77 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.43 (d, J=11.8 Hz, 1H), 4.28 - 4.19 (m, 1H), 3.14 - 2.97 (m, 2H), 2.55 (d, J=12.5 Hz, 1H), 2.00 (d, J=14.6 Hz, 1H). 피크 2: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.20 (br s, 1H), 7.09 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.90 - 6.54 (m, 2H), 6.32 - 6.07 (m, 1H), 5.90 - 5.57 (m, 1H), 4.71 - 4.41 (m, 2H), 4.40 - 4.01 (m, 2H), 3.71 - 3.40 (m, 2H), 2.39 (br s, 1H), 2.17 (d, J=9.0 Hz, 1H).

[0324] 실시예 7: 1-((2R,5R)-5-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온.

[0325] 단계 1. 메틸 5-아미노피콜리네이트. MeOH (1700 ml) 중 5-아미노피콜린산 (170g, 1.23mol)의 교반 용액에 0℃에서 SOCl₂ (178.6 ml, 2.47mol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 72시간 동안 환류하였다. 이어서, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 추가의 SOCl₂를 첨가하였다 (40 ml, 0.55mol). 이어서, 혼합물을 24시간 동안 환류하였다. 과량의 SOCl₂를 감압 하에 제거하고, 조 물질을 수성 NaHCO₃으로 중화시켰다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 40-50℃에서 밤새 건조시켰다. 고체를 수집하여 메틸 5-아미노피콜리네이트 (350g)를 수득하였다. 여과물을 추가로 DCM (3x2 L)으로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축 건조시켜 조 화합물 (200g)을 수득하였다. 모든 고체를 수집하여 메틸 5-아미노피콜리네이트 (화합물 1 680 g으로부터 550g, 73%)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=2.8, 8.5 Hz, 1H), 4.24 (br s, 2H), 3.93 (s, 3H).

[0326] 단계 2. 메틸 5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피콜리네이트. 메틸 5-아미노피콜리네이트 (110g, 0.723mol)를 20℃에서 N₂ 하에 DCM (2000 ml) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물에, Boc-무수물 (173.6g, 0.80mol) 및 DMAP (8.8 g, 0.0723 mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 20시간 동안 교반하였다. TLC (PE/EA, 2:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 여과하고, DCM (4x3000ml)으로 세척하였다. H₂O (2000 ml)를 첨가하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 화합물을 석유 에테르 (4000mL)로 세척하고, 1.0시간 동안 교반하였다. 여과 및 진공 하에 증발시켜 메틸 5-((tert-부톡시카르보닐)아미노) 피콜리네이트 (550 g의 메틸 5-아미노 피콜리네이트로부터 750g, 82.3%)를 백색 고체로서 수득하였으며, 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

LC/MS (M+H) = 253.1.

[0327] 단계 3. tert-부틸 (6-(히드록시메틸)피리딘-3-일)카르바메이트. LAH 분말 (36 g, 0.96mol)을 건조 THF (1000 ml) 중에 N₂ 분위기 하에 현탁시키고, 0℃로 냉각시켰다. 혼합물에 건조 THF (1000 ml) 중 화합물 3 (150g, 0.60mol)을 0℃에서 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고, 12시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EA, 1:1)는 반응이 완결되었음을 나타내었고, 반응을 THF-물 (9:1, 400 mL)에 이어서 90 ml 15% NaOH 수성 및 50 ml 물을 0℃에서 적가하여 켄칭하고, 실온에서 0.5시간 동안 교반하고, 셀라이트®의 패드를 통해 여과한 다음, THF (4 x 1000ml)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 PE/EA (2:1~1:2)로 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 농축시켜 tert-부틸 (6-(히드록시메틸)피리딘-3-일)카르바메이트 (450g, 67%)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.58 - 9.40 (m, 1H), 8.59 - 8.45 (m, 1H), 7.95 - 7.78 (m, 1H), 7.42 - 7.22 (m, 1H), 5.42 - 5.21 (m, 1H), 4.58 - 4.40 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

[0328] 단계 4. tert-부틸 (6-(히드록시메틸)피페리딘-3-일)카르바메이트. EtOH (300ml) 및 HOAc (20ml) 중 tert-부틸 (6-(히드록시메틸)피리딘-3-일)카르바메이트 (30g, 0.134mol)의 용액에 N₂ 하에 PtO₂ (3.0g, 0.0223mol)를 첨가하였다. 혼합물을 65℃/55 psi의 H₂로 72시간 동안 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트®의 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 EtOH (3x2000ml)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 EtOH 및 HOAc를 제거하였다. 포화 수성 NaHCO₃를 첨가하여 pH를 6~7로 조정하고, 수성 층을 EtOAc (3x2000ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축 건조시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 PE/EA (1:1)로 2시간 동안 연화처리하고, 여과하여 회수된 tert-부틸 (6-(히드록시메틸)피리딘-3-일)카르바메이트 (90g, 50%)를 백색 고체로서 수득하였다. 수성 층을 증발시켜 대부분의 물을 제거하여 수성NaHCO₃ 중 tert-부틸 (6-(히드록시메틸)피페리딘-3-일)카르바메이트 (90g, 50%)의 혼합물을 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LC/MS (M+H) = 231.2.

[0329] 단계 5. 벤질 5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(히드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트. THF (600 ml) 및 H₂O (300 ml) 중 tert-부틸 (6-(히드록시메틸)피페리딘-3-일)카르바메이트 (45g, 0.20mol)의 교반 용액에 NaHCO₃ (33.6 g, 0.40mol)을 첨가하였다. 이 혼합물에 Cbz-Cl (41g, 0.24mol)을 0℃에서 적가하고, 생성된 혼합물을 실온이 되도록 하고, 12시간 동안 교반하였다. TLC (DCM 중 5% MeOH)를 확인하여 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 물 (500ml)을 첨가하고, 수성 혼합물을 EtOAc (2x600 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축 건조시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, DCM/EA (4:1~2:1)로 용리함)에 의해 정제하여 벤질 5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(히드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (90 g, 63%)를 검으로서 수득하였다.

[0330] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.37 (s, 5H), 7.05 - 6.76 (m, 1H), 5.20 - 4.99 (m, 2H), 4.89 - 4.67 (m, 1H), 4.24 - 3.92 (m, 2H), 3.62 - 3.40 (m, 2H), 3.34-2.88 (m, 1H), 2.18 - 1.62 (m, 2H), 1.55 - 1.13 (m, 12H).

[0331] 단계 6. (2R,5R)-벤질 5-((2-클로로-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-(히드록시메틸) 피페리딘-1-카르복실레이트. 둥근 바닥 플라스크에 2,4-디클로로-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (6.03 g, 17.6 mmol), DIPEA (6.8 mL, 2.2 당량), 벤질 5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(히드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (5.6 g, 1.0 당량) 및 n-부탄올 (50 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트/물에 붓고, 층을 분리하였다. 수성 층을 추출하였다 (2 x EtOAc). 유기 추출물을 수집하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 제거하여 오일을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (실리카, 에틸 아세테이트/헵탄) 후에 동등한 질량의 2개의 주요 피크를 수득하였다. Pk 1 = 2.5 g (트랜스 물질); Pk 2 = 3.3 g (시스 물질): 피크 1 (트랜스): (2S,5R)-벤질 2-(히드록시메틸)-5-((7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트. LC/MS (M+H) 570.1 ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 1.63 - 1.81 (m, 2 H) 1.99 - 2.18 (m, 2 H) 2.43 (s, 3 H) 3.19 (d, J=12.49 Hz, 1 H) 3.65 - 3.82 (m, 2 H) 4.16 - 4.48 (m, 4 H) 6.85 (d, J=3.90 Hz, 1 H) 6.90 - 7.20 (m, 5 H) 7.29 - 7.44 (m, 2 H) 7.50 (d,

J=3.90 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=8.20 Hz, 2 H)

[0332] 피크 2 (시스): (2R,5R)-벤질 5-((2-클로로-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-(히드록시메틸) 피페리딘-1-카르복실레이트. LC/MS (M+H) 570.1. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 1.63 - 2.02 (m, 4 H) 2.42 (s, 3 H) 2.71 - 2.84 (m, 1 H) 3.61 - 3.81 (m, 3 H) 4.30 - 4.41 (m, 2 H) 5.08 - 5.23 (m, 2 H) 6.74 (d, J=3.90 Hz, 1 H) 7.26 - 7.44 (m, 7 H) 7.49 (br s, 1 H) 8.03 (d, J=8.20 Hz, 2 H)

[0333] 단계 7. (2R,5R)-벤질 5-((2-클로로-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-(히드록시메틸) 피페리딘-1-카르복실레이트 및 (2S,5S)-벤질 5-((2-클로로-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-(히드록시메틸) 피페리딘-1-카르복실레이트. 라세미 -시스-(2R,5R)-벤질 5-((2-클로로-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-(히드록시메틸) 피페리딘-1-카르복실레이트 (3.31 g)를 키랄 SFC-키랄 (룩스 셀룰로스-3(Lux Cellulose-3) 250 mm x 21.2 mm, 5 μm, CO₂/MeOH, 80 mL/분)로 분리하여 2개의 피크를 수득하였으며, 절대 입체화학을 임의적으로 할당하였다: pk1 (1.5 g) (2R,5R)-벤질 5-((2-클로로-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-(히드록시메틸) 피페리딘-1-카르복실레이트. OR a_[D]²⁰ = -0.10 (c = 0.5, MeOH). Pk2 (1.5 g) (2S,5S)-벤질 5-((2-클로로-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-(히드록시메틸) 피페리딘-1-카르복실레이트. OR a_[D]²⁰ = +0.12 (c = 0.5, MeOH).

[0334] 단계 8. ((2R,5R)-5-((2-클로로-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-2-일)메탄올. 파르 수소화 병에 (2R,5R)-벤질 5-((2-클로로-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-(히드록시메틸) 피페리딘-1-카르복실레이트 (EtOH 100 mL 중) 및 Pd(OH)₂ (1.2 g)를 첨가하였다. 반응물을 파르 진탕기 장치 상에서 20 psi H₂에서 4시간 동안 실온에서 진탕시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 셀라이트®의 패드를 통해 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하여 ((2R,5R)-5-((2-클로로-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-2-일)메탄올 (1.73 g, 91%)을 수득하였다. LC/MS (M+H) = 436.1. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 1.33 - 1.65 (m, 2 H) 1.84 (dd, J=13.07, 2.93 Hz, 1 H) 2.13 (d, J=12.10 Hz, 1 H) 2.46 (m, 3 H) 2.52 (t, J=11.32 Hz, 1 H) 2.66 - 2.80 (m, 1 H) 3.39 - 3.64 (m, 3 H) 4.21-4.26 (m, 1 H) 6.76 (d, J=3.90 Hz, 1 H) 7.33 - 7.44 (m, 2 H) 7.49 (d, J=3.90 Hz, 1 H) 8.02 (d, J=8.20 Hz, 2 H).

[0335] 단계 9. ((2R,5R)-5-((2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-2-일)메탄올. (2R,5R)-5-((2-클로로-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-2-일)메탄올 (1.1 g, 2.52 mmol)이 들어 있는 둥근 바닥 플라스크에 MeOH (10 mL) 및 K₂CO₃ (767 mg, 2.2 당량)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 물에 부었다. 수성 혼합물을 n-BuOH로 추출하였다. 유기 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (실리카, DCM/MeOH (10:1, MeOH:NH₄OH))에 의해 정제하여 목적 생성물 (610 mg, 86%)을 수득하였다. LC/MS (M+H) 282.1. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 1.19 - 1.67 (m, 2 H) 1.84 (dd, J=13.07, 2.93 Hz, 1 H) 2.18 (d, J=12.88 Hz, 1 H) 2.67 (dd, J=7.22, 4.10 Hz, 1 H) 3.40 - 3.61 (m, 3 H) 3.94 - 4.09 (m, 1 H) 4.26 (t, J=11.32 Hz, 1 H) 6.58 (d, J=3.51 Hz, 1 H) 6.95 - 7.06 (m, 1 H).

[0336] 단계 10. ((2R,5R)-5-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-2-일)메탄올. 에탄올 (20 mL) 중 (2R,5R)-5-((2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-2-일)메탄올 (202 mg, 0.72 mmol)이 들어 있는 둥근 바닥 플라스크에 10% Pd/C (100 mg) 및 포름산암모늄 (233 mg, 5 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 밤새 가열한 다음, 셀라이트®의 패드를 통해 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 ((2R,5R)-5-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-2-일)메탄올 (110 mg, 62%)을 수득하였다. LC/MS (M+H) 248.1. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 1.80 - 2.24 (m, 4 H) 3.35-3.39 (m, 2 H) 3.66 - 3.89 (m, 3 H) 4.49 (t, J=4.10 Hz, 1 H) 6.70 (d, J=3.51 Hz, 1 H) 7.15 (d, J=3.51 Hz, 1 H) 8.11 - 8.28 (m, 1 H).

[0337] 단계 11. 1-((2R,5R)-5-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. DCM/CHCl₃/CF₃CH₂OH (3:1:0.5 mL) 중 ((2R,5R)-5-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-2-일)메탄올 (172 mg, 0.69 mmol)의 용액에 TEA (0.19 mL, 2.0 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃로

냉각시켰다. 30분 후, 아크릴로일 클로라이드 (DCM 중, 1 mL)를 적가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 물/DCM에 붓고, 층을 분리하였다. 유기 층을 수집하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 제거하여 조 생성물 (224 mg)을 수득하였다. 조 생성물 (50 mg)의 부분을 RP-HPLC에 의해 정제하여 1-((2R,5R)-5-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (4.4 mg)을 수득하였다. LC/MS (M+H) 302.2. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 1.72 - 2.22 (m, 4 H) 2.81 - 2.99 (m, 1 H) 3.65 - 3.85 (m, 2 H) 3.88 - 4.17 (m, 2 H) 4.25 - 4.45 (m, 1 H) 5.80 (d, J=12.10 Hz, 1 H) 6.26 (d, J=16.78 Hz, 1 H) 6.80 - 6.99 (m, 2 H) 7.39 (br s, 1 H) 8.21 - 8.40 (m, 1 H).

[0338] 실시예 8: 1-((3aS,7aS)-1-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H)-일)프로프-2-엔-1-온.

[0339] 단계 1. tert-부틸 1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르복실레이트. CH₃CN (2L) 중 1H-피롤로[2,3-c]피리딘 (250 g, 2.12 mol)의 용액에 K₂CO₃ (584 g, 4.23 mol) 및 DMAP (12.9 g, 0.11 mol)를 첨가하였다. 10분 후, (Boc)₂O (508.7 g, 2.33 mol)를 40분의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 첨가한 후, 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트, 1:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 증발 건조시킨 다음, EtOAc (4 L)와 물 (2 L) 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수 (1 L)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 tert-부틸 1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르복실레이트 (830 g, 90%)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.3 (bs, 1 H) 8.32 (d, 1 H), 7.65 (bs, 1 H), 7.41-7.39 (m, 1 H), 6.50 (d, 1 H), 1.62 (s, 9 H).

[0340] 단계 2. (3aS,7aR)-tert-부틸 옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르복실레이트. 건조 수소화 병에, PtO₂ (13 g)를 Ar 분위기 하에 첨가하였다. EtOH (3 L) 중 tert-부틸 1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르복실레이트 (135 g, 0.62 mol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 80°C에서 50 psi H₂로 48시간 동안 수소화시켰다. TLC (석유 에테르/EtOAc, 1:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 (3aS,7aR)-tert-부틸 옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르복실레이트 (810 g, 96.4%)를 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 1.27 - 1.43 (m, 9 H) 1.49 - 1.95 (m, 4 H) 2.18 - 2.48 (m, 2 H) 2.53 - 2.77 (m, 2 H) 3.09 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 3.19 - 3.42 (m, 2 H) 3.62 (br s, 1 H).

[0341] 단계 3. (3aR,7aR)-벤질 헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H)-카르복실레이트. 0°C에서 DCM (2L) 중 (3aS,7aR)-tert-부틸 옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르복실레이트 (200 g, 0.885 mol) 및 DIPEA (251 g, 1.95 mol)의 교반 용액에 Cbz-Cl (181 g, 1.06 mol)을 45분의 기간에 걸쳐 적가하였다. 첨가한 후, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. TLC (DCM/MeOH, 10:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 증발 건조시킨 다음, EtOAc (8L)와 물 (3 L) 사이에 분배하고; 유기 층을 물 (3 L) 및 염수 (3 L)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 (3aR,7aR)-tert-부틸 옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르복실레이트 (1147 g, 90%)를 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.15 - 1.48 (m, 9 H) 1.51 - 1.65 (m, 1 H) 1.68 - 1.90 (m, 2 H) 2.32 (br s, 1 H) 2.72 (t, J=11.04 Hz, 1 H) 2.97 (br s, 1 H) 3.13 - 3.56 (m, 3 H) 3.73 (s, 2 H) 3.85 - 4.28 (m, 1 H) 4.91 - 5.14 (m, 2 H) 7.12 - 7.38 (m, 5 H).

[0342] 단계 4, 5 및 6. (3aR,7aR)-벤질 헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H)-카르복실레이트 및 (3aS,7aS)-벤질 헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H)-카르복실레이트. DCM (600 mL) 중 (3aS,7aR)-tert-부틸 옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르복실레이트 (280 g, 0.68 mol)의 0°C 교반 용액에 디옥산 중 4M HCl (2.5 L)을 1시간의 기간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르/EtOAc, 2:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 증발 건조시킨 다음, MTBE (6L)와 물 H₂O (4 L) 사이에 분배한 다음, 수성 상을 pH 9~10으로 염기성화시키고, DCM (3 L*4)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축시켜 rac-(3aR,7aR)-벤질 헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H)-카르복실레이트 (687 g, 85%)를 수득하였으며, 이를 SFC로 분리하여 (3aS,7aS)-벤질 헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H)-카르복실레이트 (280 g, 42.2%) 및 (3aR,7aR)-벤질 헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H)-카르복실레이트 (270, 39.3%)를 황색 오일로서 수득하였다. (피크 1은 (3aR,7aR)-벤질 헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-

6(2H)-카르복실레이트임, RT = 9.81; 피크 2는 (3aS,7aS)-벤질 헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H)-카르복실레이트임, RT = 10.63). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.28 - 1.63 (m, 3 H) 1.68 - 1.90 (m, 2 H) 1.97 - 2.09 (m, 1 H) 2.71 - 3.19 (m, 4 H) 3.26 - 3.43 (m, 1 H) 3.55 - 3.77 (m, 2 H) 5.02 (br s, 2 H) 7.10 - 7.35 (m, 5 H). 분리 조건: 기기: SFC 350; 칼럼: AS 250mmx50mm, 10 μm; 이동상: A: 초임계 CO₂, B: EtOH (0.05%DEA), A:B =65:35 at 240ml/분; 칼럼 온도: 38℃; 노즐 압력: 100Bar; 노즐 온도: 60℃; 증발기 온도: 20℃; 트리머 온도: 25℃; 파장: 220nm.

[0343]

단계 7. (3aS,7aS)-벤질 1-(2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H)-카르복실레이트. n-BuOH (1L) 중 (3aS,7aS)-벤질 헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H)-카르복실레이트, 피크 2(135 g, 0.52 mol), DIPEA (268 g, 2.1 mol) 및 2,4-디클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (88.7 g, 0.47 mol)의 혼합물을 3시간 동안 80℃로 가열하고, TLC (석유 에테르/에테르, 2:1)는 2,4-디클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 오일 펌프로 45℃에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 DCM (2L)과 물 (1.5 L) 사이에 분배하고; 유기 층을 물 (1 L) 및 염수 (1 L)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 (3aS,7aS)-벤질 1-(2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H)-카르복실레이트 (310 g, 80%)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.58 - 2.35 (m, 5 H) 2.90 - 3.28 (m, 2 H) 3.58 - 4.07 (m, 3 H) 4.35 (br s, 2 H) 5.16 (br s, 2 H) 6.46 - 6.85 (m, 1 H) 7.12 - 7.57 (m, 6 H) 11.87 (br s, 1 H).

[0344]

단계 8. 4-((3aR,7aS)-옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘. 건조 파르 수소화 병에, Pd/C (12 g)를 Ar 분위기 하에 첨가하였다. 이어서, EtOH (1.2 L) 중 (3aS,7aS)-벤질 1-(2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H)-카르복실레이트 (62 g, 0.15 mol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50 psi의 H₂ 하에 65℃에서 48시간 동안 수소화시키고, TLC (석유 에테르/EtOAc, 1:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었고; 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 따뜻한 MeOH 및 물 (v/v 1:1, 500 mLx2)로 세척하고; 합한 여과물을 증발시켜 4-((3aR,7aS)-옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (190 g, 90%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0345]

단계 9. 1-((3aS,7aS)-1-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H)-일)프로프-2-엔-1-온. 0℃에서 H₂O (1.5 L) 중 수성 NaHCO₃ (150 g, 1.79 mol) 중 4-((3aR,7aS)-옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (150 g, 0.54 mol)의 용액에 MeCN (150 mL) 중 아크릴로일 클로라이드 (53.3 g, 0.59 mol)의 용액을 조심스럽게 적가하였다. 첨가한 후, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. TLC (DCM/MeOH, 5:1)는 4-((3aR,7aS)-옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 DCM (500 mL*4)으로 추출하고, 합한 유기 층을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-((3aS,7aS)-1-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H)-일)프로프-2-엔-1-온 (130 g, 81%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.58 (s, 1H) 8.09-8.07 (d, J=9.2Hz, 1H) 7.115(s, 1H), 6.82-6.78 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.05-6.01 (m, 1H), 5.69-5.85 (m, 1H), 4.69-4.68 (m, 0.5H), 4.27 (s, 1H), 3.90-3.74 (m, 3H), 3.13-3.24 (m, 2H), 2.74-2.71 (m, 0.5H), 2.19-1.74 (m, 4.5 H).

[0346]

실시예 9: 1-((2S,5R)-5-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-에틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. 라세미 5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-에틸피페리딘-1-카르복실레이트를 메틸 중간체와 유사한 과정을 사용하여 제조하였다. 라세미 중간체는 메틸 중간체의 경우와 같이 주요 성분으로서 시스-이성질체를 함유하였다. 라세미 혼합물을 키랄 SFC에 의해 4종의 광학적으로 순수한 이성질체로 분리하고, 2종의 시스-이성질체를 피크 3 및 4로서 수득하였다. SFC 정제용 분리 조건: 칼럼: 키랄셀 OJ-H 30x250mm; 이동상: 95/5 CO₂/메탄올; 유량: 120mL/분; 파장: 210nm; SFC 분석 조건: 칼럼: 키랄셀 OJ-H 4.6x25mm; 이동상: 5-60% CO₂/메탄올; 유량: 3mL/분; 파장: 210nm.

[0347]

다른 유사체와 유사한 프로토콜에 따른 거울상이성질체적으로 순수한 벤질 5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-에틸피페리딘-1-카르복실레이트를 사용한 최종 유사체의 제조 (참조: 실시예 5). 따라서 1-((2S,5R)-5-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-에틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온을 라세미 5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-에틸피페리딘-1-카르복실레이트의 피크 3의 키랄 분리로부터 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆)

δ 11.51 (br s, 1H), 8.11 (d, J=13.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, J=6.6, 21.4 Hz, 1H), 7.08 (br s, 1H), 6.9 - 6.7 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.10 (d, J=16.8 Hz, 1H), 5.7 - 5.6 (m, 1H), 4.57 (br s, 1H), 4.07 (m, 2H), 2.90 (t, J=12.1 Hz, 1H), 1.92 - 1.5 (m, 6H), 0.81 (m, 3H). LCMS (산, 3분 실행): RT 0.76분. LC/MS (M+H) = 300.25.

[0348] 실시예 10: 1-((3R,5R)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온

[0349] 단계 1. N-((3R,5R)-1-벤질-5-플루오로피페리딘-3-일)-2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민. n-BuOH (35 mL) 중 (3R,5R)-1-벤질-5-플루오로피페리딘-3-아민 (문헌 [Eur. J. Org. Chem. 2012, 10, 2023 and Org. Lett. 2011, 13, 4442]에 기재된 바와 같이 제조함) (500 mg, 2.4 mmol), DIPEA (1.55 g, 12 mmol) 및 2,4-디클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (495 mg, 2.64 mmol)의 혼합물을 130-140°C로 밤새 가열하였다. LC-MS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. TLC (PE/EtOAc, 1:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었고 목적 생성물이 형성되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 45°C에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 물 (20 mL)로 처리하고, EtOAc (30 mLx2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-((3R,5R)-1-벤질-5-플루오로피페리딘-3-일)-2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (760 mg, 88.0%)을 오일로서 수득하였다. LC/MS (M+H) 360.2.

[0350] 단계 2. N-((3R,5R)-5-플루오로피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민. 건조 파르 수소화 병에, 10% 건조 Pd/C (160 mg)를 Ar 분위기 하에 첨가한 다음, MeOH (30 mL) 및 THF (6 mL) 중 N-((3R,5R)-1-벤질-5-플루오로피페리딘-3-일)-2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (940 mg, 2.61 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50 psi의 H₂ 하에 35°C에서 72시간 동안 수소화시켰다. LC-MS는 대부분의 출발 물질이 완전히 소모되었고 목적 생성물이 형성되었음을 나타내었다. 반응 용액을 셀라이트®의 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 MeOH로 3회 세척하였다. 합한 여과물을 농축시켜 N-((3R,5R)-5-플루오로피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (600 mg, 97.5%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.61 (br s, 1H), 9.50 (br s, 1H), 8.22 - 8.11 (m, 1H), 7.60 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.03 (m, 1H), 6.61 (d, J=1.8 Hz, 1H), 5.32 - 5.13 (m, 1H), 4.80 - 4.64 (m, 1H), 3.32 - 3.24 (m, 1H), 3.22 - 3.12 (m, 1H), 2.84 (t, J=11.5 Hz, 1H), 2.32 (br s, 1H), 2.05 - 1.85 (m, 1H), 1.37 - 0.82 (m, 1H).

[0351] 단계 3. 1-((3R,5R)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온.

[0352] 0°C에서 THF (12 mL) 및 수성 NaHCO₃ 용액 (12 mL) 중 N-((3R,5R)-5-플루오로피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (200 mg, 0.85 mmol)의 교반 용액에 아크릴-Cl (85 mg, 0.93 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. TLC (DCM/MeOH, 10:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 H₂O (20 mL)로 희석시키고, EtOAc (30 mLx2)로 추출하고; 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 추가로 실리카 겔 (MeOH: DCM, 0-8%) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-((3R,5R)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (130 mg, 53.0%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.55 (br s, 1H), 8.13 (d, J=18.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.27 (m, 1H), 7.10 (br s, 1H), 6.80 (dd, J=10.5, 16.8 Hz, 1H), 6.55 (br s, 1H), 6.13 (dd, J=2.3, 16.6 Hz, 1H), 5.70 (d, J=10.3 Hz, 1H), 5.17 - 4.91 (m, 1H), 4.71 - 4.18 (m, 3H), 3.40 (d, J=15.1 Hz, 0.5H), 3.19 - 2.98 (m, 1H), 2.61 (t, J=11.5 Hz, 0.5H), 2.29 (d, J=6.0 Hz, 1H), 2.05 - 1.74 (m, 1H).

[0353] 실시예 11: 1-((3R,4S)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온

[0354] 단계 1. rac-(3R,4S)-tert-부틸 3-((2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-메틸피페리딘-1-카르복실레이트. n-BuOH (15 mL) 중 rac-(3R,4S)-tert-부틸 3-아미노-4-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (W02011029046에 기재된 바와 같이 제조함) (500 mg, 2.333 mmol) 및 2,4-디클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (483 mg, 2.566 mmol, 1.1 당량)의 용액에 DIPEA (903 mg, 6.999 mmol, 3.0 당량)를 실온에서 첨가하고, 140°C로 밤새 가열하였다. LCMS가 반응이 완결되었음을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 진공 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 EtOAc (50 mL) 중에 용해시키고, 물 (50 mL)로 희석시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (50

mLx1)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc/PE = 8% ~ 50%)에 의해 정제하여 rac-(3R,4S)-tert-부틸 3-((2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (rac-트랜스, 563 mg, 66%)를 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 11.92 (br s, 1H), 7.14 (br s, 1H), 6.46 (br s, 1H), 4.40 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.08-3.65 (m, 2H), 2.98 - 2.63 (m, 2H), 1.90 - 1.60 (m, 3H), 1.52-1.38 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.11 - 1.05 (m, 3H).

[0355] 단계 2. Rac-(3R,4S)-tert-부틸 3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-메틸피페리딘-1-카르복실레이트. 건조 파르 수소화 병에, 건조 Pd/C (100 mg)를 N_2 분위기 하에 첨가하였다. MeOH /THF (30 mL/10 mL) 중 rac-(3R,4S)-tert-부틸 3-((2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (560 mg, 1.531 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50 psi의 H_2 하에 40°C로 2일 동안 가열하였다. LCMS가 반응이 완결되었음을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH로 세척하였다. 합한 여과물을 증발시켜 rac-(3R,4S)-tert-부틸 3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (520 mg, 93%)를 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) = 332.2.

[0356] 단계 3. Rac-N-((3R,4S)-4-메틸피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민. 0°C에서 DCM (15 mL) 중 rac-(3R,4S)-tert-부틸 3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (520 mg, 1.531 mmol)의 용액에 4.0 M HCl/ 디옥산 (15 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 3시간 동안 교반하였다. LCMS가 반응이 완결되었음을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 농축시켜 rac-N-((3R,4S)-4-메틸피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (410 mg, 100%)을 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) = 232.2.

[0357] 단계 4. rac-1-((3R,4S)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온.

[0358] 0°C에서 THF (20 mL) 및 포화 NaHCO_3 (15 mL) 중 rac-N-((3R,4S)-4-메틸피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (410 mg, 1.530 mmol)의 용액에 아크릴로일 클로라이드 (152 mg, 1.683 mmol, 1.1 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. TLC (EtOAc/MeOH, 10:1)가 반응이 완결되었음을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석시키고, EtOAc (50 mLx2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (MeOH/EtOAc, 2%~10%)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 rac-1-((3R,4S)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (150 mg, 34%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.53 (br s, 1H), 8.08 (d, J=15.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 1H), 7.08 (br s, 1H), 6.81 (dt, J=10.5, 17.3 Hz, 1H), 6.59 (br s, 1H), 6.12 (d, J=14.8 Hz, 1H), 5.69 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.65 - 4.39 (m, 1H), 4.27 - 4.04 (m, 1H), 3.94 - 3.71 (m, 1H), 3.08 - 2.96 (m, 0.5H), 2.89 - 2.77 (m, 0.5H), 2.71 - 2.60 (m, 0.5H), 2.46 - 2.28 (m, 0.5H), 1.82 (d, J=12.3 Hz, 2H), 1.29 - 1.12 (m, 1H), 0.94 (dd, J=6.0, 12.3 Hz, 3H). LCMS (M+H) = 286.1.

[0359] 단계 5. 1-((3R,4S)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (pk 1) 및 1-((3S,4R)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (pk 2). rac-1-((3R,4S)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (120 mg)을 키랄 SFC (키랄 팩-AD (250 x 30 mm, 5 μm), CO_2 중 30% EtOH (H_2O 중 0.05% NH_3))에 의해 분리하여 거울상이 성질체의 쌍 (피크 1, 47.8 mg) 및 (피크 2, 48.2 mg)을 백색 고체로서 수득하였고, 절대 입체화학을 임의적으로 할당하였다.

[0360] 피크 1 데이터: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.53 (br s, 1H), 8.08 (d, J=15.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 1H), 7.08 (br s, 1H), 6.81 (dt, J=10.5, 17.3 Hz, 1H), 6.59 (br s, 1H), 6.12 (d, J=14.8 Hz, 1H), 5.69 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.65 - 4.39 (m, 1H), 4.27 - 4.04 (m, 1H), 3.94 - 3.71 (m, 1H), 3.08 - 2.96 (m, 0.5H), 2.89 - 2.77 (m, 0.5H), 2.71 - 2.60 (m, 0.5H), 2.46 - 2.28 (m, 0.5H), 1.82 (d, J=12.3 Hz, 2H), 1.29 - 1.12 (m, 1H), 0.94 (dd, J=6.0, 12.3 Hz, 3H). LCMS (M+H) = 285.9. 피크 2 데이터: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.53 (br s, 1H), 8.08 (d, J=15.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 1H), 7.08 (br s, 1H),

6.81 (dt, J=10.5, 17.3 Hz, 1H), 6.59 (br s, 1H), 6.12 (d, J=14.8 Hz, 1H), 5.69 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.65 - 4.39 (m, 1H), 4.27 - 4.04 (m, 1H), 3.94 - 3.71 (m, 1H), 3.08 - 2.96 (m, 0.5H), 2.89 - 2.77 (m, 0.5H), 2.71 - 2.60 (m, 0.5H), 2.46 - 2.28 (m, 0.5H), 1.82 (d, J=12.3 Hz, 2H), 1.29 - 1.12 (m, 1H), 0.94 (dd, J=6.0, 12.3 Hz, 3H). LCMS (M+H) = 285.9.

[0361] 실시예 12: (R)-1-(3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온

[0362] 단계 1. (R)-tert-부틸 3-((7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트. n-부탄올 (100 mL) 중 4-클로로-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (8.73 g, 28.4 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (6.0 mL, 1.2 당량) 및 (R)-3-아미노 피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (6.82 g, 1.2 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 밤새 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (100-200 메쉬 실리카, DCM 중 0-3% MeOH)에 의해 정제하여 (R)-tert-부틸 3-((7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (5.6 g, 42%)를 수득하였다. LC/MS (M+H) = 472.2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.09 - 1.30 (m, 4 H) 1.33 (br s, 9 H) 1.49 - 1.94 (m, 2 H) 2.34 (s, 3 H) 3.37 (br s, 2 H) 3.67 (d, J=12.88 Hz, 1 H) 4.09 - 4.21 (m, 1 H) 6.39 (d, J=4.10 Hz, 1 H) 7.10 - 7.29 (m, 2 H) 7.42 (d, J=4.10 Hz, 1 H) 7.92 - 8.07 (m, 2 H) 8.39 (s, 1 H).

[0363] 단계 2. (R)-tert-부틸 3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트. MeOH (96 mL), THF (96 mL) 및 물 (96mL) 중 (R)-tert-부틸 3-((7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (29.4g, 62mmol)의 교반 용액에 LiOH·H₂O (2.99g, 125 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 유기 용매를 진공 하에 증발시켰다. 수성 혼합물을 약간 산성으로 만든 다음, 에틸 아세테이트 (4 x 150 mL)로 추출하였다. 유기 분획을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (100-200 메쉬 실리카, DCM 중 0-2% MeOH)에 의해 정제하여 (R)-tert-부틸 3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 8.5g (70%)을 회백색 고체로서 수득하였다. LC/MS(M+H) 318.2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (br s, 9 H) 1.58 - 1.87 (m, 3 H) 2.04 (dd, J=8.39, 4.10 Hz, 1 H) 3.35 - 3.56 (m, 2 H) 3.75 - 3.91 (m, 2 H) 4.22 - 4.38 (m, 1 H) 5.18 (br s, 1 H) 6.33 - 6.47 (m, 1 H) 7.11 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 10.19 (br s, 1 H).

[0364] 단계 3. (R)-N-(피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민. 디옥산 (40 mL) 중 (R)-tert-부틸 3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트의 교반 용액에 디옥산 중 4M HCl (60 mL)을 적가하였다. 반응물을 ~1시간 동안 교반한 다음, 디에틸 에테르로 희석시켜 고체를 형성하였으며, 이를 여과하고, 수집하였다. 고체를 고진공 하에 건조시켜 (R)-N-(피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 HCl 염 (4.6 g, 92%)을 수득하였다. LC/MS (M+H) = 218.2. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 1.70 - 2.31 (m, 4 H) 2.94 - 3.18 (m, 2 H) 3.32 - 3.45 (m, 1 H) 3.64 (dd, J=12.68, 4.10 Hz, 1 H) 4.31 - 4.47 (m, 1 H) 6.78 (d, J=3.51 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=3.90 Hz, 1 H) 8.24 - 8.35 (m, 1 H).

[0365] 단계 4. (R)-1-(3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. (R)-N-(피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 HCl 염 (1.0 g, 3.44 mmol)이 들어 있는 둥근 바닥 플라스크에 DCM (30 mL), EtOH (3 mL) 및 TEA (2.11 mL, 4.4 당량)를 첨가하였다. 30분 후, DCM 20 ml 중 아크릴로일 클로라이드를 적가하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물에 붓고, 층을 분리하였다. 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 제거하여 조 생성물 (~900 mg)을 수득하였다. 물질을 크로마토그래피 (실리카, DCM/MeOH)에 의해 정제하여 (R)-1-(3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (310 mg, 33%)을 수득하였다. LC/MS (M+H) = 272.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.40 - 2.12 (m, 3 H) 2.61 - 2.76 (m, 1 H) 2.89 - 3.18 (m, 2 H) 3.92 - 4.22 (m, 2 H) 4.55 (d, J=12.10 Hz, 1 H) 5.47 - 5.75 (m, 1 H) 5.97 - 6.20 (m, 1 H) 6.60 (br s, 1 H) 6.65 - 6.90 (m, 1 H) 7.00 - 7.13 (m, 1 H) 7.25 (d, J=6.63 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=14.44 Hz, 1 H) 11.50 (br s, 1 H).

[0366] 실시예 13: 1-((2S,5R)-5-((5-(2-메톡시에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온

[0367] 단계 1. (+)-(2S,5R)-벤질 5-아미노-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 및 (-)-(2R,5S)-벤질 5-아미노-2-메틸

피페리딘-1-카르복실레이트. 라세미 (2S,5R)-벤질 5-아미노-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 5, 단계 5, 10 g)를 키랄 SFC (셀룰로스-2; CO₂/MeOH-0.2% NH₃/EtOH)에 의해 정제하여 pk 1: (2R,5S)-벤질 5-아미노-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트를 수득하였다, [a]_D20 = -7.09 (c = 1.1, MeOH). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (br s, 3H), 7.24 - 7.49 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.16 (d, J=8.28Hz, 1H), 3.00 (br s, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.11 (d, J=7.03Hz, 3H). pk2: (2S,5R)-벤질 5-아미노-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트, [a]_D20 = +7.09 (c = 1.1, MeOH). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (br s, 3H), 7.24 - 7.49 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.16 (d, J=8.28Hz, 1H), 3.00 (br s, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.11 (d, J=7.03Hz, 3H).

[0368] 단계 2. (2S,5R)-벤질 5-((5-(2-메톡시에틸)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트. n-BuOH 중 4-클로로-5-(2-메톡시에틸)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘, (+)-(2S,5R)-벤질 5-아미노-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 및 휘니그 염기의 혼합물을 합하고, 90℃로 밤새 가열하였다. 혼합물을 열로부터 꺼내고, 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬(CombiFlash)® (24g 골드 칼럼, 헥산 중 0에서 50% EA)에 의해 정제하여 (2S,5R)-벤질 5-((5-(2-메톡시에틸)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 264 mg을 수득하였다. LC/MS (M+H) 578.5.

[0369] 단계 3. 5-(2-메톡시에틸)-N-((3R,6S)-6-메틸피페리딘-3-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민. 파르 반응기 병에 (2S,5R)-벤질 5-((5-(2-메톡시에틸)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (EtOH 10 mL 중) 및 Pd(OH)₂ (126 mg)를 첨가하였다. 반응물을 25 psi H₂에서 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하고, 용매를 제거하여 190 mg 5-(2-메톡시에틸)-N-((3R,6S)-6-메틸피페리딘-3-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민을 백색 발포체로서 수득하였다. LC/MS (M+H): 444.4.

[0370] 단계 4. 1-((2S,5R)-5-((5-(2-메톡시에틸)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. 5-(2-메톡시에틸)-N-((3R,6S)-6-메틸피페리딘-3-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 클로로포름(5 mL)의 용액에 휘니그 염기를 첨가하였다. 용액을 0℃로 냉각시키고, 아크틸로일 클로라이드를 첨가하였다. 30분 후, LC/MS에 의해 반응이 완결된 것으로 결정되었고, NaHCO₃을 첨가하였다. 반응물을 30분 동안 교반하였다. 유기 층을 분리하고, 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬® (헥산 중 20에서 100 EA)에 의해 정제하여 210 mg 1-((2S,5R)-5-((5-(2-메톡시에틸)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온을 수득하였다. LC/MS (M+H): 498.4.

[0371] 단계 5. 1-((2S,5R)-5-((5-(2-메톡시에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. 1-((2S,5R)-5-((5-(2-메톡시에틸)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (200 mg)을 THF 3 mL 중에 용해시켰다. TBAF의 용액 (THF 중 1 M, 0.804 mL, 2 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃로 가열하고, 밤새 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 10mL로 희석시켰다. 용액을 NH₄Cl (10%), 염수로 세척하고, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬® (12g 골드 칼럼, DCM 중 0에서 10% MeOH)에 의해 정제하여 1-((2S,5R)-5-((5-(2-메톡시에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 100 mg을 수득하였다. LC/MS (M+H) = 344.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 (s, 1H), 7.18 (br s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.82-6.77 (m, 1H), 6.10-6.07 (m, 1H) 5.68-5.66 (m, 1H) 3.61-3.57 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.05-3.00 (m, 2H), 2.49-2.48 (m, 3H), 1.87-1.56 (m, 5H), 1.22-1.18 (m, 3H).

[0372] 실시예 14: 1-((3R,5S)-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (키랄 및 rac-시스)

[0373] 단계 1: tert-부틸 (5-메틸피리딘-3-일)카르바메이트. THF (360 mL) 중 5-메틸피리딘-3-아민 (20 g, 185 mmol) 및 (Boc)₂O (44.4 g, 203.5 mmol)의 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. TLC (PE/ EtOAc, 1:1)는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 농축시키고, MTBE로 연화처리하여 tert-부틸 (5-메틸피리딘-3-일)카르바메이트 (26.4 g, 69%)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.21 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.15 - 8.10 (m, 1H), 7.88 (br s, 1H), 6.66 (br s, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.53 (s, 9H),

- [0374] 단계 2. rac-시스/트랜스-tert-부틸 (5-메틸피페리딘-3-일)카르바메이트. 건조 수소화 병에, PtO₂ (3.0 g)를 N₂ 분위기 하에 첨가하였다. CH₃COOH (300 mL) 중 화합물 2 (26.4 g, 127 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 55 psi의 H₂ 하에 50℃로 5일 동안 가열하였다. ¹H NMR는 대부분의 출발 물질이 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH로 세척하였다. 합한 여과물을 고진공 하에 증발시켜 rac-시스/트랜스-tert-부틸 (5-메틸피페리딘-3-일)카르바메이트 (27.3 g, 100%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC/MS (M+H) 214.2
- [0375] 단계 3. rac-시스/트랜스-벤질 3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-5-메틸피페리딘-1-카르복실레이트. THF (200 mL) 및 H₂O (100 mL) 중 rac-시스/트랜스-tert-부틸 (5-메틸피페리딘-3-일)카르바메이트 (27.3 g, 127 mmol)의 용액에 NaHCO₃ (40.53 g, 482 mmol, 3.8 당량)를 실온에서 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. CbzCl (26 g, 152 mmol, 1.2 당량)을 적가하고, 실온에서 8시간 동안 교반하였다. TLC (PE/EtOAc, 2:1)는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 EtOAc (200 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc, 8:1 ~ 4:1)에 의해 정제하여 rac-시스/트랜스 - 벤질 3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-5-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (20 g, 45%, 약간의 벤질 알콜을 함유함)를 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) 348.2.
- [0376] 단계 4. rac-시스/트랜스-벤질 3-아미노-5-메틸피페리딘-1-카르복실레이트. DCM (40 mL) 중 rac-시스/트랜스 - 벤질 3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-5-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (20 g, 57.4 mmol)의 용액에 HCl (g)/디옥산 (50 mL, 4M)을 실온에서 적가하고, 실온에서 6시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 농축시키고, 여과한 다음, MTBE로 연화처리하여 rac-시스/트랜스-벤질 3-아미노-5-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (5.8 g, 43%, 0.817 mol HCl)를 회색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.43 - 7.27 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 4.50 - 4.39 (m, 1H), 4.12 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.04 - 3.90 (m, 1H), 3.74 - 3.43 (m, 1H), 3.23 - 3.10 (m, 1H), 2.82 - 2.59 (m, 1H), 2.40 (s, 1H), 2.26 - 2.05 (m, 1H), 1.92 (d, J=11.3 Hz, 1H), 1.78 - 1.58 (m, 1H), 1.30 (s, 1H), 1.25 - 1.05 (m, 2H), 1.01 - 0.93 (m, 3H). LCMS (M+H) = 248.9.
- [0377] 단계 5. rac-시스-(3R,5S)-벤질 3-((2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 및 rac-트랜스-(3R,5R)-벤질 3-((2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸피페리딘-1-카르복실레이트. 실온에서 n-BuOH (70 mL) 중 rac-시스/트랜스 - 벤질 3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-5-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (W0201102904에 기재된 바와 같이 제조함) (4 g, 14.046 mmol) 및 2,4-디클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (2.9 g, 15.451 mmol, 1.1 당량)의 혼합물에 DIPEA (7.248 g, 56.184 mmol, 4.0 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 140℃로 30시간 동안 가열하였다. LCMS가 반응이 완결되었음을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 진공 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 EtOAc (150 mL) 중에 용해시키고, 물 (150 mL)로 희석시키고, 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (150 mLx2)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc, 6:1에서 2:1)에 의해 정제하여 rac-시스-(3R,5S)-벤질 3-((2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (rac-시스, TLC 플레이트 상의 스팟 2-높은 극성, 1.934 g, 34%) 및 rac-트랜스-(3R,5R)-벤질 3-((2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (rac-트랜스, TLC 플레이트 상의 스팟 1-낮은 극성, 559 mg, 10%)를 황색 고체로서 수득하였다. Pk2: rac-시스-(3R,5S)-벤질 3-((2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (rac-시스): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.70 (br s, 1H), 7.70 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.24 (m, 5H), 7.09 (br s, 1H), 6.58 (br s, 1H), 5.21 - 5.01 (m, 2H), 4.33 (br s, 1H), 4.07 - 3.96 (m, 2H), 3.17 (d, J=5.3 Hz, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.33 (br s, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 1H), 1.67 (br s, 1H), 1.29 - 1.13 (m, 1H), 0.91 (d, J=6.5 Hz, 3H).
- [0378] Pk1: rac-트랜스-(3R,5R)-벤질 3-((2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (rac-트랜스): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.69 (br s, 1H), 7.63 - 6.59 (m, 8H), 5.05 (d, J=16.8 Hz, 1H), 4.87 (br s, 1H), 4.35 - 3.95 (m, 2H), 3.86 - 3.51 (m, 2H), 3.11 - 2.64 (m, 1H), 2.19 (br s, 1H), 1.90 - 1.72 (m, 2H), 1.56 (br s, 1H), 0.91 (d, J=6.5 Hz, 3H),

[0379] 단계 6. *rac*-시스-N-((3R,5S)-5-메틸피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민

[0380] 건조 파르 수소화 병에, 건조 Pd/C (500 mg)를 N₂ 분위기 하에 첨가하였다. 이어서, CH₃OH/THF (60 mL/20 mL) 중 *rac*-시스-(3R,5S)-벤질 3-((2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (*rac*-시스, 1.934 g, 4.835 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50 psi의 H₂ 하에 40℃로 3일 동안 가열하였다. LCMS가 반응이 완결되었음을 나타내었고 Cl 원자를 제거한 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH로 세척하였다. 합한 여과물을 증발시켜 *rac*-시스-N-((3R,5S)-5-메틸피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (*rac*-시스, 1.4 g, 100%)을 분홍색 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) = 231.2.

[0381] 단계 7. *rac*-시스-1-((3R,5S)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. THF (20 mL) 중 *rac*-시스-N-((3R,5S)-5-메틸피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (400 mg, 1.494 mmol)의 용액에 포화 수성NaHCO₃ (15 mL)을 첨가하고 0℃에서 아크릴로일 클로라이드 (149 mg, 1.643 mmol, 1.1 당량)를 천천히 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC (EtOAc/ MeOH, 10:1)가 반응이 완결되었음을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 물 (80 mL)로 희석시키고, EtOAc (80 mLx2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc/ MeOH, 10:1)에 의해 정제하여 *rac*-시스-1-((3R,5S)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (300 mg, 71%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.52 (br s, 1H), 8.10 (d, J=14.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.22 (m, 1H), 7.07 (br s, 1H), 6.94 - 6.78 (m, 1H), 6.56 (br s, 1H), 6.12 (dd, J=8.9, 16.2 Hz, 1H), 5.69 (t, J=10.4 Hz, 1H), 4.71 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.47 - 4.29 (m, 1H), 4.03 (d, J=11.0 Hz, 2H), 2.73 (t, J=11.5 Hz, 1H), 2.58 (t, J=12.3 Hz, 1H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.19 (t, J=11.5 Hz, 1H), 2.05 (d, J=11.8 Hz, 1H), 1.36 - 1.17 (m, 1H), 0.97 - 0.89 (m, 3H). LCMS (M+H) 285.9.

[0382] 단계 8. 1-((3R,5S)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 및 1-((3S,5R)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. *rac*-시스-1-((3R,5S)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온을 키랄 SFC (AD, 250 mm x 30 mm, 20 μm, 35% MeOH/NH₄OH, 80 ml/분)로 분리하여 1-((3R,5S)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (pk1) 및 1-((3S,5R)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (pk 2)을 수득하였다.

[0383] 피크 1: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (br s, 1H), 8.10 (d, J=14.3 Hz, 1H), 7.42 - 7.23 (m, 1H), 7.08 (br s, 1H), 6.86 (td, J=11.4, 16.4 Hz, 1H), 6.57 (br s, 1H), 6.18 - 6.06 (m, 1H), 5.70 (t, J=10.2 Hz, 1H), 4.71 (d, J=9.8 Hz, 1H), 4.48 - 4.30 (m, 1H), 4.03 (d, J=11.8 Hz, 1H), 2.79 - 2.54 (m, 1H), 2.42 - 2.14 (m, 1H), 2.06 (d, J=12.5 Hz, 1H), 1.63 (br s, 1H), 1.39 - 1.17 (m, 1H), 0.99 - 0.87 (m, 3H). LCMS (M+H) = 285.9. 피크 2: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (br s, 1H), 8.10 (d, J=14.6 Hz, 1H), 7.38 - 7.23 (m, 1H), 7.08 (br s, 1H), 6.94 - 6.79 (m, 1H), 6.56 (br s, 1H), 6.12 (dd, J=7.8, 16.8 Hz, 1H), 5.75 - 5.64 (m, 1H), 4.71 (d, J=11.8 Hz, 1H), 4.49 - 4.30 (m, 1H), 4.03 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.81 - 2.54 (m, 1H), 2.42 - 2.15 (m, 1H), 2.06 (d, J=12.3 Hz, 1H), 1.62 (br s, 1H), 1.38 - 1.18 (m, 1H), 0.99 - 0.88 (m, 3H). LCMS (M+H) 285.9.

[0384] 실시예 15: 1-((3R,5S)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온.

[0385] 단계 1. (2S,4R)-메틸 1-벤질-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실레이트. DCM (300 mL) 중 (2S,4R)-메틸 4-히드록시피롤리딘-2-카르복실레이트 (35 g, 193 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 Et₃N (78 g, 772 mmol, 4 당량) 및 BnBr (39.5 g, 231 mmol, 1.2 당량)을 0℃에서 차례로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. TLC (DCM/MeOH, 10:1)가 반응이 완결되었음을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 포화 탄산나트륨 (200 ml)으로 희석시켰다. 유기 층을 염수 (200 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축 건조시키고, 조 생성물을 크로마토그래피 (MeOH/ EtOAc, 0%에서 10%)에 의해 정제하여 (2S,4R)-메틸 1-벤질-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실레이트 (30 g, 66%)를 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 2.16 - 2.39 (m,

1 H) 2.42 - 2.65 (m, 2 H) 3.18 - 3.37 (m, 2 H) 3.60 (d, J=13.05 Hz, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 4.03 (d, J=13.05 Hz, 1 H) 4.97 - 5.23 (m, 1 H) 7.22 - 7.39 (m, 5 H).

[0386] 단계 2. (2S,4S)-메틸 1-벤질-4-플루오로피롤리딘-2-카르복실레이트. 무수 DCM (100 mL) 중 (2S,4R)-메틸 1-벤질-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실레이트 (6 g, 25.37 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 N_2 하에 -78°C 에서 DAST (10.2 g, 63.4 mmol, 2.5 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C 에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 실온으로 2시간 동안 가온하였다. TLC (석유 에테르/에틸 아세테이트, 1:1)가 출발 물질이 소모되었음을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 포화 탄산나트륨 (200 mL)으로 켄칭하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 CH_2Cl_2 로 다시 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축 건조시키고, 조 생성물을 sp1 (EtOAc/석유 에테르, 10%에서 80%)에 의해 정제하여 (2S,4S)-메틸 1-벤질-4-플루오로피롤리딘-2-카르복실레이트 (2 g, 34%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.20 - 2.37 (m, 1 H) 2.43 - 2.67 (m, 2 H) 3.22 - 3.35 (m, 2 H) 3.60 (d, J=13.30 Hz, 1 H) 3.67 - 3.75 (m, 3 H) 4.03 (d, J=13.05 Hz, 1 H) 4.99 - 5.22 (m, 1 H) 7.22 - 7.38 (m, 5 H).

[0387] 단계 3. ((2S,4S)-1-벤질-4-플루오로피롤리딘-2-일)메탄올. 무수 THF (50 mL) 중 LiAlH_4 (1.28 g, 33.7 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 무수 THF (50 mL) 중 (2S,4S)-메틸 1-벤질-4-플루오로피롤리딘-2-카르복실레이트 (8 g, 33.7 mmol, 1 당량)의 용액을 0°C 에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르/에틸 아세테이트, 4:1)가 출발 물질이 소모되었음을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 0°C 로 냉각시키고, 물 (1.3 mL), 15% NaOH 용액 (1.3 mL) 및 물 (3.9 mL)로 순차적으로 켄칭하였다. MgSO_4 (5 g)를 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온하고, 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 sp1 (EtOAc/석유 에테르, 40%에서 100%)에 의해 정제하여 (2S,4S)-1-벤질-4-플루오로피롤리딘-2-일)메탄올 (6 g, 70%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.09 - 2.51 (m, 3 H) 2.62 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 2.80 (t, J=6.53 Hz, 1 H) 3.13 - 3.35 (m, 2 H) 3.49 (t, J=9.79 Hz, 1 H) 3.77 (dd, J=11.04, 3.01 Hz, 1 H) 4.05 (d, J=13.05 Hz, 1 H) 4.94 - 5.16 (m, 1 H) 7.22 - 7.39 (m, 5 H).

[0388] 단계 4. (3R,5S)-3-아지도-1-벤질-5-플루오로피페리딘 및 (2S,4S)-2-(아지도메틸)-1-벤질-4-플루오로피롤리딘. 무수 DCM (200 mL) 중 (2S,4S)-1-벤질-4-플루오로피롤리딘-2-일)메탄올 (4 g, 19 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 N_2 보호 하에 -78°C 에서 $n\text{-Bu}_4\text{NN}_3$ (5.96 g, 21 mmol, 1.1 당량) 및 엑스탈플루오르(XtalFluor) $^\circ$ (4.8 g, 21 mmol, 1.1 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C 에서 6시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르/에틸 아세테이트, 4:1)가 출발 물질이 소모되었음을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 15% NaOH 용액 (30 mL)으로 켄칭하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (EtOAc/석유 에테르, 0%에서 20%)에 의해 정제하여 (3R,5S)-3-아지도-1-벤질-5-플루오로피페리딘 및 (2S,4S)-2-(아지도메틸)-1-벤질-4-플루오로피롤리딘의 혼합물 (2.2 g, 50%)을 황색 오일로서 수득하였다. 혼합물을 SFC (키랄팩 AD, 300 x 50 mm, 10 μm , 15% MeOH/ NH_4OH , 180 mL/분)로 분리하여 (3R,5S)-3-아지도-1-벤질-5-플루오로피페리딘 (1.2 g) 및 (2S,4S)-2-(아지도메틸)-1-벤질-4-플루오로피롤리딘 (1 g)을 황색 오일로서 수득하였다. (3R,5S)-3-아지도-1-벤질-5-플루오로피페리딘: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.48 - 1.67 (m, 1 H) 2.04 - 2.22 (m, 2 H) 2.34 (br s, 4 H) 2.58 - 2.90 (m, 2 H) 2.97 - 3.10 (m, 1 H) 3.50 - 3.65 (m, 2 H) 4.55 - 4.82 (m, 1 H) 7.19 - 7.41 (m, 5 H).

[0389] 단계 5. (3R,5S)-1-벤질-5-플루오로피페리딘-3-아민. THF (50 mL) 중 (3R,5S)-3-아지도-1-벤질-5-플루오로피페리딘 (1.4 g, 5.9 mmol, 1 당량)의 용액에 PPh_3 (2.35 g, 90 mmol, 1.5 당량)을 실온에서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 물 (0.7 mL)을 혼합물에 적가하고, 60°C 로 10시간 동안 가열하였다. TLC (석유 에테르/에틸 아세테이트, 4:1)가 출발 물질이 소모되었음을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 농축 건조시키고, sp1 (MeOH/ CH_2Cl_2 0%에서 10%)에 의해 정제하여 (3R,5S)-1-벤질-5-플루오로피페리딘-3-아민 (1.1 g, 80%)을 무색 오일로서 수득하였다. LC/MS (M+H) = 209.2. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.37 - 1.53 (m, 1 H) 1.99 (t, J=9.41 Hz, 1 H) 2.12 - 2.36 (m, 2 H) 2.70 (d, J=10.29 Hz, 1 H) 2.82 - 3.01 (m, 2 H) 3.53 - 3.62 (m, 2 H) 4.55 - 4.77 (m, 1 H) 7.22 - 7.37 (m, 5 H).

[0390] 단계 6. N-((3R,5S)-1-벤질-5-플루오로피페리딘-3-일)-2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민. $n\text{-BuOH}$ (10 mL) 중 (3R,5S)-1-벤질-5-플루오로피페리딘-3-아민 (300 mg, 1.44 mmol), DIPEA (929 mg, 7.2 mmol) 및

2,4-디클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (297 mg, 1.59 mmol)의 혼합물을 130-140℃로 밤새 가열하였다. LC-MS가 반응이 완결되었음을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 45℃에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 EtOAc (30 mL)로 희석시키고, 물 (20 mL)로 세척하였다. 수성 층을 EtOAc (30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (EtOAc/석유 에테르, 10%에서 80%)에 의해 정제하여 N-((3R,5S)-1-벤질-5-플루오로피페리딘-3-일)-2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (300 mg, 65%)을 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) = 359.2.

[0391] 단계 7. N-((3R,5S)-5-플루오로피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민. 건조 파르 수소화 병에, 10% 건조 Pd/C (50 mg)를 Ar 분위기 하에 첨가하였다. MeOH (20 mL) 중 N-((3R,5S)-1-벤질-5-플루오로피페리딘-3-일)-2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (300 mg, 0.84 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50 psi의 H₂ 하에 35℃에서 72시간 동안 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트®의 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 MeOH로 3회 세척하였다. 합한 여과물을 농축시켜 N-((3R,5S)-5-플루오로피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (200 mg, 100%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 0.74 - 1.28 (m, 1 H) 1.94 - 2.11 (m, 1 H) 2.31 - 2.46 (m, 1 H) 2.96 (dd, J=12.17, 8.41 Hz, 1 H) 3.43 - 3.56 (m, 2 H) 4.12 (br s, 1 H) 4.57 (br s, 1 H) 4.86 - 5.12 (m, 1 H) 6.62 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 7.12 (br s, 1 H) 7.53 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 8.06 - 8.19 (m, 1 H) 11.61 (br s, 1 H).

[0392] 단계 8. 1-((3R,5S)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온.

[0393] 0℃에서 THF (3 mL) 및 수성 NaHCO₃ 용액 (3 mL) 중 N-((3R,5S)-5-플루오로피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (100 mg, 0.424 mmol)의 용액에 아크릴로일 클로라이드 (42 mg, 0.468 mmol)를 0℃에서 조심스럽게 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC (DCM/MeOH, 10:1)가 출발 물질이 소모되었음을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석시키고, EtOAc (30 mLx2)로 추출하고; 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 추가로 실리카 겔 (MeOH/DCM, 0%에서 8%) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-((3R,5S)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (60 mg, 50%)을 백색 고체로서 수득하였다. 고체를 추가로 RP-HPLC에 의해 정제하여 순수한 생성물 (25.7 mg)을 수득하였다. HPLC: 칼럼: 디크마 다이몬실 (DIKMA Diamonsil)(2) C18 200x20mm*5 μm; 이동상: 물 (0.225%FA) 중 0% MeCN (0.225%FA)에서 물 (0.225%FA) 중 10% MeCN(0.225%FA). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.75 - 2.13 (m, 1 H) 1.82 - 2.12 (m, 1 H) 2.36 - 2.48 (m, 1 H) 3.25 (br s, 1 H) 4.27 (br s, 3 H) 4.61 - 4.88 (m, 1 H) 5.67 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 6.10 (dd, J=16.81, 2.26 Hz, 1 H) 6.52 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 6.64 - 6.82 (m, 1 H) 6.90 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 7.08 (br s, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 11.35 (br s, 1 H).

[0394] 실시예 16: 1-((1R,2R,5R)-2-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로프-2-엔-1-온.

[0395] 단계 1. Rac-N-(8-메틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-2-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민. 1-부탄올 (30 mL) 중 4-클로로-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘, 8-메틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-2-아민 (파마블록(Pharmablock)), 및 DIEA의 용액을 80℃로 밤새 가열하였다. LCMS는 피롤로피리미딘이 소모되었음을 나타내었고, 이온화는 목적 생성물과 일치하였다. 반응물을 진공 하에 농축시키고, 조 물질을 에틸 아세테이트 (10 mL)와 물 (20 mL) 사이에 분배하였다. 혼합물을 여과하고, 고체를 에테르로 세척하여 rac-N-(8-메틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-2-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 6g을 수득하였다. LC/MS (M+H) = 412.1.

[0396] 단계 2. N-((1R,2R,5S)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-2-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민. 0℃에서 DCE (50 mL) 중 rac-N-(8-메틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-2-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (4.0 g, 9.72 mmol)의 용액에 DCE (50 mL) 중 NaHCO₃ (10 당량, 97.2 mmol, 8.25 g mg)에 이어서 1-클로로에틸 클로로포르메이트 (10 당량, 10.6 mL, 97.2 mmol)를 첨가하였다. 10분 후, 반응물을 실온으로 가온되도록 하였다. 생성된 혼합물을 50℃로 4시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 Na₂CO₃ (2N)에 붓고, 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 증발 건조시켰다. 잔류물을 EtOH (120 mL) 중에 용해시키고, 4시간 동안 환류하였다. 모든 휘발물을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 DCM

및 Na_2CO_3 (수성)으로 처리하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 (Na_2SO_4), 용매를 제거하여 조 생성물 4.0 g을 수득하였다. 조 생성물을 콤비플래쉬® (40g 골드 칼럼, DCM 중 0에서 10% MeOH 중 2M NH_3)에 의해 정제하여 라세미 N-((1R,2R,5S)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-2-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 2 g을 수득하였다. LC/MS (M+H) = 398.1 (M+H). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.42 (s, 1H), 8.08-8.02 (m, 2H), 7.46-7.48 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 6.57-6.52 (m, 1H), 5.03-4.91 (m, 1H), 4.33-4.26 (m, 1H), 3.76 (bs, 1 H), 3.60 (bs, 1 H), 2.37 (s, 3H), 2.03-1.26 (m, 9H).

[0397] 라세미 N-((1R,2R,5S)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-2-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (1g)을 키랄 SFC에 의해 정제하여 2개의 피크 400 mg을 수득하였다:

[0398] 거울상이성질체 1 (pk1): N-((1R,2R,5S)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-2-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 및 거울상이성질체 2 (pk 2): N-((1S,2S,5R)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-2-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민. 칼럼: 키랄 테크 AS-H 250 mm x 21.2 mm 5um 등용매 조건: 이동상 A: 80% CO_2 ; 이동상 B: 20%; 메탄올+0.2% NH_4OH ; 검출 210 nM; 유량: 80.0 mL/분; 배압: 120 Bar.

[0399] 단계 3. 1-((1R,2R,5R)-2-((7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로프-2-엔-1-온. 클로로포름 (10 mL) 중 용액 N-((1R,2R,5S)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-2-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (pk1)에 DIPEA를 첨가하였다. 용액을 0°C로 냉각시키고, 아크릴로일 클로라이드 (CHCl_3 1mL 중)를 5분에 걸쳐 첨가하였다. 반응물을 30분 동안 교반하였다. Na_2CO_3 (10%; 5 mL)을 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 0.5시간 동안 교반하고, 유기 상을 분리하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물 (300mg)을 콤비플래쉬® (12 g 골드 칼럼, 헵탄 중 20에서 100% EA)에 의해 정제하여 1-((1R,2R,5R)-2-((7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로프-2-엔-1-온 208 mg을 수득하였다. LC/MS (M+H): 452.2. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.44 (s, 1H), 8.08-8.02 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 6.92-6.83 (m, 1H), 6.50-6.41 (m, 2H), 5.80-5.71 m, 1H), 5.01-4.97 (m, 1H), 4.78-4.73 (m, 1H), 4.69-4.60 (br s, 1H), 4.26-4.16 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.01-1.53 (m, 8H).

[0400] 단계 4. 1-((1R,2R,5R)-2-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로프-2-엔-1-온. 1-((1R,2R,5R)-2-((7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로프-2-엔-1-온 (200 mg)을 THF 5 mL 중에 용해시켰다. TBAF (THF 중 1M, 1.9 mL)를 첨가하였다. 반응물을 60°C로 48시간 동안 가열하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc 및 NH_4Cl (10%) (각각 5 mL)로 처리하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 수집하고, NH_4Cl (10%) 및 포화 NaHCO_3 및 염수로 세척하였다. 유기 분획을 수집하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 용매를 제거하여 조 생성물 200 mg을 수득하였으며, 이를 RP-HPLC에 의해 정제하여 생성물 90 mg을 수득하였다. 생성물을 추가로 콤비플래쉬® (12 g 골드 칼럼, DCM 중 0에서 10% MeOH)에 의해 정제하여 55 mg의 1-((1R,2R,5R)-2-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로프-2-엔-1-온을 수득하였다. LC/MS (M+H) 298.3. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 11.58-11.47 (m, 1H) 8.44-8.34 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.61-6.42 (m, 2H), 5.84-5.76 (m, 1H) 5.11-5.04 (m, 1H) 4.84-4.82 (m, 1H), 4.48-4.30 (m, 1H), 2.17-1.69 (m, 8H).

[0401] 실시예 17: 1-((3R,5S)-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-5-히드록시피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온.

[0402] 단계 1. (3S,5S)-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-3-올. (3S,5S)-1-벤질-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-3-올 (3.6 g, 11.196 mmol)을 EtOH (30 mL)에 녹이고, 에탄올 용액을 아르곤으로 15분 동안 탈기시킨 후, 10% Pd/C (400 mg)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 수소 주머니를 사용하여 16시간 동안 수소화시켰다. TLC (DCM 중 5% MeOH)가 출발 물질이 소모되었음을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 셀라이트® 층을 통해 여과하고, 여과물을 농축시켜 3g 조 (3S,5S)-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-3-올을 담황색 오일로서 수득하였다. 조 (3S,5S)-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-3-올을 직접 후속 단계에 사용하였다.

[0403] 단계 2. (3S,5S)-tert-부틸 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트. 0°C에서 DCM (19 mL) 중 (3S,5S)-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-3-올 (2.59 g, 11.192 mmol)의 교반 용액에 TEA (3.12 mL, 22.385 mmol) 및 Boc_2O (DCM (4 mL) 중 3.086 mL, 13.431 mmol 용액)를 첨가하였다. 반응 혼합

물을 실온으로 45분에 걸쳐 가온되도록 하였다. TLC (헥산 중 70% EtOAc)가 출발 물질이 소모되었음을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 물 (20 ml)로 켄칭하고, DCM (2 x 50 ml)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 콤비플래쉬® (EtOAc/헥산, 100% 헥산에서 헥산 중 35% EtOAc)에 의해 정제하여 3.2 g (86%) (3S,5S)-tert-부틸 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트를 담갈색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.03 - 0.10 (m, 6 H) 0.87 (s, 9 H) 1.45 (s, 9 H) 1.68 (br s, 1 H) 1.78 - 1.88 (m, 1 H) 3.08 (br s, 1 H) 3.39 (br s, 2 H) 3.57 (dd, J=13.69, 3.42 Hz, 1 H) 3.87 - 4.11 (m, 2 H).

[0404]

단계 3. (3S,5S)-tert-부틸 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-((메틸술폰)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트. 0°C에서 DCM (25 ml) 중 (3S,5S)-tert-부틸 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (3.5 g, 10.557 mmol)의 교반 용액에 TEA (4.414 ml, 31.671 mmol)에 이어서 메실 클로라이드 (1.06 ml, 13.724 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 교반되도록 하였다. TLC (헥산 중 30% EtOAc)가 완전한 전환을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, DCM (2 x 75 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 4.5g 조 (3S,5S)-tert-부틸 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-((메틸술폰)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트를 담황색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.08 (d, J=1.47 Hz, 6 H) 0.88 (s, 9 H) 1.33 - 1.49 (m, 9 H) 1.85 (br s, 1 H) 2.09 (br s, 1 H) 2.90 - 3.08 (m, 4 H) 3.40 (br s, 1 H) 3.59 - 3.86 (m, 2 H) 3.95 (br s, 1 H) 4.94 (br s, 1 H).

[0405]

단계 4. (3R,5S)-tert-부틸 3-아지도-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트. DMF (35 ml) 중 (3S,5S)-tert-부틸 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-((메틸술폰)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 (4.32 g, 10.546 mmol)의 교반 용액에 NaN₃ (2.057 g, 31.639 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C로 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 DMF를 제거하고, 잔류물을 EtOAc (200 ml)에 녹이고, 물 (3 x 50 ml)로 세척하였다. 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 콤비플래쉬® (EtOAc/헥산, 100% 헥산에서 헥산 중 20% EtOAc) 후에 1.9 g (51%) (3R,5S)-tert-부틸 3-아지도-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트를 담황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.04 - 0.10 (m, 6 H) 0.88 (s, 9 H) 1.40 - 1.46 (m, 9 H) 1.48-1.45 (m, 1 H) 2.26 (d, J=12.23 Hz, 1 H) 2.36 - 2.60 (m, 2 H) 3.24 - 3.40 (m, 1 H) 3.49 - 3.65 (m, 1 H) 3.88 - 4.36 (m, 2 H).

[0406]

단계 5. (3R,5S)-tert-부틸 3-아미노-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트. THF (100 ml) 중 (3R,5S)-tert-부틸 3-아지도-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.9 g, 5.329 mmol)의 교반 용액에 H₂O (0.671 ml, 37.303 mmol) 및 PPh₃ (2.097 g, 7.993 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 환류하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 100-200 실리카 및 용리액으로서 MeOH/DCM (100% DCM에서 DCM 중 5% MeOH)을 사용하여 정제하여 (3R,5S)-tert-부틸 3-아미노-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 1.52 g (86%)을 담황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.07 (d, J=0.98 Hz, 6 H) 0.88 (s, 9 H) 1.20 - 1.31 (m, 1 H) 1.44 (s, 9 H) 2.07 (s, 1 H) 2.43 - 2.55 (m, 1 H) 2.60 - 2.71 (m, 1 H) 2.81 (m, J=9.30, 9.30 Hz, 1 H) 3.53 - 3.69 (m, 1 H) 3.78 - 3.97 (m, 2 H).

[0407]

단계 6. (3S,5R)-tert-부틸 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-((7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트. n-부탄올 (10 ml) 중 (3R,5S)-tert-부틸 3-아미노-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.52 g, 4.598 mmol)의 교반 용액에 4-클로로-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (1.698 g, 5.518 mmol) 및 DIPEA (1.642 ml, 9.197 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 36시간 동안 환류한 다음, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 콤비플래쉬® (용리액으로서 EtOAc/헥산, 100% 헥산에서 헥산 중 60% EtOAc)에 의해 정제하여 2g (72%) (3S,5R)-tert-부틸 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-((7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트를 담황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.09 (s, 6 H) 0.87 (s, 9 H) 1.12 - 1.58 (m, 10 H) 2.13 (d, J=10.76 Hz, 1 H) 2.33 (br s, 3 H) 2.80 - 3.00 (m, 1 H) 3.53 - 3.92 (m, 3 H) 3.98 - 4.13 (m, 2 H) 6.61 - 6.88 (m, 1

H) 7.43 (d, J=8.31 Hz, 2 H) 7.59 (br s, 2 H) 7.96 (d, J=8.31 Hz, 2 H) 8.25 (s, 1 H).

[0408]

단계 7. N-((3R,5S)-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-3-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민. 0℃에서 DCM (10 ml) 중 (3S,5R)-tert-부틸 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-((7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트 (1 g, 1.662 mmol)의 교반 용액에 TFA (0.763 ml, 9.969 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도가 되도록 하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 NaHCO₃ 용액 (10 ml)으로 켄칭하고, DCM (2 x 30 ml)으로 추출하였다. 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 콤비플래쉬®에 의해 (MeOH/DCM, 100% DCM에서 DCM 중 8% MeOH)를 사용하여 정제하여 520 mg (62%) N-((3R,5S)-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-3-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민을 담황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.03 (s, 6 H) 0.84 (s, 9 H) 1.25 (br s, 2 H) 1.32 - 1.43 (m, 1 H) 2.01 - 2.20 (m, 2 H) 2.35 (s, 3 H) 2.80 - 3.05 (m, 2 H) 3.53 - 3.70 (m, 1 H) 4.05 (m, 1 H) 6.88 (d, 1 H) 7.43 (d, 2 H) 7.50 - 7.62 (m, 2 H) 7.96 (s, 2 H) 8.21 (s, 1 H).

[0409]

단계 8. 1-((3S,5R)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-((7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노) 피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. 0℃에서 DCM (20 ml) 중 N-((3R,5S)-5-((tert-부틸디메틸-실릴)옥시)피페리딘-3-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (520 mg, 1.036 mmol)의 교반 용액에 TEA (0.437 ml, 3.109 mmol) 및 아크틸로일 클로라이드 (0.084 ml, 1.036 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 반응물을 물 (10 ml)로 켄칭하고, DCM (2 x 50 ml)으로 추출하였다. 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 콤비플래쉬® (EtOAc/헥산, 100% 헥산에서 헥산 중 70% EtOAc)에 의해 정제하여 450 mg 1-((3S,5R)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-((7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온을 회백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.08 (br s, 6 H) 0.81 - 0.91 (m, 9 H) 1.53 - 1.66 (m, 1 H) 2.13 - 2.23 (m, 1 H) 2.35 (s, 3 H) 2.69 - 2.98 (m, 1 H) 3.60 - 3.81 (m, 1 H) 3.86 - 4.07 (m, 1 H) 4.10 - 4.25 (m, 1 H) 4.35 - 4.50 (m, 1 H) 5.59 - 5.74 (m, 1 H) 6.00 - 6.15 (m, 1 H) 6.67 - 6.80 (m, 1 H) 6.86 (m, 1 H) 7.43 (d, 2 H) 7.58 (d, J=3.91 Hz, 1 H) 7.61 - 7.79 (m, 1 H) 7.96 (d, J=8.31 Hz, 2 H) 8.21 - 8.30 (m, 1 H).

[0410]

단계 9. 1-((3S,5R)-3-히드록시-5-((7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. 0℃에서 THF (5 ml) 중 1-((3S,5R)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-((7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (450 mg, 0.81 mmol)의 교반 용액에 THF 중 1M TBAF (1.21 ml, 1.21 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도가 되도록 하고, 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 ml)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 30 ml)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 1-((3S,5R)-3-히드록시-5-((7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (조 물질) 300 mg을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LC/MS (M+H) = 442.2.

[0411]

단계 10. 1-((3R,5S)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-히드록시피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. 0℃에서 MeOH (5 ml) 중 1-((3S,5R)-3-히드록시-5-((7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (300 mg, 0.679 mmol)의 용액에 H₂O (1 ml) 및 K₂CO₃ (132.724 mg, 1.019 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도가 되도록 하고, 16시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 조 물질을 EtOAc (50 ml)에 녹이고, 물 (2 x 20 ml)로 세척하였다. 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC에 의해 정제한 후 30 mg 1-((3R,5S)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-히드록시피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온을 백색 고체로서 수득하였다.

[0412]

정제용 -HPLC: 기기: 워터스(Waters) 자동 정제 기기; 칼럼: 조르박스(Zorbax) SB- C18 (250x21.2 mm); 이동상: 메탄올 및 H₂O 중 0.05% TFA의 구매; 검출기: PDA. LC/MS (M+H) = 288.

[0413]

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 1.17 - 1.35 (m, 2 H) 1.67 - 1.90 (m, 1 H) 2.32 (d, J=12.72 Hz, 1 H) 3.38 - 3.49 (m, 1 H) 3.77 - 3.96 (m, 1 H) 3.99 - 4.19 (m, 1 H) 4.23 - 4.44 (m, 1 H) 5.47 - 5.81 (m, 1

H) 6.00 - 6.21 (m, 1 H) 6.48 (d, J=2.93 Hz, 1 H) 6.56 - 6.89 (m, 1 H) 7.08 (br s, 1 H) 8.04 - 8.20 (m, 1 H).

[0414] 실시예 18: 1-((2S,5R)-5-((5-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온

[0415] 단계 1. (2S,5R)-벤질 5-((5-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트. 실시예 13에서와 같이 제조함: (2S,5R)-벤질 5-((5-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (190 mg, 56%). LC/MS (M+H) = 400.1.

[0416] 단계 2. 5-클로로-N-((3R,6S)-6-메틸피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민. (2S,5R)-벤질 5-((5-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (190 mg, 0.47 mmol)가 들어 있는 플라스크에 DCM (5 mL) 및 HBr/AcOH (5 mL)를 첨가하였다. 25℃에서 3시간 동안 교반한 후, 디에틸 에테르 50 mL를 첨가하고, 반응물을 15분 동안 교반하고, 여과하였다. 고체를 건조시켜 5-클로로-N-((3R,6S)-6-메틸피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민을 HBr 염 (170 mg, 83%)으로서 수득하였다. LC/MS (M+H) = 266.1

[0417] 단계 3. 1-((2S,5R)-5-((5-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조

[0418] 5-클로로-N-((3R,6S)-6-메틸피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 -HBr (170 mg, 0.49 mmol) 염이 들어 있는 플라스크에 DCM (5 mL) 및 휘니그 염기 (0.24 mL, 2.8 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, DCM 중 아크릴로일 클로라이드 (2 mL DCM 중 0.04 mL)를 적가하였다. 첨가한 후, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 물에 부었다. 층을 분리하고, 유기 층을 수집하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 제거하여 황색 고체를 수득하였으며, 이를 RP-HPLC에 의해 정제하여 1-((2S,5R)-5-((5-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (33 mg, 21%)을 수득하였다. LC/MS (M+H) = 320.1. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 1.24 - 1.45 (m, 3 H) 1.77 - 1.98 (m, 2 H) 2.01 - 2.16 (m, 2 H) 3.03 - 3.23 (m, 1 H) 4.12 (br s, 1 H) 4.45 - 4.74 (m, 2 H) 5.80 (dd, 1 H) 6.25 (dd, 1 H) 6.85 (dd, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 8.32 (s, 1 H).

[0419] 실시예 19: 1-((3R,5S)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메톡시피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온.

[0420] 단계 1. (3S,5R)-tert-부틸 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트. n-BuOH (10 mL) 중 (3R,5S)-tert-부틸 3-아미노-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 17: 단계 6으로부터) (700 mg, 2.117 mmol)의 용액에 실온에서 4-클로로-7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (1.257 g, 3.176 mmol)에 이어서 DIPEA (802 mg, 6.351 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 120℃로 밤새 가열하였다. TLC (석유 에테르: EtOAc, 2:1)가 출발 물질이 소모되었음을 나타낸 후에, 혼합물을 농축 건조시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (실리카, EtOAc/석유 에테르, 0-45%)에 의해 정제하여 (3S,5R)-tert-부틸 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (708 mg, 48%)를 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) 690.9.

[0421] 단계 2. (3S,5R)-tert-부틸 3-히드록시-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트. THF (15 mL) 중 (3S,5R)-tert-부틸 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (708 mg, 1.026 mmol)의 용액에 실온에서 TBAF (536.5 mg, 2.052 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 가운하고, 40℃에서 밤새 교반하였다. TLC (EtOAc)가 출발 물질이 소모되었음을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 EtOAc (20 mL)와 H₂O (20 mL) 사이에 분리하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축 건조시켜 조 (3S,5R)-tert-부틸 3-히드록시-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (550 mg, 93%)를 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LC/MS (M+H) 576.3.

[0422] 단계 3. (3S,5R)-tert-부틸 3-메톡시-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트. 무수 THF (10 mL) 중 (3S,5R)-tert-부틸 3-히드록시-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-

일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (550 mg, 0.955 mmol))의 용액에 N_2 하에 0℃에서 NaH (84 mg, 2.101 mmol)를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 무수 THF (40 mL) 중 MeI (162.8 mg, 1.146 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. TLC (EtOAc)가 출발 물질이 소모되었음을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, EtOAc (10 mLx2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축 건조시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (실리카, EtOAc : 석유 에테르, 0-60%)에 의해 정제하여 (3S,5R)-tert-부틸 3-메톡시-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (400 mg, 71%)를 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) = 590.3.

[0423] 단계 4. N-((3R,5S)-5-메톡시피페리딘-3-일)-7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민

[0424] 무수 DCM (4 mL) 중 (3S,5R)-tert-부틸 3-메톡시-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (400 mg, 0.68 mmol)의 용액에 4M HCl/디옥산 (4mL)을 0℃에서 적가하였다. 생성된 용액을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. TLC (EtOAc)가 출발 물질이 소모되었음을 나타낸 후에, 혼합물을 농축 건조시켜 N-((3R,5S)-5-메톡시피페리딘-3-일)-7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (356 mg, 100%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0425] 단계 5. 1-((3S,5R)-3-메톡시-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. THF (10 mL) 및 포화 $NaHCO_3$ (수성) (10 mL) 중 N-((3R,5S)-5-메톡시피페리딘-3-일)-7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (356 mg, 0.68 mmol)의 용액에 0℃에서 아크릴-Cl (73.3 mg, 0.815 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. TLC (EtOAc)은 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 THF와 물 사이에 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (10 mLx2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축 건조시켜 조 1-((3S,5R)-3-메톡시-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (348 mg, 100%)을 백색 고체로서 수득하였다. 이를 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LC/MS (M+H) = 544.0.

[0426] 단계 6. 1-((3R,5S)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메톡시피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. TFA (5 mL) 중 1-((3S,5R)-3-메톡시-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (348 mg, 0.64 mmol)의 용액을 40℃에서 밤새 교반하였다. TLC (EtOAc)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 혼합물을 THF로 희석시키고, 농축 건조시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (실리카, MeOH: EtOAc= 0-33%) 및 RP-HPLC에 의해 정제하여 1-((3R,5S)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메톡시피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (12.1mg, 6.3%)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) = 302.1. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.43 - 1.66 (m, 1 H) 2.36 (d, 1 H) 2.57 - 3.05 (m, 2 H) 3.19 - 3.35 (m, 3 H) 4.18 (d, 2 H) 4.45 (d, 1 H) 5.61 - 5.76 (m, 1 H) 6.02 - 6.17 (m, 1 H) 6.51 (d, 1 H) 6.63 - 6.97 (m, 1 H) 7.10 (d, 1 H) 7.19 - 7.33 (m, 1 H) 8.05 - 8.17 (m, 1 H) 11.56 (br s, 1 H).

[0427] 실시예 20: (R)-2-(4-((1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아세트니트릴.

[0428] 2-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아세트니트릴로서 Het-Cl을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 12의 제조와 유사함. LC/MS (M+H) = 311.1.

[0429] 실시예 21: rac-1-((3aR,7aR)-1-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H)-일)프로프-2-엔-1-온.

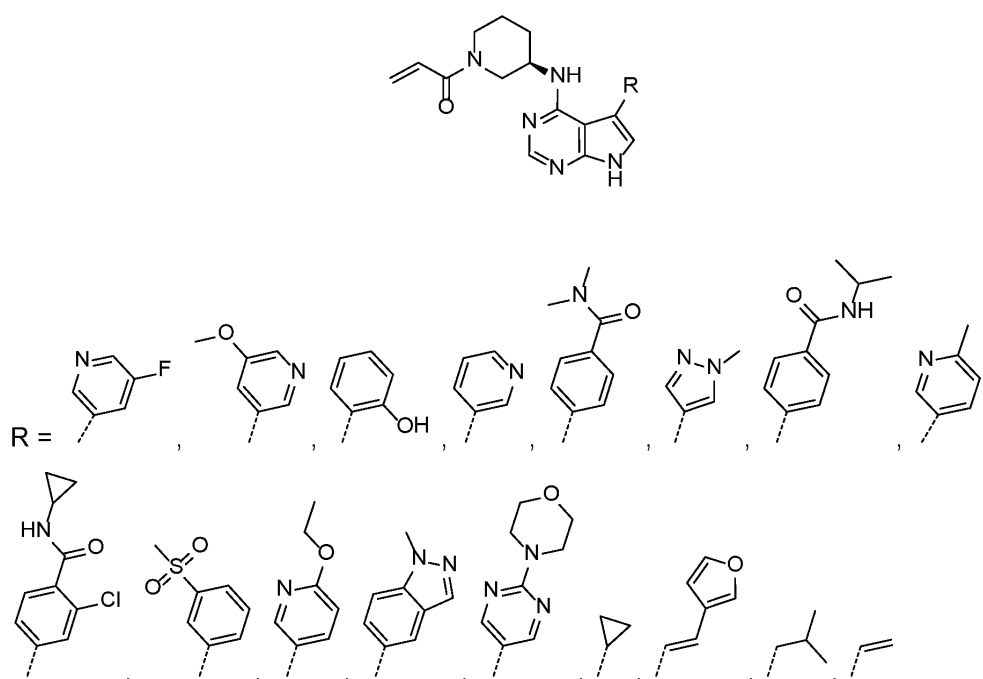
[0430] 합성 순서 동안 rac-(3aR,7aR)-벤질 헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H)-카르복실레이트를 사용한 것을 제외하고는, rac-1-((3aS,7aS)-1-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H)-일)프로프-2-엔-1-온 (실시예 8)의 제조와 유사함. LC/MS (M+H) = 298.1. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.583 (s, 1H) 8.09-8.07 (d, J=9.2Hz, 1H) 7.11 (s, 1H), 6.82-6.78 (m, 1H), 6.510 (m, 1H), 6.05-6.01 (m, 1H), 5.695-5.851 (m, 1H), 4.69-4.68 (m, 0.5H), 4.27 (s, 1H), 3.90-3.74 (m, 3H), 3.13-3.24 (m, 2H), 2.74-2.71 (m, 0.5H), 2.19-1.74 (m, 4.5H).

[0431] 실시예 22: rac-시스-1-((3R,5S)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸피페리딘-1-일)프로프-

2-엔-1-온. 실시예 14 (단계 7) 참조. THF (20 mL) 중 rac-시스-N-((3R,5S)-5-메틸피페리딘-3-일)-7H-피롤로 [2,3-d]피리미딘-4-아민 (400 mg, 1.494 mmol)의 용액에 0℃에서 포화 수성NaHCO₃ (15 mL)을 첨가하고, 아크릴로일 클로라이드 (149 mg, 1.643 mmol, 1.1 당량)를 천천히 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC (EtOAc: MeOH = 10:1)가 반응이 완결되었음을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 물 (80 mL)로 희석시키고, EtOAc (80 mLx2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc/MeOH, 10:1)에 의해 정제하여 rac-시스- 1-((3R,5S)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (300 mg, 71%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.52 (br s, 1H), 8.10 (d, J=14.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.22 (m, 1H), 7.07 (br s, 1H), 6.94 - 6.78 (m, 1H), 6.56 (br s, 1H), 6.12 (dd, J=8.9, 16.2 Hz, 1H), 5.69 (t, J=10.4 Hz, 1H), 4.71 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.47 - 4.29 (m, 1H), 4.03 (d, J=11.0 Hz, 2H), 2.73 (t, J=11.5 Hz, 1H), 2.58 (t, J=12.3 Hz, 1H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.19 (t, J=11.5 Hz, 1H), 2.05 (d, J=11.8 Hz, 1H), 1.36 - 1.17 (m, 1H), 0.97 - 0.89 (m, 3H). LCMS (M+H) 285.9.

[0432]

실시예 23-40



[0433]

실시예	LC/MS	IUPAC 명칭
23	367	1-[(3R)-3-[[5-(5-플루오로피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]아미노]피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온
24	379	1-[(3R)-3-[[5-(5-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]아미노]피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온
25	364	1-[(3R)-3-[[5-(2-히드록시페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]아미노]피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온
26	349	1-[(3R)-3-[[5-(피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]아미노]피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온
27	419	4-(4-[[[(3R)-1-아크릴로일피페리딘-3-일]아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일]-N,N-디메틸벤즈아미드
28	352	1-[(3R)-3-[[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]아미노]피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온
29	434	4-(4-[[[(3R)-1-아크릴로일피페리딘-3-일]아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일]-N-(프로판-2-일)벤즈아미드
30	363	1-[(3R)-3-[[5-(6-메틸피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]아미노]피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온
66	363	(R)-1-(3-((5-(6-메틸피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온
31	466	4-(4-[[[(3R)-1-아크릴로일피페리딘-3-일]아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일]-2-클로로-N-시클로프로필벤즈아미드
32	427	1-[(3R)-3-([5-[3-(메틸술폰닐)페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온

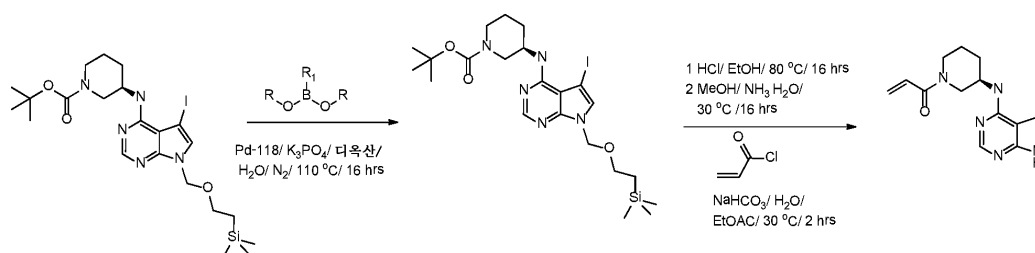
[0434]

33	393	1-[(3R)-3-[[5-(6-에톡시피리딘-3-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일]아미노]피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온
34	402	1-[(3R)-3-[[5-(1-메틸-1H-인다졸-5-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일]아미노]피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온
35	435	1-[(3R)-3-[[5-[2-(모르폴린-4-일)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일]아미노]피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온
36	435	1-[(3R)-3-[[5-[6-(모르폴린-4-일)피리딘-3-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일]아미노]피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온
37	312	1-[(3R)-3-[[5-시클로프로필-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일]아미노]피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온
38	364	1-[(3R)-3-[[5-[(E)-2-(푸란-3-일)에테닐]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일]아미노]피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온
39	328	1-[(3R)-3-[[5-(2-메틸프로필)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일]아미노]피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온
40	298	1-[(3R)-3-[[5-에테닐-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일]아미노]피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온

[0435]

[0436]

실시에 23-40을 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 병행 방법을 사용하고, 본원의 설명에 비추어 하기 반응식에 기재된 바와 같이 제조하였다.



[0437]

[0438]

단계 1: 스즈키 커플링. 디옥산 중 (R)-tert-부틸 3-((5-아이오도-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트의 0.16 M 용액을 제조하였다. H₂O 중 K₃PO₄의 0.63 M 용액을 제조하였다. 단량체 보로네이트/보론산 (225 μmol, 1.8 당량)을 8 ml 반응 바이알에 분배하였다. 이어서, (R)-tert-부틸 3-((5-아이오도-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (125 μmol, 1.0 당량) 용액 800 μL의 부피에 이어서 K₃PO₄ (250 μmol, 2.0 당량) 용액 400 μL에 이어서 Pd-118 ((1,1'-비스(디-tert-부틸포스포노) 페로센 팔라듐 디클로라이드) (4.9 mg, 7.5 μmol, 0.06 당량)를 모두 N₂ 분위기 하에 바이알에 분배하였다. 바이알을 마개를 막고, 110°C에서 16시간 동안 진탕시켰다. 반응 진전을 LC-MS에 의해 확인하였다. 완결된 후, 각각의 반응 혼합물을 여과하고, 스피드백(Speedvac)®에 의해 농축시켰다. 잔류물을 H₂O로 세척하고, EtOAc (1ml x 3)로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 스피드백®에 의해 농축시켜 조 중간체를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[0439]

단계 2: 탈보호. EtOH (v/v 1:6) 중 진한 HCl (37% 수용액)의 혼합된 용액을 제조하였다. HCl 용액의 1 ml를

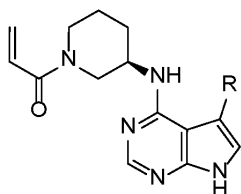
단계 1로부터의 조 중간체를 함유하는 8ml 바이알에 분배하였다. 바이알을 마개를 막고, 80℃에서 16시간 동안 진탕시켰다. 용매를 스피드백®에 의해 증발시켰다. MeOH (v/v 1:4) 중 NH₃H₂O의 혼합된 용액을 제조하고, 1ml를 각각의 바이알에 분배하였다. 바이알을 마개를 막고, 30℃에서 16시간 동안 진탕시켰다. 반응 진전을 LC-MS에 의해 확인하였다. 완결된 후, 반응물을 여과하고, 농축시켜 조 중간체를 수득하였으며, 이를 최종 단계에 직접 사용하였다.

[0440] 단계 3: 아실화. H₂O 중 NaHCO₃의 포화 용액을 제조하고, 1 ml를 단계 2의 생성물을 함유하는 바이알에 분배하였다. 이어서, EtOAc의 1 ml에 이어서 아크릴로일 클로라이드 (250 μ mol, 2.0 당량)를 각각의 바이알에 분배하였다. 바이알을 마개를 막고, 30℃에서 2시간 동안 진탕시켰다. 반응 진전을 LC-MS에 의해 확인하였다. 완결된 후, 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 최종 생성물을 수득하였다.

[0441] 실시예 41: 1-((3aS,7aS)-1-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H)-일)-2-(트리플루오로메틸)프로프-2-엔-1-온.

[0442] 단계 1. 1-((3aS,7aS)-1-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H)-일)-2-(트리플루오로메틸)프로프-2-엔-1-온 아민 (실시예 8; 4-((3aR,7aS)-옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘, 150 mg, 0.47 mmol)이 들어 있는 둥근 바닥 플라스크에 DCM (5 ml) 및 DIPEA (0.33 mL, 1.90 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, BOP (238 mg, 0.52 mmol) 및 2-(트리플루오로메틸)아크릴산 (73.0 mg, 0.52 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후, 반응물을 물/에틸 아세테이트에 붓고, 층을 분리하였다. 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 용매를 제거하여 오일을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (실리카, DCM/MeOH, 25 g)에 의해 정제하여 주 분획을 수득하였다. 이를 추가로 RP-HPLC에 의해 정제하여 순수한 1-((3aS,7aS)-1-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H)-일)-2-(트리플루오로메틸)프로프-2-엔-1-온 (114 mg, 65%)을 수득하였다. LC/MS (M+H) 366.2.

[0443] 실시예 42-46:



[0444]

[0445] 여기서 R = F, Me, Et, CN, CH₂CH₂OMe

[0446] 실시예 42-46을 실시예 1-3에 기재된 바와 같이 제조하였으나, Het-Cl = 4-클로로-5-플루오로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 또는 4-클로로-5-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 또는 4-클로로-5-에틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 또는 4-클로로-5-(2-메톡시에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 사용하였다.

실시예	LC/MS (M+H)	IUPAC 명칭
42	290	1-((3R)-3-((5-플루오로-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
43	286	1-((3R)-3-((5-메틸-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
44	300	1-((3R)-3-((5-에틸-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
45	297	4-((3R)-1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐트릴
46	330	1-((3R)-3-((5-(2-메톡시에틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온

[0447]

[0448]

실시예 47: 1-((3R)-3-((3-메틸-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. LC/MS (M+H) 285.

[0449]

실시예 48: 1-((3aS,7aS)-1-(5-에틸-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥타히드로-6H-피콜로[2,3-c]피리딘-6-일)프로프-2-엔-1-온.

[0450]

단계 1. (3aS,7aS)-벤질 1-(2,2,2-트리플루오로아세틸)헥사히드로-1H-피콜로[2,3-c]피리딘-6(2H)-카르복실레이트

[0451]

0℃에서 DCM (15 mL) 중 (-)-(3aS,7aS)-벤질 헥사히드로-1H-피콜로[2,3-c]피리딘-6(2H)-카르복실레이트 (3.85 g, 14.8 mmol)의 용액에 DIPEA (5.72 mL, 32.5 mmol)에 이어서 트리플루오로아세트산 무수물 (2.2 mL, 15.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 포화 NaHCO₃/DCM에 부었다. 층을 분리하고, 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 제거하여 조 (3aS,7aS)-벤질 1-(2,2,2-트리플루오로아세틸)헥사히드로-1H-피콜로[2,3-c]피리딘-6(2H)-카르복실레이트를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. LC/MS (M+H) 357.1.

[0452]

단계 2. 2,2,2-트리플루오로-1-((3aR,7aS)-옥타히드로-1H-피콜로[2,3-c]피리딘-1-일)에타논. 파르 병에 (3aS,7aS)-벤질 1-(2,2,2-트리플루오로아세틸)헥사히드로-1H-피콜로[2,3-c]피리딘-6(2H)-카르복실레이트 (5.27 g, 14.8 mmol), 에탄올 (30 mL) 및 5% Pd/C (500 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 40 psi에서 밤새 진탕시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하고, 용매를 제거하여 2,2,2-트리플루오로-1-((3aR,7aS)-옥타히드로-1H-피콜로[2,3-c]피리딘-1-일)에타논을 수득하였다. 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LC/MS (M+H) 223.1.

[0453]

단계 3. (3aS,7aS)-2-(트리메틸실릴)에틸 헥사히드로-1H-피콜로[2,3-c]피리딘-6(2H)-카르복실레이트. 2,2,2-트리플루오로-1-((3aR,7aS)-옥타히드로-1H-피콜로[2,3-c]피리딘-1-일)에타논 (3.29, 14.8 mmol)이 들어 있는 플라스크에 DCM (30 mL), TEA (10.3 mL, 73.9 mmol) 및 Teoc-OSuc (4.19 g, 16.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 밤새 교반한 다음, 포화 NaHCO₃/DCM에 부었다. 층을 분리하고, 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 제거하여 (3aS,7aS)-2-(트리메틸실릴)에틸 헥사히드로-1H-피콜로[2,3-c]피리딘-6(2H)-카르복실레이트를 수득하였다. (3aS,7aS)-2-(트리메틸실릴)에틸 헥사히드로-1H-피콜로[2,3-c]피리딘-6(2H)-카르복실레이트 (5.42 g, 14.8 mmol)에 MeOH (25 mL) 및 K₂CO₃ (4.09 g, 29.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 DCM에 녹이고, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 유기 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 제거하여 목적 생성물 (3.2 g, 80%)을 수득하였다. LC/MS (M+H) 271.2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ -0.17 - 0.03 (m, 9 H) 0.80 - 1.00 (m, 2 H) 1.26 (dd, 1 H) 1.33 -

1.72 (m, 4 H) 1.77 - 1.94 (m, 1 H) 1.99 - 2.16 (m, 1 H) 2.80 - 3.14 (m, 3 H) 3.34 (dd, 1 H) 3.56 - 3.76 (m, 2 H) 4.04 - 4.21 (m, 2 H) 5.27 (s, 1 H).

[0454] 단계 4. 4-클로로-5-((트리메틸실릴)에틸닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘. 플라스크에 4-클로로-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (5.0 g, 17.89 mmol), CuI (681 mg, 3.58 mmol), TMS-아세틸렌 (3.79 mL, 26.8 mmol), Pd(PPh₃)₄ (1.06 g, 0.89 mmol), THF(100 mL), DMF (33 mL) 및 TEA (1.28 mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 DCM (300 mL)에 녹였다. 혼합물을 물 (3 x 75 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 제거하여 오일을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (실리카, 70% EtOAc/Hep) 후에 목적 생성물 (3.8 g, 85%)을 수득하였다. LC/MS (M+H) 250.0. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 0.26 (br s, 9 H), 8.09 (d, J=2.34 Hz, 1 H), 8.64 (s, 1 H).

[0455] 단계 5. (3aS,7aS)-2-(트리메틸실릴)에틸 1-(5-((트리메틸실릴)에틸닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H)-카르복실레이트. (3aS,7aS)-2-(트리메틸실릴)에틸 헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H)-카르복실레이트 (1.94 g, 7.17 mmol)가 들어 있는 둥근 바닥 플라스크에 i-PrOH (20 mL), DIPEA (1.89 mL, 10.8 mmol) 및 4-클로로-5-((트리메틸실릴)에틸닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (1.79 g, 7.17 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C로 2시간 동안 가열하였다 (LC/MS은 목적 생성물을 나타내었음; tms 무손상). 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 DCM/H₂O로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기 층을 수집하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 제거하여 조 물질을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (실리카, EtOAc/MeOH)에 의해 정제하여 (3aS,7aS)-2-(트리메틸실릴)에틸 1-(5-((트리메틸실릴)에틸닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H)-카르복실레이트 (1.3 g, 38%)를 수득하였다. LC/MS (M+H) 484.2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ -0.07 (s, 9 H) 0.42 (s, 9 H) 0.63 - 1.11 (m, 2 H) 1.19 - 1.36 (m, 1 H) 1.60 - 2.15 (m, 4 H) 2.38 - 2.63 (m, 1 H) 3.25 - 3.73 (m, 2 H) 3.90 - 4.22 (m, 4 H) 4.26 - 4.48 (m, 1 H) 4.51 - 4.76 (m, 1 H) 7.48 (s, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 11.86 (br s, 1 H).

[0456] 단계 6. 5-에틸닐-4-((3aR,7aS)-옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘.

[0457] (3aS,7aS)-2-(트리메틸실릴)에틸 1-(5-((트리메틸실릴)에틸닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H)-카르복실레이트 (800 mg, 1.65 mmol)가 들어 있는 플라스크에 THF (10 mL) 및 TBAF (3.64 mL, THF 중 1M)를 첨가하였다. 실온에서 48시간 동안 교반한 후, 반응물을 물에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 수집하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 제거하여 오일 (생성물이 아님)을 수득하였다. 수성 층을 pH~10으로 조정한 다음, DCM으로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 제거하여 조 1-((3aS,7aS)-1-(5-에틸닐-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H)-일)프로프-2-엔-1-온 (442 mg)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[0458] 단계 7. 1-((3aS,7aS)-1-(5-에틸닐-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H)-일)프로프-2-엔-1-온. 5-에틸닐-4-((3aR,7aS)-옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (442 mg, 1.65 mmol)이 들어 있는 플라스크에 DCM (7 mL) 및 TEA (0.51 mL, 3.64 mmol)를 첨가하였다. 플라스크를 0°C로 냉각시키고, 아크릴로일 클로라이드 (5 mL DCM 중 189 mg)를 5분에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 층을 분리하였다. 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 제거하여 오일을 수득하였으며, 이를 RP-HPLC에 의해 정제하여 1-((3aS,7aS)-1-(5-에틸닐-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H)-일)프로프-2-엔-1-온 (197 mg, 37%)을 수득하였다. LC/MS (M+H) 322.1. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.49 - 2.03 (m, 4 H) 3.40 - 3.93 (m, 4 H) 4.05 (s, 1 H) 4.15 - 4.59 (m, 3 H) 5.42 (d, 1 H) 5.97 - 6.19 (m, 1 H) 6.39 (dd, 1 H) 6.80 (dd, 1 H) 7.66 (d, 1 H) 8.10 - 8.27 (m, 1 H) 12.13 (br s, 1 H).

[0459] 실시예 49: 1-[(3aS,7aR)-1-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥타히드로-6H-피롤로[2,3-c]피리딘-6-일]프로프-2-엔-1-온.

[0460] 단계 1. 디메틸 3-(시아노((디페닐메틸렌)아미노)메틸)펜탄디오에이트. -78°C에서 THF 중 2-((디페닐메틸렌)아미노)아세트니트릴 (4.0 g, 18.16 mmol)이 들어 있는 플라스크에 DBU (1.6 mL, 9.08 mmol) 및 (E)-디메틸 펜

트-2-엔디오에이트를 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 밤새에 이어서 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 물질을 크로마토그래피 (실리카, EtOAc/Hep, 0에서 30%)에 의해 정제하여 디메틸 3-(시아노((디페닐메틸렌)아미노)메틸)펜탄디오에이트 3.9 g을 수득하였다. GC/MS 378. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.48 - 2.57 (m, 1 H) 2.66 (d, J=6.25 Hz, 2 H) 2.78 - 2.89 (m, 2 H) 3.59 (s, 6 H) 4.51 (d, J=4.49 Hz, 1 H) 7.17 - 7.22 (m, 2 H) 7.30 - 7.37 (m, 2 H) 7.40 - 7.46 (m, 1 H) 7.47 - 7.53 (m, 3 H) 7.58 - 7.63 (m, 2 H).

[0461] 단계 2. 메틸 2-(1-벤즈히드릴-2-시아노-5-옥소피롤리딘-3-일)아세테이트. 디메틸 3-(시아노((디페닐메틸렌)아미노)메틸)펜탄디오에이트가 들어 있는 플라스크에 HOAc (5.0 mL) 및 Na(OAc)₃BH (5.3 g, 24 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반한 다음, 농축시키고, 포화 NaHCO₃/EtOAc로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 건조시켰다 (MgSO₄). 용매를 제거하여 조 물질을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (실리카, EtOAc/Hep, 0에서 50%) 후에 메틸 2-(1-벤즈히드릴-2-시아노-5-옥소피롤리딘-3-일)아세테이트 (2.5 g, 73%)를 수득하였다. LC/MS (M+H) 349.2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.34 - 2.46 (m, 2 H) 2.64 - 2.77 (m, 2 H) 2.89 - 3.10 (m, 2 H) 3.64 (s, 3 H) 3.88 (d, J=3.12 Hz, 1 H) 4.53 (d, J=7.61 Hz, 1 H) 6.54 (d, J=13.27 Hz, 1 H) 7.05 - 7.17 (m, 1 H) 7.25 - 7.43 (m, 8 H).

[0462] 단계 3. 1-벤즈히드릴테트라히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-2,5(3H,6H)-디온. 파르 병에 메틸 2-(1-벤즈히드릴-2-시아노-5-옥소피롤리딘-3-일)아세테이트 (2.5 g, 7.2 mmol), MeOH (10 mL) 및 PtO₂ (200 mg)를 첨가하였다. 반응물을 40 psi H₂에서 밤새, 60℃에서 30시간 동안 진탕시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하여 조 1-벤즈히드릴테트라히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-2,5(3H,6H)-디온 (2.2 g, 96%)을 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[0463] LC/MS (M+H) 321.2.

[0464] 단계 4. 1-벤즈히드릴옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘. 1-벤즈히드릴테트라히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-2,5(3H,6H)-디온 (1.0 g, 3.1 mmol)이 들어 있는 플라스크에 THF (5 mL) 및 LAH (474 mg, 12.5 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 피셔 후처리를 사용하여 후처리하였다. 반응 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하고, 메탄올로 세척하였다. 용매를 농축시켜 조 1-벤즈히드릴옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘 (900 mg, 98%)을 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다. LC/MS (M+H) 293.2.

[0465] 단계 5. 1-벤즈히드릴-6-토실옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘. 1-벤즈히드릴-6-토실옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘 (900 mg, 3.08 mmol)이 들어 있는 플라스크에 DCM (10 mL), TEA (0.89 mL, 6.16 mmol) 및 TsCl (719 mg, 3.69 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하고, DCM/물에 부었다. 층을 분리하고, 유기 층을 수집하고, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 용매를 제거하여 조 물질을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-벤즈히드릴-6-토실옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘 (400 mg, 29%)을 수득하였다. LC/MS (M+H) 447.2.

[0466] 단계 6. 1-벤즈히드릴-6-토실옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘. 에탄올/아세트산 (10 mL/1mL) 중 1-벤즈히드릴-6-토실옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘 (400 mg, 0.89 mmol)이 들어 있는 파르 병에 Pd(OH)₂ (60 mg)를 첨가하였다. 반응물을 40 psi H₂에서 밤새 진탕시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하고, 용매를 제거하여 조 1-벤즈히드릴-6-토실옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘을 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다. LC/MS (M+H) 281.1.

[0467] 단계 7. 7-토실-4-((3aS,7aR)-6-토실옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘.

[0468] 4-클로로-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (276 mg, 0.89 mmol)이 들어 있는 플라스크에 n-BuOH (5 mL), 1-벤즈히드릴-6-토실옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘 (251 mg, 0.89 mmol) 및 DIPEA (1.14 mL, 6.53 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 80℃로 4시간 동안 가열한 다음, 물/에틸 아세테이트로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기 추출물을 수집하고, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 용매를 제거하여 조 물질을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (실리카, EtOAc/Hep, 0에서 40%)에 의해 정제하여 동일한 분자량을 갖는 2개의 피크를 수득하였다. Pk1 (시스-이성질체, 25 mg), 실시예 8, 단계 8 물질과 비교하여, TsCl로 처리. LC/MS (M+H) 552.0. Pk2 (트랜스-이성질

체, 85 mg): LC/MS (M+H) 552.1.

[0469] 단계 8. 4-((3aR,7aR)-옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘. MeOH (5 mL) 중 7-토실-4-((3aS,7aR)-6-토실옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 pk2 (100 mg, 0.18 mmol)가 들어 있는 플라스크에 NaHPO₄ (109 mg, 0.90 mmol) 및 Na/Hg (20-30 비드)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 셀라이트®를 통해 여과하였다. 용매를 제거하고, 조 물질을 에틸 아세테이트/물로 회석시켰다. 수성 층의 pH를 pH-9로 조정한 다음, 에틸 아세테이트 (3x)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 물, 염수로 세척하고, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 용매를 제거하여 4-((3aR,7aR)-옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (35 mg, 80%)을 수득하였다. LC/MS (M+H) 244.2.

[0470] 단계 9. 1-((3aS,7aR)-1-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H)-일)프로프-2-엔-1-온. 0°C에서 DCM 중 4-((3aR,7aR)-옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (20 mg, 0.08 mmol)이 들어 있는 플라스크에 DIPEA (0.06 mL, 0.33 mmol) 및 아크릴로일 클로라이드 (8.0 mg, 0.08 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 3시간 동안 교반한 다음, 물/DCM으로 회석시켰다. 층을 분리하고, 유기 층을 수집하고, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 용매를 제거하여 조 물질을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (실리카, MeOH/DCM, 0에서 10%) 후에 1-((3aS,7aR)-1-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H)-일)프로프-2-엔-1-온 (6.5 mg, 27%)을 수득하였다. LC/MS (M+H) 298.2.

[0471] 실시예 50: 1-[(3R,4S)-4-메틸-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온. rac-1-((3R,4S)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조 (실시예 11, 단계 4로부터). 0°C에서 THF (20 mL) 및 수성NaHCO₃ (15 mL) 중 N-((3R,4S)-4-메틸피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (410 mg, 1.530 mmol)의 용액에 아크릴로일 클로라이드 (152 mg, 1.683 mmol, 1.1 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. TLC (EtOAc/MeOH, 10:1)가 반응이 완결되었음을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 회석시키고, EtOAc (50 mLx2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (MeOH/EtOAc, 2%-10%)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 rac-1-((3R,4S)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (150 mg, 34%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (br s, 1H), 8.08 (d, J=15.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 1H), 7.08 (br s, 1H), 6.81 (dt, J=10.5, 17.3 Hz, 1H), 6.59 (br s, 1H), 6.12 (d, J=14.8 Hz, 1H), 5.69 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.65 - 4.39 (m, 1H), 4.27 - 4.04 (m, 1H), 3.94 - 3.71 (m, 1H), 3.16 (d, J=5.3 Hz, 1H), 3.08 - 2.96 (m, 1H), 2.89 - 2.77 (m, 1H), 2.71 - 2.60 (m, 1H), 2.46 - 2.28 (m, 1H), 1.82 (d, J=12.3 Hz, 2H), 1.29 - 1.12 (m, 1H), 0.94 (dd, J=6.0, 12.3 Hz, 3H). LCMS (M+H) 286.1.

[0472] 실시예 51: rac- 1-[(3aR,7aR)-1-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥타히드로-6H-피롤로[2,3-c]피리딘-6-일]프로프-2-엔-1-온. 단계 7에서의 광학 활성 물질 대신에 rac-(3aR,7aR)-벤질 헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H)-카르복실레이트를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 8에서와 같이 제조함.

[0473] LC/MS (M+H) 298.2. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.58 (s, 1H) 8.09-8.07 (d, J=9.2Hz, 1H) 7.115(s, 1H), 6.82-6.78 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.05-6.01 (m, 1H), 5.69-5.85 (m, 1H), 4.69-4.68 (m, 0.5H), 4.27 (s, 1H), 3.90-3.74 (m, 3H), 3.13-3.24 (m, 2H), 2.74-2.71 (m, 0.5H), 2.19-1.74 (m, 4.5 H).

[0474] 실시예 52: 1-[2-(히드록시메틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온 (rac-시스/트랜스). 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체의 분리를 수행하지 않은 것을 제외하고는, 실시예 7에서와 같이 제조함. LC/MS (M+H) 302.2.

[0475] 실시예 53: (R)-(-1-(3-((5-(2-히드록시-2-메틸프로필)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온.

[0476] 단계 1. 1-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)-2-메틸프로판-2-올. 빙조로 냉각시킨 THF 20mL 중 NaH (343 mg, 8.57 mmol)의 용액에 5-브로모-4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (1000 mg, 4.32 mmol)을 첨가하였다. 10분 후, 반응물을 드라이 아이스/아세톤 조로 냉각시켰다. BuLi (1.6M; 4.02 mL, 6.43 mmol)를 첨가하였다. 30분 후, 2,2-디메틸옥시란 (927 mg, 12.9 mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응물을 실온으로 천천히 가온 되도록 한 다음, 실온에서 밤새 교반하였다. NH₄Cl (10%, 20 mL)을 천천히 첨가하였다. 반응물을 15분 동안

교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 유기 용매를 제거하였다. 수용액을 에틸 아세테이트 (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬® (40g 칼럼, 헵탄 중 10에서 100%EA)에 의해 정제하여 1-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)-2-메틸프로판-2-올 549 mg (56.5%)을 수득하였다. LC/MS (M+H) 226.2. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.63 (br, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.14 (s, 2H), 1.29 (s, 6H).

[0477] 단계 2. (R)-tert-부틸 3-((5-(2-히드록시-2-메틸프로필)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트. 디옥산/H₂O (8:4) 5 mL 중 피롤로피리미딘 1-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)-2-메틸프로판-2-올 (140 mg, 0.62 mmol)의 용액에 (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 (124 mg, 0.62 mmol) 및 탄산칼륨 (172 mg, 1.24 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 110℃로 5일 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 농축시켰다. 수성 혼합물을 물 5 mL로 희석시키고, EtOAc (3 x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (4 x), 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 이어서 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헵탄 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 (R)-tert-부틸 3-((5-(2-히드록시-2-메틸프로필)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (85 mg, 35% 수율)를 수득하였다. LC/MS (M+H) 390.4.

[0478] 단계 3. (R)-2-메틸-1-(4-(피페리딘-3-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)프로판-2-올. THF 5 mL 중 (R)-tert-부틸 3-((5-(2-히드록시-2-메틸프로필)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (85mg, 0.22 mmol)의 용액에 HCl (디옥산 중 4M) (5mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 농축시켰다. 과정을 3회 반복하여 (R)-2-메틸-1-(4-(피페리딘-3-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)프로판-2-올 65 mg을 HCl 염으로서 수득하였다. LC/MS (M+H) 290.3.

[0479] 단계 4. (R)-1-(3-((5-(2-히드록시-2-메틸프로필)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. 0℃에서 (R)-2-메틸-1-(4-(피페리딘-3-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)프로판-2-올 (65 mg, 0.2mmol), DIPEA (염을 중화시키고 균질화시키는데 필요한 10 당량) 및 DCM (5 mL)이 들어 있는 플라스크에 아크릴로일 클로라이드 (18 mg, 1 mL DCM 중 0.200mmol 용액)를 첨가하였다. 45분 후, 반응 혼합물을 NaHCO₃의 포화 용액 (5mL)으로 쉐킷하고, 층을 분배하였다. 수성 층을 DCM으로 추출하고 (2x), 합한 유기 층을 농축시켜 조 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. 고체를 역상 HPLC에 의해 정제하여 목적 생성물 15 mg을 수득하였다. LC/MS (M+H) 344.2. ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 8.19 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.88-6.76 (m, 1H), 6.22-6.14 (m, 1H), 5.78-5.73 (m, 1H), 4.15-3.99(m, 1H), 3.92-3.84 (m, 1H) 3.79-3.50(3H), 2.89-2.74 (m, 2H), 2.20-2.05(m, 1H), 2.00-1.769 (m, 2H), 1.73-1.58(m, 1H), 1.30-1.15 (m, 3H), 1.18-1.149m, 3H).

[0480] 실시예 54: 1-((3S,4R)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온.

[0481] 단계 1. (3S,4R)-벤질 4-플루오로-3-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트. DMSO (3.0 mL) 중 4-클로로-7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (308 mg, 0.779 mmol) 및 플루오린화세슘 (474 mg, 3.12 mmol)의 용액에 (3S,4R)-벤질 3-아미노-4-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (WO2010/16005 및 WO2011/101161에 따라 제조함) (225 mg, 0.779 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃로 16시간 동안 가열하였다. LCMS가 4-클로로-7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘이 완전히 소모되었음을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 DCM/물 (200 mL)의 1:1 혼합물로 희석시켰다. 유기 층을 추출하고, 수성 층을 DCM (2 x 50 mL)으로 역추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수 (2 x 100 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 셀라이트®와 함께 실리사이클® 80 g HP 칼럼 상에 건조 로딩하고, 정상 칼럼 크로마토그래피 (25-75% EtOAc/헵탄, 10 칼럼 부피에 걸침)에 의해 정제하여 (3S,4R)-벤질 4-플루오로-3-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (400.0 mg, 84%)를 무색 고체로서 수득하였다. LCMS (M+H) 532.56.

[0482] 단계 2. N-((3S,4R)-4-플루오로피페리딘-3-일)-7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민. 건조 수소화병에, 10% Pd/C (175 mg)를 질소 분위기 하에 첨가하였다. 무수 에탄올 (13.0 mL) 중 (3S,4R)-벤질 4-플루오로-3-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (400 mg, 0.654 mmol)의

용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50 psi의 H₂ 하에 주위 온도에서 3시간 동안 수소화시켰다. LCMS가 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 셀라이트®의 얇은 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에탄올로 세척하였다. 합한 여과물을 증발시키고, 75℃에서 톨루엔과 공비혼합하여 (5 x) 화합물 N-((3S,4R)-4-플루오로피페리딘-3-일)-7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (312 mg, 100%)을 무색 고체로서 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0483] 단계 3. 1-((3S,4R)-4-플루오로-3-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. 무수 CHCl₃ (15.0 mL) 중 N-((3S,4R)-4-플루오로피페리딘-3-일)-7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (312 mg, 0.653 mmol)의 용액에 휘니그 염기 (0.6 mL, 4.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2℃로 냉각시킨 다음, 무수 CHCl₃ (3.0 mL) 중 아크릴 클로라이드 (0.053 mL, 0.653 mmol)의 용액으로 적가 처리하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 가온되도록 하고, 35분 후, LCMS는 화합물 N-((3S,4R)-4-플루오로피페리딘-3-일)-7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 2℃로 냉각시키고, 10% 수성 중탄산나트륨 (15 mL)으로 쉐킹하였다. 유기 층을 추출하고, 수성 층을 클로로포름 (2 x 10 mL)으로 역추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 셀라이트®와 함께 실리사이클® 80 g HP 칼럼 상에 건조 로딩하고, 정상 칼럼 크로마토그래피 (50-85% EtOAc/헵탄, 10 칼럼 부피에 걸침)에 의해 정제하여 1-((3S,4R)-4-플루오로-3-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (280.0 mg, 81%)을 무색 고체로서 수득하였다. LCMS (M+H) 532.56.

[0484] 단계 4. 1-((3S,4R)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. 트리플루오로아세트산 (5.00 mL) 중 1-((3S,4R)-4-플루오로-3-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (270.0 mg, 0.508 mmol)의 용액을 주위 온도에서 19시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 셀라이트®와 함께 실리사이클® 80 g HP 칼럼 상에 건조 로딩하고, 정상 칼럼 크로마토그래피 (0-20% MeOH/DCM, 10 칼럼 부피에 걸침)에 의해 정제하여 1-((3S,4R)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (146.0 mg, 99%)을 무색 고체로서 수득하였다. LCMS (M+H) 290.41. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.58 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.91- 6.70 (m, 2H), 6.12 (t, J = 20 Hz, 1 H), 5.78 - 5.61 (m, 2H), 5.16 - 4.98 (m, 1H), 4.51 - 4.36 (m, 1H), 4.21 - 2.97 (m, 5H).

[0485] 실시예 55: (R)-1-(3-((5-(2-히드록시에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. Het-Cl 파트너로서 5-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-4-클로로-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1-3에서와 같이 제조함. LC/MS (M+H) 316.3. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.31 - 2.06 (m, 4 H) 2.78 (d, J=11.13 Hz, 2 H) 2.94 - 3.18 (m, 1 H) 3.47 - 3.87 (m, 3 H) 3.96 - 4.21 (m, 2 H) 5.11 - 5.67 (m, 2 H) 5.90 - 6.14 (m, 1 H) 6.50 - 6.90 (m, 2 H) 7.02 - 7.38 (m, 1 H) 8.03 (d, J=13.08 Hz, 1 H) 11.25 (br s, 1 H).

[0486] 실시예 56: 1-(2-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로프-2-엔-1-온. 키랄 SFC를 수행하지 않은 것을 제외하고는, 실시예 16에 기재된 바와 같이 제조함.

[0487] 실시예 57: 1-((3R,5S)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온.

[0488] 단계 1. (R)-tert-부틸 3-옥소-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트

[0489] DCM (100 mL) 중 (3S,5R)-tert-부틸 3-히드록시-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (5.0 g, 8.68 mmol)의 용액에 테스-마틴 피아이오디난 (4.0 g, 9.55 mmol)을 첨가한 다음, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. TLC (DCM/MeOH, 10:1)가 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 농축시켜 조 생성물 (7.8g)을 황색 고체로서 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC에 의해 정제하여 (R)-tert-부틸 3-옥소-5-((7-트리틸-7H-피롤로 [2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (3.7 g, 74%)를 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) 574.5.

- [0490] 단계 2. (3S,5R)-tert-부틸 3-(디메틸아미노)-5-((7-트리틸-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트. 건조 수소화 병에, 10% 건조 Pd/C (300 mg)를 Ar 분위기 하에 첨가하였다. 2M NHMe₂/MeOH (20 mL) 중 (R)-tert-부틸 3-옥소-5-((7-트리틸-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (600 mg, 1.05 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 20℃에서 45 psi H₂로 밤새 수소화시켰다. TLC (DCM/MeOH/NH₃OH = 10:1:1)가 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타낸 후에, 2개의 신규한 스팟이 형성되었고, 반응 용액을 셀라이트®의 패드를 통해 여과하고, 케이크를 MeOH로 3회 세척하였다. 합한 여과물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (실리카, MeOH/NH₃/DCM, 0-8%)에 의해 정제하여 (3S,5R)-tert-부틸 3-(디메틸아미노)-5-((7-트리틸-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (100 mg, 15.8%)을 오일로서, 그리고 (3S,5S)-tert-부틸 3-(디메틸아미노)-5-((7-트리틸-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (300 mg, 47.6%)를 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) 603.5 (pk1); LC/MS (M+H) 603.5 (pk2).
- [0491] 단계 3. (3S,5R)-N3,N3-디메틸-N5-(7-트리틸-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3,5-디아민. 디옥산 (10 mL) 중 (3S,5R)-tert-부틸 3-(디메틸아미노)-5-((7-트리틸-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노) 피페리딘-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.660 mmol)의 용액에 4N HCl/ 디옥산 (6mL)을 0℃에서 적가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. TLC (DCM/MeOH, 10:1)가 반응이 완결되었음을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (실리카, MeOH/DCM, 0-10%)에 의해 정제하여 (3S,5R)-N3,N3-디메틸-N5-(7-트리틸-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3,5-디아민 (100 mg, 100%)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) 503.5.
- [0492] 단계 4. 1-((3S,5R)-3-(디메틸아미노)-5-((7-트리틸-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. THF (10 mL) /수성 NaHCO₃ 용액 (10 mL) 중 (3S,5R)-N3,N3-디메틸-N5-(7-트리틸-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3,5-디아민 (100 mg, 0.199 mmol)의 교반 용액에, 아크릴로일 클로라이드 (19.8 mg, 0.219 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 첨가한 후, 생성된 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC (DCM/MeOH, 10:1)가 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 H₂O (10 mL)로 희석시키고, EtOAc (20 mLx2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 후속 단계 직접에 추가 정제 없이 사용하였다. LC/MS (M+H) 557.5.
- [0493] 단계 5. 1-((3R,5S)-3-((7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. TFA (3 mL) 중 1-((3S,5R)-3-(디메틸아미노)-5-((7-트리틸-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (50 mg, 0.089 mmol)을 30℃에서 밤새 교반하였다. TLC (DCM/MeOH/ NH₄OH, 10:1:1)가 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (실리카, MeOH/NH₃/DCM, 0-10%)에 의해 정제하고, 추가로 정제용 HPLC에 의해 정제하여 1-((3R,5S)-3-((7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (17 mg, 30.3%)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) 315.2. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (br s, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 1H), 7.49 - 7.31 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.81 (dd, J=10.5, 16.8 Hz, 1H), 6.55 (br s, 1H), 6.13 (d, J=16.8 Hz, 1H), 5.71 (d, J=10.8 Hz, 1H), 4.68 - 4.49 (m, 1H), 4.27 (d, J=12.0 Hz, 0.69H), 4.11 (br s, 1.51H), 2.98 - 2.81 (m, 1H), 2.64 (t, J=11.5 Hz, 1H), 2.44 (d, J=12.5 Hz, 1H), 2.36 - 2.16 (m, 6H), 1.72 - 1.50 (m, 1H).
- [0494] 실시예 58: (3S,5R)-5-((7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-1-아크릴로일피페리딘-3-카르보니트릴.
- [0495] 단계 1. (5R)-tert-부틸 3-시아노-5-((7-트리틸-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트
- [0496] 0℃에서 DME (30 mL) 중 (R)-tert-부틸 3-옥소-5-((7-트리틸-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 57 참조) (1.0 g, 1.74 mmol) 및 TOSMIC (693.7 mg, 3.83 mmol)의 혼합물에 t-BuOK (624.4 mg, 5.58 mmol) 및 EtOH (176.3 mg, 3.83 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 혼합물을 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. TLC (DCM/MeOH, 10:1)가 반응이 완결되었음을 나타낸 후에, 반응 용액을 여과하고, 농축 건조시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용-TLC (석유 에테르/EtOAc, 2:1)에 의해 정제하여 (5R)-tert-부틸 3-시아노-5-((7-트리틸-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-

4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (200 mg, 20%)를 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) 585.7.

[0497] 단계 2. (5R)-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-3-카르보니트릴. 0℃에서 DCM (1.5 ml) 중 (5R)-tert-부틸 3-시아노-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (235 mg, 0.41 mmol)의 용액에 TFA (229.0 mg, 2.0 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르/EtOAc, 1:1)가 반응이 완결되었음을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 (5R)-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-3-카르보니트릴 (235 mg, 100%)을 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) 485.2.

[0498] 단계 3. (5R)-1-아크틸로일-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-3-카르보니트릴. 0℃에서 THF (3 mL)/ 수성 NaHCO₃ 용액 (2.5 mL) 중 (5R)-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-3-카르보니트릴 (100 mg, 0.206 mmol)의 교반 용액에 아크틸로일 클로라이드 (22.4 mg, 0.247 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC (DCM/MeOH, 20:1)가 반응이 완결되었음을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 H₂O (20 mL)로 희석시키고, EtOAc (30 mLx2)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 추가로 정제용 TLC (석유 에테르 /EtOAc, 1:1)에 의해 정제하여 (5R)-1-아크틸로일-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-3-카르보니트릴 (80 mg, 72%)을 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) 539.2.

[0499] 단계 4. (3S,5R)-5-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-1-아크틸로일피페리딘-3-카르보니트릴. TFA (1 mL) 중 (5R)-1-아크틸로일-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-3-카르보니트릴 (80 mg, 0.272 mmol)의 용액을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르/EtOAc, 1:1)가 20% 출발 물질이 남아있음을 나타낸 후에, 반응물을 30℃로 추가 5시간 동안 가열하였다. LCMS가 완결을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 추가로 정제용 TLC (석유 에테르/EtOAc, 1:1)에 의해 정제하여 (5R)-5-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-1-아크틸로일피페리딘-3-카르보니트릴 (12 mg, 3 단계에 대해 10%)을 백색 고체로서 수득하였다. 키랄 HPLC는 이것이 트랜스/시스의 혼합물임을 나타내었고, 이를 SFC에 의해 정제하여 피크1(트랜스) 1.4 mg 및 피크2 (시스) 3.3 mg을 수득하였다. SFC 분리 조건: 칼럼: 키랄팩 AD (250 mm x 30 mm, 20 μm), 이동상: 50% EtOH+NH₃H₂O, 80 mL/분. SFC 분석 조건: 칼럼: 키랄팩 AD-H 250x4.6mm I.D., 5 μm 이동상: CO₂ 중 에탄올 (0.05% DEA) 5%에서 40%; 유량: 2.35mL/분; 파장: 220nm. 피크 2: ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 8.20 (br s, 1H), 7.09 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.90 - 6.54 (m, 2H), 6.32 - 6.07 (m, 1H), 5.90 - 5.57 (m, 1H), 4.71 - 4.41 (m, 2H), 4.40 - 4.01 (m, 2H), 3.71 - 3.40 (m, 2H), 2.39 (br s, 1H), 2.17 (d, J=9.0 Hz, 1H). LC/MS (M+H) 297.1.

[0500] 실시예 59: 1-((3aS,7aS)-3a-메틸-1-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H)-일)프로프-2-엔-1-온 (라세미-시스).

[0501] 단계 1. rac-(3aS,7aS)-6-벤질-3a-메틸헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-7(7aH)-온. 에탄올 (14 mL) 중 (3aS,7aS)-1,6-디벤질-3a-메틸헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-7(7aH)-온 (975 mg, 2.92 mmol), 시클로헥센 (7.5 mL, 73 mmol) 및 10% Pd/C (175 mg, 0.16 mmol)의 혼합물을 환류 하에 1.5시간 동안 교반하였다. TLC가 출발 물질의 완전한 전환을 나타낸 후에, 반응물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석시키고, 셀라이트®를 통해 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 (3aS,7aS)-6-벤질-3a-메틸헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-7(7aH)-온 (683 mg, 95%)을 탁한 오일로서 수득하였다. LC/MS (M+Na) 267.2.

[0502] 단계 2. rac-(3aS,7aS)-6-벤질-3a-메틸옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘. 0℃에서 THF (10 mL) 중 (3aS,7aS)-6-벤질-3a-메틸헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-7(7aH)-온 (677 mg, 2.77 mmol)이 들어 있는 플라스크에 LAH (150 mg, 3.95 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 환류 하에 1시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 물 (0.15 mL), 15% NaOH (0.15 mL) 및 물 (0.45 mL)을 첨가하여 켄칭하였다. 현탁액을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 셀라이트®를 통해 여과하였다. 감압 하에 농축시켜 (3aS,7aS)-6-벤질-3a-메틸옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘 (607 mg, 95%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC/MS (M+H) 231.2.

[0503] 단계 3. rac-4-((3aS,7aR)-6-벤질-3a-메틸옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘. (3aS,7aS)-6-벤질-3a-메틸옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘 (607 mg, 2.64 mmol)이 들어 있는 플라스크에 n-부탄올 (8.5 mL) 4-클로로-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (815 mg, 2.65 mmol) 및 DIPEA (3.8 mL, 22 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로

냉각시키고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 크로마토그래피 (실리카, EtOAc/헵탄)에 의해 정제하여 4-((3aS,7aR)-6-벤질-3a-메틸옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (913 mg, 69%)을 회백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) 502.2.

[0504]

단계 4. rac-4-((3aS,7aR)-6-벤질-3a-메틸옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘. 4-((3aS,7aR)-6-벤질-3a-메틸옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (908 mg, 1.81 mmol)이 들어 있는 플라스크에 MeOH (14.4 mL), 물 (4.0 mL) 및 LiOH (124 mg, 5.1 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (30 mL) 및 디클로로메탄 (30 mL)으로 희석시키고, pH를 1M HCl을 사용하여 ~5로 조정하였다. 층을 분리하고, 수용액을 디클로로메탄 (20 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에 농축시켜 4-((3aS,7aR)-6-벤질-3a-메틸옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (628 mg)을 연황색 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) 348.2.

[0505]

단계 5. rac-4-((3aS,7aR)-6-벤질-3a-메틸옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘의 키랄 분리. 4-((3aS,7aR)-6-벤질-3a-메틸옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 라세미체 (622 mg)를 키랄 SFC (키랄팩 AD-H, 60/40 CO₂/MeOH, 0.2% i-PrNH₂)에 의해 정제하여 2개의 피크를 수득하였으며, pk1을 (4-((3aS,7aR)-6-벤질-3a-메틸옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘, 263 mg, Rt = 3.97분)으로 할당하고, pk 2를 (4-((3aR,7aS)-6-벤질-3a-메틸옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘, 233 mg, Rt = 5.31분)으로 할당하였다.

[0506]

단계 6. 4-((3aR,7aS)-3a-메틸옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘. (4-((3aR,7aS)-6-벤질-3a-메틸옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘이 들어 있는 플라스크에 에탄올 (8.0 mL), 시클로헥센 (2.0 mL, 20 mmol) 및 탄소 상 Pd(OH)₂ (263 mg, 0.38 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 환류 하에 1.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 메탄올로 희석시키고, 셀라이트®를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 생성물을 에틸 아세테이트로부터 침전시켜 4-((3aR,7aS)-3a-메틸옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (184 mg, 96%)을 무색 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) 258.2.

[0507]

단계 7. 1-((3aS,7aS)-3a-메틸-1-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H)-일)프로프-2-엔-1-온. 0℃에서 DCM (3.0 mL) 중 4-((3aR,7aS)-3a-메틸옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (50 mg, 0.19 mmol)이 들어 있는 플라스크에 DIPEA (0.2 mL, 0.96 mL) 및 아크릴로일 클로라이드 (19 mg, 0.20 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 물/DCM (25/25 mL)으로 희석시켰다. pH를 pH~5로 조정하고, 층을 분리하였다. 유기 추출물을 합하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 제거하여 조 생성물을 수득하였다. 생성물을 에틸 아세테이트/헵탄으로 침전시켜 1-((3aS,7aS)-3a-메틸-1-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H)-일)프로프-2-엔-1-온 (49.6 mg, 83%)을 무색 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) 312.2.

[0508]

실시에 60: 1-((3R,5R)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-히드록시피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온.

[0509]

단계 1. N-((3R,5R)-1-벤질-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-3-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민. n-부탄올 (25 mL) 중 (3R,5R)-1-벤질-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-3-아민 (4 g, 12.479 mmol)의 교반 용액에 4-클로로-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (4.608 g, 14.974 mmol) 및 DIPEA (4.443 mL, 24.957 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 환류 하에 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰다. TLC (헥산 중 70% EtOAc)가 출발 물질이 소모되었음을 나타낸 후에, 용매를 진공 하에 제거하여 조 화합물을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (실리카, EtOAc/헥산 0-20%)에 의해 정제하여 N-((3R,5R)-1-벤질-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-3-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 5 g (68%)을 담황색 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) 592.0. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ -0.07 (s, 6 H) 0.87 (s, 9 H) 1.44 (d, J=18.10 Hz, 1 H) 1.93 - 2.31 (m, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 2.65 (d, J=10.76 Hz, 1 H) 2.94 (br s, 1 H) 3.36 - 3.71 (m, 2 H) 3.81 - 3.98 (m, 1 H) 4.43 (br s, 1 H) 5.63 (br s, 1 H) 6.43 (d, J=3.91 Hz, 1 H) 7.13 - 7.35 (m, 7 H) 7.47 (d, J=3.91 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=8.31 Hz, 2 H) 8.39 (s, 1 H).

[0510]

단계 2. N-((3R,5R)-1-벤질-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민.

0℃에서 MeOH (15 ml) 중 N-((3R,5R)-1-벤질-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-3-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (3 g, 5.069 mmol)의 교반 용액에 H₂O (3 ml) 및 K₂CO₃ (1.053 g, 7.603 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 16시간 동안 교반하였다. TLC (헥산 중 70% EtOAc)가 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타낸 후에, 용매를 진공 하에 제거하고, 조 물질을 크로마토그래피 (실리카, EtOAc/헥산, 0에서 70%)에 의해 정제하여 1.5 g (68%) N-((3R,5R)-1-벤질-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) 437.8. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ -0.01 (s, 6 H) 0.86 (s, 9 H) 1.74 (d, J=4.89 Hz, 2 H) 2.11 - 2.45 (m, 3 H) 2.80 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 3.38 - 3.70 (m, 2 H) 4.11 (br s, 1 H) 4.62 (br s, 1 H) 6.60 (br s, 1 H) 6.94 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 7.07 (t, J=2.69 Hz, 1 H) 7.15 - 7.40 (m, 5 H) 8.06 (s, 1 H) 11.47 (br s, 1 H).

[0511] 단계 3. N-((3R,5R)-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민. 에탄올 중 N-((3R,5R)-1-벤질-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (600 mg, 1.371 mmol)의 용액을 아르곤으로 15분 동안 탈기한 다음, 10% Pd/C (60 mg)를 채웠다. 혼합물을 수소 풍선을 사용하여 16시간 동안 수소화시켰다. TLC (10% MeOH/DCM)가 출발 물질이 존재하지 않음을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (100-200 실리카, MeOH/DCM, 0에서 8%)에 의해 정제하여 380 mg (80%) N-((3R,5R)-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민을 백색 고체로서 수득하였다.

[0512] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 0.00 (br s, 6 H) 0.82 (s, 9 H) 1.65 - 1.88 (m, 2 H) 2.56 - 2.42 (m, 3 H) 2.70 (d, J=11.74 Hz, 1 H) 2.91 - 3.06 (m, 1 H) 3.96 (br s, 1 H) 4.40 (br s, 1 H) 6.57 (d, J=1.47 Hz, 1 H) 6.88 - 7.12 (m, 2 H) 8.06 (s, 1 H) 11.46 (br s, 1 H).

[0513] 단계 4. 1-((3R,5R)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-((tert-부틸디메틸실릴) 옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. 0℃에서 DCM (10 ml) 중 N-((3R,5R)-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시) 피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (400 mg, 1.151 mmol)의 교반 용액에 TEA (0.481 ml, 3.453 mmol)에 이어 아크릴로일 클로라이드 (0.093 ml, 1.15 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. TLC (10% MeOH/DCM)가 출발 물질이 소모되었음을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 물 (10 ml)로 켄칭하고, DCM (2 x 50 ml)으로 추출하였다. 합한 유기부를 수성 NaHCO₃ (10 ml)에 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (실리카, MeOH/DCM 0에서 5%)에 의해 정제하여 180 mg (39%) 1-((3R,5R)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온을 담황색 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) 401.8. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ -0.11 - 0.18 (m, 6 H) 0.76 - 0.92 (m, 9 H) 1.64 - 2.07 (m, 2 H) 2.55 - 2.63 (m, 1 H) 3.06 - 3.28 (m, 1 H) 3.77 - 4.26 (m, 3 H) 4.44 (br s, 1 H) 4.64 (d, J=11.25 Hz, 1 H) 5.50 - 5.74 (m, 1 H) 5.96 - 6.15 (m, 1 H) 6.57 (d, J=10.27 Hz, 1 H) 6.71 (td, J=16.51, 10.51 Hz, 1 H) 7.08 (br s, 1 H) 7.13 - 7.30 (m, 1 H) 7.99 - 8.19 (m, 1 H) 11.51 (br s, 1 H)

[0514] 단계 5. 1-((3R,5R)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-히드록시피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. THF (1 ml) 중 1-((3R,5R)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-((tert-부틸디메틸-실릴)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (100 mg, 0.249 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 6N HCl (1 ml)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도가 되도록 하고, 4시간 동안 교반하였다. TLC (10% MeOH/DCM)가 출발 물질이 소모되었음을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 염기성화시키고, DCM 중 20% IPA (5 x 30 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하였다. 용매를 제거하여 조 화합물을 수득하였으며, 이를 RP-HPLC에 의해 정제하여 25 mg 1-((3R,5R)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-히드록시피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) = 288.0. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 1.78 - 2.28 (m, 3 H) 2.83 - 3.01 (m, 1 H) 3.33 - 3.63 (m, 2 H) 3.76 - 3.97 (m, 1 H) 4.00 - 4.22 (m, 2 H) 4.45 - 4.67 (m, 1 H) 5.46 - 5.79 (m, 1 H) 5.97 - 6.26 (m, 1 H) 6.46 - 6.70 (m, 2 H) 6.78 (dd, J=16.87, 10.51 Hz, 1 H) 7.06 (t, J=3.18 Hz, 1 H) 8.06 - 8.23 (m, 1 H).

[0515] 실시예 61: 1-[(5R)-2,2-디메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온.

- [0516] 단계 1. N-(1-벤질-6,6-디메틸피페리딘-3-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민. 4-클로로-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (212mg 0.688 mmol), 1-벤질-6,6-디메틸-피페리딘-3-아민 (200 mg, 0.688 mmol), DIEA (1.22 mL, 6.88 mmol) 및 n-BuOH (2.5 mL)가 들어 있는 플라스크를 110℃로 밤새 가열하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (콤비플래쉬®, 12g 골드 칼럼, 헥산 중 10에서 50% EA)에 의해 정제하여 N-(1-벤질-6,6-디메틸피페리딘-3-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 140 mg (41.6%)을 수득하였다.
- [0517] LC/MS (M+H) 490.1.
- [0518] 단계 2. N-(6,6-디메틸피페리딘-3-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민. EtOH 5 mL 중 N-(1-벤질-6,6-디메틸피페리딘-3-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (100 mg, 0.204 mmol)의 용액에 Pd/C (5%, 50% 물) 20 mg에 이어서 HCOONH₄ (64.4 mg, 1.02 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 환류 하에 24시간 동안 가열 하였다. 반응물을 실온으로 냉각되도록 하고, 여과하였다. 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 농축시켜 N-(6,6-디메틸피페리딘-3-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 70 mg을 수득하였다. LC/MS (M+H) 400.1.
- [0519] 단계 3. 1-(2,2-디메틸-5-((7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. 클로로포름 (5 mL) 중 N-(6,6-디메틸피페리딘-3-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (70 mg, 0.18 mmol) 용액에 DIPEA (0.124 mL, 0.700 mmol)를 첨가하였다. 용액을 0℃로 냉각시키고, CHCl₃ 1 mL 중 아크틸로 일 클로라이드 (23.7 mg, 0.26 mmol)를 첨가하였다. 30분 후, 포화 NaHCO₃ (5 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 유기 층을 분리하고, 농축시켜 1-(2,2-디메틸-5-((7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 80 mg을 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.22 (d, 2H), 6.36 (d, 1H), 6.35-6.28 (m, 1H), 6.07-6.02 (m, 1H), 5.42-5.39 (m, 1H), 5.04-5.02 (m, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.30-3.25(m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.06-2.03 (m, 1H), 1.61-1.58 (m, 2H), 1.45(d, 6H); m/z 454.1 (M+H).
- [0520] 단계 4. (R)-1-(5-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2,2-디메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. 1-(2,2-디메틸-5-((7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (80mg, 0.17)이 들어 있는 플라스크에 THF (2mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, t-BuOK (0.348 mL, 0.3 mmol)를 첨가하였다. 빙조를 1시간 후 제거하였다. 1.5시간 후, 추가의 t-BuOK 0.5 mL (0.5 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 교반하였다. 2시간 후, 반응물을 NH₄Cl (수성)로 킨칭하고, 혼합물을 DCM으로 추출 하였다. DCM 층을 건조시키고, 용매를 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (실리카, MeOH/DCM)에 의해 정제하여 rac-1-(5-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2,2-디메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온을 수득하였다. 라세미체를 키랄 HPLC로 분리하여 2개의 피크를 수득하였다. 실시예 61a: 거울상이성질체 1, 3.2 mg, RT 3.27, m/z 299.9 (M+H). 실시예 61b: 거울상이성질체 2, 4.4 mg, RT 3.92, m/z 299.8 (M+H).
- [0521] 실시예 62: 3-(4-((3R)-1-아크틸로일피페리딘-3-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)프로판니트릴.
- [0522] 단계 1. (R)-tert-부틸 3-((5-(2-시아노에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트. (a) 0℃에서 DCM (6.0 mL) 중 (R)-tert-부틸 3-((5-(2-히드록시에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (400 mg, 1.11 mmol)가 들어 있는 플라스크에 CH₃SO₂Cl (0.10 mL, 1.33 mmol) 및 DIPEA (0.6 mL, 3.32 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, 물/DCM에 부었다. 층을 분리하고, 유기 추출물을 수집하고, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 용매를 제거하여 조 (R)-tert-부틸 3-((5-(2-((메틸술포닐)옥시)에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (540 mg)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. (b) 조 (R)-tert-부틸 3-((5-(2-((메틸술포닐)옥시)에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (540 mg, 1.23 mmol)에 DMF (5 mL) 및 NaCN (303 mg, 6.1 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 30분 동안 교반한 다음, 물/에틸 아세테이트에 부었다. 층을 분리하고, 유기 추출물을 수집하고, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 용매를 제거하여 조 물질을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (실리카, MeOH/DCM 0에서 5%) 후에 (R)-tert-부틸 3-((5-(2-시아노에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (302 mg, 66%)를 수득하였다.

[0523] LC/MS (M+H) 371.4.

[0524] 단계 2. (R)-3-(4-(피페리딘-3-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)프로판니트릴. (c) (R)-tert-부틸 3-((5-(2-시아노에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (302 mg, 0.82 mmol)가 들어 있는 플라스크에 DCM (2 mL) 및 TFA (0.32 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 용매를 제거하여 조 (R)-3-(4-(피페리딘-3-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)프로판니트릴을 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다. LC/MS (M+H) 271.3.

[0525] 단계 3. 3-(4-((3R)-1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)프로판니트릴. 0°C에서 DCM (1.5 mL) 중 (R)-3-(4-(피페리딘-3-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)프로판니트릴 (53 mg, 0.20 mmol)이 들어 있는 플라스크에 DIPEA (0.10 mL, 0.58 mmol)를 첨가하였다. 30분 후, 아크릴로일 클로라이드 (14.2 mg, 0.157 mmol)를 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NaHCO₃/DCM으로 희석시키고, 층을 분리하였다. 유기 층을 수집하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 제거하였다. 조 물질을 크로마토그래피 (실리카, MeOH/DCM, 5 - 8%)에 의해 정제하여 (R)-3-(4-(피페리딘-3-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)프로판니트릴 (32 mg, 50%)을 수득하였다. LC/MS (M+H) 325.4. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.29 - 1.52 (m, 1 H) 1.60 - 2.05 (m, 3 H) 2.59 - 2.76 (m, 2 H) 2.82 - 2.95 (m, 1 H) 2.99 - 3.24 (m, 3 H) 3.60 - 3.86 (m, 1 H) 3.95 - 4.22 (m, 2 H) 5.38 - 5.73 (m, 1 H) 5.86 - 6.21 (m, 2 H) 6.55 - 6.87 (m, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.94 - 8.18 (m, 1 H) 11.42 (br s, 1 H).

[0526] 실시예 63: 1-[(3R)-3-((2-(피리딘-3-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온.

[0527] 단계 1. 2,4-디클로로-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘. 0°C에서 DMF (15 mL) 중 수소화나트륨 (60 중량%, 510 mg, 12.76 mmol)의 현탁액에 무수 DMF (5 mL) 중 2,4-디클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (2 g, 10.63 mmol)의 용액을 적가하였다. 첨가가 완결되었을 때, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드 (2.45 mL, 13.83 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 0°C에서 교반하였다. 1.5시간 후, 반응 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 용매를 진공 하에 제거하여 조 물질을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (실리카, EtOAc/헥스, 0-5%) 후에 2,4-디클로로-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 3.1 g (92%)을 담황색 액체로서 수득하였다. LC/MS 318.0.

[0528] 단계 2. (R)-tert-부틸 3-((2-클로로-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트. n-부탄올 (100 mL) 중 2,4-디클로로-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (2.85 g, 8.95 mmol)의 교반 용액에 (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 (1.79 g, 8.95 mmol) 및 DIPEA (7.80 mL, 44.77 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 가열하였다. TLC가 미량의 미반응 SM과 함께 반응이 완결되었음을 나타낸 후에, 조 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 콤비플래쉬® 크로마토그래피 (0-30% 에틸 아세테이트/헥산 사용)에 의해 정제하여 (R)-tert-부틸 3-((2-클로로-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 2.5 g (58%)을 무색 점착성 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) 482.4.

[0529] 단계 3. (R)-tert-부틸 3-((2-(피리딘-3-일아미노)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트. 디옥산 (30 mL) 중 (R)-tert-부틸 3-((2-클로로-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.4 g, 2.90 mmol)의 교반 용액에 피리딘-3-아민 (314 mg, 3.34 mmol), Cs₂CO₃ (2.36 g, 7.26 mmol) 및 Xantphos (67 mg, 0.116 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤의 표면하 유동에 의해 30분 동안 탈기시켰다. Pd₂(dba)₃ (53 mg, 0.058 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 이를 밀봉된 튜브에서 150°C로 16시간 동안 가열하였다. TLC (헥산 중 40% EtOAc)가 반응의 완결을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 콤비플래쉬® 크로마토그래피 (0-80% 에틸 아세테이트/헥산 사용)에 의해 정제하여 (R)-tert-부틸 3-((2-(피리딘-3-일아미노)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 1.3 g (83%)을 회백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) 540.2.

[0530] 단계 4. (R)-N4-(피페리딘-3-일)-N2-(피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2,4-디아민. DCM (5 mL) 중

(R)-tert-부틸 3-((2-(피리딘-3-일아미노)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (300 mg, 0.556 mmol)의 교반 용액에 TFA (5 mL)를 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. TLC (핵산 중 50% EtOAc)가 반응의 완결을 나타낸 후에, 반응물을 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 메탄올 (6 mL) 중에 용해시키고, 에틸렌 디아민 (0.5 mL)을 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, DCM와 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 물, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 (R)-N4-(피페리딘-3-일)-N2-(피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2,4-디아민 210 mg (~100%)을 갈색 점착성 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) 310.4.

[0531] 단계 5. (R)-1-(3-((2-(피리딘-3-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. DCM (5 mL) 중 (R)-N4-(피페리딘-3-일)-N2-(피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2,4-디아민 (210 mg, 0.679 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 DIPEA (0.356 mL, 2.04 mmol) 및 아크릴로일 클로라이드 (0.06 mL, 0.747 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. TLC (DCM 중 5% MeOH)가 반응의 완결을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 DCM/물로 희석시켰다. 유기 추출물을 분리하고, 물, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 콤비플래쉬® 크로마토그래피 (0-3% MeOH/DCM 사용)에 의해 정제하고, 이어서 에테르-펜탄으로 연화처리하여 (R)-1-(3-((2-(피리딘-3-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 38 mg (16%)을 회백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (br, 1H), 8.89-8.86 (m, 2H), 8.32-8.23 (m, 1H), 8.00-8.01 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 6.83-6.81 (m, 1H), 6.90-6.60 (m, 1H), 6.47 (br, 1H), 6.15-5.99 (m, 1H), 5.72-5.47 (m, 1H), 4.55-4.15 (m, 2H), 4.10-3.90 (¹H), 3.21-2.60(m, 2H), 2.20-1.92 (m 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.75-1.32 (m, 2H); m/z 364.2 (M+H).

[0532] 실시예 64: 1-[(3S,4R)-4-히드록시-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온 (rac-시스).

[0533] 단계 1. tert-부틸 5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트. Boc-무수물 (61.4 mL, 267.7 mmol)을 0℃에서 10% Na₂CO₃ (74.8mL) 중 1,2,3,6-테트라히드로피리딘 (22 g, 265 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 포화 NaCl 용액을 반응 혼합물에 첨가하고, 수성 혼합물을 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜 tert-부틸 5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (39.6 g, 81.8%)를 연황색 액체로서 수득하였다. TLC 시스템: R_f = 0.5 (석유 에테르 중 20% 에틸 아세테이트). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 5.75-5.85 (m, 1H), 5.6-5.72 (m, 1H), 3.8 (d, 2H), 3.6 (dt, 2H), 2.15 (d, 2H), 1.4 (s, 9H). GCMS: (m/z) = 82.2 (M+ -Boc)+; (순도: 87.95%).

[0534] 단계 2. tert-부틸 7-옥사-3-아자비시클로[4.1.0]헵탄-3-카르복실레이트. 중탄산나트륨 (29 g, 346.2 mmol)을 DCM (871 mL) 중 tert-부틸 5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (39.6 g, 216.3 mmol)의 용액에 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 이어서, m-클로로퍼벤조산 (78 g, 454.4 mmol)을 0℃에서 조금씩 첨가하고, 2시간 동안 동일한 온도에서 교반하고, 이어서 실온에서 추가 2시간 동안 교반하였다. 불용성 물질을 여과하고, 여과물을 물로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피 (100-200 메쉬)에 의해 석유 에테르 중 10% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하여 tert-부틸 7-옥사-3-아자비시클로[4.1.0]헵탄-3-카르복실레이트 (29.25 g, 69%)를 연황색 액체로서 수득하였다. TLC 시스템: R_f = 0.3 (석유 에테르 중 30% 에틸 아세테이트). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 3.7 (t, 2H), 3.05-3.45 (중첩 신호, 4H), 1.7-2.0 (m, 2H), 1.4 (s, 9H). GCMS: (m/z) 199.2 (M+); (순도: 98%).

[0535] 단계 3. tert-부틸 4-아지도-3-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 및 tert-부틸 3-아지도-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트. 1,4-디옥산 (406 mL) 중 tert-부틸 7-옥사-3-아자비시클로[4.1.0]헵탄-3-카르복실레이트 (29 g, 145.7 mmol)의 용액에 실온에서 물 (81 mL) 및 아지드화나트륨 (13.8 g, 212.7 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성된 수성 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 석유 에테르 중 10%에서 20% 에틸 아세테이트 구배 용리에 의해 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피 (100-200 메쉬)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-아지도-3-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (16.9 g)를 연황색

액체로서, 그리고 tert-부틸 3-아지도-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (4 g)를 황색 액체로서 수득하였다. (합한 수율: 59%). TLC 시스템: Rf = 0.3 (석유 에테르 중 40% 에틸 아세테이트). tert-부틸 4-아지도-3-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 5.55 (d, 1H), 3.9 (dd, 1H), 3.8 (dd, 1H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.2-3.35 (m, 1H), 2.65-2.85 (br, 1H), 2.5-2.65 (br, 1H), 1.8 (dd, 1H), 1.4 (s, 9H). LCMS: (m/z) 143.1 (M+H-Boc)+; (순도: 98.5%).

[0536] tert-부틸 3-아지도-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 5.35 (d, 1H), 3.7-3.85 (넓음, 1H), 3.6-3.7 (넓음, 1H), 3.4-3.55 (m, 1H), 3.2-3.35 (넓음, 1H), 2.6-3.0 (중첩, 2H), 1.70-1.85 (m, 1H), 1.40 (s, 9H). LCMS: (m/z) = 143.1 (M+H-Boc)+; (순도: 98.7%).

[0537] 단계 4. rac-(3S,4S)-tert-부틸 4-아미노-3-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트. 10% Pd-C (5 g)를 메탄올 (200 mL) 중 tert-부틸 4-아지도-3-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (23 g, 181 mmol)의 용액에 질소 하에 45분에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 수소 풍선 압력 하에 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하고, 패드를 메탄올로 세척하였다. 여과물을 농축시키고, 조 물질을 DCM 중에 용해시키고, 셀라이트®를 통해 다시 여과하여 잔류 Pd를 제거하였다. 여과물을 농축시켜 rac-(3S,4S)-tert-부틸 4-아미노-3-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (11.5 g, 76%)을 황색 시럽으로서 수득하였다. TLC 시스템: Rf = 0.3 (DCM 중 10% MeOH). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 4.9-5.1 (br s, 1H), 3.60-4.0 (2H), 2.85-2.95 (m, 2H), 2.60-2.80 (br, 1H), 2.35-2.45 (m, 1H), 1.50-1.80 (중첩, 3H), 1.40 (s, 9H). LCMS: (m/z) = 217.15 (M+H)+; (순도: 96.5%).

[0538] 단계 5. Rac-(3S,4S)-tert-부틸 3-((2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트. rac-(3S,4S)-tert-부틸 4-아미노-3-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (460 mg, 2.13 mmol)가 들어 있는 플라스크에 n-부탄올 (4 mL), 2,4-디클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (400 mg, 2.13 mmol) 및 DIPEA (2 mL, 10 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 95°C로 밤새 가열하였다. 반응물을 EtOAc/염수에 붓고, 층을 분리하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 용매를 제거하여 조 물질을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (실리카, EtOAc/헵탄) 후에 rac-(3S,4S)-tert-부틸 3-((2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (549 mg, 70%)를 수득하였다. LC/MS (M+H) 368.1. ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3) δ 1.10 - 1.72 (m, 10 H) 1.96 - 2.11 (m, 1 H) 2.74 - 3.19 (m, 2 H) 3.59 - 4.37 (m, 4 H) 5.69 (br s, 1 H) 6.29 (br s, 1 H) 6.82 - 7.07 (m, 1 H) 10.82 (br. s, 1 H).

[0539] 단계 6. Rac-(3S,4R)-tert-부틸 3-((2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((4-니트로벤조일)옥시) 피페리딘-1-카르복실레이트. 톨루엔 (6 mL) 중 rac-(3S,4S)-tert-부틸 3-((2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (0.4 g, 1.09 mmol)의 혼합물에 4-니트로벤조산 (0.254 g, 1.52 mmol) 및 트리페닐포스핀 (0.461 g, 1.74 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소로 탈기시키고, 격막 탑을 갖는 바이알 안에 밀봉하였다. DEAD (0.316 mL, 1.74 mmol)를 슬러리에 적가하였다. 모든 고체를 용해시키고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 염수와 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 유기 상을 1N HCl, 포화 중탄산나트륨에 이어서 염수로 세척하였다. 유기 상을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (실리카, EtOAc/헵탄)에 의해 정제하여 rac-(3S,4R)-tert-부틸 3-((2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((4-니트로벤조일)옥시) 피페리딘-1-카르복실레이트 (499.5 mg, 88%)를 수득하였다. LC/MS (M+H) 517.2.

[0540] 단계 7. Rac-(3S,4R)-tert-부틸 3-((2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트. (3S,4R)-tert-부틸 3-((2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-((4-니트로벤조일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 (499 mg, 0.96 mmol)가 들어 있는 플라스크에 디옥산 (8 mL) 및 NaOH (5 mL, 1M 용액)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C로 1시간 동안 가열하고, 염수/EtOAc에 부었다. 층을 분리하고, 수성 상을 25 mL 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트 추출물을 염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (실리카, EtOAc/Hep, 0에서 100%)에 의해 정제하여 rac-(3S,4R)-tert-부틸 3-((2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (183 mg, 51%)를 수득하였다. LC/MS (M+H) 368.2. ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3) δ 1.37 - 1.49 (m, 10 H) 1.60 - 1.88 (m, 3 H)

3.08 - 3.90 (m, 4 H) 4.34 - 4.48 (m, 1 H) 6.35 (br s, 1 H) 6.47 (br s, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 10.42 (br s, 1 H).

[0541] 단계 8. Rac-(3S,4R)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-4-올. 에탄올 (2 mL) 중 rac-(3S,4R)-tert-부틸 3-((2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (0.1826 g)의 혼합물에 시클로헥센 (2 mL) 및 메탄올 중 1.25 M HCl (1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 하에 두고, 10%Pd/C를 첨가하고, 밤새 환류하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켜 rac-(3S,4R)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-4-올 (150 mg, 98%)을 수득하였다. LC/MS (M+H) 234.2. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 1.89 - 2.20 (m, 3 H) 3.03 - 3.22 (m, 1 H) 3.36 - 3.53 (m, 2 H) 4.12 - 4.28 (m, 1 H) 4.51 - 4.73 (m, 1 H) 7.02 (br s, 1 H) 7.36 (br s, 1 H) 8.38 (br s, 1 H).

[0542] 단계 9. Rac-1-((3S,4R)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-히드록시피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. DCM (2 mL) 및 아세트니트릴 (2 mL) 중 rac-(3S,4R)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-4-올 (75 mg, 0.24 mmol)의 혼합물에 NMM (0.083 mL, 0.73 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 빙조에서 10분 동안 교반하고, 그 후 DCM (0.5 mL) 중 아크릴로일 클로라이드 (0.02 mL, 0.24 mmol)의 용액을 10분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. DMF (3 mL)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 RP-HPLC에 의해 정제하여 rac-1-((3S,4R)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-히드록시피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (7.1 mg)을 수득하였다. LC/MS (M+H) 288.18.

[0543] 실시예 65: Rac-1-((3R,5R)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온.

[0544] 단계 1. Rac-N-((3R,5R)-5-메틸피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민. 건조 파르 병에 N₂ 분위기 하에 Pd/C (200 mg)를 첨가하였다. 이어서, MeOH/THF (30 mL/10 mL) 중 rac-(3R,5R)-벤질 3-((2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 14, 단계 5 참조, rac-트랜스, 559 mg, 1.398 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50 psi의 H₂ 하에 40°C로 3일 동안 가열하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH로 세척하였다. 합한 여과물을 증발시켜 rac-N-((3R,5R)-5-메틸피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (rac-트랜스, 413 mg, 100%)을 분홍색 고체로서 수득하였다.

[0545] 단계 2. Rac-1-((3R,5R)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. THF (20 mL) 중 rac-N-((3R,5R)-5-메틸피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (413 mg, 1.542 mmol)의 용액에 0°C에서 포화 수성NaHCO₃ (15 mL) 및 아크릴로일 클로라이드 (154 mg, 1.70 mmol, 1.1 당량)를 첨가하였다. 0°C에서 2시간 후, TLC (EtOAc: MeOH = 10:1)는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석시키고, EtOAc (50 mLx2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc: MeOH = 10:1)에 의해 정제하여 rac-1-((3R,5R)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (221 mg, 50%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.48 (br s, 1H), 8.30 - 8.04 (m, 1H), 7.13 - 6.96 (m, 2H), 6.83 (dd, J=10.3, 16.8 Hz, 1H), 6.69 - 6.54 (m, 1H), 6.36 (dd, J=10.5, 16.6 Hz, 1H), 6.08 (d, J=17.8 Hz, 1H), 5.89 (d, J=17.1 Hz, 1H), 5.66 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.35 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.47 - 4.20 (m, 1H), 4.04 - 3.84 (m, 2H), 3.61 - 3.37 (m, 2H), 2.88 - 2.75 (m, 1H), 2.15 (br s, 1H), 1.93 - 1.76 (m, 1H), 1.71 - 1.53 (m, 1H), 0.98 - 0.88 (m, 3H). LC/MS (M+H) 285.9.

[0546] 실시예 66. (R)-1-(3-((5-(6-메틸피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. 실시예 23-40에서의 유도체와 같이 제조함. LC/MS (M+H) 363.2.

[0547] 실시예 67. 1-(5-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2,2-디메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. 키랄 분리를 수행하지 않은 것을 제외하고는, 실시예 61에 기재된 바와 같이 제조함.

[0548] 실시예 68. 1-((2R,5S)-5-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온.

실시예 5, 단계 9에 기재된 바와 같이 제조함; $pk1$: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.53 (br s, 1H), 8.12 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J=6.8, 18.8$ Hz, 1H), 7.10 (br s, 1H), 6.89 - 6.71 (m, 1H), 6.56 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.10 (dd, $J=2.1, 16.7$ Hz, 1H), 5.72-5.61 (m, 1H), 4.81 (br s, 0.5H), 4.56 (d, $J=10.3$ Hz, 0.5H), 4.37 (br s, 0.5H), 4.20 - 3.95 (m, 1.5H), 2.96 (t, $J=11.9, 10$ Hz, 0.5H), 2.60 (t, $J=12.0$ Hz, 0.5H), 1.92 - 1.59 (m, 4H), 1.30 - 1.07 (m, 3H). ^{19}H 관찰치; $^{19}exp.$ LC/MS (M+H) 286.2. $OR = [a]_D^{20} = +0.34$ ($c = 0.6$, MeOH).

[0549] 실시예 69: 1-(5-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체의 분리를 수행하지 않은 것을 제외하고는, 실시예 7에서와 같이 제조함. LC/MS (M+H) 302.2. 실시예 52 참조.

[0550] 실시예 70, 71 및 72:

[0551] 실시예 70: (S)-1-(3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온.

[0552] 실시예 71: 1-(3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온.

[0553] 실시예 72: (R)-1-(3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온.

[0554] 단계 1. 1-tert-부틸 3-메틸 3-메틸피페리딘-1,3-디카르복실레이트. THF (250 ml) 중 1-tert-부틸 3-메틸 피페리딘-1,3-디카르복실레이트 (15 g, 0.062 mol)의 용액에 N_2 보호 하에 $-65^\circ C$ 에서 LHMDS (74.4 ml, 0.074 mol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 $-65^\circ C$ 에서 1시간 동안 교반하였다. MeI (10.5 g, 0.074 mol)를 적가하였다. 생성된 용액을 $-65^\circ C$ 에서 2시간 동안 교반하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 포화 NH_4Cl (수성) (200 ml)로 킨칭하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 MTBE (200 ml x2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축 건조시켜 1-tert-부틸 3-메틸 3-메틸피페리딘-1,3-디카르복실레이트 (15.86 g, 100%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.08 (s, 3 H) 1.32 - 1.47 (m, 12 H) 1.94 (br s, 1 H) 3.05 (d, $J=12.30$ Hz, 2 H) 3.42 (br s, 1 H) 3.61 (br s, 3 H) 3.82 (br s, 1 H).

[0555] 단계 2. 1-tert-부틸 3-메틸 3-메틸피페리딘-1,3-디카르복실레이트. THF (100 ml) 및 H_2O (10 ml) 중 1-tert-부틸 3-메틸 3-메틸피페리딘-1,3-디카르복실레이트 (15.86 g, 0.062 mol)의 용액에 실온에서 LiOH $\cdot H_2O$ (7.76 g, 0.186 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 $70^\circ C$ 에서 6시간 동안 환류하였다. TLC (석유 에테르/EtOAc, 4:1, 아이오딘으로 염색됨)가 출발 물질이 소모되었음을 나타낸 후에, 혼합물을 농축 건조시켰다. 잔류물을 H_2O (300 mL)로 희석시킨 다음, MTBE (100 mL x 2)로 추출하였다. 유기 층을 버렸다. 생성된 수성 층을 1M HCl (수성)을 사용하여 pH 1로 산성화시킨 다음, MTBE로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축 건조시켜 1-tert-부틸 3-메틸 3-메틸피페리딘-1,3-디카르복실레이트 (13.97 g, 93%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0556] 단계 3. tert-부틸 3-이소시아네이트-3-메틸피페리딘-1-카르복실레이트. 무수 톨루엔 (65 mL) 중 1-tert-부틸 3-메틸 3-메틸피페리딘-1,3-디카르복실레이트 (5.97 g, 24.5 mmol)의 용액에 TEA (3.5 mL, 24.5 mmol) 및 DPPA (6 mL, 27 mmol)를 실온에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, $90^\circ C$ 에서 2시간 동안 환류하였다. 반응물을 빙수 (100 mL)에 붓고, MTBE (100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축 건조시켜 tert-부틸 3-이소시아네이트-3-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (5.9 g, 100%)를 황색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[0557] 단계 4. tert-부틸 3-아미노-3-메틸피페리딘-1-카르복실레이트. THF (140 ml) 중 tert-부틸 3-이소시아네이트-3-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (5.89 g, 24.54 mmol)의 용액에 2M NaOH (수성) (140 ml)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 격렬히 교반하였다. TLC는 목적 생성물이 형성되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 1M HCl (수성)을 사용하여 pH 1로 산성화시킨 다음, MTBE (200 ml x 3)로 추출하였다. 유기 층을 버렸다. 생성된 수성 층을 1M NaOH (수성)를 사용하여 pH 10으로 염기성화시킨 다음, MTBE (250 ml x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 중성 pH까지 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축 건조시켜 tert-부틸 3-아미노-3-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (3.7 g, 36%)를 무색 오일로서 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 추가 정제

없이 사용하였다. ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3) δ d 1.09 (s, 3 H) 1.27 - 1.40 (m, 2 H) 1.46 (s, 10 H) 1.53 - 1.65 (m, 2 H) 3.04 - 3.56 (m, 4 H).

[0558]

단계 5. tert-부틸 3-메틸-3-((7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트. tert-부틸 3-아미노-3-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (3.3 g, 15.398 mmol) 및 tert-부틸 3-아미노-3-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (3.9 g, 12.7 mmol)를 140°C에서 밤새 교반하였다. TLC가 tert-부틸 3-아미노-3-메틸피페리딘-1-카르복실레이트가 소모되었음을 나타낸 후에, 혼합물을 DCM (80 ml)으로 희석시켰다. DCM 층을 포화 NaHCO_3 (수성) 및 염수로 세척하고, 농축 건조시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (실리카, EtOAc / 석유 에테르, 0-40%)에 의해 정제하여 tert-부틸 3-메틸-3-((7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (2.4 g, 40%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0559]

단계 6. N-(3-메틸피페리딘-3-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민. 디옥산 (30 ml) 중 tert-부틸 3-메틸-3-((7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (3g, 6.2 mmol)의 용액에 4 M HCl/디옥산 (30 ml)을 0°C에서 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. LC-MS가 출발 물질이 소모되었음을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 농축 건조시켜 조 생성물 (2.6 g, 100%)을 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0560]

단계 7. 1-(3-메틸-3-((7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. THF (100 ml) / 포화 NaHCO_3 (수성) (100 ml) 중 N-(3-메틸피페리딘-3-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (2.5g, 5.93 mmol)의 용액에 아크릴로일 클로라이드 (0.64 g, 7.115 mmol)를 0°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. TLC가 출발 물질이 소모되었음을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 물 (50 ml)로 희석시키고, EtOAc (100 ml x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축 건조시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (실리카, EtOAc/석유 에테르 = 0-66%)에 의해 정제하여 1-(3-메틸-3-((7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (1.618 g, 62%)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) 440.2.

[0561]

단계 8. 1-(3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. THF (10 ml) 및 H_2O (2 ml) 중 1-(3-메틸-3-((7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (1g, 2.277 mmol)의 용액에 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.2 g, 4.554 mmol) 및 t-BuOK (0.5 g, 4.554 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 65°C에서 7시간 동안 환류하였다. TLC가 출발 물질이 대부분 소모되었음을 나타낸 후에, 혼합물을 AcOH로 중화시키고, 농축 건조시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (실리카, MeOH/EtOAc, 0-6%, 6-8%)에 의해 정제하여 1-(3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (180 mg) (LC-MS에 의한 97% 순도)을 수득하였다. 조 생성물을 추가로 SP1 (MeOH/EtOAc, 0-2%)에 의해 정제하여 백색 고체 70 mg (12%)을 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 1.51 (s, 3 H) 1.58 (br s, 1 H) 1.75 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 3.12 - 3.26 (m, 3 H) 3.59 (d, J=11.80 Hz, 1 H) 3.81 (br s, 1 H) 5.44 (br s, 1 H) 5.93 (br s, 1 H) 6.23 (br s, 1 H) 6.60 (br s, 2 H) 7.03 (d, J=3.26 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 11.00 - 11.57 (m, 1 H).

[0562]

단계 9. (R)-1-(3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 및 (S)-1-(3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. 70 밀리그램의 1-(3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온을 키랄 SFC로 분리하여 2개의 피크를 수득하였으며, 임의적으로 할당하였다: pk1, (R)-1-(3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (17 mg) 및 pk 2, (S)-1-(3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (21.3 mg). Pk1: (R)-1-(3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 1.51 (d, J=1.25 Hz, 3 H) 1.58 (br s, 1 H) 1.68 - 1.83 (m, 2 H) 1.76 (d, J=8.78 Hz, 2 H) 3.07 (br s, 2 H) 3.30 (br s, 1 H) 3.60 (d, J=13.55 Hz, 1 H) 3.78 (br s, 1 H) 5.50 (br s, 1 H) 5.96 (br s, 1 H) 6.20 (br s, 1 H) 6.57 (br s, 2 H) 7.03 (br s, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 11.24 (br s, 1 H).

[0563]

Pk2: (S)-1-(3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 1.51 (s, 3 H) 1.59 (br s, 2 H) 1.75 (d, J=8.28 Hz, 2 H) 3.06 (br s, 2 H) 3.31 (br

s, 1 H) 3.60 (d, J=13.30 Hz, 1 H) 3.78 (br s, 1 H) 5.48 (br s, 1 H) 5.96 (br s, 1 H) 6.19 (br s, 1 H) 6.57 (br s, 2 H) 7.03 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 11.25 (br s, 1 H).

[0564] 실시예 73: 1-[(3aS,7aS)-1-(2-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥타히드로-6H-피롤로[2,3-c]피리딘-6-일]프로프-2-엔-1-온.

[0565] 단계 1. (3aS,7aS)-벤질 1-(2-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H)-카르복실레이트. n-BuOH (6mL) 중 (3aS,7aS)-벤질 헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H)-카르복실레이트 (실시예 8, 단계 7, pk2) (464 mg, 1.786 mmol), DIPEA (1.15 g, 8.928 mmol) 및 4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (300 mg, 1.786 mol)의 혼합물을 130°C로 8시간 동안 가열하였다. TLC (DCM/MeOH, 10:1)가 반응이 완결되었음을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 증발 건조시키고, 잔류물을 크로마토그래피 (실리카, DCM/MeOH, 1%-12%)에 의해 정제하여 (3aS,7aS)-벤질 1-(2-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H)-카르복실레이트 (350 mg, 50%)를 갈색 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) 393.4. ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃) δ 1.73-1.76 (m, 1H), 2.17-2.04 (m, 3 H), 2.51 (br. s, 1H), 3.05-2.41 (m, 2 H), 4.11-3.81 (m, 3 H), 4.81-4.47 (m, 3 H), 5.29-5.07 (m, 3 H), 6.79-6.35.

[0566] 단계 2. 4-((3aR,7aS)-옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민. 건조 파르 병에, Pd/C (50 mg)를 Ar 분위기 하에 첨가하였다. 이어서, EtOH (15 mL) 중 (3aS,7aS)-벤질 1-(2-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H)-카르복실레이트 (200 mg, 0.510 mol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 45 psi의 H₂ 하에 25°C에서 18시간 동안 수소화시켰다. TLC (DCM/MeOH, 10:1)가 출발 물질이 소모되었음을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 EtOH로 세척하였다. 합한 여과물을 증발시켜 4-((3aR,7aS)-옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (120 mg, 91.6%)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) 259.2.

[0567] 단계 3. 1-[(3aS,7aS)-1-(2-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥타히드로-6H-피롤로[2,3-c]피리딘-6-일]프로프-2-엔-1-온. H₂O (8 mL) 중 4-((3aR,7aS)-옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (150 mg, 0.58 mol) 및 NaHCO₃ (150 mg, 1.74 mmol)의 교반 용액에 아크틸로일 클로라이드 (63 mg, 0.70 mmol)를 0°C에서 조심스럽게 적가하였다. 첨가한 후, 생성된 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. LC-MS가 4-((3aR,7aS)-옥타히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민이 소모되었음을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 H₂O (20 mL)로 희석시키고, EtOAc (20 mL x4)로 추출하고, 합한 유기층을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-[(3aS,7aS)-1-(2-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥타히드로-6H-피롤로[2,3-c]피리딘-6-일]프로프-2-엔-1-온 (56 mg, 30.9 %)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.655 (s, 1H) 6.72-6.71 (d, 2H) 6.41 (s, 1H), 6.09-6.05 (d, 1H), 5.64-5.61 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.28-3.69 (m, 5H), 3.34-3.29 (d, 1H), 3.20 (s, 1H), 2.09-1.72 (m, 5H).

[0568] 실시예 74 및 75:

[0569] 실시예 74: 1-[(3R,5R)-3-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온.

[0570] 실시예 75: 1-((3S,5S)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. 실시예 14 (단계 5) 및 실시예 65 (단계 2) 참조.

[0571] 단계 1. 1-[(3R,5R)-3-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온 및 1-((3S,5S)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. rac-트랜스: 1-((3R,5R)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (실시예 14, 단계 5; 실시예 65, 단계 2 참조) (150 mg)을 키랄 SFC로 분리하여 2개의 피크를 수득하고 임의적으로 할당하였다: 백색 고체로서의 1-((3R,5R)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (pk 1, 60 mg, 80%), 및 백색 고체로서의 1-((3S,5S)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (pk 2, 60 mg, 80%). SFC 조건: 키랄팩 AD (250mmx30mm, 5 μm); 20% EtOH, NH₃H₂O; 60mL/분. Pk1: 1-((3R,5R)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.51 (br s, 1H), 8.19 - 8.07 (m, 1H), 7.06 (d, J=6.0 Hz,

2H), 6.84 (dd, J=10.2, 16.4 Hz, 1H), 6.70 - 6.55 (m, 1H), 6.35 (dd, J=10.4, 16.7 Hz, 1H), 6.08 (d, J=18.6 Hz, 1H), 5.88 (dd, J=2.3, 16.8 Hz, 1H), 5.66 (d, J=10.3 Hz, 1H), 5.35 (dd, J=2.3, 10.5 Hz, 1H), 4.41 - 4.21 (m, 1H), 4.06 - 3.84 (m, 2H), 3.61 - 3.42 (m, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.15 (br s, 1H), 1.99 - 1.78 (m, 1H), 1.73 - 1.50 (m, 1H), 1.23 (s, 1H), 1.00 - 0.86 (m, 3H). LCMS (M+H) 286.1.

[0572] Pk 2: 1-((3S,5S)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온:

[0573] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.51 (br s, 1H), 8.19 - 8.05 (m, 1H), 7.06 (br s, 1H), 6.84 (dd, J=10.3, 16.8 Hz, 1H), 6.69 - 6.55 (m, 1H), 6.35 (dd, J=10.5, 16.6 Hz, 1H), 6.08 (d, J=16.6 Hz, 1H), 5.88 (d, J=15.1 Hz, 1H), 5.66 (d, J=9.3 Hz, 1H), 5.35 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.19 (m, 1H), 4.06 - 3.82 (m, 1H), 3.62 - 3.44 (m, 1H), 2.86 - 2.73 (m, 1H), 2.15 (br s, 1H), 1.96 - 1.77 (m, 1H), 1.72 - 1.53 (m, 1H), 1.23 (br s, 1H), 1.01 - 0.64 (m, 3H). LCMS (M+H) 286.1.

[0574] 실시예 76: 1-[(3aR,7aR)-1-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥타히드로-6H-피롤로[2,3-c]피리딘-6-일]프로프-2-엔-1-온. 단계 7에서 rac-(3aS,7aS)-벤질 헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H)-카르복실레이트를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 8에서와 같이 제조함. LC/MS (M+H) 298.0. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.58 (s, 1H) 8.09-8.07 (d, J=9.2Hz, 1H) 7.11 (s, 1H), 6.82-6.78 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.05-6.01 (m, 1H), 5.69-5.85 (m, 1H), 4.69-4.68 (m, 0.5H), 4.27 (s, 1H), 3.90-3.74 (m, 3H), 3.13-3.24 (m, 2H), 2.74-2.71 (m, 0.5H), 2.19-1.74 (m, 4.5H).

[0575] 실시예 77 및 78:

[0576] 실시예 77: 1-[(3R,5R)-3-메톡시-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온.

[0577] 실시예 78: 1-{(3R,5R)-3-메톡시-5-[메틸(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}프로프-2-엔-1-온.

[0578] 단계 1. N-((3R,5R)-1-벤질-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-3-일)-7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민. n-BuOH (250 mL) 중 4-클로로-7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (16.3 g, 41.18 mmol) 및 (3R,5R)-1-벤질-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-3-아민 (12 g, 37.44 mmol)의 혼합물에 DIPEA (14.5 g, 112.32 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 110℃로 3일 동안 가열하였다. TLC (DCM/MeOH, 10:1)가 반응이 완결되었음을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 EtOAc (800 mL) 및 물 (500 mL)로 희석시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (실리카, EtOAc/PE, 0%에서 30%)에 의해 정제하여 N-((3R,5R)-1-벤질-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-3-일)-7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (15 g, 65%)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃) δ -0.02 (s, 6 H), 0.82 (s, 9 H), 1.50-1.45 (m, 1H), 2.31-2.29 (m, 2 H), 2.75-2.73 (m, 1 H), 2.97 (br. S, 1 H), 3.69-3.49 (m, 2 H), 4.00-3.98 (m, 1 H), 4.49 (br. s, 1 H), 5.57 (br s, 1 H), 6.32 (s, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 7.17-7.15 (m, 5 H), 7.33-7.26 (m, 15 H), 7.99 (s, 1 H).

[0579] 단계 2. (3R,5R)-tert-부틸 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트. 파르 병에, 10% 건조 Pd/C (1.5 g)를 Ar 분위기 하에 첨가하였다. 이어서, MeOH (300 mL) 중 N-((3R,5R)-1-벤질-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-3-일)-7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (14.8 g, 21.76 mmol) 및 (Boc)₂O (5.22 g, 23.94 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50 psi의 H₂ 하에 40℃에서 12시간 동안 수소화시켰다. TLC (PE/EtOAc, 4:1)가 반응이 완결되었음을 나타낸 후에, 반응 용액을 셀라이트®의 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 MeOH로 3회 세척하였다. 합한 여과물을 농축시켜 (3R,5R)-tert-부틸 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (14.8 g, ~100%)를 황색 고체로서 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃) δ 0.06 (s, 6 H), 0.86 (s, 9 H), 1.53 (s, 9 H), 1.83 (br. s, 1 H), 2.28 - 2.04 (m, 1 H), 3.09 (br s 1 H), 3.49 (br s, 2 H), 3.93-3.71 (m, 4 H), 4.44 (br. s, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H) 7.26-7.14 (m, 15 H), 8.00 (s, 1 H).

[0580] 단계 3. (3R,5R)-tert-부틸 3-히드록시-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르

복실레이트. 무수 THF (300 mL) 중 (3R,5R)-tert-부틸 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (15 g, 21.74 mmol)의 용액에 n-Bu₄NF (11.38 g, 43.47 mmol)를 첨가한 다음, 40℃로 밤새 가열하였다. TLC (PE/EtOAc, 4:1)가 반응이 완결되었음을 나타낸 후에, 반응 용액을 물 (300 mL)로 희석시킨 다음, EtOAc (200 mL x2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 및 염수로 차례로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 (3R,5R)-tert-부틸 3-히드록시-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (14.6 g, ~100%)를 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 7.37 - 7.08 (m, 17H), 6.91 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.30 (br s, 1H), 4.48 (d, J=3.5 Hz, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.83 - 3.51 (m, 4H), 3.23 (br s, 1H), 1.58 - 1.29 (m, 10H).

[0581]

단계 4. (3R,5R)-tert-부틸 3-메톡시-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 및 (3R,5R)-tert-부틸 3-메톡시-5-(메틸(7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트. DMF (1 mL) 중 (3R,5R)-tert-부틸 3-히드록시-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.6 g, 1.043 mmol)의 용액에 Ag₂O (0.48 g, 2.086 mmol)에 이어서 MeI (0.6 g, 4.22 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉하고, 30℃로 48시간 동안 가열하였다. LC-MS가 출발 물질이 소모되었고 ~20%의 디메틸화 생성물이 형성되었음을 나타낸 후에, 혼합물을 셀라이트®의 패드를 통해 여과하고, 케이크를 EtOAc로 세척하였다. 합한 여과물을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (실리카, EtOAc/PE, 0%에서 50%)에 의해 정제하여 (3R,5R)-tert-부틸 3-메톡시-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 및 (3R,5R)-tert-부틸 3-메톡시-5-(메틸(7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (250 mg, 50%)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS는 모노-메틸화 및 디-메틸화의 비가 ~1:1임을 나타내었다. LC/MS (M+H) 590 및 604.

[0582]

단계 5. N-((3R,5R)-5-메톡시피페리딘-3-일)-7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 및 N-((3R,5R)-5-메톡시피페리딘-3-일)-N-메틸-7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민. DCM (2 mL) 중 모노 및 디메틸화 화합물 (250 mg, 0.36 mmol)의 용액에 10~15℃에서 4M HCl (g)/디옥산 (2 mL)을 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후, LC-MS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 용액을 농축시켜 N-((3R,5R)-5-메톡시피페리딘-3-일)-7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 및 N-((3R,5R)-5-메톡시피페리딘-3-일)-N-메틸-7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (208 mg, 100%)을 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LC/MS (M+H) 490.1 및 504.1.

[0583]

단계 6. 1-((3R,5R)-3-메톡시-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 및 1-((3R,5R)-3-메톡시-5-(메틸(7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. THF (5 mL) 및 포화 수성 NaHCO₃ 용액 (5 mL) 중 모노/디메틸화 화합물 (208 mg, 0.36 mmol)의 교반 용액에 아크릴로일 클로라이드 (40 mg, 0.43 mmol)를 0~5℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 0~10℃에서 2시간 동안 교반한 후, TLC (DCM/MeOH/NH₄OH, 10:1:1)는 아민이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 H₂O (10 mL)로 희석시키고, EtOAc (30 mLx3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 1-((3R,5R)-3-메톡시-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 및 1-((3R,5R)-3-메톡시-5-(메틸(7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (240 mg, ~100%)을 수득하였고, 이를 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0584]

단계 7. 1-((3R,5R)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메톡시피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 및 1-((3R,5R)-3-메톡시-5-(메틸(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. TFA (3 mL) 중 모노/디메틸화 화합물 (240 mg, 0.44 mmol)의 용액을 주위 온도 (10~20℃)에서 밤새 교반하였다. TLC (DCM/MeOH/NH₄OH, 10:1:1)가 ~30%의 출발 물질이 남아있음을 나타낸 후에, 반응물을 40℃로 추가 6시간 동안 가열하고, 이 때 LC-MS는 출발 물질이 소모되었음을 나타내었다. 반응 용액을 THF로 희석시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC에 의해 직접 정제하여 1-((3R,5R)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메톡시피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (32 mg, 3 단계에 대해 24%) 및 1-((3R,5R)-3-메톡시-5-(메틸(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (25 mg)을 백색 고체로서 수득

하였다. Pk1(모노-Me): ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.32 (br s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.13 - 6.94 (m, 2H), 6.69 (d, J=16.1 Hz, 1H), 6.59 (br s, 1H), 6.07 (d, J=15.6 Hz, 1H), 5.62 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.40 (br s, 1H), 4.14 (br s, 1H), 3.65 (br s, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.20 (d, J=14.1 Hz, 2H), 2.15 (br s, 1H), 1.85 (br s, 1H). Pk2(디-Me): ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.81 (br s, 1H), 8.19 - 8.04 (m, 1H), 7.18 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.85 - 6.69 (m, 1H), 6.68 - 6.53 (m, 1H), 6.10 (dd, J=7.2, 16.6 Hz, 1H), 5.73 - 5.58 (m, 1H), 5.03 - 4.80 (m, 1H), 4.72 (d, J=13.7 Hz, 1H), 4.45 (d, J=11.7 Hz, 1H), 4.19 (d, J=14.1 Hz, 1H), 4.03 (d, J=12.1 Hz, 1H), 3.69 - 3.55 (m, 2H), 3.28 - 3.10 (m, 6H), 2.96 (t, J=11.5 Hz, 1H), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 2.18 - 1.90 (m, 2H).

[0585] 실시예 79: 1-[(1S,2S,5S)-2-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]프로프-2-엔-1-온. 키랄 분리 후 pk2를 단계 3 및 4를 통해 수행한 것을 제외하고는, 실시예 16에 기재된 바와 같이 제조함.

[0586] 실시예 80-87: 하기 화합물을 적절한 산 또는 산 클로라이드를 사용하여 실시예 41에서와 같이 제조하였다.

실시예	LC/MS	명칭
80	348.2	(2E)-4,4-디플루오로-1-[(3aS,7aS)-1-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥타히드로-6H-피롤로[2,3-c]피리딘-6-일]부트-2-엔-1-온
81	366.2	(2E)-4,4,4-트리플루오로-1-[(3aS,7aS)-1-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥타히드로-6H-피롤로[2,3-c]피리딘-6-일]부트-2-엔-1-온
82	355.2	(2E)-4-(디메틸아미노)-1-[(3aS,7aS)-1-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥타히드로-6H-피롤로[2,3-c]피리딘-6-일]부트-2-엔-1-온
83	355.2	(2E)-4-(디메틸아미노)-1-[(3aS,7aS)-1-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥타히드로-6H-피롤로[2,3-c]피리딘-6-일]부트-2-엔-1-온
84	312.2	(2E)-1-[(3aS,7aS)-1-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥타히드로-6H-피롤로[2,3-c]피리딘-6-일]부트-2-엔-1-온
85	312.2	2-메틸-1-[(3aS,7aS)-1-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥타히드로-6H-피롤로[2,3-c]피리딘-6-일]프로프-2-엔-1-온
86	324.2	시클로부트-1-엔-1-일[(3aS,7aS)-1-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥타히드로-6H-피롤로[2,3-c]피리딘-6-일]메탄올
87	330.2	(2E)-4-플루오로-1-[(3aS,7aS)-1-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥타히드로-6H-피롤로[2,3-c]피리딘-6-일]부트-2-엔-1-온

[0587]

[0588] 실시예 88: 1-[(3R,5R)-3-(디메틸아미노)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온. 트랜스-이성질체를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 57에서와 같이 제조함.

[0589] 단계 1. (3R,5R)-N3,N3-디메틸-N5-(7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3,5-디아민

[0590] 디옥산 (15 mL) 중 (3R,5R)-tert-부틸 3-(디메틸아미노)-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트 (300 mg, 0.498 mmol)의 용액에 4N HCl/ 디옥산 (10 mL)을 0°C에서 적가하고,

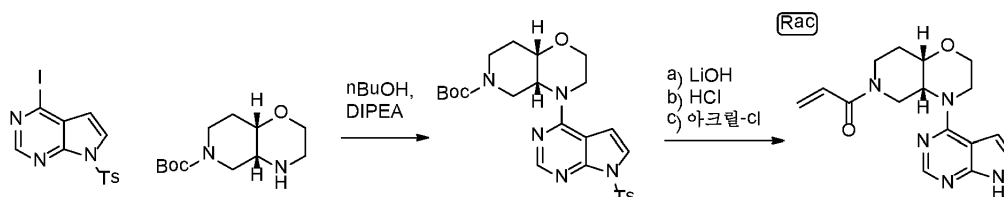
실온에서 4시간 동안 교반하였다. TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10:1$)는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 용액을 농축시켜 조 (3R,5R)-N3,N3-디메틸-N5-(7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3,5-디아민 (300 mg, 100%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0591] 단계 2. 1-((3R,5R)-3-(디메틸아미노)-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. 0°C에서 THF (18 mL) 및 수성 NaHCO_3 용액 (18 mL) 중 (3R,5R)-N3,N3-디메틸-N5-(7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-3,5-디아민 (300 mg, 0.597 mmol)의 교반 용액에 아크릴로일 클로라이드 (59.4 mg, 0.657 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반한 후, TLC (DCM/MeOH, 10:1)는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 H_2O (10 mL)로 희석시키고, EtOAc (30 mLx2)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 후속 단계 직접에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0592] 단계 3. 1-((3R,5R)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. TFA (5 mL) 중 1-((3R,5R)-3-(디메틸아미노)-5-((7-트리틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (170 mg, 0.305 mmol)을 30°C에서 밤새 교반하였다. TLC (DCM/MeOH/ NH_4OH , 10:1:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (실리카, $\text{MeOH}/\text{NH}_3/\text{DCM} = 0-10\%$)에 의해 정제하고, 추가로 정제용 HPLC에 의해 정제하여 1-((3R,5R)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (59 mg, 61.4%)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) 315.2. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.26 (br s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.04 (br s, 1H), 6.81 (br s, 1H), 6.60 (br s, 2H), 5.98 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 5.49 (br s, 1H), 4.47 (br s, 1H), 3.59 (br s, 4H), 2.66 - 2.53 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.08 (br s, 1H), 1.87 (br s, 1H).

[0593] 실시예 89: 1-((3aS,7aS)-1-[5-(2-메톡시에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]옥타히드로-6H-피롤로[2,3-c]피리딘-6-일)프로프-2-엔-1-온. 단계 7에서 rac-(3aS,7aS)-벤질 헥사히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-6(2H)-카르복실레이트 및 4-클로로-5-(2-메톡시에틸)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 8에서와 같이 제조함. LC/MS (M+H) 356.2. ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3) δ 1.44 - 1.99 (m, 5 H) 2.42 - 2.58 (m, 1 H) 2.83-2.77 (m, 1 H) 2.89 - 3.06 (m, 2 H) 3.24 - 3.38 (m, 4 H) 3.59-3.42 (m, 3 H) 3.98-3.91 (m, 1 H) 4.25 - 4.41 (m, 1 H) 4.45 - 4.65 (m, 2 H) 5.21 (dd, $J=9.37, 3.32$ Hz, 1 H) 5.89 - 6.15 (m, 2 H) 6.95 (s, 1 H) 8.33 (br s, 1 H) 10.25 (br s, 1 H).

[0594] 실시예 90: 1-[(4aR,8aS)-4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)헥사히드로-2H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-6(5H)-일]프로프-2-엔-1-온.



[0595]

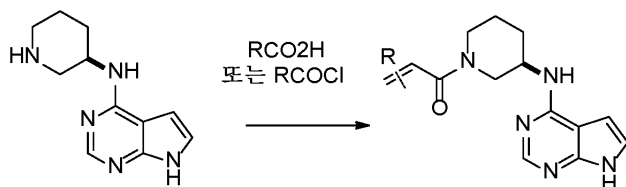
[0596] 단계 1. (4aR,8aS)-tert-부틸 4-(7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)헥사히드로-2H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-6(7H)-카르복실레이트. n-부탄올 (2 mL) 중 (4aR,8aS)-tert-부틸 헥사히드로-2H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-6(7H)-카르복실레이트 (500 mg, 2.06 mmol) 및 4-아이오도-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (800 mg, 2.0 mmol)이 들어 있는 플라스크에 DIPEA (0.9 mL, 5 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 85°C로 밤새 가열한 다음, 염수/에틸 아세테이트에 부었다. 층을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트 추출물을 염수로 2회 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카, 12 g, EtOAc/Hep)에 의해 정제하여 (4aR,8aS)-tert-부틸 4-(7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)헥사히드로-2H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-6(7H)-카르복실레이트 (877 mg, 85%)를 수득하였다.

[0597] 단계 2. 1-((4aR,8aS)-4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)헥사히드로-2H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-6(7H)-

일)프로프-2-엔-1-온. 실시예 12 (단계 2-4)와 유사함. LC/MS (M+H) 314.2. ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3) δ 1.70 - 2.07 (m, 2 H) 2.90 (t, J=12.59 Hz, 1 H) 3.16 - 3.65 (m, 3 H) 3.70 - 3.99 (m, 3 H) 4.15 (d, J=8.98 Hz, 1 H) 4.36 (d, J=11.13 Hz, 1 H) 4.48 - 4.87 (m, 2 H) 5.52 - 5.77 (m, 1 H) 6.32 (d, J=16.79 Hz, 1 H) 6.44 - 6.70 (m, 2 H) 7.13 (d, J=3.71 Hz, 1 H) 8.18 - 8.42 (m, 1 H) 10.95 (br s, 1 H).

[0598] 실시예 91-107:

[0599] 최종 단계를 위해 상응하는 산 또는 산 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 12에서와 같이 제조함.



[0600]

실시예	LC/MS	명칭
91	290	2-플루오로-1-[(3R)-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온
92	329	2-[(디메틸아미노)메틸]-1-[(3R)-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온
93	302	2-(히드록시메틸)-1-[(3R)-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온
94	316	2-(메톡시메틸)-1-[(3R)-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온
95	286	(2E)-1-[(3R)-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]부트-2-엔-1-온
96*	325	3-메틸-2-[[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}부트-2-엔니트릴
97	344	메틸 (3E)-5-옥소-5-[(3R)-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]펜트-3-에노에이트
98	318	(2E)-3-(메틸술폰닐)-1-[(3R)-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온
99	325	(2E)-2-[[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}펜트-2-엔니트릴
100	302	(2Z)-4-히드록시-1-[(3R)-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]부트-2-엔-1-온
101	367	3-옥소-3-[(3R)-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]-2-(테트라히드로-4H-피란-4-일리덴)프로판니트릴

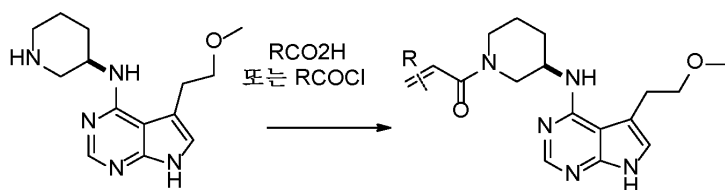
[0601]

102	286	(2Z)-1-[(3R)-3-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]부트-2-엔-1-온
103	272	1-[3-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온
104	272	1-[(3S)-3-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온
105	286	(2E)-1-[(3R)-3-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]부트-2-엔-1-온
106	329	(2E)-4-(디메틸아미노)-1-[(3S)-3-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]부트-2-엔-1-온
107	338	(2E)-3-(1H-이미다졸-4-일)-1-[(3R)-3-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온

[0602]

[0603] 실시예 108-111:

[0604] 최종 단계에서 상응하는 산 또는 산 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 12에서와 같이 제조함.



[0605]

실시예	LC/MS	명칭
108	387	(2E)-4-(디메틸아미노)-1-[(3R)-3-[[5-(2-메톡시에틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일]부트-2-엔-1-온
109	344	(2E)-1-[(3R)-3-[[5-(2-메톡시에틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일]부트-2-엔-1-온
110	344	1-[(3R)-3-[[5-(2-메톡시에틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일]-2-메틸프로프-2-엔-1-온

[0606]

[0607] 실시예 111: 1-[(3aR,7aR)-1-(5-아세틸-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥타히드로-6H-피콜로[2,3-c]피리딘-6-일]프로프-2-엔-1-온.

[0608]

단계 1. 1-[(3aR,7aR)-1-(5-아세틸-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥타히드로-6H-피콜로[2,3-c]피리딘-6-일]프로프-2-엔-1-온. 1-((3aR,7aR)-1-(5-에티닐-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)헥사히드로-1H-피콜로[2,3-c]피리딘-6(2H)-일)프로프-2-엔-1-온 (30 mg, 0.1 mmol)이 들어 있는 플라스크에 아세트니트릴/물 0.1% TFA (5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 용매를 진공 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 RP-HPLC에 의해 정제하여 1-[(3aR,7aR)-1-(5-아세틸-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥타히드로-6H-피콜로[2,3-c]피리딘-6-일]프로프-2-엔-1-온 (9.4 mg)을 수득하였다. LC/MS (M+H) 340.2.

- [0609] 실시예 112: 1-[(3S,4R)-4-메틸-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온. 실시예 11, 단계 5에서와 같이 제조함. 1-((3R,4S)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (pk 1) 및 1-((3S,4R)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (pk 2). rac-1-((3R,4S)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (120 mg)을 키랄 크로마토그래피에 분리하여 1-((3R,4S)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (피크 1, 47.8 mg, 80 %)을 백색 고체로서 및 1-((3S,4R)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (피크 2, 48.2 mg, 80%)을 백색 고체로서 수득하였다. 키랄 SFC: 키랄팩 AD (250 x 30 mm, 5 μ m); 30% EtOH/NH₄OH; CO₂ 중 30% EtOH (H₂O 중 0.05% NH₃), 60 mL/분. 피크 1 데이터 (실시예 11): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.50 (br s, 1H), 8.08 (d, J=14.3 Hz, 1H), 7.33 - 7.16 (m, 1H), 7.08 (br s, 1H), 6.88 - 6.72 (m, 1H), 6.59 (br s, 1H), 6.12 (d, J=16.1 Hz, 1H), 5.68 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.60 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.43 (d, J=12.5 Hz, 1H), 4.21 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.06 (d, J=14.6 Hz, 1H), 3.93 - 3.71 (m, 1H), 3.09 - 2.97 (m, 1H), 2.83 (t, J=11.8 Hz, 1H), 2.66 (t, J=12.8 Hz, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 1.82 (d, J=11.5 Hz, 2H), 1.28 - 1.13 (m, 1H), 0.94 (dd, J=6.1, 11.7 Hz, 3H). LCMS (M+H) = 285.9. 피크 2 데이터 (실시예 112): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.50 (br s, 1H), 8.09 (d, J=14.1 Hz, 1H), 7.33 - 7.16 (m, 1H), 7.08 (br s, 1H), 6.89 - 6.72 (m, 1H), 6.59 (br s, 1H), 6.12 (d, J=16.6 Hz, 1H), 5.68 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.60 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.43 (d, J=13.1 Hz, 1H), 4.21 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.06 (d, J=13.3 Hz, 1H), 3.93 - 3.70 (m, 1H), 3.02 (t, J=13.3 Hz, 1H), 2.83 (t, J=11.7 Hz, 1H), 2.66 (t, J=12.0 Hz, 1H), 2.42 (t, J=11.5 Hz, 1H), 1.82 (d, J=11.3 Hz, 2H), 1.30 - 1.12 (m, 1H), 0.94 (dd, J=6.0, 11.5 Hz, 3H). LCMS (M+H) 285.9.
- [0610] 실시예 113: rac-1-[(3S,4S)-4-히드록시-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온. 아민 (rac-(3R,4R)-tert-부틸 3-아미노-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 5에서와 같이 제조함. 1-[(3S,4S)-4-히드록시-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노) 피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온. 0°C에서 DCM (5 mL) 중 rac-(3R,4R)-3-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-4-올 (100 mg, 0.33 mmol)의 용액에 DBU (0.20 mL, 1.3 mmol)에 이어서 아크틸로일 클로라이드 (29.6 mg, 0.33 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 조 물질 (50 mg)의 부분을 RP-HPLC에 의해 정제하여 rac-1-[(3S,4S)-4-히드록시-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온 (5.0 mg)을 수득하였다. LC/MS (M+H) 288.2.
- [0611] 실시예 114 및 115:
- [0612] 실시예 114: 1-[(2S,5S)-2-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온.
- [0613] 실시예 115: 1-[(2R,5R)-2-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온. rac-트랜스-(2S,5S)-tert-부틸 5-아미노-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 5에서와 같이 제조함.
- [0614] 단계 1. (2R,5R)-벤질 5-((2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트. n-BuOH (10 mL) 중 2,4-디클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (266.5 mg, 1.425 mmol), DIPEA (613 mg, 4.75 mmol) 및 rac-(2R,5R)-벤질 5-아미노-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (270 mg, 0.950 mmol)의 혼합물을 130°C로 밤새 가열하였다. LC-MS는 rac-(2R,5R)-벤질 5-아미노-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트가 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 증발 건조시키고, 잔류물을 크로마토그래피 (실리카, PE/EA, 12%-100%)에 의해 정제하여 (2R,5R)-벤질 5-((2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (290 mg, 76.5%)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.70 (br s, 1H), 7.57 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.21 - 6.98 (m, 6H), 6.78 (br s, 1H), 5.04 - 4.92 (m, 1H), 4.92 - 4.79 (m, 1H), 4.34 (br s, 1H), 4.29 - 4.14 (m, 2H), 3.19 (d, J=12.3 Hz, 1H), 2.27 - 2.12 (m, 1H), 2.08 - 1.95 (m, 1H), 1.66 (d, J=11.5 Hz, 1H), 1.44 - 1.30 (m, 1H), 1.22 - 1.10 (m, 3H).
- [0615] 단계 2. N-((3R,6R)-6-메틸피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민. 파르 병에, 10% Pd/C (100 mg)를 Ar 분위기 하에 첨가하였다. 이어서, MeOH (20 mL) 중 (2R,5R)-벤질 5-((2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (290 mg, 0.727 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물

을 45 psi의 H₂ 하에 25℃에서 18시간 동안 수소화시켰다. TLC (DCM/MeOH, 10:1)가 출발 물질이 소모되었음을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH로 세척하였다. 합한 여과물을 증발시켜 rac-N-((3R,6R)-6-메틸피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (180 mg, 100%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0616] 단계 3. rac-1-((2R,5R)-5-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. 0℃에서 수성NaHCO₃ 용액 (1mL) 및 THF (1 mL) 중 rac-N-((3R,6R)-6-메틸피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (130 mg, 0.563 mmol)의 교반 용액에 아크릴로일 클로라이드 (55.7 mg, 0.619 mmol)를 적가하였다. 첨가한 후, 생성된 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. TLC (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH = 10:1:1)는 rac-N-((3R,6R)-6-메틸피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 H₂O (5 mL)로 희석시키고, EtOAc (5 mL*4)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 TLC에 의해 정제하여 rac-1-((2R,5R)-5-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (30 mg, 18.75%)을 수득하였다.

[0617] 단계 4. 1-[(2S,5S)-2-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온 및 1-[(2R,5R)-2-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온. rac-1-((2R,5R)-5-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온을 키랄 SFC에 의해 정제하여 2개의 피크를 수득하였으며, 입체화학을 임의적으로 할당하였다: Pk1, 1-[(2S,5S)-2-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온 (5.1 mg) 및 Pk2, 1-[(2R,5R)-2-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온 (5.2 mg).

[0618] SFC 조건: 칼럼: 키랄팩 IC 250x4.6mm I.D., 5 μm; 이동상: CO₂ 중 에탄올 (0.05% DEA) 5%에서 40%; 유량: 2.35mL/분; 파장: 215nm

[0619] Pk1: ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 8.15 (s, 1H), 7.06 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.64 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.28 (br s, 1H), 5.95 (br s, 1H), 5.34 (br s, 1H), 4.59 (br s, 1H), 4.38 (br s, 2H), 3.53 - 3.34 (m, 1H), 2.25 - 2.09 (m, 2H), 1.80 (br s, 1H), 1.57 - 1.45 (m, 1H), 1.29 (d, J=6.8 Hz, 3H). Pk2: ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 8.16 (s, 1H), 7.07 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.65 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.30 (br s, 1H), 5.96 (br s, 1H), 5.35 (br s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.50 - 4.22 (m, 2H), 3.52 - 3.34 (m, 1H), 2.23 - 2.17 (m, 2H), 1.89 - 1.76 (m, 1H), 1.57 - 1.48 (m, 1H), 1.29 (s, 3H).

[0620] 실시예 116: Rac-1-((1R,4R,5S)-4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-2-아자비시클로[3.2.1]옥탄-2-일)프로프-2-엔-1-온. 유사한 고리계의 제조에 대해서는 문헌 [Tetrahedron, 2012, 68, 7848] 참조. 단계 1. Rac-(1R,3S,4S)-메틸 2-벤질-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-카르복실레이트. 파르 병에, rac-(1S,3S,4R)-메틸 2-벤질-2-아자비시클로[2.2.1]헵트-5-엔-3-카르복실레이트 (1.0 g, 4.11 mmol), EtOAc/HOAc (10:1, 20 mL) 및 10% Pd/C (50 mg)를 첨가하였다. 반응물을 4시간 동안 40 psi H₂에서 진탕시켰다. 반응물을 셀라이트®의 패드를 통해 여과하고, 용매를 제거하여 rac-(1R,3S,4S)-메틸 2-벤질-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-카르복실레이트 (990 mg)를 수득하였다. GC/MS 245. ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃) δ 1.16 - 1.51 (m, 3 H) 1.53 - 1.75 (m, 2 H) 1.89 - 2.08 (m, 2 H) 2.56 (d, J=3.90 Hz, 1 H) 2.72 (s, 1 H) 3.36 (s, 1 H) 3.68 - 3.87 (m, 4 H) 7.12 - 7.45 (m, 5 H).

[0621] 단계 2. Rac-((1R,3S,4S)-2-벤질-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-일)메탄올. 0℃에서 THF (20 mL) 중 rac-(1R,3S,4S)-메틸 2-벤질-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-카르복실레이트 (2.2 g, 9.0 mmol)의 용액에 LAH (9.05 mL, THF 중 1M)를 첨가하였다. 첨가한 후, 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1N NaOH/Et₂O에 붓고, 층을 분리하였다. 유기 층을 수집하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2 x). 유기 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 용매를 제거하여 오일 (1.52 g, 78%)을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. GC/MS 217. ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃) δ 1.11 - 1.43 (m, 3 H) 1.51 - 1.72 (m, 2 H) 1.81 (d, J=9.76 Hz, 1 H) 1.95 - 2.12 (m, 1 H) 2.17 - 2.28 (m, 2 H)

3.17 - 3.38 (m, 2 H) 3.60 - 3.81 (m, 2 H) 4.16 (q, J=7.15 Hz, 1 H) 7.18 - 7.41 (m, 5 H).

[0622]

단계 3. Rac-(1R,4R,5S)-4-아지도-2-벤질-2-아자비시클로[3.2.1]옥탄 실온에서 DCM (150 mL) 중 rac-((1R,3S,4S)-2-벤질-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-일)메탄올 (2.0 g, 9.20 mmol)이 들어 있는 플라스크에 Bu₄N₃ (2.97 g, 10.1 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 -78℃로 냉각시키고, 엑스탈-플루오르E(Xtal-FluorE) (2.37 g, 4.25 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 2시간에 걸쳐 가온되도록 하였다. 2시간 후, 반응물을 3.75 N NaOH (100 mL)로 킨칭하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 수집하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (실리카, EtOAc/Hep, 5에서 45%)에 의해 정제하여 rac-(1R,4R,5S)-4-아지도-2-벤질-2-아자비시클로[3.2.1]옥탄 (1.0 g, 45%)을 수득하였다. GC/MS 242. ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃) δ 1.08 - 1.51 (m, 3 H) 1.69 - 1.99 (m, 2 H) 2.15 (d, J=11.32 Hz, 1 H) 2.33 - 2.48 (m, 2 H) 2.73 (d, J=13.27 Hz, 1 H) 3.19 (br s, 1 H) 3.34 - 3.60 (m, 3 H) 7.14 - 7.44 (m, 5 H).

[0623]

단계 4. Rac-(1R,4R,5S)-2-벤질-2-아자비시클로[3.2.1]옥탄-4-아민. rac-(1R,4R,5S)-4-아지도-2-벤질-2-아자비시클로[3.2.1]옥탄 (1.9 g, 7.84 mmol)이 들어 있는 플라스크에 THF:H₂O (10:1, 20 mL) 및 PPh₃ (2.3 g, 8.62 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 50℃로 밤새 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 백색 고체를 수득하였다. 조 물질을 크로마토그래피 (실리카, MeOH/DCM/NH₄OH (10:1 MeOH/NH₄OH), 5에서 20%)에 의해 정제하여 rac-(1R,4R,5S)-2-벤질-2-아자비시클로[3.2.1]옥탄-4-아민 (1.25 g, 73%)을 오일로서 수득하였다. GC/MS 216. ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃) δ 1.12 - 1.47 (m, 3 H) 1.68 - 1.94 (m, 2 H) 2.06 (d, J=12.10 Hz, 1 H) 2.17 - 2.30 (m, 1 H) 2.36 - 2.52 (m, 2 H) 2.74 (br s, 1 H) 3.13 (t, J=4.68 Hz, 1 H) 3.35 - 3.55 (m, 3 H) 7.15 - 7.45 (m, 5 H).

[0624]

단계 5. Rac-N-((1R,4R,5S)-2-벤질-2-아자비시클로[3.2.1]옥탄-4-일)-2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민. rac-(1R,4R,5S)-2-벤질-2-아자비시클로[3.2.1]옥탄-4-아민 (1.23 g, 5.68 mmol)이 들어 있는 플라스크에 n-BuOH (10 mL), DIPEA (2.2 mL, 12.5 mmol) 및 2,4-디클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (1.07 g, 5.69 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 DCM/H₂O로 희석시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 추출하였다 (2 x EtOAc). 유기 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 제거하여 오일을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (실리카, EtOAc/Hep, 80에서 100%) 후에 rac-N-((1R,4R,5S)-2-벤질-2-아자비시클로[3.2.1]옥탄-4-일)-2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (1.44 g, 68%)을 수득하였다. LC/MS (M+H) 368.1. ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃) δ 1.24 - 1.34 (m, 2 H) 1.37 - 1.61 (m, 3 H) 1.71 (s, 2 H) 1.76 - 2.04 (m, 4 H) 2.65 (br s, 3 H) 3.21 (br s, 1 H) 3.38 - 3.57 (m, 2 H) 4.16 (q, J=7.41 Hz, 1 H) 6.42 (br s, 1 H) 7.09 (br s, 1 H).

[0625]

단계 6. Rac-N-((1R,4R,5S)-2-아자비시클로[3.2.1]옥탄-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민. rac-N-((1R,4R,5S)-2-벤질-2-아자비시클로[3.2.1]옥탄-4-일)-2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (1.22 g, 3.3 mmol)이 들어 있는 둥근 바닥 플라스크에 EtOH (40 mL), 10% Pd/C (400 mg) 및 포름산암모늄 (1.08 g, 16.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 24시간 동안 가열하였다. 반응물을 셀라이트®의 패드를 통해 여과하고, 용매를 제거하여 조 rac-N-((1R,4R,5S)-2-아자비시클로[3.2.1]옥탄-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. LC/MS (M+H) 244.1. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 1.29 - 1.63 (m, 4 H) 1.80 (d, J=9.76 Hz, 1 H) 2.09 (d, J=12.10 Hz, 1 H) 2.69 (d, J=3.90 Hz, 1 H) 2.84 (d, J=14.05 Hz, 1 H) 3.29 (d, J=4.68 Hz, 1 H) 3.49 (br s, 1 H) 4.04 (t, J=4.10 Hz, 1 H) 6.65 (d, J=3.51 Hz, 1 H) 7.12 (d, J=3.51 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H).

[0626]

단계 7. Rac-1-((1R,4R,5S)-4-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-아자비시클로[3.2.1]옥탄-2-일)프로프-2-엔-1-온. 0℃에서 DCM 중 rac-N-((1R,4R,5S)-2-아자비시클로[3.2.1]옥탄-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (129 mg, 0.53 mmol)이 들어 있는 플라스크에 DIPEA (0.31 mL, 1.75 mL)를 첨가하였다. 30분 후, 아크릴로일 클로라이드 (59.3 mg, 5 mL DCM 중 0.64 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 물/DCM에 부었다. 층을 분리하고, 수성 층을 추출하였다 (2 x DCM). 유기 추출물을 합하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 제거하여 조 rac-1-((1R,4R,5S)-4-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-아자비시클로[3.2.1]옥탄-2-일)프로프-2-엔-1-온 (110 mg)을 수득하였으며, 부분 (50 mg)을 RP-HPLC에 의해 정제하여

순수한 물질 (6.5 mg)을 수득하였다. LC/MS (M+H) 298.2.

- [0627] 실시예 117: 1-[(2S,5S)-2-(히드록시메틸)-5-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온.
- [0628] 실시예 118: 1-[2-(히드록시메틸)-5-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온.
 실시예 118: (2S,5S)-벤질 5-((2-클로로-7-토실-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-(히드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (다른 시스 이성질체, pk 2)를 단계 7-10을 통해 수행한 것을 제외하고는, 실시예 7에 기재된 바와 같이 제조함. LC/MS (M+H) 302.2. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 1.72 - 2.22 (m, 4 H) 2.81 - 2.99 (m, 1 H) 3.65 - 3.85 (m, 2 H) 3.88 - 4.17 (m, 2 H) 4.25 - 4.45 (m, 1 H) 5.80 (d, J=12.10 Hz, 1 H) 6.26 (d, J=16.78 Hz, 1 H) 6.80 - 6.99 (m, 2 H) 7.39 (br s, 1 H) 8.21 - 8.40 (m, 1 H).
- [0629] 실시예 119: 1-[(4aS,8aS)-4-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)헥사히드로-2H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-6(5H)-일]프로프-2-엔-1-온. (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 (4aS,8aS)-tert-부틸 헥사히드로-2H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-6(7H)-카르복실레이트를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1에서와 같이 제조함. LC/MS (M+H) 314.2. ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃) δ 1.32 - 1.58 (m, 2 H) 2.45 - 2.76 (m, 2 H) 3.46 - 3.95 (m, 3 H) 3.98 - 4.14 (m, 2 H) 4.80 (d, J=12.49 Hz, 1 H) 5.10 (d, J=12.88 Hz, 1 H) 5.74 (d, J=11.52 Hz, 1 H) 6.22 - 6.57 (m, 2 H) 6.90 (dd, J=16.88, 10.44 Hz, 1 H) 7.08 - 7.29 (m, 2 H) 8.50 (s, 1 H) 9.98 (br s, 1 H).
- [0630] 실시예 120: 1-(4-{[(3S,4R)-1-아크틸로일-4-플루오로피페리딘-3-일]아미노}-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-일)프로프-2-엔-1-온.
- [0631] 실시예 121: rac-1-((2R,3S)-3-((7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 rac-(2R,3S)-벤질 3-아미노-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 12에서와 같이 제조함. LC/MS (M+H) 286.4.
- [0632] 실시예 122: 1-((3aR,7aR)-3a-메틸-1-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)헥사히드로-1H-피콜로[2,3-c]피리딘-6(2H)-일)프로프-2-엔-1-온.
- [0633] 단계 5에서 (4-((3aS,7aR)-6-벤질-3a-메틸옥타히드로-1H-피콜로[2,3-c]피리딘-1-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘을 사용한 것을 제외하고는, 1-((3aR,7aR)-3a-메틸-1-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)헥사히드로-1H-피콜로[2,3-c]피리딘-6(2H)-일)프로프-2-엔-1-온을 실시예 59에서와 같이 제조함. LC/MS (M+H) 312.2.
- [0634] 실시예 123: 1-[(5S)-2,2-디메틸-5-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온. 제조에 대하여, 실시예 61 및 실시예 67 참조.
- [0635] 실시예 124 및 125:
- [0636] 실시예 124: 1-[(2R,5R)-2-에틸-5-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온.
- [0637] 실시예 125: 1-[(2S,5S)-2-에틸-5-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온. 키랄 SFC에 의해 분리된 광학적으로 순수한 트랜스-아민 (피크 1 및 2)으로부터 출발하여 실시예 9의 시스-유도체와 같이 제조함. Pk1: 1-[(2R,5R)-2-에틸-5-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온. LC/MS (M+H) 300.3. ¹H NMR은 실온에서 회전이성질체로부터 유도되었을 수 있는 신호의 2개 세트를 나타내는 것으로 나타났다. 345 K에서의 ¹H NMR: (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.22 (br s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 6.96 - 6.94 (m, 1H), 6.69 - 6.63 (m, 1H), 6.58 - 6.55 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.82 - 5.78 (m, 1H), 5.30 - 5.28 (m, 1H), 4.30 - 4.24 (m, 3H), 3.07 (명백한 br s, 물 + 1H), 2.05 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.55 - 1.35 (m, 2H), 0.75 (t, J=10 Hz, 3H). Pk2: 1-[(2S,5S)-2-에틸-5-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온. LC/MS (M+H) 300.3. 345 K에서의 ¹H NMR: (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.22 (br s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 6.96 - 6.94 (m, 1H), 6.69 - 6.63 (m, 1H), 6.58 - 6.55 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.82 - 5.78 (m, 1H), 5.30 - 5.28 (m, 1H), 4.30 - 4.24 (m, 3H), 3.07 (명백한 br s, 물 + 1H), 2.05 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.55 - 1.35 (m, 2H), 0.75 (t, J=10 Hz, 3).
- [0638] 실시예 126 및 127:

- [0639] 실시예 126: 1-((1S,4S,5R)-4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-2-아자비시클로[3.2.1]옥탄-2-일)프로프-2-엔-1-온.
- [0640] 실시예 127: 1-((1R,4R,5S)-4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-2-아자비시클로[3.2.1]옥탄-2-일)프로프-2-엔-1-온. 실시예 126 및 127을 키랄 RP-HPLC (IA, 21x250 mm, 5um, EtOH 중 CO₂/0.1%NH₄OH, 10분 동안 80:20 A/B 유지, 40℃, 75 mL/분)에 의해 실시예 116의 라세미 생성물을 정제함으로써 제조하고, 절대 입체화학을 임의적으로 할당하였다.
- [0641] Pk1: Rt = 5.67분 (IA, 4.6x100mm, 5um, EtOH 중 CO₂/0.1% NH₄OH, 10분 동안 800:20 유지), 실시예 126: LC/MS (M+H) 297.9. Pk2: Rt = 5.72분 (상기와 같음), 실시예 127: LC/MS (M+H) 297.9.
- [0642] 실시예 128: 1-[(3R,5S)-3-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온. 1-[(3R,5S)-3-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온의 제조를 위해, 실시예 14, 단계 8 참조. 피크 2: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (br s, 1H), 8.10 (d, J=14.6 Hz, 1H), 7.38 - 7.23 (m, 1H), 7.08 (br s, 1H), 6.94 - 6.79 (m, 1H), 6.56 (br s, 1H), 6.12 (dd, J=7.8, 16.8 Hz, 1H), 5.75 - 5.64 (m, 1H), 4.71 (d, J=11.8 Hz, 1H), 4.49 - 4.30 (m, 1H), 4.03 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.81 - 2.54 (m, 1H), 2.42 - 2.15 (m, 1H), 2.06 (d, J=12.3 Hz, 1H), 1.62 (br s, 1H), 1.38 - 1.18 (m, 1H), 0.99 - 0.88 (m, 3H). LCMS (M+H) 285.9.
- [0643] 실시예 129: rac-1-[(2S,5R)-2-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온. rac-1-[(2S,5R)-2-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온의 제조를 위해, 실시예 5, 단계 8 참조. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (br s, 1H), 8.12 (d, J=12.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J=6.8, 18.8 Hz, 1H), 7.10 (br s, 1H), 6.89-6.71 (m, 1H), 6.56 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.10 (dd, J=2.1, 16.7 Hz, 1H), 5.72-5.61 (m, 1H), 4.81 (br s, 0.5H), 4.56 (d, J=10.3 Hz, 0.5H), 4.37 (br s, 0.5H), 4.20 - 3.95 (m, 1.5H), 2.96 (t, J=11.9Hz, 0.5H), 2.60 (t, J=12.0 Hz, 0.5H), 1.92 - 1.59 (m, 4H), 1.30 - 1.07 (m, 3H).
- [0644] 실시예 130: 1-[(3R,4R)-4-메틸-3-[(메틸(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온. 아민 파트너로서 N-메틸-N-((3R,4R)-4-메틸피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 12, 단계 4에서와 같이 제조함. LC/MS (M+H) 300.1. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 0.82 - 1.19 (m, 3 H) 1.49 - 1.85 (m, 2 H) 2.41 (br s, 1 H) 3.34 (s, 3 H) 3.39 - 4.08 (m, 4 H) 4.86 (br s, 1 H) 5.48 - 5.78 (m, 1 H) 6.12 (d, J=16.39 Hz, 1 H) 6.56 (br s, 1 H) 6.74 - 6.93 (m, 1 H) 7.14 (br s, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 11.66 (br s, 1 H).
- [0645] 실시예 131: 1-[(1S,6R)-8-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자비시클로[4.2.0] 옥트-3-일]프로프-2-엔-1-온. 단계 1에서 (1S,6R)-tert-부틸 3,8-디아자비시클로[4.2.0]옥탄-3-카르복실레이트를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 12에서와 같이 제조함. LC/MS (M+H) 284.1.
- [0646] 실시예 132: rac-1-[(3S,4S)-4-메틸-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온. 단계 1에서 rac-(3R,4R)-tert-부틸 3-아미노-4-메틸피페리딘-1-카르복실레이트를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 12에서와 같이 제조함. LC/MS (M+H) 286.2. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 0.97 (d, J=6.87 Hz, 3 H) 1.39 - 1.63 (m, 1 H) 1.84 (d, J=10.44 Hz, 1 H) 2.00 - 2.22 (m, 1 H) 2.89 (t, J=10.30 Hz, 1 H) 3.98 - 4.19 (m, 1 H) 4.26 - 4.52 (m, 1 H) 5.33 (d, J=9.34 Hz, 1 H) 5.66 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 5.89 (d, J=16.21 Hz, 1 H) 6.06 (d, J=15.66 Hz, 1 H) 6.33 (dd, J=16.76, 10.44 Hz, 1 H) 6.60 - 6.87 (m, 2 H) 7.07 (br s, 1 H) 7.97 - 8.21 (m, 1 H) 11.46 (br s, 1 H).
- [0647] 실시예 133: 1-[(3R)-3-[(메틸(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온. 단계 1에서 (R)-tert-부틸 3-(메틸아미노)피페리딘-1-카르복실레이트를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 12에서와 같이 제조함. LC/MS (M+H) 285.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.49-1.53 (m, 1 H), 1.80-1.82 (d, J=9.28 Hz, 2 H), 1.90-1.95 (m, 1 H), 2.55-2.63 (m, 1 H), 2.85-2.90 (t, J=11.48 Hz, 0.5 H), 2.99-3.04

(t, J=12.7 Hz, 0.5 H), 3.22-3.24 (d, J=11.72 Hz, 3 H), 4.03 (m, 1 H), 4.44 (m, 1 H), 4.67 (m, 1 H), 5.64-5.69 (t, J=13.2 Hz, 1 H), 6.09-6.12 (dd, J=2.0, 16.7 Hz, 1 H), 6.55-6.57 (d, J=9.28 Hz, 1 H), 6.75-6.84 (m, 1 H), 7.13 (t, 1 H), 8.06-8.11 (m, 1 H), 11.65 (br s, 1 H).

[0648] 실시예 134: 1-[(1R,6S)-8-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-3,8-디아자비시클로[4.2.0]옥트-3-일]프로프-2-엔-1-온. 단계 1에서 (1R,6S)-tert-부틸 3,8-디아자비시클로[4.2.0]옥탄-3-카르복실레이트를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 12에서와 같이 제조함. LC/MS (M+H) 284.1.

[0649] 실시예 135 및 136:

[0650] 실시예 135: (2E)-1-[(3R)-3-{[5-(2-메톡시에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일](메틸)아미노}-피페리딘-1-일]부트-2-엔-1-온.

[0651] 실시예 136: 1-[(3R)-3-{[5-(2-메톡시에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일](메틸)아미노}피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온. 단계 1에서 (R)-tert-부틸 3-(메틸아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 및 4-클로로-5-(2-메톡시에틸)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 사용하였고 단계 4에 대해 (E)-부트-2-엔산 및 아크릴산을 EDCI/DIEA/DCM과 조합하여 사용한 것을 제외하고는, 실시예 12에서와 같이 제조함. 실시예 135: LC/MS (M+H) 358.1. 실시예 136: LC/MS (M+H) 344.1.

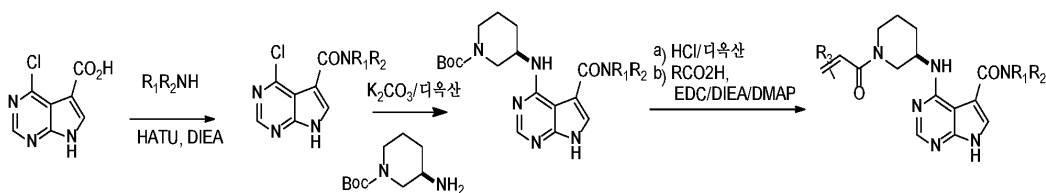
[0652] 실시예 137: 1-[(3R)-3-{[5-(4-히드록시벤질)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온. 단계 1에서의 5-(4-(벤질옥시)벤질)-4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘의 사용 및 클로로 치환 후의 벤질 보호기 제거의 추가의 단계를 제외하고는, 실시예 12에서와 같이 제조함. 단계 4에 대해, 아크릴산을 EDC/DIPEA/DMA/DMF와 조합하여 사용하였다. LC/MS (M+H) 378.1.

[0653] 실시예 138: (2E)-1-[(3R)-3-{[5-(4-히드록시벤질)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일]부트-2-엔-1-온. 단계 1에서의 5-(4-(벤질옥시)벤질)-4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘의 사용 및 클로로 치환 후 벤질 보호기 제거의 추가의 단계를 제외하고는, 실시예 12에서와 같이 제조함. 단계 4에 대해, (E)-부트-2-엔산을 EDC/DIPEA/DMA/DMF와 조합하여 사용하였다. 실시예 138: LC/MS (M+H) = 392.0.

[0654] 실시예 139: 1-[(3R)-3-{[5-(4-히드록시벤질)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일]-2-메틸프로프-2-엔-1-온. 단계 1에서의 5-(4-(벤질옥시)벤질)-4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘의 사용 및 클로로 치환 후 벤질 보호기 제거의 추가의 단계를 제외하고는, 실시예 12에서와 같이 제조함. 단계 4에 대해, (E)-부트-2-엔산을 EDC/DIPEA/DMA/DMF와 조합하여 사용하였다. 실시예 139: LC/MS (M+H) 392.3.

[0655] 실시예 140-148:

[0656] 실시예 140-148을 하기 반응식에 따라 제조하였다



[0657]

[0658] 실시예 140

[0659] 단계 1. 4-클로로-N,N-디메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복스아미드. 플라스크에 4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복실산 (200 mg, 1.01 mmol), 디메틸 아민 (82.5 mg, 1.01 mmol) 및 CH₃CN (2 mL)을 첨가하였다. 10분 후, HATU (476 mg, 1.21 mmol) 및 DIEA (0.44 mL, 2.43 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 물/DCM에 부었다. 층을 분리하고, 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 용매를 제거하여 조 물질을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (실리카, MeOH/DCM, 0에서 10%)에 의해 정제하여 4-클로로-N,N-디메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복스아미드 (100 mg, 44%)를 수득하였다. LC/MS (M+H) 225.1.

[0660] 단계 2. (R)-tert-부틸 3-((5-(디메틸카르바모일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트. 디옥산/물 (2 mL/ 0.5 mL) 중 4-클로로-N,N-디메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복스아미드 (100

mg, 0.44 mmol)가 들어 있는 마이크로웨이브 튜브에 (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 (267mg, 1.34 mmol) 및 K₂CO₃ (123 mg, 0.89 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃로 밤새 가열한 다음, 냉각되도록 하였다. 혼합물을 EtOAc/물에 붓고, 층을 분리하고, 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 용매를 제거하여 조 물질을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (실리카, EtOAc/Hep, 90에서 100%)에 의해 정제하여 (R)-tert-부틸 3-((5-(디메틸카르바모일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (75 mg, 43%)를 수득하였다. LC/MS (M+H) 389.3.

[0661] 단계 3. (R)-N,N-디메틸-4-(피페리딘-3-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복스아미드. DCM (2mL) 중 (R)-tert-부틸 3-((5-(디메틸카르바모일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-피페리딘-1-카르복실레이트 (70mg, 0.18 mmol)가 들어 있는 플라스크를 디옥산 중 4N HCl (0.360mL, 1.44mmol)로 처리하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 용매를 제거하여 (R)-N,N-디메틸-4-(피페리딘-3-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복스아미드 (50 mg, 70%)를 수득하였다.

[0662] 단계 4. (R)-4-((1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노)-N,N-디메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복스아미드.

[0663] DMF (2 mL) 중 (R)-N,N-디메틸-4-(피페리딘-3-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복스아미드 (40 mg, 0.14 mmol)가 들어 있는 플라스크에 아크릴산 (0.01 mL, 0.12 mmol), EDCI (47 mg, 0.23 mmol) 및 DIEA (0.06 mL, 0.35 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 물/에틸 아세테이트에 부었다. 층을 분리하고, 유기 추출물을 물로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 제거하여 조 (R)-4-((1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노)-N,N-디메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복스아미드를 수득하였으며, 이를 RP-HPLC에 의해 정제하여 순수한 생성물 (48 mg, 63%)을 수득하였다. LC/MS (M+H) 343.3.

실시예	LC/MS	명칭
142	343	4-[[{(3R)-1-아크릴로일피페리딘-3-일}아미노]-N,N-디메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복스아미드
143	359	4-[[{(3R)-1-아크릴로일피페리딘-3-일}아미노]-N-(2-히드록시에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복스아미드
144	343	4-[[{(3R)-1-아크릴로일피페리딘-3-일}아미노]-N-에틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복스아미드
145	329	4-[[{(3R)-1-아크릴로일피페리딘-3-일}아미노]-N-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복스아미드
146	369	1-[(3R)-3-[[5-(피롤리딘-1-일카르보닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]아미노]피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온
147	383	(2E)-1-[(3R)-3-[[5-(피롤리딘-1-일카르보닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]아미노]피페리딘-1-일]부트-2-엔-1-온
148	373	4-[[{(3R)-1-[(2E)-부트-2-에노일]피페리딘-3-일}아미노]-N-(2-히드록시에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복스아미드
149	387	4-[[{(3R)-1-[(2E)-부트-2-에노일]피페리딘-3-일}아미노]-N-(2-메톡시에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복스아미드
150	373	4-[[{(3R)-1-아크릴로일피페리딘-3-일}아미노]-N-(2-메톡시에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복스아미드

[0664]

[0665] 실시예 151: (2E)-1-[(3R)-3-[[5-(2-히드록시에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]아미노]피페리딘-1-일]부트-2-엔-1-온.

- [0666] 단계 1. (R)-tert-부틸 3-((5-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트. 디옥산/물 (10 mL/6 mL) 중 5-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-4-클로로-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘 (1.0 g, 3.2 mmol)이 들어 있는 플라스크에 (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 및 K₂CO₃ (1.33 g, 9.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃로 30시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시켰다. 반응물을 에틸 아세테이트/염수에 붓고, 층을 분리하였다. 유기 추출물을 수집하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 제거하여 오일을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (실리카, MeOH/DCM, 0에서 10%) 후에 (R)-tert-부틸 3-((5-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (914 mg, 60%)를 수득하였다. LC/MS (M+H) 476.5.
- [0667] 단계 2. (R)-2-(4-(피페리딘-3-일아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-일)에탄올. (R)-tert-부틸 3-((5-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (914 mg, 1.92 mmol)가 들어 있는 플라스크에 디옥산 (8 mL)에 이어서 4M HCl/디옥산 (3 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 에테르를 첨가하고, 고체를 여과하여 (R)-2-(4-(피페리딘-3-일아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-일)에탄올 (750 mg)을 HCl 염으로서 수득하였다. LC/MS (M+H) 262.3.
- [0668] 단계 3. (2E)-1-[(3R)-3-{[5-(2-히드록시에틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일]부트-2-엔-1-온. DCM (3 mL) 중 (R)-2-(4-(피페리딘-3-일아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-일)에탄올 (100 mg, 0.38 mmol)이 들어 있는 플라스크에 트랜스-크로톤산 (27 mg, 0.30 mmol), EDCI (81.5 mg, 0.42 mmol), DIEA (0.67 mL, 3.83 mmol) 및 DMAP (2.30 mg, 0.02 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반한 다음, 물/DCM에 부었다. 층을 분리하고, 유기 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 제거하여 조 물질 114 mg을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (실리카, MeOH/DCM, 0에서 10%)에 이어서 RP-HPLC에 의해 정제하여 (2E)-1-[(3R)-3-{[5-(2-히드록시에틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일]부트-2-엔-1-온 (26 mg, 21%)을 수득하였다. LC/MS (M+H) 330.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.33 - 1.86 (m, 5 H) 2.77 (m, 2 H) 2.86 - 3.20 (m, 2 H) 3.54 - 3.79 (m, 3H) 3.84 - 4.21 (m, 2 H) 5.05 - 5.46 (m, 1 H) 6.21 - 6.63 (m, 2 H) 6.84 (s, 1 H) 6.96 - 7.31 (m, 1 H) 8.04 (br s, 1 H) 11.25 (br s, 1 H).
- [0669] 실시예 152: 1-[(3R)-3-{[5-(2-히드록시에틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일]-2-메틸프로프-2-엔-1-온. 단계 3에서 메타크릴산을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 151에서와 같이 제조함. LC/MS (M+H) 330.3.
- [0670] 실시예 153: 2-메틸-1-[(3R)-3-(3-메틸-3,4-디히드로-1,5,6,8-테트라아자아세나프틸렌-5(1H)-일)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온.
- [0671] 단계 1. (R)-tert-부틸 3-((5-브로모-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트. 디옥산/물 (10 mL:5 mL) 중 5-브로모-4-클로로-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘 (2.0 g, 5.5 mmol)의 용액에 (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 (2.21 g, 11.0 mmol) 및 K₂CO₃ (1.52 g, 11.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃로 72시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 희석시키고, 수성 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 용매를 제거하여 오일을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (실리카, EtOAc/Hep, 0에서 50%) 후에 (R)-tert-부틸 3-((5-브로모-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (600 mg, 41%)를 수득하였다. LC/MS (M+H) 528.3. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ -0.26 - -0.01 (m, 9 H) 0.69 - 0.91 (m, 2 H) 1.29 (s, 9 H) 1.51 - 1.93 (m, 4 H) 3.12 - 3.31 (m, 1 H) 3.38 - 3.51 (m, 2 H) 3.53 (d, J=14.05 Hz, 3 H) 4.29 (br s, 1 H) 5.36 - 5.54 (m, 2 H) 6.11 (d, J=7.61 Hz, 1 H) 6.87 - 7.03 (m, 1 H) 8.17 - 8.30 (m, 1 H).
- [0672] 단계 2. (R)-tert-부틸 3-(알릴(5-브로모-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트. THF (4 mL) 중 (R)-tert-부틸 3-((5-브로모-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.19 mmol)가 들어 있는 플라스크에 NaH (8.4 mg, 0.21 mmol)를 첨가하였다. 15분 후, 알릴 아이오다이드 (64 mg, 0.38 mmol)를 첨가하고, 반응물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물/EtOAc에 붓고, 층을 분리하였다. 유기 층을

수집하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 용매를 제거하여 (R)-tert-부틸 3-(알릴(5-브로모-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트를 수득하였다. LC/MS (M+H) 568.3. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ -0.22 - -0.01 (m, 9 H) 0.72 - 0.96 (m, 3 H) 1.15 - 1.46 (m, 11 H) 2.65 (t, J=11.81 Hz, 1 H) 2.92 - 3.07 (m, 1 H) 3.30 - 3.60 (m, 2 H) 3.93 - 4.35 (m, 6 H) 5.04 (d, J=10.15 Hz, 1 H) 5.21 (d, J=17.18 Hz, 1 H) 5.44 - 5.59 (m, 2 H) 5.79 - 5.99 (m, 1 H) 7.13 - 7.23 (m, 1 H) 8.36 (s, 1 H).

[0673] 단계 3. (R)-tert-부틸 3-(3-메틸렌-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3,4-디히드로-1,5,6,8-테트라아자아세나프틸렌-5(1H)-일)피페리딘-1-카르복실레이트. (R)-tert-부틸 3-(알릴(5-브로모-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (400 mg, 0.71 mmol)가 들어 있는 플라스크에 DMF (5 mL), KOAc (173 mg, 1.76 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (83.7 mg, 0.07 mmol)를 첨가하였다. 플라스크를 85°C로 5시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 희석시키고, 수성 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 용매를 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (실리카, EtOAc/Hep, 0에서 25%) 후에 2종의 주요 분획, F1: (R)-tert-부틸 3-(3-메틸렌-3,4-디히드로-1,5,6,8-테트라아자아세나프틸렌-5(1H)-일)피페리딘-1-카르복실레이트 및 F2: (R)-tert-부틸 3-(3-메틸-1,5,6,8-테트라아자아세나프틸렌-5(1H)-일)피페리딘-1-카르복실레이트를 수득하였다. F1: LC/MS (M+H) 486.3. F2: LC/MS (M+H) 486.3.

[0674] 단계 4. (3R)-tert-부틸 3-(3-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3,4-디히드로-1,5,6,8-테트라아자아세나프틸렌-5(1H)-일)피페리딘-1-카르복실레이트. (R)-tert-부틸 3-(3-메틸렌-3,4-디히드로-1,5,6,8-테트라아자아세나프틸렌-5(1H)-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (420 mg, 0.86 mmol)가 들어 있는 파르 병에 에탄올 (10 mL) 및 10% Pd/C (104.8 mg)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 40 psi H_2 에서 3시간 동안 진탕시킨 다음, 셀라이트®의 패드를 통해 여과하였다. 패드를 메탄올로 세척하고, 용매를 제거하여 (3R)-tert-부틸 3-(3-메틸-3,4-디히드로-1,5,6,8-테트라아자아세나프틸렌-5(1H)-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (422 mg, 100%)를 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다. LC/MS (M+H) 488.5.

[0675] 단계 5. 3-메틸-5-((R)-피페리딘-3-일)-1,3,4,5-테트라히드로-1,5,6,8-테트라아자아세나프틸렌. (3R)-tert-부틸 3-(3-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3,4-디히드로-1,5,6,8-테트라아자아세나프틸렌-5(1H)-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (422 mg, 0.86 mmol)가 들어 있는 플라스크에 DCM (10 mL) 및 TFA (5 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 메탄올 중에 용해시킨 다음, NH_4OH (10 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 크로마토그래피 (실리카, MeOH/DCM, 0에서 10%)에 의해 정제하여 3-메틸-5-((R)-피페리딘-3-일)-1,3,4,5-테트라히드로-1,5,6,8-테트라아자아세나프틸렌 (300 mg, 135% 염 오염물)을 수득하였다. LC/MS (M+H) 258.3.

[0676] 단계 6. 2-메틸-1-((3R)-3-(3-메틸-3,4-디히드로-1,5,6,8-테트라아자아세나프틸렌-5(1H)-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. 3-메틸-5-((R)-피페리딘-3-일)-1,3,4,5-테트라히드로-1,5,6,8-테트라아자아세나프틸렌 (75 mg, 0.29 mmol)이 들어 있는 플라스크에 THF (5 mL) 및 TEA (0.1 mL, 0.58 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시킨 다음, 메타크릴로일 클로라이드 (30.4 mg, 0.29 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 5시간 동안 교반한 후, 반응물을 에틸 아세테이트/물로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기 층을 수집하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 용매를 제거하여 조 물질을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (실리카, MeOH/DCM, 0에서 15%) 후에 2-메틸-1-((3R)-3-(3-메틸-3,4-디히드로-1,5,6,8-테트라아자아세나프틸렌-5(1H)-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (5.0 mg, 5%)을 수득하였다. LC/MS (M+H) = 326.4. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.11 - 1.34 (m, 3 H) 1.54 - 2.11 (m, 8 H) 2.82 - 3.28 (m, 3 H) 3.41 - 3.65 (m, 1 H) 3.88 - 4.25 (m, 1 H) 4.54 (br s, 2 H) 4.94 - 5.19 (m, 2 H) 6.66 (s, 1 H) 8.33 (br s, 1 H) 9.47 (br s, 1 H).

[0677] 실시예 154: (2E)-1-[(3R)-3-(3-메틸-3,4-디히드로-1,5,6,8-테트라아자아세나프틸렌-5(1H)-일)피페리딘-1-일]부트-2-엔-1-온. 메타크릴로일 클로라이드 대신에 트랜스-크로토닐 클로라이드가 사용된 단계 6을 제외하고는, 실시예 153에서와 같이 제조함. LC/MS (M+H) 326.4.

[0678] 실시예 155: 1-[(3R)-3-(3-메틸-3,4-디히드로-1,5,6,8-테트라아자아세나프틸렌-5(1H)-일)피페리딘-1-일]프로프

-2-엔-1-온. 메타크릴로일 클로라이드 대신에 아크릴로일 클로라이드가 사용된 단계 6을 제외하고는, 실시예 153에서와 같이 제조함. LC/MS (M+H) 312.2.

[0679] 실시예 156: 4-{[(3R)-1-아크릴로일피페리딘-3-일]아미노}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카르보니트릴.

[0680] 단계 1. (R)-4-((1-벤질피페리딘-3-일)아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카르보니트릴. 마이크로웨이브 튜브에 4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카르보니트릴 (172 mg, 0.97 mmol), (R)-1-벤질-피페리딘-3-아민 (553 mg, 2.91 mmol) 및 NMP (0.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 130°C로 2시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 물/에틸 아세테이트로 희석시키고, 층을 분리하였다. 유기 추출물을 물로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 제거하여 조 물질을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (실리카, EtOAc/Hep, 0에서 100%) 후에 (R)-4-((1-벤질피페리딘-3-일)아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카르보니트릴 (249 mg, 77%)을 수득하였다. LC/MS (M+H) 332.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.39 - 1.80 (m, 5 H) 2.38 (br s, 2H) 2.56 - 2.73 (m, 1 H) 3.50 (s, 2 H) 4.23 (br s, 1 H) 6.44 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 6.55 (dd, J=3.71, 1.95 Hz, 1 H) 7.10 - 7.40 (m, 6 H) 8.04 (s, 1 H) 11.77 (br s, 1 H).

[0681] 단계 2. (R)-4-(피페리딘-3-일아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카르보니트릴. (R)-4-((1-벤질피페리딘-3-일)아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카르보니트릴 (155 mg, 0.47 mmol)이 들어 있는 플라스크에 에탄올 (3 mL), 포름산암모늄 (296 mg, 4.68 mmol) 및 Pd(OH)₂ (32.3 mg, 0.02 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100°C로 2시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하고, 용매를 제거하여 조 물질을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (실리카, MeOH/DCM 0에서 40%) 후에 (R)-4-(피페리딘-3-일아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카르보니트릴 (71 mg, 63%)을 수득하였다. LC/MS (M+H) 242.3.

[0682] 단계 3. 4-{[(3R)-1-아크릴로일피페리딘-3-일]아미노}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카르보니트릴. (R)-4-(피페리딘-3-일아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카르보니트릴 (25 mg, 0.1 mmol)이 들어 있는 플라스크에 THF (1 mL) 및 TEA (30 μL, 0.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시킨 다음, 아크릴로일 클로라이드 (7.5 μL, 0.10 mmol)를 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물/에틸 아세테이트로 희석시키고, 층을 분리하였다. 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 용매를 진공 하에 제거하여 조 물질을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (실리카, MeOH/DCM, 0에서 15%) 후에 4-{[(3R)-1-아크릴로일피페리딘-3-일]아미노}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카르보니트릴 (17 mg, 55%)을 수득하였다. LC/MS (M+H) 296.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.47 (br s, 1 H) 1.61-1.79 (m, 2 H) 1.92 - 2.14 (m, 1 H) 2.64 - 3.21 (m, 2 H) 3.76-4.26 (m, 2 H) 4.43 (d, J=11.13 Hz, 1 H) 5.45-5.70 (m, 1 H) 5.92 - 6.19 (m, 1 H) 6.44 - 6.89 (m, 3 H) 7.23 (br s, 1 H) 7.90 - 8.10 (m, 1 H) 11.81 (br s, 1 H).

[0683] 실시예 157: 3-[4-({(3R)-1-[(2E)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔오일]피페리딘-3-일}아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일]프로판니트릴.

[0684] 단계 1. (R)-tert-부틸 3-((5-(2-시아노에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트.

[0685] 0°C에서 DCM (6.0 mL) 중 (R)-tert-부틸 3-((5-(2-히드록시에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (400 mg, 1.11 mmol)가 들어 있는 플라스크에 CH₃SO₂Cl (0.10 mL, 1.33 mmol) 및 DIPEA (0.6 mL, 3.32 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반한 다음, 물/DCM에 부었다. 층을 분리하고, 유기 추출물을 수집하고, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 용매를 제거하여 조 (R)-tert-부틸 3-((5-(2-((메틸술포닐)옥시)에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (540 mg)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. 조 (R)-tert-부틸 3-((5-(2-((메틸술포닐)옥시)에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (540 mg, 1.23 mmol)에 DMF (5 mL) 및 NaCN (303 mg, 6.1 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 50°C에서 30분 동안 교반한 다음, 물/에틸 아세테이트에 부었다. 층을 분리하고, 유기 추출물을 수집하고, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 용매를 제거하여 조 물질을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (실리카, MeOH/DCM 0에서 5%) 후에 (R)-tert-부틸 3-((5-(2-시아노에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (302 mg, 66%)를 수득하였다. LC/MS (M+H) 371.4.

[0686] 단계 2. (R)-3-(4-(피페리딘-3-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)프로판니트릴. (R)-tert-부틸 3-((5-(2-시아노에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (302 mg, 0.82 mmol)가

들어 있는 플라스크에 DCM (2 mL) 및 TFA (0.32 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 용매를 제거하여 조 (R)-3-(4-(피페리딘-3-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)프로판-니트릴을 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다. LC/MS (M+H) 271.3.

[0687] 단계 3. 3-[4-((3R)-1-[(2E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노일]피페리딘-3-일)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)프로판니트릴. (R)-3-(4-(피페리딘-3-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)프로판니트릴 (100 mg, 0.37 mmol)이 들어 있는 플라스크에 DCM (2 mL), EDCI (78 mg, 0.41 mmol), (E)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔산 (61 mg, 0.37 mmol), DIPEA (0.6 mL, 3.7 mmol) 및 DMAP (2.2 mg, 0.018 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 포화 NaHCO₃ 및 DCM으로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기 추출물을 수집하고, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 용매를 제거하여 조 3-[4-((3R)-1-[(2E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노일]피페리딘-3-일)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)프로판니트릴을 수득하였으며, 이를 RP-HPLC에 의해 정제하여 순수한 물질 (32.8 mg)을 수득하였다. LC/MS (M+H) 382.1.

[0688] 실시예 158: 3-[4-((3R)-1-[(2E)-4-히드록시부트-2-에노일]피페리딘-3-일)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)프로판니트릴. 단계 3에서 사용된 산이 (E)-4-히드록시부트-2-엔산인 것을 제외하고는, 실시예 157에서와 같이 제조함. LC/MS (M+H) 355.3.

[0689] 실시예 159: (2E)-1-[(3R)-3-{5-(2-히드록시-2-메틸프로필)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}아미노]피페리딘-1-일)부트-2-엔-1-온. 최종 단계에서 아크릴로일 클로라이드 대신에 (E)-부트-2-에노일 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 53에서와 같이 제조함.

[0690] 실시예 160: rac-(2E)-1-[(3S,4R)-4-히드록시-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)부트-2-엔-1-온. 최종 단계에서 아크릴로일 클로라이드 대신에 (E)-부트-2-에노일 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 64에서와 같이 제조함. LC/MS (M+H) 302.1.

[0691] 실시예 161: 1-[(2R,5R)-2-(히드록시메틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. 제조를 위해, 실시예 7 참조.

[0692] 실시예 162: 1-{(3R,5S)-3-[(5-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노]-5-히드록시피페리딘-1-일}프로프-2-엔-1-온.

[0693] 단계 1. (3S,5R)-tert-부틸 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-((5-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트. n-BuOH (5 mL) 중 (3R,5S)-tert-부틸 3-아미노-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.61 mmol), 4,5-디클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (136 mg, 0.73 mmol) 및 DIPEA (156 mg, 1.21 mmol)의 혼합물을 80℃로 20시간 동안 가열하였다. LC-MS는 약 60% 4,5-디클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘이 남아있음을 나타내었다. (3R,5S)-tert-부틸 3-아미노-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 200 mg을 첨가하고, 반응 혼합물을 90℃로 20시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (실리카, DCM/MeOH, 100:0~90:10) 후에 (3S,5R)-tert-부틸 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-((5-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (290 mg, 83%)를 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) 482.1.

[0694] 단계 2. N-((3R,5S)-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-3-일)-5-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민. CH₂Cl₂ (10 mL) 중 (3S,5R)-tert-부틸 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-((5-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (290 mg, 0.60 mmol)의 0℃ 교반 용액에 TFA (3 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, TLC (DCM/MeOH, 10:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 증발 건조시킨 다음, 크로마토그래피 (실리카, EtOAc/MeOH, 100:0~80:20)에 의해 정제하여 N-((3R,5S)-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-3-일)-5-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (120 mg, 52.4%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0695] 단계 3. 1-((3S,5R)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-((5-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. THF-H₂O (5 mL, v/v = 1: 1) 중 N-((3R,5S)-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-3-일)-5-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (100 mg, 0.26 mmol) 및 DIPEA (68 mg, 0.52 mmol)의 0℃ 교반 용액에 아크릴로일 클로라이드 (28.5 mg, 0.31 mmol)를 첨가하였다. 첨가한 후, 생성된 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. TLC (DCM/MeOH, 10:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응

혼합물을 증발 건조시키고, 조 물질을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[0696] 단계 4. 1-((3R,5S)-3-((5-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-히드록시피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. 조 1-((3S,5R)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-((5-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온이 들어 있는 플라스크를 0℃에서 THF (5 mL) 중에 용해시키고, TBAF (0.3 mL, THF 중 1 M)를 첨가하였다. 첨가한 후, 생성된 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 조 물질을 RP-HPLC (염기 개질제)에 의해 정제하여 1-((3R,5S)-3-((5-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-히드록시피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (31 mg,)을 백색 고체로서 수득하였다. HNMR은 약간의 TBAF가 존재함을 나타내었고, 따라서 RP-HPLC (TFA 개질제)에 의해 추가로 정제하여 1-((3R,5S)-3-((5-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-히드록시피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (13 mg, 16.7)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.82 (br s, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.13 (d, J=12.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=7.9, 18.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J=13.3 Hz, 1H), 6.79 (dd, J=10.7, 16.7 Hz, 1H), 6.35 (dd, J=10.4, 16.7 Hz, 1H), 6.01 - 5.83 (m, 1H), 5.61 (d, J=12.5 Hz, 1H), 5.51 - 5.29 (m, 1H), 4.45 (br s, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 4.04 - 3.74 (m, 3H), 3.51 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.11 (d, J=11.8 Hz, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.83 (d, J=13.1 Hz, 1H).

[0697] 실시예 163: 4-[[(3R,6S)-1-아크틸로일-6-메틸피페리딘-3-일]아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴. 단계 1에서 4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보-니트릴을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 18에서와 같이 제조함. LC/MS (M+H) 311.4. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.04-1.27 (m, 3 H) 1.59-2.08 (m, 5 H) 2.76 (br s, 1 H) 4.04-4.24 (m, 1 H) 4.44-4.82 (m, 2 H) 5.45 (d, J=7.02 Hz, 1 H) 5.56-5.70 (m, 1 H) 6.24 (dd, J=16.78, 1.95 Hz, 1 H) 6.60 (dd, J=16.59, 10.73 Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 7.60 (s, 1 H) 8.36 (s, 1 H).

[0698] 실시예 164: 4-[[(3R,6S)-1-아크틸로일-6-메틸피페리딘-3-일]아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복스아미드. 단계 1에서 4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 18에서와 같이 제조함. 아미드는 HBr/AcOH를 사용한 Z-이성질체 제거의 부산물이다. LC/MS (M+H) 328.4. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.02 - 1.29 (m, 3 H) 1.54 - 2.06 (m, 5 H) 2.51 - 2.73 (m, 1 H) 2.91 (br s, 1 H) 3.96 (br s, 2 H) 5.66 (d, J=1.56 Hz, 1 H) 5.96 - 6.20 (m, 1 H) 6.72 (dd, J=16.78, 10.54 Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 9.65 (d, J=7.02 Hz, 1 H).

[0699] 실시예 165: 4-[[(3R,6S)-1-아크틸로일-6-메틸피페리딘-3-일]아미노]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보니트릴. (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 (2S,5R)-tert-부틸 5-아미노-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 2에서와 같이 제조함. LC/MS (M+H) 310.3. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.15 - 1.36 (m, 3 H) 1.60 - 1.86 (m, 3 H) 1.98 - 2.12 (m, 1 H) 2.54 - 2.78 (m, 1 H) 3.42 - 3.52 (m, 2 H) 5.12- 5.29 (m, 1 H) 5.59-5.63 (m, 1 H) 5.64 - 5.73 (m, 1 H) 6.19 - 6.31 (m, 1 H) 6.44 (br s 1 H) 6.45 - 6.62 (m, 1 H) 7.24 (br s, 1 H) 7.52 - 7.69 (m, 1 H) 7.96 - 8.10 (m, 1 H).

[0700] 실시예 166: 1-[1-메틸-7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-1,4,6,7-테트라히드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-일]프로프-2-엔-1-온.

[0701] 단계 1. 3-브로모-N-메틸-5-니트로피리딘-4-아민. THF (100 mL) 중 3-브로모-4-클로로-5-니트로피리딘 (10 g, 42 mmol)의 용액에 30% MeNH₂/H₂O (20 mL, 210 mmol)를 실온에서 천천히 첨가하였다. 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르/EtOAc, 4:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 EtOAc (300 mL)와 물 (200 mL) 사이에 분배하고, 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축 건조시켜 3-브로모-N-메틸-5-니트로피리딘-4-아민 (8 g, 80%)을 황색 고체로서 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.22 (d, J=5.52 Hz, 3 H) 7.15 (br s, 1 H) 8.47 (s, 1 H) 8.90 (s, 1 H).

[0702] 단계 2. 5-브로모-N4-메틸피리딘-3,4-디아민. AcOH (200ml) 중 조 3-브로모-N-메틸-5-니트로피리딘-4-아민 (8 g, 34.56 mmol)의 용액에 실온에서 Fe (11.6 g, 207.34 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃로 3시

간 동안 가열하였다. TLC (EtOAc)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축 건조시킨 다음, 크로마토그래피 (실리카, MeOH/DCM, 0%에서 10%)에 의해 정제하여 5-브로모-N4-메틸-피리딘-3,4-디아민 8 g을 수득하였다 (수율 100%).

[0703] 단계 3. 7-브로모-1-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘. 트리메틸 오르토-포르메이트 (200 mL) 중 5-브로모-N4-메틸피리딘-3,4-디아민 (8 g, 40 mmol)의 교반 용액에 TsOH·H₂O (344 mg, 1.8 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응물을 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. TLC (EtOAc)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 농축 건조시킨 다음, 크로마토그래피 (실리카, MeOH/EtOAc, 0%에서 10%)에 의해 정제하여 7-브로모-1-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘 6.5 g을 수득하였다 (수율 77%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.09 (s, 3 H) 8.43 (d, J=6.27 Hz, 2 H) 8.92 (s, 1 H).

[0704] 단계 4. N-(디페닐메틸렌)-1-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-7-아민. 무수 톨루엔 (200 mL) 중 7-브로모-1-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘 (5.5 g, 26.2 mmol) 및 NHCPH₂ (7.07 g, 39.3 mmol)의 교반 용액에 BINAP (1.7 g, 2.62 mmol) 및 Cs₂CO₃ (34 g, 104.8 mmol)을 첨가하였다. 첨가한 후, 반응물을 진공 하에 탈기시키고, N₂로 수회 퍼징하였다. 이어서, Pd(OAc)₂ (588 mg, 2.62 mmol)를 반응 혼합물에 N₂ 하에 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고, N₂로 수회 퍼징하였다. 반응 혼합물을 130℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축 건조시킨 다음, 크로마토그래피 (실리카, MeOH/EtOAc, 0%에서 10%)에 의해 정제하여 N-(디페닐메틸렌)-1-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-7-아민(6.2 g, 76%)을 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) 312.9.

[0705] 단계 5. 1-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-7-아민. MeOH (150 mL) 중 N-(디페닐메틸렌)-1-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-7-아민 (6.2 g, 20 mmol)의 교반 용액에 NaOAc (4.24 g, 52 mmol) 및 NH₂OH·HCl (2.78 g, 40 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반한 후, TLC (DCM/ MeOH, 10:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축 건조시킨 다음, 크로마토그래피 (실리카, MeOH/DCM, 0%에서 30%)에 의해 정제하여 1-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-7-아민 (5 g, 100% 일부 무기 염 포함)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0706] 단계 6. N-(1-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-7-일)아세트아미드. 아세트산 무수물 (20 mL) 중 1-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-7-아민 (3.3 g, 22.3 mmol)의 용액을 60℃에서 4시간 동안 교반하였다. TLC (DCM/ MeOH, 10:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 포화 탄산나트륨 (20 mL)으로 키텔하였다. 용액을 농축 건조시키고, 조 생성물을 크로마토그래피 (실리카, MeOH/DCM, 0%에서 30%)에 의해 정제하여 N-(1-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-7-일)아세트아미드 (2 g, 2 단계에 대해 47%)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0707] 단계 7. 7-아세트아미도-5-벤질-1-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-옴. 톨루엔 (20 mL) 중 N-(1-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-7-일)아세트아미드 (2 g, 10.5 mmol)의 교반 용액에 BnBr (1.8 g, 10.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 교반한 후, TLC (DCM/ MeOH, 10:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 여과하여 7-아세트아미도-5-벤질-1-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-옴 (2.6 g, 88%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.91 - 4.18 (m, 3 H) 5.84 (s, 2 H) 7.32 - 7.65 (m, 5 H) 8.69 - 9.01 (m, 2 H) 9.77 (s, 1 H).

[0708] 단계 8. N-(5-벤질-1-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-7-일)아세트아미드. MeOH (10 mL) 중 7-아세트아미도-5-벤질-1-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-옴 (500 mg, 1.8 mmol)의 교반 용액에 NaBH₄ (140 mg, 3.6 mmol)를 -10℃에서 조금씩 첨가하였다. 동일한 온도에서 혼합물을 30분 동안 교반하였다. TLC (DCM/ MeOH, 10:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 조 생성물을 크로마토그래피 (실리카, MeOH/DCM, 0%에서 10%)에 의해 정제하여 N-(5-벤질-1-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-7-일)아세트아미드 (180 mg, 36%)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0709] 단계 9. 5-벤질-1-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-7-아민. 6M HCl 용액 (5 mL) 중 N-(5-벤질-1-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-7-일)아세트아미드 (100 mg, 0.36 mmol)의 용액을 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. TLC (DCM/ MeOH, 10:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 EtOH와 3회 공비혼합하여 화합물 5-벤질-1-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-

c]피리딘-7-아민 (100 mg, 95%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3) δ 1.86 (br s, 2 H) 2.62 - 2.76 (m, 1 H) 3.23 - 3.33 (m, 1 H) 3.62 - 3.73 (m, 2 H) 3.67 - 3.72 (m, 1 H) 3.83 (s, 1 H) 3.74 - 3.81 (m, 1 H) 3.84 - 3.93 (m, 1 H) 7.17 - 7.55 (m, 5 H).

[0710]

단계 10. 5-벤질-N-(2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-7-아민. n-BuOH (10 mL) 중 5-벤질-1-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-7-아민 (300 mg, 1.08 mmol), DIPEA (697 mg, 5.4 mmol) 및 2,4-디클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (244 mg, 1.3 mmol)의 혼합물을 135°C에서 밤새 가열하였다. LC-MS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 EtOAc (30 mL)로 희석시키고, 물 (20 mL)로 세척하였다. 수성 층을 EtOAc (30mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (실리카, EtOAc/헥산 에테르, 10%에서 80%)에 의해 정제하여 5-벤질-N-(2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-7-아민 (250 mg, 60%)을 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) 393.9.

[0711]

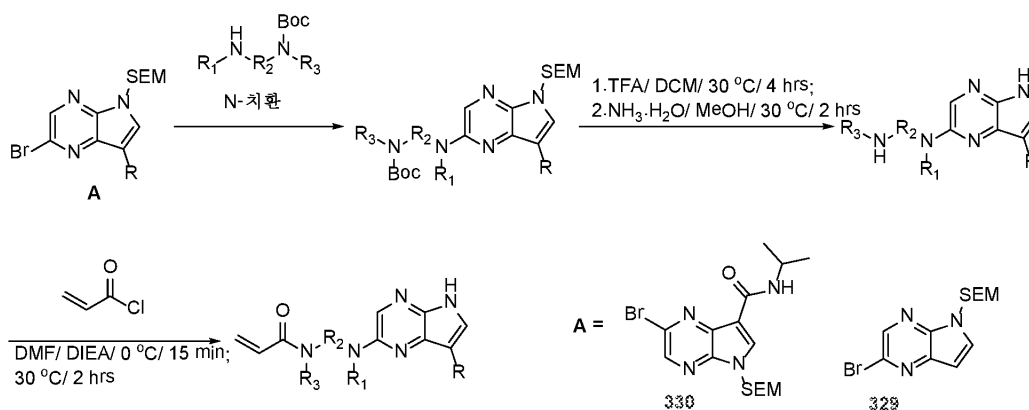
단계 11. 1-메틸-N-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-7-아민. 파르 수소화 병에, 10% 건조 Pd/C (10 mg)를 Ar 분위기 하에 첨가하였다. 이어서, MeOH (10 mL) 중 5-벤질-N-(2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-7-아민 (100 mg, 0.25 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50 psi의 H_2 하에 30°C에서 72시간 동안 수소화시켰다. 반응 용액을 셀라이트®의 패드를 통해 여과하고, 케이크를 MeOH로 3회 세척하였다. 합한 여과물을 농축시켜 1-메틸-N-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-7-아민 (60 mg, 89.5%)을 황색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 추가 후처리 없이 사용하였다.

[0712]

단계 12. 1-(7-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-1-메틸-6,7-디히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-5(4H)-일)프로프-2-엔-1-온. 0°C에서 THF (2 mL) 및 물 (2 mL) 중 1-메틸-N-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-7-아민 (60 mg, 0.22 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (86 mg, 0.67 mmol) 및 아크릴로일 클로라이드 (24 mg, 0.27 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반한 후, LCMS는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 H_2O (20 mL)로 희석시키고, EtOAc (30 mLx2)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 추가로 HPLC에 의해 정제하여 1-(7-((7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-1-메틸-6,7-디히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-5(4H)-일)프로프-2-엔-1-온 (1.5 mg, 2.5%)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) 324.2. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.02 - 2.14 (m, 1 H) 2.26 - 2.38 (m, 1 H) 2.61 - 2.73 (m, 1 H) 3.44 - 3.52 (m, 3 H) 3.59 (dd, J=14.43, 2.64 Hz, 1 H) 3.91 - 4.21 (m, 2 H) 4.36 - 4.52 (m, 1 H) 5.04 - 5.63 (m, 1 H) 5.88 - 6.39 (m, 1 H) 6.52 - 6.64 (m, 1 H) 6.99 - 7.10 (m, 1 H) 7.59 - 7.85 (m, 1 H) 8.17 - 8.27 (m, 1 H) 11.56 (br s, 1 H).

[0713]

실시예 167-196



[0714]

[0715]

출발 주형 A (2-브로모-N-이소프로필-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아

미드 및 2-브로모-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진)를 W02010/063634 및 문헌 [Journal of Medicinal Chemistry, 56(4), 1677-1692 (2013)]에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0716] 실시예 165-196을 합성 하기 절차에 따라 제조하였다.

[0717] 단계 1: (a) 전구체 330 (CONHiPr). 2-브로모-N-이소프로필-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복사미드 (330)의 0.1 M 용액을 톨루엔 중에 제조하였다. 아민 파트너 (150 μ mol, 2.0 당량)를 8 ml 반응 바이알에 분배하였다. Cs_2CO_3 (48.9 mg, 150 μ mol, 2.0 당량)을 각각의 바이알에 분배하였다. 2-브로모-N-이소프로필-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복사미드 용액 750 μ l (75 μ mol, 1.0 당량)에 이어서 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6.9 mg, 7.5 μ mol, 0.1 당량)에 이어서 dppf (2.5 mg, 10 μ mol, 0.13 당량)를 N_2 분위기 하에 각각의 바이알에 첨가하였다. 바이알을 마개를 막고, 100°C에서 16시간 동안 진탕시켰다. LC-MS에 의해 반응이 완결된 것으로 여겨진 후, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 조 생성물을 H_2O (1 mL)로 세척하고, EtOAc (1 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 농축시켜 단계 1의 중간체를 수득하였다.

[0718] (b) 전구체 329 (H). 2-브로모-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진 (329)의 0.1 M 용액을 디옥산 중에서 제조하였다. 아민 파트너 (150 μ mol, 2.0 당량)를 8 ml 반응 바이알에 분배하였다. *t*-BuONa (14.4 mg, 150 μ mol, 2.0 당량)에 이어서 2-브로모-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진 용액 750 μ l (75 μ mol, 1.0 당량), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6.9 mg, 7.5 μ mol, 0.1 당량) 및 Ruphos (4.2 mg, 9 μ mol, 0.12 당량)를 N_2 분위기 하에 각각의 바이알에 첨가하였다. 바이알을 마개를 막고, 110°C에서 16시간 동안 진탕시켰다. LC-MS에 의해 반응이 완결된 것으로 여겨진 후, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 조 생성물을 H_2O (1 mL)로 세척하고, EtOAc (1 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 농축시켜 단계 1의 중간체를 수득하였다.

[0719] 단계 2: 탈보호 (De-Boc & De-SEM). TFA/ DCM (v/v= 1/ 7) 1 mL를 단계 1의 중간체를 함유하는 바이알에 분배하였다. 바이알을 마개를 막고, 30°C에서 4시간 동안 진탕시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ / MeOH (v/v= 1/ 3)의 1/10 및 2/10 mL를 각각의 바이알에 첨가하였다. 바이알을 마개를 막고, 30°C에서 2시간 동안 진탕시켰다. LC-MS에 의해 반응이 완결된 것으로 여겨진 후, 용매를 감압 하에 증발시켜 단계 2의 중간체를 수득하였다.

[0720] 단계 3: 아실화. 500 μ l 무수 DMF를 단계 2의 중간체를 함유하는 바이알에 분배하였다. DIEA (29 mg, 225 μ mol, 3.0 당량)에 이어서 아크릴로일 클로라이드 (8.1 mg, 90 μ mol, 1.2 당량)를 0°C 미만의 온도에서 각각의 바이알에 첨가하였다. 바이알을 0°C에서 15분 동안 유지한 다음, 30°C에서 2시간 동안 진탕시켰다. LC-MS에 의해 반응이 완결된 것으로 여겨진 후, 용매를 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 최종 생성물을 수득하였다.

실시예	MW	MW (관찰치)	명칭
167	257.3	258	N-[1-(5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-일)피롤리딘-3-일]프로프-2-엔아미드
168	356.43	257	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-(프로판-2-일)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
169	370.46	371	2-{4-[아크릴로일(메틸)아미노]피페리딘-1-일}-N-(프로판-2-일)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
170	368.44	369	2-[(3aR,6aR)-1-아크릴로일헥사히드로피콜로[3,4-b]피롤-5(1H)-일]-N-(프로판-2-일)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
171	342.4	343	2-[[{(3S)-1-아크릴로일피롤리딘-3-일]아미노]-N-(프로판-2-일)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
172	257.3	258	1-[4-(5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-일)피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온
173	328.38	329	2-[3-(아크릴로일아미노)아제티딘-1-일]-N-(프로판-2-일)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
174	342.4	343	2-(4-아크릴로일피페라진-1-일)-N-(프로판-2-일)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
175	269.31	270	1-[6-(5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵트-2-일]프로프-2-엔-1-온
176	271.32	272	1-[4-(5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-일아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온
177	356.43	357	2-[[{(2S)-1-아크릴로일피롤리딘-2-일]메틸]아미노]-N-(프로판-2-일)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드

[0721]

178	368.44	369	2-(5-아크릴로일헥사히드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-일)-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
179	358.4	359	2-[(1-아크릴로일-4-히드록시피롤리딘-3-일)아미노]-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
180	356.43	357	2-([(2R)-1-아크릴로일피롤리딘-2-일]메틸)아미노)-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
181	342.4	343	2-[(3R)-3-(아크릴로일아미노)피롤리딘-1-일]-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
182	370.46	371	2-[[시스-4-(아크릴로일아미노)시클로헥실]아미노]-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
183	368.44	369	2-{(1R,5S)-1-[(아크릴로일아미노)메틸]-3-아자비시클로[3.1.0]헥스-3-일}-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
184	342.4	343	2-[[시스-3-(아크릴로일아미노)시클로부틸]아미노]-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
185	356.43	357	2-(4-아크릴로일-1,4-디아제판-1-일)-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
186	257.3	258	N-[(3S)-1-(5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)피롤리딘-3-일]프로프-2-엔아미드
187	342.4	343	2-{3-[아크릴로일(메틸)아미노]아제티딘-1-일}-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
188	328.38	329	2-[(1-아크릴로일아제티딘-3-일)아미노]-N-(프로판-2-

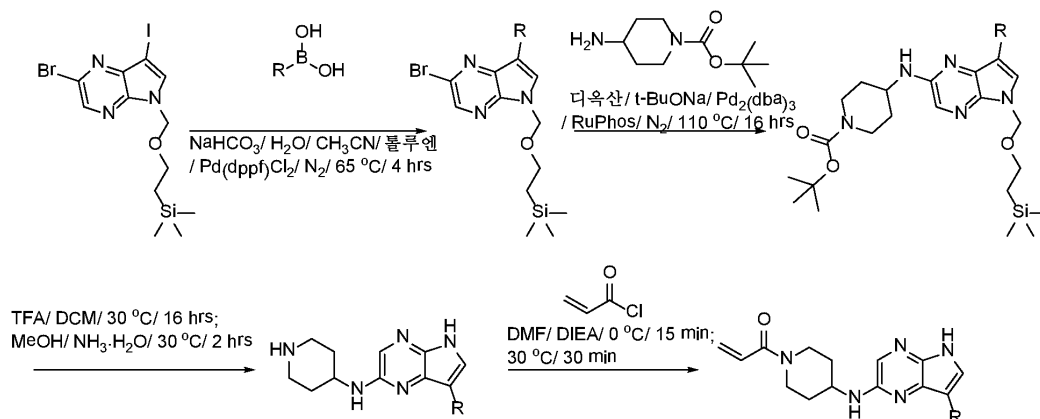
[0722]

			일)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
189	354.41	355	2-[[[(1R,5S,6s)-3-아크릴로일-3-아자비시클로[3.1.0]헥스-6-일]아미노]-N-(프로판-2-일)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
190	356.43	357	2-[(3R)-3-[아크릴로일(메틸)아미노]피롤리딘-1-일]-N-(프로판-2-일)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
191	356.43	357	2-[[[(3S)-1-아크릴로일피롤리딘-3-일]메틸]아미노]-N-(프로판-2-일)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
192	243.27	244	N-[1-(5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-일)아세트딘-3-일]프로프-2-엔아미드
193	370.46	371	2-[[[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)메틸]아미노]-N-(프로판-2-일)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
194	342.4	343	2-[(3S)-3-(아크릴로일아미노)피롤리딘-1-일]-N-(프로판-2-일)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
195	342.4	343	2-[3-(아크릴로일아미노)피롤리딘-1-일]-N-(프로판-2-일)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
196	372.43	373	2-[[[(3R,4R)-1-아크릴로일-3-히드록시피페리딘-4-일]아미노]-N-(프로판-2-일)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
197	283.34	284	N-[[[(1R,5S)-3-(5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-일)-3-아자비시클로[3.1.0]헥스-1-일]메틸]프로프-2-엔아미드
198	342.4	343	2-[[트랜스-3-(아크릴로일아미노)시클로부틸]아미노]-N-(프로판-2-일)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드

[0723]

[0724]

실시예 199-212를 하기 반응식에 기재된 바와 같이 제조하였다.



[0725]

- [0726] 단계 1: 스즈키 커플링. 보론산/보로네이트 (200 μmol , 2.0 당량)에 600 μl (100 μmol , 1.0 당량)의 CH_3CN 중 2-브로모-7-아이오도-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피콜로[2,3-b]피라진 용액 (0.167 M), 200 μl 톨루엔, 400 μl (400 μmol , 4.0 당량)의 NaHCO_3 용액 (H_2O 중 1.0 M), 이어서 Pd(dppf)Cl_2 (7.3 mg, 10 μmol , 0.1 당량)를 N_2 분위기 하에 8 mL 반응 바이알에 분배하였다. 바이알을 마개를 막고, 65°C 에서 4시간 동안 진탕시켰다. LC-MS에 의해 반응이 완결된 것으로 여겨진 후, 용매를 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 H_2O (1 mL)로 세척하고, EtOAc (1 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 감압 하에 농축시켜 단계 1의 중간체를 수득하였다.
- [0727] 단계 2: N-치환. $t\text{-BuONa}$ 의 용액 (19.2 mg, 200 μmol , 2.0 당량)에 이어서 800 μl (200 μmol , 2.0 당량)의 tert-부틸 4-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 용액 (디옥산 중 0.25 M), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9.2 mg, 10 μmol , 0.1 당량), 및 RuPhos (5.6 mg, 12 μmol , 0.12 당량)를 N_2 분위기 하에 단계 1로부터의 중간체를 함유하는 바이알에 넣었다. 바이알을 마개를 막고, 110°C 에서 16시간 동안 진탕시켰다. LC-MS에 의해 반응이 완결된 것으로 여겨진 후, 용매를 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 H_2O (1 mL)로 세척하고, EtOAc (1 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 감압 하에 농축시켜 단계 2의 중간체를 수득하였다.
- [0728] 단계 3 & 4: 탈보호 (De-Boc & De-SEM). TFA/ DCM (1:7, v/v)의 1 mL를 단계 2 중간체를 함유하는 바이알에 분배하였다. 바이알을 마개를 막고, 30°C 에서 16시간 동안 진탕시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ / MeOH (1:3, v/ v) 용액의 1/10 및 2/10 mL를 각각의 바이알에 첨가하였다. 바이알을 마개를 막고, 30°C 에서 2시간 동안 진탕시켰다. LC-MS에 의해 반응이 완결된 것으로 여겨진 후, 용매를 감압 하에 증발시켜 단계 3/4의 중간체를 수득하였다.
- [0729] 단계 5: 아실화. DMF 800 μl 에 이어서 DIEA (38.7 mg, 300 μmol , 3.0 당량) 및 아크릴로일 클로라이드 (18 mg, 200 μmol , 2.0 당량)를 0°C 에서 단계 3 및 4의 중간체를 함유하는 바이알에 분배하였다. 바이알을 0°C 에서 15분 동안 유지한 다음, 30°C 에서 30분 동안 진탕시켰다. LC-MS에 의해 반응이 완결된 것으로 여겨진 후, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 최종 생성물을 수득하였다.

실시예	MW	MW (관찰치)	명칭
199	362.44	362	1-(4-([7-(6-메틸피리딘-3-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일]아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
200	366.4	366	1-(4-([7-(3-플루오로피리딘-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일]아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
201	362.44	362	1-(4-([7-(2-메틸피리딘-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일]아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
202	349.4	349	1-(4-([7-(피리미딘-5-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일]아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
203	425.51	426	1-[4-([7-[4-(메틸술폰닐)페닐]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일]아미노)피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온
204	404.47	404	3-[2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일]-N-메틸벤즈아미드
205	362.44	348	1-(4-([7-(피리딘-3-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일]아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
206	373.42	373	5-[2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일]피리딘-3-카르보니트릴
207	366.4	366	1-(4-([7-(6-플루오로피리딘-3-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일]아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
208	434.5	434	1-[4-([7-[2-(모르폴린-4-일)피리미딘-5-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일]아미노)피페리딘-1-

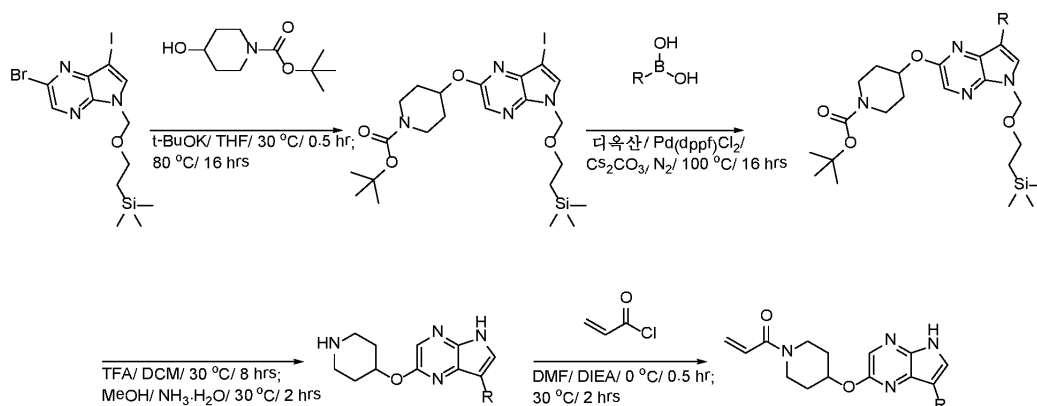
[0730]

			일]프로프-2-엔-1-온
209	347.42	347	1-{4-[(7-페닐-5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-일)아미노]피페리딘-1-일}프로프-2-엔-1-온
210	379.42	379	1-(4-{[7-(2-메톡시피리미딘-5-일)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-일]아미노}피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
211	366.4	366	1-(4-{[7-(2-플루오로피리딘-4-일)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-일]아미노}피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
212	366.4	366	1-(4-{[7-(5-플루오로피리딘-3-일)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-일]아미노}피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온

[0731]

[0732]

실시에 213-229를 하기 반응식에 상세히 설명된 바와 같이 제조하였다.



[0733]

[0734]

단계 1: O-치환. t-BuOK (33.6 mg, 300 μ mol, 2.0 당량)에 이어서 600 μ l (150 μ mol, 1.0 당량)의 2-브로모-7-아이오도-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피콜로[2,3-b]피라진 용액 (THF 중 0.25 M), 600 μ l (600 μ mol, 4.0 당량)의 tert-부틸 4-히드록시 피페리딘-1-용액 (THF 중 1.0 M)을 8 mL 반응 바이알에 분배하였다. 바이알을 마개를 막고, 30°C에서 0.5시간 동안에 이어서 80°C에서 16시간 동안 진탕시켰다. LC-MS에 의해 반응이 완결된 것으로 여겨진 후, 용매를 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 H₂O (1mL)에 의해 세척하고, EtOAc (1 mL x 3)를 사용하여 추출하였다. 유기 층을 감압 하에 농축시켜 단계 1의 중간체를 수득하였다.

[0735]

단계 2: 스즈키 커플링. 단계 1 중간체 (디옥산 중 0.15 M)에 이어서 Cs₂CO₃ (97.7 mg, 300 μ mol, 3.0 당량), 1 mL (150 μ mol, 1.0 당량)의 보론산/ 보로네이트 용액, 및 Pd(dppf)Cl₂ (11 mg, 15 μ mol, 0.1 당량)를 N₂ 분위기 하에 8 mL 반응 바이알에 분배하였다. 바이알을 마개를 막고, 100°C에서 16시간 동안 진탕시켰다. LC-MS에 의해 반응이 완결된 것으로 여겨진 후, 용매를 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 H₂O (1mL)로 세척하고, EtOAc (1 mL x 3)를 사용하여 추출하였다. 유기 층을 감압 하에 농축시켜 단계 2의 중간체를 수득하였다.

[0736]

단계 3 & 4: 탈보호 (De-Boc & De-SEM). 1과 1/2 mL의 TFA/ DCM (1:4, v/v) 용액을 단계 2의 중간체를 함유하는 바이알에 분배하였다. 바이알을 마개를 막고, 30°C에서 8시간 동안 진탕시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. NH₃·H₂O/ MeOH (1:3, v/v) 용액의 2 mL를 각각의 바이알에 분배하였다. 바이알을 마개를 막고, 30°C에서 2시간 동안 진탕시켰다. LC-MS에 의해 반응이 완결된 것으로 여겨진 후, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 용매를 증발시켜 단계 3의 중간체를 수득하였다.

[0737]

단계 5: 아실화. DMF 750 μ l에 이어서 DIEA (58 mg, 450 μ mol, 3.0 당량) 및 아크릴로일 클로라이드 (27 mg, 300 μ mol, 2.0 당량)를 0℃에서 단계 3의 중간체를 함유하는 바이알에 분배하였다. 바이알을 0℃에서 0.5 시간 동안 유지한 다음, 30℃에서 2시간 동안 진탕시켰다. LC-MS에 의해 반응이 완결된 것으로 여겨진 후, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 최종 생성물을 수득하였다.

실시예	MW	MW (관찰치)	명칭
213	367.38	367	1-(4-([7-(5-플루오로피리딘-3-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일]옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
214	363.42	363	1-(4-([7-(6-메틸피리딘-3-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일]옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
215	350.38	350	1-(4-([7-(피리미딘-5-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일]옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
216	374.4	374	5-[2-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일]피리딘-2-카르보니트릴
217	367.38	367	1-(4-([7-(2-플루오로피리딘-3-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일]옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
218	352.4	352	1-(4-([7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일]옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
219	380.41	380	1-(4-([7-(2-메톡시피리미딘-5-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일]옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
220	363.42	363	1-(4-([7-(2-메틸피리딘-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일]옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
221	380.45	380	1-(4-([7-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-

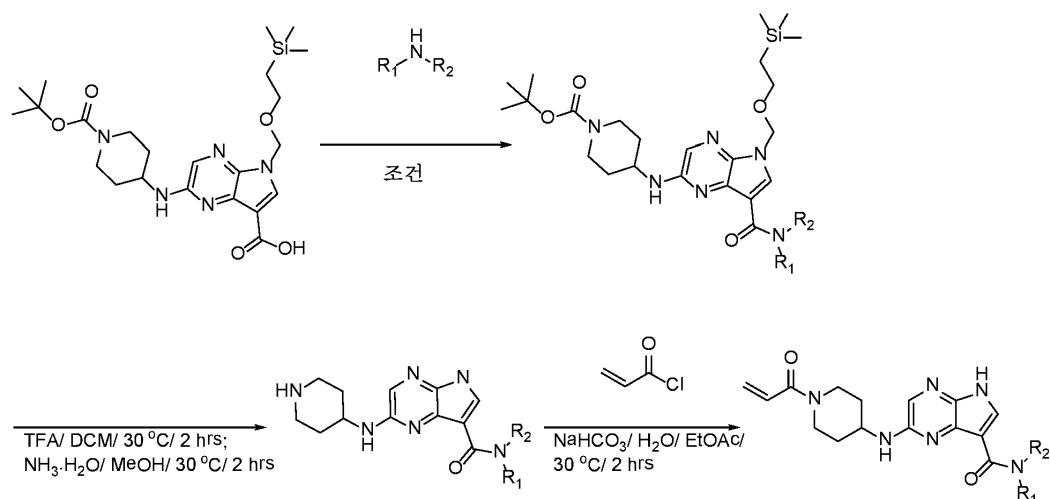
[0738]

			일]옥시}피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
222	367.38	367	1-(4-{[7-(2-플루오로피리딘-4-일)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-일]옥시}피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
223	435.49	435	1-[4-({7-[2-(모르폴린-4-일)피리미딘-5-일]-5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-일]옥시}피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
224	367.41	367	1-(4-{[7-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-일]옥시}피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
225	374.4	374	5-[2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시]-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-일]피리딘-3-카르보니트릴
226	367.38	367	1-(4-{[7-(6-플루오로피리딘-3-일)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-일]옥시}피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
227	405.46	405	3-[2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시]-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-일]-N-메틸벤즈아미드
228	367.38	367	1-(4-{[7-(3-플루오로피리딘-4-일)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-일]옥시}피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
229	426.5	426	1-[4-({7-[4-(메틸술포닐)페닐]-5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-일]옥시}피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온

[0739]

[0740]

실시예 230 -291을 하기 반응식에 상세히 설명된 바와 같이 제조하였다.



[0741]

- [0742] 일반적 1급 아민에 대하여 (제 1군), 단계 1 조건은 DMF/DIEA/HBTU/30℃/ 16시간이다.
- [0743] 시아노 기를 함유하는 1급 아민에 대하여 (제 2군), 단계 1 조건은 DMF/DIEA/HATU/60℃/16시간이다.
- [0744] 단계 1: 아미드 형성.
- [0745] 제 1군: 아민 (150 μmol , 1.5 당량)을 8 mL 반응 바이알에 넣은 다음, 이어서 300 μl 의 DMF, 500 μl 의 2-((1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-((2-(트리메틸실릴) 에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복실산 (DMF 중 0.2 M; 100 μmol , 1.0 당량), DIEA (70 μL , 400 μmol , 4.0 당량), 및 HBTU (170 μmol , 1.7 당량)를 각각의 바이알에 넣었다. 바이알을 마개를 막고, 30℃에서 16시간 동안 진탕시켰다. LC-MS에 의해 반응이 완결된 것으로 여겨진 후, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 1 mL의 NaHCO_3 포화 용액을 각각의 바이알에 넣었다. 생성된 혼합물을 EtOAc (2 mLx3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시켰다. 여과 및 감압 하에 증발시켜 조 중간체를 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다.
- [0746] 제 2군: 아민 (150 μmol , 1.5 당량)을 8 mL 반응 바이알에 넣은 다음, 500 μl 의 2-((1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복실산 (DMF 중 0.2 M; 100 μmol , 1.0 당량), DIEA (70 μL , 400 μmol , 4.0 당량) 및 300 μl 의 HATU 용액 (DMF 중 0.67 M; 200 μmol , 2.0 당량)을 넣었다. 바이알을 마개를 막고, 30℃에서 16시간 동안 진탕시켰다. LC-MS에 의해 반응이 완결된 것으로 여겨진 후, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 1 mL의 포화 NaHCO_3 용액을 각각의 바이알에 넣었다. 생성된 혼합물을 EtOAc (2 mLx3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시켰다. 여과 및 감압 하에 증발시켜 조 중간체를 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다.
- [0747] 단계 2 & 3: De-Boc & De-SEM. 1과 1/2 mL의 TFA/ DCM (1:4, v/v)을 단계 1의 중간체를 함유하는 바이알에 분배하였다. 바이알을 마개를 막고, 30℃에서 2시간 동안 진탕시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 이어서, $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ / MeOH (1:2, v/v)의 1/10 및 2/10 mL를 각각의 바이알에 분배하였다. 바이알을 마개를 막고, 30℃에서 2시간 동안 진탕시켰다. LC-MS에 의해 반응이 완결된 것으로 여겨진 후, 용매를 감압 하에 증발시켜 단계 2/3의 중간체를 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다.
- [0748] 단계 4: 아실화: 포화 NaHCO_3 용액의 1 mL를 단계 2/3의 중간체를 함유하는 바이알에 분배한 다음, EtOAc 1 mL 및 아크릴로일 클로라이드 (200 μmol , 2.0 당량)를 각각의 바이알에 분배하였다. 바이알을 마개를 막고, 30℃에서 2시간 동안 진탕시켰다. LC-MS에 의해 반응이 완결된 것으로 여겨진 후, 용매를 감압 하에 증발시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC에 의해 정제하여 최종 생성물을 수득하였다.

실시예	MW	MW (관찰치)	명칭
230	356.43	357	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
231	398.47	399	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-[(1-히드록시시클로부틸)메틸]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
232	412.49	413	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-[(1-히드록시시클로펜틸)메틸]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
233	422.41	423	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-[(1R,2R)-2-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
234	418.45	419	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-(2,2-디플루오로시클로펜틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
235	426.52	428	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-[(1-히드록시-3-메틸시클로펜틸)메틸]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
236	432.48	433	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-(3,3-디플루오로시클로헥실)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
237	400.46	401	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-[(1R,2R)-2-플루오로시클로펜틸]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
238	418.45	419	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-[(3,3-디플루오로시클로부틸)메틸]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-

[0749]

			7-카르복스아미드
239	426.52	428	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-[(3R)-1-히드록시-3-메틸시클로헥실]메틸]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
240	424.43	425	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-(4,4,4-트리플루오로부틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
241	438.45	439	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-[(2R)-4,4,4-트리플루오로-2-메틸부틸]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
242	381.44	382	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-(3-시아노프로필)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
243	386.43	387	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-(3-플루오로시클로부틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
244	400.46	401	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-[(1S,3R)-3-플루오로시클로헥실]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
245	404.42	405	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-(3,3-디플루오로시클로부틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
246	410.4	411	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-(3,3,3-트리플루오로프로필)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
247	400.46	401	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-[(1S,3S)-3-플루오로시클로헥실]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드

[0750]

248	468.48	469	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-[(2R,3R)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시-4-메틸펜탄-3-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
249	462.5	463	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-[(3,3-디플루오로-1-히드록시시클로헥실)메틸]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
250	444.51	446	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-[(2R)-2-플루오로-1-히드록시시클로헥실]메틸]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
251	400.46	401	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-[(1R,2S)-2-플루오로시클로펜틸]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
252	468.48	469	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-[(2S,3S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시-4-메틸펜탄-3-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
251b	426.52	428	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-[1-(1-히드록시시클로부틸)프로필]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
252b	462.5	463	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-[(4,4-디플루오로-1-히드록시시클로헥실)메틸]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
253	438.45	439	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-(4,4,4-트리플루오로-2-메틸부틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
254	444.51	446	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-[(2S)-2-플루오로-1-히드록시시클로헥실]메틸]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
255	400.46	401	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-[(1R,3S)-3-플루오로시클로펜틸]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-

[0751]

			카르복스아미드
256	432.48	433	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-(2,2-디플루오로시클로헥실)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
257	506.61	508	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-[(2S)-1-[(2S)-2-시아노피롤리딘-1-일]-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
258	492.58	494	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-[(2S)-1-[(2S)-2-시아노피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
259	418.45	419	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-(3,3-디플루오로시클로펜틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
260	451.58	453	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-(8-시아노옥트일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
261	367.41	368	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-(2-시아노에틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
262	435.53	437	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-[(1S,3S)-3-(시아노메틸)시클로헥실]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
263	395.47	396	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-[(2R)-1-시아노부탄-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
264	438.49	439	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-[(2S)-1-[(2-시아노에틸)아미노]-1-옥소프로판-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드

[0752]

[0753] 실시예 265 - 289를 실시예 230 -291에 대한 반응식 및 절차에 따라 제조하였다. (제 1군 아민)

실시예	Mw	Mw 관찰치	명칭
265	356.43	357	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
266	370.46	371	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-tert-부틸-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
267	384.48	385	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-[(2S)-펜탄-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
268	386.46	387	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-[(2R)-1-메톡시프로판-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
269	370.46	371	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-부틸-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
270	396.5	397	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-(시클로헥틸메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
271	384.48	385	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-(2,2-디메틸프로필)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
272	370.46	371	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-(2-메틸프로필)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
273	396.37	397	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5H-피롤로[2,3-

[0754]

			b]피라진-7-카르복스아미드
274	384.48	385	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N- [(2R)-펜탄-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7- 카르복스아미드
275	372.43	373	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N- (2-메톡시에틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7- 카르복스아미드
276	384.48	385	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N- (2-메틸부탄-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7- 카르복스아미드
277	386.46	387	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N- [(2S)-1-메톡시프로판-2-일]-5H-피롤로[2,3- b]피라진-7-카르복스아미드
278	396.5	397	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N- 시클로헥실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7- 카르복스아미드
279	370.46	371	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N- 메틸-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3- b]피라진-7-카르복스아미드
280	368.44	369	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N- 시클로부틸-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7- 카르복스아미드
281	380.45	381	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N- (비시클로[1.1.1]펜트-1-일)-5H-피롤로[2,3- b]피라진-7-카르복스아미드
282	392.41	393	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N- (2,2-디플루오로프로필)-5H-피롤로[2,3- b]피라진-7-카르복스아미드

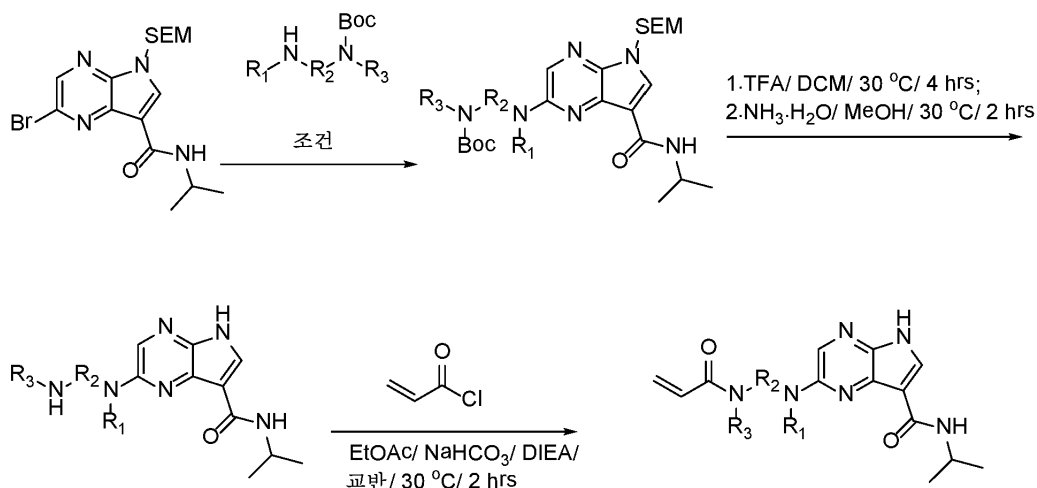
[0755]

283	382.47	383	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-시클로펜틸-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
284	354.41	355	1-(4-[[7-(아제티딘-1-일카르보닐)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일]아미노]피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
285	370.46	371	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-[(2S)-부탄-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
286	368.44	369	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-시클로프로필-N-메틸-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
287	368.44	369	1-(4-[[7-(피롤리딘-1-일카르보닐)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일]아미노]피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
288	382.47	383	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-(1-시클로프로필에틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
289	370.46	371	2-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노]-N-[(2R)-부탄-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드

[0756]

[0757]

실시예 290 -328을 하기 반응식에 상세히 설명된 바와 같이 제조하였다.



[0758]

[0759]

제 1군: 일반적 아민에 대하여, 단계 1을 위한 조건은 디옥산/ $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{Xphos}/\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{N}_2/120^\circ\text{C}/16\text{시간}$ 이다. 제 2군: 입체 부담성 기를 함유하는 2급 아민에 대하여, 단계 1을 위한 조건은 톨루엔/ $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{Ruphos}/t\text{-BuONa}/\text{N}_2/65^\circ\text{C}/2\text{일}$ 이다.

[0760]

단계 1: N-치환. 제 1군: 아민 ($195\ \mu\text{mol}$, 1.5 당량)을 8 ml 반응 바이알에 넣었다. $1000\ \mu\text{l}$ 의 2-브로모-N-이소프로필-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드 (디옥산 중 0.13 M;

130 μmol , 1.0 당량) 용액에 이어서 Cs_2CO_3 (81.9 mg, 260 μmol , 2.0 당량), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11.9 mg, 13 μmol , 0.1 당량) 및 Xphos (6.2 mg, 13 μmol , 0.1 당량)를 N_2 하에 각각의 바이알에 분배하였다. 바이알을 마개를 막고, 120°C 에서 16시간 동안 진탕시켰다. LC-MS에 의해 반응이 완결된 것으로 여겨진 후, 용매를 감압 하에 증발시켜 잔류물을 수득하였다. 조 생성물을 H_2O (1 mL)로 세척하고, EtOAc (1 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과물을 농축시켜 단계 1로부터의 조 중간체를 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다.

[0761] 제 2군: 아민 (195 μmol , 1.5 당량)을 8 mL 반응 바이알에 넣었다. 1000 μL 의 2-브로모-N-이소프로필-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드 (톨루엔 중 0.1 M; 130 μmol , 1.0 당량) 용액에 이어서 t-BuONa (24.9 mg, 260 μmol , 2.0 당량) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11.9 mg, 13 μmol , 0.1 당량) 및 Ruphos (6.0 mg, 13 μmol , 0.1 당량)를 N_2 하에 각각의 바이알에 넣었다. 바이알을 마개를 막고, 65°C 에서 2 일 동안 진탕시켰다. LC-MS에 의해 반응이 완결된 것으로 여겨진 후, 용매를 감압 하에 증발시켜 잔류물을 수득하였다. 조 생성물을 H_2O (1 mL)로 세척하고, EtOAc (1 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과물을 농축시켜 단계 1로부터의 조 중간체를 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다.

[0762] 단계 2&3: 탈보호 (De-Boc & De-SEM). 1 mL의 TFA/ DCM (1:7, v/v) 용액을 단계 1의 중간체를 함유하는 바이알에 분배하였다. 바이알을 마개를 막고, 30°C 에서 4시간 동안 진탕시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 1/10 및 2/10 mL의 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ / MeOH (1:3, v/v) 용액을 각각의 바이알에 분배하였다. 바이알을 마개를 막고, 30°C 에서 2시간 동안 진탕시켰다. LC-MS에 의해 반응이 완결된 것으로 여겨진 후, 용매를 감압 하에 증발시켜 단계 2의 중간체를 수득하였다.

[0763] 단계 4: 아실화. 500 μL 의 EtOAc에 이어서 500 μL 의 포화 NaHCO_3 용액, 아크릴로일 클로라이드 (195 μmol , 1.5 당량), 및 DIEA (390 μmol , 3.0 당량)를 단계 2의 중간체 (130 μmol , 1.0 당량)를 함유하는 각각의 바이알에 분배하였다. 바이알을 마개를 막고, 30°C 에서 2시간 동안 교반하였다. LC-MS에 의해 반응이 완결된 것으로 여겨진 후, 용매를 감압 하에 증발시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC에 의해 정제하여 최종 생성물을 수득하였다.

실시예	MW	MW (관찰치)	명칭
290	342.4	343	2-(4-아크릴로일피페라진-1-일)-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
291	374.42	375	2-[[[(3R,4R)-1-아크릴로일-3-플루오로피페리딘-4-일]아미노]-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
292	368.44	369	2-[(1R,4R)-5-아크릴로일-2,5-디아자비시클로[2.2.2]옥트-2-일]-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
293	370.46	371	2-(4-아크릴로일-3,3-디메틸피페라진-1-일)-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
294	384.48	385	2-[(3R)-4-아크릴로일-3-(프로판-2-일)피페라진-1-일]-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
295	356.43	357	2-[(3S)-4-아크릴로일-3-메틸피페라진-1-일]-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
296	368.44	369	2-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥트-6-일)-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
297	356.43	357	2-[(2S)-4-아크릴로일-2-메틸피페라진-1-일]-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
298	370.46	371	2-[(2S,5R)-4-아크릴로일-2,5-디메틸피페라진-1-일]-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
299	370.46	371	2-[(3S)-4-아크릴로일-3-에틸피페라진-1-일]-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드

[0764]

300	354.41	355	2-[(1S,4S)-5-아크릴로일-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일]-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
301	368.44	369	2-[(1R,5S)-8-아크릴로일-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일]-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
302	386.46	387	2-[(3S,4R)-1-아크릴로일-3-메톡시피페리딘-4-일]아미노-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
303	398.51	400	2-[(3S)-4-아크릴로일-3-(2-메틸프로필)피페라진-1-일]-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
304	368.44	369	2-[(1S,4S)-5-아크릴로일-2,5-디아자비시클로[2.2.2]옥트-2-일]-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
305	386.46	387	2-[(3R,4R)-1-아크릴로일-3-메톡시피페리딘-4-일]아미노-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
306	370.46	371	2-[(3R,5S)-4-아크릴로일-3,5-디메틸피페라진-1-일]-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
307	356.43	357	2-[(2R)-4-아크릴로일-2-메틸피페라진-1-일]-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
308	368.44	369	2-(5-아크릴로일-2,5-디아자비시클로[2.2.2]옥트-2-일)-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
309	382.47	383	2-[(2R)-4-아크릴로일-2-시클로프로필피페라진-1-일]-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드

[0765]

310	354.41	355	2-(6-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.3]헵트-2-일)-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
311	370.46	371	2-[(3R)-4-아크릴로일-3-에틸피페라진-1-일]-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
312	370.46	371	2-(4-아크릴로일-2,2-디메틸피페라진-1-일)-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
313	368.44	369	2-(7-아크릴로일-4,7-디아자스피로[2.5]옥트-4-일)-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
314	382.47	383	2-[(2S)-4-아크릴로일-2-시클로프로필피페라진-1-일]-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
315	382.47	383	2-[(3-엔도)-8-아크릴로일-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일]아미노-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
316	370.46	371	2-[(2S,5S)-4-아크릴로일-2,5-디메틸피페라진-1-일]-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
317	386.46	387	2-[(3R,4S)-1-아크릴로일-3-메톡시피페리딘-4-일]아미노-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
318	370.46	371	2-[(1-아크릴로일-4-메틸피페리딘-4-일)아미노]-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
319	382.47	383	2-[(3-엑소)-8-아크릴로일-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일]아미노-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드

[0766]

320	374.42	375	2-[(3S,4R)-1-아크릴로일-3-플루오로피페리딘-4-일]아미노-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
321	370.46	371	2-[(2R)-4-아크릴로일-2-에틸피페라진-1-일]-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
322	368.44	369	2-(6-아크릴로일-1-메틸-2,6-디아자스피로[3.3]헵트-2-일)-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
323	384.48	385	2-[(2S)-4-아크릴로일-2-(프로판-2-일)피페라진-1-일]-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
324	384.44	385	2-(7-아크릴로일-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논-9-일)-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
325	370.46	371	2-[(2S)-4-아크릴로일-2-에틸피페라진-1-일]-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
326	370.46	371	2-[(2R,5R)-4-아크릴로일-2,5-디메틸피페라진-1-일]-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
327	370.46	371	2-[(2R,5S)-4-아크릴로일-2,5-디메틸피페라진-1-일]-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드
328	370.46	371	2-[(2R,6S)-4-아크릴로일-2,6-디메틸피페라진-1-일]-N-(프로판-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드

[0767]

[0768]

제조예 329: 2-브로모-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진.

[0769]

W02010/063634에 기재된 바와 같이 제조함.

[0770]

제조예 330: 2-브로모-N-이소프로필-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드.

[0771]

문헌 [Journal of Medicinal Chemistry, 56(4), 1677-1692 (2013)]에 기재된 바와 같이 제조함.

[0772]

제조예 331: 2-브로모-N-(tert-부틸)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드.

[0773]

문헌 [Journal of Medicinal Chemistry, 56(4), 1677-1692 (2013)]에 기재된 바와 같이 제조함.

[0774]

제조예 332: 2-브로모-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복실산.

[0775]

문헌 [Journal of Medicinal Chemistry, 56(4), 1677-1692 (2013)]에 기재된 바와 같이 제조함.

[0776]

제조예 333: 2-브로모-7-아이오도-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진.

[0777]

단계 1. 2-브로모-7-아이오도-5H-피롤로[2,3-b]피라진. DMF (160 mL) 중 2-브로모-5H-피롤로[2,3-b]피라진 (8 g, 40.4 mmol)의 용액에 N-아이오도숙신이미드 (11.8 g, 3.6 mmol)를 실온에서 첨가하고, 1시간 동안 교반

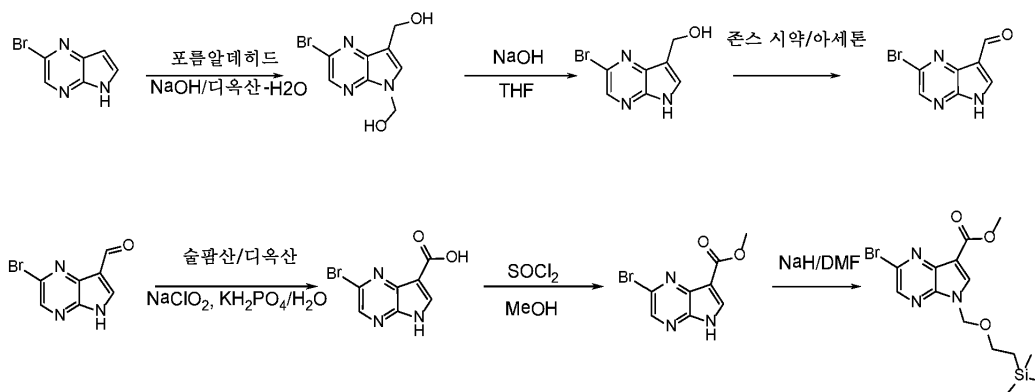
하였다. TLC (석유 에테르: EtOAc, 2:1)는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 물 (500 mL)로 희석시키고, EtOAc (300 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 용매를 감압 하에 제거하여 2-브로모-7-아이오도-5H-피콜로[2,3-b]피라진 (26.1 g, 100%)을 갈색 고체 (약간의 DMF 함유)로서 수득하였다.

[0778]

단계 2. 2-브로모-7-아이오도-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피콜로[2,3-b]피라진. DMF (100 mL) 중 NaH (4.83 g, 120.83 mmol)의 현탁액에 DMF (200 mL) 중 화합물 2 (26.1 g, 80.56 mmol)의 용액을 0°C에서 적가하고, 이 온도에서 20분 동안 교반하였다. 이어서, sem-Cl (16.14 g, 96.67 mmol)을 0°C에서 적가하고, 실온으로 1시간 동안 가온하였다. TLC (석유 에테르/EtOAc, 2:1)는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 빙수 (300 mL)에 천천히 부었다. 혼합물을 EtOAc (200 mL x 4)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 용매를 감압 하에 제거하고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트, 4:1)에 의해 정제하여 생성물 (13 g, 36%)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.33 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.55 - 3.48 (m, 2H), 0.94 - 0.88 (m, 2H), -0.05 (s, 9H). LCMS (M+H) 455.7.

[0779]

제조예 334: 메틸 2-브로모-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-카르복실레이트.



[0780]

[0781]

단계 1. (2-브로모-5H-피콜로[2,3-b]피라진-5,7-디일)디메탄올. 디옥산 (1.75 L) 중 2-브로모-5H-피콜로[2,3-b]피라진 (116.5 g, 589 mmol)의 교반 용액에 수성 NaOH (590 mL, 1175 mmol, 2 M)를 실온에서 적가하고, 이어서 포름알데히드 (481 mL, 5884 mmol, 37% 수용액)를 실온에서 혼합물에 첨가하였다. 그 후, 생성된 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르/EtOAc, 2:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 후처리를 위해 3개의 배치를 함께 합하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 대부분의 용매를 제거하였다. 잔류물을 2 M HCl로 중화시키고, EtOAc (1 L x 3)로 추출하고, 합한 유기 층을 물 (1 mL) 및 염수 (1 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축 건조시키고, 이를 MTBE로 연화처리하여 (2-브로모-5H-피콜로[2,3-b]피라진-5,7-디일)디메탄올 (450 g, 95.5%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0782]

단계 2. (2-브로모-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-일)메탄올. THF (1.5 L) 중 (2-브로모-5H-피콜로[2,3-b]피라진-5,7-디일)디메탄올 (150 g, 586 mmol)의 현탁액에 H₂O (880 mL) 중 NaOH (70.3 g, 1758 mmol)의 용액을 실온에서 적가하였다. 첨가한 후, 생성된 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. HNMR은 약 18% 출발 물질이 남아있음을 나타내었다. 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. HNMR은 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 후처리를 위해 3개의 배치를 함께 합하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 대부분의 THF를 제거하였다. 수성 잔류물을 2M HCl을 사용하여 pH= 3~4로 산성화시키고, EtOAc (3 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기 층을 물 (3 L) 및 염수 (3 L)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 (2-브로모-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-일)메탄올 (381 g, 96%)을 황색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[0783]

단계 3. 2-브로모-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-카르브알데히드. 아세톤 (2.5 L) 중 (2-브로모-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-일)메탄올 (127 g, 562 mmol)의 현탁액에 존스 시약 (253 mL, 674 mol?2.67 M)을 10°C 미만에서 적가하였다. 첨가한 후, 생성된 혼합물을 실온에서 50분 동안 교반하고, 그 후 현탁액이 투명해졌고, 이어서 갈색 고체가 침전하였다. 후처리를 위해 3개의 배치를 함께 합하였다. 반응 혼합물을 i-PrOH (60 mL)로 퀀칭하고, 여과하고, 필터 케이크를 아세톤 (1 L x2)으로 세척하고, 합한 여과물을 증발시켜 2-브로모-5H-피콜로[2,3-b]

b]피라진-7-카르보알데히드 (320 g, 84.4%)를 황색 고체로서 수득하였다. (진한 H₂SO₄ (184 mL)를 CrO₃ (213.6 g)에 조심스럽게 첨가한 다음, H₂O로 800 mL로 희석시켜 존스 시약 (2.67 M)의 원액을 제조하였다.)

[0784]

단계 4. 2-브로모-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복실산. 디옥산-H₂O (1.5 L, 4:1, v/v) 중 2-브로모-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르보알데히드 (75 g, 333 mmol) 및 술폰산 (163 g, 1667 mmol)의 교반 용액에 H₂O (0.5 L) 중 NaClO₂ (36.4 g, 400 mmol) 및 KH₂PO₄ (227 g, 1667 mmol)의 용액을 40분의 기간에 걸쳐 0°C 미만에서 적가하였다. 첨가한 후, 생성된 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르/EtOAc, 1:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 후처리를 위해 2개의 배치를 함께 합하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (2 L)와 물 (1 L) 사이에 분배하고, EtOAc (1.5 L)로 추가로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (1 L) 및 염수 (1 L)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-브로모-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복실산 (120 g, 75%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0785]

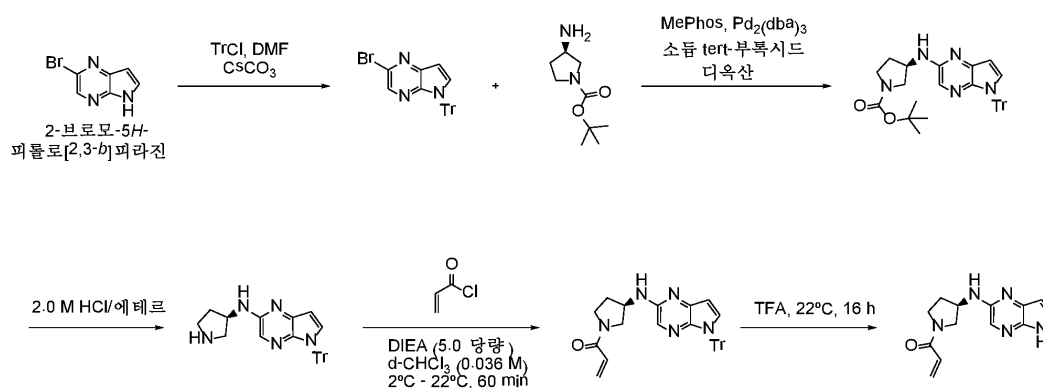
단계 5. 메틸 2-브로모-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복실레이트. MeOH (1.5 L) 중 2-브로모-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복실산 (145 g, 602 mmol)의 0°C 현탁액에 SOCl₂ (93 g, 781 mmol)를 40분의 기간에 걸쳐 적가하였다. 첨가 후, 생성된 혼합물을 환류 하에 4시간 동안 가열하고, 그 후 현탁 용액이 투명해졌고, 이어서 황색 고체가 침전하였다. TLC (석유 에테르/EtOAc, 1:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 이를 MTBE로 연화처리하여 메틸 2-브로모-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복실레이트 (109 g, 71%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0786]

단계 6. 메틸 2-브로모-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복실레이트. DMF (500 mL) 중 NaH (11.9 g, 297 mmol, 오일 중 60%)의 0°C 현탁액에 메틸 2-브로모-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복실레이트 (55 g, 228 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 첨가한 후, 반응 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, SEMCl (49.3 g, 251 mmol)을 혼합물에 0°C 미만에서 적가하였다. 그 후, 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르/EtOAc, 1:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 후처리를 위해 2개의 배치를 함께 합하였다. 반응 혼합물을 빙수 (1.5 L)에 부은 다음, EtOAc (1.5 Lx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (2 L) 및 염수 (1.5 Lx3)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 MTBE로 연화처리하여 메틸 2-브로모-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복실레이트 (105 g, 59.7%)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 - 8.85 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.57 (t, J=8.0 Hz, 2H), 0.83 (t, J=7.8 Hz, 2H), -0.05 -0.14 (m, 9H).

[0787]

실시예 335: (R)-1-(3-((5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온.



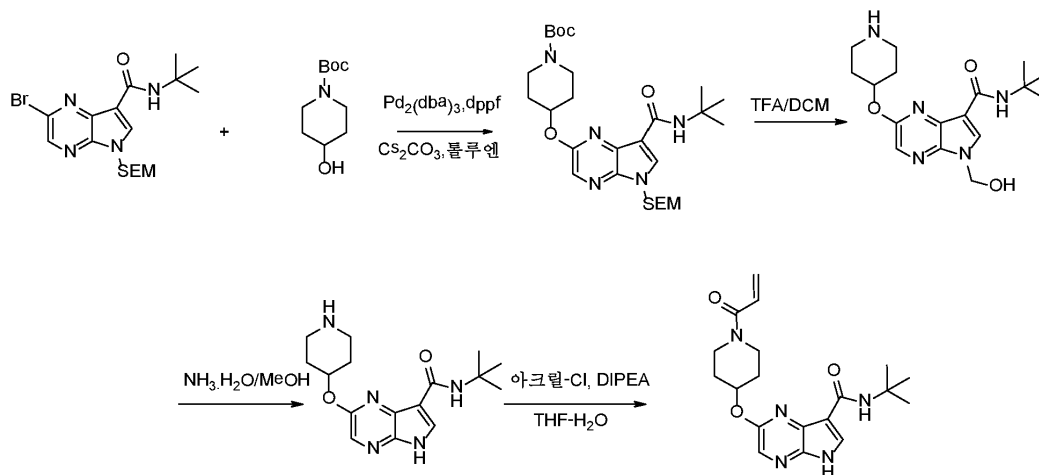
[0788]

[0789]

단계 1. 2-브로모-5-트리틸-5H-피롤로[2,3-b]피라진. 40°C에서, DMF (20.0 mL) 중 2-브로모-5H-피롤로[2,3-b]피라진 (725 mg, 3.66 mmol) 및 탄산세슘 (3250 mg, 9.95 mmol)의 용액을 트리틸 클로라이드 (925 mg, 3.32 mmol)로 처리하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 물 (150 mL)에 부었다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 물 (250 mL)로 1시간 동안 연화처리하였다. 고체를 단리시키고, 뜨거운 에탄올로부터 재결정화하여 2-브로모-5-트리틸-5H-피롤로[2,3-b]피라진 (750 mg, 52%)을 무색 결정질 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) 440.16.

- [0790] 단계 2. (R)-tert-부틸 3-((5-트리틸-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트. 질소 하에, (R)-tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트 (850 mg, 4.5 mmol), 2-브로모-5-트리틸-5H-피롤로[2,3-b]피라진 (1000 mg, 2.3 mmol), 탈기된 디옥산 (9.0 mL), 소듐 tert-부톡시드 (500 mg, 5.2 mmol), Pd₂(dba)₃ (35 mg, 0.23 mmol), 및 MePhos (85 mg, 0.23 mmol)의 용액을 125℃로 가열하였다. 90분 후, 반응 혼합물을 셀라이트™의 얇은 패드를 통해 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 생성된 조 오일을 1:1 EtOAc:물 100 mL 중에 용해시키고, 유기 층을 추출하였다. 수성 층을 EtOAc (2 x 50 mL)로 역추출하였다. 유기 층을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (R)-tert-부틸 3-((5-트리틸-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (520 mg, 42%)를 무색 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) 546.39.
- [0791] 단계 3. (R)-N-(피롤리딘-3-일)-5-트리틸-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-아민. (R)-tert-부틸 3-((5-트리틸-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트의 용액 (250 mg, 0.46 mmol)을 2.0 M HCl/에테르 (10 mL)로 처리하고, 15분 동안 초음파처리하였다. 이어서, 반응 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하고, 용매를 진공 하에 제거하여 (R)-N-(피롤리딘-3-일)-5-트리틸-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-아민 (221 mg, 100%)을 HCl 염으로서 수득하였다. LC/MS (M - H) 446.33.
- [0792] 단계 4. (R)-1-(3-((5-트리틸-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. 무수 클로로포름 (10.0 mL) 중 (R)-N-(피롤리딘-3-일)-5-트리틸-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-아민 (220 mg, 0.47 mmol)의 용액을 휘니그 염기 (0.4 mL, 3.0 mmol)로 처리하고, 2℃로 냉각시키고, 무수 클로로포름 (2.0 mL) 중 아크릴 클로라이드 (0.38 mL, 0.47 mmol)의 용액으로 적가하여 처리하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 주위 온도로 가온하고, 1시간 동안 교반되도록 한 후, 2℃로 냉각시키고, 10% 중탄산나트륨 (15 mL)으로 켄칭하였다. 유기 층을 추출하고, 수성 층을 클로로포름 (2 x 10 mL)으로 역추출하였다. 유기 층을 합하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (R)-1-(3-((5-트리틸-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (221 mg, 97%)을 무색 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) 500.35.
- [0793] 단계 5. (R)-1-(3-((5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. TFA (4.9 mL) 중 (R)-1-(3-((5-트리틸-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (221 mg, 0.5 mmol)의 용액을 주위 온도에서 22시간 동안 교반되도록 하였다. 진공 하에 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (R)-1-(3-((5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (107 mg, 84%)을 무색 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) 258.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.41 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.77-6.71 (m, 1H), 6.59-5.54 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.15-6.09 (m, 1H), 5.65-5.59 (m, 1H), 4.45-4.01 (m, 1H), 3.99-3.88 (m, 1H), 3.70-3.44 (m, 3H), 2.22 - 1.86 (m, 1H), 1.19-1.14 (m, 1H).
- [0794] 실시예 336: (S)-1-(3-((5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온. 단계 2에서 (S)-tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 173에서와 같이 제조함.
- [0795] LC/MS (M+H) 258.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.41 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.77-6.71 (m, 1H), 6.59-5.54 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.15-6.09 (m, 1H), 5.65-5.59 (m, 1H), 4.45-4.01 (m, 1H), 3.99-3.88 (m, 1H), 3.70-3.44 (m, 3H), 2.22 - 1.86 (m, 1H), 1.19-1.14 (m, 1H).
- [0796] 실시예 337: 1-(3-((5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)아미노)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온.
- [0797] 단계 2에서 tert-부틸 3-아미노아제티딘-1-카르복실레이트를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 173에서와 같이 제조함. LC/MS (M+H) 244.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.47 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.17 (bs, 1H), 6.36-6.29 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.11-6.06 (m, 1H), 5.65-5.62 (m, 1H), 4.56 -4.54 (m, 2H), 4.68-3.75 (m, 3H).

[0798] 실시예 338: 2-((1-아크틸로일피페리딘-4-일)옥시)-N-(tert-부틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드.



[0799]

[0800] 단계 1. tert-부틸 4-((7-(tert-부틸카르바모일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트. 톨루엔 10 mL 중 2-브로모-N-(tert-부틸)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드 (200 mg, 0.468 mmol)의 용액에 실온에서 tert-부틸 4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (188 mg, 0.935 mmol) 및 Cs₂CO₃ (305 mg, 0.935 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고, N₂로 수회 퍼징하였다. Pd₂(dba)₃ (43 mg, 0.0468 mmol) 및 dppf (34 mg, 0.06 mmol)을 신속하게 첨가하고, 플라스크를 탈기시키고, 이전과 같이 N₂로 수회 퍼징하였다. 첨가 후, 혼합물을 100℃로 밤새 가열하였다. TLC (석유 에테르: EtOAc, 4:1)는 2-브로모-N-(tert-부틸)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드가 완전히 소모되었음을 나타내었다. 생성된 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 혼합물을 H₂O (30 mL)로 희석시켰다. 수성 혼합물을 에틸 아세테이트 (30 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 크로마토그래피 (실리카, 석유 에테르: EtOAc 10:1에서 1:2)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-((7-(tert-부틸카르바모일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 (160 mg, 62.7%)를 오일로서 수득하였다.

[0801] 단계 2. N-(tert-부틸)-5-(히드록시메틸)-2-(피페리딘-4-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드. tert-부틸

4-((7-(tert-부틸카르바모일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 (160 mg, 0.29 mmol)를 실온에서 TFA/DCM (1 mL/7 mL, 1:7, v/v)의 혼합된 용액 중에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. LC-MS는 대부분의 tert-부틸 4-((7-(tert-부틸카르바모일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트가 소모되었음을 나타내었다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, DCM으로 수회 체이싱하여 N-(tert-부틸)-5-(히드록시메틸)-2-(피페리딘-4-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드의 조 TFA 염 (200 mg, ~0.29 mmol)을 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가의 후처리 없이 사용하였다. LC/MS (M+H) 348.2.

[0802] 단계 3. N-(tert-부틸)-2-(피페리딘-4-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드. N-(tert-부틸)-5-(히드록시메틸)-2-(피페리딘-4-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드의 TFA 염 (200 mg, ~0.29 mmol)을 실온에서 NH₃·H₂O/MeOH의 혼합된 용액 (1.8 mL/5.4 mL, 1:3, v/v) 중에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. TLC (DCM/MeOH, 10:1)는 출발 물질이 소모되었음을 나타내었다. 생성된 혼합물을 진공 하에 증발시키고, DCM으로 수회 체이싱하여 조 N-(tert-부틸)-2-(피페리딘-4-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드 (160 mg, ~0.29 mmol)를 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가의 후처리 없이 사용하였다. LC/MS (M+H) 318.2.

[0803] 단계 4. 2-((1-아크틸로일피페리딘-4-일)옥시)-N-(tert-부틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드. 실온에서 THF/H₂O의 혼합된 용액 (2 mL/2 mL, 1:1, v/v) 중 N-(tert-부틸)-2-(피페리딘-4-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드 (80 mg, ~0.145 mmol)의 용액에 DIPEA (56 mg, 0.435 mmol)를 적가하였다.

이어서, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 아크릴로일 클로라이드 (26 mg, 0.29 mmol)를 적가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC (DCM/MeOH, 10:1)는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물에 H₂O 10 mL를 첨가하고, 수성 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 2-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-N-(tert-부틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드 (전체 30 mg, 3 단계에 대해 30%)를 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) 372.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.114 (s, 1H), 7.981 (s, 1H), 7.790 (s, 1H), 6.870-6.802 (m, 1H), 6.126-6.078 (m, 1H), 5.688-5.656 (m, 1H), 5.236-5.217 (m, 1H), 3.946 (s, 2H), 3.461 (m, 3H), 2.080 (m, 2H), 1.838-1.722 (m, 2H), 1.428 (s, 9H).

[0804] 실시예 339: 2-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-N-이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드.

[0805] 제1 단계에서 2-브로모-N-이소프로필-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 176:((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-N-(tert-부틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드에서와 같이 제조함. LC/MS (M+H) 358.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.15 - 1.38 (m, 6 H) 1.74 (br. s., 2 H) 2.13 (br. s., 2 H) 3.41 - 3.60 (m, 2 H) 3.84 - 4.28 (m, 3 H) 5.25 (dt, J=8.09, 4.11 Hz, 1 H) 5.59 - 5.80 (m, 1 H) 6.13 (dd, J=16.69, 2.38 Hz, 1 H) 6.87 (dd, J=16.69, 10.42 Hz, 1 H) 7.78 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 7.95 - 8.07 (m, 1 H) 8.13 - 8.32 (m, 1 H) 11.76 - 12.61 (m, 1 H).

[0806] 실시예 341: 2-(((2S,4S)-1-아크릴로일-2-메틸피페리딘-4-일)아미노)-N-(tert-부틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드.

[0807] 실시예 342: 2-(((2R,4R)-1-아크릴로일-2-메틸피페리딘-4-일)아미노)-N-(tert-부틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드.

[0808] 단계 1. (2S,4S)-tert-부틸 4-((7-(tert-부틸카르바모일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트. 톨루엔 15 mL 중 2-브로모-N-(tert-부틸)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드 (250 mg, 0.58 mmol)의 용액에 실온에서 (2S,4S)-tert-부틸 4-아미노-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (250 mg, 1.17 mmol) 및 Cs₂CO₃ (381 mg, 1.17 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고, N₂로 수회 퍼징하였다. Pd₂(dba)₃ (55 mg, 0.058 mmol) 및 dppf (40 mg, 0.075 mmol)를 첨가하고, 플라스크를 탈기시키고, 이전과 같이 N₂로 수회 퍼징하였다. 혼합물을 100℃로 밤새 가열하였다. TLC (석유 에테르/EtOAc, 2:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 생성된 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 혼합물을 H₂O (30 mL)로 희석시켰다. 수성 혼합물을 에틸 아세테이트 (30 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 크로마토그래피 (실리카, 석유 에테르/EtOAc 10:1에서 1:2)에 의해 정제하여 (2S,4S)-tert-부틸 4-((7-(tert-부틸카르바모일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (308 mg, 95%)를 오일로서 수득하였다.

[0809] 단계 2. N-(tert-부틸)-2-(((2S,4S)-2-메틸피페리딘-4-일)아미노)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드. (2S,4S)-tert-부틸 4-((7-(tert-부틸카르바모일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (345 mg, 0.616 mmol)를 실온에서 TFA/DCM의 혼합된 용액 (1 mL/7 mL, 1:7, v/v) 중에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 소모되었음을 나타내었다. 생성된 혼합물을 진공 하에 증발시키고, DCM으로 수회 체이싱하여 N-(tert-부틸)-5-(히드록시메틸)-2-(((2S,4S)-2-메틸피페리딘-4-일)아미노)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드의 조 TFA 염 (500 mg, ~0.616 mmol)을 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가의 후처리 없이 사용하였다. LC/MS (M+H) 361.2.

[0810] N-(tert-부틸)-5-(히드록시메틸)-2-(((2S,4S)-2-메틸피페리딘-4-일)아미노)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드의 TFA 염 (500 mg, ~0.616 mmol)을 실온에서 NH₃·H₂O/MeOH의 혼합된 용액 (3 mL/9 mL, 1:3, v/v) 중에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 소모되었음을 나타내었다.

생성된 혼합물을 진공 하에 증발시키고, DCM으로 수회 체이싱하여 조 N-(tert-부틸)-2-(((2S,4S)-2-메틸피페리딘-4-일)아미노)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복사미드 (500 mg, ~0.616 mmol)를 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가의 후처리 없이 사용하였다. LC/MS (M+H) 331.2.

[0811] 단계 3. rac- 2-(((2S,4S)-1-아크틸로일-2-메틸피페리딘-4-일)아미노)-N-(tert-부틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복사미드. 실온에서 THF/H₂O의 혼합된 용액 (8 mL, 1:1, v/v) 중 N-(tert-부틸)-2-(((2S,4S)-2-메틸피페리딘-4-일)아미노)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복사미드 (500 mg, ~0.616 mmol)의 용액에 DIPEA (232 mg, 1.8 mmol)를 적가하였다. 이어서, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 아크틸로일 클로라이드 (108.6 mg, 1.2 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 주위 온도로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. TLC (DCM/MeOH, 10:1)는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 H₂O 10 mL로 희석시키고, 에틸 아세테이트 (10 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 rac- 2-(((2S,4S)-1-아크틸로일-2-메틸피페리딘-4-일)아미노)-N-(tert-부틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복사미드 (전체 32 mg, 3 단계에 대해 14%)를 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H) 385.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.776 (s, 1H), 8.107 (s, 1H), 7.999-7.991 (d, 1H), 7.673 (s, 1H), 6.622-6.554 (m, 1H), 6.352-6.306 (m, 1H), 5.729-5.698 (m, 1H), 4.596-4.582 (d, 2H), 4.240-4.191 (m, 2H), 3.333-3.273 (m, 1H), 2.176-2.090 (m, 2H), 1.970-1.925 (m, 2H), 1.503 (s, 9H) 1.407-1.390 (d, 3H).

[0812] 단계 4. 2-(((2S,4S)-1-아크틸로일-2-메틸피페리딘-4-일)아미노)-N-(tert-부틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복사미드 및 2-(((2R,4R)-1-아크틸로일-2-메틸피페리딘-4-일)아미노)-N-(tert-부틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복사미드. rac- 2-(((2S,4S)-1-아크틸로일-2-메틸피페리딘-4-일)아미노)-N-(tert-부틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복사미드를 키랄 SFC (21x250 키랄팩 IA, CO₂/EtOH)에 의해 정제하여 2개의 피크를 수득하였으며, 절대 입체화학을 임의적으로 할당하였다.

[0813] 피크 1: 2-(((2S,4S)-1-아크틸로일-2-메틸피페리딘-4-일)아미노)-N-(tert-부틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복사미드. LC/MS (M+H) 385.2.

[0814] 피크 2: 2-(((2R,4R)-1-아크틸로일-2-메틸피페리딘-4-일)아미노)-N-(tert-부틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복사미드. LC/MS (M+H) 385.2.

[0815] 실시예 343: 2-((1-아크틸로일피페리딘-4-일)아미노)-N-(프로프-2-인-1-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복사미드. 단계 1. tert-부틸 4-((7-(프로프-2-인-1-일카르바모일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트. DMF 50 mL 중 화합물 2-((1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복실산 (3 g, 6.1 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 HATU(2.78 g, 7.32 mmol)를 첨가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 이어서, 화합물 프로프-2-인-1-아민 (0.67 g, 12.2 mmol) 및 Et₃N (1.23 g, 12.2 mmol)을 개별적으로 첨가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. LC-MS는 산이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 혼합물에 H₂O (70 mL)를 첨가하고, 수성 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL x 4)로 추출하였다. 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카, EtOAc/Hep)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-((7-(프로프-2-인-1-일카르바모일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (2.7 g, 83%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0816] ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d) δ -0.07 - -0.05 (m, 7 H) 0.85 - 0.95 (m, 2 H) 1.48 (s, 9 H) 1.66 (br s, 6 H) 2.16 (d, J=9.54 Hz, 2 H) 2.29 (t, J=2.51 Hz, 1 H) 2.94 - 3.06 (m, 2 H) 3.47 - 3.56 (m, 3 H) 4.01 (br s, 1 H) 4.12 (d, J=7.28 Hz, 2 H) 4.32 (d, J=2.01 Hz, 2 H) 4.50 - 4.62 (m, 1 H) 5.55 (s, 2 H) 7.66 (s, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 8.39 (t, J=4.89 Hz, 1 H).

[0817] 단계 2. 5-(히드록시메틸)-2-(피페리딘-4-일아미노)-N-(프로프-2-인-1-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복사미드. 무수 DCM (10 mL) 중 tert-부틸 4-((7-(프로프-2-인-1-일카르바모일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (2.2 g, 4.16 mmol)의 용액을 얼음-메탄올 조에서 -5℃로 냉각시켰다. 이어서, TFA (20 mL)를 적가하였다. 첨가한 후, 냉각된 조를 제거하고, 생성된 용

액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 용액을 농축시켜 대부분의 DCM 및 TFA를 제거하였다. 이어서, MeOH (10 mL)를 첨가하고, 생성된 용액을 다시 농축시키고, 고진공 하에 건조시켜 5-(히드록시메틸)-2-(피페리딘-4-일아미노)-N-(프로프-2-인-1-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드 (3.57 g, >100%)의 TFA 염을 황색 고체/오일로서 수득하였다. LC/MS (M+H) = 329.0.

[0818] 단계 3. 2-(피페리딘-4-일아미노)-N-(프로프-2-인-1-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드. 무수 MeOH (20 mL) 중 5-(히드록시메틸)-2-(피페리딘-4-일아미노)-N-(프로프-2-인-1-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드의 TFA 염 (3.57 g, 조 물질)의 교반 용액에 K₂CO₃ (5.7 g, 41.6 mmol)을 조금씩 실온에서 첨가하였다. 첨가 후, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 현탁액을 여과하고, 여과물을 농축시켜 조 2-(피페리딘-4-일아미노)-N-(프로프-2-인-1-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드 (4.47 g, >100%)를 수득하였다. LC/MS (M+H) = 299.2

[0819] 단계 4. 2-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노)-N-(프로프-2-인-1-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드.

[0820] THF/H₂O (20 mL/20 mL, V/V=1:1) 중 2-(피페리딘-4-일아미노)-N-(프로프-2-인-1-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드 (4.49 g, 조 물질, 4.16 mmol)의 용액에 DIPEA (2.7mL, 20.8 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 아크릴로일 클로라이드 (376 mg, 4.16 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. LC-MS는 ~20%의 출발 물질이 남아있음을 나타내었다. 추가의 아크릴로일 클로라이드 (376 mg)를 0-5℃에서 첨가한 다음, 상기 온도에서 0.5시간 동안 교반하였다. LC-MS는 대부분의 출발 물질이 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 2-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노)-N-(프로프-2-인-1-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복스아미드 (9 mg)를 회백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H)= 353.0

[0821] ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 1.48 - 1.62 (m, 2 H) 2.24 (t, J=14.18 Hz, 2 H) 2.87 (t, J=2.51 Hz, 1 H) 3.07 - 3.22 (m, 1 H) 3.45 (br. s., 1 H) 4.08 - 4.23 (m, 2 H) 4.30 (d, J=2.26 Hz, 2 H) 4.50 (d, J=13.55 Hz, 1 H) 5.77 (dd, J=10.54, 2.01 Hz, 1 H) 6.23 (dd, J=16.81, 2.01 Hz, 1 H) 6.84 (dd, J=16.81, 10.79 Hz, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 7.94 (s, 1 H).

[0822] 제조예 344: 2-((1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복실산.

[0823] 단계 1. 메틸 2-브로모-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복실레이트. DMF(1200mL) 중 2-브로모-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복실산 (50g, 134.8mmol), K₂CO₃ (28g, 202.2mmol) 및 아이오도메탄(34.5g, 242.9mmol)의 혼합물을 35℃에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (500mL)로 희석시키고, 혼합물을 에틸 아세테이트(800mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 물 (2000mL x 1) 및 염수 (1000mL x 1)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 메틸 2-브로모-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복실레이트 (49g, 94.4%)를 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS (M+H)= 387.9.

[0824] 단계 2. 메틸 2-((1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복실레이트. 톨루엔 780 mL 중 메틸 2-브로모-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복실레이트 (39g, 101.3 mmol)의 용액에 실온에서 tert-부틸 4-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 (30.4g, 151.9 mmol) 및 Cs₂CO₃ (66 g, 202.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고, N₂로 수회 퍼징한 다음, Pd₂(dba)₃ (9.3g, 10.13 mmol) 및 dppf (7.3g, 13.17 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 후속적으로 탈기시키고, 이전과 같이 N₂로 수회 퍼징하였다. 생성된 혼합물을 80℃로 가열하고, N₂ 하에 이 온도에서 밤새 교반하였다. TLC (석유 에테르: EtOAc =4:1)는 메틸 2-브로모-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복실레이트가 완전히 소모되었음을 나타내었다. 생성된 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, H₂O (400 mL)를 첨가하였다. 수성 혼합물을 EtOAc (300 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 크로마토그래피 칼럼 (실리카, 석유 에테르: EtOAc 10:0에서 10:3)에 의해 정제하여 메틸 2-((1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-((2-(트리

메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복실레이트 (50 g, 78%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0825] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -0.09 (s, 9 H) 0.81 (t, J=7.91 Hz, 2 H) 1.42 (s, 9 H) 1.94 - 2.01 (m, 3 H) 2.96 (br. s., 2 H) 3.52 (t, J=8.03 Hz, 2 H) 3.77 (s, 3 H) 3.84 - 3.96 (m, 3 H) 5.54 (s, 2 H) 6.86 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 7.73 (s, 1 H) 8.29 (s, 1 H)

[0826] 단계 3. 2-((1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복실산. THF (1000mL) 중 메틸 2-((1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복실레이트 (50g, 99mmol)의 용액에 수성 1M NaOH (396mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. TLC (PE/EA=2:1)는 대부분의 메틸 2-((1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복실레이트가 남아있음을 나타내었다. 반응 혼합물을 45℃로 3시간 동안 가열하였다. TLC (PE/EA=2:1)는 에스테르가 여전히 남아있음을 나타내었다. 반응 혼합물을 60℃로 밤새 가열하였다. LC-MS는 약 15%의 에스테르가 남아있음을 나타내었다. H₂O (200mL) 중 NaOH (7.9g, 198 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 가열하였다. LC-MS는 약 8%의 에스테르가 남아있음을 나타내었다. 실온으로 냉각시킨 후, 대부분의 THF를 제거하고, 이 시간 동안 녹색 고체가 형성되었다. 혼합물을 여과하고, 담녹색 고체 45g을 수득하였다. 이 고체를 HCl (H₂O 중 2M)을 사용하여 pH=4~5로 산성화시키고, 에틸 아세테이트 (400mLx 3)로 추출하였다. 합한 유기부를 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 2-((1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카르복실산 (전체 29.1 g, 3 단계에 대해 44%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0827] ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm -0.04 (s, 8 H) 0.89 - 0.95 (m, 2 H) 1.48 (s, 9 H) 2.11 (d, J=11.29 Hz, 2 H) 2.94 - 3.05 (m, 3 H) 3.53 - 3.60 (m, 2 H) 3.97 (br. s., 1 H) 4.08 (br. s., 2 H) 4.71 (br. s., 1 H) 5.58 (s, 2 H) 7.72 (s, 1 H) 8.05 (s, 1 H)

[0828] 생물학적 평가

[0829] 4 μM 또는 1mM ATP에서의 JAK 캘리퍼 효소 검정

[0830] 시험 물품을 30 mM의 스톱 농도로 디메틸 술폭시드 (DMSO) 중에 용해시켰다. 11-포인트 반 로그 희석 시리즈를 600 μM 의 최고 농도로 DMSO 중에서 생성하였다. 시험 화합물 플레이트는 또한 100% 억제제를 규정하기 위한 공지된 억제제를 함유하는 양성 대조군 웰 및 억제 없음을 규정하기 위한 DMSO를 함유하는 음성 대조군 웰을 함유하였다. 화합물 플레이트를 1 내지 60으로 희석하여 10 μM 의 최고 최종 검정 화합물 농도 및 2% DMSO 농도를 생성하였다.

[0831] 시험 물품 및 검정 대조군을 384-웰 플레이트에 첨가하였다. 반응 혼합물은 20 mM HEPES, pH 7.4, 10 mM 염화마그네슘, 0.01% 소 혈청 알부민 (BSA), 0.0005% 트윈(Tween) 20, 4 μM 또는 1 mM ATP 및 1 μM 펩티드 기질을 함유하였다. JAK3 검정액은 1 μM 의 JAK티드 펩티드 (FITC-KGEEEEYFELVKK)를 함유하였다. 1 nM JAK3 효소를 첨가하여 검정을 개시하고, JAK3을 위해 75분 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 효소 농도 및 인큐베이션 시간을 각각의 새로운 효소 제제에 대해 최적화하고, 20%-30% 인산화를 보장하기 위해 시간에 따라 약간 조정하였다. 10 mM EDTA, 0.1% 코팅 시약 및 100 mM HEPES, pH=7.4의 최종 농도로 검정을 중지하였다. 검정 플레이트를 캘리퍼 라이프 사이언스 랩 칩(Caliper Life Science Lab Chip) 3000 (LC3000) 기기 상에 놓고, 각 웰을 적절한 분리 조건을 사용하여 샘플링하여 탈인산화 및 인산화 펩티드를 측정하였다.

[0832] 래트 및 인간 전혈에서의 JAK3 공유결합 억제제의 안정성

[0833] 래트 혈액을 3마리의 수컷 스프라그-돌리 래트 (200-250g, 찰스 리버 래보러토리즈(Charles River Laboratories))로부터 수집하고, 각 연구를 위해 풀링하였다. 인간 혈액을 화이자(Pfizer) (코네티컷주 그로톤)에서 오큐페이션얼 헬스 & 웰니스 센터(Occupational Health & Wellness Center)에서 1명의 남성 및 1명의 여성 건강한 대상체로부터 수집하고, 각 연구를 위해 풀링하였다. 래트 및 인간 혈액 둘 다를 K₂-EDTA 튜브 내로 신선하게 수집하고, 얼음 상에서 유지하였다. 혈액의 분취물을 마이크로튜브로 옮기고, 가열 블록을 사용하여 10분 동안 37℃에서 예열하였다. 이어서, 시험 화합물을 첨가하고 (1 μM 최종 농도), 인큐베이션을 180분 동안 37℃에서 이중으로 계속하였다. 인큐베이션 혼합물의 분취물을 인큐베이션의 과정 동안 지정된 시점에서 꺼내고, 내부 표준물을 함유하는 아세토니트릴의 분취물과 혼합하고, 볼텍싱하고, 원심분리하였다. 생

성된 상청액을 제거하고, LC-MS/MS 분석에 적용하여 모 화합물 농도를 결정하였다. 모 화합물 vs 내부 표준물의 피크 면적 비를 사용하여 남아있는 모 화합물의 % vs 인큐베이션 시간을 결정하였다.

[0834]

HWB IL-15 유도된 STAT5 인산화 검정

[0835]

시험 화합물을 목적 농도 (최종의 500X)에서 DMSO 중에 1:2 연속 희석한 후, 화합물을 추가로 PBS 중에 희석시켰다 (96 μ L PBS 중 4 μ L 화합물/DMSO를 첨가함으로써, [DMSO]=4%, 20X 최종). 96-웰 폴리프로필렌 플레이트에 90 μ L HWB (헤파린 처리된 인간 전혈)/웰을 첨가한 다음, D-PBS 중 5 μ L/웰 4% DMSO 또는 다양한 농도의 D-PBS 중 4% DMSO 중 20X 억제제 (w/o Ca^{+2} 또는 Mg^{+2})를 첨가하여 0.2% DMSO 중 1X를 수득하였다. 혼합 및 45 분 동안 37°C에서 인큐베이션한 후, 5 μ L D-PBS (비자극 대조군) 또는 5 μ L 인간 IL-15의 20X 스톱 (최종 농도는 50 ng/ml)을 첨가하고, 3회 혼합하였다. 37°C에서 15분 동안 인큐베이션한 후, 1X 용해/고정 완충제 (BD 포스포로우(BD Phosflow) 5x 용해/고정 완충제)를 모든 웰에 1000 μ L/웰로 첨가한 다음, 37°C에서 20분 동안 인큐베이션하고, 5분 동안 1200 rpm에서 회전시켰다. 1000 μ L FACS 완충제 1X 중에서 세척하고, 5분 동안 1200 rpm에서 회전시킨 후, 400 μ L 빙냉 펄(Perm) 완충제 III을 각 웰에 첨가하였다. 서서히 혼합하고 (1-2X), 얼음 상에서 30분 동안 인큐베이션하고, 중단 없이 5분 동안 1200 rpm에서 회전시키고, 차가운 1000 ml FACS 완충제 (0.1 % BSA 및 0.1% 아지드화나트륨을 함유하는 D-PBS) 중에서 1X 세척한 후, 250 μ L/웰의 목적 알렉사플루오르647(AlexaFluor647)-접합 항-포스포 STAT5 항체를 FACS 완충제 중 1:125 희석으로 첨가하였다. 4°C에서 밤새 인큐베이션한 후, 모든 샘플을 96-웰 폴리프로필렌 U-바닥 플레이트로 옮기고, 전체 림프구의 유동 세포측정법 게이팅에 의해 확인하였다. 획득한 IC₅₀ 값을 표에 열거하였다.

[0836]

PBMC IL-15 유도된 P-STAT5

[0837]

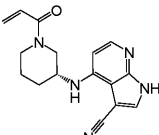
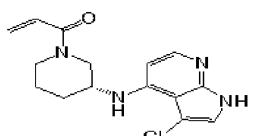
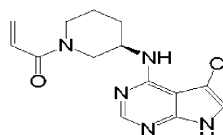
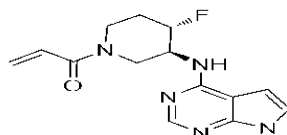
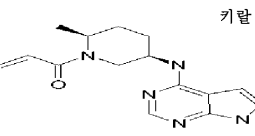
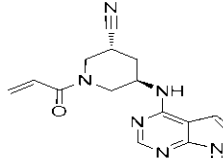
시험 화합물을 DMSO 중에 연속적으로 희석하고, 10 mM HEPES, pH 7.4, 1 mM 피루브산나트륨, 및 페니실린/스트렙토마이신으로 보충된 RPMI 1640 배지 (인비트로젠(Invitrogen) #72400) 중에 화합물을 추가로 희석하였다 (120 μ L 둘베코 포스페이트-완충 염수 (D-PBS, 1X) 중 5 μ L 화합물/DMSO를 첨가하고, [DMSO]=4%, 용액을 반복적으로 피펫팅하여 혼합함으로써, 6X). IL-15를 RPMI 1640 배지 중 820 ng/ml의 농도로 희석시켰다.

[0838]

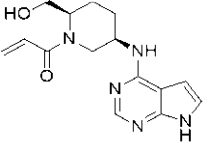
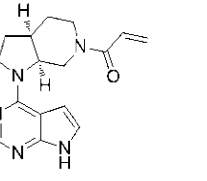
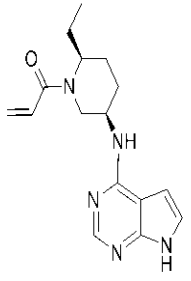
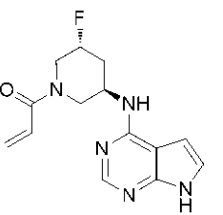
동결 인간 PBMC (200-250백만개 세포/바이알)를 37°C에서 해동시켰다. 세포를 50-mL 원추형 튜브 중에서 10 mL 따뜻한 배지로 옮기고, 실온에서 5분 동안 1,200 RPM에서 원심분리하였다. 상청액을 흡인하였다. 세포를 3 mL 따뜻한 인간 혈장 중에 현탁시키고, 1.5 내지 2시간 동안 조직 배양 인큐베이터에서 37°C에서 인큐베이션하였다. PBMC/FBS 현탁액에 47 ml D-PBS (37°C)를 첨가하고, 5분 동안 실온에서 1,200 RPM에서 원심분리하고, 상청액을 흡인한 후, 세포를 20 mL 따뜻한 RPMI 배지 중에 재현탁시켰다. 90 μ L의 세포 현탁액을 96-웰, 딥-웰, V-바닥 플레이트에 웰당 피펫팅하고, 플레이트를 30분 동안 37°C에서 인큐베이션하였다. 5 μ L의 화합물을 각 웰에 옮기고 (최종 0.2% DMSO), 서서히 볼텍싱하고, 15분 동안 37°C에서 인큐베이션하고; 5 μ L 4%DMSO/PBS를 대조군 웰에 첨가하였다. 5 μ L 820 ng/mL의 인간 IL-15 (최종 41 ng/mL)를 각 웰에 첨가하고 (대조군 웰에 5 μ L PBS), 천천히 볼텍싱하고, 15분 동안 37°C에서 인큐베이션한 다음, 각 웰에 0.3 mL 1% 파라포름알데히드/PBS (37°C)를 첨가하고, 플레이트를 실온에서 15분 동안 인큐베이션한 후, 플레이트를 실온에서 5분 동안 1,200 RPM (베크만(Beckman) GS-6R 또는 소르발 레전드(Sorvall Legend))에서 원심분리하고, 상청액을 8-채널 또는 12-채널 매니폴드를 사용하여 흡인시켰다. 웰당 0.8 mL 염색 완충액을 첨가한 후, 플레이트를 실온에서 5분 동안 1,200 RPM (베크만 GS-6R 또는 소르발 레전드)에서 원심분리하고, 다시 상청액을 8-채널 또는 12-채널 매니폴드를 사용하여 흡인시켰다. 플레이트를 볼텍싱하고, 0.35 mL 90% 메탄올/10% H₂O (-20°C)를 웰당 첨가하고, 플레이트를 얼음 상에서 20분 동안 인큐베이션하였다. 다시 웰당 0.8 mL 염색 완충액을 첨가한 후, 플레이트를 실온에서 5분 동안 1,200 RPM (베크만 GS-6R 또는 소르발 레전드)에서 원심분리하고, 다시 상청액을 8-채널 또는 12-채널 매니폴드를 사용하여 흡인시킨 다음, 0.8 mL 염색 완충제를 웰당 첨가하였다. 다시 한번 웰당 0.8 mL 염색 완충액을 첨가한 후, 플레이트를 실온에서 5분 동안 1,200 RPM (베크만 GS-6R 또는 소르발 레전드)에서 원심분리하고, 다시 상청액을 8-채널 또는 12-채널 매니폴드를 사용하여 흡인시켰다. 이어서, 플레이트를 볼텍싱하고, 250 μ L/웰의 알렉사 플루오르® 647 접합 항-STAT5 항체 (1 대 125 희석; 250 μ L 염색 완충제당 1 μ L 항체)를 첨가하고, 플레이트를 어둠에서 밤새 4°C에서 인큐베이션하였다. 250 μ L/웰의 샘플을 96-웰 U-바닥 플레이트에 옮기고, 전체 림프구에 게이팅하여 FACS 분석을 수행하였다. 샘플을 BD 고처리량 샘플러를 구비한 BD 칼리버(BD Calibur)TM 또는 BD FACS칸토(BD FACSCanto)TM 유동 세포측정기를 사용하여 분석하였다.

[0839]

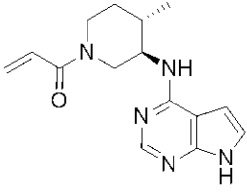
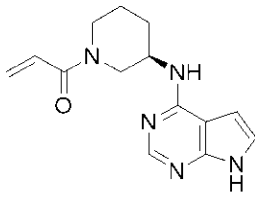
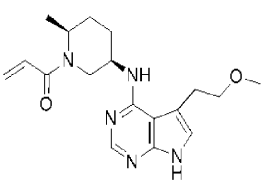
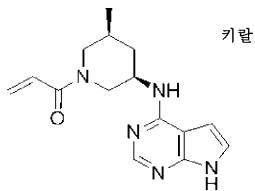
<표 1> 효소 검정 및 혈액 안정성 데이터.

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
1		0.2	16.8	50.8	494.1	209.9
2		0.2	18.9	30.4	220.2	>360.0
3		<0.1	22	35.2	152.7	191.8
4		0.5	32.1	19.7	115.1	139.7
5	 키랄	0.3	33.1	51.7	197.2	>331.0
6		0.3	40	45.8	870.5	253

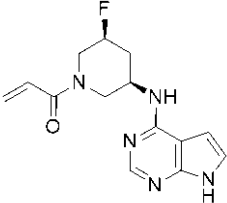
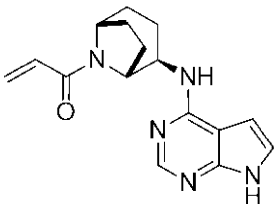
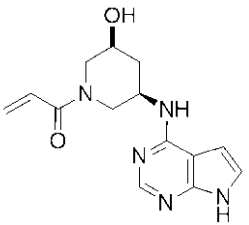
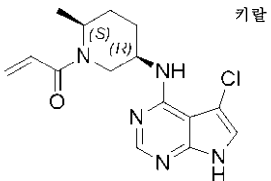
[0840]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
7		0.3	45.3	76.9	455.3	>333.5
8		<0.4	47.7	115.9	399.2	192
9		0.4	53.9	35.5	578	>360.0
10		0.6	54.8	133.1	461.1	163

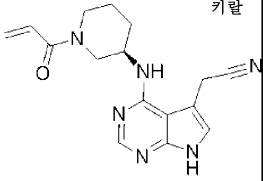
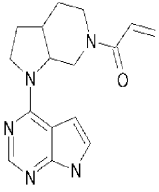
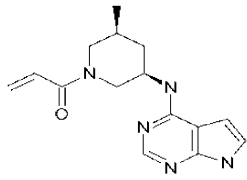
[0841]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
11		0.4	55.9	97.9	362.6	>295.8
12		0.7	56.8	107.1	392.1	>331.5
13		0.4	60.6	113.5	548.8	305
14	 키랄	0.5	60.5	114.4	538.3	>250.7

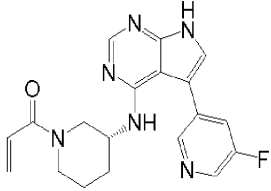
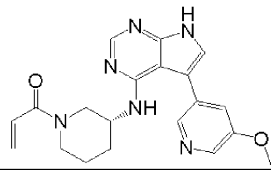
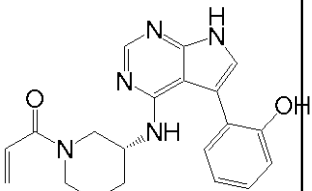
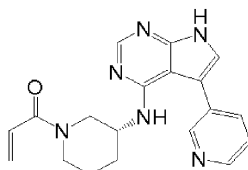
[0842]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
15		0.9	82.7	128.1	399.7	232
16		0.8	89.2	61.5	498.9	>358.5
17		1.7	92.2	71.8	209.9	>310.0
18	 키랄	0.2	16.1	31.5	555.4	>318.5

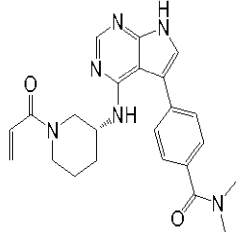
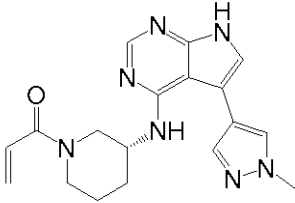
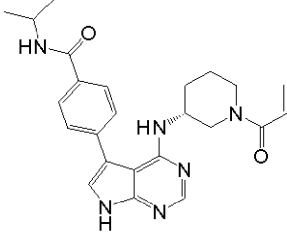
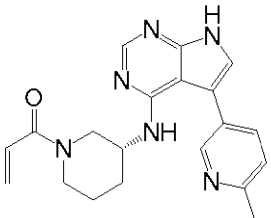
[0843]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
19		0.6	67.6	139.3	505.2	210.5
20		1	76.5	361.6		
21		1.4	106	235.7		
22		1.2	81.6	216	712	347

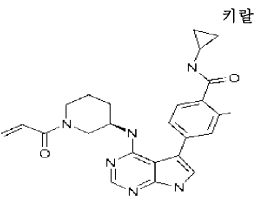
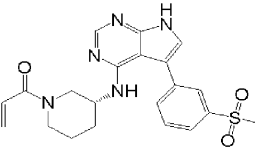
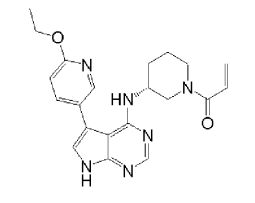
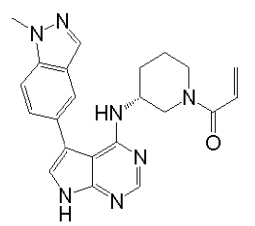
[0844]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
23		1.3	86.6	187.8		>360.0
24		1.2	98.1	319.9		>360.0
25		2.9	149.1	84		
26		1.6	153	254.4		>360.0

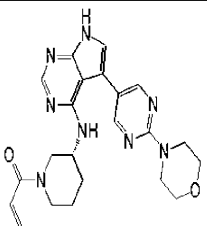
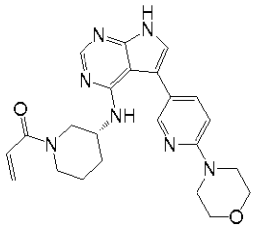
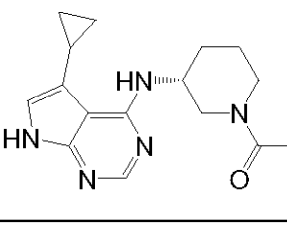
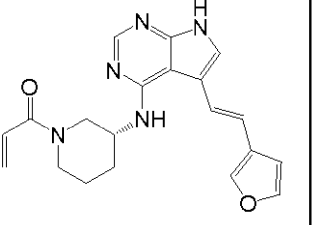
[0845]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
27		2.8	293.6	1866.4		46
28		48.2	358.5	>10000.0		>360.0
29		6.6	664.9	463.7		
30		14.6	1536.1			>360.0

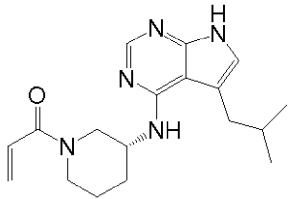
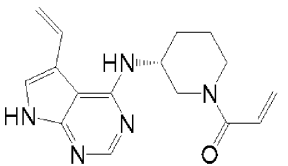
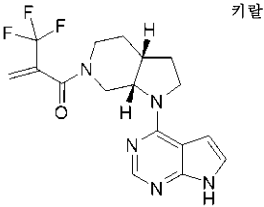
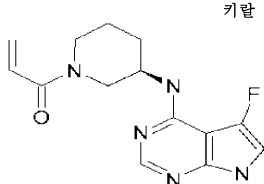
[0846]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
31		24.1	1859			>360.0
32		26.2	2114.8			
33		49.5	3809.1			>360.0
34		54.4	4822			>360.0

[0847]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
35		83.4				
36		64.4				>360.0
37		295.1				
38		3254				

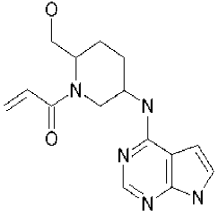
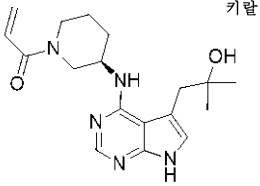
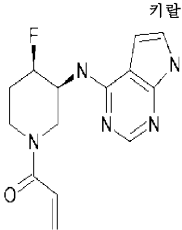
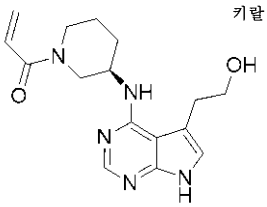
[0848]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
39		>10000.0				
40		>10000.0				
41		1	92.5	446.4		2.8
42		0.9	94.4	292.8	818.6	>360.0

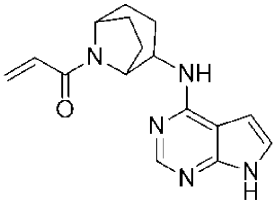
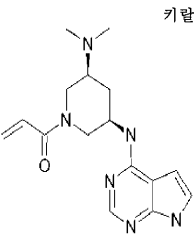
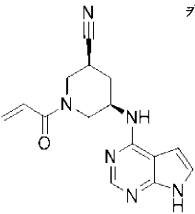
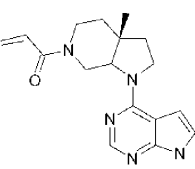
[0849]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
47	<chem>C=CC(=O)N1CCCCC1N2C=CC3=C(C)N=CC=C3N2</chem> 키랄	4	608.1	1076		315.8
48	<chem>C=CC(=O)N1CC[C@H]2C[C@@H](N1)C3=C(C#C)C=NC4=C3N=CN4</chem> Abs	0.8	101.1	65.2		149.8
49	<chem>C=CC(=O)N1CC[C@H]2C[C@@H](N1)C3=C(C#C)C=NC4=C3N=CN4</chem>	1	111	354.9		
50	<chem>C=CC(=O)N1CC[C@H](N1)C2=CC=CC=C2N</chem> Rac	2	115.7	202.4	925.6	>360.0

[0851]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
52		10.6	>180.1	>354.3	234.7	>358.0
53		4	191.5			
54		1.7	192.2	222	366.4	210
55		2	203	430.5		

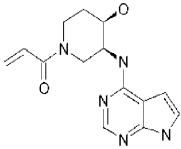
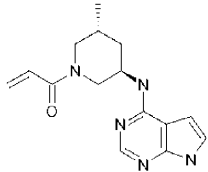
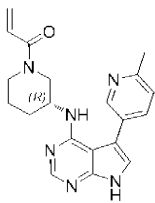
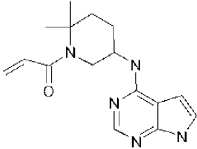
[0852]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
56		2.5	242.3	158.4	2099.5	>360.0
57		1.4	360.6	1227.7	2610.3	81.2
58		2.5	360.7	2785.4	7837.9	35
59		3.2	402.9	>2553.1		184.2

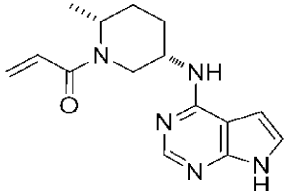
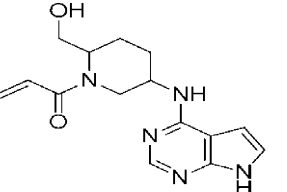
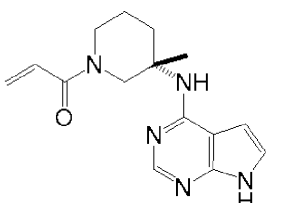
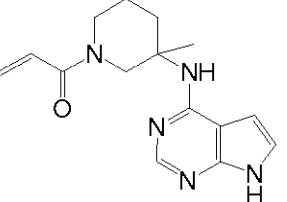
[0853]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
60	<chem>C=CC(=O)N1CC[C@H](N1c2nc3ccncc3n2)O</chem> 키랄	4.2	603	2472.7	2784.1	>360.0
61	<chem>C=CC(=O)N1CC[C@H](C1)c2nc3ccncc3n2</chem> 키랄	7.5	608.7	1029.5	1873.4	
62	<chem>C=CC(=O)N1CC[C@H](N1c2nc3ccncc3n2)CC#N</chem> 키랄	9	649.8			
63	<chem>C=CC(=O)N1CC[C@H](N1c2nc3ccncc3n2)c4c[nH]c5ccccc45</chem>	9.1	671.7	1376		>360.0

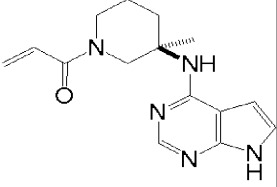
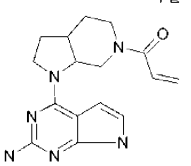
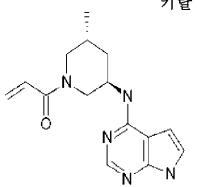
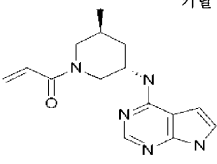
[0854]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 $t_{1/2}$ (min)
64		5.3	996.1	4638.6		
65		17.9	1495.5	3742.1	>10000. 0	267
66		14.6	1536.1			>360.0
67		30	1682.6	6895.2		>360.0

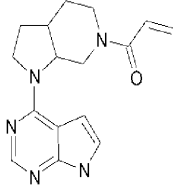
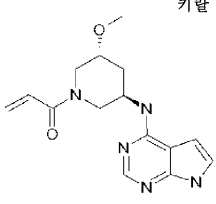
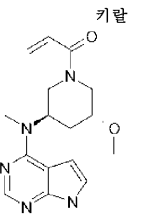
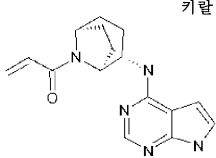
[0855]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
68		144.8	>2477.8			>360.0
69		33.7	1852.4			
70		19.5	1868.3	5527.1		343.2
71		57.9	3423.4	>10000. 0		229.2

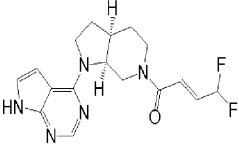
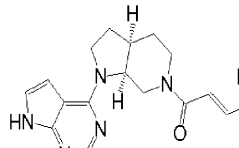
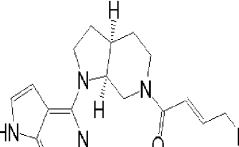
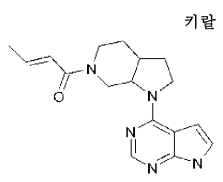
[0856]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
72		828.2	>10000. 0	>10000. 0		
73		48.4	1959.2			195
74		22.8	2021.2			103
75		715.6	>10000. 0			>360.0

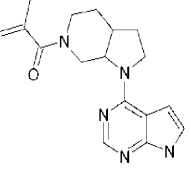
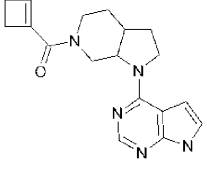
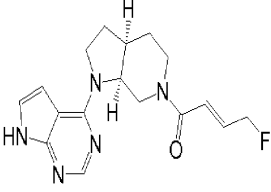
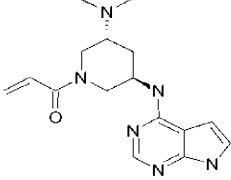
[0857]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
76		42.4	2038.2	>6077.4		
77		15.5	2065.3	3972.7		252
78		386.6	>10000. 0	>10000. 0		
79		26.6	2379.3	2365.5		230

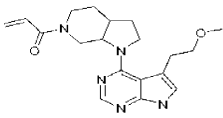
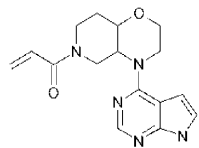
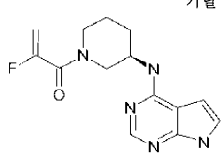
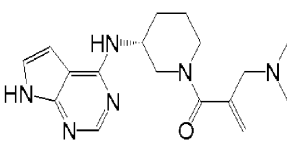
[0858]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
80		22.7	2944.1			
81		35.3	3753.6	>4000.0		16.9
82		57.2	5292.6	>7295.1		>360.0
84	 키랄	727	>10000. 0			

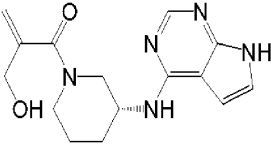
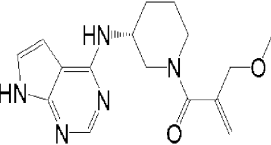
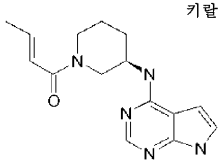
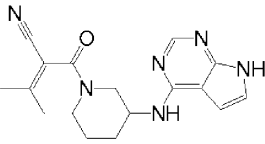
[0859]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
85	키랄 	2181.8	>10000. 0			>360.0
86	키랄 	149.1	>10000. 0			>360.0
87		138.9	>10000. 0			
88	키랄 	18.2	3388.5			74

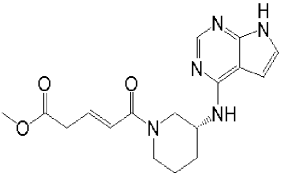
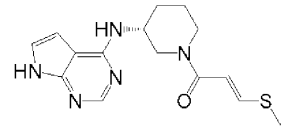
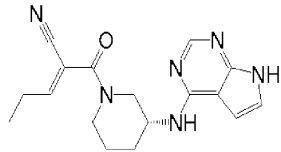
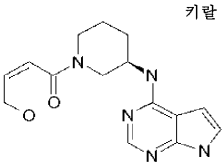
[0860]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
89		35.2	3943.9	>6156.8		
90		49.3	4435.8	>10000. 0		168.2
91	 키랄	56.5	4650.7			
92		4750.2	>10000. 0	>10000. 0		

[0861]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
93		703	>10000. 0	>10000. 0		
94		801.5	>10000. 0	>10000. 0		
95		2477	>1000.0 0			>360.0
96		2741.7	>10000. 0			

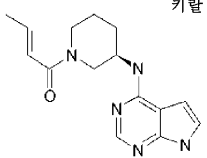
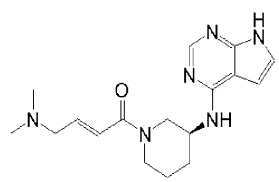
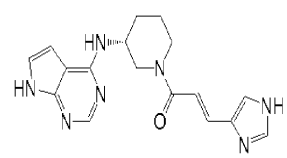
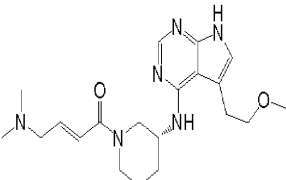
[0862]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 $t_{1/2}$ (min)
97		904.4	>10000. 0			
98		2632.1	>10000. 0			
99		254.7	>10000. 0			
100	 키랄	653.9	>10000. 0			

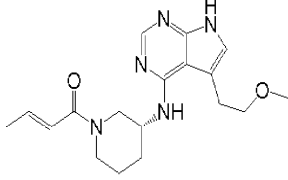
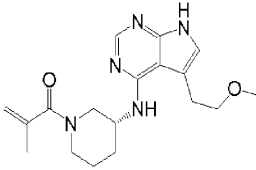
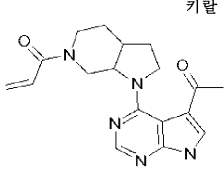
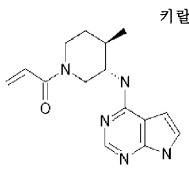
[0863]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
101	<chem>N#CC(=O)N1CCN(C1)c2ncnc3ncn23</chem> 키랄	881	>10000. 0			
102	<chem>CC=CC(=O)N1CCN(C1)c2ncnc3ncn23</chem> 키랄	352.7	>10000. 0			
103	<chem>C=CC(=O)N1CCN(C1)c2nc3c(ncn23)C4=CC=CC=C4</chem>	4.7				
104	<chem>C=CC(=O)N1CCN(C1)c2nc3c(ncn23)C4=CC=CC=C4</chem>	64.5				

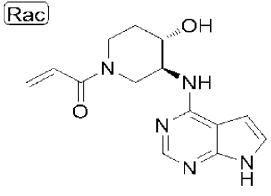
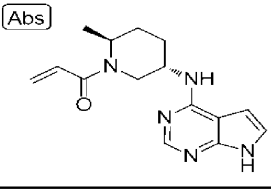
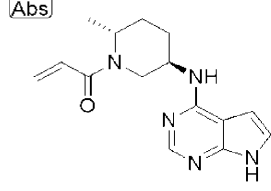
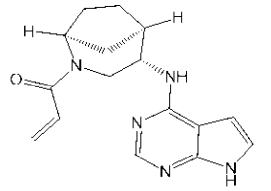
[0864]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
105	 키랄	2477	>10000. 0			>360.0
106		49.1				
107		1160.2				
108		527.9	>10000. 0			>360.0

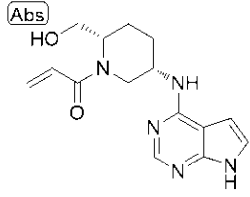
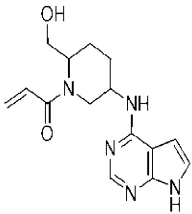
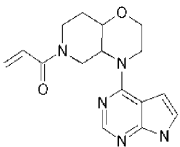
[0865]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
109		2818.7				
110		1431.5				
111		39.2	4738.5			
112		188.7	7569.7			142

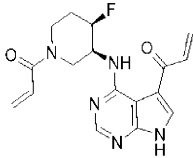
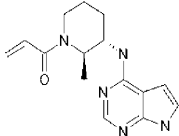
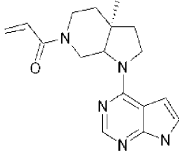
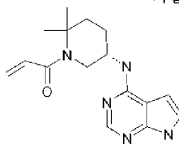
[0866]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
113		42.4	8478.1	>10000. 0		
114		143.7	>9514.4			>360.0
115		462.6	>10000. 0			185
116		417.6	>10000. 0	>10000. 0	>10000. 0	281

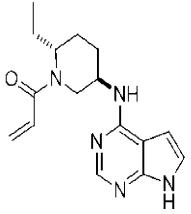
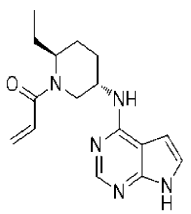
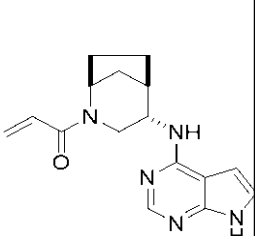
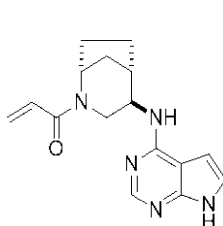
[0867]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
117		416.5	>10000. 0	>10000. 0	>10000. 0	>360.0
118		323.4	>10000. 0	>10000. 0		>333.5
119		95.9	>10000. 0	>10000. 0		

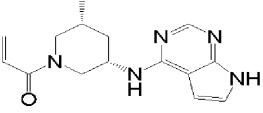
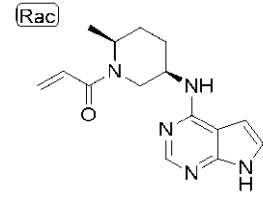
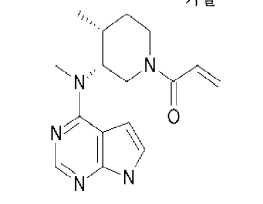
[0868]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
120	(Abs) 	692.1	>10000. 0	>10000. 0		
121	키랄	647.9	>10000. 0			>360.0
122		75.6	>10000. 0			
123	키랄	2112.4	>10000. 0			

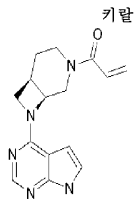
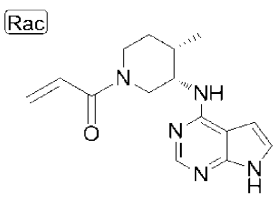
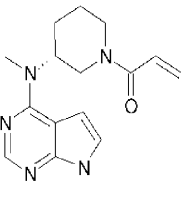
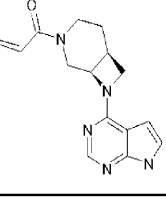
[0869]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
124		264.6	>10000. 0			
125		1424	>10000. 0			
126		602.5	>10000. 0			
127		190.2	>10000. 0			

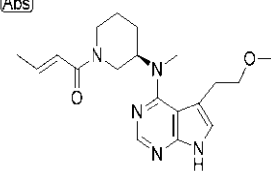
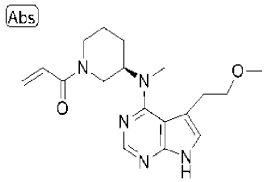
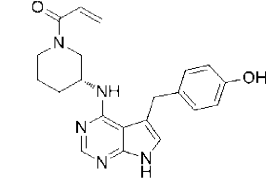
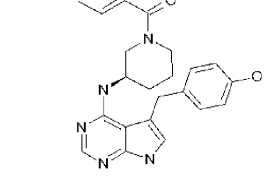
[0870]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
128		443.6	>10000. 0			304
129				113.8	797.3	
130		75.2				

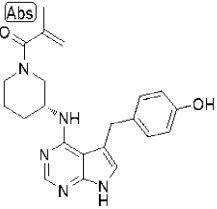
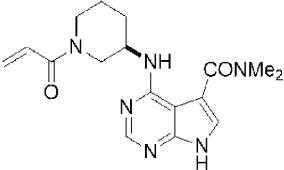
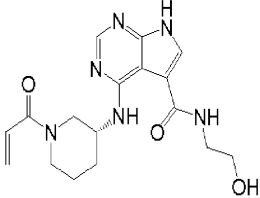
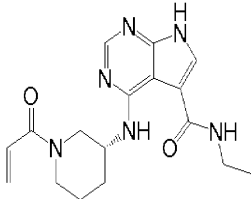
[0871]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
131		988.1				
132		2076.6				
133		18				
134		71.2				

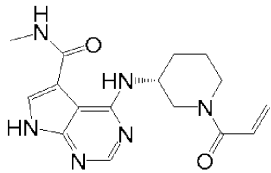
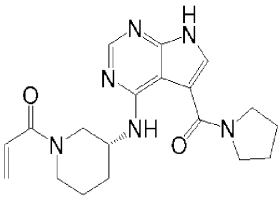
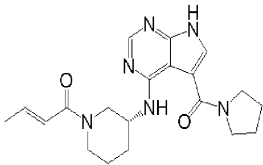
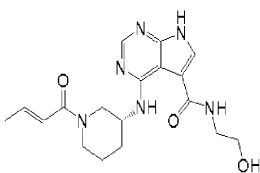
[0872]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
135		>10000.0				
136		238.3				
137		0.3				
138		110.5				

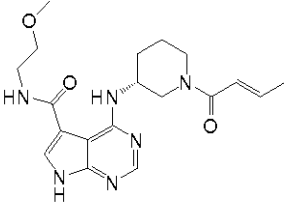
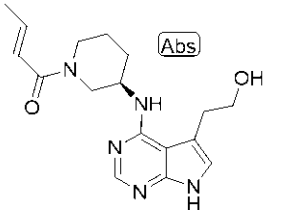
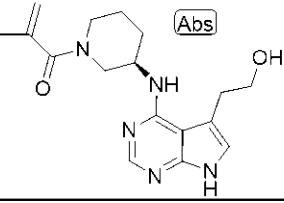
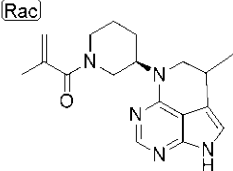
[0873]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 $t_{1/2}$ (min)
139		83.1				
142		225.3				
143		144.5				
144		139.4				

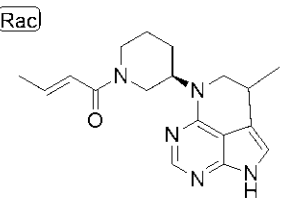
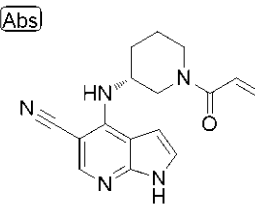
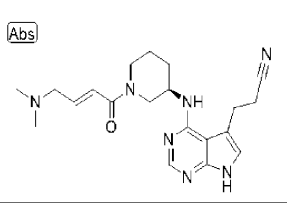
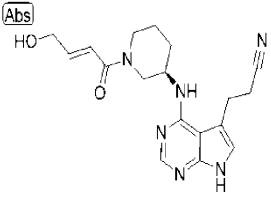
[0874]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
145		112.1				
146		957.3				
147		>10000.0				
148		6957.2				

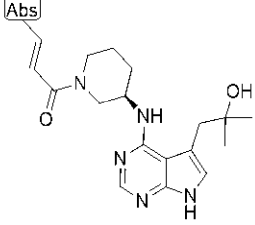
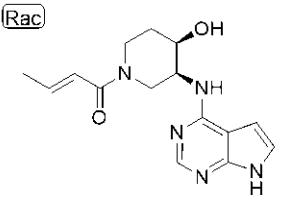
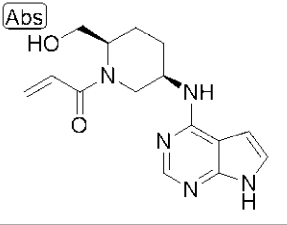
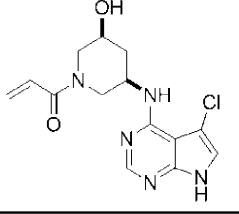
[0875]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
149		>10000.0				
151		3490.6				
152		4242.8				
153		9444.6				

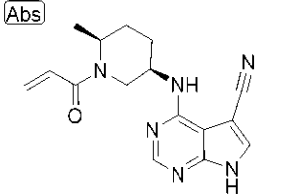
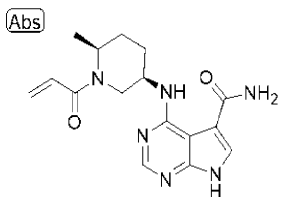
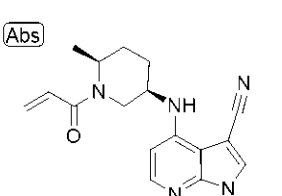
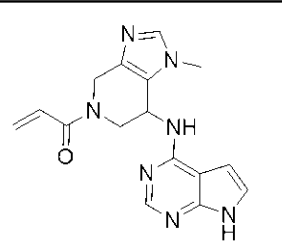
[0876]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
154		4936.8				
156		7.2				
157		1470.4				
158		>10000.0				

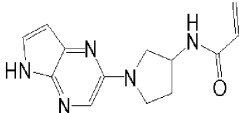
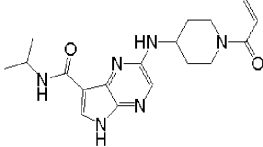
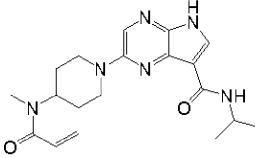
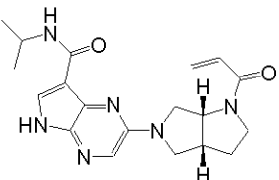
[0877]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
159		>10000.0				
160		>10000.0				
161		0.3	45.3	76.9	455.3	>323.5
162		1.2	169	361.3	1003.2	>360.0

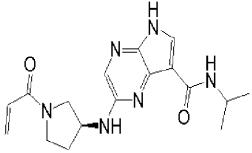
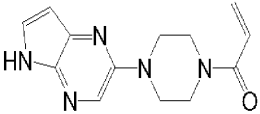
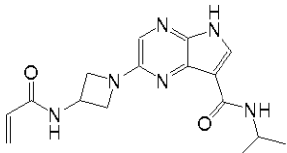
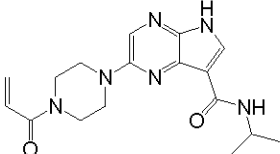
[0878]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
163		0.6	47.1	108.9	521.8	290.1
164		4.1	314.4	1653.3		
165		0.5	22.7	40.6	380.3	>349.4
166		369.6	>10000. 0			

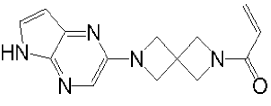
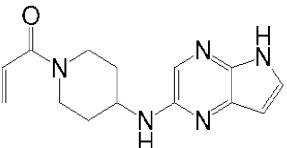
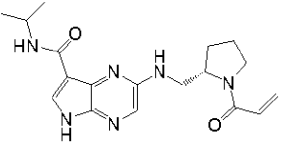
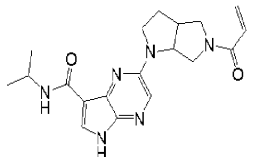
[0879]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
167		2410.5				
168		0.2	7.5	37.1	135.7	>349.6
169		42.8	4732.3			
170		3.3	392.5	1369		

[0880]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
171		0.4	32.7	726	2951.1	>360.0
172		25.5	2230.8			
173		8.1	692.1			
174		0.4	34.8	58.4	622.7	249.3

[0881]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
175		1610.8				
176		7.2	910.3			>360.0
177		0.7	44.4	107.6	804.3	>321.0
178		1.1	102	208.2	2556.7	143

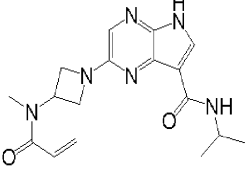
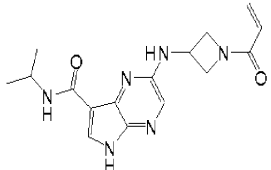
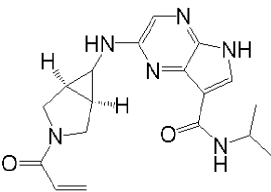
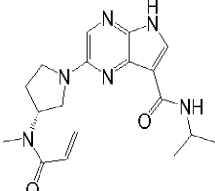
[0882]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
179		2.3	308.6	>10000. 0	>10000. 0	
180		12.4	1498.5			
181		10.3	1016.9			
182		11.4	975.3			

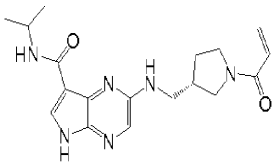
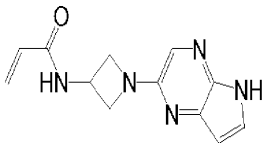
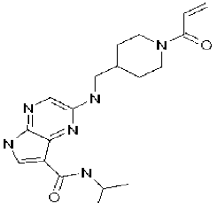
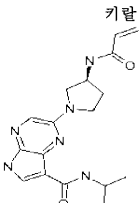
[0883]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
183		9.6	793.9			
184		1.5	210.3	3407.1	>10000. 0	>360.0
185		20.4	1457			
186		2347.6				

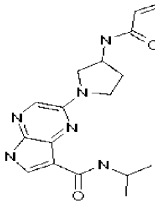
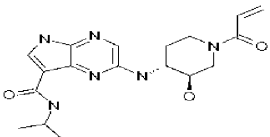
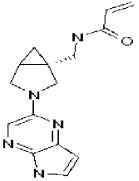
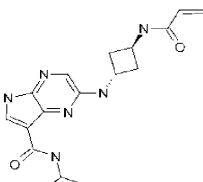
[0884]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
187		0.6	27.2	709.5		>360.0
188		0.3	8.8	154.6	245.5	96
189		1.1	197.9	1735.1	>10000. 0	>360.0
190		13.9	1014.7			

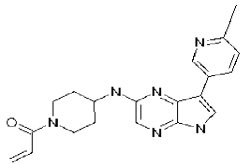
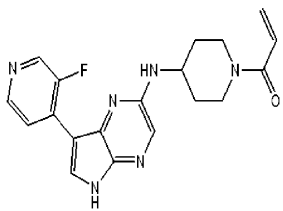
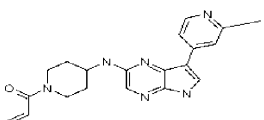
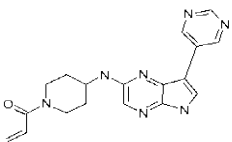
[0885]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
191		1.5	137.6	2647.9	9582.3	>360.0
192		271.6				
193		29	2294.2			
194		12.7	1659.3			

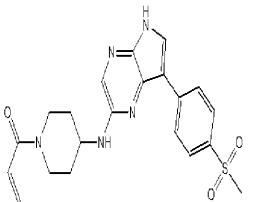
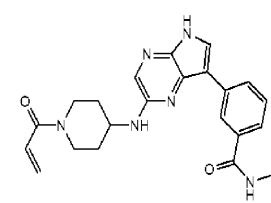
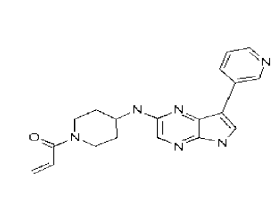
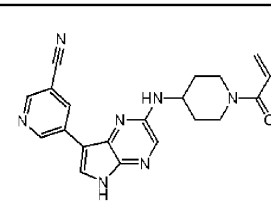
[0886]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
195		12.1	970			
196		0.3	30.6	1491.8	3290.9	>360.0
197		3486				
198		1	77.6	1170.4		>360.0

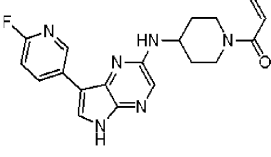
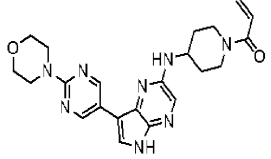
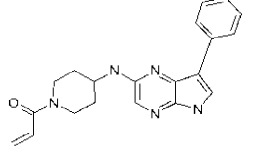
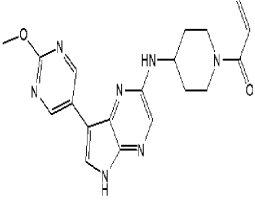
[0887]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
199		1.2	101	734.9	>10000.0	>360.0
200		0.8	88.9	818.6		
201		0.5	28	262	3478.4	>360.0
202		0.9	99.1	669.9	3739.3	

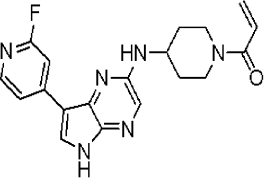
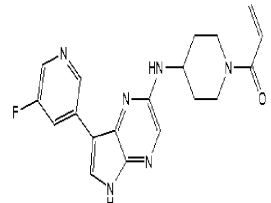
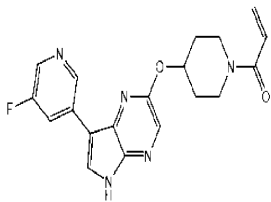
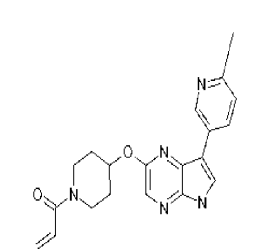
[0888]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
203		2	147.8	1182.6		
204		0.5	49.3	854.9		
205		0.5	14.8	218.7	1884.9	
206		0.1	19.6	163	>10000. 0	

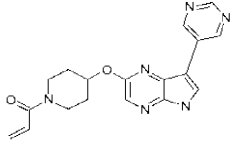
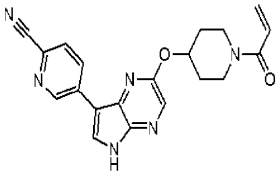
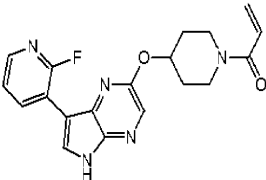
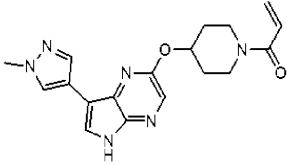
[0889]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
207		0.3	28.9	185.4	2824.3	>360.0
208		5.9	575.8			
209		0.2	14.3	152.4	6685.8	
210		0.4	45.4	462.5	2679.5	>360.0

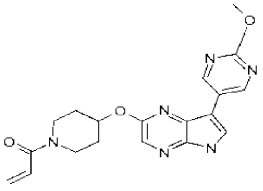
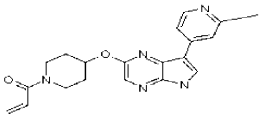
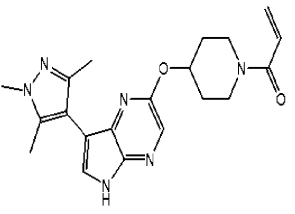
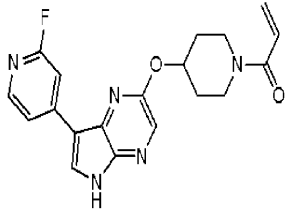
[0890]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
211		0.2	34.2	205.6	4330.1	
212		0.3	16	154.5	2083.3	
213		0.8	69.4	317.9	>10000. 0	
214		2.3	308	1110.4		

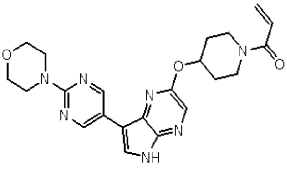
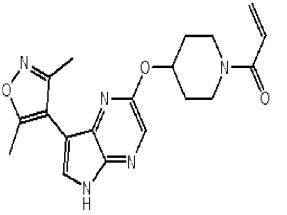
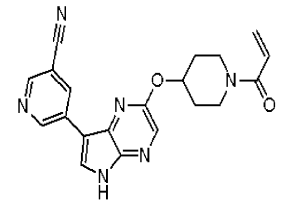
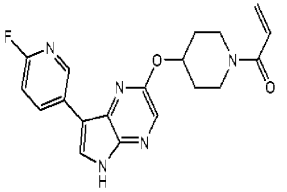
[0891]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
215		2.9	386	1263.3		
216		12.5	1029.4			
217		0.7	42.4	129.3	>10000. 0	
218		0.6	81.1	345.3	6189.6	>360.0

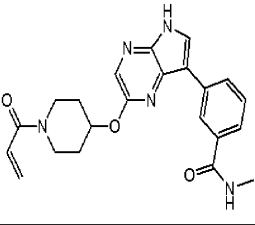
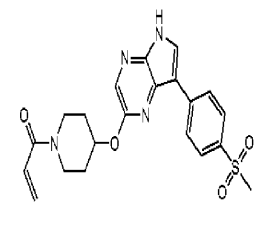
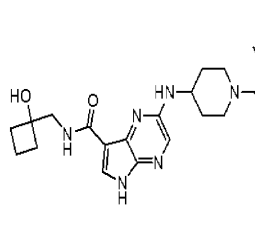
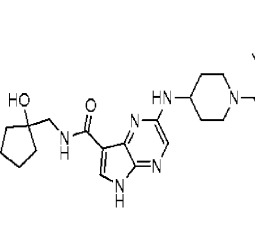
[0892]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
219		1.7	153.3	986.7		
220		0.8	70.4	464.5	>10000. 0	>360.0
221		15.5	1484.7			
222		1.1	125.4	756.6		

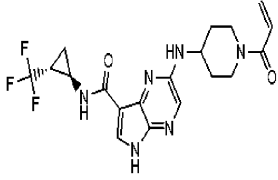
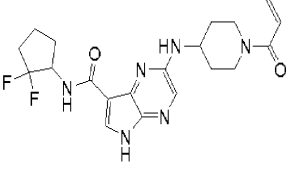
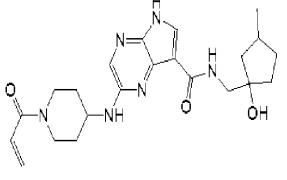
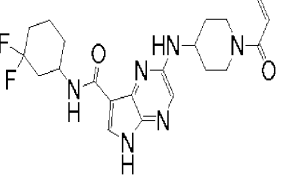
[0893]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
223		30	3358.9			
224		17.6	1544			
225		1.4	120	2906.2		
226		1	91	699		

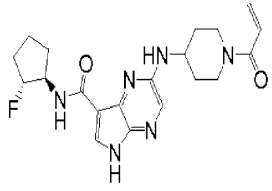
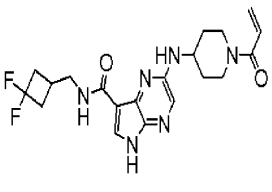
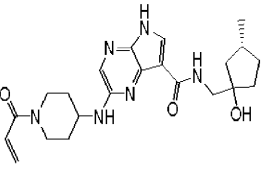
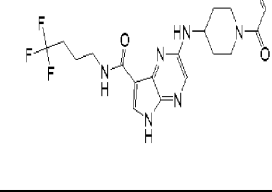
[0894]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
227		0.9	71.8	642.9		
229		7.1	744.6			
231		0.6	52.6	3616.4		
232		0.3	25	1636.3		

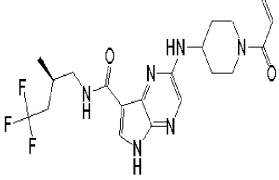
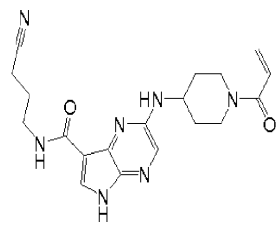
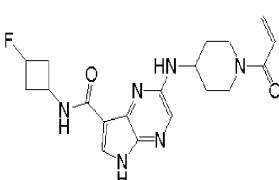
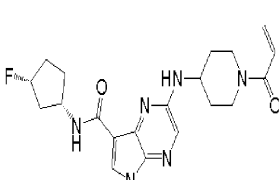
[0895]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
233		0.2	20.6	212.8	532.3	
234		<0.3	4.9	65.2		296
235		0.3	22.5	1703.8		
236		0.1	8.3	141.5	437.6	

[0896]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
223 7		0.2	7.8	80.1		243
238		0.2	9.3	181.3	615.1	260
239		0.5	38.1	1899.3		
224 0		0.1	9.1	83.8	442.5	235

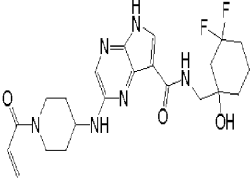
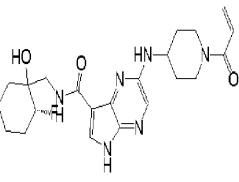
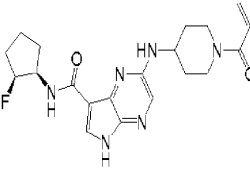
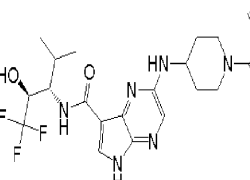
[0897]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
241		0.2	7.3	87.9	656.8	>310.5
242		0.1	10.7	1097.2		
243		<0.1	9	155.4	617	>360.0
244		0.2	7.3	126.7	403.1	284

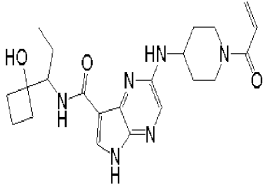
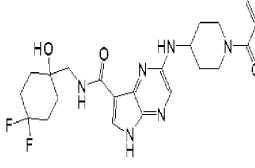
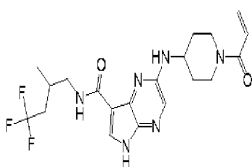
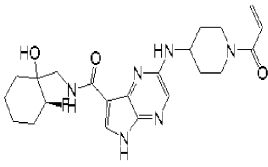
[0898]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
245		0.2	17.9	228.2	901.2	
246		0.3	6.4	43	186.2	>360.0
247		0.2	8.2	141.4	651	272
248		0.4	40.2	892.9		

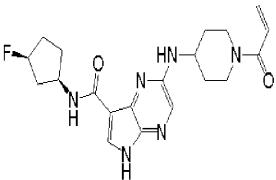
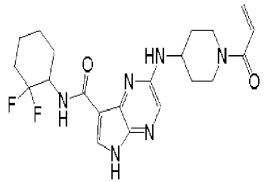
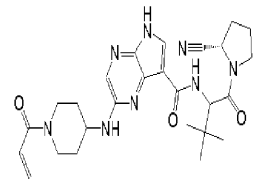
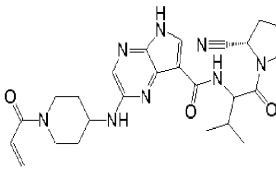
[0899]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
249		0.6	47	2105.7		
250		0.6	76.7	4118.7		
251		0.2	8.1	73.9	809.5	201
252		0.5	37.2	673.1		

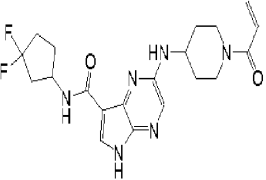
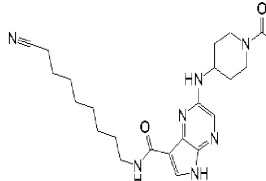
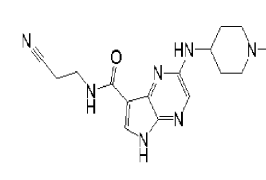
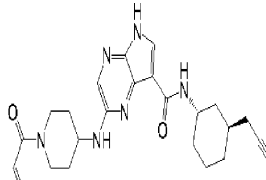
[0900]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
251 b		0.4	54.1	1512.1		
252 b		0.5	40.6	2467.9		
253		0.2	6.9	77.5	429.3	>360.0
254		0.5	41.5	836.5		

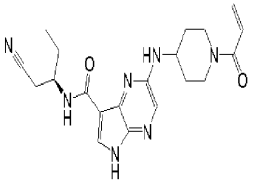
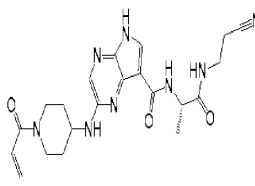
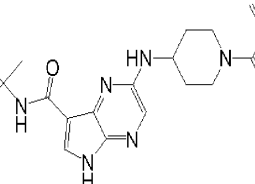
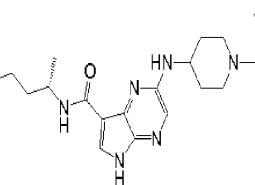
[0901]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
255		0.3	9.7	130.2	817.8	
256		0.2	7.9	48.6	550.4	239
257		108				
258		4.6	547.6			

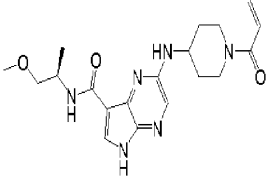
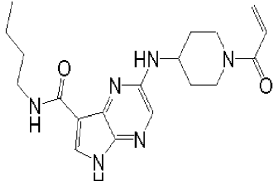
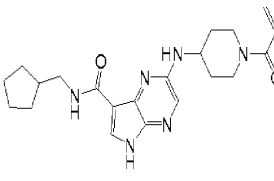
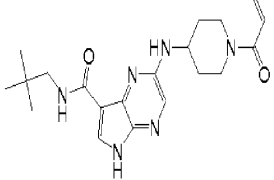
[0902]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
259		0.2	11.1	117	668.2	>360.0
260		0.2	14.7	574.7	>10000. 0	
261		0.2	7.4	214.4	215.2	>360.0
262		0.2	30.8	1331	>10000. 0	

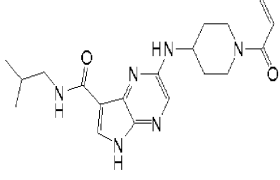
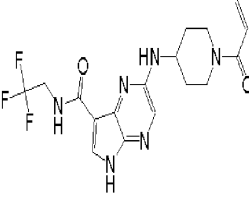
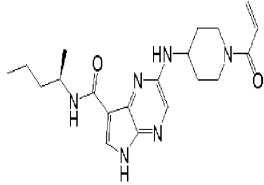
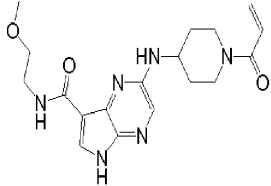
[0903]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
263		0.2	8.7	74.3	431.4	
264		2.6	225.8	4483		
266		0.3	13.6	71	386.4	336.1
267		0.3	9	36	242.4	224

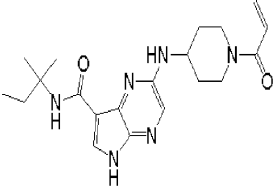
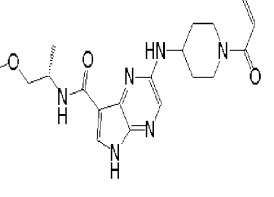
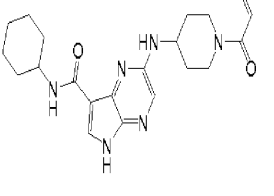
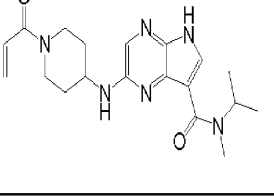
[0904]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
268		0.3	7.9	43.4	263.1	288
269		0.2	7.3	47.9	364.1	256
270		<0.1	8.6	53.6	1223.1	232
271		0.4	14.9	134.6	790.3	137

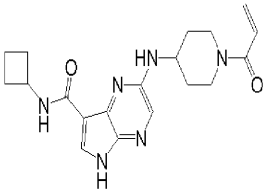
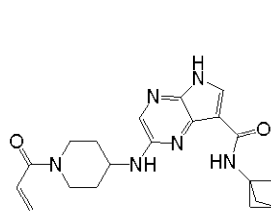
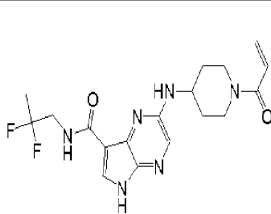
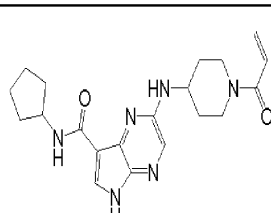
[0905]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
272		0.2	8.8	72.3	258.9	217
273		0.4	11.4	56.7	214.1	218
274		0.2	8.2	57.9	475.7	>360.0
275		0.4	13.1	148.8	389.2	>360.0

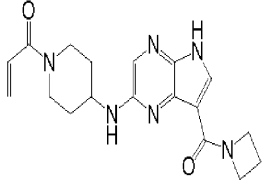
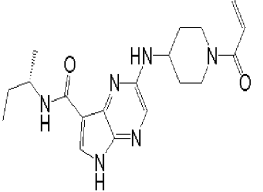
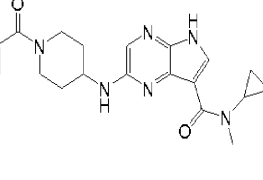
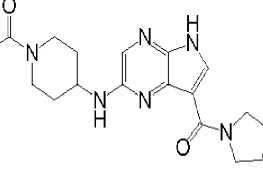
[0906]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
276		<0.3	11.1	57.8	486.6	225
277		0.3	6.6	102.8	83.2	>360.0
278		0.2	6.3	57.4	362.3	236
279		9.7	591.9			

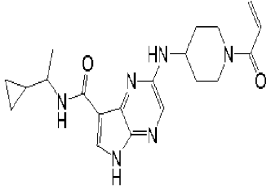
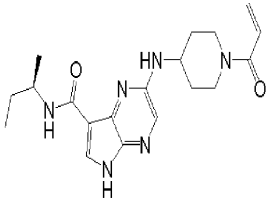
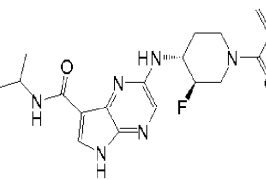
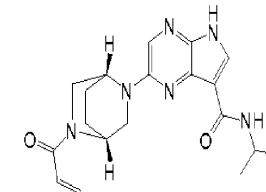
[0907]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
280		0.2	4	39.4	376.3	>360.0
281		0.4	5.2	31.5	489.4	346
282		0.2	12.9	71.7	432	243
283		0.3	7.6	58.4	700.3	>360.0

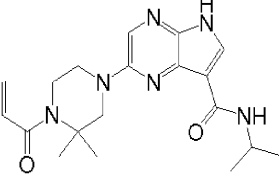
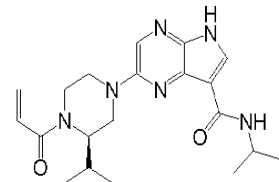
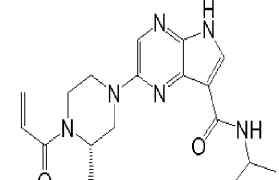
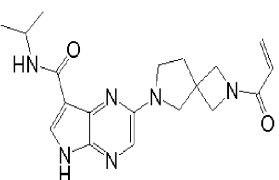
[0908]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
284		1.9	176.2	2789		
285		0.3	8.5	31.4	373.2	345
286		15.9	813.6			
287		4.2	345.8	7366.3		

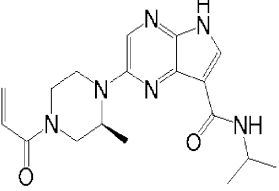
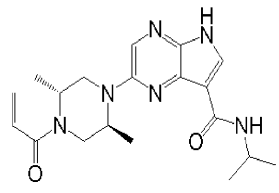
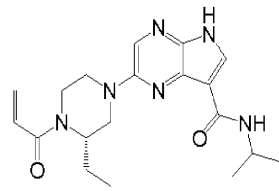
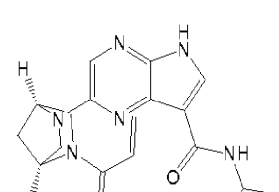
[0909]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
288		0.2	7.8	44.4	357.8	220
289		0.3	7.1	37.5	106	>360.0
291		0.2	9.2	168.1		196
292		31	3038.4			

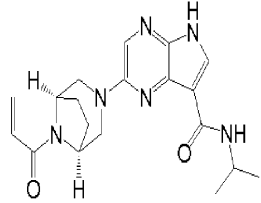
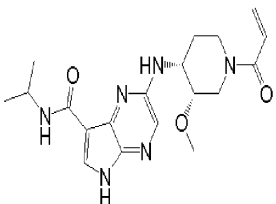
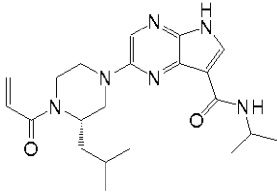
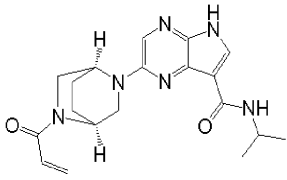
[0910]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
293		0.6	107.1	300.3	4488.4	>360.0
294		1.9	234.6	1003.2		
295		1.1	89.8	334.5	2674	189
296		56.6	4200.8			

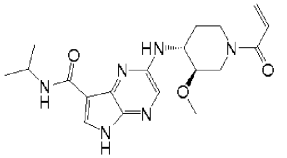
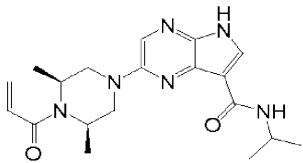
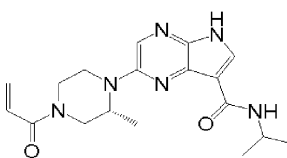
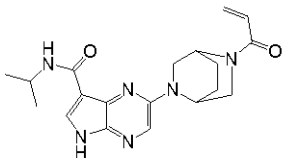
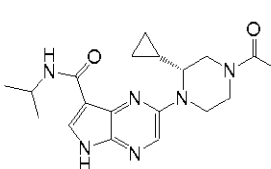
[0911]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
297		1.5	181.4	752		
298		4.6	728.5			
299		0.7	55.6	224.8	1377.4	199
300		0.9	84.4	714.2	3401.1	117

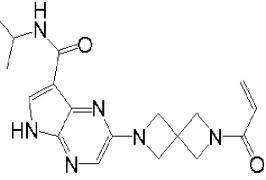
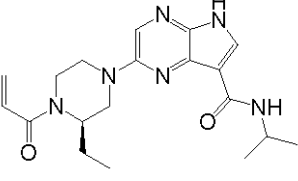
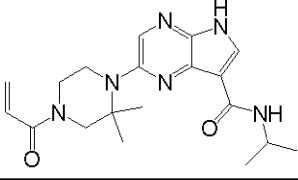
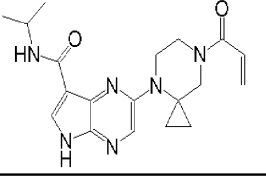
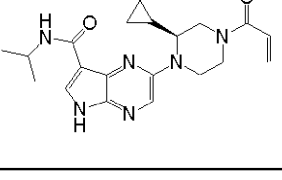
[0912]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
301		0.6	89	408.3	4896.4	84
302		1.2	49.4	263.6	1306.3	>360.0
303		0.4	47.2	294	2730.9	341
304		7.1	624.4			

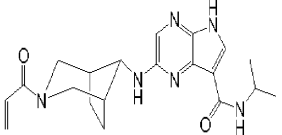
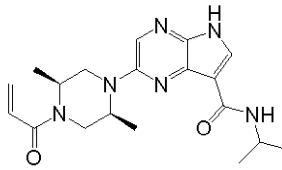
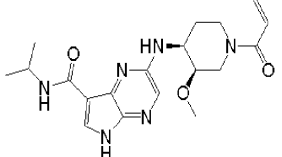
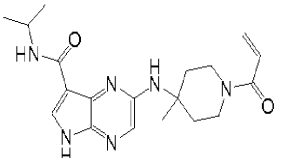
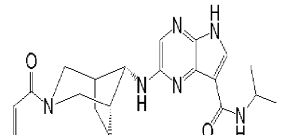
[0913]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
305		0.8	65	744.4	2644.2	357
306		3.9	325.5	1086.8		
307		1.1	128.1	456.8		122
308		5.2	430.8	2236.6		
309		6.6	813.9			

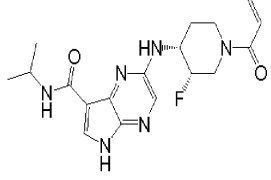
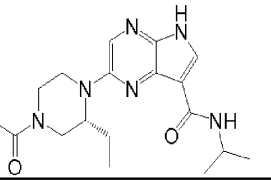
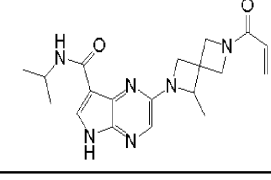
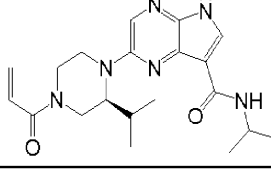
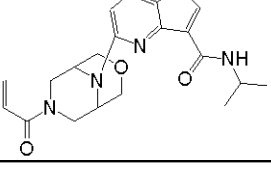
[0914]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
310		117	>10000. 0			
311		1.2	200	695.9		
312		4.5	592.1			
313		1.4	182.8	706.4		
314		5	661.6			

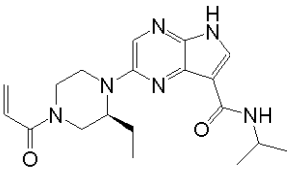
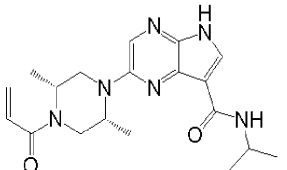
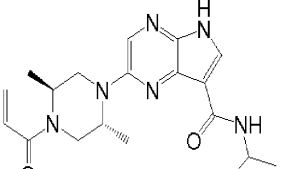
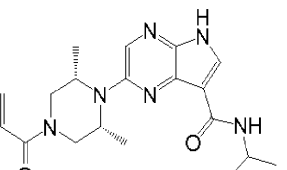
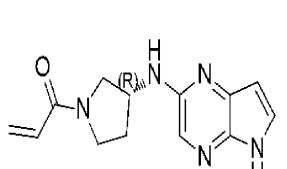
[0915]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
315		60.5	5192.6			
316		18.7	1530.7			
317		0.5	44.6	242.6	420	>360.0
318		0.3	21.3	260.5	2081.7	352
319		0.5	26.7	325.3		278

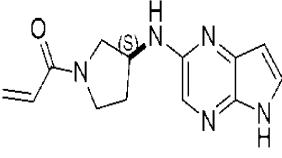
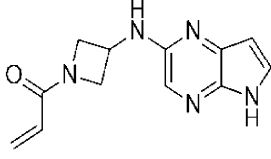
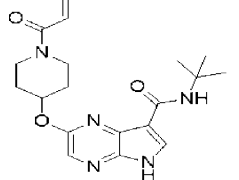
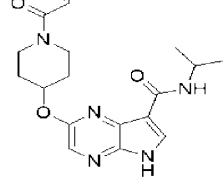
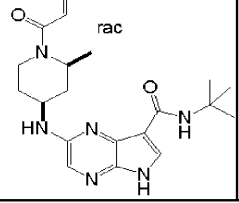
[0916]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
320		0.4	10.7	61.1	343.3	190
321		0.9	144.3	414.7		
322		29.4	3440.9			
323		11.9	885.8			
324		37.5	3097.1			

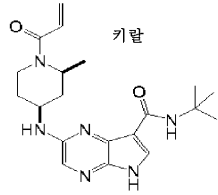
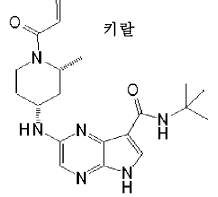
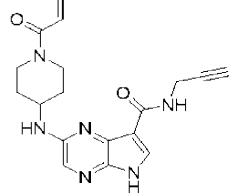
[0917]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
325		5	479.8	1555.1		
326		4.9	506.1			
327		6	569.4			
328		1.6	221.9	891.4		
335		621.5	>10000. 0	>10000. 0		

[0918]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
336		30.6	3398.9	>10000.0		
337		1.1	95.6	237	631	81
338		0.4	114.6	479.9	>10000.0	328
339		0.2	17.5	80.6	502.1	227
340		21.1	1394.1			>360.0

[0919]

Ex	구조	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	인간 혈액 안정성 t _{1/2} (min)
341	 키랄	15.6	1093.3			>360.0
342	 키랄	81.1	5970.9			>360.0
343		0.1	3.4	36.8	105.3	>351.0

[0920]