(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년10월16일
(11) 등록번호 10-1450533
(24) 등록일자 2014년10월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *C07D 473/34* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-7020864
(22) 출원일자(국제) 2007년01월31일
심사청구일자 2012년01월31일
(85) 번역문제출일자 2008년08월26일
(65) 공개번호 10-2008-0091260
(43) 공개일자 2008년10월09일
(86) 국제출원번호 PCT/US2007/002560
(87) 국제공개번호 WO 2007/092213
국제공개일자 2007년08월16일
(30) 우선권주장
60/764,487 2006년02월02일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2005007621 A1
WO2006002284 A1
전체 청구항 수 : 총 18 항

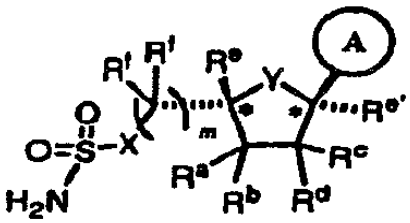
(73) 특허권자
밀레니엄 파머슈티컬스 인코퍼레이티드
미합중국 메사추세츠 캠브리지 랜즈다운 스트리트 40
(72) 발명자
랑스톤, 스티븐, 피.
미국 01845 매사추세츠 노쓰 안도버 밀 로드 164
올하바, 에드워드, 제이.
미국 02139 매사추세츠 캠브리지 자이 스트리트 19
비스코씰, 스테판
미국 02472 매사추세츠 워터타운 호베이 스트리트 24
(74) 대리인
특허법인 남앤드남

심사관 : 유준석

(54) 발명의 명칭 **E1 활성화 효소의 억제제**

(57) 요 약

본 발명은 E1 활성화 효소를 억제하는 하기 화학식 (I)의 화합물, 이러한 화합물을 포함하는 약제 조성물, 및 이러한 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 장애, 특히 암을 포함하는 세포 증식 장애, 염증성 장애 및 신경퇴행성 장애; 및 감염 및 악액질(cachexia)과 관련된 염증을 치료하는 데에 유용하다.

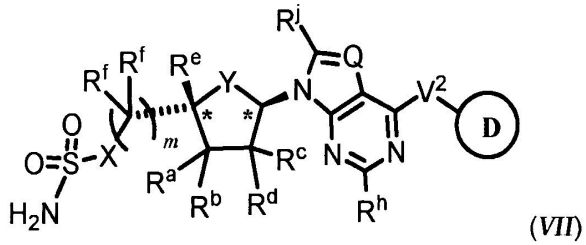


(I)

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 (VII)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



(*VII*)

상기 화학식에서,

별표로 표시된 위치에 도시된 입체화학적 배치는 상대 입체화학을 나타내고;

Q는 =N- 또는 =C(R^k)-이고;

X는 -CH_2-, -CHF-, -CH_2-, -NH-, 또는 -O-이고;

Y는 -O-, -S-, 또는 -CH_2-이고,

R^a는 수소, 플루오로, -OH, -OCH_3, 또는 -CH_3이거나; R^a 및 R^c는 함께 결합을 형성하고;

R^b는 수소, 플루오로, 또는 C_{1-4}알킬이고;

R^c는 수소, 플루오로, 또는 -OR^5이거나; R^a 및 R^c는 함께 결합을 형성하고;

R^d는 수소, 플루오로, 또는 C_{1-4}알킬이고;

R^e는 수소, 또는 C_{1-4}알킬이고;

각각의 R^f는 독립적으로 수소 또는 C_{1-4}알킬이고;

각각의 R^h는 독립적으로 수소, 할로, -CN-, -OR^5, -$N(R^4)_2$, -SR^6, 또는 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 알킬기이고;

R^j는 수소, 또는 치환되거나 비치환된 C_{1-12}알킬기이고;

R^k는 수소, 할로, -OR^5, -SR^6, -$N(R^4)_2$, 또는 치환되거나 비치환된 C_{1-4}알킬기이고;

각각의 R^4는 독립적으로 수소, 또는 치환되거나 비치환된 C_{1-12}알킬, C_{6-14}아릴, N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 14원의 헤테로아릴, 또는 N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 3원 내지 10원의 헤테로시클릴 기이거나; 동일한 질소 원자상의 2개의 R^4는 질소 원자와 함께 취해져, 상기 질소 원자 이외에도 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 지닌 치환되거나 비치환된 4원 내지 8원 헤테로시클릴 고리를 형성하고;

각각의 R^5는 독립적으로 수소, 또는 치환되거나 비치환된 C_{1-12}알킬, C_{6-14}아릴, N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 14원의 헤테로아릴, 또는 N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 3원 내지 10원의 헤테로시클릴 기이고;

각각의 R^6은 독립적으로 치환되거나 비치환된 C_{1-12}알킬, C_{6-14}아릴, 또는 N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 14원의 헤테로아릴 기이고;

m은 1, 2, 또는 3이고;

V^2는 $-N(R^8)-$, -O-, 또는 -S-이고;

R^8은 수소 또는 C_{1-4}알킬이고;

고리 D는 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 페닐, 나프틸, 피라닐, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 퓨리닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐, 프테리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 피롤리디닐, 피롤리도닐, 피페리디닐, 피롤리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 디아제피닐, 옥사제피닐, 티아제피닐, 모르폴리닐, 퀴누클리디닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 인다닐, 페난트리디닐, 테트라히드로나프틸, 인돌리닐, 벤조디옥사닐, 벤조디옥솔릴, 크로마닐, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 시클로헵틸, 시클로헵테닐, 시클로옥틸, 시클로옥테닐, 시클로옥타디에닐, 비시클로헵타닐, 또는 비시클로옥타닐이고,

고리 D 중의 각각의 치환가능한 포화된 고리 탄소 원자는 =O, =S, $=C(R^5)_2$, $=N-N(R^4)_2$, $=N-OR^5$, $=N-NHC(O)R^5$, $=N-NHCO_2R^6$, $=N-NHSO_2R^6$, $=N-R^5$ 또는 $-R^p$로 비치환되거나 치환되고;

고리 D 중의 각각의 치환가능한 불포화된 고리 탄소 원자는 $-R^p$로 비치환되거나 치환되고;

고리 D 중의 각각의 치환가능한 고리 질소 원자는 $-R^{9p}$로 비치환되거나 치환되고;

각각의 R^{9p}는 독립적으로 $-C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-CO_2R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, 또는 R^7로 치환되거나 비치환된 C_{1-4}알킬이고;

각각의 R^p는 독립적으로 할로, C_{1-6}알킬, C_{1-6}플루오로알킬, $-R^{1P}$, $-R^{2P}$, $-T^2-R^{1P}$, 또는 $-T^2-R^{2P}$이거나; 동일한 포화된 탄소 원자상의 2개의 R^p는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 취해져, 치환되거나 비치환된 3원 내지 6원 스피로시클릭 시클로알킬 고리를 형성하고;

T^2는 R^{3a} 또는 R^{3b}로 치환되거나 비치환된 C_{1-6}알킬렌 사슬이고;

각각의 R^{1p}는 독립적으로 치환되거나 비치환된 C_{6-14}아릴, N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 14원의 헤테로아릴, 또는 N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 3원 내지 10원의 헤테로시클릴 기이고;

각각의 R^{2p}는 독립적으로 $-NO_2$, -CN, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, 또는 $-C(R^6)=N-OR^5$이고;

각각의 R^{3a}는 독립적으로 -F, -OH, $-O(C_{1-4}$ 알킬), -CN, $-N(R^4)_2$, $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)NH_2$, 또는 $-C(O)NH(C_{1-4}$ 알킬)이고;

각각의 R^{3b}는 독립적으로 R^{3a} 또는 R^{7}로 치환되거나 비치환된 C_{1-3}알킬이거나, 동일한 탄소 원자상의 2개의 치환기 R^{3b}는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 취해져 3원 내지 6원 시클로알킬 고리를 형성하고;

각각의 R^{7}은 독립적으로 치환되거나 비치환된 C_{6-14}아릴, 또는 N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 14원의 헤테로아릴 기이고;

여기서,

치환되거나 비치환된 아릴의 각각의 설명에서, 아릴기는, 치환되는 경우, 불포화된 탄소 원자 상에 할로, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^\circ$, $-S(O)R^\circ$, $-SO_2R^\circ$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)_2$, $-NR^+CO_2R^\circ$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-NR^+SO_2R^\circ$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-P(O)(R^*)_2$, $-P(O)(OR^*)_2$, $-O-P(O)-OR^*$ 또는 $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

치환되거나 비치환된 헤테로아릴의 각각의 설명에서, 헤테로아릴기는, 치환되는 경우, 불포화된 탄소 원자상에 치환되는 경우에는 할로, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^\circ$, $-S(O)R^\circ$, $-SO_2R^\circ$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)_2$, $-NR^+CO_2R^\circ$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-NR^+SO_2R^\circ$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-P(O)(R^*)_2$, $-P(O)(OR^*)_2$, $-O-P(O)-OR^*$ 또는 $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고, 치환가능한 질소 원자상에 치환되는 경우에는 $-R^*$, $-N(R^*)_2$, $-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)CH_2C(O)R^*$, $-SO_2R^*$, $-SO_2N(R^*)_2$, $-C(=S)N(R^*)_2$, $-C(=NH)-N(R^*)_2$, 또는 $-NR^*SO_2R^*$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

치환되거나 비치환된 헤테로시클릴의 각각의 설명에서, 헤테로시클릴기는, 치환되는 경우, 포화된 탄소 원자상에 치환되는 경우에는 할로, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^\circ$, $-S(O)R^\circ$, $-SO_2R^\circ$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)_2$, $-NR^+CO_2R^\circ$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-NR^+SO_2R^\circ$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-P(O)(R^*)_2$, $-P(O)(OR^*)_2$, $-O-P(O)-OR^*$, $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$, $=O$, $=S$, $=C(R^*)_2$, $=N-N(R^+)_2$, $=N-OR^*$, $=N-NHC(O)R^*$, $=N-NHCO_2R^*$, $=N-NHSO_2R^\circ$, 또는 $=N-R^*$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고, 치환가능한 질소 원자상에 치환되는 경우에는 $-R^*$, $-N(R^*)_2$, $-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)CH_2C(O)R^*$, $-SO_2R^*$, $-SO_2N(R^*)_2$, $-C(=S)N(R^*)_2$, $-C(=NH)-N(R^*)_2$, 또는 $-NR^*SO_2R^*$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

치환되거나 비치환된 알킬 또는 시클로알킬기의 각각의 설명에서, 알킬 또는 시클로알킬기는, 치환되는 경우, 포화된 탄소 원자상에 할로, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^\circ$, $-S(O)R^\circ$, $-SO_2R^\circ$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)_2$, $-NR^+CO_2R^\circ$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-NR^+SO_2R^\circ$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-P(O)(R^*)_2$, $-P(O)(OR^*)_2$, $-O-P(O)-OR^*$, $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$, $=O$, $=S$, $=C(R^*)_2$, $=N-N(R^+)_2$, $=N-OR^*$, $=N-NHC(O)R^*$, $=N-NHCO_2R^\circ$, $=N-NHSO_2R^\circ$, 또는 $=N-R^*$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

각각의 경우 R° 은 독립적으로 C_{1-12}알킬 또는 C_{6-14}아릴 기이고;

각각의 경우 R^{+}는 독립적으로 수소, C_{1-12}알킬, C_{6-14}아릴, N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 14원의 헤테로아릴, 또는 N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 3원 내지 10원의 헤테로시클릴 기이거나, 동일한 질소 원자 상의 2개의 R^{+}는 질소 원자와 함께 취해져, 상기 질소 원자 이외에도 N, O, 또는 S로부터 선택된 0개 내지 2개의 고리 헤테로원자를 지닌 5원 내지 8원의 방향족 또는 비-방향족 고리를 형성하고;

각각의 경우 R^{*}는 독립적으로 수소, C_{1-12}알킬, C_{6-14}아릴, N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 14원의 헤테로아릴, 또는 N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 3원 내지 10원의 헤테로시클릴 기이다.

청구항 2

제 1항에 있어서, 하기 특성들 중 하나 이상을 특징으로 하는 화합물:

(a) X는 -O-이고;

(b) Y는 -O- 또는 $-CH_2-$이고;

(c) R^{a}는 -OH이고;

(d) R^{c}는 수소, 플루오로, 또는 $-OR^{5}$이고;

(e) R^{e}는 수소이고;

(f) 각각의 R^{f}는 수소이고;

(g) 각각의 R^{h}는 수소이고;

(h) R^{k}는 수소, 할로, 또는 C_{1-4}알킬이고;

(i) m은 1이고;

(j) 별표로 표시된 위치에 도시된 입체화학적 배치는 절대 입체화학을 나타낸다.

청구항 3

제 1항 또는 제 2항에 있어서, V^{2}가 $-N(R^{8})-$인 화합물.

청구항 4

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 상기 식에서,

X는 -O-이고;

Y는 -O- 또는 $-CH_2-$이고;

R^{a}는 -OH이고;

R^{b} 및 R^{d}는 각각 수소이고;

R^{c}는 수소 또는 -OH이고;

R^{e}는 수소이고;

R^{f}는 수소이고;

R^h는 수소이고;

m은 1인 화합물.

청구항 5

삭제

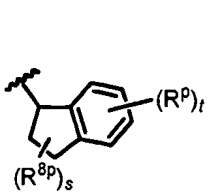
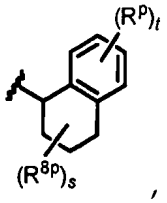
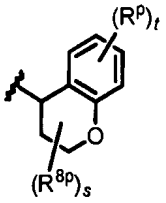
청구항 6

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 고리 D가 치환되거나 비치환된 인다닐, 테트라히드로나프틸, 또는 크로마닐인 화합물.

청구항 7

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 상기 식에서

V^2는 $-N(R^8)-$이고;

고리 D는  ,  , 또는  이고:

각각의 R^p는 독립적으로 플루오로, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ 또는 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$이거나, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ 또는 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$로 치환되거나 비치환된 C_{1-4}알킬 또는 C_{1-4}플루오로알킬이고;

각각의 R^{8p}는 독립적으로 플루오로, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ 또는 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$이거나, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ 또는 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$로 치환되거나 비치환된 C_{1-4}알킬 또는 C_{1-4}플루오로알킬이고, 단, R^{8p}는 고리 산소 원자에 인접한 위치에 존재하는 경우 $-OR^{5x}$ 또는 $-N(R^{4x})(R^{4y})$가 아니고;

s는 0,1 또는 2이고;

*t*는 0, 1, 또는 2이고;

R^{4x}는 수소, C_{1-4}알킬, C_{1-4}플루오로알킬, 또는 아릴 부분이 치환되거나 비치환될 수 있는 C_{6-10}아르(C_{1-4})알킬이고;

R^{4y}는 수소, C_{1-4}알킬, C_{1-4}플루오로알킬, 아릴 부분이 치환되거나 비치환될 수 있는 C_{6-10}아르(C_{1-4})알킬, 또는 치환되거나 비치환된 5원 또는 6원의 아릴, N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 14원의 헤테로아릴, 또는 N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 3원 내지 10원 헤테로시클릴 고리이거나;

R^{4x} 및 R^{4y}는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 취해져, 상기 질소 원자 이외에도, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 지닌 치환되거나 비치환된 4원 내지 8원의 헤테로시클릴 고리를 형성하고;

각각의 R^{5x}는 독립적으로 수소, C_{1-4}알킬, C_{1-4}플루오로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 C_{6-10}아릴 또는 C_{6-10}아르(C_{1-4})알킬이고;

상기에서,

치환되거나 비치환된 아릴의 각각의 설명에서, 아릴기는 치환되는 경우 불포화 탄소 원자상에 할로, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^\circ$, $-S(O)R^\circ$, $-SO_2R^\circ$, $SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)_2$, $-NR^+CO_2R^\circ$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-NR^+SO_2R^\circ$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-P(O)(R^*)_2$, $-P(O)(OR^*)_2$, $-O-P(O)-OR^*$ 또는 $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

치환되거나 비치환된 헤테로아릴의 각각의 설명에서, 헤테로아릴기는, 치환되는 경우, 불포화 탄소 원자상에 치환되는 경우에는 할로, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^\circ$, $-S(O)R^\circ$, $-SO_2R^\circ$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)_2$, $-NR^+CO_2R^\circ$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-NR^+SO_2R^\circ$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-P(O)(R^*)_2$, $-P(O)(OR^*)_2$, $-O-P(O)-OR^*$ 또는 $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고, 치환가능한 질소 원자상에 치환되는 경우에는 $-R^*$, $-N(R^*)_2$, $-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)CH_2C(O)R^*$, $-SO_2R^*$, $-SO_2N(R^*)_2$, $-C(=S)N(R^*)_2$, $-C(=NH)-N(R^*)_2$ 또는 $-NR^*SO_2R^*$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

치환되거나 비치환된 헤테로시클릴의 각각의 설명에서, 헤테로시클릴기는, 치환되는 경우, 포화된 탄소 원자 상에 치환되는 경우에는 할로, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^\circ$, $-S(O)R^\circ$, $-SO_2R^\circ$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)_2$, $-NR^+CO_2R^\circ$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-NR^+SO_2R^\circ$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-P(O)(R^*)_2$, $-P(O)(OR^*)_2$, $-O-P(O)-OR^*$, $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$, $=O$, $=S$, $=C(R^*)_2$, $=N-N(R^+)_2$, $=N-OR^*$, $=N-NHC(O)R^*$, $=N-NHCO_2R^\circ$, $=N-NHSO_2R^\circ$ 또는 $=N-R^*$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고, 치환가능한 질소 원자 상에 치환되는 경우에는 $-R^*$, $-N(R^*)_2$, $-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)CH_2C(O)R^*$, $-SO_2R^*$, $-SO_2N(R^*)_2$, $-C(=S)N(R^*)_2$, $-C(=NH)-N(R^*)_2$ 또는 $-NR^*SO_2R^*$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

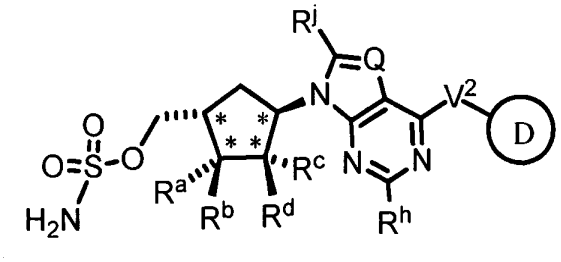
각각의 경우 R°는 독립적으로 C_{1-12}알킬 또는 C_{6-14}아릴기이고;

각각의 경우 R^+는 독립적으로 수소, C_{1-12}알킬, C_{6-14}아릴, N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 14원의 헤테로아릴, 또는 N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 3원 내지 10원 헤테로시클릴 기이거나, 동일한 질소 원자 상의 2개의 R^+는 질소 원자와 함께 취해져, 상기 질소 원자 이외에도 N, O, 또는 S로부터 선택된 0개 내지 2개의 고리 헤테로원자를 지닌 5원 내지 8원의 방향족 또는 비-방향족 고리를 형성하고;

각각의 경우 R^*는 독립적으로 수소, C_{1-12}알킬, C_{6-14}아릴, N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 14원의 헤테로아릴, 또는 N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 3원 내지 10원 헤테로시클릴 기인 화합물.

청구항 8

제 1항에 있어서, 하기 화학식 (VII)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



(*VII*)

상기 식에서, 별표로 표시된 위치에 도시된 입체화학적 배치는 절대 입체화학을 나타내며,

R^a, R^b, R^c, R^d, R^h, R^j, Q, V^2, 및 D는 제 1항에서 정의한 바와 같다.

청구항 9

제 1항에 있어서, 상기 화합물이 하기로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

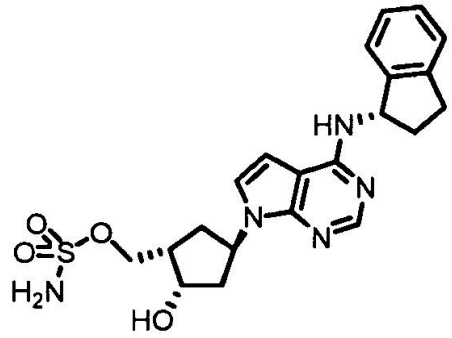
	화합물 명칭
I-6	((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일(메틸)아미노]-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트
I-11	((1S,3S)-3-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)메틸 설파메이트
I-12	((1S,2S,4R)-4-{4-{(4S)-3,4-디히드로-2H-크로멘-4-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트
I-13	((1S,2S,4R)-4-{4-[(1R)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트
I-14	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-3,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-17	((1S,2R,3S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2,3-디히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트
I-20	((1R,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜트-2-엔-1-일)메틸 설파메이트
I-21	((1S,2S,4R)-4-(4-{[(1R)-3,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-27	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-5-클로로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-30	((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시-2-메틸시클로펜틸)메틸 설파메이트
I-33	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-5-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-35	[(1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트
I-36	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-5-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-37	((1S,2S,4R)-2-히드록시-4-{4-[(1S)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)메틸 설파메이트
I-39	[1S,2S,4R)-4-(4-아닐리노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-52	[(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-{[(1R,2S)-2-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-54	[(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-{[(1R,2S)-2-이소프로폭시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-55	((2S,3S,5R)-5-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]-피리미딘-7-일}-3-히드록시테트라히드로푸란-2-일)메틸 설파메이트
I-56	N-[((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]-피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸]설파미드

I-58	N-[((2S,3S,5R)-5-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-3-히드록시테트라히드로푸란-2-일)메틸]설파미드
I-59	2-((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]-피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)에탄설폰아미드
I-60	((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]-피리미딘-7-일}-2-히드록시-1-메틸시클로펜틸)메틸 설파메이트
I-61	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-4-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-62	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-4,7-디플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-63	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1R)-4-클로로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-64	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-4-클로로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-65	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-4-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-66	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-7-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-67	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-5-클로로-3,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-68	((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-5-플루오로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트
I-69	[(1S,2S,4R)-4-(5-플루오로-4-{[(1R,2S)-2-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-70	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1R,2S)-2-에톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-71	[(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-{[(1R,2S)-2-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-yl)시클로펜틸]메틸 설파메이트

I-72	[(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-{[(1R,2R)-2-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-74	N-{[(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-{[(1R,2S)-2-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸}설파미드
I-76	2-((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)에틸 설파메이트
I-79	[(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-{[(1R,2R)-2-(메톡시메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-80	[(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-{[(1S,2S)-2-(메톡시메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-81	[(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-{[(1R,2R)-2-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-82	[(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-{[(1S,2S)-2-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-83	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1R,2R)-2-에틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-84	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S,2S)-2-에틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-85	[(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-{[(1R,2S)-2-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-86	((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-메톡시시클로펜틸)메틸 설파메이트

청구항 10

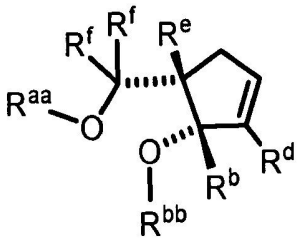
제 1항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



.

청구항 11

하기 화학식 (IX)의 화합물:



(*IX*)

상기 식에서,

도시된 입체화학적 배치는 절대 입체화학을 나타내고;

R^b는 플루오로, C_{1-4}알킬, 또는 C_{1-4}플루오로알킬이고;

R^d는 수소, 플루오로, C_{1-4}알킬, 또는 C_{1-4}플루오로알킬이고;

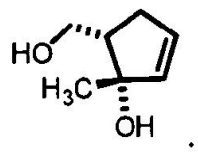
R^e는 수소 또는 C_{1-4}알킬이고;

각각의 R^f는 독립적으로 수소, 플루오로, C_{1-4}알킬 또는 C_{1-4}플루오로알킬이고;

R^{aa} 및 R^{bb}는 각각 독립적으로 수소 또는 히드록실 보호기이거나, R^{aa} 및 R^{bb}는 함께 시클릭 디올 보호기를 형성한다.

청구항 12

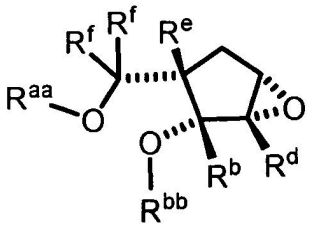
제 11항에 있어서, 하기 화학식으로 표시되는 화합물:



.

청구항 13

하기 화학식 (X)의 화합물:



(*X*)

상기 식에서,

도시된 입체화학적 배치는 절대 입체화학을 나타내고;

R^b는 수소이고;

R^d는 수소이고;

R^e는 수소 또는 C_{1-4}알킬이고;

각각의 R^f는 독립적으로 수소, 플루오로, C_{1-4}알킬 또는 C_{1-4}플루오로알킬이고;

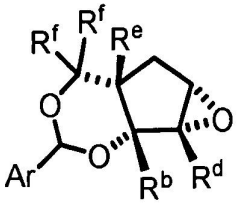
R^{aa}는 수소 또는 히드록실 보호기이고;

R^{bb}는 수소 또는 히드록실 보호기이거나;

R^{aa} 및 R^{bb}는 함께 시클릭 디올 보호기를 형성한다.

청구항 14

제 13항에 있어서, 하기 화학식 (Xa)의 화합물:



(*Xa*)

상기 식에서, Ar은 치환되거나 비치환된 C_{6-14}아릴기이고;

R^b, R^d, R^e 및 R^f는 제 13항에 정의된 바와 같고;

치환되거나 비치환된 아릴의 각각의 설명에서, 아릴기는 치환되는 경우 불포화 탄소 원자상에 할로, $-NO_2$, -CN, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^\circ$, $-S(O)R^\circ$, $-SO_2R^\circ$, $SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)_2$, $-NR^+CO_2R^\circ$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-NR^+SO_2R^\circ$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-P(O)(R^*)_2$, $-P(O)(OR^*)_2$, $-O-P(O)-OR^*$ 또는 $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

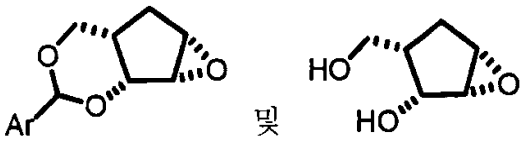
각각의 경우 R°는 독립적으로 C_{1-12}알킬 또는 C_{6-14}아릴기이고;

각각의 경우 R^+는 독립적으로 수소, C_{1-12}알킬, C_{6-14}아릴, N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 14원의 헤테로아릴, 또는 N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 3원 내지 10원의 헤테로시클릴 기이거나, 동일한 질소 원자 상의 2개의 R^+는 질소 원자와 함께 취해져, 상기 질소 원자 이외에도 N, O, 또는 S로부터 선택된 0개 내지 2개의 고리 헤테로원자를 지닌 5원 내지 8원의 방향족 또는 비-방향족 고리를 형성하고;

각각의 경우 R^*는 독립적으로 수소, C_{1-12}알킬, C_{6-14}아릴, N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 14원의 헤테로아릴, 또는 N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 3원 내지 10원의 헤테로시클릴 기이다.

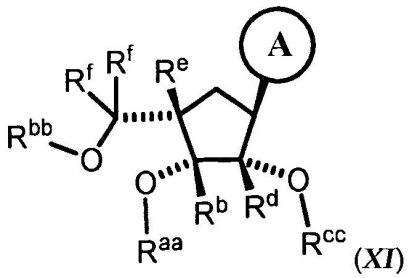
청구항 15

제 13항에 있어서, 하기로 구성된 군으로부터 선택된 화합물:

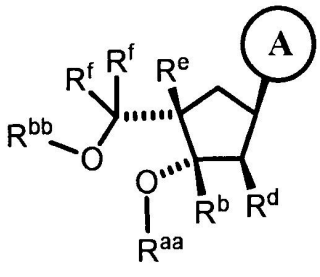


청구항 16

하기 화학식 (XI) 또는 하기 화학식 (XII)의 화합물:



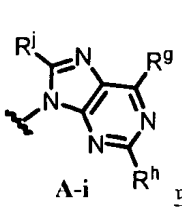
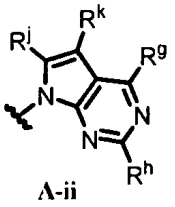
(*XI*)



(*XII*)

상기 식에서,

도시된 입체화학적 배치는 절대 입체화학을 나타내고;

고리 A는  또는  이고;

여기서 고리 A 중의 하나의 고리 질소 원자는 산화되거나 산화되지 않고;

R^b는 수소이고;

R^d는 수소이고;

R^e는 수소 또는 C_{1-4}알킬이고;

각각의 R^f는 독립적으로 수소, 플루오로, C_{1-4}알킬, 또는 C_{1-4}플루오로알킬이고;

R^g는 수소, 할로, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, 또는 치환되거나 비치환된 C_{1-12}알킬이고;

각각의 R^h는 독립적으로 수소, 할로, -CN, -OH, -O-(C_{1-4}알킬), $-NH_2$, -NH-(C_{1-4}알킬), $-N(C_{1-4}$알킬$)_2$, -SH, -S-(C_{1-4}알킬), 또는 치환되거나 비치환된 C_{1-4}알킬기이고;

R^j는 수소, 또는 치환되거나 비치환된 C_{1-12}알킬 기이고;

R^k는 수소, 할로, $-OR^5$, $-SR^6$, $-N(R^4)_2$, 또는 치환되거나 비치환된 C_{1-4}알킬기이고;

R^{aa}는 수소 또는 히드록실 보호기이고;

R^{bb}는 수소 또는 히드록실 보호기이고;

R^{cc}는 수소 또는 히드록실 보호기이거나;

R^{aa} 및 R^{bb}는 함께 시클릭 디올 보호기를 형성하거나;

R^{aa} 및 R^{cc}는 함께 시클릭 디올 보호기를 형성하고;

각각의 R^4는 독립적으로 수소, 치환되거나 비치환된 C_{1-12}알킬, C_{6-14}아릴, N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 14원의 헤테로아릴, 또는 N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 3원 내지 10원의 헤테로시클릴 기이거나; 동일한 질소 원자상의 2개의 R^4는 질소 원자와 함께 취해져, 상기 질소 원자 이외에도 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 지닌 치환되거나 비치환된 4원 내지 8원의 헤테로시클릴 고리를 형성하고;

각각의 R^5는 독립적으로 수소, 또는 치환되거나 비치환된 C_{1-12}알킬, C_{6-14}아릴, N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 14원의 헤테로아릴, 또는 N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 3원 내지 10원의 헤테로시클릴 기이고;

각각의 R^6는 독립적으로 치환되거나 비치환된 C_{1-12}알킬, C_{6-14}아릴, 또는 N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 14원의 헤테로아릴 기이다.

여기서,

치환되거나 비치환된 아릴의 각각의 설명에서, 아릴기는, 치환되는 경우, 불포화된 탄소 원자 상에 할로, $-NO_2$, -CN, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^\circ$, $-S(O)R^\circ$, $-SO_2R^\circ$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)_2$, $-NR^+CO_2R^\circ$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-NR^+SO_2R^\circ$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-P(O)(R^*)_2$, $-P(O)(OR^*)_2$, $-O-P(O)-OR^*$, 또는 $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

치환되거나 비치환된 헤테로아릴의 각각의 설명에서, 헤테로아릴기는, 치환되는 경우, 불포화된 탄소 원자상에 치환되는 경우에는 할로, $-NO_2$, -CN, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^\circ$, $-S(O)R^\circ$, $-SO_2R^\circ$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)_2$, $-NR^+CO_2R^\circ$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-NR^+SO_2R^\circ$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-P(O)(R^*)_2$, $-P(O)(OR^*)_2$, $-O-P(O)-OR^*$, 또는 $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$로부터 독립적으로 선택된 하나 이

상의 치환기를 갖고, 치환가능한 질소 원자상에 치환되는 경우에는 $-R^*$, $-N(R^*)_2$, $-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)CH_2C(O)R^*$, $-SO_2R^*$, $-SO_2N(R^*)_2$, $-C(=S)N(R^*)_2$, $-C(=NH)-N(R^*)_2$, 또는 $-NR^*SO_2R^*$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

치환되거나 비치환된 헤테로시클릴의 각각의 설명에서, 헤테로시클릴기는, 치환되는 경우, 포화된 탄소 원자상에 치환되는 경우에는 할로, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^\circ$, $-S(O)R^\circ$, $-SO_2R^\circ$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)_2$, $-NR^+CO_2R^\circ$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-NR^+SO_2R^\circ$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-P(O)(R^*)_2$, $-P(O)(OR^*)_2$, $-O-P(O)-OR^*$, $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$, $=O$, $=S$, $=C(R^*)_2$, $=N-N(R^+)_2$, $=N-OR^*$, $=N-NHC(O)R^*$, $=N-NHCO_2R^*$, $=N-NHSO_2R^\circ$, 또는 $=N-R^*$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고, 치환가능한 질소 원자상에 치환되는 경우에는 $-R^*$, $-N(R^*)_2$, $-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)CH_2C(O)R^*$, $-SO_2R^*$, $-SO_2N(R^*)_2$, $-C(=S)N(R^*)_2$, $-C(=NH)-N(R^*)_2$, 또는 $-NR^*SO_2R^*$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

치환되거나 비치환된 알킬 또는 시클로알킬기의 각각의 설명에서, 알킬 또는 시클로알킬기는, 치환되는 경우, 포화된 탄소 원자상에 할로, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^\circ$, $-S(O)R^\circ$, $-SO_2R^\circ$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)_2$, $-NR^+CO_2R^\circ$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-NR^+SO_2R^\circ$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-P(O)(R^*)_2$, $-P(O)(OR^*)_2$, $-O-P(O)-OR^*$, $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$, $=O$, $=S$, $=C(R^*)_2$, $=N-N(R^+)_2$, $=N-OR^*$, $=N-NHC(O)R^*$, $=N-NHCO_2R^\circ$, $=N-NHSO_2R^\circ$, 또는 $=N-R^*$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

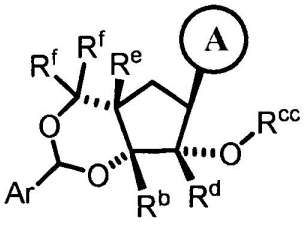
각각의 경우 R°은 독립적으로 C_{1-12}알킬 또는 C_{6-14}아릴 기이고;

각각의 경우 R^+는 독립적으로 수소, C_{1-12}알킬, C_{6-14}아릴, N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 14원의 헤테로아릴, 또는 N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 3원 내지 10원의 헤테로시클릴 기이거나, 동일한 질소 원자 상의 2개의 R^+는 질소 원자와 함께 취해져, 상기 질소 원자 이외에도 N, O, 또는 S로부터 선택된 0개 내지 2개의 고리 헤테로원자를 지닌 5원 내지 8원의 방향족 또는 비-방향족 고리를 형성하고;

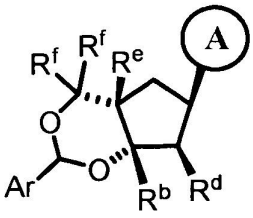
각각의 경우 R^*는 독립적으로 수소, C_{1-12}알킬, C_{6-14}아릴, N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 14원의 헤테로아릴, 또는 N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 3원 내지 10원의 헤테로시클릴 기이다.

청구항 17

제 16항에 있어서, 하기 화학식 (XIa) 또는 (XIIa)의 화합물:



(*XIa*)



(*XIIa*)

상기 식에서, Ar은 치환되거나 비치환된 C_{6-14}아릴기이고,

R^b, R^d, R^e, R^f, R^{cc} 및 A는 제 16항에 정의된 바와 같고;

치환되거나 비치환된 아릴의 각각의 설명에서, 아릴기는 치환되는 경우 불포화 탄소 원자상에 할로, $-NO_2$, -CN, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^\circ$, $-S(O)R^\circ$, $-SO_2R^\circ$, $SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)_2$, $-NR^+CO_2R^\circ$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-NR^+SO_2R^\circ$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-P(O)(R^*)_2$, $-P(O)(OR^*)_2$, $-O-P(O)-OR^*$ 또는 $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

각각의 경우 R°는 독립적으로 C_{1-12}알킬 또는 C_{6-14}아릴기이고;

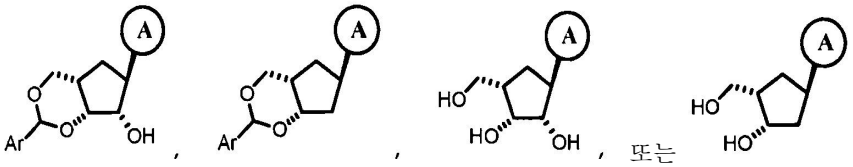
각각의 경우 R^+는 독립적으로 수소, C_{1-12}알킬, C_{6-14}아릴, N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 14원의 헤테로아릴, 또는 N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 3원 내지 10원의 헤테로시클릴 기이거나, 동일한 질소 원자 상의 2개의 R^+는 질소 원자와 함께 취해져, 상기 질소 원자 이외에도 N, O, 또는 S로부터 선택된 0개 내지 2개의 고리 헤테로원자를 지닌 5원 내지 8원의 방향족 또는 비-방향족 고리를 형성하고;

각각의 경우 R^*는 독립적으로 수소, C_{1-12}알킬, C_{6-14}아릴, N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 14원의 헤테로아릴, 또는 N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 3원 내지 10원의 헤테로시클릴 기이다.

청구항 18

제 16항에 있어서, 하기로 구성된 군으로부터 선택된 화합물:

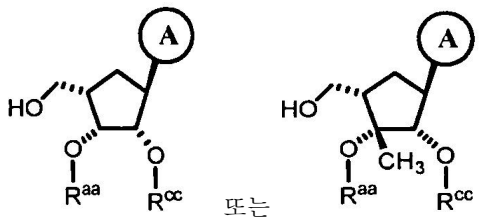
(a)



, , , 또는

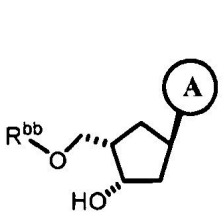
(상기 식에서, Ar은 치환되거나 비치환된 C_{6-14}아릴기이다);

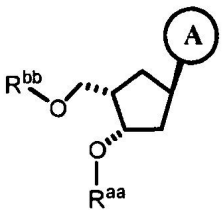
(b)

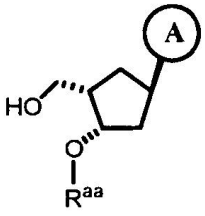


(상기 식에서, R^{aa} 및 R^{cc}는 각각 독립적으로 히드록실 보호기이거나, R^{aa} 및 R^{cc}는 함께 시클릭 디올 보호기를 형성한다); 및

(c)



,


,


또는

(상기 식에서, R^{aa} 및 R^{bb}는 각각 독립적으로 히드록실 보호기이다)

상기 식에서, 치환되거나 비치환된 아릴의 각각의 설명에서, 아릴기는 치환되는 경우 불포화 탄소 원자상에 할로, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^\circ$, $-S(O)R^\circ$, $-SO_2R^\circ$, $SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)_2$, $-NR^+CO_2R^\circ$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-NR^+SO_2R^\circ$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-P(O)(R^*)_2$, $-P(O)(OR^*)_2$, $-O-P(O)-OR^*$ 또는 $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

각각의 경우 R°는 독립적으로 C_{1-12}알킬 또는 C_{6-14}아릴기이고;

각각의 경우 R^+는 독립적으로 수소, C_{1-12}알킬, C_{6-14}아릴, N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 14원의 헤테로아릴, 또는 N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 3원 내지 10원의 헤테로시클릴 기이거나, 동일한 질소 원자 상의 2개의 R^+는 질소 원자와 함께 취해져, 상기 질소 원자 이외에도 N, O, 또는 S로부터 선택된 0개 내지 2개의 고리 헤테로원자를 지닌 5원 내지 8원의 방향족 또는 비-방향족 고리를 형성하고;

각각의 경우 R^*는 독립적으로 수소, C_{1-12}알킬, C_{6-14}아릴, N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 14원의 헤테로아릴, 또는 N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 3원 내지 10원의 헤테로시클릴 기이다.

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

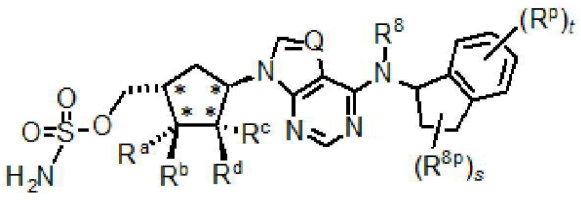
삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

제 8항에 있어서, 하기 화학식 (VIIIa)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



(VIIIa)

상기 식에서,

R^a는 -OH이고;

R^b 및 R^d는 각각 독립적으로 수소, 플루오로, 또는 C_{1-4}알킬이고;

R^c는 수소, 플루오로, 또는 $-OR^{5x}$이고;

R^8은 수소 또는 C_{1-4}알킬이고;

각각의 R^p는 독립적으로 플루오로, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ 또는 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$이거나, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ 또는 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$로 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 플루오로알킬이고;

각각의 R^{8p}는 독립적으로 플루오로, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ 또는 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$이거나, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ 또는 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$로 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 플루오로알킬이며, 단, R^{8p}는 고리 산소 원자에 인접한 위치에 존재하는 경우 $-OR^{5x}$ 또는 $-N(R^{4x})(R^{4y})$가 아니고, 또한 2개의 R^{8p}가 동일한 탄소 원자에 결합되어 있는 경우, 하나는 플루오로, $-CO_2R^{5x}$, $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, 및 $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ 또는 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$로 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 플루오로알킬의 군으로부터 선택되어야 하거나; 동일한 탄소 원자상의 2개의 R^{8p}는 함께 =O 또는 $=C(R^{5x})_2$를 형성하고;

R^{4x}는 수소, C_{1-4}알킬, C_{1-4}플루오로알킬, 또는 아릴 부분이 치환되거나 비치환될 수 있는 C_{6-10}아르(C_{1-4})알킬이고;

R^{4y}는 수소, C_{1-4}알킬, C_{1-4}플루오로알킬, 아릴 부분이 치환되거나 비치환될 수 있는 C_{6-10}아르(C_{1-4})알킬, 또는 치

환되거나 비치환된 5원 또는 6원의 아릴, N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 14원의 헤테로아릴, 또는 N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 3원 내지 10원의 헤테로시클릴 고리이거나;

R^{4x} 및 R^{4y}는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 취해져, 상기 질소 원자 이외에도 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 지닌 치환되거나 비치환된 4원 내지 8원의 헤테로시클릴 고리를 형성하고;

각각의 R^{5x}는 독립적으로 수소, C_{1-4}알킬, C_{1-4}플루오로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 C_{6-10}아릴 또는 C_{6-10}아르(C_{1-4})알킬이고;

s는 0, 1, 또는 2이고;

t는 0, 1, 또는 2이고;

여기서,

치환되거나 비치환된 아릴의 각각의 설명에서, 아릴기는, 치환되는 경우, 불포화된 탄소 원자 상에 할로, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^\circ$, $-S(O)R^\circ$, $-SO_2R^\circ$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)_2$, $-NR^+CO_2R^\circ$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-NR^+SO_2R^\circ$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-P(O)(R^*)_2$, $-P(O)(OR^*)_2$, $-O-P(O)-OR^*$, 또는 $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

치환되거나 비치환된 헤테로아릴의 각각의 설명에서, 헤테로아릴기는, 치환되는 경우, 불포화된 탄소 원자상에 치환되는 경우에는 할로, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^\circ$, $-S(O)R^\circ$, $-SO_2R^\circ$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)_2$, $-NR^+CO_2R^\circ$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-NR^+SO_2R^\circ$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-P(O)(R^*)_2$, $-P(O)(OR^*)_2$, $-O-P(O)-OR^*$, 또는 $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고, 치환가능한 질소 원자상에 치환되는 경우에는 $-R^*$, $-N(R^*)_2$, $-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)CH_2C(O)R^*$, $-SO_2R^*$, $-SO_2N(R^*)_2$, $-C(=S)N(R^*)_2$, $-C(=NH)-N(R^*)_2$, 또는 $-NR^*SO_2R^*$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

치환되거나 비치환된 헤테로시클릴의 각각의 설명에서, 헤테로시클릴기는, 치환되는 경우, 포화된 탄소 원자상에 치환되는 경우에는 할로, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^\circ$, $-S(O)R^\circ$, $-SO_2R^\circ$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)_2$, $-NR^+CO_2R^\circ$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-NR^+SO_2R^\circ$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-P(O)(R^*)_2$, $-P(O)(OR^*)_2$, $-O-P(O)-OR^*$, $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$, $=O$, $=S$, $=C(R^*)_2$, $=N-N(R^+)_2$, $=N-OR^*$, $=N-NHC(O)R^*$, $=N-NHCO_2R^*$, $=N-NHSO_2R^\circ$, 또는 $=N-R^*$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고, 치환가능한 질소 원자상에 치환되는 경우에는 $-R^*$, $-N(R^*)_2$, $-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)CH_2C(O)R^*$, $-SO_2R^*$, $-SO_2N(R^*)_2$, $-C(=S)N(R^*)_2$, $-C(=NH)-N(R^*)_2$, 또는 $-NR^*SO_2R^*$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

치환되거나 비치환된 알킬 또는 시클로알킬기의 각각의 설명에서, 알킬 또는 시클로알킬기는, 치환되는 경우, 포화된 탄소 원자상에 할로, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^\circ$, $-S(O)R^\circ$, $-SO_2R^\circ$,

$-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)_2$, $-NR^+CO_2R^\circ$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-NR^+SO_2R^\circ$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-P(O)(R^*)_2$, $-P(O)(OR^*)_2$, $-O-P(O)-OR^*$, $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$, =O, =S, $=C(R^*)_2$, $=N-N(R^+)_2$, $=N-OR^*$, $=N-NHC(O)R^*$, $=N-NHCO_2R^\circ$, $=N-NHSO_2R^\circ$, 또는 $=N-R^*$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

각각의 경우 R°은 독립적으로 C_{1-12}알킬 또는 C_{6-14}아릴 기이고;

각각의 경우 R^+는 독립적으로 수소, C_{1-12}알킬, C_{6-14}아릴, N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 14원의 헤테로아릴, 또는 N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 3원 내지 10원의 헤테로시클릴 기이거나, 동일한 질소 원자 상의 2개의 R^+는 질소 원자와 함께 취해져, 상기 질소 원자 이외에도 N, O, 또는 S로부터 선택된 0개 내지 2개의 고리 헤테로원자를 지닌 5원 내지 8원의 방향족 또는 비-방향족 고리를 형성하고;

각각의 경우 R^*는 독립적으로 수소, C_{1-12}알킬, C_{6-14}아릴, N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 14원의 헤테로아릴, 또는 N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 3원 내지 10원의 헤테로시클릴 기이다.

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 다양한 장애, 특히 암을 포함하는 세포 증식 장애 및 염증성 장애를 치료하기 위한 화합물, 조성물 및 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 E1형 활성화 효소의 활성을 억제하는 화합물을 제공한다.

배 경 기 술

[0002] 유비퀴틴 유사 분자(ubiquitin-like molecule) (ubl)에 의한 단백질의 번역후 수식(post-translational modification)은 세포 분열, 세포 신호전달 및 면역 반응을 포함하는 다수의 생물학적 작용을 제어하는 데에 있어서 핵심적인 역할을 하는 중요한 세포내 조절 작용이다. ubl은 ubl의 C-말단 글리신과의 이소펩티드 결합을 통해 표적 단백질상의 리신에 공유 결합되는 작은 단백질이다. 유비퀴틴 유사 분자는 표적 단백질의 분자 표면을 변경시켜서, 표적의 단백질-단백질 상호작용, 효소 활성, 안정성 및 세포내 국재화(cellular localization)

와 같은 특성에 영향을 미칠 수 있다.

[0003] 유비퀴틴 및 다른 ubl은 ubl의 C-말단 글리신과의 아실-아데닐레이트 중간체의 형성을 촉매하는 특이적 E1 효소에 의해 활성화된다. 그 후, 활성화된 ubl 분자는 티오에스테르 결합 중간체의 형성을 통해 E1 효소내의 촉매 시스테인 잔기에 전달된다. E1-ubl 중간체 및 E2가 회합하여, ubl이 E2의 활성 부위 시스테인에 전달되는 티오에스테르 교환을 일으킨다. 그 후, ubl은 직접적으로 또는 E3 리가아제와 함께 표적 단백질 중의 리신 측쇄의 아미노기와 이소펩티드 결합을 형성하여 표적 단백질에 컨쥬게이션된다.

[0004] ubl 수식의 생물학적 결과는 해당 표적에 좌우된다. 유비퀴틴은 ubl중에서 가장 잘 특성된 것이고, 유비퀴틴화에 의한 수식의 결과는 26S 프로테오솜에 의한 폴리유비퀴틴화된(poly-ubiquitinated) 단백질의 분해이다. 유비퀴틴은 이의 특이적 E1 활성화 효소인 Uba1 (유비퀴틴 활성화 효소, UAE), E2 패밀리로부터의 컨쥬게이팅 효소 및 E3의 RING 또는 HECT 부류로부터의 유비퀴틴 리가아제를 포함하는 효소 케스케이드(cascade)를 통해 이의 표적 단백질에 컨쥬게이션된다 (참조: Huang et al, Oncogene.23:1958-71 (2004)). 표적 특이성은 E2 및 E3 단백질의 특정 조합에 의해 제어되는데, 40을 초과하는 E2 및 100을 초과하는 E3이 현재 알려져 있다. 유비퀴틴 이외에, 적어도 10개의 유비퀴틴 유사 단백질이 존재하는데, 이들 각각은 특이적 E1 활성화 효소에 의해 활성화되고, 유사하지만 구별되는 다운스트림 컨쥬게이션 경로를 통해 프로세싱되는 것으로 믿어진다. E1 활성화 효소가 확인된 그 밖의 ubl로는 Nedd8 (APPBP1-Uba3), ISG15 (UBE1L) 및 SUMO 패밀리 (Aos1-Uba2)가 있다.

[0005] ubl Nedd8은 이종이량체인 Nedd8-활성화 효소 (APPBP1-Uba3) (NAE)에 의해 활성화되고, 하나의 E2 (Ubc12)에 전달되어, 궁극적으로 큘린(cullin) 단백질에 리게이션된다. 네딜레이션(neddylation)의 기능은 유비퀴틴화에 관여하는 큘린-기초(cullin-based) 유비퀴틴 리가아제의 활성화 및 이에 따른 p27 및 I-κB를 포함하는 다수의 세포 주기 및 세포 신호전달 단백질의 턴오버(turnover)이다 (참조: Pan et al., Oncogene. 23:1985-97, (2004)). ubl SUMO는 이종이량체인 sumo 활성화 효소 (Aos1-Uba2) (SAE)에 의해 활성화되고, 하나의 E2 (Ubc9)에 전달된 다음, 다수의 E3 리가아제와 배위하여, 궁극적으로 표적 단백질의 수모일레이션(sumoylation)을 일으킨다. SUMO 수식은 표적 단백질의 세포내 국재화에 영향을 미칠 수 있고, SUMO 패밀리 구성원에 의해 수식된 단백질은 핵 수송, 신호 전달 및 스트레스 반응에 관여한다 (참조: Seeler and Dejean, Nat Rev Mol Cell Biol. 4:690-9, (2003)). 수모일레이션의 기능은 전사 조절에 관여하는 세포 신호전달 경로 (예를 들어, 시토카인, WNT, 성장 인자 및 스테로이드 호르몬 신호전달)의 활성화 뿐만 아니라 게놈 완전성(genomic integrity)의 제어에 관여하는 경로 (예를 들어, DNA 복제, DNA 손상에 대한 반응, 재조합 및 복구)를 포함한다 (참조: Muller et al, Oncogene. 23:1998-2006, (2004)). 생물학적 기능이 아직 연구 중에 있는 다른 ubl (예를 들어, ISG15, FAT10, Apg12p)이 존재한다.

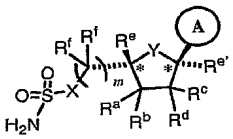
[0006] E1 활성화 효소 활성을 통해 조절되는 중요한 특정 경로는 유비퀴틴-프로테아솜 경로 (UPP)이다. 상기 논의된 바와 같이, UAE 및 NAE 효소는 유비퀴틴 케스케이드의 2가지 상이한 단계에서 UPP를 조절한다. UAE는 케스케이드의 첫 번째 단계에서 유비퀴틴을 활성화시키며, NAE는 Nedd8의 활성화를 통해 큘린-기초 리가아제의 활성화를 초래하는데, 이러한 큘린-기초 리가아제는 유비퀴틴을 특정 표적 단백질에 최종 전달하기 위해 필요한 것이다. 기능적 UPP 경로가 정상적인 세포 유지를 위해 필요하다. UPP는 종양 세포를 포함하는 질병 상태에서 모두 중요한 인자인 전사, 세포 주기 진행 및 아폽토시스에 관여하는 다수의 핵심적인 조절 단백질의 턴오버에서 중추적인 역할을 한다 (참조: King et al., Science 274: 1652-1659 (1996); Vorhees et al, Clin. Cancer Res., 9: 6316-6325 (2003); 및 Adams et al, Nat. Rev. Cancer, 4: 349-360 (2004)). 증식성 세포는 UPP의 억제에 대해 특히 민감하다 (참조: Drexler, Proc. Natl. Acad. Sci, USA 94: 855-860 (1977)). 종양발생에서 UPP 경로의 역할은 잠재적인 항암 요법으로서 프로테아솜 억제를 연구하게 하였다. 예를 들어, VELCADE®(보르테조밉(bortezomib))에 의한 26S 프로테아솜의 억제에 의해 UPP 경로를 조절하는 것은 특정 암에서 유효한 치료법인 것으로 입증되었고, 재발성 및 불응성 다발 골수종의 치료를 위해 승인되어 있다. NAE 및 UAE 활성의 다운스트림에 있는 큘린-기초 유비퀴틴 리가아제에 의해 수준이 제어되는 단백질의 예로는 CDK 억제제인 $p27^{Kip1}$ 및 NFκB의 억제제인 IκB가 있다 (참조: Podust et al, Proc. Natl. Acad. Sci, 97: 4579-4584, (2000), 및 Read et al, Mol. Cell Biol, 20: 2326-2333, (2000)). p27의 분해의 억제는 세포 주기의 G1기 및 S기를 통해 세포가 진행하는 것을 차단할 것으로 예상된다. IκB의 분해가 간섭되면 NF-κB의 핵 국재화, 악성 표현형과 관련된 다양한 NF-κB 의존성 유전자의 전사 및 표준 세포독성 요법에 대한 내성을 방지할 수 있다. 추가로, NF-κB는 다수의 향염증성(pro-inflammatory) 매개물질의 발현에서 핵심적인 역할을 하는데, 이는 염증 질병에서 이러한 억제제의 역할을 암시한다. 또한, UPP의 억제는 추가의 치료제를 위한 유용한 표적으로서 관련되어 왔는데, 해당 질병의 예로는 류마티스성 관절염, 천식, 다발 경화증, 건선 및 재관류 손상을 포함하는 염증성 장애; 파킨

손병, 알츠하이머병, 트리플렛 반복 장애(triplet repeat disorder)를 포함하는 신경퇴행성 장애; 신경병증성 동통; 허혈 장애, 예를 들어 뇌졸중, 경색, 신장 장애; 및 악액질(cachexia)이 있다 (참조: Elliott and Ross, Am J Clin Pathol. 116:637-46 (2001); Elliott et al, J Mol Med. 81:235-45 (2003); Tarlac and Storey, J. Neurosci. Res.74: 406-416 (2003); Mori et al., Neuropath. Appl. Neurobiol., 31: 53-61 (2005); Manning, Curr Pain Headache Rep. 8: 192-8 (2004); Dawson and Dawson, Science 302: 819-822 (2003); Kukan, J Physiol Pharmacol. 55: 3-15 (2004); Wojcik and DiNapoli, Stroke. 35:1506-18 (2004); Lazarus et al, Am J Physiol. 27:E332-41 (1999)).

[0007] E1 활성화 효소를 표적화하는 것은 세포 분열 및 세포 신호전달의 완전성을 유지하기 위해 중요한 다양한 생화학적 경로를 간섭하는 유일한 기회를 제공한다. E1 활성화 효소는 ubl 컨쥬게이션 경로의 첫 번째 단계에서 기능하는데, 이에 따라 E1 활성화 효소를 억제하면 ubl 수식의 다운스트림 생물학적 결과가 특이적으로 조절된다. 이와 같이, 이러한 활성화 효소의 억제 및 이에 따른 ubl-컨쥬게이션의 다운스트림 효과의 억제는 세포 분열, 세포 신호전달, 및 질병 메커니즘을 위해 중요한 세포 생리학의 다수의 일면의 완전성을 간섭하는 방법을 나타낸다. 따라서, 다양한 세포 기능의 조절물질로서의 UAE, NAE 및 SAE와 같은 E1 효소는 질병 및 장애의 신규한 치료 방법을 확인하기 위한 잠재적으로 중요한 치료 표적이다.

발명의 상세한 설명

[0008] 본 발명은 E1 활성화 효소, 특히 NAE의 효과적인 억제제인 화합물을 제공한다. 본 발명의 화합물은 시험관내 및 생체내에서 E1 활성을 억제하기 위해 유용하며, 세포 증식 장애, 특히 암, 및 E1 활성과 관련된 다른 장애를 치료하기 위해 유용하다. 본 발명의 화합물은 하기 화학식 (I)으로 표현되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

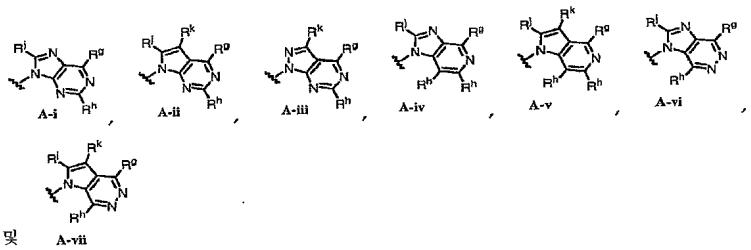
[0009] 

(I)

[0010] 상기 식에서,

[0011] 별표로 표시된 위치에 도시된 입체화학적 배치는 상대 입체화학을 나타내고;

[0012] 고리 A는 하기 화학식으로 구성된 군으로부터 선택되며:

[0013] 

A-i, A-ii, A-iii, A-iv, A-v, A-vi, 및 A-vii ;

[0014] 고리 A 중의 하나의 고리 질소 원자는 산화되거나 산화되지 않고;

[0015] X는 $-C(R^{f1})_2$, $-N(R^{f2})-$, 또는 -O- 이고;

[0016] Y는 -O, -S-, 또는 $-C(R^{m})(R^{n})-$ 이고;

[0017] R^a는 수소, 플루오로, -CN, $-N_3$, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-NR^4C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-OC(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, 또는 $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ 또는 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 지방족 또는 C_{1-4} 플루오로지방족으로 구성된 군으로부터 선택되거나; R^a 및 R^b는 함께 =O를 형성하거나; R^a 및 R^c는 함께 결합을 형성하고;

[0018] R^b는 수소, 플루오로, C_{1-4} 지방족, 및 C_{1-4} 플루오로지방족으로 구성된 군으로부터 선택되거나; R^b 및 R^a는 함께

=O를 형성하거나; R^b는 R^d 및 개재(intervening) 탄소 원자와 함께 취해져 플루오로 또는 C_{1-4} 지방족으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환되는 융합된 시클로프로판 고리를 형성하거나; R^b는 R^e 및 개재 탄소 원자와 함께 취해져 플루오로 또는 C_{1-4} 지방족으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환되는 융합된 시클로프로판 고리를 형성하고;

[0019] R^c는 수소, 플루오로, -CN, $-N_3$, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-NR^4C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-OC(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, 또는 $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ 또는 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 지방족 또는 C_{1-4} 플루오로지방족으로 구성된 군으로부터 선택되거나; R^c 및 R^a는 함께 결합을 형성하거나; R^c 및 R^d는 함께 =O를 형성하고;

[0020] R^d는 수소, 플루오로, C_{1-4} 지방족, 및 C_{1-4} 플루오로지방족으로 구성된 군으로부터 선택되거나; R^d 및 R^c는 함께 =O를 형성하거나; R^d는 R^b 및 개재 탄소 원자와 함께 취해져 플루오로 또는 C_{1-4} 지방족으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환되는 융합된 시클로프로판 고리를 형성하거나; R^d는 $R^{e'}$ 및 개재 탄소 원자와 함께 취해져 플루오로 또는 C_{1-4} 지방족으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환되는 융합된 시클로프로판 고리를 형성하고;

[0021] R^e는 수소, 또는 C_{1-4} 지방족이거나; R^e는 하나의 R^f 및 개재 탄소 원자와 함께 취해져 플루오로 또는 C_{1-4} 지방족으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환되는 3원 내지 6원 스피로시클릭 고리를 형성하거나; R^e는 R^m 및 개재 탄소 원자와 함께 취해져 플루오로 또는 C_{1-4} 지방족으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환되는 융합된 시클로프로판 고리를 형성하거나; R^e는 R^b 및 개재 탄소 원자와 함께 취해져 플루오로 또는 C_{1-4} 지방족으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환되는 융합된 시클로프로판 고리를 형성하고;

[0022] $R^{e'}$는 수소 또는 C_{1-4} 지방족이거나; $R^{e'}$는 R^m 및 개재 탄소 원자와 함께 취해져 플루오로 또는 C_{1-4} 지방족으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환되는 융합된 시클로프로판 고리를 형성하거나; $R^{e'}$는 R^d 및 개재 탄소 원자와 함께 취해져 플루오로 또는 C_{1-4} 지방족으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환되는 융합된 시클로프로판 고리를 형성하고;

[0023] 각각의 R^f는 독립적으로 수소, 플루오로, C_{1-4} 지방족, 또는 C_{1-4} 플루오로지방족이며, 단, X가 -O- 또는 -NH- 인 경우, R^f는 플루오로가 아니거나; 2개의 R^f가 함께 취해져 =O를 형성하거나; 2개의 R^f가 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 취해져 3원 내지 6원 카르보시클릭 고리를 형성하거나; 하나의 R^f가 R^e 및 개재 탄소 원자와 함께 취해져 플루오로 또는 C_{1-4} 지방족으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환되는 3원 내지 6원 스피로시클릭 고리를 형성하거나; 하나의 R^f가 인접한 R^{f1} 및 개재 탄소 원자와 함께 취해져 플루오로 또는 C_{1-4} 지방족으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환되는 시클로프로필 고리를 형성하거나; 하나의 R^f 및 하나의 R^{f1}이 함께 이중 결합을 형성하고;

[0024] 각각의 R^{f1}은 독립적으로 수소 또는 플루오로이거나; 하나의 R^{f1}이 인접 R^f 및 개재 탄소 원자와 함께 취해져 플루오로 또는 C_{1-4} 지방족으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환되는 시클로프로필 고리를 형성하거나; 하나의 R^{f1} 및 하나의 R^f가 함께 이중 결합을 형성하고;

[0025] R^{f2}는 수소, C_{1-4} 지방족, 및 C_{1-4} 플루오로지방족이고;

[0026] R^g는 수소, 할로, $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-N(R^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, $-C(R^6)=N-OR^5$, 또는 치환되거나 비치환된 지방족, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고;

[0027] 각각의 R^h는 독립적으로 수소, 할로, -CN-, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-SR^6$, 또는 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 지방족기이고;

[0028] R^j는 수소, $-OR^5$, $-SR^6$, $-N(R^4)_2$, 또는 치환되거나 비치환된 지방족, 아릴 또는 헤테로아릴 기이고;

[0029] R^k는 수소, 할로, $-OR^5$, $-SR^6$, $-N(R^4)_2$, 또는 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 지방족기이고;

[0030] R^m은 수소, 플루오로, $-N(R^4)_2$, 또는 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 지방족기이거나; R^m 및 R^n은 함께 =O 또는 $=C(R^5)_2$를 형성하거나; R^m 및 R^e는 개재 탄소 원자와 함께 취해져 플루오로 또는 C_{1-4} 지방족으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환되는 융합된 시클로프로판 고리를 형성하거나; R^m 및 $R^{e'}$는 개재 탄소 원자와 함께 취해져 플루오로 또는 C_{1-4} 지방족으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환되는 융합된 시클로프로판 고리를 형성하고;

[0031] R^n은 수소, 플루오로, 또는 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 지방족기이거나; R^m 및 R^n은 함께 =O 또는 $=C(R^5)_2$를 형성하고;

[0032] 각각의 R^4는 독립적으로 수소, 또는 치환되거나 비치환된 지방족, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기이거나; 동일한 질소 원자상의 2개의 R^4는 질소 원자와 함께 취해져 질소 원자 이외에 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 지닌 치환되거나 비치환된 4원 내지 8원 헤테로시클릴 고리를 형성하고;

[0033] R^{4x}는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 플루오로알킬, 또는 아릴 부분이 치환되거나 비치환될 수 있는 C_{6-10} 아르(C_{1-4})알킬이고;

[0034] R^{4y}는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 플루오로알킬, 아릴 부분이 치환되거나 비치환될 수 있는 C_{6-10} 아르(C_{1-4})알킬, 또는 치환되거나 비치환된 5원 또는 6원 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 고리이거나;

[0035] R^{4x} 및 R^{4y}는 이들의 결합되어 있는 질소 원자와 함께 취해져, 질소 원자 이외에 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 지닌 치환되거나 비치환된 4원 내지 8원 헤테로시클릴 고리를 형성하고;

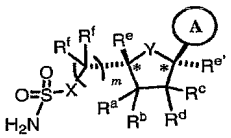
[0036] 각각의 R^5는 독립적으로 수소, 또는 치환되거나 비치환된 지방족, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기이고;

[0037] 각각의 R^{5x}는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 플루오로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 C_{6-10} 아릴 또는 C_{6-10} 아르(C_{1-4})알킬이고;

[0038] 각각의 R^6는 독립적으로 치환되거나 비치환된 지방족, 아릴 또는 헤테로아릴 기이고;

[0039] m은 0, 1, 2 또는 3이며, 단, m이 0인 경우 Y는 $-C(R^m)(R^n)-$ 이다.

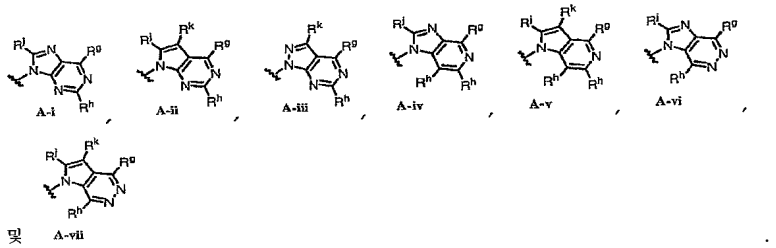
[0040] 일부 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식 (I-A)로 표현되는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

[0041]  (I-A)

[0042] 상기 식에서,

[0043] 별표로 표시된 위치에 도시된 입체화학적 배치는 상대 입체화학을 나타내고;

[0044] 고리 A는 하기 화학식으로 구성된 군으로부터 선택되며:

[0045]  및 ;

[0046] 고리 A 중의 하나의 고리 질소 원자는 산화되거나 산화되지 않고;

[0047] X는 $-CH_2-$, $-CHF-$, $-CF_2-$, $-NH-$, 또는 $-O-$ 이고;

[0048] Y는 $-O-$, $-S-$, 또는 $-C(R^m)(R^n)-$ 이고;

[0049] R^a는 수소, 플루오로, $-CN$, $-N_3$, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-NR^4C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-OC(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, 또는 $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ 또는 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 지방족 또는 C_{1-4} 플루오로지방족으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0050] R^b는 수소, 플루오로, C_{1-4} 지방족, 및 C_{1-4} 플루오로지방족으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0051] R^c는 수소, 플루오로, $-CN$, $-N_3$, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-NR^4C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-OC(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, 또는 $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ 또는 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 지방족 또는 C_{1-4} 플루오로지방족으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0052] R^d는 수소, 플루오로, C_{1-4} 지방족, 및 C_{1-4} 플루오로지방족으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0053] R^e는 수소, 또는 C_{1-4} 지방족이거나; R^e는 하나의 R^f 및 개재 탄소 원자와 함께 취해져 3원 내지 6원 스피로시클릭 고리를 형성하고;

[0054] $R^{e'}$는 수소, 또는 C_{1-4} 지방족이고;

[0055] 각각의 R^f는 독립적으로 수소, 플루오로, C_{1-4} 지방족 또는 C_{1-4} 플루오로지방족이며, 단, X가 $-O-$ 또는 $-NH-$ 인 경우, R^f는 플루오로가 아니거나; 2개의 R^f가 함께 취해져 =O를 형성하거나; 2개의 R^f가 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 취해져 3원 내지 6원 카르보시클릭 고리를 형성하거나; 하나의 R^f가 R^e 및 개재 탄소 원자와 함께 취해져 3원 내지 6원 스피로시클릭 고리를 형성하고;

[0056] R^g는 수소, 할로, $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$,

$-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-N(R^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, $-C(R^6)=N-OR^5$, 또는 치환되거나 비치환된 지방족, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고;

[0057] 각각의 R^h는 독립적으로 수소, 할로, -CN-, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-SR^6$, 또는 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 지방족기이고;

[0058] R^j는 수소, $-OR^5$, $-SR^6$, $-N(R^4)_2$, 또는 치환되거나 비치환된 지방족, 아릴 또는 헤테로아릴 기이고;

[0059] R^k는 수소, 할로, $-OR^5$, $-SR^6$, $-N(R^4)_2$, 또는 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 지방족기이고;

[0060] R^m은 수소, 플루오로, $-N(R^4)_2$, 또는 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 지방족기이고;

[0061] R^n은 수소, 플루오로, 또는 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 지방족기이거나;

[0062] R^m 및 R^n은 함께 =O 또는 $=C(R^5)_2$를 형성하고;

[0063] 각각의 R^4는 독립적으로 수소, 또는 치환되거나 비치환된 지방족, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기이거나; 동일한 질소 원자상의 2개의 R^4는 질소 원자와 함께 취해져 질소 원자 이외에 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 지닌 치환되거나 비치환된 4원 내지 8원 헤테로시클릴 고리를 형성하고;

[0064] R^{4x}는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 플루오로알킬, 또는 아릴 부분이 치환되거나 비치환될 수 있는 C_{6-10} 아르(C_{1-4})알킬이고;

[0065] R^{4y}는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 플루오로알킬, 아릴 부분이 치환되거나 비치환될 수 있는 C_{6-10} 아르(C_{1-4})알킬, 또는 치환되거나 비치환된 5원 또는 6원 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 고리이거나;

[0066] R^{4x} 및 R^{4y}는 이들의 결합되어 있는 질소 원자와 함께 취해져, 질소 원자 이외에 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 지닌 치환되거나 비치환된 4원 내지 8원 헤테로시클릴 고리를 형성하고;

[0067] 각각의 R^5는 독립적으로 수소, 또는 치환되거나 비치환된 지방족, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기이고;

[0068] 각각의 R^{5x}는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 플루오로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 C_{6-10} 아릴 또는 C_{6-10} 아르(C_{1-4})알킬이고;

[0069] 각각의 R^6는 독립적으로 치환되거나 비치환된 지방족, 아릴 또는 헤테로아릴 기이고;

[0070] m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0071] 본 발명의 화합물은 상기 개괄적으로 기재된 화합물을 포함하며, 본원의 상세한 설명 및 실시예에 의해 추가로 한정되고 예시된다.

[0072] 본원에 사용된 용어 ""E1," "E1 효소," 또는 "E1 활성화 효소"는 표적 분자로의 유비퀴틴 또는 유비퀴틴 유사물질(ubiquitin-like) (집합적으로 "ubl") 컨쥬게이션을 활성화시키거나 촉진시키는 데에 관여하는 관련 ATP 의존성 활성화 효소 패밀리 중 어느 하나를 의미한다. E1 활성화 효소는 아데닐화/티오에스테르 중간체 형성을 통해 작용하여 트랜스티올레이션(transthiolation) 반응을 통해 적절한 ubl를 각각의 E2 컨쥬게이팅 효소에 전달한다. 생성된 활성화된 ubl-E2는 표적 단백질로의 ubl의 궁극적인 컨쥬게이션을 촉진시킨다. 세포 신호전달, 세포 주기 및 단백질 턴오버에서 역할을 하는 다양한 세포 단백질이 E1 활성화 효소 (예를 들어, NAE, UAE, SAE)를 통해 조절되는 ubl 컨쥬게이션을 위한 기질이다. 달리 명시되지 않는 한, "E1 효소"라는 용어는 임의의

E1 활성화 효소 단백질을 의미하는 것으로 의도되며, 이의 예로는 비제한적으로 neddβ 활성화 효소 (NAE (APPBP1/Uba3)), 유비퀴틴 활성화 효소 (UAE (Uba1)), sumo 활성화 효소 (SAE (Aos1/Uba2)), 또는 ISG15 활성화 효소 (Ube1L), 바람직하게는 인간 NAE, SAE 또는 UAE, 더욱 바람직하게는 NAE가 있다.

[0073] "E1 효소 억제제" 또는 "E1 효소의 억제제"라는 용어는 E1 효소와 상호작용하여 이의 효소 활성을 억제할 수 있는 본원에 정의된 구조를 지닌 화합물을 의미하기 위해 사용된다. E1 효소 활성을 억제한다는 것은 기질 펩티드 또는 단백질로의 유비퀴틴 유사물질 (ubl) 컨쥬게이션 (예를 들어, 유비퀴틴화, 네딜레이션(neddylation), 수모일레이션(sumoylation))을 활성화시키는 E1 효소의 능력을 감소시키는 것을 의미한다. 다양한 구체예에서, 이러한 E1 효소 활성의 감소는 약 50% 이상, 약 75% 이상, 약 90% 이상, 약 95% 이상 또는 약 99% 이상이다. 다양한 구체예에서, E1 효소 활성을 감소시키는 데에 필요한 E1 효소 억제제의 농도는 약 1 μM 미만, 약 500 nM 미만, 약 100 nM 미만, 약 50 nM 미만, 또는 약 10 nM 미만이다.

[0074] 일부 구체예에서, 이러한 억제는 선택적인데, 즉, E1 효소 억제제는 또 다른 관련없는 생물학적 효과를 생성시키는 데에 필요한 억제제의 농도 보다 낮은 농도에서 기질 펩티드 또는 단백질로의 ubl 컨쥬게이션을 촉진시키는 하나 이상의 E1 효소 (예를 들어, NAE, UAE, 또는 SAE)의 능력을 감소시킨다. 이러한 일부 구체예에서, E1 효소 억제제는 하나의 E1 효소의 활성을, 상이한 E1 효소의 효소 활성을 감소시키는 데에 필요한 억제제의 농도 보다 낮은 농도에서 감소시킨다. 다른 구체예에서, E1 효소 억제제는 또 다른 E1 효소의 효소 활성을 또한 감소시키는데, 이러한 효소는 바람직하게는 암에 관여하는 경로의 조절과 관련된 효소 (예를 들어, NAE 및 UAE)이다.

[0075] "약"이라는 용어는 본원에서 대략, 부근, 대강 또는 근사를 의미하기 위해 사용된다. "약"이란 용어가 수치 범위와 함께 사용되는 경우, 이는 제시된 수치의 아래위로 한계를 확장함으로써 그러한 범위를 변경시킨다. 일반적으로, "약"이라는 용어는 본원에서 수치를 지정된 값의 아래위로 10%의 변화율 만큼 변경시키기 위해 사용된다.

[0076] 본원에 사용된 용어 "지방족"은 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하지만 방향족은 아닌, 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 C_1-C_{12} 탄화수소이다. 예를 들어, 적합한 지방족기로는 치환되거나 비치환된 선형, 분지형 또는 시클릭 알킬, 알케닐, 알키닐 기 및 이들의 하이브리드, 예를 들어 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, (시클로알케닐)알킬 또는 (시클로알킬)알케닐이 있다. 다양한 구체예에서, 지방족기는 1개 내지 10개, 1개 내지 8개, 1개 내지 6개, 1개 내지 4개, 또는 1개, 2개 또는 3개의 탄소를 지닌다.

[0077] "알킬", "알케닐" 및 "알키닐"이라는 용어는 단독으로 사용되는 경우 또는 보다 큰 잔기의 일부로서 사용되는 경우 1개 내지 12개의 탄소 원자를 지닌 직쇄 및 분지쇄 지방족기를 의미한다. 본 발명의 목적상, "알킬"이란 용어는 지방족기를 분자의 나머지 부분에 결합시키는 탄소 원자가 포화 탄소 원자인 경우에 사용된다. 그러나, 알킬기는 다른 탄소 원자에서 불포화 부분을 포함할 수 있다. 따라서, 알킬기로는 비제한적으로 메틸, 에틸, 프로필, 알릴, 프로파길, 부틸, 펜틸, 및 헥실이 있다. "알콕시"라는 용어는 -O-알킬 라디칼을 의미한다.

[0078] 본 발명의 목적상, "알케닐"이란 용어는 지방족기를 분자의 나머지 부분에 결합시키는 탄소 원자가 탄소-탄소 이중 결합의 일부를 형성하는 경우에 사용된다. 알케닐기로는 비제한적으로 비닐, 1-프로페닐, 1-부테닐, 1-펜테닐, 및 1-헥세닐이 있다.

[0079] 본 발명의 목적상, "알키닐"이란 용어는 지방족기를 분자의 나머지 부분에 결합시키는 탄소 원자가 탄소-탄소 삼중 결합의 일부를 형성하는 경우에 사용된다. 알키닐기로는 비제한적으로 에티닐, 1-프로피닐, 1-부티닐, 1-펜티닐, 및 1-헥시닐이 있다.

[0080] "시클로지방족"이라는 용어는 단독으로 사용되는 경우 또는 보다 큰 잔기의 일부로서 사용되는 경우 3원 내지 약 14원을 지닌 포화 또는 부분 불포화 시클릭 지방족 고리 시스템을 의미하는데, 여기서 지방족 고리 시스템은 치환되거나 비치환된다. 일부 구체예에서, 시클로지방족은 3개 내지 8개 또는 3개 내지 6개의 고리 탄소 원자를 지닌 모노시클릭 탄화수소이다. 비제한적인 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 시클로헵틸, 시클로헵테닐, 시클로옥틸, 시클로옥테닐 및 시클로옥타디에닐이 있다. 일부 구체예에서, 시클로지방족은 6개 내지 12개, 6개 내지 10개, 또는 6개 내지 8개의 고리 탄소 원자를 지닌 다리결합되거나 융합된 비시클릭 탄화수소이며, 여기서 비시클릭 고리 시스템 중의 임의의 개별 고리는 3원 내지 8원을 지닌다.

[0081] 일부 구체예에서, 시클로지방족 고리상의 2개의 인접한 치환기는 개재 고리 원자와 함께 취해져, O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 0 내지 3개의 고리 헤테로원자를 지닌 치환되거나 비치환되는 융합된 5원 내지 6원

방향족 고리 또는 3원 내지 8원 비방향족 고리를 형성한다. 따라서, "시클로지방족"이란 용어는 하나 이상의 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴 고리에 융합된 지방족 고리를 포함한다. 비제한적인 예로는 인다닐, 5,6,7,8-테트라히드로퀴녹살리닐, 데카히드로나프틸, 또는 테트라히드로나프틸이 있으며, 여기서 라디칼 또는 결합 지점은 지방족 고리상에 존재한다.

[0082] "할로지방족", "할로알킬", "할로알케닐" 및 "할로알콕시"란 용어는 경우에 따라 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 지방족, 알킬, 알케닐 또는 알콕시 기를 의미한다. 본원에 사용된 용어 "할로겐" 또는 "할로"는 F, Cl, Br, 또는 I를 의미한다. "플루오로지방족"이란 용어는 할로겐이 플루오로인 할로지방족을 의미한다.

[0083] "아릴" 또는 "아르-"라는 용어는 단독으로 사용된 경우 또는 "아르알킬", "아르알콕시" 또는 "아릴옥시알킬"과 같은 보다 큰 잔기의 일부로서 사용된 경우 1개 내지 3개의 고리를 포함하는 C_6 내지 C_{14} 방향족 탄화수소를 의미하며, 여기서 상기 고리 각각은 치환되거나 비치환된다. 바람직하게는, 아릴기는 C_{6-10} 아릴기이다. 아릴기로는 비제한적으로 페닐, 나프틸, 및 안트라세닐이 있다. 일부 구체예에서, 아릴 고리상의 2개의 인접한 치환기는 개재 고리 원자와 함께 취해져, O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 0 내지 3개의 고리 헤테로원자를 지닌 치환되거나 비치환되는 융합된 5원 내지 6원 방향족 고리 또는 4원 내지 8원 비방향족 고리를 형성한다. 따라서, 본원에 사용된 용어 "아릴"은 방향족 고리가 하나 이상의 헤테로아릴, 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 고리에 융합된 기를 포함하며, 여기서 라디칼 또는 결합 지점은 방향족 고리상에 존재한다. 이러한 융합된 고리 시스템의 비제한적인 예로는 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 플루오레닐, 인다닐, 페난트리디닐, 테트라히드로나프틸, 인돌리닐, 페녹사지닐, 벤조디옥사닐, 및 벤조디옥솔릴이 있다. 아릴기는 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭, 또는 폴리시클릭일 수 있고, 바람직하게는 모노시클릭, 비시클릭, 또는 트리시클릭일 수 있고, 더욱 바람직하게는 모노시클릭 또는 비시클릭일 수 있다. "아릴"이란 용어는 "아릴기", "아릴 잔기", 및 "아릴 고리"라는 용어와 상호교환적으로 사용될 수 있다.

[0084] "아르알킬" 또는 "아릴알킬" 기는 알킬기에 공유결합된 아릴기를 포함하며, 알킬기 및 아릴기는 독립적으로 치환되거나 비치환된다. 바람직하게는, 아르알킬기는 C_{6-10} 아릴(C_{1-6})알킬이며, 이의 비제한적인 예로는 벤질, 페네틸, 및 나프틸메틸이 있다.

[0085] "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-"라는 용어는 단독으로 사용되는 경우 또는 헤테로아르알킬 또는 헤테로아르알콕시와 같은 보다 큰 잔기의 일부로서 사용되는 경우 5개 내지 14개의 고리 원자, 바람직하게는 5개, 6개, 9개, 또는 10개의 고리 원자를 지니고, 시클릭 어레이(cyclic array)에 공유된 6개, 10개, 또는 14개의 π 전자를 지니고, 탄소 원자 이외에 1개 내지 4개의 헤테로원자를 지닌 기를 의미한다. "헤테로원자"라는 용어는 질소, 산소, 또는 황을 의미하며, 질소 또는 황의 임의의 산화된 형태, 및 염기성 질소의 임의의 4차화된 형태를 의미한다. 따라서, 헤테로아릴의 고리 원자와 관련하여 사용되는 경우, "질소"라는 용어는 산화된 질소 (피리딘 N-옥사이드에서와 같이)를 포함한다. 5원 헤테로아릴기의 특정 질소 원자는 또한 하기 추가로 정의되는 바와 같이 치환가능할 수 있다. 헤테로아릴기로는 비제한적으로 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 인돌리지닐, 퓨리닐, 나프티리디닐, 및 프테리디닐이 있다.

[0086] 일부 구체예에서, 헤테로아릴 고리상의 2개의 인접한 치환기는 개재 고리 원자와 함께 취해져, O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 0 내지 3개의 고리 헤테로원자를 지닌 치환되거나 비치환되는 융합된 5원 내지 6원 방향족 고리 또는 4원 내지 8원 비방향족 고리를 형성한다. 따라서, 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-"는 헤테로방향족 고리가 하나 이상의 아릴, 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 고리에 융합된 기를 포함하며, 여기서 라디칼 또는 결합 지점은 헤테로방향족 고리상에 존재한다. 비제한적인 예로는 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 4H-퀴놀리지닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 및 피리도[2,3-b]-1,4-옥사진-3(4H)-온이 있다. 헤테로아릴기는 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭, 또는 폴리시클릭일 수 있고, 바람직하게는 모노시클릭, 비시클릭, 또는 트리시클릭일 수 있고, 더욱 바람직하게는 모노시클릭 또는 비시클릭일 수 있다. "헤테로아릴"이란 용어는 "헤테로아릴 고리" 또는 "헤테로아릴기"와 상호교환적으로 사용될 수 있는데, 이들 용어는 치환되거나 비치환된 고리를 포함한다. "헤테로아르알킬"이란 용어는 헤테로아릴에 의해 치환된 알킬기를 의미하며, 여기서 알킬 및 헤테로아릴 부분은 독립적으로 치환되거나 비치환된다.

[0087] 본원에 사용된 용어 "방향족 고리" 및 "방향족 고리 시스템"은 0 내지 6개, 바람직하게는 0 내지 4개의 고리 헤테로원자를 지니며 시클릭 어레이에 공유된 6개, 10개 또는 14개의 π 전자를 지닌 치환되거나 비치환된 모노시클릭, 비시클릭, 또는 트리시클릭 기를 의미한다. 따라서, "방향족 고리" 및 "방향족 고리 시스템"이라는 용어는 아릴 및 헤테로아릴 기 둘 모두를 포함한다.

[0088] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클", "헤테로시클릴", "헤테로시클릭 라디칼", 및 "헤테로시클릭 고리"는 상호교환적으로 사용되고, 안정한 3원 내지 7원 모노시클릭, 또는 융합된 7원 내지 10원 또는 다리결합된 6원 내지 10원 비시클릭 헤테로시클릭 잔기를 의미하며, 이러한 잔기는 포화되거나 부분 불포화되고, 탄소 원자 이외에 1개 이상, 바람직하게는 1개 내지 4개의 상기 규정된 헤테로원자를 지닌다. 헤테로사이클의 고리 원자와 관련하여 사용되는 경우, "질소"라는 용어는 치환된 질소를 포함한다. 예로서, 산소, 황 또는 질소로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 지닌 헤테로시클릴 고리에서, 질소는 N (3,4-디히드로-2H-피롤릴의 경우), NH (피롤리디닐의 경우), 또는 $^{+}$NR (N-치환된 피롤리디닐의 경우)일 수 있다. 헤테로시클릭 고리는 안정한 구조를 초래하는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 이의 펜던트(pendant) 기에 결합될 수 있고, 고리 원자 중 어느 하나는 치환되거나 비치환될 수 있다. 이러한 포화 또는 부분 불포화 헤테로시클릭 라디칼의 예로는 비제한적으로 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 피롤리디닐, 피롤리도닐, 피페리디닐, 피롤리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 디아제피닐, 옥사제피닐, 티아제피닐, 모르폴리닐, 및 퀴누클리디닐이 있다.

[0089] 일부 구체예에서, 헤테로시클릭 고리상의 2개의 인접한 치환기는 개재 고리 원자와 함께 취해져, O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 0 내지 3개의 고리 헤테로원자를 지닌 치환되거나 비치환되는 융합된 5원 내지 6원 방향족 또는 3원 내지 8원 비방향족 고리를 형성한다. 따라서, "헤테로사이클", "헤테로시클릴", "헤테로시클릴 고리", "헤테로시클릭 기", "헤테로시클릭 잔기", 및 "헤테로시클릭 라디칼"은 본원에서 상호교환적으로 사용되고, 헤테로시클릴 고리가 하나 이상의 아릴, 헤테로아릴 또는 시클로지방족 고리, 예를 들어 인돌리닐, 3H-인돌릴, 크로마닐, 페난트리디닐 또는 테트라히드로퀴놀리닐에 융합되어 있는 기를 포함하며, 여기서 라디칼 또는 결합 지점은 헤테로시클릴 고리상에 존재한다. 헤테로시클릴기는 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭, 또는 폴리시클릭일 수 있고, 바람직하게는 모노시클릭, 비시클릭, 또는 트리시클릭일 수 있고, 더욱 바람직하게는 모노시클릭 또는 비시클릭일 수 있다. "헤테로시클릴알킬"이란 용어는 헤테로시클릴에 의해 치환된 알킬기를 의미하며, 여기서 알킬 및 헤테로시클릴 부분은 독립적으로 치환되거나 비치환된다.

[0090] 본원에 사용된 용어 "부분 불포화"는 고리 원자들 사이에 하나 이상의 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 고리 잔기를 의미한다. "부분 불포화"라는 용어는 다수의 불포화 부위를 지닌 고리를 포함하는 것으로 의도되지만, 본원에 정의된 아릴 또는 헤테로아릴 잔기를 포함하는 것으로 의도되지 않는다.

[0091] "링커기(linker group)" 또는 "링커"라는 용어는 화합물의 2개의 부분을 연결하는 유기 잔기를 의미한다. 링커는 전형적으로 산소 또는 황과 같은 원자, -NH-, $-CH_2-$, -C(O)-, -C(O)NH-와 같은 단위, 또는 알킬렌 사슬과 같은 원자들의 사슬을 포함한다. 링커의 분자량은 전형적으로 약 14 내지 200, 바람직하게는 14 내지 96이며, 약 6개 이하의 원자의 길이를 지닌다. 일부 구체예에서, 링커는 치환되거나 비치환된 C_{1-6} 알킬렌 사슬이다.

[0092] "알킬렌"이란 용어는 2가 알킬기를 의미한다. "알킬렌 사슬"은 폴리메틸렌기, 즉, $-(CH_2)_n-$ 이며, 여기서 n은 양의 정수, 바람직하게는 1 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2, 또는 2 내지 3 이다. 치환된 알킬렌 사슬은 하나 이상의 메틸렌 수소 원자가 치환기에 의해 대체되는 폴리메틸렌기이다. 적합한 치환기로는 치환된 지방족기에 대해 하기 기재된 것들이 있다. 또한, 알킬렌 사슬은 하나 이상의 위치에서 지방족기 또는 치환된 지방족기로 치환될 수 있다.

[0093] 또한, 알킬렌 사슬은 작용기가 개재되거나 개재되지 않을 수 있다. 알킬렌 사슬은 내부 메틸렌 단위가 작용기로 대체되는 경우 상기 작용기가 "개재(interrupted)"된다. 적합한 "개재 작용기"의 예로는 -C(R*)=C(R*)-, -C≡C-, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^+)-$, $-N(R^*)-$, $-N(R^+)CO-$, $-N(R^+)C(O)N(R^+)-$, $-N(R^+)CO_2-$, $-C(O)N(R^+)-$, -C(O)-, -C(O)-C(O)-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -OC(O)O-, $-OC(O)N(R^+)-$, $-C(NR^+)=N$, $-C(OR^*)=N-$, $-N(R^+)-N(R^+)-$, 또는 $-N(R^+)S(O)_2-$ 가 있다. 각각의 R^+는 독립적으로 수소, 또는 치환되거나 비치환된 지방족, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기이거나, 동일한 질소 원자상의 2개의 R^+는 질소 원자와 함께 취해져 질소 원자 이외에 N, O, 및 S로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 지닌 5원 내지 8원 방향족 또는 비방향족 고

리를 형성한다. 각각의 R*는 독립적으로 수소, 또는 치환되거나 비치환된 지방족, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기이다.

[0094] -O-가 "개재된" C_{3-6} 알킬렌 사슬의 예로는 $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2O(CH_2)_2-$, $-CH_2O(CH_2)_3-$, $-CH_2O(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_2OCH_2-$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_3O(CH_2)-$, $-(CH_2)_3O(CH_2)_2$, 및 $-(CH_2)_4O(CH_2)-$가 있다. 작용기가 "개재된" 알킬렌 사슬의 다른 예로는 $-CH_2GCH_2-$, $-CH_2G(CH_2)_2-$, $-CH_2G(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_2G(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_2GCH_2-$, $-(CH_2)_2G(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2G(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_3G(CH_2)-$, $-(CH_2)_3G(CH_2)_2-$, 및 $-(CH_2)_4G(CH_2)-$가 있으며, 여기서 G는 상기 열거된 "개재" 작용기 중 하나이다.

[0095] 명확함을 위해, 예를 들어 상기 기재된 알킬렌 사슬 링커 및 변수 V^1, V^2, T^1, T^2, T^3 및 T^4를 포함하는 본원에 기재된 모든 2가 기는 좌에서 우로 읽혀지는 것으로 의도되며, 변수가 존재하는 화학식 또는 구조식은 상응하게 좌에서 우로 읽혀진다.

[0096] 당업자는 개재된 알킬렌 사슬이 작용기에 결합되어 있는 경우, 특정 조합이 약제학적 용도를 위해 충분히 안정하지 않음을 인식할 것이다. 안정하거나 화학적으로 가능한 화합물만이 본 발명의 범위에 속한다. 안정하거나 화학적으로 가능한 화합물은 수분 또는 다른 화학적으로 반응성인 조건의 부재하에서 약 -80℃ 내지 약 +40℃, 바람직하게는 약 -20℃ 내지 약 +40℃의 온도에서 1주일 이상 유지되는 경우 화학 구조가 실질적으로 변하지 않는 화합물, 또는 환자에 대한 치료적 또는 예방적 투여를 위해 유용할 정도로 충분히 길게 완전성을 유지하는 화합물이다.

[0097] 본원에 사용된 용어 "치환된"은 지시된 잔기의 수소 라디칼이 특정된 치환기의 라디칼로 대체됨을 의미하는데, 단, 치환은 안정하거나 화학적으로 가능한 화합물을 생성시킨다. "치환가능한"이란 용어는 명시된 원자와 관련하여 사용되는 경우 적절한 치환기의 라디칼로 대체될 수 있는 수소 라디칼이 원자에 결합되어 있음을 의미한다.

[0098] 본원에 사용된 어구 "하나 이상의 치환기"란 이용가능한 결합 부위의 수를 기초로 하여 1개 내지 가능한 최대 치환기의 수를 나타내는 다수의 치환기를 의미하며, 단, 상기 안정성 및 화학적 가능성 조건은 충족된다. 달리 명시되지 않는 한, 치환되거나 치환되지 않은 기는 이러한 기의 각각의 치환가능한 위치에서 치환기를 지니며, 치환기는 동일하거나 상이할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "독립적으로 선택된"이란 용어는 동일하거나 상이한 값이 하나의 화합물에서 다수로 존재하는 주어진 변수에 대해 선택될 수 있음을 의미한다.

[0099] 아릴 (아르알킬, 아르알콕시, 아릴옥시알킬 등에서의 아릴 잔기를 포함함) 또는 헤테로아릴 (헤테로아르알킬 및 헤테로아르알콕시 등에서의 헤테로아릴 잔기를 포함함) 기는 하나 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 아릴 또는 헤테로아릴 기의 불포화 탄소 원자상의 적절한 치환기의 예로는 -할로, $-NO_2$, -CN, -R*, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, -OR*, $-SR^0$, $-S(O)R^0$, $-SO_2R^0$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)_2$, $-NR^+CO_2R^0$, $-O-CO_2R^0$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-NR^+SO_2R^0$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-P(O)(R^*)_2$, $-P(O)(OR^*)_2$, $-O-P(O)-OR^*$, 및 $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$가 있으며, 여기서 R^0는 치환되거나 치환되지 않은 지방족 또는 아릴 기이고, R^+ 및 R*는 상기 정의한 바와 같거나, 2개의 인접한 치환기는 이들의 개재 원자와 함께 취해져 N, O, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 0 내지 3개의 고리 원자를 지닌 5원 내지 6원의 불포화 또는 부분 불포화 고리를 형성한다.

[0100] 지방족기 또는 비방향족 헤테로시클릭 고리는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 지방족기 또는 비방향족 헤테로시클릭 고리의 포화 탄소상의 적절한 치환기의 예로는 비제한적으로 아릴 또는 헤테로아릴 기의 불포화 탄소에 대해 상기 열거된 것들 및 =O, =S, $=C(R^*)_2$, $=N-N(R^+)_2$, =N-OR*, =N-NHC(O)R*, $=N-NHCO_2R^0$, $=N-NHSO_2R^0$, 또는 =N-R*이 있으며, 여기서 각각의 R* 및 R^0는 상기 정의한 바와 같다. 명확함을 위해, "치환된 지방족"이란 용어는 하나 이상의 비지방족 치환기를 지닌 지방족기를 의미한다.

[0101] 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리의 치환가능한 질소 원자상의 적절한 치환기로는 -R*, $-N(R^*)_2$, -C(O)R*, $-CO_2R^0$, -C(O)-C(O)R*, $-C(O)CH_2C(O)R^*$, $-SO_2R^0$, $-SO_2N(R^*)_2$, $-C(=S)N(R^*)_2$, $-C(=NH)-N(R^*)_2$, 및 $-NR^*SO_2R^0$가 있

으며, 여기서 각각의 R* 및 R^0는 상기 정의한 바와 같다.

[0102] 달리 명시되지 않는 한, 본원에 도시된 구조식은 하나 이상의 동위원소 풍부한(isotopically enriched) 원자가 존재한다는 점에서만 상이한 화합물을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 수소 원자가 중수소 또는 삼중수소에 의해 대체되거나 탄소 원자가 ^{13}C- 또는 ^{14}C-풍부 탄소에 의해 대체된 것을 제외하고는 본 발명의 구조식을 지닌 화합물은 본 발명의 범위에 속한다.

[0103] 또한, 본 발명의 특정 화합물이 토토머 형태로 존재할 수 있으며, 화합물의 이러한 모든 토토머 형태가 본 발명의 범위에 속한다는 것이 당업자에게 명백하다. 입체화학적 배치가 명확하게 정의되지 않는 한, 본원에 도시된 구조식은 구조식의 모든 입체화학적 형태, 즉, 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 배치를 포함하는 것으로 의도된다. 따라서, 달리 명시되지 않는 한, 하나의 입체화학적 이성질체 뿐만 아니라 본 발명의 화합물의 거울상이성질체와 부분입체이성질체 혼합물도 본 발명의 범위에 속한다. 예로서, R^a가 히드록시인 화학식 (I)의 화합물은 R^a를 함유하는 탄소 원자에서 R 또는 S 배치를 지닐 수 있다. R 및 S 입체화학 이성질체 둘 모두 뿐만 아니라 이들의 모든 혼합물도 본 발명의 범위에 포함된다.

[0104] 주어진 비대칭 중심에서의 입체화학적 배치가 구조식에 의해 정의되는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 도시된 배치는 분자내의 다른 비대칭 중심에 대한 입체화학을 나타낸다. 입체화학적 배치가 화학물 명칭에 의해 정의되는 경우, (rel), (R*), 및 (S*)이란 표시는 상대 입체화학적을 나타내며, (R), (S), (+), (-), 및 (abs)라는 표시는 절대 입체화학을 나타낸다.

[0105] 화학식 (I)의 화합물의 경우, 별표로 표시된 위치에 도시된 입체화학적 배치는, 절대 입체화학을 나타낸다고 명시되어 있지 않는 한 상대 입체화학을 나타낸다. 바람직하게는, 화합물의 부분입체이성질체 순도는 80% 이상, 더욱 바람직하게는 90% 이상, 더욱더 바람직하게는 95% 이상, 가장 바람직하게는 99% 이상이다. 본원에 사용된 용어 "부분입체이성질체 순도"는 도시된 상대 입체화학을 지닌 화합물의 양을 의미하며, 이는 존재하는 모든 부분입체이성질체의 전체량의 비율로서 표현된다.

[0106] 일부 구체예에서, 별표로 표시된 위치에 도시된 입체화학적 배치는 상대 입체화학 뿐만 아니라 절대 입체화학을 나타낸다. 바람직하게는, 화합물의 거울상이성질체 순도는 80% 이상, 더욱 바람직하게는 90% 이상, 더욱더 바람직하게는 95% 이상, 가장 바람직하게는 99% 이상이다. 본원에 사용된 용어 "거울상이성질체 순도"는 도시된 절대 입체화학을 지닌 화합물의 양을 의미하며, 이는 도시된 화합물 및 이의 거울상이성질체의 전체량의 비율로서 표현된다.

[0107] 부분입체이성질체 및 거울상이성질체 순도를 측정하는 방법은 당 분야에 널리 공지되어 있다. 부분입체이성질체 순도는 화합물 및 이의 부분입체이성질체를 정량적으로 구별할 수 있는 임의의 분석 방법에 의해 측정될 수 있다. 적절한 분석 방법의 예로는 비제한적으로 핵자기 공명 분광법 (NMR), 가스 크로마토그래피 (GC), 및 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)가 있다. 유사하게는, 거울상이성질체 순도는 화합물 및 이의 거울상이성질체를 정량적으로 구별할 수 있는 임의의 분석 방법에 의해 측정될 수 있다. 적절한 분석 방법의 예로는 비제한적으로 키랄 컬럼 팩킹 물질을 사용하는 GC 또는 HPLC가 있다. 또한, 거울상이성질체는 광학적으로 풍부한(opically enriched) 유도체화제, 예를 들어 모셔산(Mosher's acid)으로 먼저 유도체화된 경우 NMR에 의해 구별될 수 있다.

[0108] 화학식 (I)의 화합물에서, X는 $-C(R^{f1})_2$, $-N(R^{f2})$-, 또는 -O- 이다. 각각의 R^{f1}은 독립적으로 수소 또는 플루오로이거나; 하나의 R^f가 인접한 R^f 및 개재 탄소 원자와 함께 취해져, 시클로프로필 고리를 형성하거나; 하나의 R^{f1} 및 하나의 R^f가 함께 이중결합을 형성한다. R^{f2}는 수소, C_{1-4} 지방족, 또는 C_{1-4} 플루오로지방족이다. 일부 구체예에서, X는 $-CH_2$-, -CHF-, $-CF_2$-, -NH-, 또는 -O- 이다. 특정 구체예에서, X는 $-CH_2$-, -NH-, 또는 -O- 이다. 특정 구체예에서, X는 -O- 이다.

[0109] 화학식 (I)의 화합물에서, Y는 -O-, -S-, 또는 $-C(R^m)(R^n)$- 이며, 여기서 R^m 및 R^n은 상기 설명한 바와 같다. 일부 구체예에서, R^m은 수소, 플루오로, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 지방족), $-N(C_{1-4}$ 지방족), 또는 C_{1-4} 지방족이거나, R^m 및 R^n은 함께 =O 를 형성한다. 일부 구체에에서, Y는 -O- 또는 $-CH_2$ 이다.

[0110] 화학식 (I)의 화합물에서, m은 0, 1, 2, 또는 3이며, 단, m이 0인 경우 Y는 $-C(R^m)(R^n)-$ 이다. 일부 구체예에서, m은 1, 2, 또는 3이다. 특정 구체예에서, m은 1이다.

[0111] 화학식 (I)의 화합물에서, R^a는 수소, 플루오로, -CN, $-N_3$, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-NR^4C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-OC(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, 또는 $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ 또는 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 지방족 또는 C_{1-4} 플루오로지방족으로 구성된 군으로부터 선택되거나; R^a 및 R^b는 함께 =O를 형성하거나; R^a 및 R^c는 함께 결합을 형성한다. 일부 구체예에서, R^a는 수소, 플루오로, -CN, N_3, C_{1-4} 지방족, C_{1-4} 플루오로지방족, $-OR^{5x}$, $-NH(R^4)$, $-N(H)CO_2R^5$, $-N(H)C(O)R^5$, $-C(O)NHR^4$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)NHR^4$, $-OC(O)R^5$, 및 $-OC(O)OR^5$로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, R^a는 수소, -OH, $-OCH_3$, C_{1-4} 지방족, C_{1-4} 플루오로지방족, 및 플루오로로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 구체예에서, R^a는 수소, -OH, $-OCH_3$, $-CH_3$, 및 플루오로로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 구체예에서, R^a는 -OH 이다.

[0112] 화학식 (I)의 화합물에서, R^c는 수소, 플루오로, -CN, $-N_3$, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-NR^4C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-OC(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, 또는 $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ 또는 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 지방족 또는 C_{1-4} 플루오로지방족으로 구성된 군으로부터 선택되거나; R^c 및 R^a는 함께 결합을 형성하거나; R^c 및 R^d는 함께 =O를 형성한다. 일부 구체예에서, R^c는 수소, 플루오로, -CN, N_3, C_{1-4} 지방족, C_{1-4} 플루오로지방족, $-OR^{5x}$, $-NH(R^4)$, $-N(H)CO_2R^5$, $-N(H)C(O)R^5$, $-C(O)NHR^4$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)NHR^4$, $-OC(O)R^5$, 및 $-OC(O)OR^5$ 이다. 특정 구체예에서, R^c는 수소, -OH, $-OCH_3$, 또는 플루오로이다. 특정 구체예에서, R^c는 수소 또는 -OH 이다.

[0113] 화학식 (I)의 화합물에서, R^b는 수소, 플루오로, C_{1-4} 지방족, 및 C_{1-4} 플루오로지방족으로 구성된 군으로부터 선택되거나; R^b 및 R^a는 함께 =O를 형성하거나; R^b는 R^d 및 개재 탄소 원자와 함께 취해져, 플루오로 또는 C_{1-4} 지방족으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환되는 융합된 시클로프로판 고리를 형성하거나; R^b는 R^e 및 개재 탄소 원자와 함께 취해져, 플루오로 또는 C_{1-4} 지방족으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환되는 융합된 시클로프로판 고리를 형성한다.

[0114] 화학식 (I)의 화합물에서, R^d는 수소, 플루오로, C_{1-4} 지방족, 및 C_{1-4} 플루오로지방족으로 구성된 군으로부터 선택되거나; R^d 및 R^c는 함께 =O를 형성하거나; R^d는 R^b 및 개재 탄소 원자와 함께 취해져, 플루오로 또는 C_{1-4} 지방족으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환되는 융합된 시클로프로판 고리를 형성하거나; R^d는 $R^{e'}$ 및 개재 탄소 원자와 함께 취해져, 플루오로 또는 C_{1-4} 지방족으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환되는 융합된 시클로프로판 고리를 형성한다.

[0115] 일부 구체예에서, R^b 및 R^d 각각은 독립적으로 수소, 플루오로, C_{1-4} 지방족, 및 C_{1-4} 플루오로지방족으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, R^b 및 R^d 중 하나는 C_{1-4} 지방족이고, 나머지 하나는 수소이다. 일부 구체예에서, R^b 및 R^d는 각각 수소이다.

[0116] 한 가지 구체예에서, R^a 및 R^c는 각각 -OH이고, R^b 및 R^d는 각각 수소이다. 또 다른 구체예에서, R^a는 -OH이고, R^b, R^c, 및 R^d 각각은 수소이다. 또 다른 구체예에서, R^a는 -OH이고, R^c는 플루오로 또는 $-OCH_3$이고, R^b 및 R^d는

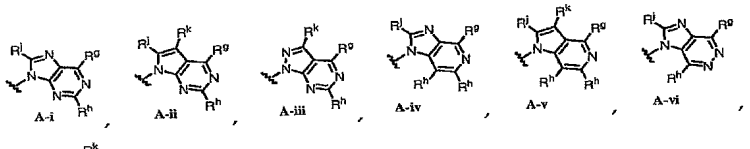
각각 수소이다. 또 다른 구체예에서, R^a는 -OH이고, R^b는 $-CH_3$이고, R^c는 수소 또는 -OH이고, R^d는 수소이다. 또 다른 구체예에서, R^a 및 R^c는 함께 결합을 형성하고, R^b 및 R^d는 각각 수소이다.

[0117] 화학식 (I)의 화합물에서, 각각의 R^f는 독립적으로 수소, 플루오로, C_{1-4} 지방족, 또는 C_{1-4} 플루오로지방족이며, 단, X가 -O- 또는 -NH-인 경우, R^f는 플루오로가 아니거나; 2개의 R^f가 함께 취해져 =O를 형성하거나; 2개의 R^f가 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 취해져 3원 내지 6원 카르보시클릭 고리를 형성하거나; 하나의 R^f가 R^e 및 개재 탄소 원자와 함께 취해져, 플루오로 또는 C_{1-4} 지방족으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환되는 3원 내지 6원 스피로시클릭 고리를 형성하거나; 하나의 R^f가 인접 R^{f1} 및 개재 탄소 원자와 함께 취해져, 플루오로 또는 C_{1-4} 지방족으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환되는 시클로프로필 고리를 형성하거나; 하나의 R^f 및 하나의 R^{f1}이 함께 이중 결합을 형성한다. 일부 구체예에서, 각각의 R^f는 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 지방족이다. 이러한 일부 구체예에서, 각각의 R^f는 독립적으로 수소 또는 $-CH_3$ 이다. 특정 구체예에서, 하나의 R^f는 수소 또는 $-CH_3$ 이며, 나머지 R^f는 수소이다. 특정 구체예에서, 각각의 R^f는 수소이다.

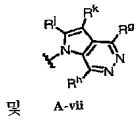
[0118] 화학식 (I)의 화합물에서, R^e는 수소, 또는 C_{1-4} 지방족이거나; R^e는 하나의 R^f 및 개재 탄소 원자와 함께 취해져, 플루오로 또는 C_{1-4} 지방족으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환되는 3원 내지 6원 스피로시클릭 고리를 형성하거나; R^e는 R^m 및 개재 탄소 원자와 함께 취해져, 플루오로 또는 C_{1-4} 지방족으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환되는 융합된 시클로프로판 고리를 형성하거나; R^e는 R^b 및 개재 탄소 원자와 함께 취해져, 플루오로 또는 C_{1-4} 지방족으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환되는 융합된 시클로프로판 고리를 형성한다. 일부 구체예에서, R^e는 수소 또는 C_{1-4} 지방족이다. 일부 이러한 구체예에서, R^e는 수소 또는 $-CH_3$이다. 특정 구체예에서, R^e는 수소이다.

[0119] 화학식 (I)의 화합물에서, $R^{e'}$는 수소 또는 C_{1-4} 지방족이거나; $R^{e'}$는 R^m 및 개재 탄소 원자와 함께 취해져, 플루오로 또는 C_{1-4} 지방족으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환되는 융합된 시클로프로판 고리를 형성하거나; $R^{e'}$는 R^d 및 개재 탄소 원자와 함께 취해져, 플루오로 또는 C_{1-4} 지방족으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환되는 융합된 시클로프로판 고리를 형성한다. 일부 구체예에서, $R^{e'}$는 수소 또는 C_{1-4} 지방족이다. 특정 구체예에서, $R^{e'}$는 수소이다.

[0120] 화학식 (I)의 화합물에서, 고리 A는 하기 화학식으로 구성된 군으로부터 선택된다:



[0121] 및



[0122] 상기 식에서, R^g, R^h, R^j 및 R^k는 상기 정의한 바와 같고, 하기에 추가로 정의된다.

[0123] 화학식 (I)의 화합물에서, 각각의 R^h는 독립적으로 수소, 할로, -CN-, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-SR^6$, 또는 치환되거나 치

환되지 않은 C_{1-4} 지방족기이다. 일부 구체예에서, 각각의 R^h는 독립적으로 수소, 할로, -CN, -OH, -O-(C_{1-4} 지방족), $-NH_2$, -NH-(C_{1-4} 지방족), -N(C_{1-4} 지방족)$_2$, -SH, -S-(C_{1-4} 지방족), 또는 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 지방족기이다. 특정 구체예에서, R^h는 수소 또는 클로로이다. 특정 구체예에서, R^h는 수소이다.

[0124] 화학식 (I)의 화합물에서, 각각의 R^j는 독립적으로 수소, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-SR^6$, 또는 치환되거나 비치환된 지방족, 아릴, 또는 헤테로아릴 기이다. 일부 구체예에서, 각각의 R^j는 독립적으로 수소, -OH, -O-(C_{1-4} 지방족), $-NH_2$, -NH-(C_{1-4} 지방족), -N(C_{1-4} 지방족)$_2$, -SH, -S-(C_{1-4} 지방족), 또는 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 지방족기이다. 특정 구체예에서, R^j는 수소 또는 C_{1-4} 지방족이다. 특정 구체예에서, R^h는 수소이다.

[0125] 화학식 (I)의 화합물에서, R^k는 수소, 할로, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-SR^6$, 또는 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 지방족기이다. 일부 구체예에서, 각각의 R은 독립적으로 수소, 할로, -OH, -O-(C_{1-4} 지방족), $-NH_2$, -NH-(C_{1-4} 지방족), -N(C_{1-4} 지방족)$_2$, -SH, -S-(C_{1-4} 지방족), 또는 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 지방족기이다. 특정 구체예에서, R^k는 수소, 할로, 또는 C_{1-4} 지방족이다. 특정 구체예에서, R^k는 수소이다.

[0126] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 특징 중 하나 이상에 의해 특성화된다:

[0127] (a) X는 -O- 이고;

[0128] (b) Y는 -O- 또는 $-CH_2-$ 이고;

[0129] (c) R^a는 -OH이고;

[0130] (d) R^b 및 R^d는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 지방족이고;

[0131] (e) R^c는 수소, 플루오로, 또는 $-OR^5$이고;

[0132] (f) R^e 및 $R^{e'}$는 각각 수소이고;

[0133] (g) 각각의 R^f는 수소이고;

[0134] (h) 각각의 R^h는 수소이고;

[0135] (i) R^j는 수소 또는 C_{1-4} 지방족이고;

[0136] (j) R^k는 수소, 할로, 또는 C_{1-4} 지방족이고;

[0137] (k) m은 1이고;

[0138] (l) 별표로 표시된 위치에 도시된 입체화학적 배치는 절대 입체화학을 나타낸다.

[0139] 화학식 (I)의 화합물에서, R^g는 수소, 할로, $-NO_2$, -CN, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-N(R^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, $-C(R^6)=N-OR^5$, 또는 치환되거나 비치환된 지방족, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이다.

[0140] 일부 구체예에서, R^g는 수소, C_{1-6} 지방족, C_{1-6} 플루오로지방족, 할로, $-R^{1g}$, $-R^{2g}$, $-T^1-R^{1g}$, $-T^1-R^{2g}$, $-V^1-T^1-R^{1g}$, 및 $-V^1-T^1-R^{2g}$ 이며, 여기서 변수 R^{1g}, R^{2g}, V^1, 및 T^1은 하기 기재된 값을 지닌다.

[0141] T^1은 0 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^{3a} 또는 R^{3b}로 치환된 C_{1-6} 알킬렌 사슬이며, 여기서 알킬렌 사슬은 $-C(R^5)=C(R^5)-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-SO_2N(R^4)-$, $-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-NR^4C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-N(R^4)-C(=NR^4)-$, $-N(R^4)CO_2-$, $-N(R^4)SO_2-$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^4)-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-C(NR^4)=N(R^4)-$, $-C(=NR^4)-O-$, 또는 $-C(R^6)=N-O-$ 가 개재되거나 개재되지 않고, T^1 및 이의 일부는 3원 내지 7원 고리의 부분을 형성하거나 형성하지 않는다.

[0142] 일부 구체예에서, T^1은 플루오로, 또는 $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ 및 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 지방족 또는 C_{1-4} 플루오로지방족로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 기로 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 알킬렌 사슬이다.

[0143] 특정 구체예에서, T^1은 플루오로, C_{1-4} 지방족, 및 C_{1-4} 플루오로지방족으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 기로 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 알킬렌 사슬이다.

[0144] 각각의 R^{3a}는 독립적으로 -F, -OH, $-O(C_{1-4}$ 알킬), -CN, $-N(R^4)_2$, $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)NH_2$, 및 $-C(O)NH(C_{1-4}$ 알킬)로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0145] 각각의 R^{3b}는 독립적으로 R^{3a} 또는 R^7으로 치환되거나 비치환된 C_{1-3} 지방족이거나, 동일한 탄소 원자상의 2개의 치환기 R^{3b}는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 취해져, 3원 내지 6원 시클로지방족 고리를 형성한다.

[0146] 각각의 R^7은 독립적으로 치환되거나 비치환된 아릴 또는 헤테로아릴 고리이다.

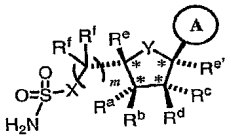
[0147] V^1은 $-C(R^5)=C(R^5)-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-SO_2N(R^4)-$, $-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-NR^4C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(=NR^4)-$, $-N(R^4)CO_2-$, $-N(R^4)SO_2-$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^4)-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-C(O)N(R^4)-O-$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)-$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-C(NR^4)=N(R^4)-$, $-C(=NR^4)-O-$, 또는 $-C(R^6)=N-O-$ 이다. 일부 구체예에서, V^1는 $-N(R^4)C(O)-$, $-N(R^4)C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)SO_2-$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)-$, 또는 $-N(R^4)CO_2-$ 이다. 이러한 특정 구체예에서, V^1은 $-N(R^4)C(O)-$ 또는 $-N(R^4)C(O)N(R^4)-$ 이다. 다른 구체예에서, V^1는 $-C(R^5)=C(R^5)$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, 또는 $-N(R^4)-$ 이다.

[0148] 각각의 R^{1g}는 독립적으로 치환되거나 비치환된 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 또는 시클로지방족 고리이다.

[0149] 각각의 R^{2g}는 독립적으로 $-NO_2$, -CN, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-N(R^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, 또는 $-C(R^6)=N-OR^5$ 이다.

[0150] 또한, 본 발명은 하기 화학식 (II)로 표현되는 화학식 (I)의 화합물의 아속(subgenus) 또는 이의 약제학적으로

허용되는 염에 관한 것이다:

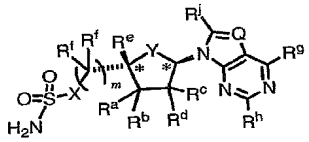


(II)

[0151]

[0152] 상기 식에서, 고리 A 및 변수 X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, $R^{e'}$, R^f, 및 m은 화학식 (I)에 대해 상기 설명된 값 및 바람직한 값을 지닌다.

[0153] 또한, 본 발명은 하기 화학식 (III)으로 표현되는 화학식 (I)의 화합물의 아속 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

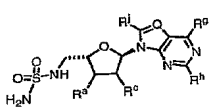


(III)

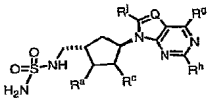
[0154]

[0155] 상기 식에서, Q는 =N- 또는 =C(R^k)- 이고, 변수 X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^j, R^k, 및 m은 화학식 (I)에 대해 상기 설명된 값 및 바람직한 값을 지닌다.

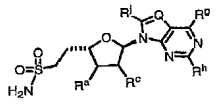
[0156] 본 발명의 다양한 특정 구체예는 하기 화학식 (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E) 및 (III-F)로 표현되는 화학식 (III)의 화합물의 아속 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:



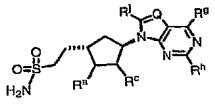
(III-A)



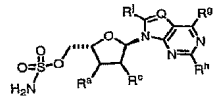
(III-B)



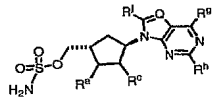
(III-C)



(III-D)



(III-E)

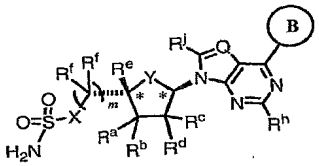


(III-F)

[0157]

[0158] 상기 식에서, Q, R^a, R^c, R^g, R^h 및 R^j는 화학식 (I)에 대해 상기 설명된 값 및 바람직한 값을 지닌다.

[0159] 본 발명의 한 가지 구체예는 R^g가 치환되거나 비치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기인 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다. 이러한 일부 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식 (IV)로 표현되는 화학식 (I)의 화합물의 아속 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:



(IV)

[0160]

[0161] 상기 식에서,

[0162] 고리 B는 0 내지 3개의 고리 질소 원자 및 임의로 산소 및 황으로부터 선택된 하나의 추가의 고리 원자를 지닌 치환되거나 비치환된 5원 또는 6원 아릴 또는 헤테로아릴 고리이고;

[0163] 변수 Q, X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^j 및 m은 화학식 (I)에 대해 상기 설명된 값 및 바람직한 값을 지닌다.

[0164] 일부 구체예에서, R^g는 치환되거나 비치환된 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸

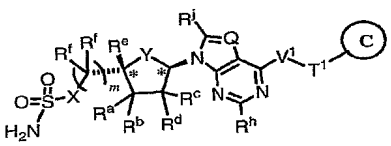
릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 페닐, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 또는 트리아지닐이며, 여기서 R^g 중의 하나의 고리 질소 원자는 산화되거나 산화되지 않는다. 특정 구체예에서, R^g는 치환되거나 비치환된 페닐, 이미다졸릴 또는 트리아졸릴이다.

[0165] 고리 B 중의 치환가능한 고리 탄소 원자는 바람직하게는 할로, $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-N(R^4)CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, $-C(R^6)=N-OR^5$, 또는 치환되거나 비치환된 지방족, 또는 치환되거나 비치환된 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 기로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되거나; 2개의 인접한 치환기는 개재 고리 원자와 함께 취해져, O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 0 내지 3개의 고리 헤테로원자를 지닌 치환되거나 비치환되는 융합된 4원 내지 8원 방향족 또는 비방향족 고리를 형성한다.

[0166] 일부 구체예에서, 고리 B는 할로, $-CN$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4-C(O)N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-CO_2R^5$, $-OR^5$, 또는 $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ 또는 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$로 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 지방족 또는 C_{1-4} 플루오로지방족으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환된다. 변수 R^4, R^5, R^6, R^{4x}, R^{4y}, 및 R^{5x}는 화학식 (I)에 대해 상기 설명된 값을 지닌다.

[0167] 본 발명의 또 다른 구체예는 R^g가 $-V^1-T^1-R^{1g}$, $-V^1-R^{1g}$, $-T^1-R^{1g}$, 또는 $T^1-V^1-R^{1g}$인 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다. R^{1g}는 치환되거나 비치환된 모노시클릭 또는 비시클릭 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 시클로지방족 기이다. 일부 구체예에서, C_{1-4} 알킬렌 사슬은 플루오로, 또는 $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ 및 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 지방족 또는 C_{1-4} 플루오로지방족으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 기로 치환되거나 비치환된다. 특정 구체예에서, T^1은 플루오로, C_{1-4} 지방족, 및 C_{1-4} 플루오로지방족으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 기로 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 알킬렌 사슬이다. 일부 구체예에서, V^1은 $-N(R^4)C(O)-$, $-N(R^4)C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)SO_2-$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)-$, 또는 $-N(R^4)CO_2-$ 이다. 이러한 특정 구체예에서, V^1은 $-N(R^4)C(O)-$ 또는 $-N(R^4)C(O)N(R^4)-$ 이다. 다른 구체예에서, V^1은 $-C(R^5)=C(R^5)$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, 또는 $-N(R^4)-$ 이다. 이러한 특정 구체예에서, V^1은 $-N(R^4)-$ 이다.

[0168] 일부 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식 (V)로 표현되는 화학식 (I)의 화합물의 아속 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

[0169] 

(V)

[0170] 상기 식에서,

[0171] V^1은 $-N(R^8)-$, $-O-$, 또는 $-S-$ 이고;

[0172] R^8은 수소 또는 C_{1-4} 지방족이고;

[0173] T^1은 플루오로, 또는 $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ 및 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1

개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 지방족 또는 C_{1-4} 플루오로지방족으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 기로 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 알킬렌 사슬이고;

[0174] 고리 C는 치환되거나 비치환된 3원 내지 8원 헤테로시클릴 또는 시클로지방족 고리, 또는 치환되거나 비치환된 5원 또는 6원 아릴 또는 헤테로아릴 고리이고;

[0175] 변수 Q, X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^h, R^j, 및 m은 화학식 (I)에 대해 상기 설명된 값 및 바람직한 값을 지닌다.

[0176] 이러한 일부 구체예에서, T^1은 플루오로, C_{1-4} 지방족, 및 C_{1-4} 플루오로지방족으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 기로 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 알킬렌 사슬이다.

[0177] 일부 구체예에서, 고리 C는 0 내지 2개의 R^o 및 0 내지 2개의 R^{8o}로 치환되며, 여기서,

[0178] 각각의 R^o는 독립적으로 할로, $-NO_2$, -CN, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, $-C(R^6)=N-OR^5$, 또는 치환되거나 비치환된 지방족, 또는 치환되거나 비치환된 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 기이거나; 동일한 포화 고리 탄소 원자상의 2개의 R^o는 탄소 원자와 함께 취해져, 치환되거나 비치환된 3원 내지 8원 스피로시클릭 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하거나; 2개의 인접한 R^o는 개재 고리 원자와 함께 취해져, O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 0 내지 3개의 고리 헤테로원자를 지닌 치환되거나 비치환되는 융합된 4원 내지 8원 방향족 또는 비방향족 고리를 형성하고;

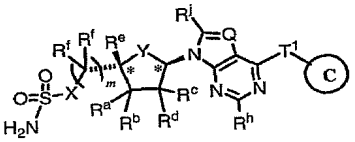
[0179] 각각의 R^{8o}는 독립적으로 C_{1-4} 지방족, C_{1-4} 플루오로지방족, 할로, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, 또는 $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ 또는 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$로 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 지방족 또는 C_{1-4} 플루오로지방족으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0180] 변수 R^{4x}, R^{4y}, 및 R^{5x}는 화학식 (I)에 대해 상기 설명된 값을 지닌다.

[0181] 이러한 일부 구체예에서, 고리 C는 C_{3-6} 시클로지방족, 페닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피롤리디닐, 이미다졸리닐, 피라졸리닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 또는 테트라히드로피리미디닐 고리이며, 이들 중 어느 하나는 0 내지 2개의 R^o 및 0 내지 2개의 R^{8o}에 의해 치환된다.

[0182] 특정 구체예에서, T^1은 플루오로, 또는 $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ 및 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 지방족 또는 C_{1-4} 플루오로지방족로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 기로 치환되거나 비치환된 C_{1-2} 알킬렌 사슬이고, 고리 C는 C_{3-6} 시클로지방족, 페닐, 옥사졸릴, 또는 이속사졸 고리이며, 이들 중 어느 하나는 0 내지 2개의 R^{8o}로 치환되고, 치환되거나 비치환된 벤젠, 디옥솔란 또는 디옥산 고리에 융합되거나 융합되지 않는다.

[0183] 본 발명의 또 다른 구체예는 하기 화학식 (VI)으로 표현되는 화학식 (I)의 화합물의 아속 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

[0184] 

(VI)

[0185] 상기 식에서,

[0186] T^1은 플루오로, 또는 $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ 및 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 지방족 또는 C_{1-4} 플루오로지방족로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 기로 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 알킬렌 사슬이고;

[0187] 고리 C는 3원 내지 8원 헤테로시클릴 또는 시클로지방족 고리이거나, 5원 또는 6원 아릴 또는 헤테로아릴 고리이며, 이들 고리 중 어느 하나는 0 내지 2개의 R^o 및 0 내지 2개의 R^{8o}로 치환되고;

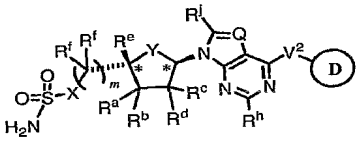
[0188] 변수 Q, X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^h, R^j, R^o, R^{8o}, R^{4x}, R^{4y}, R^{5x}, 및 m은 화학식 (I) 내지 (V)에 대해 상기 설명된 값 및 바람직한 값을 지닌다.

[0189] 특정 구체예에서, 본 발명은 기 정의가 다음과 같은 화학식 (VI)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

[0190] T^1은 플루오로, 또는 $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ 및 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 지방족 또는 C_{1-4} 플루오로지방족로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 기로 치환되거나 비치환된 C_{1-2} 알킬렌 사슬이고;

[0191] 고리 C는 페닐이며, 이는 0 내지 2개의 R^{8o}로 치환되고, 치환되거나 비치환된 벤젠, 디옥솔란 또는 디옥산 고리에 융합되거나 융합되지 않는다.

[0192] 본 발명의 또 다른 구체예는 하기 화학식 (VII)로 표현되는 화학식 (I)의 화합물의 아속 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

[0193] 

(VII)

[0194] 상기 식에서,

[0195] V^2는 $-N(R^8)-$, $-O-$, 또는 $-S-$ 이고;

[0196] R^8은 수소 또는 C_{1-4} 지방족이고;

[0197] 고리 D는 치환되거나 비치환된 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 시클로지방족 고리이고;

[0198] 변수 Q, X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^h, R^j, 및 m은 화학식 (I)에 대해 상기 설명된 값 및 바람직한 값을 지닌다.

[0199] 일부 구체예에서, V^2는 $-N(R^8)-$ 이다. 특정 구체예에서, V^2는 $-NH-$ 이다.

[0200] 일부 구체예에서, 고리 D는 모노시클릭, 비시클릭 또는 트리시클릭 고리 시스템이다. 일부 구체예에서, 고리 D는 모노시클릭 또는 비시클릭 고리 시스템이다. 이러한 일부 구체예에서, 고리 D는 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 페닐, 나프틸, 피라닐, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 퓨리닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐, 프테리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티에

닐, 피롤리디닐, 피롤리도닐, 피페리디닐, 피롤리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 디아제피닐, 옥사제피닐, 티아제피닐, 모르폴리닐, 퀴누클리디닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 인다닐, 페난트리디닐, 테트라히드로나프틸, 인돌리닐, 벤조디옥사닐, 벤조디옥솔릴, 크로마닐, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 시클로헵틸, 시클로헵테닐, 시클로옥틸, 시클로옥테닐, 시클로옥타디에닐, 비시클로헵타닐 및 비시클로옥타닐로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 구체예에서, 고리 D는 치환되거나 비치환된 인다닐, 테트라히드로나프틸 또는 크로마닐이다.

[0201] 고리 D는 이의 성분 고리 중 하나 또는 둘 모두상에서 치환되거나 비치환될 수 있고, 치환기는 동일하거나 상이할 수 있다. 특히, 고리 D 중의 각각의 치환가능한 포화 고리 탄소 원자는 =O, =S, $=C(R^5)_2$, $=N\text{-}N(R^4)_2$, $=N\text{-}OR^5$, $=N\text{-}NHC(O)R^5$, $=N\text{-}NHCO_2R^6$, $=N\text{-}NHSO_2R^6$, $=N\text{-}R^5$ 또는 $-R^P$로 치환되거나 비치환된다. 고리 D 중의 각각의 치환가능한 불포화 고리 탄소 원자는 $-R^P$로 치환되거나 비치환된다. 고리 D 중의 각각의 치환가능한 고리 질소 원자는 $-R^{9p}$로 치환되거나 비치환된다. 변수 R^P 및 R^{9p}는 하기 설명되는 값을 지닌다.

[0202] 각각의 R^P는 독립적으로 할로, $-NO_2$, -CN, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C\text{-}R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)\text{-}N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)\text{-}R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O\text{-}C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)\text{-}OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)\text{-}N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)\text{-}N(R^4)\text{-}C(O)R^5$, $-C(=NR^4)\text{-}N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)\text{-}OR^5$, $-C(=NR^4)\text{-}N(R^4)\text{-}OR^5$, $-C(R^6)=N\text{-}OR^5$, 또는 치환되거나 비치환된 지방족, 또는 치환되거나 비치환된 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 기이거나; 동일한 포화 고리 탄소 원자상의 2개의 R^P는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 취해져, 치환되거나 비치환된 3원 내지 8원 스피로시클릭 시클로지방족 고리를 형성한다.

[0203] 각각의 R^{9p}는 독립적으로 $-C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-CO_2R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, 또는 R^3 또는 R^7으로 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 지방족이다.

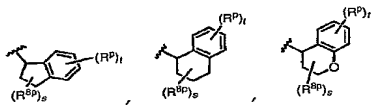
[0204] 일부 구체예에서, 각각의 R^P는 독립적으로 할로, C_{1-4} 지방족, C_{1-6} 플루오로지방족, $-R^{1p}$, $-R^{2p}$, $-T^2\text{-}R^{1p}$, 및 $-T^2\text{-}R^{2p}$로 구성된 군으로부터 선택되거나; 동일한 포화 탄소 원자상의 2개의 R^P는 이들의 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 취해져, 치환되거나 비치환된 3원 내지 6원 스피로시클릭 시클로지방족 고리를 형성한다. 변수 R^{1p}, R^{2p}, 및 T^2는 하기 설명되는 값을 지닌다.

[0205] T^2는 R^{3a} 또는 R^{3b}로 치환되거나 비치환된 C_{1-6} 알킬렌 사슬이다.

[0206] 각각의 R^{1p}는 독립적으로 치환되거나 비치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기이다.

[0207] 각각의 R^{2p}는 독립적으로 $-NO_2$, -CN, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C\text{-}R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)\text{-}N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)\text{-}R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O\text{-}C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)\text{-}OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)\text{-}N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)\text{-}N(R^4)\text{-}C(O)R^5$, $-C(=NR^4)\text{-}N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)\text{-}OR^5$, $-C(=NR^4)\text{-}N(R^4)\text{-}OR^5$, 또는 $-C(R^6)=N\text{-}OR^5$ 이다.

[0208] 일부 구체예에서, 고리 D는 하기 화학식으로 구성된 군으로부터 선택된다:

[0209] 

[0210] 상기 식에서, 각각의 R^{P}는 독립적으로 플루오로, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, 또는 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, 또는 $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ 또는 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$로 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 지방족 또는 C_{1-4} 플루오로지방족으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0211] 각각의 R^{8p}는 독립적으로 플루오로, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, 또는 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, 또는 $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ 또는 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$로 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 지방족 또는 C_{1-4} 플루오로지방족으로 구성된 군으로부터 선택되며, 단, R^{8p}는 고리 산소 원자에 인접한 위치에 존재하는 경우 $-OR^{5x}$ 또는 $-N(R^{4x})(R^{4y})$가 아니고, 또한 2개의 R^{8p}가 동일한 탄소 원자에 결합되어 있는 경우, 하나는 플루오로, $-CO_2R^{5x}$, $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, 및 $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ 또는 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$로 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 지방족 또는 C_{1-4} 플루오로지방족로 구성된 군으로부터 선택되어야 하거나; 동일한 탄소 원자상의 2개의 R^{8p}는 함께 =O 또는 $=C(R^{5x})_2$를 형성하거나; 동일한 탄소 원자상의 2개의 R^{8p}는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 취해져, 3원 내지 6원 스피로시클릭 고리를 형성하고;

[0212] s는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0213] t는 0, 1, 또는 2이고;

[0214] 변수 R^{4x}, R^{4y}, R^{5x}는 화학식 (I)에 대해 상기 설명된 값을 지닌다.

[0215] 일부 구체예에서, 각각의 R^{8p}는 독립적으로 플루오로, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, 또는 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, 또는 $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ 또는 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$로 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 지방족 또는 C_{1-4} 플루오로지방족로 구성된 군으로부터 선택되거나; 동일한 탄소 원자상의 2개의 R^{8p}는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 취해져, 3원 내지 6원 스피로시클릭 고리를 형성하며; 단, R^{8p}는 고리 산소 원자에 인접한 위치에 존재하는 경우 $-OR^{5x}$ 또는 $-N(R^{4x})(R^{4y})$가 아니고;

[0216] s는 0, 1, 또는 2이다.

[0217] 본 발명의 또 다른 구체예는 기 정의가 다음과 같은 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다:

[0218] R^{g}는 $-N(R^{8})(R^{9})$ 이고;

[0219] R^{8}은 수소 또는 C_{1-4} 지방족이고;

[0220] R^{9}는 수소, C_{1-4} 지방족, $-T^{3}-R^{9a}$ 또는 $-T^{4}-R^{9b}$ 이고;

[0221] T^{3}는 0 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^{3a} 또는 R^{3b}로 치환된 C_{1-6} 알킬렌 사슬이고;

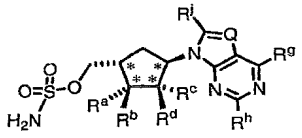
[0222] T^{4}는 0 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^{3a} 또는 R^{3b}로 치환된 C_{2-6} 알킬렌 사슬이고;

[0223] R^{9a}는 $-C(R^{5})=C(R^{5})_2$, $-C\equiv C-R^{5}$, $-S(O)R^{6}$, $-SO_2R^{6}$, $-SO_2-N(R^{4})_2$, $-C(R^{5})=N-OR^{5}$, $-CO_2R^{5}$, $-C(O)-C(O)R^{5}$, $-C(O)R^{5}$, $-C(O)N(R^{4})_2$, $-C(=NR^{4})-N(R^{4})_2$, 또는 $-C(=NR^{4})-OR^{5}$이고;

[0224] R^{9b}는 할로, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{5}$, $-SR^{6}$, $-N(R^{4})_2$, $-N(R^{4})C(O)R^{5}$, $-N(R^{4})C(O)N(R^{4})_2$, $-N(R^{4})CO_2R^{5}$, $-O-CO_2-R^{5}$, $-OC(O)N(R^{4})_2$, $-OC(O)R^{5}$, $-N(R^{4})-N(R^{4})_2$, $-N(R^{4})S(O)_2R^{6}$, 또는 $-N(R^{4})SO_2-N(R^{4})_2$ 이다.

[0225] 이러한 일부 구체예에서, R^9는 수소, 또는 $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환된 C_{1-6} 지방족 또는 C_{1-6} 플루오로지방족이다.

[0226] 특정 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식 (VIII)로 표현되는 화학식 (I)의 화합물의 아속 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

[0227] 

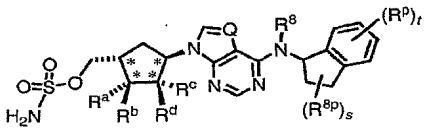
(VIII)

[0228] 상기 식에서,

[0229] 별표로 표시된 위치에 도시된 입체화학적 배치는 절대 입체화학을 나타내고;

[0230] 변수 Q, R^a, R^b, R^c, R^d, R^g, R^h, 및 R^j는 화학식 (I) 내지 (VII)에 대해 상기 설명된 값 및 바람직한 값을 지닌다.

[0231] 일부 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식 (VIIIa)로 표현되는 화학식 (VIII)의 화합물의 아속 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

[0232] 

(VIIIa)

[0233] 상기 식에서,

[0234] R^a는 -OH 이고;

[0235] R^b 및 R^d는 각각 독립적으로 수소, 플루오로, 또는 C_{1-4} 지방족이고;

[0236] R^c는 수소, 플루오로, 또는 $-OR^{5x}$ 이고;

[0237] R^8은 수소 또는 C_{1-4} 지방족이고;

[0238] 각각의 R^P는 독립적으로 플루오로, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, 또는 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, 또는 $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ 또는 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$로 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 지방족 또는 C_{1-4} 플루오로지방족으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0239] 각각의 R^{8p}는 독립적으로 플루오로, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, 또는 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, 또는 $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ 또는 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$로 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 지방족 또는 C_{1-4} 플루오로지방족으로 구성된 군으로부터 선택되며; 단, R^{8p}는 고리 산소 원자에 인접한 위치에 존재하는 경우 $-OR^{5x}$ 또는 $-N(R^{4x})(R^{4y})$가 아니고, 또한 2개의 R^{8p}가 동일한 탄소 원자에 결합되어 있는 경우, 하나는 플루오로, $-CO_2R^{5x}$, $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, 및 $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ 또는 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$로 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 지방족 또는 C_{1-4} 플루오로지방족로 구성된 군으로부터 선택되어야 하거나; 동일한 탄소 원자상의 2개의 R^{8p}는 함께 =O 또는 $=C(R^{5x})_2$를 형성하고;

[0240] R^{4x}는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 플루오로알킬, 또는 아릴 부분이 치환되거나 비치환될 수 있는 C_{6-10} 아르(C_{1-4})알킬이

고;

[0241] R^{4y}는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 플루오로알킬, 아릴 부분이 치환되거나 비치환될 수 있는 C_{6-10} 아르(C_{1-4})알킬, 또는 치환되거나 비치환된 5원 또는 6원 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 고리이거나;

[0242] R^{4x} 및 R^{4y}는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 취해져, 질소 원자 이외에 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 지닌 치환되거나 비치환된 4원 내지 8원 헤테로시클릴 고리를 형성하고;

[0243] 각각의 R^{5x}는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 플루오로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 C_{6-10} 아릴 또는 C_{6-10} 아르(C_{1-4})알킬이고;

[0244] s는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

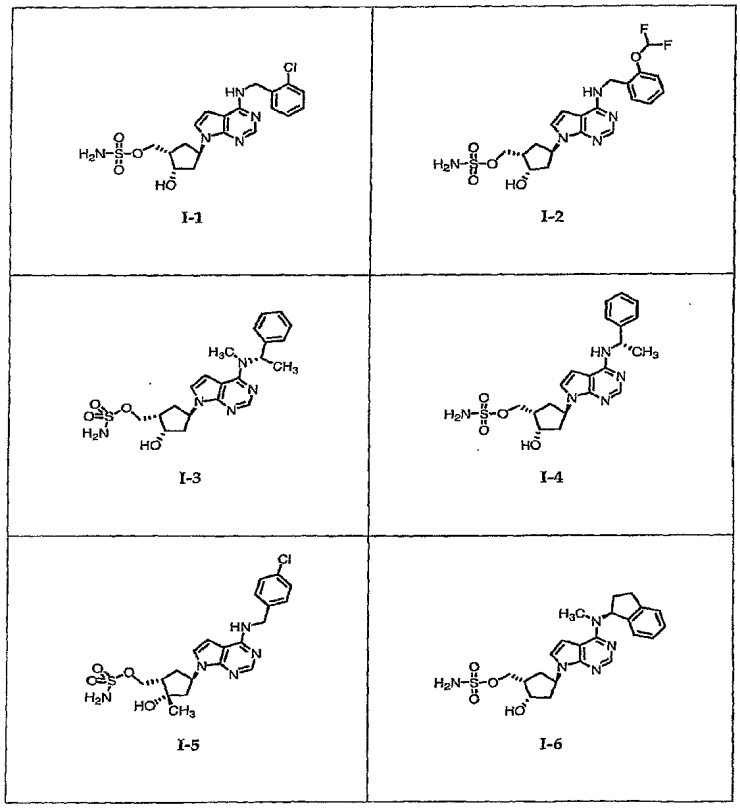
[0245] t는 0, 1, 또는 2이다.

[0246] 화학식 (I)에 대해 설명된 고리 A 및 변수 X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e 및 R^f에 대한 아속 정의가 또한 화학식 (II) 내지 (VIII)에 적용된다. 본원에 설명된 변수에 대한 바람직한 값의 임의의 조합을 구체화한 화합물이 본 발명의 범위에 속한다.

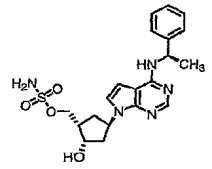
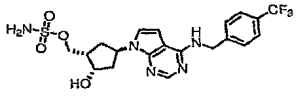
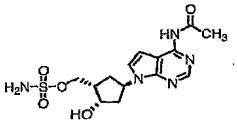
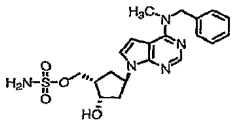
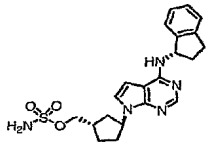
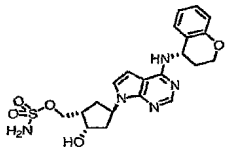
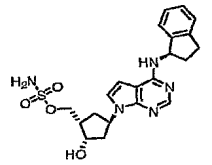
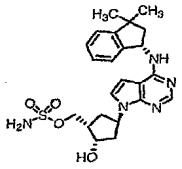
[0247] 화학식 (I)의 화합물의 대표적인 예는 표 1에 제시되어 있다.

[0248] **표 1: E1 활성화 효소 억제제**

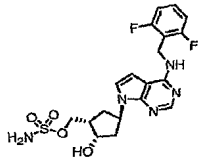
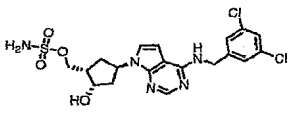
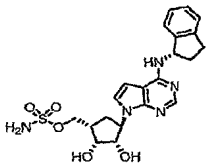
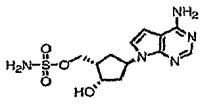
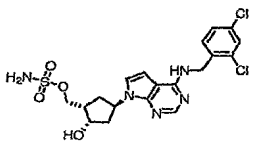
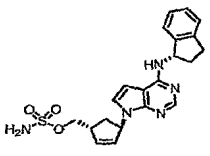
[0249]



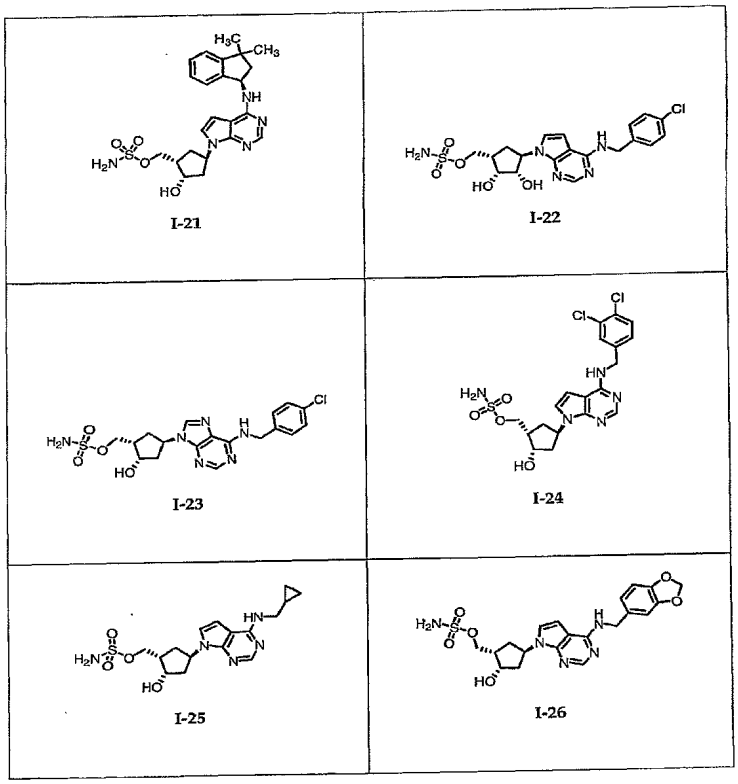
[0250]

 I-7	 I-8
 I-9	 I-10
 I-11	 I-12
 I-13	 I-14

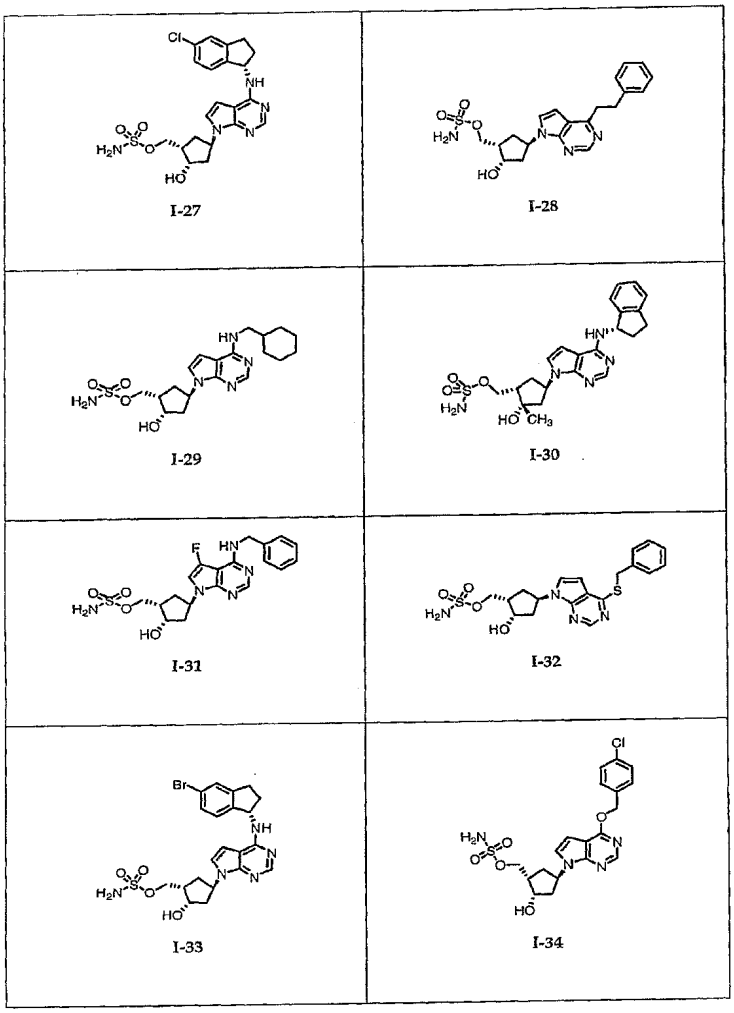
[0251]

 I-15	 I-16
 I-17	 I-18
 I-19	 I-20

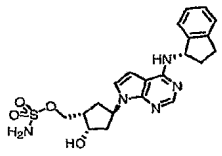
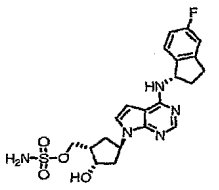
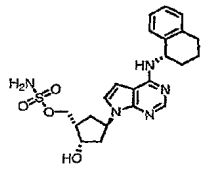
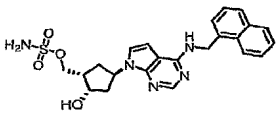
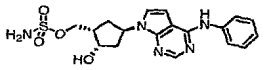
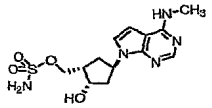
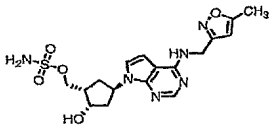
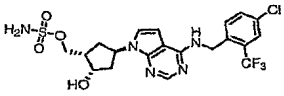
[0252]



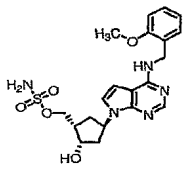
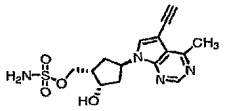
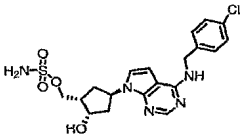
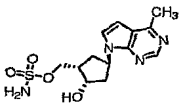
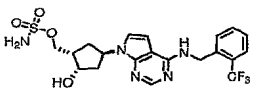
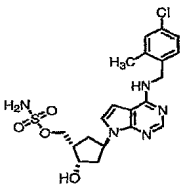
[0253]



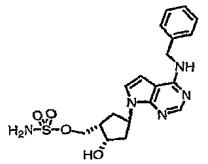
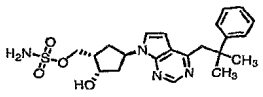
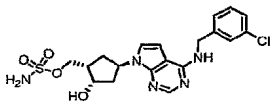
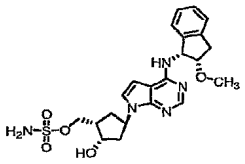
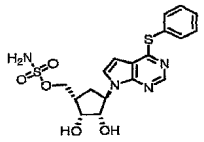
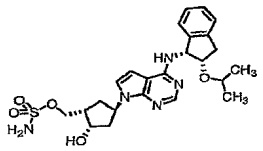
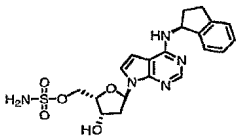
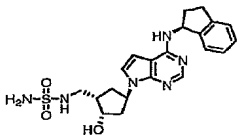
[0254]

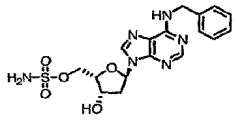
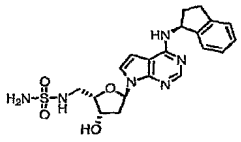
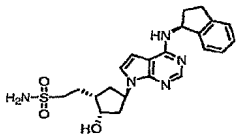
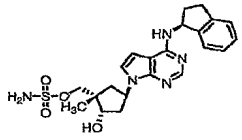
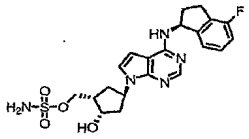
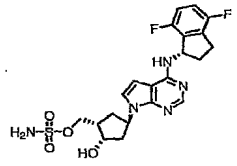
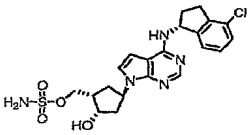
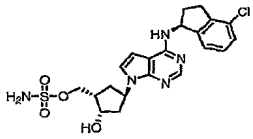
 I-35	 I-36
 I-37	 I-38
 I-39	 I-40
 I-41	 I-42

[0255]

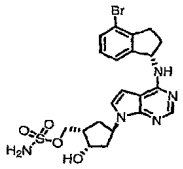
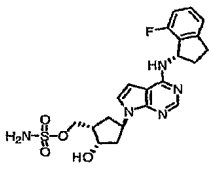
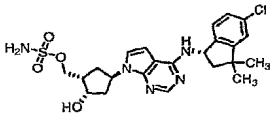
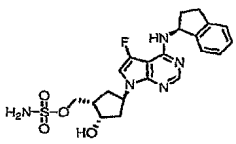
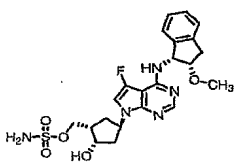
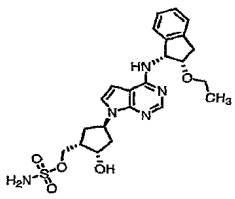
 I-43	 I-44
 I-45	 I-46
 I-47	 I-48

[0256]

 I-49	 I-50
 I-51	 I-52
 I-53	 I-54
 I-55	 I-56

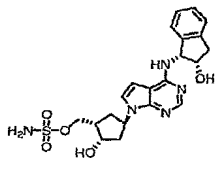
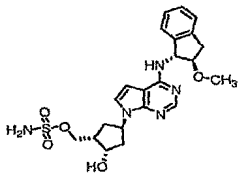
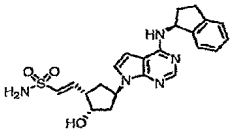
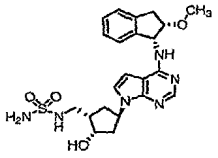
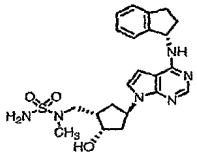
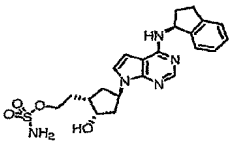
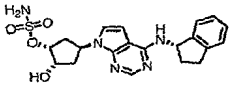
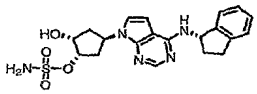
 I-57	 I-58
 I-59	 I-60
 I-61	 I-62
 I-63	 I-64

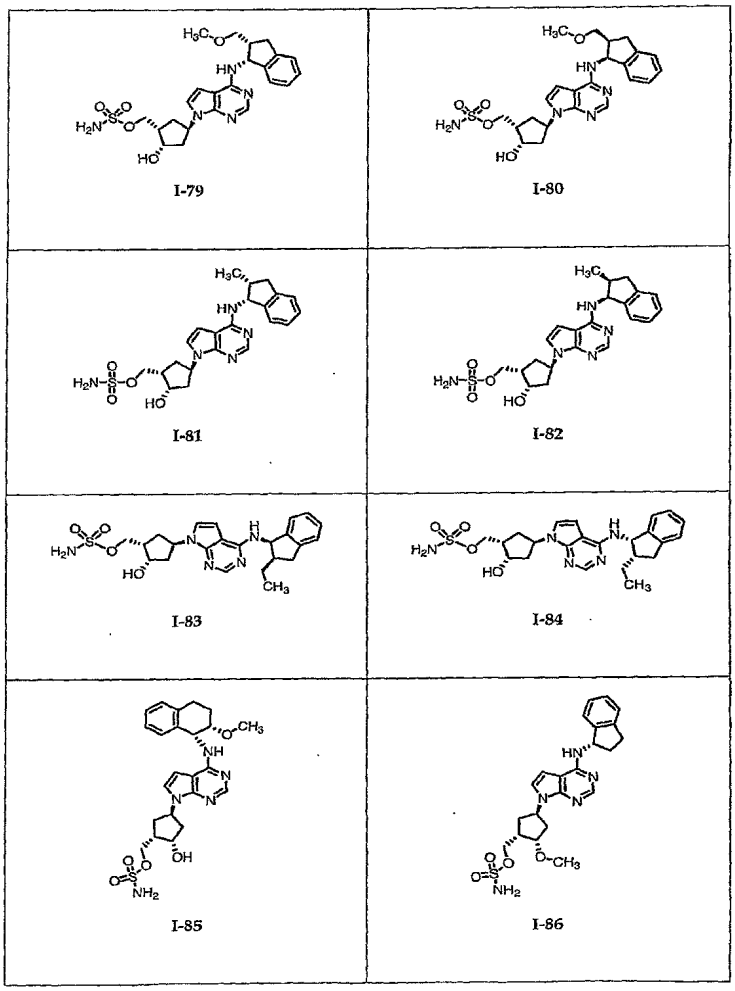
[0257]

 I-65	 I-66
 I-67	 I-68
 I-69	 I-70

[0258]

[0259]

 I-71	 I-72
 I-73	 I-74
 I-75	 I-76
 I-77	 I-78



[0260]

[0261] 상기 표 1의 화합물은 또한 하기 화합물 명칭에 의해 확인될 수 있다:

[0262]

	화합물 명칭
I-1	((1S,2S,4R)-4-{4-[(2-클로로벤질)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트
I-2	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[2-(디플루오로메톡시)벤질]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-3	((1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-{메틸[(1S)-1-페닐에틸]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-4	[(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-{[(1S)-1-페닐에틸]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-5	((1S,2S,4R)-4-{4-[(4-클로로벤질)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시-2-메틸시클로펜틸)메틸 설파메이트
I-6	((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일(메틸)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트
I-7	[(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-{[(1R)-1-페닐에틸]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-8	[(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-9	{(1S,2S,4R)-4-[4-(아세틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-히드록시시클로펜틸}메틸 설파메이트
I-10	((1S,2S,4R)-4-{4-[벤질(메틸)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트
I-11	((1S,3S)-3-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)메틸 설파메이트
I-12	((1S,2S,4R)-4-{4-{(4S)-3,4-디히드로-2H-크로멘-4-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트
I-13	((1S,2S,4R)-4-{4-[(1R)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트

I-14	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-3,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-15	((1S,2S,4R)-4-{4-[(2,6-디플루오로벤질)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트
I-16	((1S,2S,4R)-4-{4-[(3,5-디클로로벤질)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트
I-17	((1S,2R,3S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2,3-디히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트
I-18	[(1S,2S,4R)-4-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트

[0263]

I-19	((1S,2S,4R)-4-{4-[(2,4-디클로로벤질)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트
I-20	((1R,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜트-2-엔-1-일)메틸 설파메이트
I-21	((1S,2S,4R)-4-(4-{[(1R)-3,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-22	((1S,2R,3S,4R)-4-{4-[(4-클로로벤질)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2,3-디히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트
I-23	((1S,2S,4R)-4-{6-[(4-클로로벤질)아미노]-9H-퓨린-9-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트
I-24	((1S,2S,4R)-4-{4-[(3,4-디클로로벤질)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트
I-25	((1S,2S,4R)-4-{4-[(시클로프로필메틸)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트
I-26	((1S,2S,4R)-4-{4-[(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트
I-27	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-5-클로로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-28	{(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-[4-(2-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로펜틸}메틸 설파메이트
I-29	((1S,2S,4R)-4-{4-[(시클로헥실메틸)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트
I-30	((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시-2-메틸시클로펜틸)메틸 설파메이트
I-31	{(1S,2S,4R)-4-[4-(벤질아미노)-5-플루오로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-히드록시시클로펜틸}메틸 설파메이트
I-32	{(1S,2S,4R)-4-[4-(벤질설파닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-히드록시시클로펜틸}메틸 설파메이트
I-33	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-5-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-34	((1S,2S,4R)-4-{4-[(4-클로로벤질)옥시]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트
I-35	[(1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트
I-36	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-5-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-37	((1S,2S,4R)-2-히드록시-4-{4-[(1S)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)메틸 설파메이트
I-38	((1S,2S,4R)-2-히드록시-4-{4-[(1-나프틸메틸)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)메틸 설파메이트

[0264]

I-39	[1S,2S,4R)-4-(4-아닐리노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-40	{(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-[4-(메틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로펜틸}메틸 설파메이트
I-41	[(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-{[(5-메틸이속사졸-3-일)메틸]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸 설파메이트

I-42	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)벤질]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-43	((1S,2S,4R)-2-히드록시-4-{4-[(2-메톡시벤질)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)메틸 설파메이트
I-44	[(1S,2S,4R)-4-(5-에티닐-4-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-45	((1S,2S,4R)-4-{4-[(4-클로로벤질)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트
I-46	[(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-47	[(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-{[2-(트리플루오로메틸)벤질]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-48	{(1S,2S,4R)-4-{4-[(4-클로로-2-메틸벤질)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트
I-49	{(1S,2S,4R)-4-[4-(벤질아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-히드록시시클로펜틸}메틸 설파메이트
I-50	{(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-[4-(2-메틸-2-페닐프로필)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로펜틸}메틸 설파메이트
I-51	((1S,2S,4R)-4-{4-[(3-클로로벤질)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트
I-52	[(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-{[(1R,2S)-2-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-53	{(1S,2S,3S,4R)-2,3-디히드록시-4-[4-(페닐설파닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로펜틸}메틸 설파메이트
I-54	[(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-{[(1R,2S)-2-이소프로폭시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-55	((2S,3S,5R)-5-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-3-히드록시테트라히드로푸란-2-일)메틸 설파메이트
I-56	N-[((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸]설파미드
I-57	{(2S,3S,5R)-5-[6-(벤질아미노)-9H-퓨린-9-일]-3-히드록시테트라히드로푸란-2-일}메틸 설파메이트
I-58	N-[((2S,3S,5R)-5-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-3-히드록시테트라히드로푸란-2-일)메틸]설파미드

[0265]

I-59	2-((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)에탄설폰아미드
I-60	((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시-1-메틸시클로펜틸)메틸 설파메이트
I-61	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-4-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-62	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-4,7-디플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-63	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1R)-4-클로로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-64	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-4-클로로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-65	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-4-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-66	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-7-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-67	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-5-클로로-3,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-68	((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-5-플루오로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트
I-69	[(1S,2S,4R)-4-(5-플루오로-4-{[(1R,2S)-2-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-70	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1R,2S)-2-에톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-71	[(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-{[(1R,2S)-2-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸 설파메이트

I-72	[(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-{[(1R,2S)-2-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-73	(E)-2-((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)에틸렌설폰아미드
I-74	N-{[(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-{[(1R,2S)-2-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸}설파미드
I-75	N-[((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸]-N-메틸설파미드
I-76	2-((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)에틸 설파메이트
I-77	(1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸 설파메이트

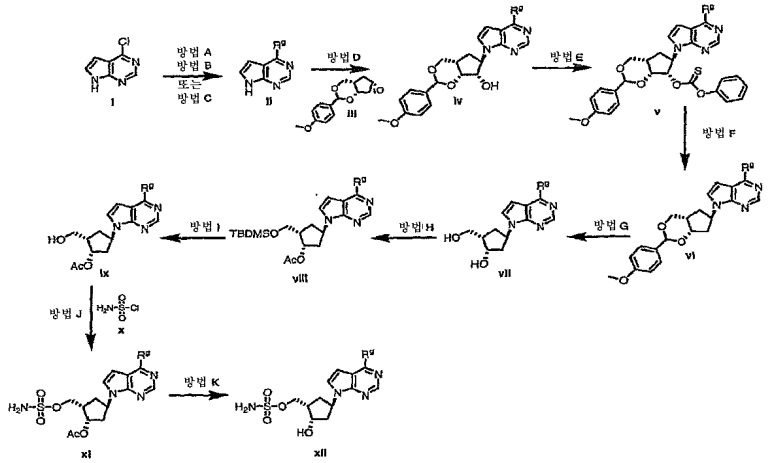
[0266]

I-78	(1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸 설파메이트
I-79	[(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-{[(1R,2R)-2-(메톡시메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-80	[(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-{[(1S,2S)-2-(메톡시메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-81	[(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-{[(1R,2R)-2-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-82	[(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-{[(1S,2S)-2-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-83	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1R,2R)-2-에틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-84	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S,2S)-2-에틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-85	[(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-{[(1R,2S)-2-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸 설파메이트
I-86	((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-메톡시시클로펜틸)메틸 설파메이트

[0267] *일반적 합성 방법*

[0268] 본 발명의 화합물은 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조되고/되거나 하기 도시된 반응식 및 이어지는 합성예를 참조로 하여 제조될 수 있다. 예시적인 합성 경로는 하기 반응식 1 내지 10, 및 실시예에 제시되어 있다:

[0269] **반응식 1: 4-치환된 ((1S,2S,4R)-2-히드록시-4-{7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)메틸 설파메이트의 합성을 위한 일반적 경로**



[0270]

[0271] 상기 반응식 1은 고리 A가 화학식 A-ii를 지니는 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 일반적 경로를 도시한다. 당업자는 고리 A가 A-ii가 아닌 화학식 (I)의 화합물이 i와 유사한 적절한 출발 물질로부터 시작하여 동일한 일반

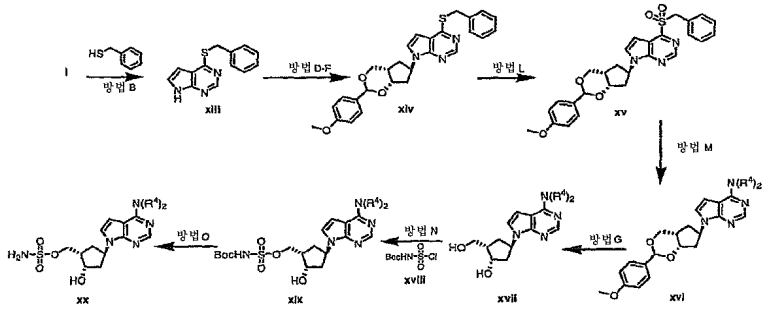
적 경로에 의해 제조될 수 있음을 인식할 것이다.

[0272] 화학식 i와 같은 클로로 치환된 피롤로피리미딘의 합성 방법은 공지되어 있다 (P. Reigan et al, Bioorg. Med. Chem. Lett, 2004, 14, 5247-5250; J. Heterocyclic Chem., 1988, 25, 1633-1639). 반응식 1에 도시된 바와 같이, 화학식 i의 화합물을 치환된 피롤로피리미딘으로 전환시키는 것은 DIPEA 또는 Et_3N과 같은 적절한 염기를 사용하여 부탄올 또는 이소프로판올과 같은 양성자성 용매 중에서 상승된 온도에서 적절하게 치환된 아민 또는 메르캅탄 (참조: Pathak, A.K.; Pathak, V.; Seitz, L.E.; Suling, W. J.; Reynolds, R.C., J. Med. Chem. 2004, 47, 273-276)과 커플링시킴으로써 달성한다 (방법 A). 대안적으로, 피롤로피리미딘 i는 환류 온도에서 KOH와 같은 염기의 존재하에서 H_2O 중에서 적절하게 치환된 알코올과 커플링시킬 수 있다 (방법 B). 또한, 화학식 i의 화합물을 THF 중에서 철 아세틸아세토네이트(ferric acetylacetonate)의 존재하에서 그리냐르(Grignard) 시약으로 처리하여 탄소 치환된 피롤로피리미딘을 제공할 수 있다 (방법 C). 화합물 iv는 DMF 중에서 상승된 온도에서 적절한 염기, 예를 들어 NaH, LiHMDS, 또는 탄산 세슘을 사용하여 에폭시드 iii를 개환시킴으로써 ii로부터 제조한다 (방법 D).

[0273] R^c 및 R^d가 각각 수소인 화학식 (I)의 화합물을 제조하기 위해, 이러한 단계에서 탈산소화를 수행할 수 있다. 따라서, 화학식 iv의 화합물을 알킬화시켜서 크산테이트 v를 제공하는 것은 DCM 중에서 클로로페닐티오노카르보네이트 및 적절한 염기, 예를 들어 DMAP로 처리함으로써 달성한다 (방법 E). 화학식 v의 화합물의 탈산소화는 환류 톨루엔 중에서 Bu_3SnH와 같은 라디칼 공급원 및 AIBN과 같은 라디칼 개시제로 처리함으로써 달성한다 (방법 F). AcOH와 같은 수성 산에 의해 후속 탈보호시켜서 (방법 G) 화학식 vii의 화합물을 수득한다.

[0274] 화학식 vii의 디올의 1차 알코올은 예를 들어 TBDMS와 같은 벌키한(bulky) 실릴 보호기를 사용하여 선택적으로 보호시킨다. 아세트산 무수물에 의해 후속 처리하여 화학식 viii의 보호된 알코올을 수득한다 (방법 H). 피리딘과 같은 염기성 용매 중에서 피리딘 히드로플루오라이드와 같은 플루오라이드 시약을 사용하여 1차 알코올을 선택적으로 탈보호시켜서 화학식 ix의 화합물을 수득한다 (방법 I). 새로이 제조된 클로로설폰아미드 x로 추가로 처리하여 최종 생성물 전의 생성물인 설파메이트 xi를 수득한다 (방법 J). 방법 K에 따라 MeOH 중에서 암모니아와 같은 염기로 처리함으로써 아세테이트를 제거하여 화학식 xii의 화합물을 수득한다.

[0275] **반응식 2: 4-N-치환된 ((1S,2S,4R)-2-히드록시-4-{7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)메틸 설파메이트의 합성을 위한 또 다른 경로**

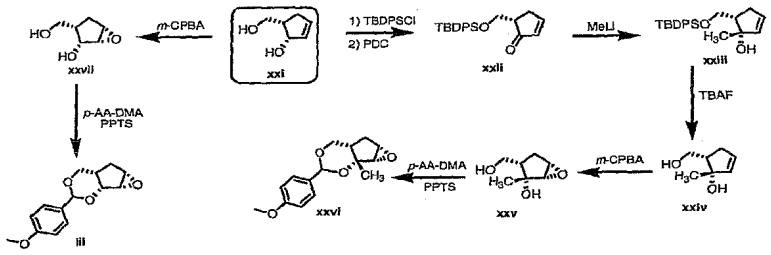
[0276] 

[0277] R^g가 $-N(R^4)_2$인 화학식 (I)의 화합물은 설폰과 같은 이탈기를 포함하는 이후 단계 중간체가 치환된 아민에 의해 직접 대체되는 또 다른 절차에 의해 제조할 수 있다. 반응식 2에 도시된 바와 같이, 방법 B에서 설명된 조건하에서 화학식 i의 화합물을 벤질메르캅탄으로 처리하여 화학식 xiii의 벤질설파닐 피롤로피리미딘을 수득한다. 방법 D 내지 F에 약술된 조건으로 후속 처리하여 화학식 xiv의 화합물을 수득한다. 화합물 xiv를 중탄산 나트륨과 같은 염기의 존재하에서 DCM 중에서 m-CPBA와 같은 산화제와 반응시켜서, 화학식 xv의 설폰을 수득한다 (방법 L).

[0278] 그 후, 화학식 xvi의 화합물은 문헌에 기재된 절차 (Lin, X.; Robins, M.J., Organic Lett. 2000, 2, 3497-3499)와 유사하게 상승된 온도에서 EtOH와 같은 고비점인 양성자성 용매 중에서 DIPEA와 같은 염기를 사용하여 xv를 적절하게 치환된 아민으로 처리함으로써 합성한다 (방법 M). 보호기의 제거는 방법 G에서 설명된 절차를 이용하여 반응식 1에 도시된 방식과 유사한 방식으로 달성한다. 3차-부틸 클로로설포닐카르바메이트 xviii의 합성 방법은 공지되어 있고 (Hirayama et al, Biorg. Med. Chem., 2002, 10, 1509- 1523), 이러한 시약을 AcCN과 같은 용매 중에서 2,6-디-3차-부틸-4-메틸피리딘과 같은 장애된(hindered) 염기를 사용하여 1차 알코올과 선

택적으로 반응시켜서, 화학식 xix의 Boc 설파메이트를 수득한다 (방법 N). 방법 O에 따라 TFA-탈보호시켜서 화학식 xx의 화합물을 수득한다. 화합물 xv를 xvi로 전환시키는 것은 용액상 라이브러리 합성될 수 있게 하는 잠재적 잇점을 지닌다.

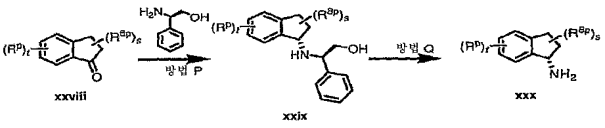
[0279] **반응식 3: 치환된 에폭시드의 합성**



[0280]

[0281] 중간체인 알칸 디올 xxi의 합성 방법은 공지되어 있다 (Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids, 2002, 21, 65-72). m-CPBA로 처리시에, 디올 xxi는 에폭시 디올 xxvii로 전환된다. p-아니스알데히드 디메틸 아세탈을 사용하여 디올을 후속 보호시켜서 에폭시드 iii을 수득한다. 대안적으로, xxi의 1차 알코올을 TBDPS-보호시킨 다음 PDC 산화시켜서 α,β-불포화 케톤 xxii을 수득한다. Et_2O 중의 케톤에 MeLi를 첨가하여 3차 알코올 xxiii을 수득하고, THF 중의 TBAF를 사용하여 처리함으로써 디올 xxiv를 수득한다. 에폭시화시키고 디올 보호시켜서 보호된 치환된 에폭시드 xxvi를 수득한다.

[0282] **반응식 4: 치환된 아미노인단의 합성을 위한 일반적 경로**

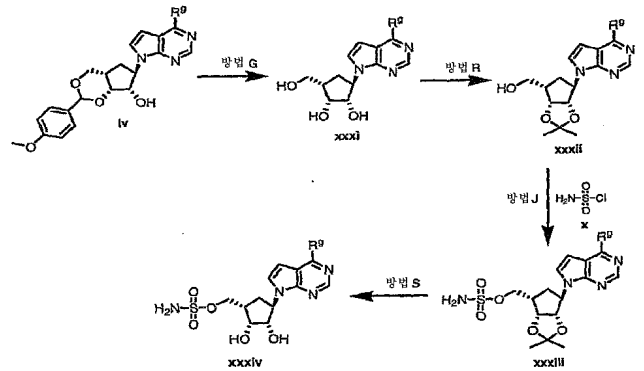


[0283]

[0284] 화학식 xxx의 4-아미노인다닐 화합물의 제조를 위해 사용되는 아미노인단은 시판되거나 반응식 4에 강조 표시된 문헌 방법을 통해 제조한다. 화학식 xxviii의 적절하게 치환된 인다논을 (R)-2-아미노-2-페닐에탄올로 처리하여 요망되는 중간체 이민을 수득한다. AcOH의 존재하에서 수소화붕소 나트륨과 같은 적절한 환원제를 사용하여 후속 반응시켜서 화학식 xxix의 아미노 알코올을 수득한다 (방법 P). 납 테트라아세테이트에 의해 처리한 다음 HCl 중에서 환류시켜서 화학식 xxx의 아미노인단을 수득한다 (방법 Q).

[0285] 당업자는 방법 P에서 (S)-2-아미노-2-페닐에탄올을 사용하는 것이 인단 xxx의 다른 거울상이성질체를 수득하기 위해 사용될 수 있음을 인식할 것이다.

[0286] **반응식 5: 4-치환된 ((1S,2S,4R)-2,3-디히드록시-4-{7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)메틸 설파메이트의 합성을 위한 일반적 경로**

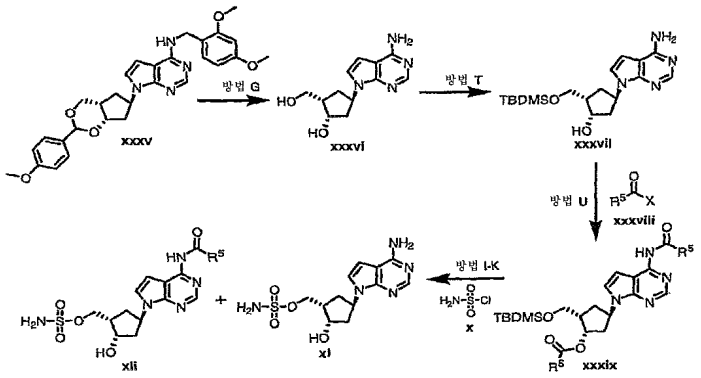


[0287]

[0288] R^c가 $-OR^5$인 화학식 (I)의 화합물은 반응식 5에 도시된 바와 같이 제조할 수 있다. 따라서, 반응식 1에서 제조된 화학식 iv의 화합물을 화학식 xxxi의 트리올로 직접 전환시킨다 (방법 G). 아세톤 중에서 2,2-디메톡시프로판 및 p-TSA와 같은 산 촉매를 사용하여 2개의 2차 알코올을 보호시켜서 이소프로필리덴 xxxii를 수득한다 (방

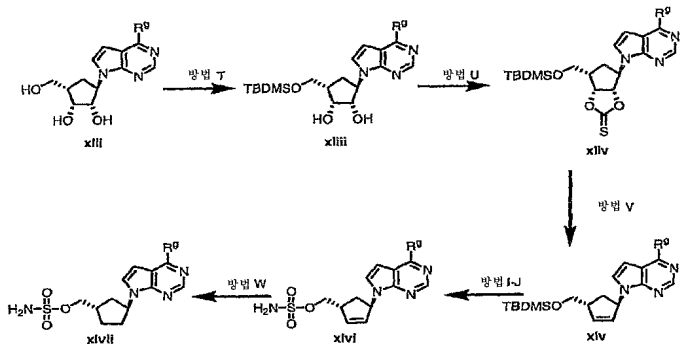
법 R). 반응식 1에 기재된 방법 J에 의해 클로로설폰아미드 x를 사용하여 추가 반응시켜서 화학식 xxxiii의 설파메이트를 수득한다. 물의 존재하에서 TFA와 같은 산을 사용하여 이소프로필리덴을 제거하여 방법 S에 따라 화학식 xxxiv의 화합물 (II-C)을 수득한다. 대안적으로, 트리올 xxxi을 반응식 2의 방법 N-O에 기재된 바와 같이 1차 히드록실에서 선택적으로 설파모일화시키고 탈보호시켜서, 화학식 xxxiv의 화합물을 수득할 수 있다.

[0289] **반응식 6: 4-아미노 및 4-아실아미노 치환된 ((1S,2S,4R)-2-히드록시-4-{7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)메틸 설파메이트의 합성을 위한 일반적 경로**

[0290] 

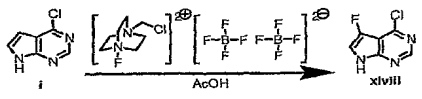
[0291] 화학식 xxxv의 화합물은 반응식 1에 기재된 방법에 의해 제조한다. AcOH와 같은 수성 산을 사용하여 벤질아민 xxxv를 처리하여 아민 xxxvi를 수득한다 (방법 G). DMF 중에서 TBDMSCl 및 이미다졸과 같은 적절한 염기를 사용하여 1차 알코올을 선택적으로 보호시켜서 화학식 xxxvii의 화합물을 수득한다 (방법 T). 비스-아실화(bis-acylation)를 화학식 xxxviii (X = Cl, OH, -OC(O)R^5)의 적절하게 치환된 아실화 시약 및 피리딘과 같은 적절한 염기를 사용하는 처리에 의해 수행하여, 화학식 xxxix의 화합물을 수득한다 (방법 U). 화합물 xxxix를 방법 I-K에 기재된 조건에 적용시켜서 완전 탈보호된 유사체 xl 뿐만 아니라 아미드 xli 둘 모두를 수득한다.

[0292] **반응식 7: 4-치환된 (1S,2S,4R)-4-{7H-피롤로-{2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)메틸 설파메이트의 합성을 위한 일반적 경로**

[0293] 

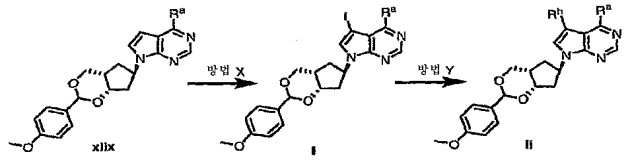
[0294] R^a 및 R^c가 함께 결합을 형성하는 화학식 (I)의 화합물 및 R^a 내지 R^d 각각이 수소인 화학식 (I)의 화합물은 반응식 7에 도시된 바와 같이 제조할 수 있다. 화학식 xlii의 트리올은 반응식 5의 절차에 따라 제조한다. 1차 알코올을 선택적으로 보호시켜서 화학식 xliii의 디올을 수득하고 (방법 T), 이러한 디올을 그 후 DMF와 같은 적절한 용매 중에서 1,1'-티오카르보닐디이미다졸에 의해 알킬화시켜서 디옥솔-티온 xliv를 수득한다 (방법 U). THF와 같은 적절한 용매 중에서 1,3-디메틸-2-페닐-1,3,2-디아자포스포리딘으로 처리하여 화학식 xlv의 알켄을 수득하고 (방법 V), 이를 방법 I-J에 도시된 조건에 노출시켜서 설파메이트 xlvi를 수득한다. EtOAc 중에서 탄소상 팔라듐과 같은 촉매의 존재하에서 수소 분위기하에서 수소화시켜서 화학식 xlvii의 포화 설파메이트를 수득한다 (방법 W).

[0295] **반응식 8: 5-플루오로 피롤로[2,3-d]피리미딘의 합성**

[0296] 

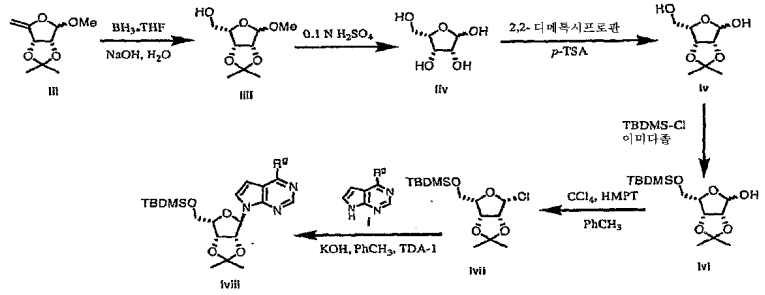
[0297] R^k가 수소가 아닌 화학식 (I)의 화합물은 반응식 8-9에 도시된 바와 같이 제조한다. i를 플루오로 클로로 피롤로피리미딘 xlvii로 전환시키는 것은 AcCN 중의 Selectfluor™ (1-클로로메틸-4-플루오로-1,4-디아조니아비시클로[2,2,2]옥탄 비스(테트라플루오로보레이트)) 및 AcOH로 처리함으로써 달성한다. 그 후, 화합물 xlviii를 방법 A-C에 따라 적절한 치환기로 치환시키고, 계속해서 반응식 1에 따라 화학식 (I)의 화합물로 전환시킨다.

[0298] **반응식 9: 4,5-이치환된 ((1S,2S,4R)-2-히드록시-4-{7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)메틸 설파메이트의 합성을 위한 또 다른 경로**

[0299] 

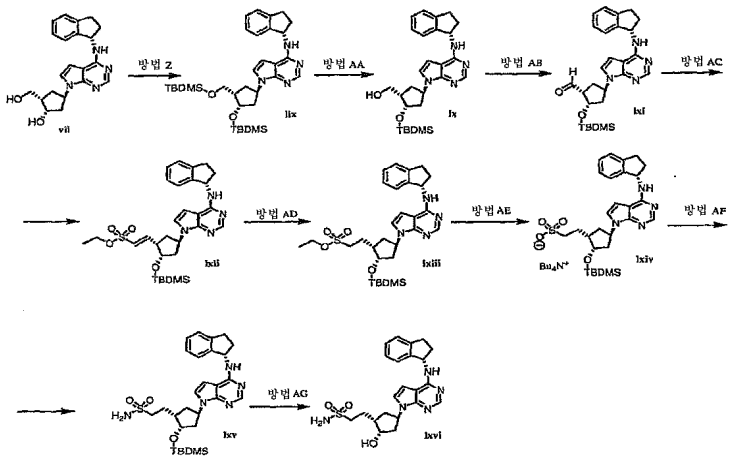
[0300] 화학식 xlix의 화합물을 반응식 1에 도시된 바와 같이 제조하고, NIS로 처리함으로써 요오다이드 l로 전환시킨다 (방법 X). 요오다이드 l은 다양한 팔라듐 촉매된 커플링 조건, 예를 들어 소나가시라 커플링(Sonagashira coupling) (CuI, $PdCl_2(PPh_3)_2$, DIPEA, $R^i C{\equiv}CH$, 방법 Y)을 사용하여 화학식 li의 화합물로 전환시킬 수 있다. 반응식 1에 도시된 방법에 따라, 화학식 li의 화합물을 화학식 (I)의 최종 화합물로 전환시킨다.

[0301] **반응식 10: ((2S,3S,4R,5R)-5-(4-(알킬아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3,4-디히드록시-테트라히드로푸란-2-일)메틸 설파메이트의 합성**

[0302] 

[0303] Y가 -O-인 화학식 (I)의 화합물은 화학식 lviii로부터 제조할 수 있다. 화학식 lviii의 화합물의 합성은 문헌(Ugarkar, B.G.; Castellino, A.J.; DaRe, J.S.; Ramirez-Weinhouse, M.; Kopcho, J.J.; Rosengren, S.; Erion, M.D., J. Med. Chem., 2003, 46, 4750-4760)에 보고되어 있고, 반응식 10에 도시되어 있다. D-리보오스를 liii로 전환시키는 방법은 공지되어 있다 (Inokawa, S.; Kitagawa, H.; Seo, K.; Yoshida, H.; Ogata, T., Carbohydr. Hydr. Res., 1973, 30, 127-132). 보란-THF 복합체를 사용하여 수소화붕소첨가-산화(hydroboration-oxidation)시켜서 liii을 수득하고, 이를 황산을 사용하여 전체적으로 탈보호시킨다. 테트라올 liv를 2,2-디메톡시프로판을 사용하여 보호시키고, TBDMS-Cl을 사용하여 1차 알코올을 후속 보호시켜서 알코올 lvi를 수득한다. 톨루엔 중에서 CCl_4 및 HMPT를 사용하여 선택적으로 염소화시켜서 단일 거울상이성질체 lvii를 수득한다. 화학식 i의 화합물을 사용하여 글리코실화시켜서 화학식 lviii의 중간체를 수득하고, 이를 상기 반응식 1, 2 및 6에 설명된 바와 같이 추가로 구체화시킬 수 있다.

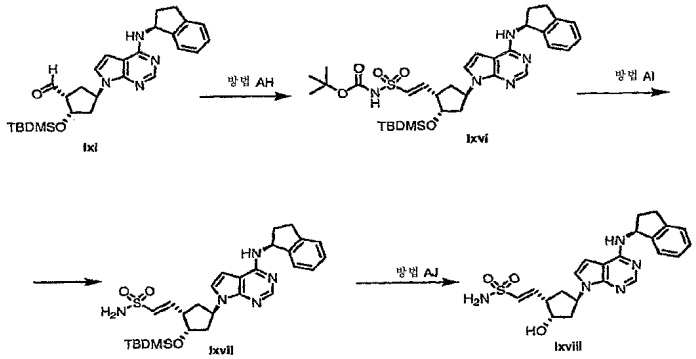
[0304] **반응식 11: 2-((1S,2S,4R)-4-4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일-2-히드록시시클로펜틸) 에탄설폰아미드의 합성**



[0305]

[0306] X가 CH_2인 화학식 (I)의 화합물은 화합물 vii로부터 제조할 수 있다. 반응식 11에 도시된 바와 같이, 디올 vii은 TRDMS-Cl, 트리에틸아민과 같은 적절한 염기 및 4-DMAP를 사용하여 비스-TBDMS 에테르 lix로서 보호시킨다 (방법 Z). 1차 TBDMS 기를 lx로 선택적으로 탈보호시키는 것은 상승된 온도에서 수성 아세트산을 사용하여 달성한다 (방법 AA). 알데히드 lxi은 TPAP 및 NMO와 같은 적절한 산화제를 사용하여 알코올 lx을 산화시켜서 수득한다 (방법 AB). 알데히드 lxi를 (디에톡시포스포릴)-메탄설폰산 에틸 에스테르 및 n-BuLi로 처리하여 (방법 AC) 알켄 lxii를 수득하고, 이를 이어서 에탄올 중에서 수소화붕소 나트륨과 같은 적절한 환원제를 사용하여 설포닐 에스테르 lxiii로 환원시킨다 (방법 AD). 마이크로파 조건하에서 TBAI를 사용하여 상기 에스테르를 가수분해하여 (방법 AE) 설폰산 lxiv를 수득하고, 이를 중간체 설포닐 클로라이드를 통해 보호된 설폰아미드 lxv로 변환시킨다 (티오닐 클로라이드에 이어 디옥산 중의 암모니아를 사용함, 방법 AF). THF 중의 TBAF와 같은 적절한 시약을 사용하여 TBDMS 탈보호시켜서 (방법 AG) 설폰아미드 lxvi를 수득한다.

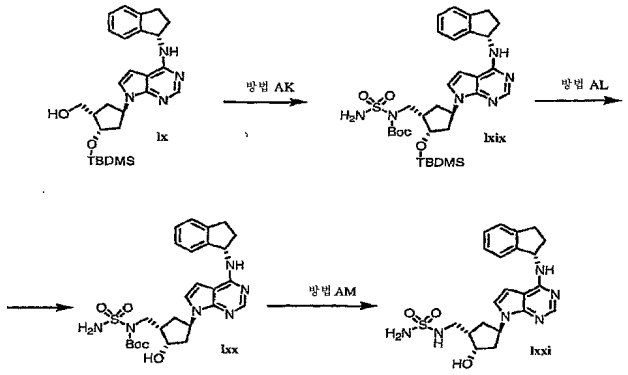
[0307] **반응식 12: (E)-2-((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)에틸렌설폰아미드의 합성**



[0308]

[0309] X가 -CH=인 화학식 (I)의 화합물은 화합물 lxi로부터 제조할 수 있다. 반응식 12에 도시된 바와 같이, 3차-부틸 {[(디페닐포스포릴)메틸]설포닐}카르바메이트를 n-BuLi로 처리하고, 형성된 시약을 알데히드 lxi와 혼합하여 (방법 AH) 보호된 비닐 설폰아미드 lxvi를 수득한다. Boc 기를 $ZnBr_2$와 같은 적절한 루이스산을 사용하여 탈보호시켜서 (방법 AI) lxvii를 수득한다. TBDMS 기의 최종 탈보호를 THF 중의 TBAF과 같은 적절한 시약을 사용하여 수행함으로써 lxviii를 수득한다.

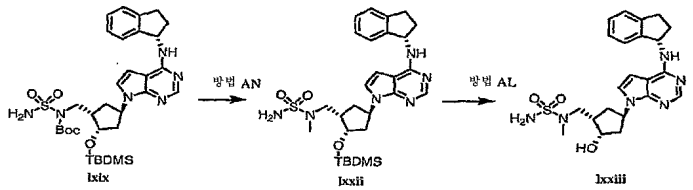
[0310] **반응식 13: 4-치환된 ((1S,2S,4R)-2-히드록시-4-{7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)메틸 설파미드에 대한 일반적 경로**



[0311]

[0312] X가 NH인 화학식 (I)의 화합물은 화합물 lx로부터 제조할 수 있다. 반응식 13에 도시된 바와 같이, 알코올 lx를 미츠노부(Mitsunobu) 조건, 예를 들어 상승된 온도하의 에틸 아세테이트 중의 트리페닐포스핀 및 DEAD 하에서 N-Boc-설폰아미드로 처리하여 보호된 설파미드 lxix를 수득한다 (방법 AK). TBDMS 기를 수성 HCl과 같은 적절한 산을 사용하여 탈보호시켜서 (방법 AL) lxx를 수득한다. Boc 기의 최종 탈보호를 메틸렌 클로라이드 중의 TFA와 같은 적절한 시약을 사용하여 수행함으로써 (방법 AM) lxxi를 수득한다.

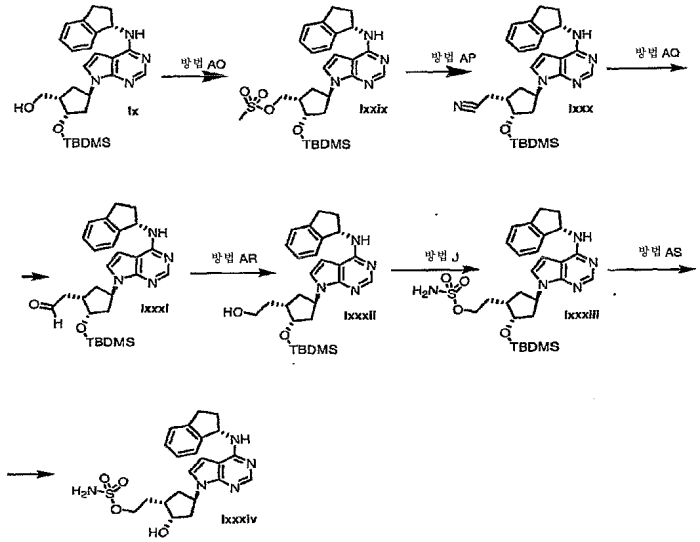
[0313] **반응식 14: 4-치환된 ((1S,2S,4R)-2-히드록시-4-{7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)메틸 N-메틸 설파미드에 대한 일반적 경로**



[0314]

[0315] X가 $-N(CH_3)-$인 화학식 (I)의 화합물은 화합물 lxix로부터 제조할 수 있다. 반응식 14에 도시된 바와 같이, 설파미드 lxix를 상승된 온도하에서 THF 중의 $LiAlH_4$와 같은 적절한 시약으로 환원시켜서 보호된 N-메틸 설파미드 lxxii를 수득한다 (방법 AN). TBDMS 기를 수성 HCl과 같은 적절한 산을 사용하여 탈보호시켜서 (방법 AL) lxxiii를 수득한다.

[0316] **반응식 15: ((1S,2S,4R)-2-{[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)메틸 메탄설포네이트의 합성**

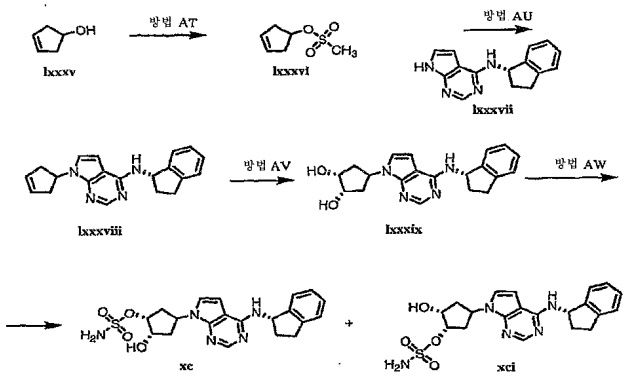


[0317]

[0318] X가 O이고 m = 2인 화학식 (I)의 화합물은 화합물 lx로부터 제조할 수 있다. 반응식 15에 도시된 바와 같이, 알코올 lx를 DCM 중의 트리에틸아민과 같은 적절한 염기 및 메탄설포닐 클로라이드를 사용하여 메실레이트 lxxix와 같은 적절한 이탈기로 변환시킨다 (방법 AO). 형성된 메실레이트를 상승된 온도에서 DMSO 중의 나트륨

시아니드와 같은 적절한 친핵체를 사용하여 니트릴기로 대체함으로써 (방법 AP) 니트릴 lxxx를 수득하고, 이를 DCM 중의 DIBAL과 같은 적절한 환원제를 사용하여 알데히드 lxxxi로 환원시킨다 (방법 AQ). 메탄올 중의 나트륨 테트라히드로보레이트와 같은 적절한 시약을 사용하여 lxxxi를 추가 환원시켜서 알코올 lxxxii를 수득한다 (방법 AR). 트리에틸아민과 같은 적절한 염기의 존재하에서 아세토니트릴 중의 클로로설폰아미드와 같은 설파메이트화 시약으로 lxxxii를 처리하여 보호된 설파메이트 lxxxiii를 수득한다 (방법 J). 방법 AS에 따라 피리딘/THF 중의 HF.피리딘과 같은 산을 사용하여 처리함으로써 TBDMS를 제거하여 화학식 lxxxiv의 화합물을 수득한다.

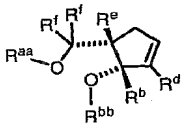
[0319] **반응식 16: (1S,2R,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸 설파미드 및 (1R,2S,4S)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸 설파메이트의 부분입체이성질체 혼합물의 합성**



[0320]

[0321] X가 O이고 m = 0인 화학식 (I)의 화합물은 3-시클로펜텐-1-올 (lxxxv)로부터 제조할 수 있다. 반응식 16에 도시된 바와 같이, 알코올 lxxxv를 DCM 중의 피리딘 및 DMAP와 같은 적절한 염기 및 메탄설포닐 클로라이드를 사용하여 메실레이트 lxxxvi와 같은 적절한 이탈기로 변환시킴으로써 활성화시킨다 (방법 AT). 상승된 온도하에서 DMF 중의 탄산 세슘의 존재하에서 메실레이트 lxxxvi를 염기 lxxxvii로 처리하여 (방법 AU) lxxxviii를 수득한다. 알켄 lxxxviii를 3차-부틸 알코올 중의 AD-mix-α (Sigma-Aldrich)와 같은 적절한 키랄 디히드록실화제로 처리하여 (방법 AV) 디올 lxxxix를 수득하고, 이를 방법 J에 설명된 바와 같이 클로로설폰아미드로 설파메이트화시켜서 설파메이트 xc 및 xci의 부분입체이성질체 혼합물을 수득한다 (방법 AW).

[0322] 또한, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물의 제조를 위해 유용한 합성 중간체를 제공한다. 한 가지 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식 (IX)의 화합물을 제공한다:



(IX)

[0323]

[0324] 상기 식에서,

[0325] 도시된 입체화학적 배치는 절대 입체화학을 나타내고;

[0326] R^b는 플루오로, C_{1-4} 지방족, 또는 C_{1-4} 플루오로지방족이고;

[0327] R^{aa} 및 R^{bb}는 각각 독립적으로 수소 또는 히드록실 보호기이거나, R^{aa} 및 R^{bb}는 함께 시클릭 디올 보호기를 형성하고;

[0328] 변수 R^d, R^e, 및 R^f는 화학식 (I)에 대해 상기 설명된 값 및 바람직한 값을 지닌다.

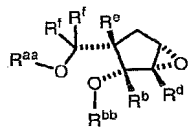
[0329] 본원에 사용된 용어 "히드록실 보호기"는 i) 기질(substrate)의 히드록실 작용기와 반응하여 보호된 기질을 형성하고; ii) 보호된 기질이 적용되는 반응 조건에 대해 안정하고; iii) 기질에 존재하는 다른 작용기와 상용가능한 조건하에서 히드록실 작용기를 방출하도록 보호된 기질로부터 분리가능한 화학기를 의미한다. 1,2-디올 및 1,3-디올의 히드록실기는 시클릭 디올 보호기를 사용하여 개별적으로 보호될 수 있거나 함께 보호될 수 있다. 적절한 히드록실 보호기 및 디올 보호기의 예는 문헌 [T.W. Greene and P.G.M. WuIs, "Protective

Groups in Organic Synthesis", 3rd Ed., John Wiley &c Sons Inc., NY (1999)]에서 발견될 수 있다.

[0330] 특정 구체예에서, 화학식 (VIII)의 화합물은 하기 화학식으로 표현된다:

[0331] 

[0332] 또한, 본 발명은 하기 화학식 (X)의 화합물을 제공한다:

[0333] 

(X)

[0334] 상기 식에서,

[0335] 도시된 입체화학적 배치는 절대 입체화학을 나타내고;

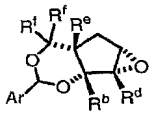
[0336] R^{aa}는 수소 또는 히드록실 보호기이고;

[0337] R^{bb}는 수소 또는 히드록실 보호기이거나;

[0338] R^{aa} 및 R^{bb}는 함께 시클릭 디올 보호기를 형성하고;

[0339] 변수 R^{b}, R^{d}, R^{e}, 및 R^{f}는 화학식 (I)에 대해 상기 설명된 값 및 바람직한 값을 지닌다.

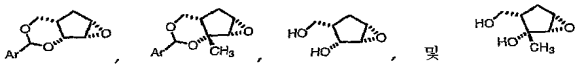
[0340] 한 가지 구체예에서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (Xa)로 표현된다:

[0341] 

(Xa)

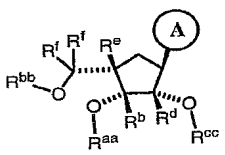
[0342] 상기 식에서, Ar은 치환되거나 비치환된 아릴기이다. 일부 구체예에서, Ar은 치환되거나 비치환된 페닐기이다. 특정 구체예에서, Ar은 파라-메톡시-페닐이다.

[0343] 특정 구체예에서, 화학식 (Xa)의 화합물은 하기 화학식으로 구성된 군으로부터 선택된다:

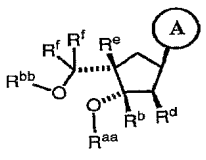
[0344] 

[0345] 상기 식에서, Ar은 화학식 (Xa)에 대해 상기 설명된 바와 같다.

[0346] 또한, 본 발명은 하기 화학식 (XI) 또는 화학식 (XII)의 화합물을 제공한다:

[0347] 

(XI)



(XII)

[0348] 상기 식에서,

[0349] 도시된 입체화학적 배치는 절대 입체화학을 나타내고;

[0350] R^{aa}는 수소 또는 히드록실 보호기이고;

[0351] R^{bb}는 수소 또는 히드록실 보호기이고;

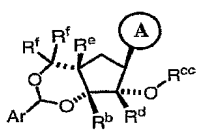
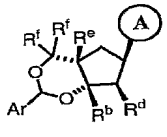
[0352] R^{cc}는 수소 또는 히드록실 보호기이거나;

[0353] R^{aa} 및 R^{bb}는 함께 시클릭 디올 보호기를 형성하거나;

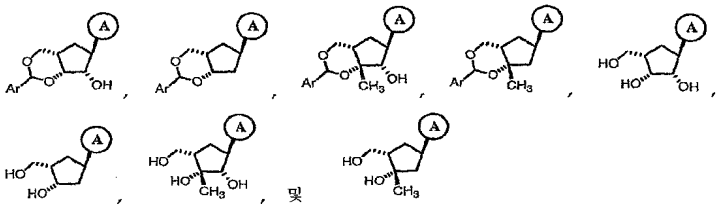
[0354] R^{aa} 및 R^{cc}는 함께 시클릭 디올 보호기를 형성하고;

[0355] 고리 A 및 변수 R^{b}, R^{d}, R^{e}, 및 R^{f}는 화학식 (I)에 대해 상기 설명된 값 및 바람직한 값을 지닌다.

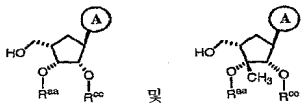
[0356] 일부 구체예에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 (XIa) 또는 (XIIa)로 표현된다:

[0357]  (XIa)  (XIIa).

[0358] 특정 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식으로 구성된 군으로부터 선택된 화합물에 관한 것이다:

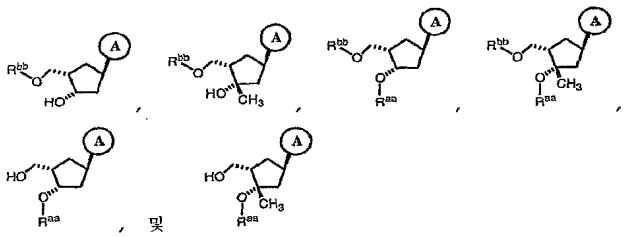
[0359] 

[0360] 특정한 다른 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식으로 구성된 군으로부터 선택된 화합물에 관한 것이다:

[0361] 

[0362] 상기 식에서, R^{aa} 및 R^{cc}는 각각 독립적으로 히드록실 보호기이거나, R^{aa} 및 R^{cc}는 함께 시클릭 디올 보호기를 형성한다.

[0363] 특정한 다른 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식으로 구성된 군으로부터 선택된 화합물에 관한 것이다:

[0364] 

[0365] 상기 식에서, R^{aa} 및 R^{bb}는 각각 독립적으로 히드록실 보호기이다. 일부 구체예에서, R^{aa} 및 R^{bb}는 선택적 보호 및 탈보호를 가능하게 하도록 선택된다. 특정 구체예에서, R^{aa}는 아실 보호기이고, R^{bb}는 실릴 보호기이다. 특정 구체예에서, R^{aa}는 아세틸 또는 치환된 아세틸이고, R^{bb}는 3차-부틸-디메틸실릴 또는 3차-부틸디페닐실릴이다.

[0366] *본 발명의 화합물의 용도*

[0367] 본 발명의 화합물은 E1 효소 활성의 유용한 억제제이다. 특히, 본 발명의 화합물은 NAE, UAE, 및/또는 SAE의 억제제가 되도록 설계된다. 억제제는 표적 단백질에 대한 ubl 컨쥬게이션에서 E1 효소의 촉진 효과를 감소시키고 (예를 들어, 유비퀴틴화, 네딜레이션, 수모일레이션의 감소), ubl 컨쥬게이션에 의해 매개되는 세포내 신호 전달을 감소시키고/거나 ubl 컨쥬게이션에 의해 매개되는 단백분해를 감소시키는 (예를 들어, 쿨린 의존성 유비퀴틴화 및 단백분해 (예를 들어, 유비퀴틴-프로테아솜 경로)의 억제) 화합물을 포함하는 것으로 의도된다. 따라서, 본 발명의 화합물은 본원에 추가로 상세히 제공된 방법 또는 당 분야에 공지된 방법에 따라 시험관내 또는 생체내에서, 또는 세포 또는 동물 모델에서 E1 효소를 억제하는 능력에 대해 검정될 수 있다. 본 발명의 화합물은 E1 효소와 결합하거나 E1 효소 활성을 직접 매개하는 능력에 대해 평가될 수 있다. 대안적으로, 화합물

의 활성은 간접적 세포 검정, 또는 E1 억제의 다운스트림 효과의 억제 (예를 들어, 큘린-의존성 유비퀴틴화 및 단백분해의 억제)를 평가하기 위한 E1 활성화의 다운스트림 효과의 검정을 통해 평가될 수 있다. 예를 들어, 활성은 ubl 컨쥬게이션된 기질 (예를 들어, ubl 컨쥬게이션된 E2, 네딜레이션된 큘린, 유비퀴틴화된 기질, 수모일레이션된 기질)의 검출; 다운스트림 단백질 기질 안정화 (예를 들어, p27의 안정화, IκB의 안정화)의 검출; UPP 활성의 억제의 검출; 단백질 E1 억제의 다운스트림 효과 및 기질 안정화의 검출 (예를 들어, 리포터 검정, 예를 들어 NFκB 리포터 검정, p27 리포터 검정)에 의해 평가될 수 있다. 활성을 평가하기 위한 검정은 하기 실험 섹션에 설명되어 있고/있거나 당 분야에 공지되어 있다.

[0368] 본 발명의 한 가지 구체예는 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 생체내에서 모화합물로 다시 전환될 수 있는 프로드러그 유도체를 제공하도록 작용기에서 유도체화될 수 있는 것으로 인식된다. 이러한 프로드러그의 예로는 생리학적으로 허용되고 대사적으로 불안정한 에스테르 유도체, 예를 들어 메톡시메틸 에스테르, 메틸티오메틸 에스테르, 또는 화합물의 아미노기로부터 유래된 카르바모일 잔기 또는 화합물의 히드록실기로부터 유래된 피발로일옥시메틸 에스테르가 있다. 또한, 생체내에서 본원에 설명된 모화합물을 생성시킬 수 있는, 대사적으로 불안정한 에스테르 또는 카르바메이트와 유사한 본 발명의 화합물의 임의의 생리학적으로 허용되는 등가물이 본 발명의 범위에 속한다.

[0369] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 염이 이러한 조성물에 사용되는 경우, 염은 바람직하게는 무기산 또는 유기산 및 염기로부터 유래된다. 적절한 산의 개관에 대해서는 예를 들어 문헌 [Berge et al, J. Pharm. Sci. 66:1-19 (1977)] 및 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000]이 참조된다.

[0370] 적절한 산 부가염의 비제한적 예로는 다음과 같은 것들이 있다: 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠 설포네이트, 비설페이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포르 설포네이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 푸마레이트, 루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 2-히드록시에탄설포네이트, 락테이트, 말레에이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트(persulfate), 3-페닐-프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트 및 운데카노에이트.

[0371] 적절한 염기 부가염으로는 비제한적으로 암모늄염, 알칼리 금속염, 예를 들어 나트륨염 및 칼륨염, 알칼리 토금속염, 예를 들어 칼슘염 및 마그네슘염, 유기 염기와의 염, 예를 들어 디시클로헥실아민염, N-메틸-D-글루카민, 및 아르기닌, 리신 등과 같은 아미노산과의 염이 있다.

[0372] 일부 구체예에서, 본 발명은 분자 중의 염기성 잔기의 양성자화에 의해 형성된 화학식 I의 화합물의 산 부가염에 관한 것이다. 이러한 특정 구체예에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 히드로클로라이드 염에 관한 것이다.

[0373] 일부 다른 구체예에서, 본 발명은 적용가능한 경우 설파메이트 (X = O) 잔기, 설파미드 (X = NH) 잔기 또는 설폰아미드 (X = CH_2) 잔기의 탈양성자화에 의해 형성된 화학식 I의 화합물의 염기 부가염에 관한 것이다. 이러한 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 나트륨염 또는 칼륨염에 관한 것이다.

[0374] 또한, 염기성 질소-함유기는, 저급 알킬 할라이드, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 디알킬 설페이트, 예를 들어 디메틸, 디에틸, 디부틸 및 디아밀 설페이트, 장쇄 할라이드, 예를 들어 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드, 아랄킬 할라이드, 예를 들어 벤질 및 페네틸 브로마이드 및 그 밖의 것들와 같은 작용제로 4차화될 수 있다. 이로써, 물 또는 오일-가용성 또는 분산성 생성물이 수득된다.

[0375] "약제학적으로 허용되는 담체"라는 용어는 수용자 피검체, 바람직하게는 포유동물, 더욱 바람직하게는 인간과 상용가능한 물질을 의미하기 위해 본원에서 사용되고, 이는 활성제의 활성을 정지시키지 않으며 활성제를 표적 부위에 전달하는 데에 적합하다. 담체와 관련된 독성 또는 유해 효과는 존재하는 경우 활성제의 의도된 사용에 대한 합리적인 위험/이익 비에 상응한다.

[0376] 본 발명의 약제학적 조성물은 당 분야에 널리 공지된 방법, 예를 들어 다른 것들 중에서 통상적인 과립화, 혼합, 용해, 캡슐화, 동결건조 또는 에멀젼화 방법에 의해 제조될 수 있다. 조성물은 과립, 침전물, 또는 미립자, 동결 건조된 분말, 회전 건조된 분말 또는 분무 건조된 분말, 비정질 분말을 포함하는 분말, 정제, 캡슐,

시럽, 좌약, 주사액, 에멀젼, 엘릭서, 현탁액 또는 용액을 포함하는 다양한 형태로 생성될 수 있다. 제형은 임의로 안정화제, pH 조절제, 계면활성제, 가용화제, 생체이용률 조절제 및 이들의 조합물을 함유할 수 있다.

[0377] 이러한 조성물에 사용될 수 있는 약제학적으로 허용되는 담체로는 비제한적으로 이온 교환물질, 알루미나, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 알부민, 예를 들어 인간 혈청 알부민, 완충 물질, 예를 들어 포스페이트 또는 카르보네이트, 글리신, 소르브산, 칼륨 소르베이트, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세리드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예를 들어 황산 프로타민, 인산 수소 이나트륨, 인산 수소 칼륨, 염화 나트륨, 아연염, 콜로이드성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스-기초 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지(wool fat)가 있다.

[0378] 바람직한 구체예에 따르면, 본 발명의 조성물은 포유동물, 바람직하게는 인간에게 약제학적 투여하기 위해 제형화된다. 이러한 본 발명의 약제학적 조성물은 경구, 비경구, 흡입 분무에 의해, 국소, 직장, 비강, 협측(buccally), 질 또는 이식된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "비경구"란 피하, 정맥내, 복강내, 근내, 관절내, 활액막내(intra-synovial), 복장내(intrasternal), 경막내(intrathecal), 간내(intrahepatic), 병변내(intralesional) 및 두개내(intracranial) 또는 주입(infusion) 기법을 포함한다. 바람직하게는, 조성물은 경구, 정맥내 또는 피하 투여된다. 본 발명의 제형은 단기간 작용성, 신속 방출성 또는 장기간 작용성으로 설계될 수 있다. 또한, 화합물은 전신 수단에 의한 투여 보다는 국소 투여되는데, 예를 들어 종양 부위에서 투여될 수 있다 (예를 들어, 주사에 의해).

[0379] 약제학적 제형은 액체, 예를 들어 비제한적으로 오일, 물, 알코올 및 이들의 조합물을 사용하여 액체 현탁액 또는 용액으로서 제조될 수 있다. 시클로덱스트린과 같은 가용화제가 포함될 수 있다. 약제학적으로 적합한 계면활성제, 현탁제 또는 에멀젼화제가 경구 또는 비경구 투여를 위해 첨가될 수 있다. 현탁액은 오일, 예를 들어 비제한적으로 땅콩유, 참깨유, 면실유, 옥수수유 및 올리브유를 포함할 수 있다. 현탁액 제제는 또한 지방산의 에스테르, 예를 들어 에틸 올레에이트, 이소프로필 미리스테이트, 지방산 글리세리드 및 아세틸화된 지방산 글리세리드를 함유할 수 있다. 현탁액 제형은 알코올, 예를 들어 비제한적으로 에탄올, 이소프로필 알코올, 헥사데실 알코올, 글리세롤 및 프로필렌 글리콜을 포함할 수 있다. 에테르, 예를 들어 비제한적으로 폴리(에틸렌글리콜), 석유 탄화수소, 예를 들어 광유 및 페트로라텀(petrolatum); 및 물이 또한 현탁액 제형에 사용될 수 있다.

[0380] 본 발명의 멸균 주사용 형태는 수성 또는 유성(oleaginous) 현탁액일 수 있다. 이러한 현탁액은 적절한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 당 분야에 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 또한, 멸균 주사용 제제는 비독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액 또는 현탁액일 수 있으며, 예를 들어 1,3-부탄디올 중의 용액으로서 존재할 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매로는 물, 링거 용액 및 등장성 염화 나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균성 고정유(fixed oil)가 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이를 위해, 합성 모노- 또는 디-글리세리드를 포함하는 임의의 블랜드(bland) 고정유가 사용될 수 있다. 지방산, 예를 들어 올레산 및 이의 글리세리드 유도체는, 특히 이들의 폴리옥시에틸화된 변형체의 경우, 천연의 약제학적으로 허용되는 오일, 예를 들어 올리브유 또는 아주까리유와 같이 주사용물질(injectable)의 제조에서 유용하다. 이러한 오일 용액 및 현탁액은 또한 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제, 예를 들어 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 에멀젼 및 현탁액을 포함하는 약제학적으로 허용되는 투여형의 제형화에서 통상적으로 사용되는 유사한 분산제를 함유할 수 있다. 다른 통상적으로 사용되는 계면활성제, 예를 들어 트윈(Tween), 스판(Span) 및 약제학적으로 허용되는 고체, 액체 또는 다른 투여형의 제조에서 통상적으로 사용되는 다른 에멀젼화제 또는 생체이용률 향상제가 또한 제형화를 위해 사용될 수 있다. 화합물은 주사, 예를 들어 볼루스(bolus) 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여를 위해 제형화될 수 있다. 주사를 위한 단위 투여형은 앰풀 또는 다회-투여 용기내에 존재할 수 있다.

[0381] 본 발명의 약제학적 조성물은 비제한적으로 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 용액을 포함하는 임의의 경구적으로 허용되는 투여형으로 경구 투여될 수 있다. 수성 현탁액이 경구적 사용을 위해 필요한 경우, 활성 성분은 에멀젼화제 및 현탁제와 배합된다. 요망되는 경우, 특정 감미제, 착향제 또는 착색제가 또한 첨가될 수 있다. 캡슐 형태로 경구 투여하는 경우, 유용한 희석제로는 락토오스 및 건조 옥수수 전분이 있다. 경구적 사용을 위한 정제의 경우, 통상적으로 사용되는 담체로는 락토오스 및 옥수수 전분이 있다. 윤활제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트가 또한 전형적으로 첨가된다. 코팅은 다양한 목적을 위해 사용될 수 있는데, 예를 들어 풍미를 감추거나, 용해 또는 흡수 부위에 영향을 미치거나, 약물 작용을 연장시키기 위해 사용될 수 있다. 코팅은 정제

에 적용되거나 캡슐에 사용되는 과립화된 입자에 적용될 수 있다.

[0382] 대안적으로, 본 발명의 약제학적 조성물은 직장 투여를 위해 좌약의 형태로 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 활성성분을, 실온에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체이어서 직장에서 용해되어 약물을 방출시키는 적절한 무자극성 부형제와 혼합시킴으로써 제조될 수 있다. 이러한 물질로는 코코아 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜이 있다.

[0383] 본 발명의 약제학적 조성물은 또한 국소 투여될 수 있는데, 특히 치료 표적이 눈, 피부 또는 하부 위장관 질병을 포함하는 국소 적용에 의해 용이하게 접근가능한 부위 또는 장기를 포함하는 경우에 그러하다. 적절한 국소 제형은 이러한 부위 또는 장기 각각에 대해 용이하게 제조된다.

[0384] 하부 위장관에 대한 국소 적용은 직장 좌약 제형 (상기 참조) 또는 적절한 관장제(enema) 제형으로 수행될 수 있다. 국소 경피 패치(patch)가 또한 사용될 수 있다. 국소 적용의 경우, 약제학적 조성물은 하나 이상의 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적절한 연고로 제형화될 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소 투여를 위한 담체로는 비제한적으로 광유, 액체 페트로라텀, 화이트 페트로라텀(white petrolatum), 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 에멀젼화 왁스 및 물이 있다. 대안적으로, 약제학적 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적절한 로션 또는 크림으로 제형화될 수 있다. 적절한 담체로는 비제한적으로 광유, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알코올, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알코올 및 물이 있다.

[0385] 안과적 사용의 경우, 약제학적 조성물은 등장성이고 pH 조정된 멸균 식염수 중의 미분화된(micronized) 현탁액으로서, 또는 바람직하게는 등장성이고 pH 조정된 멸균 식염수 중의 용액으로서 제형화될 수 있으며, 이는 벤질 알코늄 클로라이드와 같은 방부제를 함유하거나 비함유한다. 대안적으로, 안과적 사용의 경우, 약제학적 조성물은 페트로라텀과 같은 연고로 제형화될 수 있다.

[0386] 본 발명의 약제학적 조성물은 또한 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약제학적 제형 분야에 널리 공지된 기술에 따라 제조되며, 벤질 알코올 또는 다른 적절한 방부제, 생체이용률을 향상시키기 위한 흡수 촉진제, 플루오로카본, 및/또는 다른 통상적인 가용화제 또는 분산제를 사용하여 식염수 중의 용액으로서 제조될 수 있다.

[0387] 본 발명의 약제학적 조성물은 본원에 기재된 장애 (예를 들어, 증식 장애, 예를 들어 암, 염증성 장애, 신경퇴행성 장애)에 관한 치료적 적용에서 특히 유용하다. 바람직하게는, 조성물은 치료하려는 관련 장애를 지니거나 이러한 장애를 일으키거나 재발을 경험할 위험이 있는 환자에게 투여하기 위해 제형화된다. 본원에 사용된 용어 "환자"는 동물, 바람직하게는 포유동물, 더욱 바람직하게는 인간을 의미한다. 바람직한 본 발명의 약제학적 조성물은 경구, 정맥내 또는 피하 투여를 위해 제형화된 것들이다. 그러나, 치료적 유효량의 본 발명의 화합물을 함유하는 상기 투여형 중 어느 하나는 정례적 실험의 경계에 충분히 속하며, 이에 따라 본 발명의 범위에 충분히 속한다. 특정 구체예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 또 다른 치료제를 추가로 포함할 수 있다. 바람직하게는, 이러한 다른 치료제는 치료하려는 장애, 질병 또는 질환에 걸린 환자에게 일반적으로 투여되는 것이다.

[0388] "치료적 유효량"이란 1회 또는 다회 용량 투여시에 E1 효소 활성 및/또는 치료하려는 장애 또는 질병 상태의 중증도를 검출가능하게 감소시키기에 충분한 화합물 또는 조성물의 양을 의미한다. 또한, "치료적 유효량"이란 세포를 치료하거나, 치료하려는 장애 또는 질병 상태의 진행을 연장 또는 억제시키거나(예를 들어, 암의 추가의 종양 성장을 억제하고, 추가의 염증성 반응을 억제함), 이러한 치료가 없는 경우 예상되는 정도를 넘어서 피검체 장애의 증상을 개선, 경감, 완화 또는 향상시키기에 충분한 양을 포함하는 것으로 의도된다. 필요한 E1 효소 억제제의 양은 주어진 조성물의 특정 화합물, 치료하려는 장애의 유형, 투여 경로 및 장애를 치료하는 데에 필요한 시간에 좌우된다. 또한, 임의의 특정 환자에 대한 특정 투여량 및 치료법은 사용되는 특정 화합물의 활성, 환자의 연령, 체중, 전반적인 건강, 성별, 및 식이, 투여 횟수, 배출율, 약물 병용, 치료의사의 판단, 및 치료하려는 특정 질병의 중증도를 포함하는 다양한 인자에 좌우된다. 억제제가 또 다른 작용제와 함께 투여되는 특정 일면에서, 본 발명의 조성물에 존재하는 추가의 치료제의 양은 전형적으로 유일한 활성제로서 그러한 치료제를 포함하는 조성물에서 일반적으로 투여되는 양 이하이다. 바람직하게는, 추가의 치료제의 양은 그러한 치료제를 유일한 치료적 활성제로서 포함하는 조성물에 일반적으로 존재하는 양의 약 50% 내지 약 100%이다.

[0389] 본 발명의 한 가지 구체예는 샘플을 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물과 접촉시키는 것을 포함하여 샘플에서 E1 효소 활성을 억제하거나 감소시키는 방법에 관한 것이다. 본원에 사용된 샘플은 정

제되거나 부분 정제된 E1 효소를 포함하는 샘플, 배양된 세포 또는 세포 배양물의 추출물; 포유동물로부터 수득된 생검 세포 또는 유체, 또는 이의 추출물; 및 체액 (예를 들어, 혈액, 혈청, 타액, 소변, 대변, 정액, 눈물) 또는 이의 추출물을 포함하지만 이들에 제한되지 않는다. 샘플에서 E1 효소 활성을 억제하는 것은 시험관내 또는 생체내, 인셀룰로(*in cellulo*) 또는 인시튜(*in situ*) 수행될 수 있다.

[0390] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 장애, 장애의 증상을 지니거나 장애를 일으키거나 재발을 경험할 위험이 있는 환자를 치료하기 위한 방법을 제공하며, 이러한 방법은 환자에게 본 발명에 따른 화합물 또는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 치료는 장애, 장애의 증상 또는 장애에 대한 소인을 치유하거나, 경감시키거나, 완화시키거나, 변경시키거나, 개선시키거나, 향상시키거나, 이에 영향을 미치는 것일 수 있다. 이론에 국한시키고자 하는 것은 아니지만, 치료는 시험관내 또는 생체내에서 세포 또는 조직의 성장의 억제, 제거 또는 치사를 일으키거나, 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애 (예를 들어, 증식 장애, 예를 들어 암, 염증성 장애)를 매개하는 세포 또는 조직(예를 들어, 비정상적 세포, 질병 조직)의 능력을 다른 방식으로 감소시키는 것으로 믿어진다. 본원에 사용된 세포 또는 조직 (예를 들어, 증식성 세포, 종양 조직)의 "성장을 억제하는" 또는 "성장의 억제"란 세포 또는 조직의 성장 및 전이를 늦추거나, 간섭하거나, 정지시키거나 중지시키는 것을 의미하며, 반드시 성장의 완전한 제거를 나타내는 것은 아니다.

[0391] 적용되는 질병은 E1 효소 활성의 억제가 질병 세포 또는 조직의 생존 및/또는 증식에 유해한 (예를 들어, 세포가 E1 억제에 민감하고; E1 활성의 억제가 질병 메커니즘을 붕괴시키고; E1 활성의 감소가 질병 메커니즘의 억제제인 단백질을 안정화시키고; E1 활성의 감소가 질병 메커니즘의 활성화제인 단백질을 억제시킴) 장애를 포함한다. 적용되는 질병은 효과적인 큘린 및/또는 유비퀴틴화 활성을 필요로 하는 임의의 장애, 질병 또는 질환을 포함하는 것으로 또한 의도되는데, 상기 활성은 E1 효소 활성 (예를 들어, NAE, UAE 활성)을 감소시킴으로써 조절될 수 있다.

[0392] 예를 들어, 본 발명의 방법은 질병 상태의 유지 및/또는 진행을 위해 효과적인 큘린 의존성 유비퀴틴화 및 단백분해 경로 (예를 들어, 유비퀴틴 프로테아솜 경로)를 필요로 하는 장애를 포함하지만 이에 제한되지 않는 세포 증식을 포함하는 장애의 치료에서 유용하다. 본 발명의 방법은 E1 활성 (예를 들어, NAE 활성, UAE 활성, SAE 활성)에 의해 조절되는 단백질 (예를 들어, NPκB 활성화, $p27^{Kip}$ 활성화, $p21^{WAF/CIP1}$ 활성화, p53 활성화)을 통해 매개되는 장애의 치료에서 유용하다. 관련 장애로는 증식 장애, 가장 특히 암 및 염증성 장애 (예를 들어, 류마티스성 관절염, 염증성 장 질병, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질병 (COPD), 골관절염, 피부병 (예를 들어, 아토피성 피부염, 건선), 혈관 증식 장애 (예를 들어, 죽상경화증, 재협착), 자가면역 질병 (예를 들어, 다발성 경화증, 조직 및 장기 거부)); 뿐만 아니라 감염과 관련된 염증 (예를 들어, 면역 반응), 신경퇴행성 장애 (예를 들어, 알츠하이머병, 파킨슨병, 운동 뉴런 질병, 신경병증성 동통, 트리플렛 반복 장애, 성상세포종(astrocytoma), 및 알코올성 간 질병의 결과로써의 신경퇴행), 허혈 손상 (예를 들어, 뇌졸중), 및 악액질 (예를 들어, 다양한 생리학적 및 병리학적 상태를 수반하는 가속된 근육 단백질 파괴 (예를 들어, 신경 손상(nerve injury), 공복(fasting), 발열, 산증, HIV 감염, 암 고통(cancer affliction), 및 특정 내분비병증))이 있다.

[0393] 본 발명의 화합물 및 약제학적 조성물은 암을 치료하는 데에 특히 유용하다. 본원에 사용된 용어 "암"은 제어되지 않거나 조절되지 않는 세포 증식, 감소된 세포 분화, 주변 조직을 침범하는 부적절한 능력 및/또는 이소성 부위(ectopic site)에서 새로운 성장을 확립하는 능력을 특징으로 하는 세포 장애를 의미한다. "암"이란 용어는 비제한적으로 고형 종양 및 혈액성 종양을 포함한다. "암"이란 용어는 피부, 조직, 장기, 뼈, 연골, 혈액 및 혈관의 질병을 포함한다. "암"이란 용어는 추가로 원발성 암 및 전이 암을 포함한다.

[0394] 일부 구체예에서, 암은 고형 종양이다. 본 발명의 방법에 의해 치료될 수 있는 고형 종양의 비제한적 예로는 췌장암; 방광암; 결장직장암; 전이성 유방암을 포함하는 유방암; 안드로겐 의존성 전립선암 및 안드로겐 비의존성 전립선암을 포함하는 전립선암; 예를 들어 전이성 신장 세포 암종을 포함하는 신장암; 간세포암; 예를 들어 비소세포 폐암 (NSCLC), 세기관지폐포암종 (BAC) 및 폐의 선암종을 포함하는 폐암; 예를 들어 진행성 상피 또는 원발성 복막암을 포함하는 난소암; 자궁경부암; 위암; 식도암; 예를 들어 두경부의 편평세포암종을 포함하는 두경부암; 흑색종; 전이성 신경내분비 종양을 포함하는 신경내분비암; 예를 들어 신경아교종(glioma), 역형성 희소돌기아교세포종(anaplastic oligodendroglioma), 성인 다형성 아교모세포종, 및 성인 역형성 성상세포종을 포함하는 뇌종양; 골암(bone cancer); 및 연질 조직 육종이 있다.

[0395] 일부 다른 구체예에서, 암은 혈액 악성종양이다. 혈액 악성종양의 비제한적 예로는 급성 골수성 백혈병 (AML); 가속된 CML 및 CML 급성기(blast phase) (CML-BP)를 포함하는 만성 골수성 백혈병 (CML); 급성 림프모구성 백혈병 (ALL); 만성 림프모구성 백혈병 (CLL); 호지킨병 (HD); 여포성 림프종 및 맨틀 세포(mantle cell) 림프종

을 포함하는 비호지킨 림프종 (NHL); B-세포 림프종; T-세포 림프종; 다발성 골수종 (MM); 왈덴스트롬 마크로글로불린혈증(Waldenstrom's macroglobulinemia); 불응성 빈혈 (RA), 윤상 철적모구 불응성 빈혈(refractory anemia with ringed siderblast) (RARS), 과다 모세포 불응성 빈혈(refractory anemia with excess blast) (RAEB), 및 변형중인 과다 모세포 불응성 빈혈(RAEB in transformation) (RAEB-T)을 포함하는 골수이형성 증후군 (MDS); 및 골수증식성 증후군이 있다.

[0396] 일부 구체예에서, 본 발명의 화합물 또는 조성물은 결장직장암, 난소암, 폐암, 유방암, 위암, 전립선암 및 췌장암으로 구성된 군으로부터 선택된 암을 지니거나 이러한 암을 일으키거나 재발을 경험할 위험이 있는 환자를 치료하기 위해 사용된다. 특정한 바람직한 구체예에서, 암은 폐암, 결장직장암, 난소암 및 혈액암으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0397] 치료하고자 하는 특정 장애 또는 질환에 따라, 일부 구체예에서, 본 발명의 E1 효소 억제제는 추가의 치료제(들)과 함께 투여된다. 일부 구체예에서, 추가의 치료제(들)은 치료하려는 장애 또는 질환을 지닌 환자에게 일반적으로 투여되는 것이다. 특정 장애 또는 질환을 치료하기 위해 일반적으로 투여되는 본원에 사용된 추가의 치료제는 "치료하려는 장애 또는 질환에 대해 적절한" 것으로 알려져 있다.

[0398] 본 발명의 E1 억제제는 단일 투여형으로 또는 개별 투여형으로서 다른 치료제와 투여될 수 있다. 개별 투여형으로서 투여되는 경우, 다른 치료제는 본 발명의 E1 억제제의 투여 전에 투여되거나, 이러한 억제제와 동시에 투여되거나, 이러한 억제제의 투여 후에 투여될 수 있다.

[0399] 일부 구체예에서, 본 발명의 E1 억제제는 세포독성제, 방사선요법제 및 증식성 장애 및 암의 치료에 적합한 면역요법제로 구성된 군으로부터 선택된 치료제와 함께 투여된다. 본 발명의 E1 효소 억제제와 함께 사용하기에 적합한 세포독성제의 비제한적인 예로는 예를 들어 카페시티빈(capecitibine), 겜시타빈(gemcitabine), 5-플루오로우라실 또는 5-플루오로우라실/류코보린, 플루다라빈, 시타라빈, 메르캅토퓨린, 티오구아닌, 펜토스타틴 및 메토트렉세이트를 포함하는 항대사물질; 예를 들어 에토포시드, 테니포시드, 캄프토테신, 토포테칸, 이리노테칸, 독소루비신 및 다우노루비신을 포함하는 토포이소머라아제 억제제; 예를 들어 빈크리스틴 및 빈블라스틴을 포함하는 빈카 알칼로이드; 예를 들어 파클리탁셀 및 도세탁셀을 포함하는 택산; 예를 들어 시스플라틴, 카르보플라틴 및 옥살리플라틴을 포함하는 백금제; 예를 들어 악티노마이신 D, 블레오마신, 미토마이신 C, 아드리아마이신, 다우노루비신, 이다루비신, 독소루비신 및 페길화된 리포솜 독소루비신을 포함하는 항생제; 멜팔란, 클로르암부실, 부설판, 티오테파, 이포스파미드, 카르뮤스틴, 로뮤시틴, 세뮤스틴, 스트렙토조신, 데카르바진(decarbazine) 및 시클로포스파미드와 같은 알킬화제; 예를 들어 CC-5013 및 CC-4047를 포함하는 것; 예를 들어 이마티닙 메실레이트 및 게피티닙을 포함하는 단백질 티로신 키나아제 억제제; 예를 들어 보르테조밉, 탈리도미드 및 관련 유사체를 포함하는 프로테아솜 억제제; 예를 들어 트라스투주맙, 리툭시맙, 세툭시맙 및 베바시주맙을 포함하는 항체; 미톡산트론; 덱사메타손; 프레드니손; 및 테모졸로미드가 있다.

[0400] 본 발명의 억제제와 배합될 수 있는 작용제의 다른 예로는 항염증제, 예를 들어 코르티코스테로이드, TNF 차단제, Il-1 RA, 아자티오프린, 시클로포스파미드, 및 설파살라진; 면역조절 및 면역억제 작용제, 예를 들어 시클로스포린, 타크롤리무스, 라파마이신, 미코페놀레이트 모페틸, 인터페론, 코르티코스테로이드, 시클로포스파미드, 아자티오프린, 메토트렉세이트 및 설파살라진; 항균 및 항바이러스 작용제; 및 알츠하이머 치료제, 예를 들어 도네페질, 갈란타민, 메만틴 및 리바스티그민이 있다.

[0401] 본 발명의 보다 상세한 이해를 위해, 하기 제조예 및 시험예가 제시된다. 이러한 예는 단지 예시를 위한 것이며, 어떠한 식으로든 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

실 시 예

[0402] 약어

[0403]	AA	암모늄 아세테이트
[0404]	AcOH	아세트산
[0405]	AcCN	아세토니트릴
[0406]	AIBN	2,2'-아조비스이소부티로니트릴
[0407]	Boc	3차-부톡시카르보닐

[0408] DCM 디클로로메탄

[0409] DEAD 디에틸 아조디카르복실레이트

[0410] DIBAL 디이소부틸알루미늄 히드라이드

[0411] DIPEA N,N-디이소프로필에틸아민

[0412] DMAP N,N-디메틸-4-아미노피리딘

[0413] DMF 디메틸포름아미드

[0414] EtOAc 에틸 아세테이트

[0415] EtOH 에탄올

[0416] FA 포름산

[0417] h 시간(hour)

[0418] KO-t-Bu 칼륨 3차-부톡시드

[0419] LC/MS 액체 크로마토그래피 질량 스펙트럼

[0420] LiHMDS 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드

[0421] m-CPBA 메타-클로로퍼벤조산

[0422] MeOH 메탄올

[0423] $MgSO_4$ 황산 마그네슘

[0424] min 분(minute)

[0425] MS 질량 스펙트럼

[0426] MWI 마이크로파 조사

[0427] NIS N-요오도숙신이미드

[0428] NMO N-메틸모르폴린-N-옥시드

[0429] rt 실온

[0430] TBAF 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드

[0431] TBAI 테트라-n-부틸암모늄 요오다이드

[0432] TBDMS 3차-부틸디메틸실릴

[0433] TFA 트리플루오로아세트산

[0434] THF 테트라히드로푸란

[0435] TPAP 테트라프로필암모늄 퍼루테네이트

[0436] **분석 LC-MS 방법**

[0437] 하기 구배를 사용하여 3분 실행 동안 2.5 mL/min에서 휴렛-팩커드(Hewlett-Packard) HP1100로 페노미넥스 루나(Phenominex Luna) 5μm C18 50 x 4.6 mm 컬럼상에서 스펙트럼을 실행하였다:

[0438] 포름산 표분 (FA 표준): 물 중의 0 내지 100%의 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴.

[0439] 암모늄 아세테이트 표준 (AA 표준): 물 중의 0 내지 100%의 10 mM AA를 함유하는 아세토니트릴.

[0440] **실시예 1**: ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트 (화합물 I-35)

[0441] 단계 a: (1R,2R,3S,5S)-3-(히드록시메틸)-6-옥사비시클로[3.1.0]헥산-2-올

[0442] (1S,5S)-5-(히드록시메틸)시클로펜트-2-엔-1-올 (3.19 g, 27.9 mmol)을 DCM (143 mL) 중에 용해시키고, 용액을 0℃로 냉각시켰다. 3-클로로퍼벤조산 (7.52 g, 33.5 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. TLC는 완전한 전환을 나타내었다. 실리카겔 (20 g)을 첨가하고, 혼합물을 농축 건조시키고, DCM 중의 0 내지 100% EtOAc의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다 (2.75g, 76%). LC/MS: R_t = 0.37 min, ES^+ 131 (AA 표준).

[0443] 단계 b: (1aS,1bR,5aS,6aS)-3-(4-메톡시페닐)헥사히드로옥시레노[4,5]시클로펜타[1,2-d][1,3]-디옥신

[0444] (1R,2R,3S,5S)-3-(히드록시메틸)-6-옥사비시클로[3.1.0]헥산-2-올 (3.65 g, 21.0 mol)을 DCM (121 mL) 중에 용해시키고, 용액을 0℃로 냉각시켰다. 1-(디메톡시메틸)-4-메톡시벤젠 (10.7 mL, 63.1 mmol)을 첨가한 후, 피리미디늄 p-톨루엔설포네이트 (530. mg, 2.11 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. TLC는 완전환 전환을 나타내었다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축시키고, 잔류물을 헥산 중의 0 내지 50% EtOAc의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다 (4.10 g, 78%). LC/MS: R_t = 1.68 min, ES^+ 249 (AA 표준).

[0445] 단계 c: N-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민

[0446] 4-클로로-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (2.10 g, 13.6 mmol)을 1-부탄올 (60.0 mL)에 용해시키고, N,N-디이소프로필에틸아민 (3.57 mL, 20.5 mmol)을 첨가한 후, (S)-(+)-1-아미노인단 (1.93 mL, 15.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60시간 동안 가열 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, 용매를 증발 건조시켰다. 잔류물을 DCM 중의 0 내지 100% EtOAc의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다 (2.72 g, 80%). LC /MS: R_t = 1.42 min, ES^+ 251 (AA 표준).

[0447] 단계 d: (4aS,6R,7S,7aR)-6-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-(4-메톡시페닐)헥사히드로시클로펜타[d][1,3]디옥신-7-올

[0448] N-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (3.70 g, 14.8 mmol)을 질소 분위기하에서 DMF (49.4 mL) 중에 용해시켰다. 나트륨 히드라이드 (546 mg, 13.6 mmol)을 첨가하고, 현탁액을 70℃에서 10분간 교반하여, 투명한 용액을 수득하였다. DMF (35.3 mL) 중에 용해된 (1aS,1bR,5aS,6aS)-3-(4-메톡시페닐)헥사히드로옥시레노[4,5]시클로펜타[1,2-d][1,3]디옥신 (2.82 g, 11.4 mmol)을 상기 용액에 첨가하고, 반응물을 110℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 포화 염화 나트륨 수용액 (30 mL)으로 켄칭시키고, EtOAc로 추출하고 (3 x 50 mL), $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 높은 진공하에서 증발시켰다. 잔류물을 헥산 중의 30 내지 100% EtOAc의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다 (3.90 g, 69%). LC/MS: R_t = 1.86 min, ES^+ 500. (AA 표준).

[0449] 단계 e: O-[(4aS,6R,7S,7aR)-6-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-(4-메톡시페닐)헥사히드로시클로펜타[d][1,3]디옥신-7-일] O-페닐 티오카르보네이트

[0450] (4aS,6R,7S,7aR)-6-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-(4-메톡시페닐)헥사히드로시클로펜타[d][1,3]디옥신-7-올 (4.00 g, 8.02 mmol)을 아르곤 분위기하에서 DCM (169 mL) 중에 용해시키고, 4-(디메틸아미노)-피리딘 (2.94 g, 24.1 mmol)을 첨가한 후, 페닐 클로로티오노카르보네이트 (2.22 mL, 16.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에서 농축시키고, 헥산 중의 1% TEA로 사전 처리된 컬럼상에서 헥산 중의 20 내지 100% EtOAc의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다 (5.00 g, 99%). LC/MS: R_t = 2.34 min, ES^+ 636 (AA 표준).

[0451] 단계 f: N-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-메톡시페닐)헥사히드로시클로펜타[d][1,3]디옥신-6-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민

[0452] O-[(4aS,6R,7S,7aR)-6-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-(4-메톡시페닐)헥사히드로시클로펜타[d][1,3]디옥신-7-일] O-페닐 티오카르보네이트 (5.00 g, 7.88 mmol)를 질소 분위기하에서 톨루엔 (150. mL)에 용해시키고, 트리-n-부틸틴 히드라이드 (4.24 mL, 15.8 mmol)를 첨가한 후, 2,2'-아조-비스-이소부티로니트릴 (259 mg, 1.58 mmol)을 첨가하였다. 용액을 30분간 가열 환류시키고, 혼합물

을 냉각시키고, 용매를 30 mL로 농축시키고, 잔류물을 헥산 중의 30 내지 100% EtOAc의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다 (3.00 g, 79%). LC/MS: R_t = 2.12 min, ES^+ 483 (AA 표준).

[0453] 단계 g: (1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-(히드록시메틸)시클로펜탄올

[0454] N-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-메톡시페닐)헥사히드로시클로펜타[d][1,3]디옥신-6-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (3.00 g, 5.90 mmol)을 THF (11.6 mL)에 용해시키고, 물 (11.6 mL) 및 AcOH (34.9 mL, 614 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 아르곤 분위기하에서 실온에서 60시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 DCM 중의 0 내지 10% MeOH의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다 (2.10 g, 98%). LC/MS: R_t = 1.46 min, ES^+ 365 (AA 표준).

[0455] 단계 h: (1S,2S,4R)-2-({[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}메틸)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸 아세테이트

[0456] (1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-(히드록시메틸)시클로펜탄올 (3.00 g, 8.23 mmol), 1H-이미다졸 (1.68 g, 24.7 mmol) 및 4-(디메틸아미노)-피리딘 (100 mg, 0.818 mmol)을 아르곤 분위기하에서 DMF (90.0 mL) 중에 용해시키고, 용액을 0℃로 냉각시켰다. 3차-부틸디메틸실릴 클로라이드 (1.24 g, 8.23 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LC/MS는 완전한 전환을 나타내었다. 포화 염화 나트륨 수용액 (30 mL)을 사용하여 반응을 켄칭시키고, EtOAc로 추출하고 (3 x 50 mL), $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류 DMF를 높은 진공하에서 제거하였다. 미정제 (1S,2S,4R)-2-({[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}메틸)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜탄올 (3.94 g, 8.23 mmol) 및 4-(디메틸아미노)-피리딘 (100. mg, 0.818 mol)을 피리딘 (70.0 mL) 중에 용해시키고, 아세트산 무수물 (4.66 mL, 49.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류 피리딘을 높은 진공하에서 제거하였다. 잔류물을 헥산 중의 10 내지 66% EtOAc의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다 (3.66 g, 86%). LC/MS: R_t = 2.51 min, ES^+ 521 (AA 표준).

[0457] 단계 i: (1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-(히드록시메틸)시클로펜틸 아세테이트

[0458] (1S,2S,4R)-2-({[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}메틸)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸 아세테이트 (3.66 g, 7.03 mmol)를 폴리프로필렌 바이알 중의 THF (31.3 mL) 및 피리딘 (31.3 mL, 387 mmol) 중에 용해시키고, 용액을 0℃로 냉각시켰다. 피리딘 히드로플루오라이드 (8.61 mL, 95.6 mmol)를 적가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 포화 중탄산 나트륨 수용액 (150 mL)내로 적가하고, EtOAc로 추출하고 (3 x 50 mL), $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중의 0 내지 10% MeOH의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다 (2.30 g, 80%). LC/MS: R_t = 1.64 min, ES^+ 407 (AA 표준).

[0459] 단계 j: (1S,2S,4R)-2-{[(아미노설포닐)옥시]메틸}-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸 아세테이트

[0460] AcCN 중의 2.00 M 클로로설폰아미드 용액을 다음과 같이 제조하였다: FA (2.30 ml, 61.0 mmol)를 0℃에서 질소하에서 클로로설포닐 이소시아네이트 (5.20 mL, 59.7 mmol)에 적가하며 교반하였다. 첨가가 종료되고 혼합물이 고화된 후, AcCN (22.5 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 통기되는(vented) 질소원하에서 정치시켰다.

[0461] (1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-(히드록시메틸)시클로펜틸 아세테이트 (2.30 g, 5.38 mol)를 AcCN (108 mL) 중에 용해시키고, TEA (3.75 mL, 26.9 mmol)를 첨가하였다. 용액을 0℃로 냉각시키고, AcCN 중의 2.00 M 클로로설폰아미드 용액 (5.38 mL, 10.8 mmol, 상기 제조된 것)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 45분간 교반하였다. TLC는 50% 전환을 나타내었다. AcCN 중의 2.00 M 클로로설폰아미드 용액 (5.38 mL, 10.8 mmol)을 추가로 첨가하고, 혼합물을 실온에서 15분간

교반하였다. 이 시점에서, TLC는 완전한 전환을 나타내었다. 혼합물을 MeOH (3.00 mL)로 켄칭시키고, 용매를 진공하에서 제거하였다. 잔류물을 EtOAc 중의 0 내지 10% MeOH의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다 (2.45 g, 94%). LC/MS: R_t = 1.68 min, ES^+ 486 (AA 표준).

[0462] 단계 k: ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트 (화합물 I-35)

[0463] (1S,2S,4R)-2-{[(아미노설포닐)옥시]메틸}-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸 아세테이트 (2.45 g, 4.54 mmol)을 MeOH (108 mL) 중의 7.00 M 암모니아 용액 중에 용해시키고, 혼합물을 실온에서 5일간 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거하고, DMC 중에 재용해시키고, 여과된 잔류물을 DCM 중의 0 내지 10% MeOH의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다 (1.80 g, 90%). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8.16 (s, 1H), 7.26-7.12 (m, 5H), 6.63 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.85 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 5.46-5.40 (m, 1H), 4.50-4.47 (m, 1H), 4.37 (d, *J* = 7.6, 9.6 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 7.4, 9.6 Hz, 1H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.37-2.20 (m, 3H), 2.07-1.97 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1.54 min, ES^+ 444 (AA 표준).

[0464] 단계 l: ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트, 칼륨염

[0465] ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트 (2.64 g, 5.66 mmol)을 MeOH (43.0 mL) 중에 용해시키고, 물 중의 1.002 M 칼륨 히드록시드 용액 (5.64 mL, 5.65 mmol)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거하고, 고형 잔류물을 높은 진공하에서 건조시켜서, 표제 화합물을 수득하였다 (2.87 g, 100%). ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz, δ): 8.16 (s, 1H), 7.26-7.12 (m, 5H), 6.62 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.85 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 5.50-5.40 (m, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.22 (dd, *J* = 8.6, 10.0 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 6.6, 10.0 Hz, 1H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.81-2.71 (m, 1H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.37-2.13 (m, 3H), 2.07-1.94 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1.54 min, ES^+ 444 (AA 표준).

[0466] **실시예 2:** ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1R)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트 (화합물 I-13)

[0467] 단계 a: 4-(벤질설파닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

[0468] 교반 바아(stir bar)를 갖춘 둥근바닥 플라스크에 4-클로로-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (5.07 g, 33.0 mmol), THF 중의 1.00 M KO-f-Bu (49.5 mL, 49.5 mmol), 및 이소프로필 알코올 (350 mL) 중의 벤젠메탄티올 (5.81 mL, 49.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기하에서 85℃에서 가열 환류시켰다. 48시간 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 용매를 진공하에서 제거하였다. 잔류물에 물 (300 mL)을 첨가하고, 용액을 여과하여, 생성된 백색 고형물을 수거하였다. 고형물을 디에틸 에테르 및 MeOH로 세척하고, 진공하에서 건조시켜서, 생성물을 백색 고형물로서 수득하였다 (6.29 g, 79% 수율). LC/MS: R_t = 1.68 min, ES^+ 242 (FA 표준). 참고문헌: Pathak, A. K., Pathak, V., Seitz, L. E., Suling, W. J., Reynolds, R. C. J. Med. Chem., 2004, 47, 273-276.

[0469] 단계 b: (4aS,6R,7S,7aR)-6-[4-(벤질설파닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-(4-메톡시페닐)헥사히드로시클로펜타[d][1,3]디옥신-7-올

[0470] 둥근바닥 플라스크에 아르곤 분위기하에서 4-(벤질설파닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (194 mg, 0.804 mmol) 및 DMF (5.00 mL)을 충전시킨 후, THF 중의 1.00 M 리튬 헥사메틸디실라지드 용액 (0.603 mL, 0.603 mmol)을 충전시켰다. 반응 혼합물을 60℃로 가열하였다. 10분 후, DMF (2.00 mL) 중의 (1aS,1bR,5aS,6aS)-3-(4-메톡시페닐)헥사히드로옥시레노[4,5]시클로펜타[1,2-d][1,3]디옥신 (100. mg, 0.403 mmol, 실시예 1a-b에서 제조된 것)을 첨가하고, 반응물을 110℃로 가열하였다. 6시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 포화 염화 나트륨 수용액 (50.0 mL)을 첨가하였다. 수성층을 EtOAc로 세척하였다 (2 x 50 mL). 합쳐진 유기층을 물로 세척하고 (2 x 100 mL), $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시켰다. 헥산 중의 0 내지 100% EtOAc의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다 (197

mg, 93%). LC/MS: R_t = 2.07 min, ES^+ 490. (FA 표준).

[0471] 단계 c: O-[(4aS,6R,7S,7aR)-6-[4-(벤질설파닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-(4-메톡시페닐)헥사히드로시클로펜타[d][1,3]디옥신-7-일] O-페닐 티오카르보네이트

[0472] DCM (57.0 mL) 중의 (4aS,6R,7S,7aR)-6-[4-(벤질설파닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-(4-메톡시페닐)헥사히드로시클로펜타[d][1,3]디옥신-7-올 (990. mg, 2.02 mmol)의 용액에 질소 분위기하에서 4-(디메틸아미노)-피리딘 (748 mg, 6.07 mmol) 및 페닐 클로로티오노카르보네이트 (0.565 mL, 4.04 mol)를 첨가하고, 황색 반응물을 실온에서 교반하였다. 12시간 후, 어두운 황색 용액을 헥산 중의 1% TEA로 사전 처리된 컬럼상에서 헥산 중의 10% EtOAc에 이어 DCM 중의 10% MeOH로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다 (1.77 g, 97%). LC/MS: R_t = 2.47 min, ES^+ 626 (FA 표준).

[0473] 단계 d: 4-(벤질설파닐)-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-메톡시페닐)헥사히드로시클로펜타[d][1,3]디옥신-6-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

[0474] 톨루엔 (91.0 mL) 중의 O-[(4aS,6R,7S,7aR)-6-[4-(벤질설파닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-(4-메톡시페닐)헥사히드로시클로펜타[d][1,3]디옥신-7-일] O-페닐 티오카르보네이트 (1.77 g, 1.98 mmol)의 용액에 질소 분위기하에서 2,2'-아조-비스-이소부티로니트릴 (67.7 mg, 0.404 mmol) 및 트리-n-부틸틴 히드라이드 (1.11 mL, 4.00 mmol)를 첨가하였다. 황색 용액을 140℃에서 가열 환류시켰다. 2시간 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 실리카겔을 첨가하고, 용매를 진공하에서 제거하였다. 헥산 중의 0 내지 100% EtOAc의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물을 반고형물(semi-solid)로서 수득하였다 (800 mg, 85%). LC/MS: R_t = 2.38 min, ES^+ 475 (FA 표준).

[0475] 단계 e: 4-(벤질설포닐)-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-메톡시페닐)헥사히드로시클로펜타[d][1,3]디옥신-6-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

[0476] 교반 바아를 갖춘 둥근바닥 플라스크에 4-(벤질설파닐)-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-메톡시페닐)헥사히드로시클로펜타[d][1,3]디옥신-6-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (693 mg, 1.32 mmol) 및 DCM (32.5 mL)을 첨가하였다. 중탄산 나트륨 (400 mg, 4.76 mmol)을 첨가한 후에 3-클로로퍼벤조산 (754 mg, 3.36 mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 포화 중탄산 나트륨 수용액으로 처리하고, DCM으로 추출하고, 합쳐진 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시켰다. 헥산 중의 0 내지 100% EtOAc의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피를 수행하여 생성물을 백색 고형물로서 수득하였다 (219 mg, 32%). LC/MS: R_t = 1.94 min, ES^+ 506 (FA 표준).

[0477] 단계 f: N-[(1R)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-메톡시페닐)헥사히드로시클로펜타[d][1,3]디옥신-6-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민

[0478] 0.5 내지 2 mL 마이크로파 바이알에서, 4-(벤질설포닐)-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-메톡시페닐)헥사히드로시클로펜타[d][1,3]디옥신-6-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (100 mg, 0.198 mmol), (R)-(-)-1-아미노인단 (0.127 mL, 0.989 mmol) 및 DIPEA (0.172 mL, 0.989 mol)을 에탄올 (1.22 mL) 중에 용해시켰다. 바이알을 밀봉하고, 110℃로 밤새 가열하였다. 그 후, 용액을 진공하에서 농축시키고, 생성된 물질을 헥산 중의 20 내지 50% EtOAc의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 생성물을 오렌지색 오일로서 수득하였다 (70.0 mg, 73%). LC/MS: R_t = 1.42 min, ES^+ 483 (FA 표준).

[0479] 단계 g: (1S,2S,4R)-4-{4-[(1R)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-(히드록시메틸)시클로펜탄올

[0480] N-[(1R)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-메톡시페닐)헥사히드로시클로펜타[d][1,3]디옥신-6-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (70.0 mg, 0.145 mmol)을 AcOH (0.742 mL, 13.0 mnmol), THF (0.235 mL) 및 물 (0.261 mL)의 용액에 첨가하였다. 용액을 실온에서 4일간 교반한 후, 진공하에서 농축시켰다. DCM 중의 0 내지 10% MeOH의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물을 수득하였다 (27.6 mg, 52%). LC/MS: R_t = 0.94 min, ES^+ 365 (FA 표준).

[0481] 단계 h: 3차-부틸 (클로로설포닐)카르바메이트

[0482] 실온에서 수욕(water bath) 중에서 벤젠 (15.0 mL) 중의 클로로설포닐 이소시아네이트 (3.20 mL, 36.0 mmol)의 교반된 용액에 질소 분위기하에서 주사기(syringe)를 통해 3차-부틸 알코올 (3.50 mL, 36.2 mmol)을 적가하였다. 2시간 후, 혼합물을 헥산 (30.0 mL)으로 희석하고, 생성된 백색 침전물을 여과하고, 헥산으로 세척하였다 (3 x 20 mL). 여과된 고형물을 하우스 진공(house vacuum)하에서 진공 데시케이터(desiccator)에서 10분간 건조시켜서, 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다 (5.08 g, 65%). 생성물을 냉동장치(freezer)에 서 질소하에서 저장하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 8.44 (br s, 1H), 1.57 (s, 9H) ppm. LC/MS: R_t = 0.939 min, ES^+ 215 (AA 표준). 참고문헌: F. Hirayama et al., *Biorg. Med. Chem.*, **2002**, *10*, 1509-1523.

[0483] 단계 i: 3차-부틸 {[((1S,2S,4R)-4-{4-[1R)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메톡시]설포닐}카르바메이트

[0484] (1S,2S,4R)-4-{4-[(1R)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-(히드록시메틸)시클로펜탄올 (27.6 mg, 0.117 mmol) 및 2,6-디-3차-부틸-4-메틸피리딘 (48.5 mg, 0.236 mmol)을 AcCN (1.57 mL) 중에 현탁시키고, 0℃로 냉각시켰다. 3차-부틸 (클로로설포닐)카르바메이트를 첨가하고, 혼합물을 실온으로 밤새 가온시켰다. MeOH (1.00 mL)을 첨가하여 반응을 켄칭시키고, 진공하에서 농축시켰다. DCM 중의 0 내지 10% MeOH의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물을 수득하였다 (15.2 mg, 37%). LC/MS: R_t = 1.29 min, ES^+ 544 (FA 표준).

[0485] 단계 j: ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1R)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시클로펜틸)메틸 설파메이트 (화합물 I-13)

[0486] 3차-부틸 {[((1S,2S,4R)-4-{4-[1R)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메톡시]설포닐}카르바메이트 (31.0 mg, 0.0570 mmol)를 DCM (0.803 mL) 중에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (0.803 mL, 10.4 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 15분간 교반한 후, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 MeOH (5.00 mL) 중에 취하고, 고형 중탄산 나트륨 (300 mg)으로 처리하고, 10분간 교반하였다. 여과 및 DCM 중의 0 내지 10% MeOH의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물을 수득하였다 (7.20 mg, 58%).

[0487] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, δ): 8.17 (s, 1H), 7.27-7.14 (m, 5H), 6.64 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.86 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.49-5.42 (m, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.38 (dd, *J* = 7.5, 9.8 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 7.3, 9.8 Hz, 1H), 3.10-3.03 (m, 1H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.37-2.21 (m, 3H), 2.08-1.97 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1.16 min, ES^+ 444 (FA 표준).

[0488] **실시예 3:** {(1S,2R,3S,4R)-2,3-디히드록시-4-[4-(페닐설파닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로펜틸}메틸 설파메이트 (화합물 I-53)

[0489] 단계 a: 4-(페닐설파닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

[0490] 1-부탄올 (25.0 mL) 중의 4-클로로-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (1.69 g, 11.0 mmol)과 TEA (4.60 mL, 33.0 mmol)의 용액에 벤젠티올 (3.39 mL, 33.0 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 140℃에서 밤새 환류시켰다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 진공하에서 농축시켰다. 오프-화이트(off-white) 고형물을 DCM 중의 0 내지 35% EtOAc의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 생성물을 수득하였다 (2.29 g, 92%). LC/MS: R_t = 1.55 min, ES^+ 228 (FA 표준).

[0491] 단계 b: (4aS,6R,7S,7aR)-2-(4-메톡시페닐)-6-[4-(페닐설파닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일]헥사히드로시클로펜타[d][1,3]디옥신-7-올

[0492] 무수 DMF (12.0 mL) 중의 4-(페닐설파닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (895 mg, 3.94 mmol)과 NaH (148 mg, 3.69 mmol)의 혼합물을 60℃에서 10분간 교반하였다. 그 후, (1aS,1bR,5aS,6aS)-3-(4-메톡시페닐)헥사히드로옥시레노[4,5]시클로펜타[1,2-d][1,3]디옥신 (611 mg, 2.46 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 110℃로 5시간 동안 가열하였다. 그 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 포화 염화 나트륨 수용액으로 켄칭시키고, 용액을 EtOAc로

2회 추출하였다. 합쳐진 유기물을 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시켰다. 미정제 생성물 혼합물을 DCM 중의 5 내지 30% EtOAc의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다 (96.5 mg, 8.24%). LC/MS: R_t = 1.95 min, ES^+ 476 (FA 표준).

[0493] 단계 c: (1S,2R,3S,5R)-3-(히드록시메틸)-5-[4-(페닐설파닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로펜탄-1,2-디올

[0494] AcOH (1.04 ml, 18.3 mmol), THF (0.330 mL) 및 물 (0.366 mL)의 용액에 (4aS,6R,7S,7aR)-2-(4-메톡시페닐)-6-[4-(페닐설파닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일]헥사히드로시클로펜타[d][1,3]디옥신-7-올 (96.7 mg, 0.203 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반한 후, 진공하에서 농축시켰다. 생성된 오일을 헥산 중의 60 내지 100% EtOAc의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다 (32.0 mg, 44%). LC/MS: R_t = 1.33 min, ES^+ 358 (FA 표준).

[0495] 단계 d: {(3aR,4S,6R,6aS)-2,2-디메틸-6-[4-(페닐설파닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]테트라히드로-3aH-시클로펜타[d][1,3]디옥솔-4-일}메탄올

[0496] (1S,2R,3S,5R)-3-(히드록시메틸)-5-[4-(페닐설파닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로펜탄-1,2-디올 (320 mg, 0.0895 mmol), 2,2-디메톡시프로판 (0.0549 mL, 0.446 mmol) 및 p-톨루엔설폰산 모노히드레이트 (17.0 mg, 0.0895 mmol)를 아세톤 (2.20 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후, 반응을 포화 중탄산 나트륨 용액으로 켄칭시키고, 용매의 거의 절반을 진공하에서 제거하였다. 생성된 잔류물을 물로 희석하고, DCM으로 추출하였다 (3x). 합쳐진 유기물을 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시켜서, 표제 화합물을 백색 포움(foam)으로서 수득하고 (35.5 mg, 99%), 이를 추가 정제없이 사용하였다. LC/MS: R_t = 1.72 min, ES^+ 389 (FA 표준).

[0497] 단계 e: {(3aR,4R,6R,6aS)-2,2-디메틸-6-[4-(페닐설파닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]테트라히드로-3aH-시클로펜타[d][1,3]디옥솔-4-일}메틸 설파메이트

[0498] 무수 DCM (1.00 mL) 중의 {(3aR,4S,6R,6aS)-2,2-디메틸-6-[4-(페닐설파닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]테트라히드로-3aH-시클로펜타[d][1,3]디옥솔-4-일}메탄올 (35.5 mg, 0.0893 mmol) 및 피리딘 (0.0325 mL, 0.402 mmol)을 빙욕(ice bath)을 사용하여 냉각시켰다. 이러한 용액에 AcCN 중의 2.00 M 클로로설폰아미드 용액 (0.178 mL, 0.356 mmol, 실시예 1j에서 제조된 것)을 첨가하고, 반응물을 실온으로 가온시키고, 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물로 세척하고, DCM으로 추출하였다 (3x). 합쳐진 유기물을 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시켰다. 생성된 오일을 헥산 중의 50 내지 70% EtOAc의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다 (14.4 mg, 34%). LC/MS: R_t = 1.81 mm, ES^+ 477 (FA 표준).

[0499] 단계 f : {(1R,2R,3S,4R)-2,3-디히드록시-4-[4-(페닐설파닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로펜틸}메틸 설파메이트 (화합물 I-53)

[0500] {(3aR,4R,6R,6aS)-2,2-디메틸-6-[4-(페닐설파닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]테트라히드로-3aH-시클로펜타[d][1,3]디옥솔-4-일}메틸 설파메이트 (14.4 mg, 30.2 mmol)를 실온에서 3시간 동안 물 중의 90% 트리플루오로아세트산 1.00 mL 중에서 교반하였다. 그 후, 용매를 진공하에서 제거하고, 생성된 오일을 헥산 중의 60 내지 100% EtOAc의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다 (7.50 mg, 57%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, δ): 8.45 (s, 1H), 7.66-7.36 (m, 2H), 7.51-7.41 (m, 4H), 5.92 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.13-5.06 (m, 1H), 4.58-4.55 (dd, J = 3.8, 9.0 Hz, 1H), 4.42-4.37 (dd, J = 8.0, 9.8 Hz, 1H), 4.18-4.14 (m, 2H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.24-2.08 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1.38 min, ES^+ 437 (FA 표준).

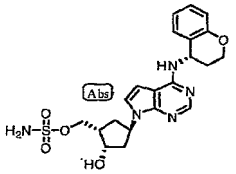
[0501] **실시예 4:** [(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-{[(1R)-1-페닐에틸]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸 설파메이트 (화합물 I-7)

[0502] 표제 화합물을 단계 c에서 R-(+)-α-메틸벤질아민을 사용하여 실시예 1a-k에 기재된 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, δ): 8.05 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 6.71 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.46-5.38 (m, 2H), 4.50-4.46 (m, 1H), 4.38-4.34 (dd, *J* = 7.5, 9.8 Hz, 1H), 4.21-4.17 (dd, *J* = 7.3, 9.8 Hz, 1H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.35-2.15 (m, 3H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1.16 min, ES^+ 432 (FA 표준).

[0503] **실시예 5:** [(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-{메틸[(1S)-1-페닐에틸]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸 설파메이트 (화합물 I-3)

[0504] 표제 화합물을 단계 c에서 (S)-(-)-N, α-디메틸벤질아민을 사용하여 실시예 1a-k에 기재된 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz, δ): 8.16 (s, 1H), 7.34-7.20 (m, 6H), 6.64 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.41-6.34 (m, 1H), 5.54-5.43 (m, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.24 (dd, *J* = 9.6, 9.6 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 6.9, 9.6 Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.37-2.14 (m, 3H), 2.02-1.88 (m, 1H), 1.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1.64 min, ES^+ 446 (AA 표준).

[0505] **실시예 6:** ((1S,2S,4R)-4-{4-[(4S)-3,4-디히드로-2H-크로멘-4-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트 (화합물 I-12)

[0506] 

[0507] 표제 화합물을 단계 c에서 (4S)-크로만-4-아민을 사용하여 실시예 1a-k에 기재된 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8.28 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 6.94-6.85 (m, 3H), 5.56-5.48 (m, 1H), 5.34-5.30 (m, 1H), 4.54-4.49 (m, 1H), 4.38 (dd, *J* = 7.4, 9.8 Hz, 1H), 4.33-4.29 (m, 2H), 4.21 (dd, *J* = 7.6, 9.8 Hz, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.39-2.05 (m, 6H) ppm. LC/MS: R_t = 1.51 min, ES^+ 460 (AA 표준).

[0508] **실시예 7:** ((1S,2S,4R)-4-{4-[(2,6-디플루오로벤질)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트 (화합물 I-15)

[0509] 표제 화합물을 단계 c에서 (2,6-디플루오로페닐)메탄아민을 사용하여 실시예 1a-k에 기재된 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.39-7.29 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.00-6.94 (m, 2H), 6.60 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.48-5.37 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.50-4.46 (m, 1H), 4.36 (dd, *J* = 7.6, 9.6 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 7.2, 9.6 Hz, 1H), 2.85-2.72 (m, 1H), 2.36-2.00 (m, 4H) ppm. LC/MS: R_t = 1.42 min, ES^+ 454 (AA 표준).

[0510] **실시예 8:** {(1S,2S,4R)-4-[4-(벤질아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-히드록시시클로펜틸}메틸 설파메이트 (화합물 I-49)

[0511] 표제 화합물을 단계 c에서 벤질아민을 사용하여 실시예 1a-k에 기재된 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8.12 (s, 1H), 7.36-7.20 (m, 6H), 6.62 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.49-5.40 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.50-4.48 (m, 1H), 4.37 (dd, *J* = 7.6, 10.0 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 7.6, 10.0 Hz, 1H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.36-2.19 (m, 3H), 2.08-2.00 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.20 min, ES^+ 418 (FA 표준).

[0512] **실시예 9:** [(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-{[(1S)-1-페닐에틸]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸 설파메이트 (화합물 I-4)

[0513] 표제 화합물을 단계 c에서 (1S)-(-)-α-메틸벤질아민을 사용하여 실시예 1a-k에 기재된 절차에 따라

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, δ): 8.05 (s, 1H), 7.41-7.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 6.72 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.46-5.38 (m, 2H), 4.48-4.47 (br s, 1H), 4.37 (dd, *J* = 7.6, 9.6 Hz, 1H), 4.21-4.17 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.37-2.18 (m, 3H), 2.07-1.94 (m, 1H), 1.61-1.59 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1.50 min, ES^+ 432 (AA 표준).

제조하였다.

[0514] **실시예 10:** ((1S,2S,4R)-4-{4-[벤질(메틸)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트 (화합물 I-10)

[0515] 표제 화합물을 단계 f에서 N-메틸벤질아민을 사용하여 실시예 2a-j에 기재된 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, δ): 8.24 (s, 1H), 7.44-7.25 (m, 5H), 7.31-7.23 (m, 3H), 6.64 (br s, 1H), 5.49-5.37 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.37-4.30 (m, 1H), 4.23 (dd, *J* = 7.0, 9.7 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 8.0, 9.6 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.77-2.64 (m, 1H), 2.22-1.87 (m, 4H) ppm. LC/MS: R_t = 1.51 min, ES^+ 432 (AA 표준).

[0516] **실시예 11:** ((1S,2S,4R)-4-{4-[(2-클로로벤질)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트 (화합물 I-1)

[0517] 표제 화합물을 단계 f에서 2-클로로벤질아민을 사용하여 실시예 2a-j에 기재된 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, δ): 8.10 (s, 1H), 8.03-7.94 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.36-7.24 (m, 4H), 6.65 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.36 (dt, *J* = 8.9, 14.2 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.36-4.30 (m, 1H), 4.24 (dd, *J* = 7.0, 9.7 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 8.1, 9.5 Hz, 1H), 2.77-2.66 (m, 1H), 2.24-2.02 (m, 3H), 1.99-1.89 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.51 min, ES^+ 452 (AA 표준).

[0518] **실시예 12:** {(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-[4-(메틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로펜틸}메틸 설파메이트 및 ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일(메틸)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트 (화합물 I-40 및 I-6)

[0519] 단계 a: 3차-부틸 (1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일카르바메이트

[0520] THF (20.0 mL) 중의 (S)-(+)-1-아미노인단 (1.24 g, 9.22 mmol)의 용액에 TEA (1.42 mL, 10.1 mmol)을 첨가한 후에 디-3차-부틸디카르보네이트 (2.07 g, 9.22 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 질소 분위기하에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에서 농축시키고, 헥산 중의 0 내지 20% EtOAc의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다 (2.02 g, 94%). LC /MS: R_t = 1.94 min, ES^+ 234 (AA 표준).

[0521] 단계 b: 3차-부틸 (1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일(메틸)카르바메이트

[0522] 0℃에서 아르곤 분위기하에서 THF (50.0 mL) 중의 3차-부틸 (1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일카르바메이트 (1.82 g, 7.80 mmol)의 용액에 광유 중의 60% 나트륨 히드라이드 (968 mg, 24.2 mmol)를 첨가하고, 현탁액을 실온으로 가온시키고 30분간 교반하였다. 요오도메탄 (1.52 mL, 24.2 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 그 후, 포화 염화 암모늄 용액 (10.0 mL)을 첨가하여 반응을 켄칭시키고, 진공하에서 농축시켰다. 그 후, 혼합물을 물 (20 mL) 및 DCM (50 mL) 사이에 분배시키고, 수성층을 DCM으로 추출하였다 (3 x 50 mL). 합쳐진 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시키고, 헥산 중의 0 내지 20% EtOAc의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 무색 투명한 오일로서 수득하였다 (1.84 g, 95%). LC/MS: R_t = 2.21 min, ES^+ 248 (AA 표준).

[0523] 단계 c: (1S)-N-메틸인단-1-아민, 히드로클로라이드염

[0524] 질소 분위기하에서 MeOH (50.0 mL) 중의 3차-부틸 (1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일(메틸)카르바메이트 (1.84 g, 7.44 mmol)의 용액에 염산 (6.00 mL, 72.4 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응물을 진공하에서 농축시켜서, 추가 정제없이 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다 (1.35 g, 99%). LC/MS: R_t = 0.85 min, ES^+ 148 (AA 표준).

[0525] 단계 d: 3차-부틸 {[((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일(메틸)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미

딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메톡시]설포닐}카르바메이트

[0526] 표제 화합물을 단계 f에서 (1S)-N-메틸인단-1-아민, 히드로클로라이드염을 사용하여 실시예 2a-i에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS: R_t = 1.55 min, ES^+ 558 (AA 표준).

[0527] 단계 e: {(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-[4-(메틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로펜틸}메틸 설파메이트 및 ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일(메틸)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트 (화합물 I-40 및 I-6)

[0528] 질소 분위기하에서 DCM (5.00 mL) 중의 3차-부틸 {[((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일(메틸)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메톡시]설포닐}카르바메이트 (97.9 mg, 0.176 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (5.00 mL, 64.9 mmol)을 첨가하였다. 10분 후의 LC/MS는 둘 모두의 생성물의 존재를 나타내었고, 혼합물을 진공하에서 농축시키고, EtOAc 중의 0 내지 10% MeOH의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 둘 모두의 생성물을 무색 투명한 오일로서 수득하였다 (각각, 9.70 mg, 10% 및 30.6 mg, 51%). {(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-[4-(메틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로펜틸}메틸 설파메이트 (화합물 I-40)에 대한 분석 데이터: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, δ): 8.18 (s, 1H), 7.38 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.53-5.42 (m, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.37 (dd, J = 7.5, 9.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 7.4, 9.7 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.14 (br s, 3H), 2.90-2.75 (m, 1H), 2.37-2.18 (m, 3H), 2.12-1.96 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.03 min, ES^+ 342 (AA 표준). ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일(메틸)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트 (화합물 I-6)에 대한 분석 데이터: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, δ): 8.28 (s, 1H), 7.54 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.39-7.21 (m, 4H), 7.02 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 5.58 (ddd, J = 5.2, 8.9, 17.9 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.51 (dd, J = 3.3, 3.3 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 7.4, 9.8 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 7.5, 9.7 Hz, 1H), 3.23-2.96 (m, 6H), 2.93-2.79 (m, 1H), 2.76-2.59 (m, 1H), 2.42-2.05 (m, 6H) ppm. LC/MS: R_t = 1.89 min, ES^+ 458 (AA 표준).

[0529] **실시예 13:** {(1S,2S,4R)-4-[4-(벤질아미노)-5-플루오로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-히드록시시클로펜틸}메틸 설파메이트 (화합물 I-31)

[0530] 단계 a: 4-클로로-5-플루오로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

[0531] AcCN (148 mL) 중의 4-클로로-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (3.00 g, 19.5 mmol)의 교반된 용액에 Selectfluor™ (1-클로로메틸-4-플루오로-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(테트라플루오로보레이트), 10.4 g, 29.4 mmol) 및 AcOH (29.8 mL, 524 mmol)를 첨가한 후, 혼합물을 질소 분위기하에서 70℃에서 26시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 진공하에서 농축시키고, 혼합물을 무수 톨루엔 (2 x 30 mL)과 공동-증발 (co-evaporation) 시켰다. 잔류물을 EtOAc 중의 50% DCM의 용액 중에 용해시키고, 철저히 세척된 실리카겔의 패드(pad)를 통해 여과하였다. 여액을 진공하에서 농축시키고, 잔류물을 DCM 중의 0 내지 30% EtOAc의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 연갈색 고형물로서 수득하였다 (1.22 g, 36%). LC/MS: R_t = 1.51 min, ES^+ 243 (AA 표준).

[0532] 단계 b: {(1S,2S,4R)-4-[4-(벤질아미노)-5-플루오로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-히드록시시클로펜틸}메틸 설파메이트 (화합물 I-31)

[0533] 표제 화합물을 단계 c에서 벤질아민 및 4-클로로-5-플루오로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 사용하여 실시예 1a-k에 기재된 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, δ): 8.09 (s, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.50-5.42 (m, 1H), 4.76 (br s, 2H), 4.47-4.43 (m, 1H), 4.34 (dd, J = 7.8, 9.8 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 7.2, 9.8 Hz, 1H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.29 (ddd, J = 1.5, 8.0 Hz, 14.0 Hz, 1H), 2.25-2.13 (m, 2H), 1.98 (ddd, J = 5.0, 9.4, 14.0 Hz, 1H). LC/MS: R_t = 1.56 min, ES^+ 436 (AA 표준).

[0534] **실시예 14:** ((1S,2S,4R)-4-{4-[(시클로헥실메틸)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파

메이트 (화합물 I-29)

[0535] 표제 화합물을 단계 c에서 시클로헥산메틸아민을 사용하여 실시예 1a-k에 기재된 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD, δ): 8.08 (s, 1H), 7.17 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.47-5.35 (m, 1H), 4.50-4.46 (m, 1H), 4.36 (dd, J = 7.6, 9.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 7.3, 9.8 Hz, 1H), 3.35 (br s, 1H), 3.34 (br s, 2H), 3.32 (br s, 1H), 2.85-2.72 (m, 1H), 2.36-2.15 (m, 3H), 2.01 (ddd, J = 4.9, 9.2, 14.3 Hz, 1H), 1.88-1.60 (m, 6H), 1.36-1.15 (m, 3H), 1.06-0.91 (m, 2H). LC/MS: R_t = 1.60 min, ES^+ 424 (AA 표준).

[0536] **실시예 15:** ((1S,2R,3S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2,3-디히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트 (화합물 I-17)

[0537] 단계 a: (1R,2S,3R,5S)-3-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-5-(히드록시메틸)시클로펜탄-1,2-디올

[0538] THF (1.17 mL) 및 물 (1.17 mL) 중의 (4aS,6R,7R,7aR)-6-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-(4-메톡시페닐)-7-메틸헥사히드로시클로펜타[d][1,3]디옥신-7-올 (312 mg, 0.594 mmol, 단계 c에서 (S)-(+)-1-아미노인단을 사용하여 실시예 1a-d에 기재된 절차에 따라 제조된 것)의 용액에 질소 분위기하에서 AcOH (3.51 mL, 61.7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거하고, 잔류물을 DCM 중의 0 내지 10% MeOH의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다 (182 mg, 76%). LC/MS: R_t = 0.85 min, ES^+ 381 (FA 표준).

[0539] 단계 b: ((3aR,4S,6R,6aS)-6-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2,2-디메틸테트라히드로-3aH-시클로펜타[d][1,3]디옥솔-4-일)메탄올

[0540] 아세톤 (2.10 mL) 중의 (1R,2S,3R,5S)-3-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-5-(히드록시메틸)시클로펜탄-1,2-디올 (63.8 mg, 0.168 mmol)과 2,2-디메톡시프로판 (0.103 mL, 0.838 mmol)의 현탁액에 p-톨루엔설폰산 모노히드레이트 (31.9 mg, 0.168 mmol)를 첨가하며 신속히 교반하였다. 생성된 용액을 밤새 교반하였다. 포화 중탄산 나트륨 수용액 (1.00 mL)을 사용하여 반응을 켄칭시키고, 부피를 진공하에서 감소시켰다. 용액을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 염화 나트륨 수용액으로 세척하고, 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중의 10 내지 60% EtOAc의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다 (49.6 mg, 70.%). LC/MS: R_t = 1.16 min, ES^+ 421 (FA 표준).

[0541] 단계 c: ((1S,2R,3S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2,3-디히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트 (화합물 I-17)

[0542] 질소 분위기하에서 0℃에서 AcCN (1.10 mL)와 DCM (0.500 mL) 중의 ((3aR,4S,6R,6aS)-6-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2,2-디메틸테트라히드로-3aH-시클로펜타[d][1,3]디옥솔-4-일)메탄올 (45.9 mg, 0.109 mmol)과 피리딘 (0.0180 mL, 0.222 mmol)의 현탁액에 AcCN 중의 2.00 M 클로로설폰아미드 용액 (0.110 mL, 0.220 mmol, 1j에서 제조된 것)을 적가하였다. 현탁액을 2시간 동안 교반하고, AcCN 중의 클로로설폰아미드 2.00 M 용액 (0.150 mL, 3.00 mmol)을 추가로 첨가하였다. 5분 후, MeOH (1.00 mL)을 사용하여 반응을 켄칭시키고, 용매를 진공하에서 제거하였다. 잔류물을 DCM 중의 0 내지 10% MeOH의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다 (23.1 mg, 46%). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD, δ) : 8.36 (s, 1H), 7.62 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.43-7.33 (m, 4H), 7.04 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.67 (br s, 1H), 5.25-5.20 (m, 1H), 4.61 (dd, J = 3.8, 9.3 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 2.0, 9.9 Hz, 1H), 4.27-4.22 (m, 2H), 3.74 (s, 1H), 3.27- 3.20 (m, 1H), 3.13-3.05 (m, 1H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.87-2.77 (m, 1H), 2.35-2.19 (m, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 0.94 min, ES^+ 460. (FA 표준).

[0543] **실시예 16:** ((1R,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜트-2-엔-1-일)메틸 설파메이트 및 ((1S,3S)-3-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)메틸 설파메이트 (화합물 I-20 및 I-11)

[0544] 단계 a: (1S,2R,3S,5R)-3-({[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}메틸)-5-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜탄-1,2-디올

[0545] DMF (2.00 mL) 중의 (1R,2S,3R,5S)-3-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-5-(히드록시메틸)시클로펜탄-1,2-디올 (166 mg, 0.436 mmol, 실시예 15a에서 제조된 것), 3차-부틸디메틸실릴 클로라이드 (69.0 mg, 0.458 mmol), 1H-이미다졸 (44.6 mg, 0.654 mmol)의 용액을 질소 분위기하에서 교반하였다. 2시간 후, 3차-부틸디메틸실릴 클로라이드 (6.00 mg, 0.0365 mmol)를 추가로 첨가하고, 용액을 1시간 동안 교반하였다. 물을 사용하여 반응을 켄칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기물을 물 및 포화 염화 나트륨 수용액으로 세척하고, 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중의 60% EtOAc로 용리되는 실리카겔의 플러그를 통해 여과하여, 표제 화합물을 오프 화이트 고형물로서 수득하였다 (179 mg, 83%). LC/MS: R_t = 1.51 min, ES^+ 495 (FA 표준).

[0546] 단계 b: (3aR,4S,6R,6aS)-4-({3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}메틸)-6-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}테트라히드로-3aH-시클로펜타[d][1,3]디옥솔-2-티온

[0547] 질소 분위기하에서 DMF (2.00 mL) 중의 (1S,2R,3S,5R)-3-({[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}메틸)-5-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜탄-1,2-디올 (179 mg, 0.362 mmol)의 용액에 1,1'-티오카르보닐디이미다졸 (72.3 mg, 0.406 mmol)을 첨가하고, 용액을 3시간 동안 80℃로 가열하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 헥산 중의 0 내지 50% EtOAc의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다 (158 mg, 81%). LC/MS: R_t = 2.24 min, ES^+ 538 (FA 표준).

[0548] 단계 c: 7-[(1R,4R)-4-({[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}메틸)시클로펜트-2-엔-1-일]-N-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민

[0549] 질소 분위기하에서 0℃에서 THF (0.860 mL) 중의 (3aR,4S,6R,6aS)-4-({[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}메틸)-6-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}테트라히드로-3aH-시클로펜타[d][1,3]디옥솔-2-티온 (138 mg, 0.257 mmol)의 용액에 1,3-디메틸-2-페닐-1,3,2-디아자포스포리딘 (0.147 mL, 0.793 mmol)을 적가하였다. 용액을 0℃에서 10분간 교반한 후, 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 헥산 중의 0 내지 20% EtOAc의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 투명한 오일로서 수득하였다 (~70% 순도, 81.9 mg, 48%). LC/MS: R_t = 2.10 min, ES^+ 462 (FA 표준).

[0550] 단계 d: ((1R,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜트-2-엔-1-일)메탄올

[0551] 질소 분위기하에서 0℃에서 피리딘 (0.800 mL) 및 THF (0.800 mL) 중의 7-[(1R,4R)-4-({[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}메틸)시클로펜트-2-엔-1-일]-N-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (81.9 mg, 0.178 mmol)의 용액에 피리딘 히드로플루오라이드 (0.0500 mL, 0.555 mol)를 적가하였다. 용액을 실온으로 가온시키고, 밤새 교반하였다. 포화 중탄산 나트륨 수용액을 사용하여 반응을 켄칭시키고, EtOAc로 희석하였다. 층들을 분리하고, 수성층을 EtOAc로 추출하였다 (3 x 20 mL). 합쳐진 유기층을 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중의 0 내지 5% MeOH의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다 (~70% 순도, 35.7 mg, 41%). LC/MS: R_t = 1.03 min, ES^+ 347 (FA 표준).

[0552] 단계 e: ((1R,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜트-2-엔-1-일)메틸 설파메이트 (화합물 I-20)

[0553] 질소 분위기하에서 0℃에서 AcCN (1.00 mL) 중의 ((1R,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜트-2-엔-1-일)메탄올 (35.7 mg, 0.103 mmol)과 피리딘 (0.0417 mL, 0.515 mmol)의 용액에 AcCN 중의 2.00 M 클로로설폰아미드 용액 (0.260 mL, 0.520 mmol, 1j에서 제조된 것)을 적가하였다. 용액을 1시간 동안 교반하였다. 포화 중탄산 나트륨 수용액을 사용하여 켄칭시키고, 물과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 층들을 분리하고, 수성층을 EtOAc로 추출하였다 (2 x 20 mL). 합쳐진 유기층을 포화 염화 나트륨 수용액으로 세척하고, 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중의 0 내지 5% MeOH의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 고형물로서

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, δ): 8.36 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.30-7.18 (m, 3H), 6.89 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.14-6.12 (m, 1H), 6.04-5.97 (m, 2H), 5.89 (br s, 1H), 4.19 (dd, J= 1.2, 6.0 Hz, 2H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.77-2.69 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.07-1.93 (m, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1.24 min, ES^+ 426 (FA 표준).

수득하였다 (28.9 mg, 66%).

[0554] 단계 f: ((1S,3S)-3-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸) 메틸 설파메이트 (화합물 I-11)

[0555] EtOAc (0.500 mL) 중의 ((1R,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜트-2-엔-1-일)메틸 설파메이트 (17.3 mg, 0.0406 mmol)와 10% 탄소상 팔라듐 (8.60 mg)의 현탁액을 수소 분위기하에서 두었다. 3시간 후, 질소를 사용하여 플라스크를 퍼징(purge)시키고, 현탁액을 EtOAc로 용리되는 셀라이트를 통해 여과하여, 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다 (10.8 mg, 62%).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, δ): 8.36 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.29-7.15 (m, 3H), 7.00 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.91-5.87 (m, 1H), 5.41 (br s, 2H), 5.23-5.15 (m, 2H), 4.26 (dd, J = 5.8, 9.8 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 6.2, 9.8 Hz, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.36-2.27 (m, 2H), 2.21-2.12 (m, 2H), 2.09-1.93 (m, 3H), 1.66-1.57 (m, 1H) ppm.
LC/MS: R_t = 1.24 min, ES^+ 428 (FA 표준).

[0556] **실시예 17:** [(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-{[(5-메틸이속사졸-3-일)메틸]아미노}-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-1-일)시클로펜틸]메틸 설파메이트 (화합물 I-41)

[0557] 단계 a: N-[(5-메틸이속사졸-3-일)메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민

[0558] 4-클로로-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (1.14 g, 7.43 mmol), (5-메틸-3-이속사졸릴)메틸아민 (1.00 g, 8.92 mmol) 및 DIPEA (1.94 mL, 11.1 mmol)를 1-부탄올 (9.13 mL)에 첨가하였다. 혼합물을 3개 배치로 MWI를 사용하여 190℃에서 1600초간 가열하였다. 합쳐진 반응물을 진공하에서 농축시켜서, 갈색 오일을 수득하였다. 잔류물을 EtOAc로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고형물로서 수득하였다 (1.22 g, 72%). LC/MS: R_t = 0.63 min, ES^+ 230. (FA 표준).

[0559] 단계 b: [(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-({[(5-메틸이속사졸-3-일)메틸]아미노}-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-1-일)시클로펜틸]메틸 설파메이트 (화합물 I-41)

[0560] 표제 화합물을 단계 d에서 N-[(5-메틸이속사졸-3-일)메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민을 사용하여 실시예 1d-k에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, δ): 8.22 (s, 1H), 7.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.55-5.44 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.59 (br s, 1H), 4.42 (dd, J = 7.6, 9.6 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 7.4, 9.8 Hz, 1H), 2.91-2.79 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.40-2.22 (m, 3H), 2.15-2.04 (m, 1H) ppm.
LC/MS: R_t = 0.89 min, ES^+ 423 (FA 표준).

[0561] **실시예 18:** [(1S,2S,4R)-4-(4-아닐리노-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-1-일)-2- 히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트 (화합물 I-39)

[0562] 표제 화합물을 단계 a에서 아닐린을 사용하여 실시예 17a-b에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, δ): 8.18 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.31 (dd, J = 7.5, 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.50-5.39 (m, 1H), 4.46 (br s, 1H), 4.34 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 2.89-2.73 (m, 1H), 2.37-2.15 (m, 3H), 2.09-1.97 (m, 1H) ppm. LC/MS:

[0563] R_t = 1.03 min, ES^+ 404 (FA 표준).

[0564] **실시예 19:** [(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-{[2-(트리플루오로메틸)벤질]아미노)-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-1-일)시클로펜틸]메틸 설파메이트 (화합물 I-47)

[0565] 표제 화합물을 단계 a에서 2-(트리플루오로메틸)벤질아민을 사용하여 실시예 17a-b에 기재된 절차에 따라 제조

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, δ): 8.08 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.42-7.34 (m, 1H), 7.19 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.50-5.36 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.45 (br s, 1H), 4.34 (dd, J = 7.5, 7.6 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 3.27 (q, J = 1.6, 3.3 Hz, 1H), 2.94-2.73 (m, 1H), 2.35-2.15 (m, 3H), 2.06-1.96 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.25 min, ES^+ 486 (FA 표준).

하였다.

[0566] **실시예 20:** ((1S,2S,4R)-4-{4-[(시클로프로필메틸)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트 (화합물 I-25)

[0567] 단계 a: (1S,2S,4R)-4-{4-[(시클로프로필메틸)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-(히드록시메틸)시클로펜탄올

[0568] 표제 화합물을 단계 c에서 시클로프로필메틸아민을 사용하여 실시예 1a-g에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS: R_t = 0.90 min, ES^+ 303 (FA 표준).

[0569] 단계 b: 7-[(1R,3S,4S)-3-{[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}-4-({[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}메틸)시클로펜틸]-N-(시클로프로필메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민

[0570] (1S,2S,4R)-4-{4-[(시클로프로필메틸)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-(히드록시메틸)시클로펜탄올 (280. mg, 0.923 mmol)을 DMF (3.00 mL) 중에서 교반하였다. 3차-부틸디메틸실릴 클로라이드 (698 mg, 4.63 mmol)를 첨가한 후, 1H-이미다졸 (142 mg, 2.08 mmol) 및 4-(디메틸아미노)-피리딘 (10.0 mg, 0.0818 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반한 후, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다 (3 x 15 mL). 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시켰다. 생성된 오일을 높은 진공하에서 밤새 건조시켰다. 잔류물을 헥산 중의 0 내지 15% EtOAc의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다 (203 mg, 41 %). LC/MS: R_t = 2.16 min, ES^+ 531 (FA 표준).

[0571] 단계 c: ((1S,2S,4R)-2-{[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}-4-{4-[(시클로프로필메틸)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)메탄올

[0572] 7-[(1R,3S,4S)-3-{[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}-4-({[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}메틸)시클로펜틸]-N-(시클로프로필메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (100. mg, 0.188 mmol)을 THF (0.900 mL)와 피리딘 (0.900 mL) 중에 용해시켰다. 피리딘 히드로플루오라이드 (7 방울)을 첨가하고, 반응물을 5시간 동안 교반하였다. 추가의 피리딘 히드로플루오로라이드 (3 방울)를 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 교반한 후, 포화 중탄산 나트륨 수용액으로 켄칭시켜다. 수성층을 EtOAc를 사용하여 추출하고 (3 x 10 mL), 합쳐진 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중의 0 내지 50% EtOAc의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다 (47.0 mg, 50 %). LC/MS: R_t = 1.53 min, ES^+ 417 (FA 표준).

[0573] 단계 d: ((1S,2S,4R)-2-{[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}-4-{4-[(시클로프로필메틸)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)메틸 설파메이트

[0574] ((1S,2S,4R)-2-{[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}-4-{4-[(시클로프로필메틸)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)메탄올 (74.0 mg, 0.178 mmol)을 AcCN (3.50 mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. TEA (0.0500 mL, 0.355 mmol)를 첨가한 후, AcCN 중의 2.00 M 클로로설폰아미드 용액 (0.178 mL, 0.356 mmol, 1j에서 제조된 것)을 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반하고, MeOH를 사용하여 켄칭시키고, 진공하에서 농축시켰다. 이러한 물질을 추가 정제없이 다음 단계에 적용하였다. LC/MS: R_t = 1.51 min, ES^+ 496 (FA 표준).

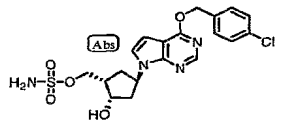
[0575] 단계 e: ((1S,2S,4R)-4-{4-[(시클로프로필메틸)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트 (화합물 I-25)

[0576] ((1S,2S,4R)-2-{[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}-4-{4-[(시클로프로필메틸)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)메틸 설파메이트 (88.0 mg, 0.178 mmol)를 THF (1.00 mL)와 피리딘 (3.00 mL) 중에 용해시켰다. 피리딘 히드로플루오라이드 (12 방울)을 첨가하고, 반응물을 3시간 동안 교반하였다. 포화 중탄산 나트륨 수용액을 사용하여 반응을 켄칭시켰다. 수성층을 EtOAc로 추출하고 (3 x 10 mL), 합쳐진 유기 추출물을 $MgSO_4$

로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중의 5% MeOH로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 화합물을 DCM 중의 10% MeOH로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 재정제하여, 표제 화합물을 수득하였다 (3.00 mg, 4.4%).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, δ): 8.05 (s, 1H), 7.15 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.45-5.32 (m, 1H), 4.56 (br s, 1H), 4.45 (br s, 1H), 4.33 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 3.34 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.83-2.68 (m, 1H), 2.35-2.08 (m, 3H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.33-1.03 (m, 3H), 0.93-0.77 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 0.85 min, ES^+ 382 (FA 표준).

[0577] **실시예 21:** ((1S,2S,4R)-4-{4-[(4-클로로벤질)옥시]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트 (화합물 I-34)

[0578] 

[0579] 단계 a: 4-[(4-클로로벤질)옥시]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

[0580] 0.375 M 수성 수산화 칼륨 용액 (26.2 ml, 9.83 mmol)에 (4-클로로페닐)메탄올 (464 mg, 3.26 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 30분간 80℃로 가열하였다. 그 후, 4-클로로-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (500 mg, 3.26 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 130℃에서 환류시켰다. 6시간 후, 추가의 (4-클로로페닐)메탄올 (100. g, 0.701 mmol)을 첨가하고, 용액을 밤새 115℃로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하였다. 그 후, 용액을 EtOAc (2x) 및 DCM (2x)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시켰다. 생성된 미정제 오일을 DCM 중의 5 내지 30% EtOAc의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 생성물을 백색 고형물로서 수득하였다 (210 mg, 25%). LC/MS: R_t = 1.72 min, ES^+ 260. (FA 표준).

[0581] 단계 b: ((1S,2S,4R)-4-{4-[(4-클로로벤질)옥시]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트 (화합물 I-34)

[0582] 표제 화합물을 단계 1d에서 4-[(4-클로로벤질)옥시]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 사용하여 실시예 1d-g에 기재된 절차에 이어 실시예 2i-j에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, δ): 8.35 (s, 1H), 7.51-7.34 (m, 5H), 6.56 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.54-5.46 (m, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.37 (dd, J = 7.8, 10.0 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 7.3, 9.8 Hz, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.34-2.20 (m, 3H), 2.11-2.03 (m, 1H) ppm.

[0583] LC/MS: R_t = 1.81 min, ES^+ 453 (FA 표준).

[0584] **실시예 22:** {(1S,2S,4R)-4-[4-(벤질설파닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-히드록시시클로펜틸}메틸 설파메이트 (화합물 I-32)

[0585] 표제 화합물을 실시예 2a-d 및 g-j에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, δ): 8.54 (s, 1H), 7.45-7.36 (m, 3H), 7.28-7.14 (m, 3H), 6.47 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.51-5.43 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.33 (dd, J = 7.6, 9.7 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 7.3, 9.7 Hz, 1H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.62 (s, 2H), 2.32-2.15 (m, 3H), 2.08-2.01 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.97 min, ES^+ 435 (FA 표준).

[0586] **실시예 23:** ((1S,2S,4R)-4-{4-[(4-클로로벤질)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트 (화합물 I-45)

[0587] 표제 화합물을 단계 f에서 4-클로로벤질아민을 사용하여 실시예 2a-j에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, δ): 8.10 (s, 1H), 7.34-7.28 (m, 4H), 7.21 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.47-5.39 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.50-4.48 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 8.3, 9.9 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 6.8, 10.0 Hz, 1H), 3.35-3.33 (m, 2H), 2.81-2.71 (m, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 2H), 2.02-1.96 (m, 1H) ppm.
LC/MS: R_t = 5.39 min, ES^+ 452 (FA 표준, 롱 퓨리티 방법(long purity method))

[0588] **실시예 24:** ((1S,2S,4R)-4-{4-[(3-클로로벤질)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜

틸)메틸 설파메이트 (화합물 I-51)

[0589] 표제 화합물을 단계 f에서 3-클로로벤질아민을 사용하여 실시예 2a-j에 기재된 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, δ): 8.22 (s, 1H), 7.44-7.31 (m, 5H), 6.78 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.56-5.48 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.56-4.52 (m, 1H), 4.42 (dd, J = 7.5, 9.8 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 7.3, 9.8 Hz, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.42-2.26 (m, 3H), 2.15-2.08 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.51 min, ES^+ 452 (FA 표준).

[0590] **실시예 25:** ((1S,2S,4R)-4-{4-[(4-클로로-2-메틸벤질)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트 (화합물 I-48)

[0591] 표제 화합물을 단계 f에서 4-클로로-2-메틸벤질아민을 사용하여 실시예 2a-j에 기재된 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, δ): 8.12 (s, 1H), 7.26-7.21 (m, 3H), 7.14-7.11 (m, 1H), 6.66 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.49-5.41 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.50-4.47 (m, 1H), 4.36 (dd, J = 7.5, 9.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 7.5, 9.8 Hz, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.33-2.19 (m, 3H), 2.08-2.01 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.11 min, ES^+ 466 (FA 표준).

[0592] **실시예 26:** ((1S,2S,4R)-2-히드록시-4-{4-[(2-메톡시벤질)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)메틸 설파메이트 (화합물 I-43)

[0593] 표제 화합물을 단계 f에서 2-메톡시벤질아민을 사용하여 실시예 2a-j에 기재된 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, δ): 8.08 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 3H), 6.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.85 (dt, J = 0.8, 7.3 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.47-5.39 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.50-4.46 (m, 1H), 4.36 (dd, J = 7.5, 9.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 7.3, 9.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.35-2.18 (m, 3H), 2.06-1.99 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.16 min, ES^+ 448 (FA 표준).

[0594] **실시예 27:** ((1S,2S,4R)-4-{4-[(3,4-디클로로벤질)아미노]-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트 (화합물 I-24)

[0595] 표제 화합물을 단계 f에서 3,4-디히드로벤질아민을 사용하여 실시예 2a-j에 기재된 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, δ): 8.15 (s, 1H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 6.65 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.48-5.41 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.49 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 7.5, 9.8 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 7.5, 9.8 Hz, 1H), 2.86-2.77 (m, 1H), 2.36-2.20 (m, 3H), 2.08-2.01 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.16 min, ES^+ 486 (FA 표준).

[0596] **실시예 28:** ((1S,2S,4R)-2-히드록시-4-{4-[(1S)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)메틸 설파메이트 (화합물 I-37)

[0597] 표제 화합물을 단계 f에서 (S)-(+)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸아민을 사용하여 실시예 2a-j에 기재된 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, δ): 8.16 (s, 1H), 7.26-7.07 (m, 5H), 6.63 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.56-5.50 (m, 1H), 5.49-5.41 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.38 (dd, J = 7.5, 9.8 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 7.3, 9.8 Hz, 1H), 2.93-2.76 (m, 3H), 2.37-2.20 (m, 3H), 2.17-1.82 (m, 5H) ppm. LC/MS: R_t = 1.29 min, ES^+ 458 (FA 표준).

[0598] **실시예 29:** ((1S,2R,3S,4R)-4-{4-[(4-클로로벤질)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2,3-디히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트 (화합물 I-22)

[0599] 표제 화합물을 단계 f에서 4-클로로벤질아민을 사용하여 실시예 2a-d 및 g-j에 기재된 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD, δ): 8.11 (s, 1H), 7.34-7.21 (m, 5H), 6.60 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.06-4.97 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.51 (dd, J = 3.6, 9.2 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 8.0, 9.6 Hz, 1H), 4.18-4.14 (m, 2H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.23-2.02 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1.46 min, ES^+ 468 (AA 표준).

[0600] **실시예 30:** ((1S,2S,4R)-4-{6-[(4-클로로벤질)아미노]-9H-퓨린-9-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트 (화합물 I-23)

[0601] 표제 화합물을 단계 1c에서 4-클로로벤질아민 및 6-클로로-9H-퓨린을 사용하여 실시예 1a-f 및 실시예 2h-j에 기재된 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD, δ): 8.23 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 4H), 5.31-5.22 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.51-4.49 (br s, 1H), 4.37 (dd, J = 7.5, 9.6 Hz, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.47-2.30 (m, 2H), 2.28-2.10 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1.42 min, ES^+ 453 (AA 표준).

[0602] **실시예 31:** [(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸 설파메이트 (화합물 I-46)

[0603] 단계 a: 4-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

[0604] THF (13.0 mL, 39.0 mmol) 중의 3.00 M 염화 마그네슘 용액을 아르곤 분위기하에서 THF (30.0 mL) 중의 4-클로로-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (2.50 g, 16.3 mmol)과 철 아세틸아세토네이트 (ferric acetylacetonate) (700. mg 1.98 mmol)의 교반된 용액에 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음 (100 mL)과 염화 암모늄 (1.00 g)의 혼합물상으로 붓고, 혼합물을 클로로포름으로 추출하였다. 휘발성물질을 진공하에서 제거하고, 0.1% AA가 함유된 물 중의 0 내지 60% AcCN의 구배로 용리되는 C-18 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물을 수득하였다 (1.50 g, 69%). LC/MS: R_t = 0.94 min, ES^+ 134 (AA 표준).

[0605] 단계 b: [(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸 설파메이트 (화합물 I-46)

[0606] 표제 화합물을 단계 c에서 4-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 사용하여 실시예 1a-k에 기재된 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz, δ): 8.69 (s, 1H), 7.68 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.63-5.51 (m, 1H), 4.53-4.49 (m, 1H), 4.37 (dd, J = 7.5, 9.9 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 7.5, 9.9 Hz, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.36-2.05 (m, 4H) ppm. LC/MS: R_t = 0.50 min, ES^+ 327 (FA 표준).

[0607] **실시예 32:** {(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-[4-(2-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로펜틸}메틸 설파메이트 (화합물 I-28)

[0608] 표제 화합물을 단계 a에서 클로로(2-페닐에틸)마그네슘을 사용하여 실시예 31a-b에 기재된 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz, δ): 8.62 (s, 1H), 7.48 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.19-7.09 (m, 5H), 6.57 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.55-5.46 (m, 1H), 4.49-4.46 (m, 1H), 4.35 (dd, J = 7.8, 9.6 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 7.5, 9.6 Hz, 1H), 3.28-3.24 (m, 2H), 3.10-3.04 (m, 2H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.31-2.01 (m, 4H) ppm. LC/MS: R_t = 1.56 min, ES^+ 417 (AA 표준).

[0609] **실시예 33:** {(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-[4-(2-메틸-2-페닐프로필)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로펜틸}메틸 설파메이트 (화합물 I-50)

[0610] 표제 화합물을 단계 a에서 클로로(2-메틸-2-페닐프로필)마그네슘을 사용하여 실시예 31a-b에 기재된 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, δ): 8.62 (s, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 1H), 6.15 (d, 1H), 5.56-5.47 (m, 1H), 4.49-4.48 (br s, 1H), 4.37 (dd, J = 7.6, 9.6 Hz, 1H), 4.22-4.17 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.31-2.19 (m, 3H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.43 (s, 6H) ppm. LC/MS: R_t = 1.59 min, ES^+ 445 (AA 표준).

[0611] **실시예 34:** {(1S,2S,4R)-4-[4-(아세틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-히드록시시클로펜틸}메틸 설파메이트 및 [(1S,2S,4R)-4-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트 (화합물 I-9 및 I-18)

[0612] 단계 a: (1S,2S,4R)-4-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-(히드록시메틸)시클로펜탄올

[0613] 물 (0.500 mL)과 THF (0.500 mL) 중의 N-(2,4-디메톡시벤질)-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-메톡시페닐)헥사히드로시클로펜타[d][1,3]디옥신-6-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (123 mg, 0.238 mmol, 단계 c에서 2,4-디메톡시벤질아민을 사용하여 실시예 1a-f에 기재된 절차에 따라 제조됨)와 AcOH (1.00 mL, 17.6 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축시키고, DCM 중의 0 내지 10% MeOH의 구배로 용리되는 실

리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다 (43.0 mg, 73%). LC/MS: R_t = 0.15 min, ES^+ 249 (FA 표준).

[0614] 단계 b: (1S,2S,4R)-4-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-({[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}메틸)시클로펜탄올

[0615] 0℃에서 무수 DMP (2.00 mL) 중의 (1S,2S,4R)-4-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-(히드록시메틸)시클로펜탄올 (43.0 mg, 0.173 mmol)과 이미다졸 (25.0 mg, 0.367 mmol)의 용액에 3차-부틸디메틸실릴 클로라이드 (29.0 mg, 0.192 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 진공하에서 농축시키고, 잔류물을 물 중에 용해시키고, EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시켜서, 표제 화합물을 수득하고 (50.8 mg, 81%), 이를 추가 정제없이 사용하였다. LC/MS: R_t = 1.38 min, ES^+ 364 (FA 표준).

[0616] 단계 c: (1S,2S,4R)-4-[4-(아세틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-({[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}메틸)시클로펜틸 아세테이트

[0617] 0℃에서 피리딘 (2.00 mL) 중의 (1S,2S,4R)-4-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-({[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}메틸)시클로펜탄올 (125 mg, 0.345 mmol)의 용액에 아세트산 무수물 (0.380 mL, 4.03 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM과 물로 희석하였다. 층들을 분리하고, 수성층을 DCM으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중의 0 내지 50% EtOAc의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다 (47.8 mg, 31%). LC/MS: R_t = 1.68 min, ES^+ 447 (FA 표준).

[0618] 단계 d: (1S,2S,4R)-4-[4-(아세틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-(히드록시메틸)시클로펜틸 아세테이트

[0619] THF (2.00 mL)와 피리딘 (2.00 mL)의 혼합물 중의 (1S,2S,4R)-4-[4-(아세틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-({[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}메틸)시클로펜틸 아세테이트 (47.0 mg, 0.105 mmol)의 용액에 피리딘 히드로플루오라이드 (10 방울)을 첨가하였다. 2시간 후, 추가의 피리딘 히드로플루오라이드 (15 방울)를 첨가하고, 용액을 추가 2시간 동안 교반하였다. 포화 중탄산 나트륨 수용액을 첨가하여 반응을 켄칭시키고, EtOAc로 추출하였다 (2 x 50 mL). 합쳐진 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중의 0 내지 10% MeOH의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다 (29.0 mg, 83%). LC/MS: R_t = 0.76 min, ES^+ 333 (FA 표준).

[0620] 단계 e: (1S,2S,4R)-4-[4-(아세틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-{[(아미노설포닐)옥시]메틸}시클로펜틸 아세테이트

[0621] 0℃에서 AcCN (5.00 mL) 중의 (1S,2S,4R)-4-[4-(아세틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-(히드록시메틸)시클로펜틸 아세테이트 (63.0 mg, 0.190 mmol)와 피리딘 (0.0800 mL, 0.989 mmol)의 용액을 15분간 교반하였다. 그 후, AcCN 중의 0.641 M 클로로설폰아미드 용액 (0.640 mL, 0.410 mmol, 1j에서 제조된 것)을 서서히 첨가하였다. 2시간 후, 또 다른 부분의 클로로설폰아미드 용액 (0.72 mL, 0.462 mmol)을 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 진공하에서 농축시키고, 잔류물을 DCM 중의 0 내지 10% MeOH의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다 (78.0 mg, 100%). LC/MS: R_t = 0.81 min, ES^+ 412 (FA 표준).

[0622] 단계 f: {(1S,2S,4R)-4-[4-(아세틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-히드록시시클로펜틸}메틸 설파메이트 및 [(1S,2S,4R)-4-(4-아미노-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트 (화합물 I-9 및 I-18)

[0623] 순수한(neat) (1S,2S,4R)-4-[4-(아세틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-{[(아미노설포닐)옥시]메틸}시클로펜틸 아세테이트 (78.0 mg, 0.190 mmol)에 MeOH (5.00 mL) 중의 7 M 암모니아 용액을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. LC/MS는 요망되는 생성물인 중간체 모노-아세틸화된 화합물로의 부분적 전환을 나타내며, 일부 출발 물질이 잔류함을 나타내었다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축시키고, 잔류물을 역상 크로마토그

래피에 의해 정제하여, {(1S,2S,4R)-4-[4-(아세틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-히드록시시클로펜틸}메틸 설파메이트 (0.900 mg, 1.3%) 및 [(1S,2S,4R)-4-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트 (6.50 mg, 11%)을 수득하였다. {(1S,2S,4R)-4-[4-(아세틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-히드록시시클로펜틸}메틸 설파메이트 (화합물 I-9)에 대한 분석 데이터: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, δ): 8.48 (s, 1H), 7.47 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 3.8, 1H), 5.65-5.48 (m, 1H), 4.60-4.45 (m, 1H), 4.40-4.27 (m, 1H), 4.24-4.11 (m, 1H), 2.98-2.80 (m, 1H), 2.42-2.13 (m, 6H), 2.18-1.93 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 0.98 min, ES^+ 370. (FA 표준).

[(1S,2S,4R)-4-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트 (화합물 I-18)에 대한 분석 데이터: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, δ): 8.09 (s, 1H), 7.30 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.51-5.41 (m, 1H), 4.51-4.48 (m,1H), 4.39-4.33 (m,1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.33-2.18 (m, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 0.85 min, ES^+ 328 (FA 표준).

[0624] **실시예 35:** ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트 화합물 (I-26)

[0625] 표제 화합물을 단계 f에서 1-(1,3-벤조디옥솔-5-일)메탄아민을 사용하여 실시예 2a-j에 기재된 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD, δ): 8.09 (s, 1H), 7.15 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.79 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.45-5.35 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.49-4.42 (m, 1H), 4.33 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 2.86-2.70 (m, 1H), 2.35-2.10 (m, 3H), 2.05-1.94 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.07 min, ES^+ 462 (FA 표준).

[0626] **실시예 36:** ((1S,2S,4R)-2-히드록시-4-{4-[(1-나프틸메틸)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)메틸 설파메이트 (화합물 I-38)

[0627] 표제 화합물을 단계 f에서 1-(1-나프틸)메탄아민을 사용하여 실시예 2a-j에 기재된 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, δ): 8.13 (s, 1H), 8.11-8.05 (m, 1H), 7.89-7.84 (m, 1H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.42-7.35 (m, 1H), 7.15 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.45-5.37 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.48-4.42 (m, 1H), 4.34 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 7.3, 7.4 Hz, 1H), 2.83-2.71 (m, 1H), 2.35-2.15 (m, 3H), 2.06-1.96 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.24 min, 468 ES^+ (FA 표준).

[0628] **실시예 37:** [(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸 설파메이트 (화합물 I-8)

[0629] 표제 화합물을 단계 f에서 1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]메탄아민을 사용하여 실시예 2a-j에 기재된 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8.08 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.43-5.34 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.45 (br s, 1H), 4.33 (dd, J = 2.1, 7.6 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 2.3, 7.4 Hz, 1H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.31-2.10 (m, 3H), 2.05-1.97 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.33 min, ES^+ 486 (FA 표준).

[0630] **실시예 38:** [(1S,2S,4R)-4-(4-{[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)벤질]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트 (화합물 I- 42)

[0631] 표제 화합물을 단계 f에서 1-[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]메탄아민을 사용하여 실시예 2a-j에 기재된 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8.11 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65-7.46 (m, 2H), 7.23 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.48-5.39 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.49 (br s, 1H), 4.36 (dd, J = 2.1, 7.6 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 2.3, 7.4 Hz, 1H), 2.87-2.74 (m, 1H), 2.38-2.12 (m, 3H), 2.09-1.97 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.29 min, ES^+ 520 (FA 표준).

[0632] **실시예 39:** ((1S,2S,4R)-4-{4-[(2,4-디클로로벤질)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로

펜틸)메틸 설파메이트 (화합물 I-19)

[0633] 표제 화합물을 단계 f에서 1-(2,4-디클로로페닐)메탄아민을 사용하여 실시예 2a-j에 기재된 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8.10 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 6.61 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.54-5.37 (m, 1H), 4.92-4.74 (s, 2H), 4.49 (br s, 1H), 4.37 (dd, J = 2.1, 7.6 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 2.4, 7.3 Hz, 1H), 2.88-2.72 (m, 1H), 2.40-2.17 (m, 3H), 2.11-1.98 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.37 min, ES$^+$ 488 (FA 표준).

[0634] **실시예 40:** ((1S,2S,4R)-4-{4-[(3,5-디클로로벤질)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트 (화합물 I-16)

[0635] 표제 화합물을 단계 f에서 1-(3,5-디클로로페닐)메탄아민을 사용하여 실시예 2a-j에 기재된 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8.10 (s, 1H), 7.35-7.23 (m, 3H), 7.19 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.49-5.35 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.45 (br s, 1H), 4.33 (dd, J = 2.1, 7.6 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 2.4, 7.3 Hz, 1H), 2.85-2.72 (m, 1H), 2.38-2.13 (m, 3H), 2.07-1.94 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.38 min, ES$^+$ 488 (FA 표준).

[0636] **실시예 41:** [(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-{[(1R,2S)-2-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸 설파메이트 (화합물 I-52)

[0637] 단계 a: 3차-부틸 [(1R,2S)-2-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]카르바메이트

[0638] (1R,2S)-1-아미노인단-2-올 (1.83 g, 12.3 mmol)을 DCM (70.0 mL) 중에 용해시키고, TEA (3.42 mL, 24.5 mmol)를 첨가하였다. 디-3차-부틸디카르보네이트 (2.81 g, 12.9 mmol)를 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 5시간 동안 교반하였다. 용액을 진공하에서 농축시키고, 헥산 중의 0 내지 100% EtOAc의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (3.12 g, 100%). LC/MS: R_t = 1.55 min, ES$^+$ 250. (AA 표준).

[0639] 단계 b: 3차-부틸 [(1R,2S)-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]카르바메이트

[0640] 3차-부틸 [(1R,2S)-2-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]카르바메이트 (680 mg, 2.73 mmol), DMF (21.1 mL), 바륨 모노옥시드 (5.02 g, 32.7 mmol), 바륨 히드록시드 (2.80 g, 16.4 mmol) 및 요오도메탄 (1.70 mL, 27.3 mmol)의 혼합물을 밤새 교반하였다. LC/MS는 출발 물질이 없음을 나타내었다. 포화 중탄산 나트륨 용액을 첨가하여 반응을 켄칭시키고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고 (3x), 황산 나트륨으로 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중의 0 내지 50% EtOAc의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다 (178 mg, 25%). LC/MS: R_t = 1.24 min, ES$^+$ 264 (AA 표준).

[0641] 단계 c: (1R,2S)-2-메톡시인단-1-아민

[0642] 3차-부틸 [(1R,2S)-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]카르바메이트 (253 mg, 0.961 mmol)에 1,4-디옥산 (5.00 mL) 중의 4.00 M 염산 용액을 첨가하고, 혼합물을 10분간 교반하였는데, 그 후 백색 고형물이 빠져나왔다(crash out). 현탁액을 진공하에서 농축시키고, 톨루엔과 공동증발시켜서 백색 고형물을 수득하고, 이를 물 중에 용해시켰다. 탄산 나트륨을 첨가하여 용액을 pH 10으로 조정하였다. 그 후, 혼합물을 디에틸 에테르로 추출하고 (3 x 30 mL), 유기 추출물을 진공하에서 농축시켜서, 표제 화합물을 수득하였다 (150 mg, 99%). LC/MS: R_t = 0.85 min, ES$^+$ 164 (AA 표준).

[0643] 단계 d: [(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-{[(1R,2S)-2-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸 설파메이트 (화합물 I-52)

[0644] 표제 화합물을 단계 f에서 (1R,2S)-2-메톡시인단-1-아민을 사용하여 실시예 2a-j에 기재된 절차에 따라 제조하

^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8.20 (s, 1H), 7.27-7.14 (m, 5H), 6.67 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 7.6, 9.7 Hz, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 4.20 (dd, J = 7.3, 9.7 Hz, 1H), 3.31-3.29 (m, 4H) 3.19-3.05 (m, 2H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.37-2.20 (m, 3H), 2.08-2.00 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.46 min, ES^+ 474 (AA 표준).

였다.

[0645] **실시예 42:** [(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-3,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1R)-3,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트 (화합물 I-14 및 I-21)

[0646] 단계 a: 3,3-디메틸인단-1-온 옥심

[0647] MeOH (20.0 mL) 중의 3,3-디메틸인단-1-온 (1.16 g, 7.21 mmol)과 히드록실아민 히드로클로라이드 (1.31 g, 18.8 mmnol)의 용액에 물 (10.0 mL) 중의 수산화 나트륨 (765 mg, 19.1 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 80℃로 가열하였다. 냉각된 반응물을 진공하에서 농축시키고, DCM과 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 분리하고, 진공하에서 농축시켜서, 표제 화합물을 오일로서 수득하였다 (1.23 g, 97%). LC/MS: R_t = 1.61 min, ES^+ 176 (AA 표준).

[0648] 단계 b: 3,3-디메틸인단-1-아민

[0649] 3,3-디메틸인단-1-온 옥심 (1.22 g, 6.96 mmol)을 MeOH (20.0 mL) 중에 용해시키고, 팔라듐 (탄소상 10 중량%, 50% 물 습윤됨, 148 mg)을 첨가하였다. 반응물을 수소 분위기하에 두고, 밤새 교반하였다. 그 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, MeOH로 철저히 세척하고, 여액을 진공하에서 농축시켜서, 생성물을 회색 오일로서 수득하였다 (1.12 g, 100%). LC/MS: R_t = 1.04 min, ES^+ 162 (AA 표준).

[0650] 단계 c: [(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-3,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1R)-3,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트 (화합물 I-14 및 I-21)

[0651] 표제 화합물을 단계 1c에서 3,3-디메틸인단-1-아민을 사용하여 실시예 1a-g에 기재된 절차 이어 실시예 2i-j에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 혼합물을 키랄 HPLC (Chiralpac -AS- RH, 20 mm ID x 250 mm, 6 mL/분으로 0.1% AA가 함유된 AcCN 중의 55% 물로 용리되는 5 마이크론 컬럼)를 통해 이의 성분 부분입체이성질체로 분리하였다: 피크 A - 21.4 min, [(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1R)-3,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트, R-거울상이성질체 (화합물 I-21). 피크 B - 22.6 min, [(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-3,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트, S-거울상이성질체 (화합물 I-14).

[0652] ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz, δ): 8.16 (s, 1H), 7.28-7.10 (m, 5H), 6.63 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.93 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 5.51-5.38 (m, 1H), 4.48 (br s, 1H), 4.37 (dd, J = 7.6, 9.7 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 7.4, 9.6 Hz, 1H), 2.88-2.72 (m, 1H), 2.47 (dd, J= 7.3, 12.4 Hz, 1H), 2.37-2.19 (m, 3H), 2.03 (ddd, J = 4.5, 9.2, 13.9 Hz, 1H), 1.93 (dd, J = 9.1, 12.3 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.27 (s, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1.66 min, ES^+ 472 (AA 표준).

[0653] **실시예 43:** [(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-3,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트 (화합물 I-14), 키랄 합성

[0654] 단계 a: (2R)-2-{[(1S)-3,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-2-페닐에탄올

[0655] 톨루엔 (10.0 mL) 중의 3,3-디메틸인단-1-온 (925 mg, 5.77 mmol)과 (R)-(-)-2-페닐글리시놀 (893 mg, 6.51 mmol)의 용액에 p-톨루엔설폰산 모노히드레이트 (62.5 mg, 0.328 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기하에서 90분간 가열 환류시켰다. 이 시점에서, 혼합물을 냉각시키고, 톨루엔 (10.0 mL)으로 희석하였다. 혼합물을 포화 중탄산 나트륨 수용액 및 물로 세척하였다. 유기층을 진공하에서 농축시키고, 잔류물을 THF (10.0 mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 아세트산 (1.13 mL, 19.9 mmol)을 첨가한 후, 수소화 붕소 나트륨 (251 mg, 6.64 mmol)을 첨가하고, 반응물을 밤새 실온으로 가온시켰다. 혼합물을 DCM과 포화 중탄산 나트륨 수용액 사이에 분배시켰다. 유기층을 농축시키고, DCM 중의 5 내지 35% EtOAc의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그

래피를 수행하여 표제 화합물을 수득하였다 (1.49 g, 74%). LC/MS: R_t = 1.92 min, ES^+ 282 (AA 표준).

[0656] 단계 b: (1S)-3,3-디메틸인단-1-아민

[0657] MeOH (40.0 mL) 중의 (2R)-2-{[(1S)-3,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-2-페닐에탄올 (1.44 g, 5.13 mmol)의 용액을 20분에 걸쳐 0℃에서 MeOH (60.0 mL) 중의 납 테트라아세테이트 (3.75 g, 8.03 mmol)의 교반된 용액에 적가하였다. 45분 후, 물 (76.0 mL) 중의 탄산 나트륨의 10% 용액을 첨가하여 반응을 켄칭시키고, 혼합물을 10분간 교반하였다. 그 후, DCM (200 mL)을 첨가하고, 층들을 분리하였다. 수성층을 DCM (50.0 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 진공하에서 농축시키고, 잔류물을 에탄올 (190 mL) 중에 용해시키고, 염산의 10.4 M 수용액 (5.70 mL, 59.3 mmol)으로 처리하였다. 그 후, 생성된 혼합물을 16시간 동안 가열 환류시켰다. 냉각된 반응물을 진공하에서 농축시키고, 물 (150 mL)과 디에틸 에테르 (50.0 mL) 사이에 분배시켰다. 탄산 나트륨을 첨가하여 수성층을 pH 10으로 조정하고, 디에틸 에테르로 추출하였다 (3 x 50.0 mL). 합쳐진 유기층을 진공하에서 농축시키고, DCM 중의 0 내지 10% MeOH로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물을 엷은 황색 오일로서 수득하였다 (420 mg, 51%).

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz, δ): 7.34-7.14 (m, 4H), 4.45-4.37 (m, 1H), 2.38 (dd, *J* = 7.1, 12.4 Hz, 1H), 1.73 (br s, 2H), 1.60 (dd, *J* = 8.7, 12.4 Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.19 (s, 3H) ppm.

[0658] 단계 c: [(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-3,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트 (화합물 I-14)

[0659] 표제 화합물을 단계 1c에서 (1S)-3,3-디메틸인단-1-아민을 사용하여 실시예 1a-g에 기재된 절차에 이어 실시예 2i-j에 기재된 절차를 사용하여 제조하였다. 키랄 HPLC는 실시예 42c에서 합성된 화합물과의 공용리(co-elution)를 나타내었다 (피크 B). 분석 데이터는 실시예 42c와 동일하다.

[0660] **실시예 44:** [(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-5-클로로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트, 칼륨염 (화합물 I-27)

[0661] 표제 화합물을 단계 43a에서 5-클로로인단-1-온을 사용하고 단계 2f에서 (1S)-5-클로로인단-1-아민을 사용하여 실시예 43a-b에 기재된 절차에 이어 실시예 2f-j에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 칼륨염은 실시예 11에 기재된 절차에 따라 형성하였다.

[0662] ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.28-7.10 (m, 4H), 6.62 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.82 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.44 (qd, *J* = 4.6, 8.3 Hz, 1H), 4.48 (br s, 1H), 4.37 (dd, *J* = 7.6, 9.7 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 7.4, 9.7 Hz, 1H), 4.09 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.05 (ddd, *J* = 3.3, 8.6, 15.9 Hz, 1H), 2.98-2.71 (m, 2H), 2.64 (dtd, *J* = 3.5, 7.7, 11.2 Hz, 1H), 2.38-2.14 (m, 3H), 2.05 (dd, *J* = 4.4, 8.6 Hz, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.58 min, ES^+ 478 (AA 표준).

[0663] **실시예 45:** [(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-5-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트 (화합물 I-36)

[0664] 표제 화합물을 5-플루오로인단-1-온을 사용하여 실시예 44에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0665] ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 6.99-6.85 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.81 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.49-5.41 (m, 1H), 4.49 (t, *J* = 3.6 Hz 1H), 4.37 (dd, *J* = 7.6, 9.7 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 7.4, 9.7 Hz, 1H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.36-2.19 (m, 3H), 2.10-1.97 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1.56 min, ES^+ 462 (AA 표준).

[0666] **실시예 46:** [(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-5-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트 (화합물 I-33)

[0667] 표제 화합물을 5-브로모인단-1-온을 사용하여 실시예 44에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0668] ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.82 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.49-5.41 (m, 1H), 4.49 (br s, 1H), 4.38 (dd, *J* = 7.6, 9.7 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 7.4, 9.7 Hz, 1H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.36-2.20 (m, 3H), 2.08-1.99 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1.64 min, ES^+ 524 (AA 표준).

[0669] **실시예 47:** ((1S,2S,4R)-4-{4-[(4-시클로벤질)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시-2-메틸시클로펜틸)메틸 설파메이트 (화합물 I-5)

[0670] 단계 a: (1S,5S)-5-({[3차-부틸(디페닐)실릴]옥시}메틸)시클로펜트-2-엔-1-올

[0671] DCM (50.0 mL) 중의 (1S,5S)-5-(히드록시메틸)시클로펜트-2-엔-1-올 (1.14 g, 9.99 mmol)의 용액에 TEA (4.18 mL, 30.0 mmol)와 DMAP (60.0 mg, 0.491 mmol)를 첨가하였다. 용액을 0℃로 냉각시키고, 3차-부틸클로로디클로로디페닐실란 (3.90 mL, 15.0 mol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. TLC는 완전한 전환을 나타내었고, MeOH (1.00 mL)를 첨가하여 반응을 켄칭시켰다. 진공하에서 농축시키고, 헥산 중의 0 내지 100% EtOAc의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물을 수득하였다 (2.88 g, 86%). LC/MS: R_t = 2.51 min, ES^+ 353 (AA 표준).

[0672] 단계 b: (5S)-5-({[3차-부틸(디페닐)실릴]옥시}메틸)시클로펜트-2-엔-1-온

[0673] (1S,5S)-5-({[3차-부틸(디페닐)실릴]옥시}메틸)시클로펜트-2-엔-1-올 (460. mg, 1.30 mmol)을 DCM (15.0 mL) 중에 용해시키고, 피리디늄 디크로메이트 (1.47 g, 3.91 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였는데, 이 시점에서 LC/MS는 완전환 전환을 나타내었다. 혼합물을 DCM (15.0 mL)으로 희석하고, 여과하고, 진공하에서 농축시켰다. 헥산 중의 0 내지 50% EtOAc로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물을 수득하였다 (400. mg, 79%). LC/MS: R_t = 2.42 min, ES^+ 351 (AA 표준).

[0674] 단계 c: (1S,5S)-5-({[3차-부틸(디페닐)실릴]옥시}메틸)-1-메틸시클로펜트-2-엔-1-올

[0675] 질소 분위기하에서 디에틸 에테르 (10.0 mL) 중의 (5S)-5-({[3차-부틸(디페닐)실릴]옥시}메틸)시클로펜트-2-엔-1-온 (250. mg, 0.713 mmol)의 용액을 -40℃로 냉각시키고, 디에틸 에테르 중의 1.60 M 메틸리튬 용액 (0.579 mL, 0.926 mmol)을 서서히 첨가하고, 혼합물을 -40℃에서 3시간 동안 교반하였다. TLC는 완전한 전환을 나타내었고, 포화 수성 염화 암모늄 (5.00 mL)을 첨가하여 반응을 켄칭시키고, EtOAc로 추출하고 (3 x 10.0 mL), $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시켰다. 헥산 중의 0 내지 50% EtOAc의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물을 수득하였다 (190 mg, 73%). 생성물의 입체화학은 ROESY 분석을 이용하여 확인하였다. LC/MS: R_t = 2.55 min, ES^+ 367 (AA 표준).

[0676] 단계 d: (1S,5S)-5-(히드록시메틸)-1-메틸시클로펜트-2-엔-1-올

[0677] 0℃에서 THF (29.5 mL) 중의 (1S,5S)-5-({[3차-부틸(디페닐)실릴]옥시}메틸)-1-메틸시클로펜트-2-엔-1-올 (560 mg, 1.53 mmol)의 용액에 THF 중의 1.00 M 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드 (3.06 mL, 3.06 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였고, 이 시점에서 용매를 진공하에서 농축시키고, 잔류물을 헥산 중의 50 내지 100% EtOAc의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (181 mg, 92%). LC/MS: R_t = 0.76 min, ES^+ 129 (AA 표준).

[0678] 단계 e: (1S,2R,3S,5S)-3-(히드록시메틸)-2-메틸-6-옥사비시클로[3.1.0]헥산-2-올

[0679] DCM (18.0 mL) 중의 (1S,5S)-5-(히드록시메틸)-1-메틸시클로펜트-2-엔-1-올 (0.181 g, 0.00141 mol)의 용액에 중탄산 나트륨 (237 mg, 2.82 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 이러한 혼합물에 3-클로로퍼벤조산 (380. mg, 1.69 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거하고, DCM 중의 0 내지 100% EtOAc의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물을 수득하였다 (200 mg, 98%). LC/MS: R_t = 0.52 min, ES^+ 145 (AA 표준).

[0680] 단계 f: (1aS,1bR,5aS,6aS)-3-(4-메톡시페닐)-1b-메틸헥사히드로옥시레노[4,5]시클로펜타[1,2-d][1,3]디옥신

[0681] 0℃에서 DCM (13.0 mL) 중의 ((1S,2R,3S,5S)-3-(히드록시메틸)-2-메틸-6-옥사비시클로[3.1.0]헥산-2-올 (200 mg, 1.39 mmol)의 용액에 디메톡시(4-메톡시페닐)메탄 (0.709 mL, 4.16 mmol)을 첨가한 후, 피리디늄 p-톨루엔설포네이트 (35.0 mg, 0.139 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. TLC는 완전한 전환을 나타내었다. 헥산 중의 0 내지 50% EtOAc의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물을 수득하였다 (215 mg, 59%). LC/MS: R_t = 1.72 min, ES^+ 263 (AA 표준).

[0682] 단계 g: ((1S,2S,4R)-4-{4-[(4-클로로벤질)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시-2-메틸시클로펜틸)메틸 설파메이트 (화합물 I-5)

[0683] 표제 화합물을 단계 d에서 (1aS,1bR,5aS,6aS)-3-(4-메톡시페닐)-1b-메틸헥사히드로옥시레노[4,5]시클로펜타[1,2-d][1,3]디옥신 및 4-클로로벤질아민을 사용하여 실시예 1d-i에 기재된 절차에 따라 제조하였다: ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8.20 (s, 1H), 7.46 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.37 (s, 4H), 6.82 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.48-5.40 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.41 (dd, J = 6.0, 10.0 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 8.2, 10.0 Hz, 1H), 2.69-2.64 (m, 1H), 2.39-2.16 (m, 4H), 1.47 (s, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1.55 min, ES^+ 466 (AA 표준).

[0684] **실시예 48:** (1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시-2-메틸시클로펜틸)메틸 설파메이트 (화합물 I-30)

[0685] 표제 화합물을 단계 g에서 (S)-(+)-1-아미노인단을 사용하여 실시예 47에 기재된 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8.25 (s, 1H), 7.48 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.34-7.23 (m, 4H), 6.89 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.61-5.56 (m, 1H), 5.50-5.43 (m, 1H), 4.42 (dd, J = 6.0, 10.0 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 8.0, 10.0 Hz, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.39-2.07 (m, 5H), 1.48 (s, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1.57 min, ES^+ 458 (AA 표준).

[0686] **실시예 49:** [(1S,2S,4R)-4-(4-{[2-(디플루오로메톡시)벤질]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트 (화합물 I-2)

[0687] 표제 화합물을 단계 f에서 2-디플루오로메톡시벤질아민을 사용하여 실시예 2a-j에 기재된 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8.10 (s, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.22 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.17-7.13 (m, 2H), 6.87 (t, J = 74.2 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.45-5.20 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.49-4.47 (m, 1H), 4.36 (dd, J = 7.6, 9.7 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 7.3, 9.7 Hz, 1H), 2.86-2.75 (m, 1H), 2.35-2.19 (m, 3H), 2.07-2.00 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.03 min, ES^+ 484 (FA 표준).

[0688] **실시예 50:** [(1S,2S,4R)-4-(5-에티닐-4-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트 (화합물 I-44)

[0689] 단계 a: 5-요오도-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-메톡시페닐)헥사히드로시클로펜타[d][1,3]디옥신-6-일]-4-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

[0690] DCM (15.0 mL) 중의 7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-메톡시페닐)헥사히드로시클로펜타[d][1,3]디옥신-6-일]-4-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (363 mg, 0.995 mmol, 실시예 1a-f에서 제조된 것)의 용액에 N-요오도숙신이미드 (256 mg, 1.14 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 헥산 중의 25 내지 100% EtOAc의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물을 수득하였다 (253 mg, 52%). LC/MS: R_t = 2.03 min, ES^+ 492 (AA 표준).

[0691] 단계 b: 7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-메톡시페닐)헥사히드로시클로펜타[d][1,3]디옥신-6-일]-4-메틸-5-[(트리메틸실릴)에티닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

[0692] DMF (20.0 mL) 중의 5-요오도-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-메톡시페닐)헥사히드로시클로펜타[d][1,3]디옥신-6-일]-4-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (337 mg, 0.685 mmol), 요오드화 구리(I) (26.0 mg, 0.137 mmol), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (48.0 mg, 0.0684 mmol) 및 DIPEA (0.240 mL, 1.38 mmol)의 현탁액에 에티닐트리메틸실란 (188 mg, 1.91 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 포화 중탄산 나트륨 수용액을 첨가하여 반응 혼합물을 켄칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시켰다. 헥산 중의 0 내지 75% EtOAc의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물을 수득하였다 (314 mg, 99%). LC/MS: R_t = 2.38 min, ES^+ 462 (AA 표준).

[0693] 단계 c: 5-에티닐-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-메톡시페닐)헥사히드로시클로펜타[d][1,3]디옥신-6-일]-4-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

[0694] 탄산 칼륨 (191 mg, 1.38 mmol)을 MeOH (10.0 mL) 중의 7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-메톡시페닐)헥사히드로시클로펜

타[d][1,3]디옥신-6-일]-4-메틸-5-[(트리메틸실릴)에티닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (314 mg, 0.680 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 중탄산 나트륨 수용액으로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시켜서, 표제 화합물을 오일로서 수득하였다 (215 mg, 81%). LC/MS: R_t = 1.94 min, ES^+ 390 (AA 표준).

[0695] 단계 d: [(1S,2S,4R)-4-(5-에티닐-4-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트 (화합물 I-44)

[0696] 표제 화합물을 단계 g에서 5-에티닐-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-메톡시페닐)헥사히드로시클로펜타[d][1,3]디옥신-6-일]-4-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 사용하여 실시예 1g-j에 기재된 절차에 따라 제조하였다. ^1H NMR (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8.63 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 5.47-5.58 (m, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.36 (dd, *J* = 7.5, 9.5 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 7.5, 10.0 Hz, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.48-3.46 (m, 1H), 3.13-3.11 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.33-2.20 (m, 2H), 2.00-2.12 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.16 min, ES^+ 351 (AA 표준).

[0697] **실시예 51:** [(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-4-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트 (화합물 I-61)

[0698] 표제 화합물을 단계 f에서 (R)-4-클로로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일 아민을 사용하여 실시예 2a-j에 기재된 절차에 따라 제조하였다. ^1H NMR (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8.27 (s, 1H), 7.44 (d, J = 3.21 Hz, 1H) 7.30-7.24 (m, 1H), 7.15 (d, J = 7.5, 1H), 7.02 (t, J = 8.64, 8.64 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.93 Hz, 1H), 5.67 (t, J = 6.99, 6.99 Hz, 1H), 5.56-5.48 (m, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.37 (dd, J = 9.76, 7.49 Hz, 1H) , 4.19 (dd, J = 9.75, 7.44 Hz, 1H), 3.22-3.14 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.90-2.70 (m, 2H), 2.38-2.04 (m, 5H), ppm. LC/MS: Rt = 1.10 min, ES+ 462 (FA 표준).

[0699] **실시예 52:** [(1R,2R,4S)-4-(4-{[(1S)-4,7-디플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트 (화합물 I-62)

[0700] 표제 화합물을 단계 f에서 (S)-4,7-디플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일 아민을 사용하여 실시예 2a-j에 기재된 절차에 따라 제조하였다. ^1H NMR (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.60 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.05 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.48-5.41 (m, 1H), 4.48 (t, *J* = 6.8 Hz,1H), 4.36 (dd, *J* = 7.5, 9.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 7.3, 9.8 Hz, 1H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 3H), 2.19-2.09 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H). LC/MS: R_t = 1.07 min, ES^+ 480 (FA 표준).

[0701] **실시예 53:** [(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1R)-4-클로로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트 (화합물 I-63)

[0702] 표제 화합물을 단계 f에서 (R)-4-클로로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일 아민을 사용하여 실시예 2a-j에 기재된 절차에 따라 제조하였다. ^1H NMR (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8.18 (s, 1H), 7.24-7.12 (m, 4H), 6.64 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.91 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.51-5.39 (m, 1H), 4.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 7.7, 9.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 7.3, 9.8 Hz, 1H), 3.18-3.07 (m, 1H), 2.98-2.85 (m, 1H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.72-2.60 (m, 1H), 2.38-2.17 (m, 3H), 2.11-1.98 (m, 2H). LC/MS: R_t = 1.16 min, ES^+ 478 (FA 표준).

[0703] **실시예 54:** ((1S,2S,4R)-4-(4-((S)-4-클로로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노)-7H-피롤로[2,3-dl피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트 (화합물 I-64)

[0704] 표제 화합물을 단계 f에서 (S)-4-클로로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일 아민을 사용하여 실시예 2a-j에 기재된 절차에 따라 제조하였다. ^1H NMR (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8.30 (s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.38-7.23 (m, 3H), 6.93 (br s, 1H), 5.69-5.50 (m, 2H), 4.54-4.47 (m, 1H), 4.37 (dd, *J* = 7.3, 9.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 7.3, 9.5 Hz, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.40-2.06 (m, 5H). LC/MS: R_t = 1.64 min, ES^+ 478 (AA 표준).

[0705] **실시예 55:** [(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1R)-4-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트 (화합물 I-65)

[0706] 표제 화합물을 4-브로모인단-1-온을 사용하여 실시예 44에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0707] ^{1}H-NMR (400 MHz, MeOD, δ): 8.17 (s, 1H), 7.39 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=3.7 Hz, 1H), 7.08 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.62 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 5.96 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 5.44 (m, 1H), 4.48 (t, *J*=3.5 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J*=7.6 Hz, 9.7 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J*=7.3 Hz, 9.7 Hz, 1H), 3.09 (ddd, *J*=3.2 Hz, 9.1 Hz, 16.3 Hz, 1H), 2.89 (td, *J*=8.4 Hz, 16.6 Hz, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.65 (dtd, *J*=3.3 Hz, 8.0 Hz, 12.7 Hz, 1H), 2.27 (m, 3H), 2.05 (m, 2H). LC/MS: R_t = 1.66 min, ES^+ 524 (AA 표준).

[0708] **실시예 56:** [(1R,2R,4S)-4-(4-{[(1S)-7-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트 (화합물 I-66)

[0709] 표제 화합물을 7-플루오로인단-1-온을 사용하여 실시예 44에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0710] ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.86 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.48-5.39 (m, 1H), 4.48 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 7.5, 9.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 7.3, 9.8 Hz, 1H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.85-2.74 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.36-2.18 (m, 3H), 2.14-1.98 (m, 1H). LC/MS: R_t = 1.16 min, ES^+ 462 (포름산 표준)

[0711] 단계 a: 1-(4-클로로페닐)-3-메틸부탄-2-올

[0712] 마그네슘 (5.02 g, 0.206 mol)을 질소 분위기하에서 무수 에테르 (50 mL, 0.5 mol)로 덮었다. 요오드 (0.254 g, 0.001 mol)를 반응물에 첨가한 후, 에테르 (25.0 mL, 0.238 mol) 중의 1-클로로-4-(클로로메틸)-벤젠 (32.20 g, 0.200 mol)의 용액 약 1mL를 첨가하였다. 발열이 관찰되었고, 혼합물은 환류에 도달하였다. 90분에 걸쳐 용액을 계속 서서히 첨가하여 약한 환류를 유지시켰다. 첨가의 완료시에, 반응물을 45℃에서 30분간 가열하였다. 그 후, 반응물을 0℃로 냉각시켰다. 그 후, 에테르 (20 mL, 0.2 mol) 중의 이소부티르알데히드 (25.19 mL, 0.2774 mol)를 0℃에서 2시간에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 첨가의 완료시에, 반응물을 실온으로 가온시키고, 밤새 교반하였다. 그 후, 얼음 (200 g)을 사용하여 반응을 켄칭시키고, 2M HCl (100 mL)로 산성화시켰다. 유기상을 분리하고, 수성상을 추가의 에테르로 2회 추출하였다. 합쳐진 유기상을 증발시키고, 잔류물을 디클로로메탄 중의 0 내지 10% 메탄올로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 생성물 17.8 g (45%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 7.22 (m, 4H), 3.56 (m, 1H), 2.81 (dd, *J*=3.3 Hz, 13.7 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J*=9.4 Hz, 13.7 Hz, 1H), 1.74 (dt, *J*=6.5 Hz, 12.9 Hz, 1H), 1.45 (s, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H).

[0713] 단계 b: 6-클로로-1,1-디메틸인단

[0714] 농축된 황산 (45.0 mL)을 물 (5.00 mL)에 조심스럽게 첨가하고, 실온으로 냉각시켰다. 1-(4-클로로페닐)-3-메틸부탄-2-올 (17.8 g, 0.0896 mol)을 30분에 걸쳐 일부분씩 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후, 혼합물을 얼음상으로 붓고, 수성층을 에테르로 추출하였다. 유기상을 물로 세척한 후, 황산 마그네슘으로 건조시키고, 농축시켜서, 미정제 생성물을 수득하였다. 잔류물을 디클로로메탄으로 용리되는 실리카의 플러그를 통한 여과에 의해 정제하여 생성물 12.6 g (78%)을 수득하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 7.10 (m, 3H), 2.85 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 1.94 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 1.25 (s, 6H).

[0715] 단계 c: 5-클로로-3,3-디메틸인단-1-온

[0716] 6-클로로-1,1-디메틸인단 (2.19 g, 0.0121 mol)을 아세톤 (50 mL) 중에 용해시키고, 물 (9.02 mL) 중의 1.41 M 황산 마그네슘 용액을 첨가한 후, 과망간산 칼륨 (3.83 g, 0.0242 mol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후, 1:1의 물:이소프로파놀을 혼합물에 첨가하고, 이를 1시간 동안 교반하였다. 그 후, 혼합물을 수성 잔류물로 증발시키고, 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 혼합물을 여과하고, 수거된 고형물을 EtOAc로 세척하고, 여액을 분리하였다. 유기상을 농축시키고, 잔류물을 헥산 중의 20 내지 100% 디클로로메탄으로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 생성물 1.25g (46%)을 수득하였다.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ) 7.62 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, J=1.8 Hz, 8.1 Hz, 1H), 2.60 (s, 2H), 1.42 (s, 6H).

[0717] 단계 d: ((1S,2S,4R)-4-(4-((S)-5-클로로-3,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트 (화합물 I-67)

[0718] 표제 화합물을 5-클로로-3,3-디메틸인단-1-온을 사용하여 실시예 44에 기재된 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8.16 (bs, 1H); 7.22 (bs, 1H); 7.20 (d, J= 3.77 Hz, 1H); 7.16-7.14 (m, 2H); 6.62 (d, J= 3.51 Hz, 1H); 5.91 (t, J= 7.28 Hz, 1H); 5.50-5.40 (m, 1H); 4.49 (t, J= 3.01 Hz, 1H); 4.33 (dd, J= 7.78, 2.00 Hz); 4.16 (dd, J= 7.28 Hz, 2.51 Hz); 2.85-2.74 (m, 1H); 2.53-2.45 (m, 1H); 2.37-2.18 (m, 3H); 2.08-1.94 (m, 2H); 1.43 (s, 3H); 1.28 (s, 3H). LC/MS: R_t = 1.42 min, ES^+ 506 (FA 표준).

[0719] **실시예 57:** ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-5-플루오로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸 설파메이트 (화합물 I-68)

[0720] 표제 화합물을 단계 1c에서 (S)-1-아미노인단 및 4-클로로-5-플루오로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 사용하여 실시예 1a-g에 기재된 절차에 이어 실시예 2i-j에 기재된 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8.18 (s, 1H), 7.30-7.14 (m, 5H), 5.82 (t, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 5.55-5.45 (m, 1H), 4.48-4.44 (m, 1H), 4.35(dd, J = 9.72, 7.37 Hz, 1H) , 4.18 (dd, J = 9.72, 7.37 Hz, 1H), 3.11-3.02 (m, 1H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.88-2.73 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.34-2.16 (m, 3H), 2.10-1.96 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1.50 min, ES^+ 462 (FA 표준).

[0721] **실시예 58:** [(1S,2S,4R)-4-(5-플루오로-4-{[(1R,2S)-2-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸 설파메이트 (화합물 I-69)

[0722] 표제 화합물을 단계 1c에서 (1R,2S)-2-메톡시인단-1-아민 및 4-클로로-5-플루오로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 사용하여 실시예 1a-g에 기재된 절차에 이어 실시예 2i-j에 기재된 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8.20 (s, 1H), 7.27-7.13 (m, 4H), 7.10 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.49 (br s, 1H), 4.47 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 7.5, 9.8 Hz, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 4.18 (dd, J = 7.5, 9.8 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.19-3.03 (m, 2H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.34-2.16 (m, 3H), 2.03-1.97 (m, 1H). LC/MS: R_t = 1.55 min, ES^+ 492 (포름산 표준).

[0723] **실시예 59:** (1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-{[(1R,2S)-2-이소프로폭시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸 설파메이트 (화합물 I-70)

[0724] 표제 화합물을 단계 b에서 에틸 요오다이드를 사용하여 실시예 41a-d에 기재된 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8.19 (s, 1H), 7.29-7.17 (m, 5H), 6.65 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.50-5.44 (m, 1H), 4.49-4.48 (m, 1H), 4.42-4.35 (m, 2H), 4.20 (dd, J = 7.3, 9.8 Hz, 1H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.51-3.43 (m, 1H), 3.12 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.37-2.20 (m, 3H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.70-1.56 (m, 1H), 1.53-1.36 (m, 1H), 1.05 (t, J = 7.0 Hz), 0.97-0.90 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1.59 min, ES^+ 488 (AA 표준).

[0725] **실시예 60:** (1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-{[(1R,2S)-2-이소프로폭시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸 설파메이트 (화합물 I-54)

[0726] 표제 화합물을 단계 b에서 이소프로필 요오다이드를 사용하여 실시예 41a-d에 기재된 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8.20 (s, 1H), 7.31-7.18 (m, 5H), 6.67 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.51-5.44 (m, 1H), 4.53-4.48 (m, 2H), 4.37 (dd, J = 7.6, 9.7 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 7.3, 9.7 Hz, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.18-3.02 (m, 2H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.37-2.00 (m, 4H), 1.09 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.1 Hz, 3H). LC/MS: R_t = 1.68 min, ES^+ 502 (AA 표준).

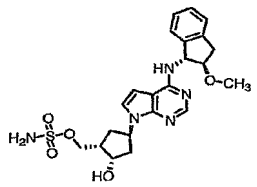
[0727] **실시예 61:** [(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-{[(1R,2S)-2-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸 설파메이트 (화합물 I-71)

[0728] 표제 화합물을 단계 f에서 (1R,2S)-2-히드록시인단-1-아민을 사용하여 실시예 2a-j에 기재된 절차에 따라 제조

^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8.18 (s, 1H), 7.29-7.16 (m, 5H), 6.68 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.53-5.40 (m, 1H), 4.72-4.68 (m, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.37 (dd, J = 7.5, 9.5 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 7.5, 9.8 Hz, 1H), 3.24-3.18 (m, 1H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.39-2.19 (m, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H). LC/MS: R_t = 0.90 min, ES^+ 460 (포름산 표준).

하였다.

[0729] **실시예 62:** [(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-{[(1R,2R__-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸 설파메이트 (화합물 I-72)

[0730] 

[0731] 단계 a: 2-[(1R,2R)-2-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온

[0732] 딘-스타크 트랩(Dean-Stark trap) 및 응축기가 구비된 250 mL 들이 둥근바닥 플라스크 중의 톨루엔 (141 mL) 중의 (1R,2R)-1-아미노인단-2-올 (1.40 g, 0.00938 mol), 프탈산 무수물 (1.39 g, 0.00938 mol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.63 mL, 0.00935 mol)의 현탁액을 질소 분위기하에서 18시간 동안 환류하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. TLC는 출발 물질이 보다 높은 R_f 스폿(spot)으로 완전히 전환되었음을 나타내었다. EtOAc와 물 사이에 분배된 분취 샘플의 ^{1}H NMR은 반응이 완결되었음을 확인해주었다. 반응 혼합물을 엷은 백색 및 엷은 갈색 고형물로 농축시키고, EtOAc (25 mL) 중에 재용해시키고, 1N HCl (2 x 10 mL), 수성 포화 $NaHCO_3$ (1 x 10 mL) 및 염수 (1 x 10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 높은 진공하에서 건조시켜서, 생성물을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다 (2.53 g, 97%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ): 7.86-7.84 (m, 2H), 7.74-7.72 (m, 2H), 7.26-7.25 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.14 (m, 1H), 3.58 (dd, J = 7.5, 16.1 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 6.8, 15.8 Hz, 1H), 2.12 (s, 1H) ppm.

[0733] 단계 b: 2-[(1R,2R)-2-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온

[0734] 질소 분위기하에서 0℃에서 THF (30 mL) 중의 2-[(1R,2R)-2-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (0.860 g, 0.00308 mol)의 용액에 THF 중의 1.0 M 리튬 헥사메틸디실라지드 용액 (3.39 mL, 0.00339 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20분간 교반시킨 후, 메틸 요오다이드 (0.575 mL, 0.00924 mol)를 첨가하였다. 냉욕(cold bath)을 제거하고, 반응 혼합물을 교반하고, 18시간에 걸쳐 실온으로 가온시켰다. 반응을 ^{1}H NMR에 의해 모니터하였다. 그 후, 반응 혼합물을 0℃로 재냉각시켰다. 반응 혼합물에 THF 중의 1.0 M 리튬 헥사메틸디실라지드 용액 (3.39 mL, 0.00339 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분간 교반한 후, 메틸 요오다이드 (0.575 mL, 0.00924 mol)를 첨가하였다. 냉욕을 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 22시간 동안 교반하였다. ^{1}H NMR은 80:20의 생성물/출발 물질을 나타내었다. 1N HCl 수용액을 사용하여 반응을 켄칭시킨 후, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc와 물 사이에 분배시켰다. 유기상을 포화 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 오일을 헥산 내지 헥산 중의 10% EtOAc의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 생성물을 수득하였다 (4.18 g, 46%). LC/MS: R_t = 1.90 min, ES^+ 294 (AA 표준).

[0735] 단계 c: (1R,2R)-2-메톡시인단-1-아민

[0736] 아르곤 분위기하에서 에탄올 (3.38 mL) 중의 2-[(1R,2R)-2-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (4.13 g, 0.00141 mol)의 혼합물에 히드라진 (0.0442 mL, 0.0580 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 백색 고형 부산물이 용액으로부터 빠져나왔다. TLC는 출발 물질이 없음을 나타내었다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 DCM 중에 현탁시키고, 여과하였다. 여액을 진공하에서 농축시켰다. ^{1}H NMR은 반응이 완결되지 않았음을 나타내었다. 따라서, 황색 오일을 환류하에서 3시간 동안 교반하였

다. LCMS는 반응이 완결되었음을 확인해주었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공하에서 농축시키고, DCM으로 분쇄하고, 여과하고, 여액을 진공하에서 농축시켜서, 생성물을 황색 오일로서 수득하였다 (0.154 g, 64%). LC/MS: R_t = 0.68 min, ES^+ 164 (AA 표준).

[0737] 단계 d: [(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-{[(1R,2R-2-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸 설파메이트 (화합물 I-70)

[0738] 표제 화합물을 단계 f에서 (1R,2R)-2-메톡시인단-1-아민을 사용하여 실시예 2a-j에 기재된 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8.18 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 3H), 7.15-7.14 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.84 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.49-5.51 (m, 1H), 4.50-4.48 (m, 1H), 4.37 (dd, *J* = 7.5, 9.8 Hz, 1H), 4.25-4.18 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.37 (dd, *J* = 7.3, 15.8 Hz, 1H), 2.87 (dd, *J* = 6.8, 15.7 Hz, 1H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.33-2.20 (m, 3H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.94 (s, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.51 min, ES^+ 474 (AA 표준).

[0739] **실시예 63:** 2-((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)에탄설폰아미드 (화합물 I-59)

[0740] 단계 a: 7-[(1R,3S,45)-3-[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시-4-([3차-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸)시클로펜틸]-N-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민

[0741] (1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-(히드록시메틸)시클로펜탄올 (0.787 g, 0.00216 mol), 1H-이미다졸 (0.588 g, 0.00864 mol) 및 N,N-디메틸아미노피리딘 (0.022 g, 0.00018 mol)을 질소 분위기하에서 N,N-디메틸포름아미드 (24 mL) 중에 용해시켰다. 2시간 후, 추가의 3차-부틸디메틸실릴 클로라이드 (0.500 g, 0.00332 mol)를 첨가하고, 혼합물을 추가 1시간 동안 교반하였다. 염수를 사용하여 혼합물을 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 증발시키고, 잔류물을 디클로로메탄 중의 0 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 1.17g (92%)의 표제 화합물을 수득하였다. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 8.40 (s, 1H), 7.29 (m, 5H), 7.00 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 6.33 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 5.89 (dd, *J*=7.3 Hz, 15.3 Hz, 1H), 5.46 (ddd, *J*=4.3 Hz, 8.5 Hz, 18.1 Hz, 1H), 4.48 (t, *J*=3.1 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J*=7.2 Hz, 9.9 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J*=6.8 Hz, 9.9 Hz, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.75 (dtd, *J*=4.0 Hz, 7.6 Hz, 11.7 Hz, 1H), 2.45 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 2.22 (d, *J*=4.0 Hz, 3H), 1.96 (d, *J*=4.0 Hz, 2H), 0.90 (s, 18H), 0.08 (s, 12H).

[0742] 단계 b: ((1S,2S,4R)-2-[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸)메탄올

[0743] 7-[(1R,3S,45)-3-[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시-4-([3차-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸)시클로펜틸]-N-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (1.66 g, 0.00280 mol)을 테트라히드로푸란 (6.6 mL), 물 (6.6 mL, 0.36 mol) 및 아세트산 (19 mL, 0.34 mol)의 혼합물 중에 용해시켰다. 그 후, 용액을 밤새 40℃로 가열하였다. 그 후, 혼합물을 냉각시키고, 증발시키고, 톨루엔과 공비증류시키고 (2 x 50 mL), 잔류물을 디클로로메탄 중의 0 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 생성물을 1.05g (74%)을 백색 고형물로서 수득하였다. LC/MS: R_t = 1.68 min, ES^+ 479 (AA 표준).

[0744] 단계 c: (1R,2S,4R)-2-[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시-4-{4-[1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜탄카르브알데히드

[0745] ((1S,2S,4R)-2-[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸)메탄올 (257.0 mg, 0.0005369 mol)을 아르곤하에서 메틸렌 클로라이드 (10.0 mL) 중에 용해시켰다. 그 후, N-메틸모르폴린 N-옥시드 (126 mg, 0.00107 mol) 및 4Å 분자체(molecular sieve) (250 mg, 새로이 화염 건조됨)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분간 교반하였다. 그 후, 테트라프로필암모늄 퍼루테네이트VII (18.9 mg, 0.0000537 mol)을 첨가하고, 생성된 암녹색 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (20 mL)에 이어 DCM (150 mL) 중의 50% 에틸 아세테이트로 용리되는 실리카겔 플러그를 통해 여과하였다. 용리물을 증발시켜서 생성물을 투명한 연녹색 오일로서 수득하였다. 잔류물을 추가 정제없이 다음 반응에 적용하였다.

[0746] 단계 d: 에틸 (E)-2-((1S,2S,4R)-2-[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미

노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)에틸렌설포네이트

[0747] 테트라히드로푸란 (5.0 mL) 중의 (디에톡시-포스포릴)-메탄설폰산 에틸 에스테르 (285 mg, 0.00110 mol)의 교반된 용액에 질소 분위기하에서 -78℃에서 헥산 중의 2.5 M n-부틸리튬 (440 μL, 0.00110 mol)을 적가하였다. 그 후, 혼합물을 30분간 교반하였다. 이러한 용액에 -78℃에서 테트라히드로푸란 (5.0 mL) 중의 (1R,2S,4R)-2-[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시-4-{4-[1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜탄카르브알데히드 (212.0 mg, 0.0004447 mol)의 용액을 적가하였다. 생성된 분홍색 용액을 -78℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 가온시키고, 포화 NH_4Cl (30 mL)을 첨가하여 켄칭시켰다. 생성된 혼합물을 DCM으로 추출하였다 (3 x 30mL). 합쳐진 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중의 30 내지 50% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 생성물을 132 mg (51%)을 무색 오일로서 수득하였다. LC/MS: R_t = 2.55 min, ES^+ 583 (AA 표준).

[0748] 단계 e: 에틸 2-((1S,2S,4R)-2-[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시-4-{4-[1S]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)에탄설포네이트

[0749] 에틸-2-((1S,2S,4R)-2-[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)에틸렌설포네이트 (132.0 mg, 0.0002265 mol)를 에탄올 (8.0 mL) 중에 용해시키고, 수소화 붕소 나트륨 (42.8 mg, 0.00113 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 NH_4Cl 용액으로 켄칭시키고, 혼합물을 농축시켜서 에탄올을 제거하였다. 그 후, 수성 잔류물을 디클로로메탄으로 추출하고, 유기상을 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 중의 15% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 생성물 92 mg (69%)을 수득하였다. LC/MS: R_t = 2.51 min, ES^+ 585 (AA 표준).

[0750] 단계 f: N,N,N-트리부틸부탄-1-아미늄 2-((1S,2S,4R)-2-[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)에탄설포네이트

[0751] 에틸 2-((1S,2S,4R)-2-[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시-4-{4-[1S]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)에탄설포네이트 (92 mg, 0.0001573 mol) 및 테트라-n-부틸암모늄 요오다이드 (62.0 mg, 0.000168 mol)를 아세톤 (2.5 mL, 0.034 mol) 중에 용해시키고, 혼합물을 140℃에서 70초간 마이크로파 조사를 사용하여 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 농축 건조시켜서, 미정제 생성물 140 mg을 수득하였다. LC/MS: R_t = 1.75min, ES^+ 557 (AA 표준).

[0752] 단계 g: 2-((1S,2S,4R)-2-[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시-4-{4-(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)에탄설폰아미드

[0753] N,N,N-트리부틸부탄-1-아미늄 2-((1S,2S,4R)-2-[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)에탄설포네이트 (66.0 mg, 0.0000744 mol)를 메틸렌 클로라이드 (2.0 mL, 0.031 mol) 중에 용해시키고, N,N-디메틸포름아미드 (5.50 μL, 0.0000710 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 티오닐 클로라이드 (50.0 μL, 0.000685 mol)를 적가하였다. 반응물을 0℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 톨루엔으로 희석하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 톨루엔과 재차 공비증류시켰다. 잔류물을 0 내지 10% THF/DCM를 사용하여 실리카 카트리지 (~3 g) 아래로 용리시켜서, 산 클로라이드 중간체 42 mg을 수득하였다. 산 클로라이드를 1,4-디옥산 (5.00 mL) 중의 0.500 M 암모니아 용액에 취하고, 생성된 용액을 질소 분위기하에서 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후, 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 DCM과 물 사이에 분배시켰다. 유기상을 증발시켜서, 미정제 생성물 35 mg (85%)을 수득하였다. LC/MS: R_t = 1.64min, ES^+ 556 (AA 표준).

[0754] 단계 h: 2-((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)에탄설폰아미드 (화합물 I-59)

[0755] 2-((1S,2S,4R)-2-[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시-4-{4-(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)에탄설폰아미드 (32 mg, 0.000057 mol)를 테트라히드로푸란 (1.0 mL, 0.012 mol) 중에 용해시키고, 테트라히드로푸란 (0.100 mL) 중의 1.00 M 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 약간의 물을 사용하여 반응 혼합물을 켄칭시킨 후, 농축시

켰다. 잔류물을 DCM 중의 0 내지 100%의 (9:1 EtOAc:EtOH)로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 요망되는 생성물을 수득하였다 (9 mg, 40%).

^{1}H-NMR (400 MHz, MeOD, δ): 8.16 (s, 1H), 7.19 (m, 5H), 6.62 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 5.85 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 5.43 (dddd, *J*=4.2 Hz, 8.4 Hz, 8.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 4.35 (t, *J*=3.7 Hz, 1H), 3.13 (m, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.35 (ddd, *J*=1.2 Hz, 8.1 Hz, 13.8 Hz, 1H), 2.05 (m, 6H). LC/MS: R_t = 1.07min, ES^+ 442 (AA 표준).

[0756] **실시예 64:** (E)-2-((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)에틸렌설폰아미드 (화합물 I-73)

[0757] 단계 a: 3차-부틸 {[(E)-2-((1S,2S,4R)-2-{[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)비닐]설포닐}카르바메이트

[0758] 3차-부틸{[(디페닐포스포릴)메틸]설포닐}카르바메이트 (602 mg, 1.45 mmol)를 아르곤 분위기하에서 THF (50.0 mL) 중에 용해시키고, 헥산 중의 1.60 M n-부틸리튬 용액 (1.81 mL, 2.89 mmol)을 -50℃에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. THF (8.0 mL) 중의 (1R,2S,4R)-2-{[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜탄카르브알데히드 (300 mg, 0.60 mmol)를 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 30분간 교반하였다. 물 (200 mL)을 첨가하여 켄칭시킨 후, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다 (100 mL x 3). 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중의 10 내지 60% EtOAc의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다 (84.0 mg, 21%). LC/MS: R_t = 1.90 min, ES^+ 654 (FA 표준).

[0759] 단계 b: (E)-2-(1S,2S,4R)-2-{[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)에틸렌설폰아미드

[0760] 3차-부틸 {[(E)-2-((1S,2S,4R)-2-{[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)비닐]설포닐}카르바메이트 (120 mg, 0.17 mmol)을 아르곤 분위기하에서 DCM (10.0 mL) 중에 용해시키고, EtOH (0.05 mL, 8.72 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이러한 혼합물에 $ZnBr_2$ (0.10 mg, 0.44 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 물 (20 mL)을 첨가하여 켄칭시킨 후, 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, DCM으로 추출하였다 (30 mL x 3). 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중의 0 내지 10% MeOH의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다 (91.8 mg, 90%). LC/MS: R_t = 1.64 min, ES^+ 554 (FA 표준).

[0761] 단계 c: (E)-2-((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)에틸렌설폰아미드 (화합물 I-73)

[0762] (E)-2-(1S,2S,4R)-2-{[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)에틸렌설폰아미드 (30 mg, 0.05 mmol)를 THF (2.00 mL) 중에 용해시켰다. 이러한 용액에 실온에서 THF 중의 1M 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드 용액 (0.08 mL, 0.08 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 염수 (20mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 켄칭시키고, EtOAc로 추출하였다 (30 mL x 3). 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중의 5 내지 15% MeOH의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다 (21.3 mg, 81%)

[0763] ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.27-7.11 (m, 5H), 6.88 (dd, *J* = 7.8, 15.1 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 1.0, 15.1 Hz, 1H), 5.85 (dd, *J* = 7.7, 7.8 Hz, 1H), 5.47 (ddd, *J* = 4.6, 8.6, 18.1 Hz, 1H), 4.44-4.42 (m, 1H), 3.30-3.21 (m, 1H), 3.05 (ddd, *J* = 3.4, 8.8, 15.8 Hz, 1H), 2.96-2.83 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.44 (dt, *J* = 10.0, 13.8 Hz, 1H), 2.37 (ddd, *J* = 1.8, 8.3, 13.8 Hz, 1H), 2.29 (ddd, *J* = 4.6, 8.3, 13.8 Hz, 1H), 2.10-1.92 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 5.00 min, ES^+ 440 (FA 콩 퓨리티).

[0764] **실시예 65:** N-[((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸]설파미드 (화합물 I-56)

[0765] 단계 a: 3차-부틸 (아미노설포닐)[((1S,2S,4R)-2-[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)메틸]카르바메이트

[0766] ((1S,2S,4R)-2-[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)메탄올 (700.0 mg, 0.001462 mol), N-Boc-설폰아미드 (398 mg, 0.00203 mol) 및 트리페닐포스핀 (575 mg, 0.00219 mol)을 질소 분위기하에서 50℃에서 에틸 아세테이트 (28 mL, 0.28 mol) 중에 용해시켰다. 디에틸 아조디카르복실레이트 (350.0 μL, 0.002223 mol)를 2 내지 3분에 걸쳐 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 30분간 교반하였다. 냉각된 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 헥산 중의 10 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 생성물 636 mg (66%)를 백색 고형물로서 수득하였다. LC/MS: R_t = 2.55min, ES^+ 657 (AA 표준).

[0767] 단계 b: 3차-부틸 (아미노설포닐)[((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일-2-히드록시시클로펜틸)메틸]카르바메이트

[0768] 3차-부틸 (아미노설포닐)[((1S,2S,4R)-2-[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)메틸]카르바메이트 (457 mg, 0.000696 mol)를 테트라히드로푸란 (10.0 mL), 1.00 M 수성 염산 (10.0 mL) 및 에탄올 (10.0 mL) 중에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 중탄산 나트륨 (842 mg, 0.0100 mol)을 혼합물에 첨가한 후, 물 (10 mL)을 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 ~20 mL 부피로 농축시키고, 이러한 수성 잔류물을 EtOAc로 추출하였다 (2 x 50mL). 분리된 유기물을 진공하에서 농축시키고, 잔류물을 100% 에틸 아세테이트로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 생성물 362 mg (96%)을 수득하였다. LC/MS: R_t = 1.77min, ES^+ 543 (AA 표준).

[0769] 단계 c: N-[((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸]설파미드 (화합물 I-56)

[0770] 3차-부틸 (아미노설포닐)[((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일-2-히드록시시클로펜틸)메틸]카르바메이트 (345 mg, 0.000636 mol)를 2:1의 메틸렌 클로라이드:트리플루오로아세트산 (20 mL:10 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 15분간 정치시켰다. 혼합물을 톨루엔 (30 mL)으로 희석하고, 증발 건조시켰다. 그 후, 잔류물을 동일한 조건에 재적용시키고, 완료후에 톨루엔과 공비증류시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 중의 5 내지 10% 메탄올로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 생성물 135 mg (48%)을 수득하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.16 (s, 1H), 7.19 (m, 5H), 6.62 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 5.85 (t, *J*=7.8 Hz, 1H) 5.43 (ddd, *J*=4.6 Hz, 8.5 Hz, 17.8 Hz, 1H), 4.46 (t, *J*=3.6 Hz, 1H), 3.15 (dd, *J*=7.1 Hz, 12.9 Hz, 1H), 3.05 (ddd, *J*=3.3 Hz, 8.7 Hz, 15.4 Hz, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.33 (ddd, *J*=1.5 Hz, 8.0 Hz, 13.8 Hz, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.02 (m, 2H). LC/MS: R_t = 1.45min, ES^+ 443 (AA 표준).

[0771] **실시예 66:** N-{[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1R,2S)-2-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-히드록시시클로펜틸]메틸}설파미드 (화합물 I-74)

[0772] 표제 화합물을 (1S,2S,4R)-4-{4-[(1R,2S)-2-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-(히드록시메틸)시클로펜탄올 (실시예 41)을 출발 물질로 하여 실시예 64a-b 및 실시예 66a-c에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0773] ^{1}H-NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.20 (s, 1H), 7.21 (m, 5H), 6.66 (d, *J*=3.6 Hz, 1H) 5.92 (d, *J*=5.3 Hz, 1H) 5.43 (m, 1H), 4.47 (t, *J*=3.5 Hz, 1H), 4.30 (dt, *J*=2.8 Hz, 5.2 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.15 (m, 3H), 2.64 (m, 1H), 2.27 (m, 3H), 2.03 (ddd, *J*=4.7 Hz, 9.0 Hz, 13.6 Hz, 1H). LC/MS: R_t = 6.88 min, ES^+ 473 (AA 퓨리티).

[0774] **실시예 67:** N-[((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸]-N-메틸설파미드 (화합물 I-75)

[0775] 단계 a: N-[((1S,2S,4R)-2-[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)메틸]-N-메틸설파미드

[0776] 3차-부틸 (아미노설포닐)[((1S,2S,4R)-2-[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)메틸]카르바메이트 (108 mg, 0.000164 mol)를 질소 분위기하

에서 테트라히드로푸란 (2.0 mL) 중에 용해시켰다. 리튬 테트라히드로알루미네이트 (12.5 mg, 0.000329 mol)를 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 80분간 가열하였다. 그 후, 반응물을 냉각시키고, 물을 사용하여 켄칭시키고, 1M HCl을 사용하여 ~pH 6으로 산성화시켰다. 그 후, 이러한 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 분리된 유기상을 증발시키고, 잔류물을 헥산 중의 10 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 생성물 25 mg (27%)을 수득하였다. LC/MS: R_t = 2.34 min, ES^+ 571 (AA 표준).

[0777] 단계 b: N-[((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)메틸]-N-메틸설파미드 (화합물 I-75)

[0778] N-[((1S,2S,4R)-2-[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)메틸]-N-메틸설파미드 (25.0 mg, 0.0000438 mol)를 테트라히드로푸란 (2.0 mL), 에탄올 (2.0 mL) 및 물 (2.0 mL) 중의 1.00 M 염산 중에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 증발 건조시키고, 잔류물을 메탄올 중에 용해시키고, 메탄올 (0.1 mL) 중의 7.00 M 암모니아 용액으로 처리하였다. 용매를 재차 증발시키고, 잔류물을 디클로로메탄 중의 2 내지 10% 메탄올로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 생성물 9.8 mg (49%)을 수득하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.16 (s, 1H), 7.19 (m, 5H), 6.62 (d, 1H, *J*=3.6 Hz), 5.84 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 5.43 (ddd, *J*=4.5 Hz, 8.6 Hz, 12.8 Hz, 1H), 4.43 (t, J=3.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J*=8.1 Hz, 13.7 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J*=7.2 Hz, 13.7 Hz, 1H), 3.05 (ddd, *J*=3.3 Hz, 8.8 Hz, 15.8 Hz, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.34 (ddd, *J*=1.1 Hz, 7.8 Hz, 13.6 Hz, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.99 (m, 2H). LC/MS: R_t = 1.51min, ES^+ 457 (AA 표준).

[0779] **실시예 68:** ((1S,2S,4R)-2-{[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)메틸 메탄설포네이트 (화합물 I-76).

[0780] 단계 a: ((1S,2S,4R)-2-{[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)메틸 메탄설포네이트

[0781] ((1S,2S,4R)-2-{[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)메탄올 (0.345 g, 0.721 mmol)을 아르곤 분위기하에서 메틸렌 클로라이드 (5.00 mL, 78.0 mmol) 중에 용해시켰다. 트리에틸아민 (0.251 mL, 1.80 mmol)을 첨가하고, 용액을 0℃로 냉각시켰다. 메탄설포닐 클로라이드 (0.0669mL, 0.865mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 용액을 아르곤 분위기하에서 0℃에서 30분간 교반하였다. 용액을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시켜서, 표제 화합물을 수득하였다 (0.415g, 89%). LC/MS: R_t = 2.45 min, ES^+ 557 (AA 표준).

[0782] 단계 b: ((1S,2S,4R)-2-{[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)아세토니트릴

[0783] ((1S,2S,4R)-2-{[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)메틸 메탄설포네이트 (0.415g, 0.641mmol)을 아르곤 분위기하에서 디메틸 설폭시드 (7.00 mL, 98.6 mmol) 중에 용해시켰다. 나트륨 시아나이드 (0.166 g, 3.28 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 추가 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 물과 염수로 세척하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 메틸렌 클로라이드 중의 0 내지 40% EtOAc의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다 (0.306 g, 98%). LC /MS: R_t = 1.85 min, ES^+ 488. (FA 표준).

[0784] 단계 c: ((1S,2S,4R)-2-{[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)아세트알데히드

[0785] ((1S,2S,4S)-2-{[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)아세토니트릴 (0.150 g, 0.308 mmol)을 아르곤 분위기하에서 메틸렌 클로라이드 중에 용해시키고, -78℃로 냉각시켰다. 디이소부틸알루미늄 히드라이드 (메틸렌 클로라이드 중의 1.0M, 0.340 mL, 0.340 mmol)를 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 -78℃에서 30분간 교반하였다. 디이소부틸알루미늄 히드라

이드 (메틸렌 클로라이드 중의 1.0M, 0.340 mL, 0.340 mmol)를 두 번째로 첨가한 후, 용액을 -78℃에서 추가 30분간 교반하였다. 디이소부틸알루미늄 히드라이드 (메틸렌 클로라이드 중의 1.0M, 0.340 mL, 0.340 mmol)를 세 번째로 첨가하고, 용액을 -78℃에서 추가 30분간 교반하였다. 나트륨 칼륨 타르트레이트 테트라히드레이트의 포화 용액을 사용하여 반응을 켄칭시켰다. EtOAc를 첨가하고, 층들이 투명해질 때까지 혼합물을 교반하였다. 층들을 분리하였다. 수성층을 디에틸 에테르로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시켜서, 표제 화합물을 수득하였다 (0.160 g, 100%). LC/MS: R_t = 1.80 min, ES^+ 491 (FA 표준).

[0786] 단계 d: 2-((1S,2S,4R)-2-{[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)에탄올

[0787] ((1S,2S,4R)-2-{[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)아세트알데히드 (0.164 g, 0.314 mmol)를 아르곤 분위기하에서 메탄올 (5.00 mL, 123 mmol) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 나트륨 테트라히드로보레이트 (0.0291g, 0.754 mmol)를 첨가하고, 반응물을 10분간 교반하였다. 추가의 나트륨 테트라히드로보레이트 (0.0143g, 0.377 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 30분간 교반하였다. 물을 사용하여 반응을 켄칭시키고, EtOAc로 추출하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 메틸렌 클로라이드 중의 0 내지 100% EtOAc의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다 (0.0694 g, 45%). LC/MS: R_t = 1.65 min, ES^+ 494 (FA 표준).

[0788] 단계 e: 2-((1S,2S,4R)-2-{[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)에틸 설파메이트

[0789] ((1S,2S,4R)-2-{[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)에탄올 (0.0694 g, 0.141 mmol)을 아르곤 분위기하에서 아세토니트릴 (3.00 mL, 57.4 mmol)과 메틸렌 클로라이드 (2.00 mL, 31.2 mmol) 중에 용해시켰다. 트리에틸아민 (0.0589 mL, 0.422 mmol)을 첨가하고, 용액을 0℃로 냉각시켰다. 클로로설폰아미드 (아세토니트릴 중의 2.00M, 0.141 mL)을 첨가하고, 용액을 즉시 실온으로 가온시켰다. 30분 후, 추가의 클로로설폰아미드 (아세토니트릴 중의 2.00M, 0.141mL)과 트리에틸아민 (0.0589mL, 0.422 mmol)을 첨가하고, 반응물을 30분간 교반하였다. 메탄올 및 포화 중탄산 나트륨과 물의 1:1 용액을 사용하여 반응을 켄칭시켰다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 메틸렌 클로라이드 중의 0 내지 50% EtOAc로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다 (0.0805 g, 55%). LC/MS: R_t = 1.70 min, ES^+ 573 (FA 표준).

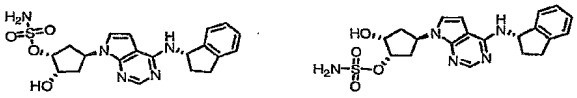
[0790] 단계 f: 2-((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸)에틸 설파메이트 (화합물 I-76)

[0791] 2-((1S,2S,4R)-2-{[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜틸)에틸 설파메이트 (0.0442 g, 0.0773 mmol)를 피리딘 (0.344 mL, 4.25 mmol)과 테트라히드로푸란 (0.345 mL, 4.25 mmol) 중에 용해시켰다. 용액을 0℃로 냉각시켰다. 피리딘 히드로플루오라이드 (0.500 mL, 5.55 mmol)를 적가하였다. 용액을 실온으로 가온시켰다. 1시간 후, 피리딘 히드로플루오라이드 (0.500 mL, 5.55 mmol)를 첨가하였다. 2시간 후, 피리딘 히드로플루오라이드 (0.500 mL, 5.55 mmol)를 첨가하였다. 용액을 24시간 동안 교반하였다. 포화 중탄산 나트륨을 적가하여 반응을 켄칭시키고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 중의 0 내지 5% MeOH로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다 (0.005 g, 0.01 mmol).

[0792] ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.28-7.12 (m, 5H) 6.67(d, *J* = 3.61 Hz 1H) 5.58 (t, *J* = 7.44, 7.44 Hz 1H), 5.48-5.40 (m, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 4.28-4.17 (m, 2H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.68-2.47 (m, 1H), 2.57-2.47 (m, 1H), 2.38-1.98 (m, 5H), 1.89-1.80 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.25 min, ES^+ 458 (FA 표준).

[0793] **실시예 70:** (1S,2R,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸 설파메이트 및 (1R,2S,4S)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3d]피리

미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸 설파메이트 (화합물 I-77 및 I-78)의 부분입체이성질체 혼합물

[0794] 

[0795] 단계 a: 시클로펜트-3-엔-1-일 메탄설포네이트

[0796] 3-시클로펜텐-1-올 (0.500 g, 5.94 mmol)을 DCM (95 mL) 중에서 교반하였다. 피리딘 (2.40 mL), N,N-디메틸아미노피리딘 (0.10 g, 1.00 mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드 (0.690 mL, 8.92 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 35℃에서 4시간 동안 교반하였다. N,N-디메틸아미노피리딘 (0.14 g, 1.2 mmol)과 메탄설포닐 클로라이드 (0.69 mL, 8.92 mmol)를 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. TLC는 완전한 전환을 나타내었다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 DCM으로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 투명한 오일로서 수득하였다 (0.660 g, 68%).

[0797] 단계 b: 7-시클로펜트-3-엔-1-일-N-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민

[0798] N-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (1.32 g, 5.29 mmol)을 톨루엔과 공비증류시키고, 높은 진공하에서 30분간 두었다. N,N-디메틸포름아미드 (17.7 mL)를 첨가한 후, 탄산 세슘 (1.99 g, 6.10 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 10분간 교반하였다. N,N-디메틸포름아미드 (12.6 mL) 중의 시클로펜트-3-엔-1-일 메탄설포네이트 (0.660 g, 4.07 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 염수를 사용하여 켄칭시키고, H_2O로 희석하였다. 수성층을 EtOAc로 추출하고 (3x), H_2O 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중의 0 내지 5% MeOH에 이어 헥산 중의 25 내지 50% EtOAc의 구배로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에에 의해 정제하여, 표제 화합물을 엷은 황색 고형물로서 수득하였다 (0.684 g, 53%). LC/MS: R_t = 1.38 min, ES^+ 317 (FA 표준).

[0799] 단계 c: (1R,2S,4S)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜탄-1,2-디올

[0800] 7-시클로펜트-3-엔-1-일-N-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (0.312 g, 0.986 mmol)을 3차-부틸 알코올 (4.9 mL)과 H_2O (4.9 mL) 중에서 교반하였다. AD-mix-α (Sigma-Aldrich, 1.4 g)를 첨가하고, 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. TLC는 완전한 전환을 나타내었다. 황산 나트륨 (1.48 g, 11.7 mmol)을 사용하여 반응을 켄칭시키고, 혼합물을 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc와 H_2O로 희석하고, 수성층을 EtOAc로 추출하였다 (2x). 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다 (0.190 g, 55%).

[0801] 단계 d: (1S,2R,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸 설파메이트 및 (1R,2S,4S)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3d]피리미딘-7-일}-2-히드록시시클로펜틸 설파메이트 (화합물 I-77 및 I-78)의 부분입체이성질체 혼합물

[0802] (1R,2S,4S)-4-{4-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}시클로펜탄-1,2-디올 (0.080 g, 0.23 mmol)을 톨루엔과 공비증류시킨 후, 무수 아세토니트릴 (2.3 mL) 중에 용해시켰다. 피리딘 (0.0369 mL, 0.458 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 아세토니트릴 (0.144 mL) 중의 클로로설폰아미드 2N 용액을 적가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반한 후, 추가의 아세토니트릴 중의 2N 클로로설폰아미드 (0.028 mL)를 첨가하였다. 30분 후, 추가의 아세토니트릴 중의 2N 클로로설폰아미드 (0.0342 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 메탄올을 사용하여 반응을 켄칭시키고, 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM:AcCN:MeOH (50:45:5)을 사용하는 제조 박막 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 관련 밴드(band)를 잘라내고, 아세톤으로 세척하고, 여과하고, 농축시켜서, 부분입체이성질체의 혼합물을 백색 고

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 NMR, δ): 8.36-8.27 (m, 1H); 7.38-7.09 (m, 5H); 6.90-6.80 (m, 1H); 6.36-6.20 (m, 1H); 5.95-5.76 (m, 1H); 5.51-5.22 (m, 2H); 4.83-4.68 (m, 1H); 3.87-3.72 (m, 1H); 3.12-2.83 (m, 2H); 2.75-2.53 (m, 1H); 2.50-2.14 (m, 2H); 2.08-1.79 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1.16 min, ES^+ 430 (FA 표준).

형물로서 수득하였다 (11 mg, 11%).

[0803] 하기와 같은 추가의 화학식 (I)의 화합물을 또한 제조하였다:

[0804] [(1R,2R,4S)-2-히드록시-4-(4-{[(1R,2R)-2-(메톡시메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸설파메이트 (화합물 I-79)

[0805] ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8.20 (s, 1H), 7.32-7.16 (m, 5H), 6.64 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.50-5.41 (m, 1H), 4.51-4.46 (m, 1H), 4.36 (dd, J = 7.5, 9.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 7.3, 9.8 Hz, 1H), 3.53-3.40 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.11-2.95 (m, 3H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.33 (ddd, J = 1.4, 7.7, 13.5 Hz, 1H), 2.29-2.19 (m, 2H), 2.04 (ddd, J = 4.9, 9.5, 14.2 Hz, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 11.24 min, ES^+ 488 (FA 룽 퓨리티).

[0806] [(1R,2R,4S)-2-히드록시-4-(4-{[(1S,2S)-2-(메톡시메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸설파메이트 (화합물 I-80)

[0807] ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8.20 (s, 1H), 7.32-7.16 (m, 5H), 6.64 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.50-5.41 (m, 1H), 4.51-4.46 (m, 1H), 4.36 (dd, J = 7.5, 9.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 7.3, 9.8 Hz, 1H), 3.53-3.40 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.11-2.95 (m, 3H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.33 (ddd, J = 1.4, 7.7, 13.5 Hz, 1H), 2.29-2.19 (m, 2H), 2.04 (ddd, J = 4.9, 9.5, 14.2 Hz, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 11.24 min, ES^+ 488 (FA 룽 퓨리티).

[0808] [(1R,2R,4S)-2-히드록시-4-(4-{[(1R,2R)-2-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸설파메이트 (화합물 I-81)

[0809] ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.32-7.16 (m, 5H), 6.69 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.50-5.41 (m, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.38 (dd, J = 9.7, 7.6 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 7.4, 9.7 Hz, 1H), 3.14-3.08 (m, 1H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.83-2.72 (m, 2H), 2.37-2.20 (m, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H), 0.98 (d, J = 7.1 Hz, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 7.93 min, ES^+ 458 (AA 룽 퓨리티).

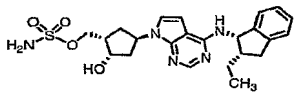
[0810] [(1R,2R,4S)-2-히드록시-4-(4-{[(1S,2S)-2-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸설파메이트 (화합물 I-82)

[0811] ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.32-7.16 (m, 5H), 6.69 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.50-5.41 (m, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.38 (dd, J = 9.7, 7.6 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 7.4, 9.7 Hz, 1H), 3.14-3.08 (m, 1H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.83-2.72 (m, 2H), 2.37-2.20 (m, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H), 0.98 (d, J = 7.1 Hz, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 7.93 min, ES^+ 458 (AA 룽 퓨리티).

[0812] [(1R,2R,4S)-2-히드록시-4-(4-{[(1R,2R)-2-에틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸설파메이트 (화합물 I-83)

[0813] ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.31-7.15 (m, 5H), 6.66 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 7.28 Hz, 1H), 5.48-5.41 (m, 1H), 4.48 (dd, J = 3.98, 3.03 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 9.74, 7.58 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 9.73, 7.33 Hz, 1H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.91-2.76 (m, 2H), 2.65-2.54 (m, 1H), 2.38-2.19 (m, 3H), 2.03 (ddd, J = 13.95, 9.17, 4.93 Hz, 1H), 1.59 (ddd, J = 13.33, 7.40, 5.81 Hz, 1H), 1.38-1.28 (m, 1H), 0.93 (t, J = 7.41 Hz, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 8.36 min, ES^+ 472 (AA 룽 퓨리티).

[0814] [(1R,2R,4S)-2-히드록시-4-(4-{[(1S,2S)-2-에틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸설파메이트 (화합물 I-84)

[0815] 

[0816] ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.31-7.15 (m, 5H), 6.66 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 7.28 Hz, 1H), 5.48-5.41 (m, 1H), 4.48 (dd, J = 3.98, 3.03 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 9.74, 7.58 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 9.73, 7.33 Hz, 1H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.91-2.76 (m, 2H), 2.65-2.54 (m, 1H), 2.38-2.19 (m, 3H), 2.03 (ddd, J = 13.95, 9.17, 4.93 Hz, 1H), 1.59 (ddd, J = 13.33, 7.40, 5.81 Hz, 1H), 1.38-1.28 (m, 1H), 0.93 (t, J = 7.41 Hz, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 8.36 min, ES^+ 472 (AA 롱 퓨리티).

[0817] [(1S,2S,4R)-2-히드록시-4-(4-((1R,2S)-2-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로펜틸]메틸설파메이트 (화합물 I-85)

[0818] ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.25 (d, J = 7.4, 1H), 7.20 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.15-7.06 (m, 3H), 6.66 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.81 (m, 1H), 5.50-5.40 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.37 (dd, J = 3.3, 7.0 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 7.3, 9.7 Hz, 1H), 3.85-3.82 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.84-2.73 (m, 2H), 2.38-2.18 (m, 4H), 2.08-2.18 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1.51 min, ES^+ 488 (AA 표준).

[0819] ((1S,2S,4R)-4-(4-((S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-메톡시시클로펜틸)메틸 설파메이트 (화합물 I-86)

[0820] ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8.13 (s, 1H), 7.23-7.08 (m, 5H), 6.60 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.81 (t, J=7.69, 15.4 Hz, 1H), 5.36-5.25 (m, 1H), 4.32 (dd, J=7.5, 9.6 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 7.3, 9.6 Hz, 1H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.94-2.77 (m, 2H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.54-2.48 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 8.10 min, ES^+ 458 (AA 표준).

[0821] **실시예 69:** 효소 제조

[0822] 본원에 제공된 모든 단백질 수탁 번호는 내셔널 센터 포 바이오테크놀로지 인포메이션(National Center for Biotechnology Information, NCBI) (Bethesda, MD)에 의해 유지되는 엔트레즈 프로테인 데이터베이스(Entrez Protein database)를 의미한다.

[0823] E1 효소의 생성

[0824] 제조업체 지시에 따라, 다음과 같은 단백질에 대한 Bac-to-Bac 발현 시스템 (Invitrogen)으로 바큘로바이러스를 생성시켰다: 태깅되지 않은(untagged) NAEα (APPBP1; NP_003896.1), N-말단 His-태깅된 NAEβ (UBE1C; NP_003959.3), 태깅되지 않은 SAEα (SAE1; NP_005491.1), N-말단 His-태깅된 SAEβ (UBA2; NP_005490.1), N-말단 His-태깅된 뮤린 UAE (UBE1X; NP__033483). NAEα/His-NAEβ 및 SAEα/His-SAEβ 복합체는 Sf9 세포의 동시감염(co-infection)에 의해 생성시키고, 이를 48시간 후에 수거하였다. His-mUAE는 Sf9 세포의 단일 감염에 의해 생성시키고, 이를 72시간 후에 수거하였다. 발현된 단백질을 표준 완충액을 사용하여 친화성 크로마토그래피 (Ni-NTA 아가로오스, Qiagen)에 의해 정제하였다.

[0825] E2 효소의 생성

[0826] Ubc12 (UBE2M; NP_003960.1), Ubc9 (UBE2I; NP_003336.1), Ubc2 (UBE2A; NP_003327.2)를 pGEX (Pharmacia)내로 서브클로닝하고, 대장균에서 N-말단 GST 태깅된 융합 단백질로서 발현시켰다. 발현된 단백질을 표준 완충액을 사용하여 통상적인 친화성 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0827] Ubl 단백질의 생성

[0828] Nedd8 (NP_006147), Sumo-1 (NP_003343) 및 유비퀴틴 (최적화된 코돈을 지님)을 pFLAG-2 (Sigma)내로 서브클로닝하고, 대장균에서 N-말단 Flag 태깅된 단백질로서 발현시켰다. 발현된 단백질을 표준 완충액을 사용하여 통상적인 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0829] **실시예 70:** E1 효소 검정

[0830] Nedd8-활성화 효소 (NAE) HTRF 검정

[0831] NAE 효소 반응물은 전체 50 μL였고, 50 mM HEPES (pH 7.5), 0.05% BSA, 5 mM $MgCl_2$, 20 μM ATP, 250 μM GSH, 0.01 μM Ubc12-GST, 0.075 μM Nedd8-Flag 및 0.28 nM 재조합 인간 NAE 효소를 함유하였다. 효소 반응 혼합물을 억제제 화합물의 존재 및 부재하에서 384-웰 플레이트에서 24℃에서 90분간 인큐베이션시킨 후, 25 μ

L의 중지/검출(Stop/Detection) 완충액 ((0.1M HEPES pH 7.5, 0.05% Tween20, 20 mM EDTA, 410 mM KF, 0.53 nM 유로품-크립테이트 표지된 모노클로날 항-FLAG M2 항체 (CisBio International) 및 8.125 μg/mL PHYCOLINK 염소 항-GST 알로피코시아닌 (XL-APC) 항체 (Prozyme))으로 종결시켰다. 24℃에서 3시간 동안 인큐베이션한 후, FRET의 정량화를 Analyst™ HT 96.384 (Molecular Devices)로 수행하였다.

[0832] 화합물 I-1 내지 I-54, I-56, I-59, I-61 내지 I-76, 및 I-79 내지 I-85는 이러한 검정에서 10 μM 또는 그 미만의 IC_{50} 값을 나타내었다. 화합물 I-1, I-2, I-3, I-4, I-6, I-7, I-8, I-12, I-13, I-14, I-15, I-16, I-17, I-18, I-19, I-21, I-22, I-23, I-24, I-25, I-26, I-27, I-28, I-29, I-30, I-31, I-32, I-33, I-34, I-35, I-36, I-37, I-38, I-39, I-40, I-41, I-42, I-43, I-44, I-45, I-46, I-47, I-48, I-49, I-50, I-51, I-52, I-54, I-56, I-59, I-61, I-62, I-63, I-64, I-65, I-66, I-67, I-68, I-69, I-70, I-71, I-72, I-73, I-74, I-76, I-78, I-79, I-80, I-81, I-82, I-83, I-84, 및 I-85는 이러한 검정에서 100 nM 또는 그 미만의 IC_{50} 값을 나타내었다.

[0833] Sumo-활성화 효소 (SAE) HTRF 검정

[0834] SAE 효소 반응을 NAE에 대해 상기 설명된 바와 같이 수행하였는데, 단, Ubc12-GST 및 Nedd8-Flag 대신 각각 0.01 μM Ubc9-GST 및 0.125 μM Sumo-Flag를 사용하였고, ATP의 농도는 0.5 μM 였다. 재조합 인간 SAE (0.11 nM)가 효소원이었다.

[0835] 유비퀴틴-활성화 효소 (UAE) HTRF 검정

[0836] UAE 효소 반응을 NAE에 대해 상기 설명된 바와 같이 수행하였는데, 단, Ubc12-GST 및 Nedd8-Flag 대신 각각 0.005 μM Ubc2-GST 및 0.125 μM 유비퀴틴-Flag를 사용하였고, ATP의 농도는 0.1 μM 였다. 재조합 마우스 UAE (0.3 nM)가 효소원이었다.

[0837] **실시예 71:** 세포 검정

[0838] 선택된 화학식 (I)의 화합물을 세포 검정에서 시험하였다.:

[0839] 항-증식 검정 (WST)

[0840] 10% 우태아 혈청 (Invitrogen)이 보충된 적절한 세포 배양 배지 (Calu6의 경우 MEM, Invitrogen) 80 μL 중의 Calu-6 (2400개/웰) 또는 다른 종양 세포를 96-웰 세포 배양 플레이트의 웰에 시딩(seeding)하고, 조직 배양 인큐베이터에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 억제제 화합물을 20 μL 배양 배지 중에서 웰에 첨가하고, 플레이트를 37℃에서 72시간 동안 인큐베이션하였다. 10% 최종 농도의 WST-1 시약 (Roche)을 각각의 웰에 첨가하고, 37℃에서 3.5시간 (Calu6의 경우) 동안 인큐베이션하였다. 각각의 웰의 광학 밀도를 분광광도계 (Molecular Devices)를 사용하여 450nm에서 판독하였다. 억제율을 100% 생존율로 설정된 DMSO 대조표준으로부터의 값을 사용하여 계산하였다.

[0841] 항-증식 검정 (ATPLite)

[0842] Calu-6 (1500개 세포/웰) 또는 다른 종양 세포를 10% 우태아 혈청 (Invitrogen)이 보충된 적절한 세포 배양 배지 (Calu6의 경우 MEM, Invitrogen) 72 μL 중에서 384-웰 폴리-D-리신(Poly-D-Lysine) 코팅된 세포 배양 플레이트의 웰에 시딩하였다. 억제제 화합물을 8 μL의 10%DMSO/PBS 중에서 웰에 첨가하고, 플레이트를 37℃에서 72시간 동안 인큐베이션하였다. 세포 배양 배지를 흡출시켜서, 각각의 웰 당 25 μL가 남게 하였다. 25 μL의 ATPlite 1step™ 시약 (Perki n Elmer)을 각각의 웰에 첨가하였다. 각각의 웰에 대한 발광을 리드시커 마이크로플레이트 리더(LeadSeeker Microplate Reader) (Molecular Devices)를 사용하여 판독하였다. 억제율을 100% 생존율로 설정된 DMSO 대조표준으로부터의 값을 사용하여 계산하였다.

[0843] **실시예 72:** 생체내 검정

[0844] 선택된 화학식 (I)의 화합물을 생체내 검정으로 시험하였다.

[0845] 생체내 종양 효능 모델

[0846] 100 μL의 포스페이트 완충 식염수 중의 Calu6 (5 x 10^6개 세포), HCT116 (2 x 10^6개 세포) 또는 다른 종양 세포를 26-게이지(gauge) 니들을 사용하여 암컷 Ncr 누드 마우스 (5 내지 8주령, Charles River)의 우측 등쪽 옆구리(dorsal flank)의 피하 공간내로 무균적으로 주사하였다. 접종한 지 7일째부터 시작하여, 버어니어 캘리퍼

를 사용하여 종양을 1주일에 2회 측정하였다. 종양 부피는 표준 절차를 사용하여 계산하였다 (0.5 x (길이 x 폭^2)). 종양이 약 200 ㎣의 부피에 도달한 경우, 마우스를 무작위로 그룹화하고, 다양한 용량 및 스케줄로 억제제 화합물 (100㎕)을 사용하여 꼬리 정맥에 정맥내 주사하였다. 대안적으로, 억제제 화합물을 복강내 또는 피하 주사 또는 경구 투여에 의해 마우스에 전달할 수 있다. 모든 대조군은 비히클을 단독으로 투여받았다. 종양 크기 및 체중을 1주일에 2회 측정하고, 대조 종양이 약 2000㎣에 도달한 경우 실험을 종결하였다.

[0847] 본원에 언급된 특허 및 학술 문헌은 당업자가 이용할 수 있는 지식을 확인시켜준다. 달리 규정되어 있지 않은 한, 본원에서 사용된 모든 기술 및 학술 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 지닌다. 허여된 특허, 출원, 및 본원에 인용된 참고문헌은 각각이 참조로 포함되는 것으로 구체적이고 개별적으로 지시된 것과 동일한 정도로 본원에 참조로 포함된다. 불일치의 경우, 정의를 포함하는 본원 명세서가 우선한다.

[0848] 본 발명의 다수의 구체예가 설명되었지만, 제공된 기본 실시예는 본 발명의 화합물 및 방법을 이용하는 다른 구체예를 전달하도록 변경될 수 있다는 것이 명백하다. 따라서, 본 발명의 범위가 본원에 예로서 제시되어 있지만 이는 특정 구체예에 의해 제한되는 것이 아니며, 본 발명의 범위는 첨부된 청구의 범위에 의해 규정되는 것으로 인식되어야 한다.