

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2022년 6월 2일 (02.06.2022)



(10) 국제공개번호
WO 2022/114905 A1

(51) 국제특허분류:

C07D 471/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) *A61P 1/16* (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

05501 서울시 송파구 올림픽로 99, 167동 1802호, Seoul (KR). 이선주 (**LEE, Sun Joo**); 41074 대구시 동구 반야월북로 221, 105동 2501호, Daegu (KR). 한승희 (**HAN, Seung Hee**); 16385 경기도 수원시 권선구 금곡로 20, 607동 901호, Gyeonggi-do (KR).

(21) 국제출원번호: PCT/KR2021/017797

(22) 국제출원일: 2021년 11월 29일 (29.11.2021)

(74) 대리인: 고봉진 (**KOH, Bong Jin**); 12925 경기도 하남시 미사대로 520, D동 926호, Gyeonggi-do (KR).

(25) 출원언어: 한국어

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2020-0165017 2020년 11월 30일 (30.11.2020) KR

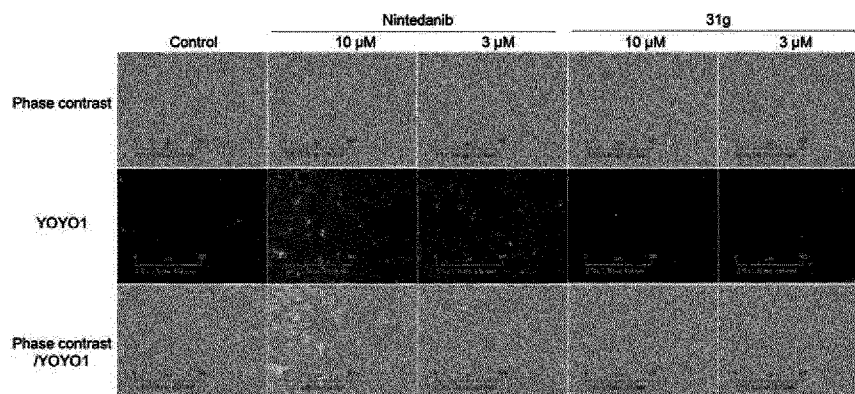
(71) 출원인: 주식회사한국파마 (**KOREA PHARMA CO., LTD.**) [KR/KR]; 18622 경기도 화성시 향남읍 제약공단 3길 87, Gyeonggi-do (KR). 이화여자대학교 산학협력단 (**EWHA UNIVERSITY - INDUSTRY COLLABORATION FOUNDATION**) [KR/KR]; 03760 서울시 서대문구 이화여대길 52, Seoul (KR).

(72) 발명자: 강수성 (**KANG, Soo Sung**); 22001 인천시 연수구 컨벤시아대로42번길 77, 902동 1103호, Incheon (KR). 박은선 (**PARK, Eun Sun**); 01846 서울시 노원구 동일로 184길 44, 202호, Seoul (KR). 박은희 (**PARK, Eun Hee**);

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유

(54) Title: NOVEL JAK-SPECIFIC INHIBITOR COMPOUND AND METHOD FOR PREPARING SAME

(54) 발명의 명칭: 신규한 JAK 특이 저해제 화합물, 및 이의 제조방법



(57) Abstract: The present invention relates to a novel JAK-specific inhibitor compound and a method for preparing same. The present invention, by regulating signal transduction at the level of JAK kinase, can exhibit therapeutic effects on, for example, inflammatory diseases, autoimmune diseases, myeloproliferative diseases, and cancer in a human body. In particular, the selectivity to JAK1 is high, and thus a greater therapeutic effect can be exhibited with a smaller dose or fewer side effects, a greater therapeutic effect on inflammatory or autoimmune diseases can be exhibited, and furthermore, the effect of preventing and treating liver fibrosis can be expected.

(57) 요약서: 본 발명은 신규한 JAK 특이 저해제 화합물, 및 이의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명은, JAK 키나제의 수준에서 신호 전달도입을 조절하여, 예컨대 염증성 질환, 자가면역 질환, 골수증식성 질환, 및 인체의 암 등에 대한 치료 효과를 나타낼 수 있다. 특히, JAK1에 대해 선택성이 높아, 보다 적은 용량이나 부작용으로 보다 높은 치료효과를 낼 수 있으며, 염증성 질환이나 자가면역 질환에 보다 높은 치료 효과를 나타낼 수 있으며, 나아가, 간 섬유화를 예방 및 치료에 대한 효과를 기대할 수 있다.

[다음 쪽 계속]

럼 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

명세서

발명의 명칭: 신규한 JAK 특이 저해제 화합물, 및 이의 제조방법 기술분야

- [1] 본 발명은 신규한 JAK 특이 저해제 화합물, 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 단백질 키나제(PK)는 특히 세포 성장, 생존 및 분화, 기관 형성 및 발생, 신혈관형성, 조직 보수 및 재생을 비롯한 다양하고 중요한 생물학적 과정을 조절하는 일단의 효소이다. 단백질 키나제는 단백질(또는 기질)의 포스포릴화에 촉매 작용을 함으로써 그 생물학적 기능을 발휘하고, 이로써 다양한 생물학적 맥락에서 기질의 세포활성을 조정한다. 정상적 조직/기관에서의 기능 이외에도, 많은 단백질 키나제는 암을 비롯한 인체 질병의 숙주에서 보다 특수한 역할도 한다. 단백질 키나제의 하위집단(중양 단백질 키나제로도 언급함)은, 조절되지 않을 경우에, 중양 형성 및 성장을 유발하고, 또한 중양의 지속 및 진행에도 기여한다. 따라서, 중양 단백질 키나제는 암 조정 및 약물 개발에 대한 가장 크고 가장 관심이 가는 단백질 표적의 군 중의 대표적인 하나이다.
- [3] 야누스 키나제(Janus Kinase, JAK) 부류는 면역 반응에 관여하는 세포의 증식 및 작용의 시토킨 의존적 조절에 있어서 중요한 역할을 한다. 현재, 다음과 같은 4종의 포유류 JAK 부류 구성원이 알려져 있다: JAK1(야누스 키나제-1), JAK-2(야누스 키나제-2), JAK3(야누스 키나제-3) 및 TYK2(단백질-티로신 키나제 2). JAK 단백질의 크기는 120 kDa 내지 140 kDa 범위이며, 7개의 보존된 JAK 상동성(JH) 도메인을 포함하며, 이중 하나는 기능성 촉매 키나제 도메인이고, 다른 하나는 잠재적으로 조절 기능을 하고/하거나 STAT에 대한 도킹(docking) 부위로서 기능할 수 있는 슈도키나제 도메인이다.
- [4] JAK 1은 γ c cytokines(IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-21), gp130 cytokine family(IL-6, IL-11, LIF, OSM), IRF family, IL-10-like cytokines 등의 cytokines에 의해 진행되는 대부분의 신호전달 경로에 관여하며 T-cell, B-cell의 기능을 조절한다(비특허문헌 1). 이에 따라, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, atopic dermatitis, psoriasis 등의 질병 치료를 위해 개발되어진다.
- [5] JAK2의 경우에는 β c cytokine, gp130 cytokine family, EPO, IRF, IL-12, IL-23 등의 cytokine들이 관여하는 신호전달에서 사용된다. 특히나 EPO, TPO, IL-3, IL-5 등의 cytokine이 수용체에 결합하면 JAK2 kinase 간 homodimerization을 이루며 최종적으로 T cell의 proliferation 뿐만 아니라 myeloid differentiation, haematopoiesis에도 관여한다. 이에 따라, myeloproliferative neoplasm과 같은 골수증식질환 치료를 위해 선택적 JAK2 저해제가 개발되고 있다(비특허문헌 2).
- [6] JAK3는 다른 JAK kinase보다 발현이 제한적이고 γ c cytokines가 수용체에 결합하면 JAK1과 dimerization을 통해 이뤄지는 단일경로에만 관여한다. 이에

따라, JAK3 저해제는 rheumatoid arthritis, psoriasis 등 질병 치료에 사용될 수 있다(비특허문헌 3). 다만, JAK3 선택적 저해제는 다른 저해제들과 비교하여 부작용이 작을 가능성이 있지만 면역 관련 다양한 JAK/STAT 경로에서 단일경로에만 관여하여 약효 역시도 다른 저해제들에 비해 작을 수 있다(비특허문헌 4).

- [7] 나아가, JAK 키나제의 수준에서 신호 형질도입을 차단하는 것은, 예컨대 염증성 질환, 자가면역 질환, 골수증식성 질환, 및 인체의 암에 대한 치료법의 개발에 대한 가능성을 갖고, 건선 및 피부 감각과 같은 피부 면역 질환에 걸린 환자에서 치료학적으로 유리한 효과를 가질 것이다.
- [8] 이에 따라, 야누스 키나제 또는 관련 키나제에 대한 저해제들을 광범위하게 찾고 있으며, 몇가지 특허 공보들은 유효한 부류의 화합물들을 보고하고 있다. 예를 들면, 피롤로피리딘 및 피롤로피리미딘이 일부의 JAK 저해제로서 작용할 수 있음이 미국출원공개공보 US2007/0135461 A1 등에 개시되어 있다(특허문헌 1).
- [9] 아울러, 선행기술문헌에 개시된 내용 전부는 본 명세서 상의 종래기술로 모두 인용·함체된다.
- [10] [선행기술문헌]
- [11] [특허문헌]
- [12] (특허문헌 1) US 2007/0135461 A1 (2007.06.14.)
- [13] [비특허문헌]
- [14] (비특허문헌 1) SCHWARTZ, Daniella M., et al. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nature Reviews Rheumatology*, 2016, 12.1: 25.
- [15] (비특허문헌 2) PURANDARE, A. V., et al. Characterization of BMS-911543, a functionally selective small-molecule inhibitor of JAK2. *Leukemia*, 2012, 26.2: 280.
- [16] (비특허문헌 3) VAINCHENKER, William, et al. JAK inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasms and other disorders. *F1000Research*, 2018, 7.
- [17] (비특허문헌 4) THOMA, Gebhard; DRUECKES, Peter; ZERWES, Hans-Guenter. Selective inhibitors of the Janus kinase Jak3—Are they effective?, *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2014, 24.19: 4617-4621.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

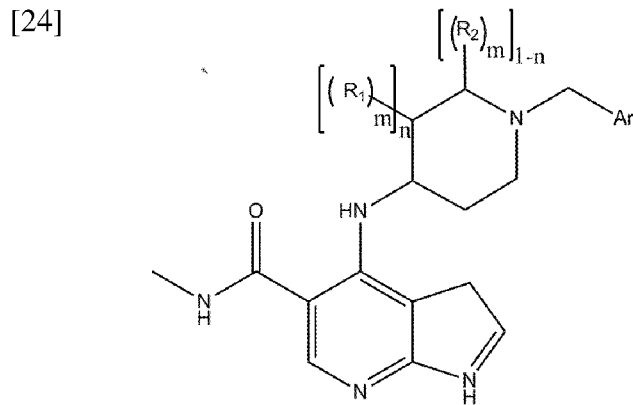
- [18] 상술한 바와 같이, JAK1, JAK2, JAK3 등의 JAK kinase들은 저마다의 특징들이 있는데, 우리는 그 중에서도 뛰어난 약효를 위해 대부분의 염증(inflammation), 자가면역(autoimmune)과 관련된 질환에 보다 효과적일 수 있도록 JAK1을 선택적으로 저해하는 약물을 개발하고자 하였다.
- [19] 그러나, 모든 JAK family의 ATP binding의 kinase domain들은 구조적 차이가

크지 않아 특정 kinase에 대해 활성을 높이는 것은 어려운 작업이다.

- [20] 따라서 우리는 초기 구조 선정에 있어서 기존에 개발된 구조가 알려진 inhibitor들을 참고하였으며 이를 통해 JAK1에 대하여 높은 affinity를 보일 뿐 아니라 다른 JAK kinase과 비교하여 JAK1에 보다 선택적으로 작용하는 저해제(inhibitor)를 발견하여 본 발명을 완성하였으며, 야누스 키나제 억제 활성, 특히, JAK1에 대해 높은 저해 활성을 갖는 신규화합물 제공하는 것을 본 발명의 목적으로 한다.

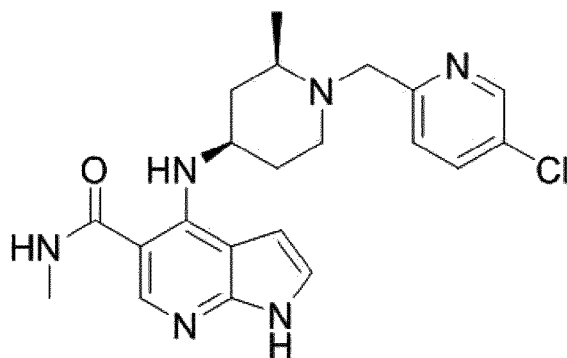
과제 해결 수단

- [21] 본 발명은 상기한 종래기술의 문제점을 해결하기 위해 도출된 것으로서,
[22] 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.
[23] [화학식 I]



- [25] 상기 식에서,
[26] R_1 은 C_1 - C_3 알킬, 또는 할로젠이고;
[27] R_2 는 C_1 - C_3 알킬이고;
[28] Ar은 페닐 또는 헤테로 아릴이고, 여기서 상기 페닐 및 헤테로아릴은 치환되지 않거나, C_1 - C_3 알킬, C_1 - C_3 알콕시, 할로젠, 시안, 및 $-CF_3$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;
[29] $m=1$, 또는 2; $n=0$, 또는 1이다.
[30] 또한 본 발명에 있어서, 상기 헤테로 아릴은, 피리딘 또는 피리미딘인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.
[31] 또한 본 발명에 있어서, 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.
[32] [화학식 II]

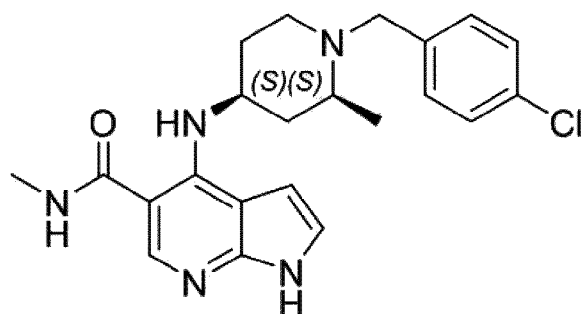
[33]



[34] 또한 본 발명에 있어서, 하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[35] [화학식 III]

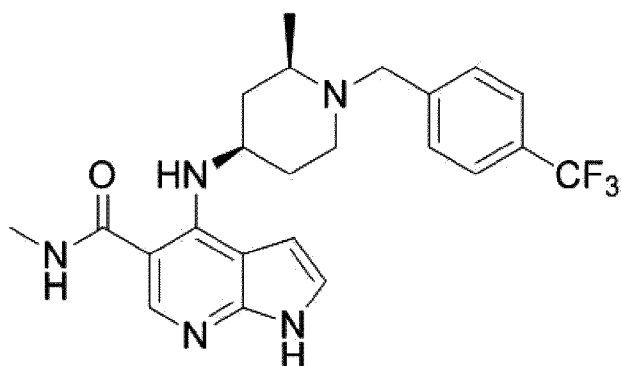
[36]



[37] 또한 본 발명에 있어서, 하기 화학식 IV의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[38] [화학식 IV]

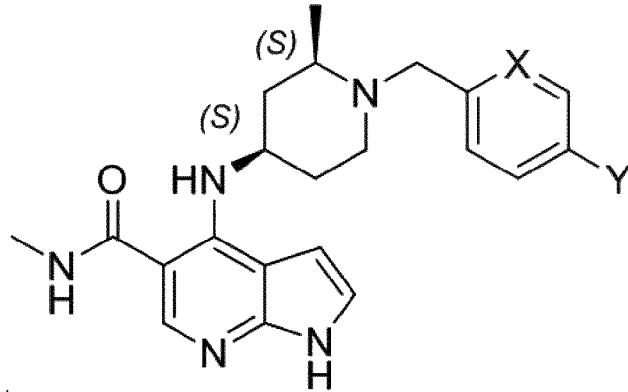
[39]



[40] 또한 본 발명에 있어서, 하기 화학식 V의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[41] [화학식 V]

[42]



[43] 여기서, X는 CH 또는 질소이고; Y는 C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 알콕시, 할로젠, 시안, 또는 -CF₃이다.

[44] 또한, 본 발명의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 자가면역 질환, 또는 암을 치료 또는 예방에 사용하기 위한 의약 조성물을 제공한다.

[45] 또한, 본 발명의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 간 섬유화를 치료 또는 예방에 사용하기 위한 의약 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[46] 본 발명은, JAK 키나제의 수준에서 신호 형질도입을 조절하여, 예컨대 염증성 질환, 자가면역 질환, 골수증식성 질환, 및 인체의 암 등에 대한 치료 효과를 나타낼 수 있다. 특히, JAK1에 대해 선택성이 높아, 보다 적은 용량이나 부작용으로 보다 높은 치료효과를 낼 있으며, 염증성 질환이나 자가면역 질환에 보다 높은 치료 효과를 나타낼 수 있으며, 나아가, 간 섬유화를 예방 및 치료에 대한 효과를 기대할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[47] 도 1a는, TGF-β에 의해 유도된 LX-2의 증식을 CCK8로 조사한 결과.

[48] 도 1b는, 동일 조건 하에서의 닌테다닙과 본 발명의 31g GI₅₀ 측정 결과.

[49] 도 1c는, 닌테다닙 또는 31g를 TGF-β와 함께 72 시간 동안 배양했을 경우, LX-2 세포 성장의 억제 정도를 평가한 결과.

[50] 도 2a 및 도 2b는, 세포불투과성 YOYO1 세포 독성 평가 결과.

[51] 도 3a는, 무처리 또는 본 발명의 31g (500nM) 처리된 TGF-β로 LX-2 인큐베이션에서 측정된 섬유성 매개 변수의 유전자 발현 수준 측정 결과.

[52] 도 3b는, 72 시간 동안 10ng/ml TGF-β로 처리된 LX-2 세포에서 α-SMA(녹색) 및 Hoechst 33258(청색)의 면역 형광 분석(Scale bar 200 um, 우측 형광 강도는 Harmony 3.1을 사용하여 일정한 GFP 강도 값을 가진 인구의 표현형 백분율로 분석되었음).

[53] 도 3c는, LX-2 세포를 사용한 시험관 내 스크래치 상처 분석에 기초한 본 발명의 g의 상처 치유 / 이동 억제 효과의 평가결과(배지 단독 (0.5 % FBS)으로 처리된 LX-2 세포에서 TGF-β에 의해 유도된 스크래치 상처 치유 / 이동은 31g의

농도를 나타냈음. 빨간색 선 : 초기 0 시간, 자주색 선 : 24 시간 후).

[54] 도 4는, 닌테다닙과 본 발명의 31g(250 nM) 처리한 TF1 세포 상의 Immunoblot 세포 기반 pSTAT3 및 pSTAT5의 면역 에세이 평가 결과.

[55] 도 5는, LX-2 상의 TGF- β 유도 STAT3 인산화 수준 측정 결과(본 발명의 31g(250nM) 처리하고, 밴드 강도는 LI-COR의 ODYSSEY Image studio로 분석).

발명의 실시를 위한 최선의 형태

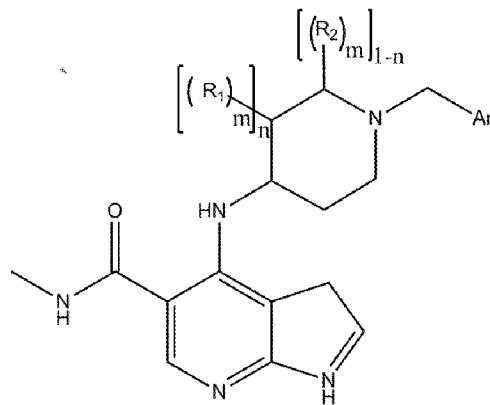
[56] 이하, 본 발명에 대해서 상세히 설명한다.

[57]

[58] 본 발명의 일측면은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[59] [화학식 I]

[60]



[61] 상기 식에서,

[62] R_1 은 C_1 - C_3 알킬, 또는 할로젠이고;

[63] R_2 는 C_1 - C_3 알킬이고;

[64] Ar은 페닐 또는 헤테로 아릴이고, 여기서 상기 페닐 및 헤테로아릴은 치환되지 않거나, C_1 - C_3 알킬, C_1 - C_3 알콕시, 할로젠, 시안, 및 $-CF_3$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

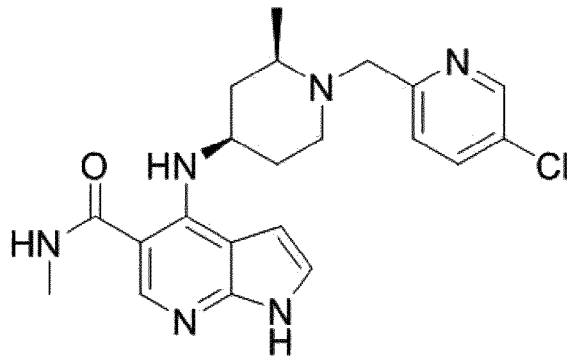
[65] $m=1$, 또는 2; $n=0$, 또는 1이다.

[66] 여기서, 상기 헤테로 아릴은, 피리딘 또는 피리미딘일 수 있다.

[67] 상기 화학식 I의 보다 구체적인 화합물들은 하기 화학식 II, 화학식 III, 및 화학식 IV의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다.

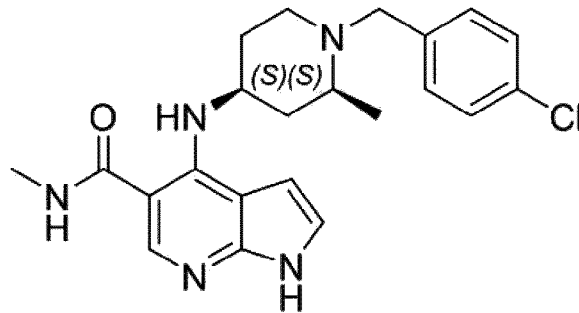
[68] [화학식 II]

[69]



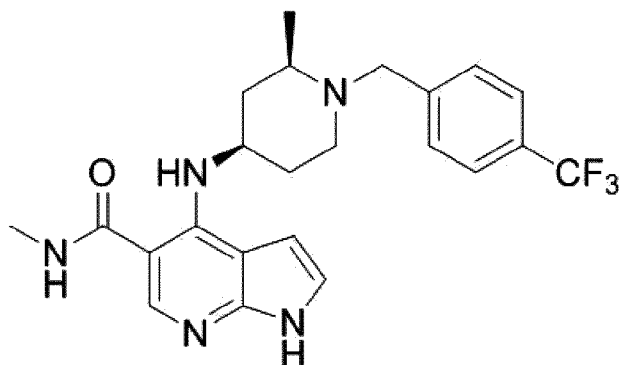
[70] [화학식 III]

[71]



[72] [화학식 IV]

[73]



[74] 상기 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 본 발명의 화합물의 모든 키랄 (거울상이성질체 및 부분입체이성질체) 및 라세미 형태는 본 발명에 포함된다.

[75] 또한 올레핀, C=N 이중결합 등의 다수의 기하이성질체가 화합물 중에 존재할 수 있고, 그 모든 안정한 이성질체가 본 발명에서 고려된다. 본 발명의 화합물의 시스 및 트랜스 기하 이성질체가 기재되어 있고, 이들은 이성질체의 혼합물로서 또는 분리된 이성질체 형태로서 단리될 수 있다.

[76] 본 발명의 화합물은 광학 활성 형태 또는 라세미 형태로 단리될 수 있다. 광학적으로 활성인 형태를 제조하는 방법 (예를 들어, 라세미 형태의 분할에 의해 또는 광학적으로 활성인 출발 물질로부터의 합성에 의해)은 당업계에 널리 공지되어 있다.

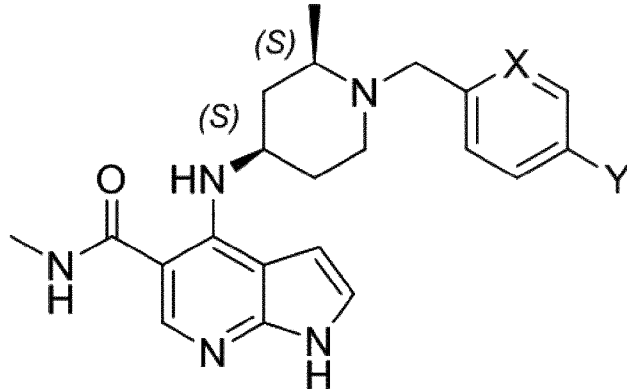
[77] 특정 입체화학 또는 이성질체 형태가 구체적으로 표시되지 않는다면, 구조의 모든 키랄 (거울상이성질체 및 부분입체이성질체) 및 라세미 형태, 및 모든

기하이성질체 형태가 의도된다.

[78] 구체적이고 이성질체의 일형태는 하기 화학식 V의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다.

[79] [화학식 V]

[80]



[81] 여기서, X는 CH 또는 질소이고; Y는 C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 알콕시, 할로젠, 시안, 또는 -CF₃이다.

[82] 상기 화학식 I로 표시되는 화합물들은 야누스 키나제(JAK)의 활성을 조절할 수 있다. 여기서, 용어 "조절한다"의 의미는 1종 이상의 JAK 부류의 키나제의 활성을 증가 또는 감소시킬 수 있는 능력을 언급한 것이다. 따라서, 본 발명의 화합물은, JAK와 본 발명의 화합물 또는 조성물 1종 이상을 접촉시킴으로써 JAK를 조절하는 방법에 사용될 수 있다. 특히, 일부의 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 1종 이상의 JAK의 저해제로서 작용할 수 있다.

[83] 본 발명의 화합물이 결합 및/또는 조절하는 JAK는 JAK 부류중 임의의 구성원을 포함한다. 일부의 실시양태에서, JAK는 JAK1, JAK2, JAK3 또는 TYK2이다. 일부의 실시양태에서, JAK는 JAK1 또는 JAK2이다. 일부의 실시양태에서, JAK는 JAK1이다. 일부의 실시양태에서, JAK는 JAK1 또는 JAK3이다.

[84]

[85] 본 발명의 다른 측면은 상기 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 자가면역 질병, 염증성 질병, 또는 암을 치료 또는 예방에 사용하기 위한 의약 조성물에 관한 것이다.

[86] JAK 관련 질병으로서는, JAK의 형질발현 또는 활성, 예를 들면 과형질발현 및/또는 비정상적인 활성도와 직접 또는 간접적으로 연관된 질병, 질환 또는 증상을 들 수 있다. 또한, JAK 관련 질병으로서는, JAK 활성을 조절함으로써 예방, 경감 또는 치유될 수 있는 질병, 질환 또는 증상을 들 수 있다.

[87] JAK 관련 질병의 예로서는, 면역계 관련 질병, 예를 들면 기관 이식 거부반응(예: 이식거절반응 및 이식편대숙주반응), 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 연소성 관절염, 건선성 관절염, I형 당뇨병, 루푸스, 건선, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 크론병(Crohn's disease), 중증근 무력증, 면역글로불린 신증,

자가면역 갑상선 질환, 천식, 음식 알레르기, 아토피 피부염, 건선, 자가면역 수포성 피부 질환, 예컨대 심상성천포창(PV) 또는 수포성 유천포창(BP) 등을 들 수 있다.

- [88] JAK 관련 질병의 다른 예로서는, 염증 및 염증성 질병을 들 수 있다. 염증성 질병의 예로서는, 눈의 염증성 질병(예: 홍채염, 포도막염, 공막염, 결막염 또는 관련 질병), 호흡관의 염증성 질병(예: 코 및 부비동을 포함한 상부 호흡관, 예컨대 비염 또는 부비동염, 또는 기관지, 만성 폐색성 폐 질환 등을 비롯한 하부 호흡관의 질병), 염증성 근병증, 예컨대 심근염 및 기타 염증성 질병을 들 수 있다. 다른 염증성 질환으로는, 예컨대 전신성 염증성 반응 증후군(SIRS) 및 패혈증 쇼크를 들 수 있고, 이들을 치료하는 데에도 사용될 수도 있다.
- [89] JAK 관련 질병의 또 다른 예로서는, 고형 종양을 특징으로 하는 암(예: 전립선암, 신장암, 간암, 췌장암, 위암, 유방암, 폐암, 두경부암, 갑상선암, 교아종, 카포시 육종, 캐슬만(Castleman)병, 흑색종), 혈액암(예: 림프종, 백혈병, 예컨대 급성 림프성 백혈병, 급성 골수성 백혈병(AML) 또는 다발성 골수종), 및 피부암, 예컨대 피부 T세포 림프종(CTCL) 및 피부 B세포 림프종을 들 수 있다. 피부 T세포 림프종의 예로서는 세저리(Sezary) 증후군 및 균상식육종을 들 수 있다.
- [90] 이외에도, 본 발명의 JAK 저해제는 통풍 및 예를 들면 양성 전립선 비대증 또는 전립선 비대증에 기인한 전립선 크기 증가를 치료하는 데에도 사용될 수 있고, 허혈 계관류 손상 또는 졸중 또는 심장 정지와 같은 염증성 허혈 사례와 관련된 질병 또는 증상을 치료하는 데에도 사용될 수 있고, 협착증, 경피성 피부염을 치료하는 데에도 사용될 수 있다.
- [91] 또한, 본 발명의 JAK 저해제는 저산소증 또는 정상교세포증, 예컨대 당뇨병성 망막증, 암 또는 신경퇴화와 관련된 증상을 치료하는 데에도 사용될 수 있다. 이에 관해서는 문헌 [Dudley, A.C. et al. Biochem. J. 2005, 390(Pt 2):427-36] 및 [Sriram, K. et al. J. Biol. Chem. 2004, 279(19): 19936-47. Epub 2004 Mar 2]을 참조할 수 있다. 본 발명의 JAK 저해제는 알츠하이머병을 치료하는 데에도 사용될 수 있다.
- [92] 나아가, 본 발명의 JAK 저해제는 섬유증 예방 또는 치료하는 데에도 사용될 수 있으며, 특히, 간 섬유화 예방 또는 치료효과에 대한 잠재력을 확인하였다. 이에 대한 보다 상세한 이해는 후술할 실시예를 통해 행하여질 수 있을 것이다.
- [93] 본 발명의 의약 조성물은 정제, 캡슐 (이들 각각은 지속 방출형 또는 시간 방출형 제제를 포함함), 환제, 분말, 과립, 엘릭시르, 팅크제, 현탁액, 시럽 및 에멀전과 같은 경구 투여 형태로 투여될 수 있다. 이들은 또한 정맥 내 (볼루스 또는 주입), 복강 내, 피하 또는 근육내 형태로 투여될 수 있고, 모든 사용되는 투여 형태는 제약 업계의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다. 이들은 단독으로 투여될 수 있지만, 일반적으로 선택된 투여 경로 및 표준 제약 실무를 기초로 하여 선택되는 제약 담체와 함께 투여될 것이다.
- [94] 또한, 본 발명의 의약 조성물은 적합한 비강내 비히클의 국소 사용을 통해

비강내 형태로, 또는 경피 피부 패치를 사용하여 경피 경로를 통해 투여될 수 있다. 경피 전달 시스템의 형태로 투여되는 경우에, 투여량의 투여는 물론 투여 요법 전반에 걸쳐 간헐적이기보다는 연속적일 것이다.

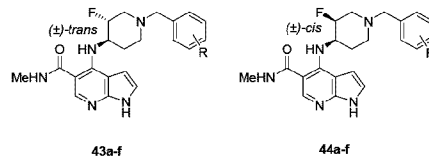
[95]

[96] 실시예

[97] **JAK 저해제로서의 효과 확인**

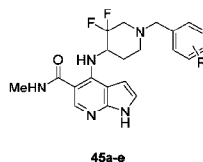
[98] 상기의 화학식 I으로 표현되는 화합물들의 각종 실시형태에 있어서, 하기 표 1 내지 표 6과 같은 화합물을 합성하였고, 각각의 물질의 JAK kinase IC₅₀ 값을 측정하여 하기 표에 나타내었다. 다만, 이와 같은 화합물의 구체적인 예시는 발명의 상세한 설명 및 당해 기술분야의 통상의 기술자의 이해를 돕기 위한 것일 뿐, 이에 의해 권리범위를 제한하려는 의도가 아님을 분명히 해둔다.

[99] [표1]



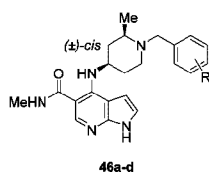
	R	IC ₅₀ (nM)			
		JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
tofacitinib	-	1.26	9.63	0.99	12.4
filgotinib	-	16.2	206.3	321.8	71.5
43a	H	35.33	-	-	-
43b	4-Cl	48.42	-	-	-
43c	3-OMe	16.49	203.34	305.2	493.2
43d	4-OMe	73.62			
43e	3-CN	14.97	180.7	143.4	1070
43f	4-CN	11.80	255.9	316.1	411.9
44a	H	11.99			
44b	3-Cl	6.39	88.1	249.6	593.1
44c	4-Cl	4.24	87.8	115.5	458.5
44d	4-OMe	7.27	187.8	363.6	1124.9
44e	3-CN	3.15	64.9	250.9	357.6
44f	4-CN	8.32	88.0	221.1	239.2

[100] [표2]



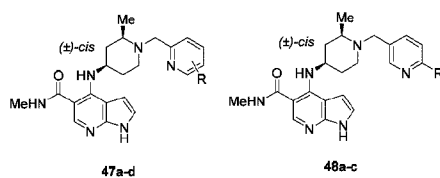
	R	IC ₅₀ (nM)			
		JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
45a	H	105.05			
45b	3-Cl	63.18			
45c	4-Cl	45.54	761.8	664.4	1069.5
45d	3-OMe	365.01			
45e	4-OMe	117.59			
45f	3-CN	205.39			
45g	4-CN	251.98			

[101] [Ⅲ.3]



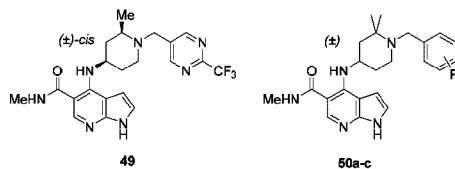
	R	IC ₅₀ (nM)			
		JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
46a	2-F	12.97	18.7	12.0	38.7
46b	3-F	21.21	32.9	17.6	75.9
46c	4-F	3.44	8.97	10.8	8.42
46d	4-CF ₃	0.252	43.2	14.5	123.4

[102] [Ⅲ.4]



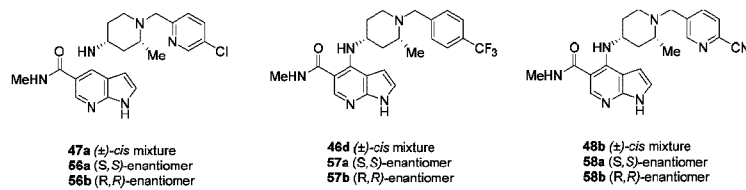
	R	IC ₅₀ (nM)			
		JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
47a	5-Cl	0.734	7.39	3.63	40.3
47b	6-CN	3.75	22.6	22.7	16.6
47c	5-CN	6.722	24.5	11.6	44.9
47d	5-CF ₃	1.943	15.8	6.93	57.2
48a	6-Cl	3.31	13.1	9.11	31.6
48b	6-CN	1.474	8.50	4.81	13.1
48c	6-CF ₃	3.649	27.1	40.5	74.9

[103] [Ⅲ.5]



	R	IC ₅₀ (nM)			
		JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
49	2-CF ₃	3.04	8.78	8.39	36.9
50a	H	54.67			
50b	3-Cl	17.07	99.6	166.8	395.3
50c	4-Cl	124.57			

[104] [표 6]



	IC ₅₀ (nM)			
	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
56a	0.552	6.68	8.05	9.32
56b	181.38			
57a	0.017	16.8	9.24	58.3
57b	112.4	865.5	957.4	788.6
58a	0.577			
58b	56.1			

[105] [표 7]

	GI ₅₀ (μM)			
	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
tofacitinib	0.0440	1.382	0.462	0.302
56a	0.0288	0.575	1.80	0.0994
57a	0.00145	0.577	1.41	0.174
58a	0.0192	0.934	2.08	0.164

[106] (* Ba/F3 Cell-based Assays of the Inhibitors)

[107]

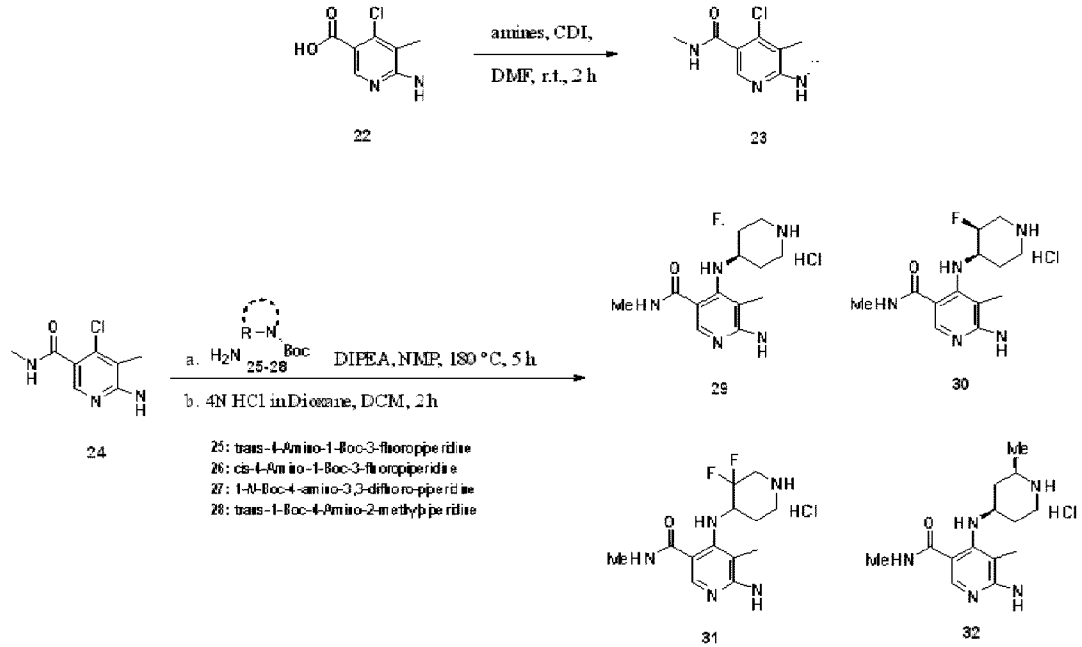
[108] 상기 실시예에 예시된 화합물을 포함하는 화학식 I로 표시되는 본 발명의 화합물들은, 후술할 일반적인 합성 절차에서 구체적으로 기재된 방법을 포함하여 제조될 수 있다. 해당 분야 통상의 기술자로서는, 이러한 일반적 합성 절차 설명을 통해서, 구체적인 예시 화합물들이나 실시예 화합물들에 대한 합성방법에 대해서도 미루어 보아 이해할 수 있으므로, 각각의 화합물에 대한 개별적인 제조방법 설명은 생략하기로 한다.

[109]

[110] 일반적 합성 절차

[111] [일반적 반응식 1]- 중간체 23 및 29-32 합성에 관한 실험적 절차

[112]

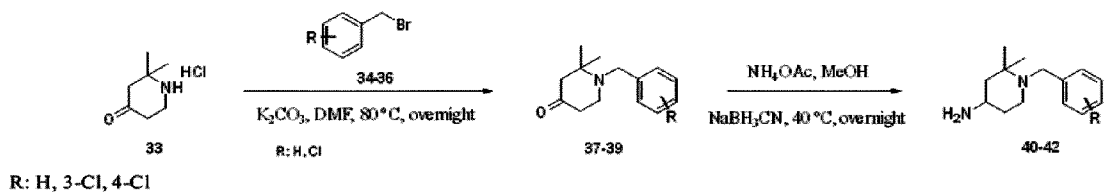


[113] 상기 일반적 반응식 1에서 보인 바와 같이, N-메틸 치환된 1-*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine carboxamides가 4-chloro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxylic acid의 carbonylimidazole에 의한 아마이드 커플링으로 합성되어졌다. 화합물 **29-32**는 마이크로웨이브 조건 하에 다양한 아민 **25-28**들로 화합물 **23**의 C4 위치의 염소의 친핵성 치환반응을 도왔고, 상기 아민들은 최종 생성물 **43-49**를 얻기 전 염산에 의해 Boc-탈보호화를 하여 중간체 **29-32**를 얻었다.

[114]

[115] [일반적 반응식 2]- 중간체 **40-42** 합성에 관한 실험적 절차

[116]

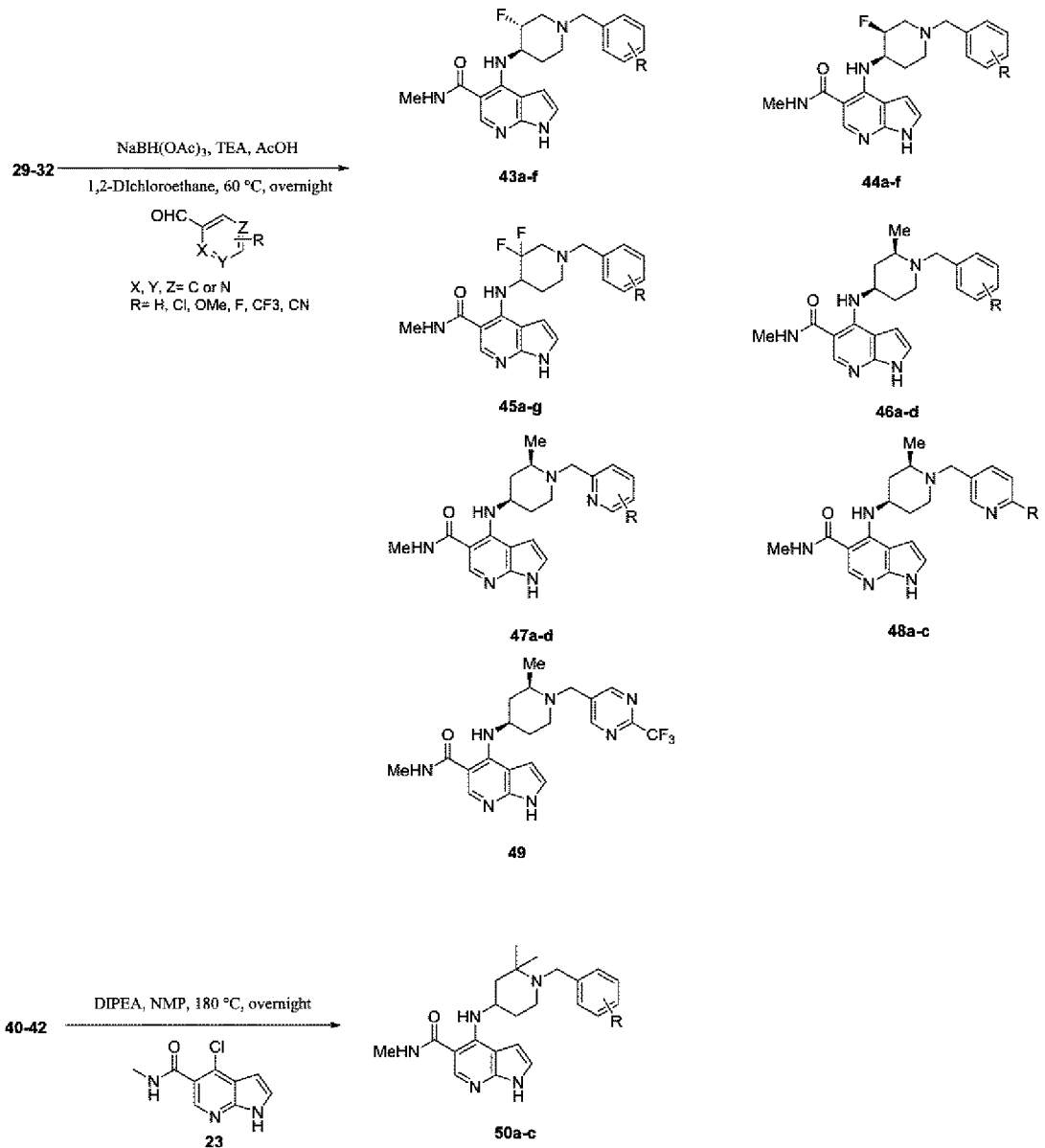


[117] 상기 일반적 반응식 2에서 보인 바와 같이, 2-dimethyl piperidine 중간체는 시작물질 **33**의 K_2CO_3 염기를 사용한 N-벤질화 및 NH_4OAc 를 사용한 환원성 아민화 반응을 통하여 얻었다.

[118]

[119] [일반적 반응식 3]- 최종 생성물 **43-50** 합성에 관한 실험적 절차

[120]

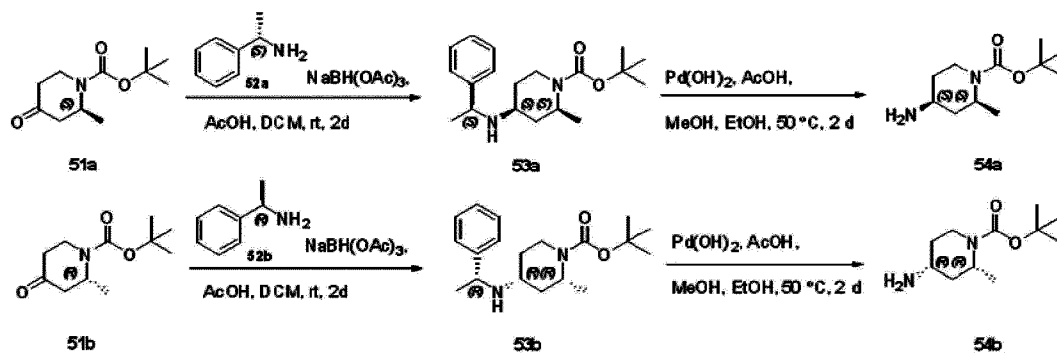


[121] 상기 일반적 반응식 3에서 보인 바와 같이, 최종 생성물 **43-49**는 Boc-탈보호화된 중간체 **29-32**의 다양한 알데하이드와의 환성성 아민화반응으로 합성되었다. 최종 생성물 **50**은 마이크로웨이브 조건하에 아민 중간체 **40-42**와 친핵성 치환반응으로 얻어졌다.

[122]

[123] [일반적 반응식 4]-4-amino-2-methylpiperidine 중간체 **54a-b**의 선택적인 거울상 이성질체 합성에 관한 실험적 절차

[124]

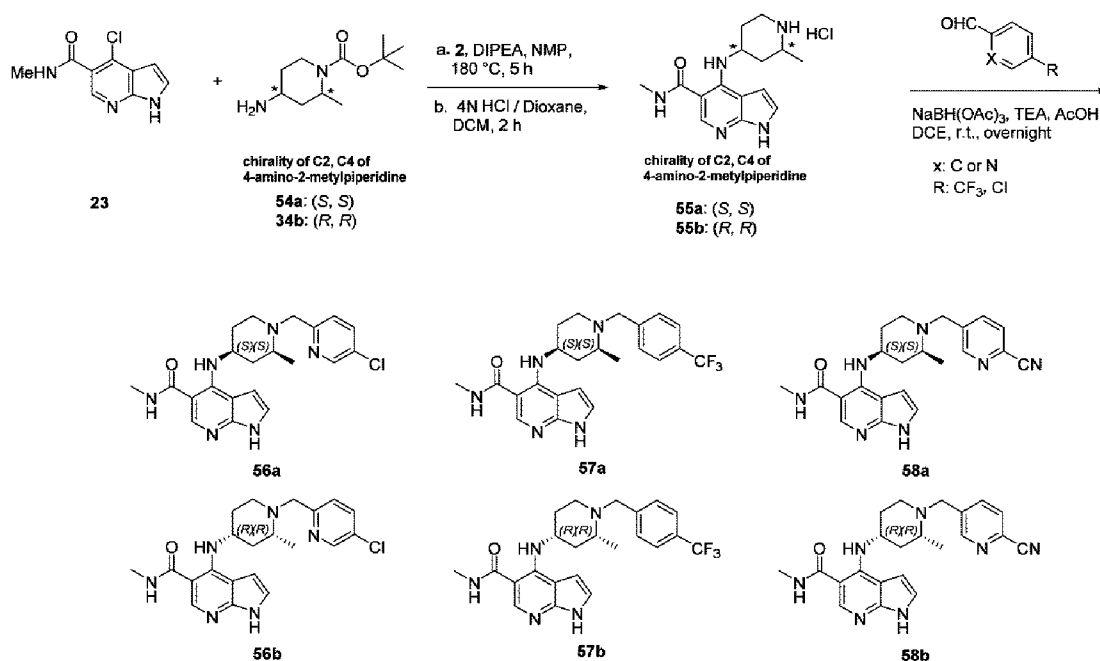


[125] 상기 일반적 반응식 4에서 보인 바와 같이, 각 거울상 이성질체 중간체 **54a**와 **54b**는 **51a**, **5b**와 거울상 이성질체 **52a**, **52b**를 이용하여 선택적으로 4-aminopiperidine의 2, 4번 위치의 카이랄을 조절하였다. 얻어진 선택적인 거울상 이성질체 **53a**와 **53b**는 팔라듐 조건 하에 환원반응을 이용한 탈벤질화를 통하여 중간체 **54a**와 **54b**를 합성하였다.

[126]

[127] [일반적 반응식 5] - 거울상 이성질체인 **56a**, **56b**, **57a**, **57b**, **58a** 및 **58b**의 합성에 관한 실험적 절차

[128]



[129] 상기 일반적 반응식 5에서 보인 바와 같이, 기본 골격이 되는 중간체 **23**과 거울상 이성질체 아민인 **54a**, **54b**를 일반적 반응식 1 및 5와 동일하게 마이크로웨이브를 이용한 친핵성 치환반응 및 환성성 아민화반응을 통해 최종 생성물 **56a**, **56b**, **57a**, **57b**, **58a**, 및 **58b**를 합성하였다.

[130]

[131] **4-Chloro-N-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxamide (23) 합성.**

[132] 4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxylic acid (1eq)와 CDI (1.05 eq)를 질소 기체 조건 하에 상온에서 DMF 20 mL에 첨가하였다. 반응혼합물은 1시간 동안

같은 온도에서 교반되었다. Methylamine (5 eq)를 혼합물에 천천히 적가하고, 상기 혼합물은 상온에서 1시간 동안 교반되었다. 반응 확인은 TLC모니터링에 의해 하고, DMF용매는 회전식 증발기를 사용하여 제거하였다. 결과 화합물은 에틸 아세테이트를 첨가하여 침전물을 여과하였고, 이미다졸 제거를 위해 물로 씻어 여과한 뒤 백색 고체 생성물을 얻었다(수율: 86.5%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.15 (s, 1H), 8.37 (q, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform- d) δ 168.85, 149.42, 143.10, 134.32, 128.48, 124.54, 120.69, 100.59, 26.93; MS (ESI, m/z) calculated for $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClN}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 209.04, found 210.00.

[133]

[134] 일반적 절차 A

[135] Boc-보호된 아민 **25-28**과 **54a-b** (2 eq) 용매 (NMP (2 mL))에 DIEA (2 eq)와 chloro-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (1.0 mmol)를 첨가하고, 반응혼합물은 180 °C에서 마이크로웨이브 조사 하에 교반되었다. 결과 혼합물은 상온으로 냉각되고, 에틸 아세테이트로 희석된 후 H_2O , brine으로 세척되고, MgSO_4 으로 건조되었다. 상기 조혼합물은 silica gel flash chromatography (dichloromethane:MeOH = 10:1 elution)에 의해 정제되어, 표제의 생성물을 얻었다. Dioxane (2 mL)상의 4 N HCl을 MeOH상의 화합물 **25-28**과 **54a-b** 용액에 첨가하고, 상기 혼합물은 Boc 탈보호화 하기 위해, 2시간 동안 상온에서 교반되어졌다. 생성물은 추가적인 정제없이 다음 단계에 사용되어졌다.

[136]

[137] **4-((trans-3-Fluoropiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide hydrochloride (29).**

[138] 일반적인 절차 A에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 26.1%; ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.46 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 5.17-5.06 (m, 1H), 5.04-4.94 (m, 1H), 3.63-3.57 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.61-2.49 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, Methanol- d_4) δ 169.32, 154.26, 139.88, 135.89, 125.50, 108.37, 106.48, 105.19, 87.31 (d, $J_{\text{C-F}} = 181.0$ Hz), 51.81 (d, $J_{\text{C-F}} = 23.8$ Hz), 44.84 (d, $J_{\text{C-F}} = 26.3$ Hz), 41.59, 26.80, 26.24; MS (ESI, m/z) calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{FN}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 292.16 found 292.10.

[139]

[140] **4-((cis-3-Fluoropiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide hydrochloride (30).**

[141] 일반적인 절차 A에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 78.8%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.52 (s, 1H), 9.59 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 50.5$ Hz, 1H), 4.34-4.14 (m, 1H), 3.12 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.90 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.74 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 2.65 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.86-1.75 (m, 1H),

1.67-1.51 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 170.02, 150.34, 148.53, 144.51, 122.04, 104.62, 103.13, 101.54, 88.88 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 173.6 Hz), 51.71 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 18.1 Hz), 48.23 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 20.5 Hz), 29.62, 28.05, 26.09; MS (ESI, m/z) calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{FN}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 292.16 found 292.10.

[142]

[143] **4-((3,3-Difluoropiperidin-4-yl)amino)-N-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxamide hydrochloride (31).**

[144] 일반적인 절차 A에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 89.1%; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 12.09 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.54 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.92-3.82 (m, 1H), 3.59-3.51 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.31 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.27-3.16 (m, 1H), 3.03 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.46 (d, J = 6.5 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform- d) δ 167.37, 151.57, 149.10, 146.45, 125.61, 122.48 (t, $J_{\text{C-F}}$ = 244.4 Hz), 116.47, 114.41, 100.57, 55.10 (dd, $J_{\text{C-F}}$ = 31.5, 26.4 Hz), 52.38 (t, $J_{\text{C-F}}$ = 22.8 Hz), 51.17, 31.20, 26.33; MS (ESI, m/z) calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 310.15 found 310.15.

[145]

[146] **N-Methyl-4-((cis-2-methylpiperidin-4-yl)amino)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxamide hydrochloride (32).**

[147] 일반적인 절차 A에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 37.6%; ^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 8.10 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 3.7, 0.8 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 3.8, 0.9 Hz, 1H), 4.43-4.37 (m, 1H), 3.51-3.41 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.23-3.11 (m, 1H), 2.90 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.48-1.43 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.5 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Deuterium Oxide) δ 171.4, 148.6, 148.5, 143.5, 122.4, 104.9, 103.1, 101.7, 47.6, 44.2, 39.0, 34.6, 27.5, 26.7, 26.0; HRMS (ESI, m/z) calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 288.1819 found 288.1821.

[148]

[149] **일반적 절차 B**

[150] 2,2-dimethylpiperidin-4-one (1.3 mmol) 용액 (DMF (5 mL))에 K_2CO_3 (5.2 mmol)과 여러 벤질 브로마이드 (2.6 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 80 °C에서 12시간 이상 반응시켰다. 반응 혼합물을 DCM (40 mL)에 희석된 뒤 H_2O , brine으로 세척되고, MgSO_4 으로 건조되었다. 상기 혼합물은 silica gel flash chromatography (30% Ethyl acetate in Hexane elution)에 의해 정제되어 표제의 생성물 **37-39**를 수득하였다. **37-39** 중간체의 카보닐기의 아민 치환을 위해, **37-39** (1 eq) 용액 (메탈올 10 mL)에 ammonium acetate (10 eq)와 4Å molecular sieve를 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 sodium cyanoborohydride (2 eq)를 첨가하고 상온에서 12시간 이상 추가 교반하였다. 상기 혼합물은 DCM (40

mL)에 희석된 뒤 H₂O, brine으로 세척되고, MgSO₄으로 건조되었다. 상기 혼합물은 silica gel flash chromatography (dichloromethane:methanol = 10:1 elution)에 의해 정제되어져 표제의 아민 생성물 **40-42**를 수득하였다.

[151]

[152] **1-Benzyl-2,2-dimethylpiperidin-4-one (37).**

[153] 일반적인 절차 B에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 41.4%; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.39 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.76 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.39 (s, 2H), 2.36-2.28 (m, 2H), 1.19 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 210.35, 140.46, 128.43, 128.40, 127.01, 57.79, 55.61, 52.92, 46.29, 41.62, 24.07; MS (ESI, *m/z*) calculated for C₁₄H₂₀NO [M+H]⁺ 218.15 found 218.10.

[154]

[155] **1-(3-Chlorobenzyl)-2,2-dimethylpiperidin-4-one (38).**

[156] 일반적인 절차 B에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 45.6%; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.43-7.40 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.75 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.39 (s, 2H), 2.34 (dd, *J* = 6.4, 1.4 Hz, 2H), 1.18 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 210.02, 142.80, 134.45, 129.68, 128.32, 127.23, 126.47, 57.84, 55.55, 52.58, 46.51, 41.59, 24.09; MS (ESI, *m/z*) calculated for C₁₄H₁₉ClNO [M+H]⁺ 252.12 found 252.05.

[157]

[158] **1-(4-Chlorobenzyl)-2,2-dimethylpiperidin-4-one (39).**

[159] 일반적인 절차 B에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 54.5%; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.35-7.27 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 2.73 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.38 (s, 2H), 2.36-2.29 (m, 2H), 1.18 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 210.03, 139.02, 132.63, 129.67, 128.57, 57.81, 55.56, 52.33, 46.34, 41.58, 24.08; MS (ESI, *m/z*) calculated for C₁₄H₁₉ClNO [M+H]⁺ 252.12 found 252.05.

[160]

[161] **1-Benzyl-2,2-dimethylpiperidin-4-amine (40).**

[162] 일반적인 절차 B에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 85.8%; ¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.33-7.22 (m, 4H), 7.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J* = 435.5, 13.5 Hz, 2H), 2.88-2.77 (m, 1H), 2.61-2.50 (m, 1H), 2.35-2.23 (m, 1H), 1.74-1.59 (m, 2H), 1.33 (t, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.27 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 1.23-1.11 (m, 1H), 1.06 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, Methanol-*d*₄) δ 141.75, 129.97, 129.13, 127.74, 55.37, 54.73, 50.65, 47.02, 46.60, 36.70, 31.21, 16.36; MS (ESI, *m/z*) calculated for C₁₄H₂₃N₂ [M+H]⁺ 219.19 found 219.15.

[163]

[164] **1-(3-Chlorobenzyl)-2,2-dimethylpiperidin-4-amine (41).**

[165] 일반적인 절차 B에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 98.0%; ¹H NMR

(400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.37 (s, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 1H), 3.51 (dd, $J = 422.1, 14.1$ Hz, 2H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.58-2.49 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.35 (t, $J = 12.2$ Hz, 1H), 1.26 (d, $J = 2.9$ Hz, 3H), 1.23-1.16 (m, 1H), 1.07 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Methanol- d_4) δ 144.78, 135.13, 130.61, 129.45, 128.00, 127.75, 55.30, 54.17, 50.67, 47.23, 46.61, 36.81, 31.26, 16.44; MS (ESI, m/z) calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{ClN}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 253.15 found 253.10.

[166]

[167] **1-(4-Chlorobenzyl)-2,2-dimethylpiperidin-4-amine (42).**

[168] 일반적인 절차 B에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 93.9%; ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.28 (q, $J = 8.7$ Hz, 4H), 3.47 (dd, $J = 418.1, 13.9$ Hz, 2H), 2.89-2.78 (m, 1H), 2.56-2.43 (m, 1H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.76-1.61 (m, 2H), 1.36-1.27 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.21-1.10 (m, 1H), 1.05 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, Methanol- d_4) δ 140.91, 133.26, 131.22, 129.16, 55.29, 53.92, 50.62, 47.08, 46.59, 36.74, 31.25, 16.39; MS (ESI, m/z) calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{ClN}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 253.15 found 253.10.

[169]

[170] 일반적인 절차 C

[171] Boc-탈보호화된 중간체 **29-32** 및 알데하이드 용액 (DCM (5 mL))에 triethylamine (1 eq), acetic acid (1.5 eq), sodium triacetoxyborohydride (2 eq)를 첨가하고 60 °C에서 12시간 이상 교반하였다. 결과 혼합물은 NaHCO_3 수용액으로 세척하고, 에틸 아세테이트에 희석한 뒤, H_2O , brine으로 세척되고, MgSO_4 으로 건조되었다. 상기 혼합물은 silica gel flash chromatography (dichloromethane:methanol = 10:1 elution)에 의해 정제되어 표제의 생성물 **43-49, 56a, 56b, 57a, 57b, 58a, 및 58b**를 수득하였다.

[172]

[173] **4-((trans-1-Benzyl-3-fluoropiperidin-4-yl)amino)-N-methyl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (43a).**

[174] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 55.8%; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 11.20 (s, 1H), 9.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.32-7.23 (m, 2H), 7.05 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.31-6.17 (m, 1H), 4.78-4.54 (m, 1H), 4.32-4.17 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.98 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.54-2.42 (m, 1H), 2.37 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H), 1.80-1.67 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform- d) δ 170.82, 150.67, 150.25, 143.38, 137.82, 128.98, 128.36, 127.27, 121.42, 105.41, 103.95, 102.48, 90.63 (d, $J_{\text{C-F}} = 180.1$ Hz), 62.42, 55.43 (d, $J_{\text{C-F}} = 23.6$ Hz), 53.96 (d, $J_{\text{C-F}} = 23.0$ Hz), 50.46, 30.17, 26.66; HRMS (ESI, m/z) calculated $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FN}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 382.2038 found 382.2041.

[175]

[176] **4-((trans-1-(4-Chlorobenzyl)-3-fluoropiperidin-4-yl)amino)-N-methyl-1H-pyrrol**

o[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (43b).

- [177] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 65.6%; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.37 (s, 1H), 9.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.34-7.21 (m, 4H), 7.04 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.74-4.55 (m, 1H), 4.32-4.19 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.02 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 2.98 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.56-2.43 (m, 1H), 2.37 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.33-2.21 (m, 1H), 1.81-1.67 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.78, 150.23, 143.23, 143.16, 136.40, 132.97, 130.19, 128.52, 121.54, 105.43, 103.91, 102.37, 90.37 (d, *J*_{C-F} = 179.6 Hz), 61.59, 55.22 (d, *J*_{C-F} = 23.8 Hz), 53.61 (d, *J*_{C-F} = 24.1 Hz), 50.23, 29.95, 26.66; HRMS (ESI, *m/z*) calculated for C₂₁H₂₄ClFN₅O₂ [M+H]⁺ 416.1648 found 416.1651.

[178]

- [179] **4-((trans-1-(3-Methoxybenzyl)-3-fluoropiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (43c).**

- [180] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 61.3%; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.40 (s, 1H), 9.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.28-7.17 (m, 1H), 7.08-6.96 (m, 1H), 6.94-6.87 (m, 2H), 6.81 (dd, *J* = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.77-4.55 (m, 1H), 4.34-4.15 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.10 (td, *J* = 15.5, 13.4, 6.8 Hz, 1H), 2.97 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.47 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.35 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.26 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 1.85-1.68 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.79, 159.75, 150.30, 143.17, 143.02, 139.55, 129.31, 121.50, 121.23, 114.21, 112.85, 105.42, 103.94, 102.41, 90.68 (d, *J*_{C-F} = 180.1 Hz), 62.31, 55.50 (d, *J*_{C-F} = 24.1 Hz), 55.23, 54.16 (d, *J*_{C-F} = 22.8 Hz), 50.53, 30.27, 26.65; HRMS (ESI, *m/z*) calculated for C₂₂H₂₇FN₅O₂ [M+H]⁺ 412.2143 found 412.2139.

[181]

- [182] **4-((trans-1-(4-Methoxybenzyl)-3-fluoropiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (43d).**

- [183] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 69.2%; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.23 (s, 1H), 9.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.06-6.97 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.56 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.74-4.54 (m, 1H), 4.26-4.08 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.07 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 2.97 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.79-2.69 (m, 1H), 2.44 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.33 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.29-2.19 (m, 1H), 1.79-1.66 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.78, 150.23, 143.23, 143.16, 136.40, 132.97, 130.19, 128.52, 121.54, 105.43, 103.91, 102.37, 90.37 (d, *J*_{C-F} = 178.4 Hz), 61.59, 60.43, 55.22 (d, *J*_{C-F} = 23.1 Hz), 53.61 (d, *J*_{C-F} = 17.6 Hz), 50.23, 29.95, 26.66; HRMS (ESI, *m/z*) calculated for C₂₂H₂₇FN₅O [M+H]⁺ 412.2143 found 412.2146.

[184]

[185] **4-((trans-1-(3-Cyanobenzyl)-3-fluoropiperidin-4-yl)amino)-N-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxamide (43e).**

[186] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 59.1%; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.19 (s, 1H), 9.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.62-7.52 (m, 2H), 7.44 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.78-4.55 (m, 1H), 4.34-4.25 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.99 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 3.03-2.90 (m, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.61-2.50 (m, 1H), 2.43 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.36-2.25 (m, 1H), 1.84-1.73 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.91, 150.79, 150.25, 143.52, 139.82, 133.28, 132.32, 131.17, 129.34, 121.68, 119.00, 112.60, 105.55, 104.04, 102.48, 90.09 (d, *J*_{C-F} = 180.0 Hz), 60.53, 55.14 (d, *J*_{C-F} = 22.5 Hz), 53.19 (d, *J*_{C-F} = 18.6 Hz), 50.16, 29.81, 26.78; HRMS (ESI, *m/z*) calculated for C₂₂H₂₄FN₆O [M+H]⁺ 407.1990 found 407.1995.

[187]

[188] **4-((trans-1-(4-Cyanobenzyl)-3-fluoropiperidin-4-yl)amino)-N-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxamide (43f).**

[189] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 55.8%; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.40 (s, 1H), 9.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.79-4.54 (m, 1H), 4.28 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.10-2.91 (m, 1H), 2.99 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.70 (s, 1H), 2.61-2.49 (m, 1H), 2.42 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.37-2.23 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.88, 150.61, 150.28, 143.88, 143.33, 132.35, 129.37, 121.75, 119.02, 111.19, 105.56, 103.99, 102.40, 90.12 (d, *J*_{C-F} = 179.6 Hz), 61.86, 55.19 (d, *J*_{C-F} = 23.6 Hz), 53.17 (d, *J*_{C-F} = 25.0 Hz), 50.24, 29.80, 26.77; HRMS (ESI, *m/z*) calculated for C₂₂H₂₄FN₆O [M+H]⁺ 407.1990 found 407.1996.

[190]

[191] **4-((cis-1-Benzyl-3-fluoropiperidin-4-yl)amino)-N-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxamide (44a).**

[192] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 26.0%; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.99 (s, 1H), 9.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 48.3 Hz, 1H), 4.33-4.05 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.20 (s, 1H), 2.99 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.91 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.54-2.37 (m, 1H), 2.32 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.16-2.05 (m, 1H), 2.05-1.98 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.82, 150.67, 150.25, 143.38, 137.82, 128.98, 128.36, 127.27, 121.42, 105.41, 103.95, 102.48, 88.25 (d, *J*_{C-F} = 180.1 Hz), 62.42, 55.13 (d, *J*_{C-F} = 22.2 Hz), 52.53 (d, *J*_{C-F} = 19.8 Hz), 50.46, 30.17, 26.66; HRMS (ESI, *m/z*) calculated

$C_{21}H_{25}FN_5O$ [M+H]⁺ 382.2038 found 382.2040.

[193]

[194] **4-((cis-1-(3-Chlorobenzyl)-3-fluoropiperidin-4-yl)amino)-N-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxamide (44b).**

[195] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 35.1%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.32 (s, 1H), 10.42 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.04 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.22-8.14 (m, 2H), 8.14-8.04 (m, 2H), 7.96 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.64 (d, *J* = 49.5 Hz, 1H), 5.10-4.88 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.54 (d, *J* = 4.3 Hz, 3H), 3.23 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.12 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.60 (t, *J* = 10.7 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 169.97, 150.33, 148.69, 144.47, 140.85, 133.00, 130.12, 128.36, 127.36, 126.98, 122.14, 104.65, 103.23, 101.42, 88.59 (d, *J*_{C-F} = 177.1 Hz), 60.36, 54.58 (d, *J*_{C-F} = 17.6 Hz), 51.33 (d, *J*_{C-F} = 17.9 Hz), 50.14, 27.95, 26.09; HRMS (ESI, *m/z*) calculated for $C_{21}H_{24}ClFN_5O$ [M+H]⁺ 416.1648 found 416.1648.

[196]

[197] **4-((cis-1-(4-Chlorobenzyl)-3-fluoropiperidin-4-yl)amino)-N-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxamide (44c).**

[198] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 35.1%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.52 (s, 1H), 9.63 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.27-8.17 (m, 1H), 7.44-7.30 (m, 4H), 7.17 (dd, *J* = 3.4, 2.4 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 49.4 Hz, 1H), 4.29-4.14 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.05 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 2.81-2.77 (m, 1H), 2.75 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.43 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.31 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 1.90 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 1.79 (q, *J* = 10.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 170.42, 150.78, 149.15, 144.92, 137.59, 131.97, 131.00, 128.64, 122.56, 105.08, 103.66, 101.86, 89.03 (d, *J*_{C-F} = 177.2 Hz), 60.77, 55.03 (d, *J*_{C-F} = 20.5 Hz), 51.82 (d, *J*_{C-F} = 17.6 Hz), 33.91, 28.37, 26.5; HRMS (ESI, *m/z*) calculated for $C_{21}H_{24}ClFN_5O$ [M+H]⁺ 416.1648 found 416.1648.

[199]

[200] **4-((cis-1-(4-Methoxybenzyl)-3-fluoropiperidin-4-yl)amino)-N-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxamide (44d).**

[201] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 50.3%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.52 (s, 1H), 9.62 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27-8.19 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.16 (dd, *J* = 3.3, 2.2 Hz, 1H), 6.95-6.83 (m, 2H), 6.49 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 49.6 Hz, 1H), 4.26-4.09 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.82-2.77 (m, 1H), 2.74 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.48-2.31 (m, 1H), 2.26 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 1.89 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 1.76 (q, *J* = 10.9 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMF-*d*₆) δ 169.97, 158.33, 150.32, 148.71, 144.47, 130.06, 129.74, 122.11, 113.59, 104.62, 103.19, 101.41, 88.62 (d, *J*_{C-F} = 177.0 Hz), 60.73, 54.99, 54.53

(d, $J_{C-F} = 14.5$ Hz), 51.48 (d, $J_{C-F} = 17.5$ Hz), 50.05, 27.95, 26.0; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{22}H_{27}FN_5O_2$ [M+H]⁺ 412.2143 found 412.2148.

[202]

[203] **4-((cis-1-(3-Cyanobenzyl)-3-fluoropiperidin-4-yl)amino)-N-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxamide (44e).**

[204] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 49.1%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.52 (s, 1H), 9.63 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.69 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 3.2, 2.2$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J = 49.4$ Hz, 1H), 4.30-4.14 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.06 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 2.81-2.77 (m, 1H), 2.75 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 2.51 (dd, $J = 35.7, 12.9$ Hz, 1H), 2.34 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H), 1.90 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 1.80 (q, $J = 10.7$ Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 169.96, 150.32, 148.69, 144.46, 139.93, 133.64, 132.09, 130.90, 129.53, 122.13, 118.93, 111.24, 104.65, 103.24, 101.43, 88.58 (d, $J_{C-F} = 176.9$ Hz), 60.02, 54.50 (d, $J_{C-F} = 18.4$ Hz), 51.28 (d, $J_{C-F} = 17.9$ Hz), 50.04, 27.91, 26.08; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{22}H_{24}FN_6O$ [M+H]⁺ 407.1990 found 407.1991.

[205]

[206] **4-((cis-1-(4-Cyanobenzyl)-3-fluoropiperidin-4-yl)amino)-N-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxamide (44f).**

[207] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 31.9%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.52 (s, 1H), 9.62 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.17 (dd, $J = 3.3, 2.4$ Hz, 1H), 6.52-6.49 (m, 1H), 4.85 (d, $J = 49.5$ Hz, 1H), 4.29-4.14 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.06 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.74 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 2.60-2.42 (m, 1H), 2.35 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 1.90 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 1.85-1.71 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 169.96, 150.32, 148.68, 144.46, 144.34, 132.23, 129.48, 122.15, 118.95, 109.77, 104.64, 103.23, 101.41, 88.57 (d, $J_{C-F} = 177.1$ Hz), 60.50, 54.65 (d, $J_{C-F} = 19.7$ Hz), 51.27 (d, $J_{C-F} = 18.0$ Hz), 50.17, 27.92, 26.08; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{22}H_{24}FN_6O$ [M+H]⁺ 407.1990 found 407.1991.

[208]

[209] **4-((1-Benzyl-3,3-difluoropiperidin-4-yl)amino)-N-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxamide (45a).**

[210] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 36.5%; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 12.07 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.41-7.33 (m, 4H), 7.33-7.28 (m, 1H), 6.64 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.94-3.84 (m, 1H), 3.58-3.45 (m, 2H), 3.24-3.08 (m, 2H), 3.02 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.13 (dd, $J = 8.5, 3.9$ Hz, 1H), 1.88-1.76 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 167.24, 151.70, 149.17, 146.66, 139.73, 128.60, 128.08, 127.32, 125.47, 120.7 (t, $J_{C-F} = 247.02$

Hz), 116.52, 114.42, 100.67, 62.25, 56.42 (t, J_{C-F} = 21.4 Hz) 55.01 (t, J_{C-F} = 29.4 Hz), 51.59, 30.95, 29.41, 26.29; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{21}H_{24}F_2N_5O$ [M+H]⁺ 400.1943 found 400.1946.

[211]

[212] **4-((1-(3-Chlorobenzyl)-3,3-difluoropiperidin-4-yl)amino)-N-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxamide (45b).**

[213] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 60.6%; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 12.30 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.66-8.51 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.38 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 3H), 6.63 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.93-3.82 (m, 1H), 3.59-3.44 (m, 2H), 3.22 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.17-3.06 (m, 1H), 3.03 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.13 (dd, J = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 1.88-1.77 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 167.38, 151.80, 149.20, 146.61, 142.09, 134.54, 129.94, 128.24, 127.56, 126.25, 125.70, 120.74 (t, J_{C-F} = 246.2 Hz), 116.56, 114.54, 100.69, 60.36, 56.73 (t, J_{C-F} = 21.5 Hz), 55.25 (t, J_{C-F} = 29.0 Hz), 51.21, 31.07, 29.80, 26.42; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{21}H_{23}ClF_2N_5O$ [M+H]⁺ 434.1554 found 434.1559.

[214]

[215] **4-((1-(4-Chlorobenzyl)-3,3-difluoropiperidin-4-yl)amino)-N-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxamide (45c).**

[216] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 60.6%; ¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 9.84 (s, 1H), 8.91 (dd, J = 23.9, 8.5 Hz, 4H), 8.86 (s, 1H), 8.23 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.46-5.35 (m, 2H), 5.25-5.15 (m, 1H), 5.11-4.98 (m, 1H), 4.69-4.57 (m, 1H), 4.50 (s, 3H), 3.72-3.63 (m, 1H), 3.47-3.34 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, Methanol-*d*₄) δ 171.48, 151.58, 150.61, 145.66, 140.08, 133.83, 130.96, 129.50, 125.90, 121.8 (t, J_{C-F} = 247.3 Hz), 117.01, 114.62, 101.72, 60.77, 58.0 (t, J_{C-F} = 20.8 Hz), 56.2 (t, J_{C-F} = 29.7 Hz), 51.58, 50.14, 30.46, 26.85; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{21}H_{23}ClF_2N_5O$ [M+H]⁺ 434.1554 found 434.11557.

[217]

[218] **4-((1-(3-Methoxybenzyl)-3,3-difluoropiperidin-4-yl)amino)-N-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxamide (45d).**

[219] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 60.6%; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.72 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.51 (t, J = 14.6 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 2.12 (s, 1H), 1.95-1.79 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 167.20, 159.85, 151.63, 149.15, 146.77, 141.38, 129.61, 125.35, 120.63 (t, J_{C-F} = 246.2 Hz), 120.31, 116.58, 114.36, 113.67, 112.57, 100.75, 56.32 (t, J_{C-F} = 21.5 Hz), 55.24, 55.03 (t, J_{C-F} = 29.0 Hz),

51.44, 50.39, 29.41, 26.29; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{22}H_{26}F_2N_5O$ $[M+H]^+$ 430.2049 found 430.2057.

[220]

[221] **4-((1-(4-Methoxybenzyl)-3,3-difluoropiperidin-4-yl)amino)-N-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxamide (45e).**

[222] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 62.3%; 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.83 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.95-6.87 (m, 2H), 6.64 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.55-3.49 (m, 2H), 3.20 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.16-3.06 (m, 1H), 3.02 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.11 (dd, $J = 8.2, 4.2$ Hz, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 167.24, 158.90, 151.73, 149.19, 146.80, 131.81, 129.31, 125.38, 120.68 (t, $J_{C-F} = 247.0$ Hz), 116.63, 114.41, 113.99, 100.75, 56.30 (t, $J_{C-F} = 21.5$ Hz), 55.32, 55.04 (t, $J_{C-F} = 28.9$ Hz), 51.02, 50.35, 29.46, 26.28; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{22}H_{26}F_2N_5O$ $[M+H]^+$ 430.2049 found 430.2052.

[223]

[224] **4-((1-(3-Cyanobenzyl)-3,3-difluoropiperidin-4-yl)amino)-N-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxamide (45f).**

[225] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 30.3%; 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.33 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.17 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.08-8.00 (m, 1H), 7.82-7.75 (m, 1H), 7.60 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 3.6, 2.5$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 3.7, 2.0$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 10.1$ Hz, 2H), 3.69-3.59 (m, 1H), 3.55-3.47 (m, 1H), 3.35-3.27 (m, 1H), 3.07 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H), 2.03 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 1.36-1.26 (m, 2H); HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{22}H_{23}F_2N_6O$ $[M+H]^+$ 425.1896 found 425.1898.

[226]

[227] **4-((1-(4-Cyanobenzyl)-3,3-difluoropiperidin-4-yl)amino)-N-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxamide (45g).**

[228] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 58.6%; 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.64 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.18-4.05 (m, 2H), 3.94-3.84 (m, 1H), 3.55-3.47 (m, 2H), 3.25 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.11-3.05 (m, 1H), 3.03 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.17-2.12 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H); HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{22}H_{23}F_2N_6O$ $[M+H]^+$ 425.1896 found 425.1897.

[229]

[230] **4-((cis-1-(2-Fluorobenzyl)-2-methylpiperidin-4-yl)amino)-N-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxamide (46a).**

[231] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 46.7%; 1H NMR

(400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.47-7.39 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.50 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.05 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.01-3.87 (m, 1H), 3.38 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.93 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.52-2.41 (m, 1H), 2.21-2.06 (m, 3H), 1.66-1.44 (m, 2H), 1.26 (d, J = 6.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.70, 161.37 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 245.5 Hz), 150.05, 149.90, 143.24, 131.36 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 4.6 Hz), 128.4 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 8.2 Hz), 125.83 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 14.6 Hz), 123.88 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 3.4 Hz), 115.18 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 22.4 Hz), 105.15, 103.56, 102.75, 55.93, 51.48, 51.22, 49.88, 42.37, 33.47, 26.60, 21.17; HRMS (ESI, m/z) calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{FN}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 396.2194 found 369.2205.

[232]

[233] **4-((cis-1-(3-Fluorobenzyl)-2-methylpiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (46b).**

[234] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.09 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.97-6.90 (m, 1H), 6.48 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.01-3.88 (m, 1H), 3.63 (dd, J = 383.8, 13.7 Hz, 2H), 2.96 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.89 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.55-2.39 (m, 1H), 2.15 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.08 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.70-1.45 (m, 2H), 1.23 (d, J = 6.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.28, 162.97 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 245.5 Hz), 150.22, 148.35, 142.22 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 7.0 Hz), 141.66, 129.60 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 8.3 Hz), 124.28 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 2.5 Hz), 121.38, 115.52 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 21.2 Hz), 113.72 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 21.1 Hz), 105.29, 103.59, 102.82, 57.08, 55.94, 51.63, 51.31, 42.22, 33.38, 26.62, 21.18; HRMS (ESI, m/z) calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{FN}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 396.2194 found 369.2206.

[235]

[236] **4-((cis-1-(4-Fluorobenzyl)-2-methylpiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (46c).**

[237] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 61.4%; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.36-7.23 (m, 2H), 7.04-6.97 (m, 3H), 6.48 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.08 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.98-3.82 (m, 1H), 3.12 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.46-2.35 (m, 1H), 2.15 (dd, J = 12.7, 2.4 Hz, 1H), 2.06 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 1.63-1.44 (m, 2H), 1.25 (d, J = 5.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.59, 161.89 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 244.5 Hz), 149.98, 149.42, 142.91, 134.82 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 3.1 Hz), 130.36 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 7.8 Hz), 121.15, 115.00 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 21.2 Hz), 105.16, 103.58, 102.74, 58.36, 56.74, 55.93, 51.39, 42.30, 33.43, 26.60, 21.20; HRMS (ESI, m/z) calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{FN}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 396.2194 found 369.2203.

[238]

[239] ***N*-Methyl-4-((*cis*-2-methyl-1-(4-(trifluoromethyl)benzyl)piperidin-4-yl)amino)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (46d).**

[240] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 36.5%; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.00-3.87 (m, 1H), 3.68 (dd, *J* = 393.8, 14.0 Hz, 2H), 2.98 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.52-2.39 (m, 1H), 2.19-2.04 (m, 3H), 1.66-1.48 (m, 2H), 1.22 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.41, 150.37, 148.43, 143.99, 141.65, 129.02, 128.70 (q, *J*_{C-F} = 32.1 Hz), 124.73 (q, *J*_{C-F} = 3.5 Hz), 123.85 (q, *J*_{C-F} = 273 Hz), 121.61, 105.46, 103.69, 102.89, 57.29, 56.23, 51.87, 51.41, 42.34, 33.50, 26.75, 21.35; HRMS (ESI, *m/z*) calculated for C₂₃H₂₇F₃N₅O [M+H]⁺ 446.2162 found 446.2160.

[241]

[242] **4-((*cis*-1-((5-Chloropyridin-2-yl)methyl)-2-methylpiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (47a).**

[243] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 40.5%; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.49 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.01-3.89 (m, 1H), 3.77 (dd, *J* = 296.5, 14.7 Hz, 2H), 2.96 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.55-2.43 (m, 1H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.21-2.06 (m, 2H), 1.70-1.44 (m, 2H), 1.19 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.60, 158.42, 149.99, 149.33, 147.74, 142.87, 136.24, 130.16, 123.77, 121.27, 105.20, 103.59, 102.71, 58.88, 56.20, 52.44, 51.19, 42.31, 33.58, 26.60, 21.19; HRMS (ESI, *m/z*) calculated for C₂₁H₂₆ClN₆O [M+H]⁺ 413.1851 found 413.1853.

[244]

[245] **4-((*cis*-1-((6-Cyanopyridin-2-yl)methyl)-2-methylpiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (47b).**

[246] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 55.0%; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.21 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.85-7.76 (m, 2H), 7.58 (dd, *J* = 6.7, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.06-3.94 (m, 1H), 3.84 (dd, *J* = 276.3, 15.3 Hz, 2H), 2.98 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.65-2.51 (m, 1H), 2.42-2.28 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 2H), 1.70-1.56 (m, 1H), 1.56-1.44 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.68, 162.72, 149.95, 148.45, 142.70, 137.57, 132.62, 126.97, 126.65, 121.50, 117.26, 105.30, 103.62, 102.62, 58.88, 56.16, 52.55, 50.97, 42.15, 33.42, 26.33, 21.04; HRMS (ESI, *m/z*) calculated for C₂₂H₂₆N₇O [M+H]⁺ 404.2193 found 404.2200.

[247]

[248] **4-((cis-1-((5-Cyanopyridin-2-yl)methyl)-2-methylpiperidin-4-yl)amino)-N-methyl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (47c).**

[249] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 74.0%; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.81 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.07-3.92 (m, 1H), 3.86 (dd, *J* = 282.7, 15.7 Hz, 2H), 2.98 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.91 - 2.83 (m, 1H), 2.61-2.50 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.24-2.11 (m, 2H), 1.71-1.60 (m, 1H), 1.52 (q, *J* = 11.5 Hz, 1H), 1.16 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.7, 165.7, 151.9, 150.1, 149.7, 142.9, 139.6, 122.7, 121.4, 117.0, 108.1, 105.4, 103.7, 102.8, 59.7, 56.4, 53.0, 51.2, 42.4, 33.7, 26.7, 21.4; HRMS (ESI, *m/z*) calculated for C₂₂H₂₆N₇O [M+H]⁺ 404.2193 found 404.2191.

[250]

[251] **N-Methyl-4-((cis-2-methyl-1-((5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)methyl)piperidin-4-yl)amino)-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (47d).**

[252] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 32.5%; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.23-6.12 (m, 1H), 4.24 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.07-3.94 (m, 1H), 3.52 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.97 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.92-2.81 (m, 1H), 2.62-2.50 (m, 1H), 2.41-2.27 (m, 1H), 2.16 (dd, *J* = 21.0, 13.9 Hz, 2H), 1.74-1.60 (m, 1H), 1.60-1.49 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.02, 164.86 (d, *J*_{C-F} = 1.24 Hz), 149.70, 148.76, 146.63 (q, *J*_{C-F} = 3.9 Hz), 141.69, 133.66 (q, *J*_{C-F} = 3.3 Hz), 125.03 (q, *J*_{C-F} = 33 Hz), 123.83 (q, *J*_{C-F} = 274 Hz), 121.99, 120.95, 104.88, 103.12, 102.37, 58.95, 55.82, 52.27, 50.76, 41.86, 33.13, 26.20, 20.80; HRMS (ESI, *m/z*) calculated for C₂₂H₂₆F₃N₆O [M+H]⁺ 447.2115 found 447.2113.

[253]

[254] **4-((cis-1-((6-Chloropyridin-3-yl)methyl)-2-methylpiperidin-4-yl)amino)-N-methyl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (48a).**

[255] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 62.1%; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.16 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.48 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.01-3.85 (m, 1H), 3.61 (dd, *J* = 365.0, 14.0 Hz, 2H), 2.96 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.81 (dd, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 2.44 (dd, *J* = 8.4, 6.0 Hz, 1H), 2.18-2.05 (m, 3H), 1.62-1.44 (m, 2H), 1.22 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.59, 150.03, 149.96, 149.76, 149.32, 142.96, 139.39, 133.94, 124.07, 121.28, 105.18, 103.62, 102.68, 56.05, 54.02, 51.59, 51.10, 42.22,

33.37, 26.59, 21.19; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{21}H_{26}ClN_6O$ $[M+H]^+$ 413.1851 found 413.1853.

[256]

[257] **4-((cis-1-((6-Cyanopyridin-3-yl)methyl)-2-methylpiperidin-4-yl)amino)-N-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxamide (48b).**

[258] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 54.3%; 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.13 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.71-7.62 (m, 1H), 7.07 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 6.28-6.13 (m, 1H), 4.05-3.91 (m, 1H), 3.70 (dd, $J = 365.2, 14.7$ Hz, 2H), 2.98 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.54-2.45 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 2H), 2.16-2.07 (m, 1H), 1.64-1.44 (m, 2H), 1.19 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.85, 151.44, 150.44, 149.94, 143.60, 140.11, 137.03, 132.42, 128.33, 121.32, 117.51, 105.27, 103.71, 102.72, 56.37, 54.81, 52.24, 51.12, 42.39, 33.56, 26.74, 21.39; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{22}H_{26}N_7O$ $[M+H]^+$ 404.2193 found 404.2197.

[259]

[260] **N-Methyl-4-((cis-2-methyl-1-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methyl)piperidin-4-yl)amino)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxamide (48c).**

[261] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 48.4%; 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.21 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.04-3.87 (m, 1H), 3.71 (dd, $J = 364.9, 14.4$ Hz, 2H), 2.96 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 2.81 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.48 (dd, $J = 8.4, 6.0$ Hz, 1H), 2.14 (dd, $J = 25.0, 12.5$ Hz, 3H), 1.64-1.44 (m, 2H), 1.22 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.62, 150.27, 150.16, 149.31, 147.02 (q, $J_{C-F} = 34.6$ Hz), 142.54, 138.87, 137.60, 121.79 (q, $J_{C-F} = 273.8$ Hz), 121.51, 120.32 (q, $J_{C-F} = 2.6$ Hz), 105.37, 103.68, 102.77, 56.27, 54.64, 51.99, 51.22, 42.32, 33.49, 26.73, 21.36; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{22}H_{26}F_3N_6O$ $[M+H]^+$ 447.2115 found 447.2114.

[262]

[263] **N-Methyl-4-((cis-2-methyl-1-((2-(trifluoromethyl)pyrimidin-5-yl)methyl)piperidin-4-yl)amino)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxamide (49).**

[264] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 33.0%; 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.16 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.87 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.06-3.94 (m, 1H), 3.74 (dd, $J = 352.7, 14.8$ Hz, 2H), 2.98 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 2.82 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.52 (s, 1H), 2.27-2.09 (m, 3H), 1.67-1.48 (m, 2H), 1.23 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.77, 158.06, 155.69 (q, $J_{C-F} = 36$ Hz), 150.24, 149.99, 143.39, 135.63, 119.68 (q, $J_{C-F} = 276$ Hz), 105.30, 103.78, 102.79, 56.37, 52.44, 52.20,

51.09, 42.27, 33.48, 26.75, 21.39; HRMS (ESI, m/z) calculated for C₂₁H₂₅F₃N₇O [M+H]⁺ 448.2067 found 448.2077.

[265]

[266] 일반적 절차 D

[267] 아민 중간체 **40-42** (4 eq) 용액 (NMP (2 mL))에 DIEA, 4-chloro-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (0.5 mmol)를 첨가하고 180 °C에서 12시간 이상 교반하였다. 결과 혼합물을 상온에서 냉각시키고, 에틸 아세테이트에 희석한 뒤, H₂O, brine으로 세척되고, MgSO₄으로 건조되었다. 상기 혼합물은 silica gel flash chromatography (Dichloromethane:methanol = 10:1 elution)에 의해 정제되어서 표제의 생성물 **50a-c**를 수득하였다.

[268]

[269] **4-((1-Benzyl-2,2-dimethylpiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (50a).**

[270] 일반적인 절차 D에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 62.3%; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.53 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.19-4.09 (m, 1H), 3.56 (dd, *J* = 397.7, 14.1 Hz, 2H), 2.98 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.72-2.61 (m, 1H), 2.47-2.34 (m, 1H), 2.11-1.97 (m, 2H), 1.67 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.61-1.49 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.18 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.47, 150.11, 142.83, 142.73, 141.05, 128.23, 128.18, 126.60, 121.03, 105.17, 103.68, 102.79, 54.17, 53.32, 48.40, 47.37, 45.53, 34.25, 30.44, 26.58, 16.51; HRMS (ESI, m/z) calculated for C₂₃H₃₀N₅O [M+H]⁺ 392.2445 found 392.2447.

[271]

[272] **4-((1-(3-Chlorobenzyl)-2,2-dimethylpiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (50b).**

[273] 일반적인 절차 D에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 11.0%; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.24-7.14 (m, 3H), 7.04 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.26-4.09 (m, 1H), 3.54 (dd, *J* = 384.1, 14.3 Hz, 2H), 2.98 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.67 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.63-1.50 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.63, 149.97, 143.44, 143.39, 143.35, 134.18, 129.41, 128.15, 126.77, 126.26, 120.93, 105.18, 103.70, 102.83, 54.22, 52.94, 48.28, 47.37, 45.75, 34.25, 30.37, 26.59, 16.63; HRMS (ESI, m/z) calculated for C₂₃H₂₉ClN₅O [M+H]⁺ 426.2055 found 426.2059.

[274]

[275] **4-((1-(4-Chlorobenzyl)-2,2-dimethylpiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo**

[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (50c).

[276] 일반적인 절차 D에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 10.4%; ¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.36 (s, 1H), 7.63-7.50 (m, 4H), 7.40 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.68-4.58 (m, 1H), 4.40 (dd, *J* = 318.5, 13.2 Hz, 2H), 3.76-3.58 (m, 1H), 3.59-3.50 (m, 1H), 3.43 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.42 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.09 (t, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.73 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, Methanol-*d*₄) δ 169.19, 139.72, 137.46, 135.85, 134.49, 134.35, 130.55, 129.57, 125.39, 106.45, 105.21, 104.15, 65.25, 54.36, 47.40, 47.36, 44.51, 31.19, 27.29, 26.74, 18.54; HRMS (ESI, *m/z*) calculated for C₂₃H₂₉ClN₅O [M+H]⁺ 426.2055 found 426.2058.

[277]

[278] 일반적 절차 E

[279] 순수 거울상 이성질체 *N*-Boc-2-methyl-4-piperidone (**51a,b**; 2.35 mmol)과 입체 특이적인 1-phenylethan-1-amine (4.7 mmol) 용액 (DCM (10 mL))에 아세트산과 triacetoxyborohydride (4.7 mmol)을 첨가하고 상온에서 12시간 이상 교반하였다. 결과 혼합물은 포화된 NaHCO₃ 수용액에 의해 적가되고, 에틸 아세테이트에 희석한 뒤, H₂O, brine으로 세척되고, MgSO₄으로 건조되었다. 얻어진 유기층은 silica gel flash chromatography(Hexane: Ethyl acetate = 4:1 elution)에 의해 정제되어서 표제의 생성물 **53a**와 **53b**를 수득하였다.

[280]

[281] ***tert*-Butyl (2*S*,4*S*)-2-methyl-4-(((*S*)-1-phenylethyl)amino)piperidine-1-carboxylate (53a).**

[282] 일반적인 절차 E에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 88.2%; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.34-7.25 (m, 4H), 7.25-7.19 (m, 1H), 4.03 (h, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.83 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.64 (ddd, *J* = 13.5, 5.5, 3.0 Hz, 1H), 3.18 (ddd, *J* = 13.5, 11.9, 4.0 Hz, 1H), 2.73 (dt, *J* = 9.3, 4.7 Hz, 1H), 1.77 (ddd, *J* = 13.9, 6.3, 3.9 Hz, 1H), 1.68 (ddt, *J* = 13.4, 11.0, 5.4 Hz, 1H), 1.53-1.45 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.34 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.32 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 1.30-1.25 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 155.0, 146.1, 128.5, 126.8, 126.4, 79.0, 55.5, 48.4, 46.9, 35.1, 34.2, 31.4, 28.5, 24.9, 19.6; MS (ESI, *m/z*) calculated for C₁₉H₃₁N₂O₂ [M+H]⁺ 319.24, found 319.15.

[283]

[284] ***tert*-Butyl (2*R*,4*R*)-2-methyl-4-(((*R*)-1-phenylethyl)amino)piperidine-1-carboxylate (53b).**

[285] 일반적인 절차 E에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 86.1%; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.35-7.18 (m, 5H), 4.03 (h, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.83 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.64 (ddd, *J* = 13.5, 5.5, 3.0 Hz, 1H), 3.18 (ddd, *J* = 13.5, 11.9, 4.0 Hz, 1H), 2.73 (dt, *J* = 9.4, 4.7 Hz, 1H), 1.77 (ddd, *J* = 13.9, 6.3, 3.9 Hz, 1H), 1.68 (ddt, *J* =

13.4, 11.1, 5.4 Hz, 1H), 1.51-1.45 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.34 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 1.32 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H), 1.31-1.26 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform- d) δ 155.0, 146.1, 128.5, 126.8, 126.3, 79.0, 55.5, 48.4, 46.9, 35.1, 34.2, 31.3, 28.5, 24.9, 19.5; MS (ESI, m/z) calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 319.24, found 319.15.

[286]

[287] 일반적 절차 F

[288] **53a**와 **53b** (1 eq)와 10% palladium hydroxide (20 wt. % on carbon) 용액 (methanol)에 아세트산 (1 eq)를 천천히 첨가하고, 혼합물을 50 °C에서 2시간 동안 수소가 들어간 5겹 풍선을 사용하여 수소화 반응시킨다. 반응 혼합물은 celite를 이용하여 여과하고 메탄올로 씻어준다. 화합한 여과수는 회전식 증발기를 이용하여 용매가 제거되고 백색의 고체 생성물 **54a-b**을 수득하였다.

[289]

[290] ***tert*-Butyl (2S,4S)-4-amino-2-methylpiperidine-1-carboxylate (54a).**

[291] 일반적인 절차 F에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 92.9%; ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 3.96 - 3.86 (m, 1H), 3.69 (ddd, $J = 14.2, 6.6, 3.9$ Hz, 1H), 3.39-3.32 (m, 2H), 2.16 (ddt, $J = 19.6, 11.3, 4.4$ Hz, 1H), 2.06 (dt, $J = 13.3, 5.0$ Hz, 1H), 1.66-1.58 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.27 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Methanol- d_4) δ 155.2, 80.0, 48.4, 45.3, 36.4, 33.3, 27.6, 27.3, 18.5; MS (ESI, m/z) calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 215.18, found 215.20; 카이랄성은 (S)-mosher's reagent를 사용하여 확인함, **29a-ms**; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.51 (dd, $J = 6.4, 2.6$ Hz, 2H), 7.41 (dt, $J = 4.6, 2.8$ Hz, 3H), 6.95 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.23-4.09 (m, 2H), 3.84 (ddd, $J = 14.1, 5.3, 3.2$ Hz, 1H), 3.47-3.36 (m, 3H), 3.07 (ddd, $J = 14.2, 11.9, 3.8$ Hz, 1H), 2.00-1.85 (m, 2H), 1.73-1.65 (m, 1H), 1.61-1.54 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform- d) δ 165.6, 154.9, 132.4, 129.7, 128.8, 127.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.36$ Hz), 123.9 (q, $J_{\text{C-F}} = 290.0$ Hz), 84.1 (q, $J_{\text{C-F}} = 26.3$ Hz), 79.8, 55.1, 46.3, 43.6, 35.1, 34.4, 29.6, 28.6, 19.0; ^{19}F NMR (377 MHz, Chloroform- d) δ -68.8023; MS (ESI, m/z) calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 431.22, found 431.15.

[292]

[293] ***tert*-Butyl (2R,4R)-4-amino-2-methylpiperidine-1-carboxylate (54b).**

[294] 일반적인 절차 F에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 96.1%; ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 3.96-3.84 (m, 1H), 3.69 (ddd, $J = 14.2, 6.6, 3.9$ Hz, 1H), 3.39-3.32 (m, 2H), 2.17 (ddt, $J = 13.9, 9.1, 6.9$ Hz, 1H), 2.07 (dt, $J = 13.2, 4.7$ Hz, 1H), 1.69-1.52 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.28 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Methanol- d_4) δ 155.1, 80.0, 48.4, 45.4, 36.5, 33.2, 27.5, 27.3, 18.5; MS (ESI, m/z) calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 215.18, found 215.15; 카이랄성은 (S)-mosher's reagent를 사용하여 확인함, **29b-ms**; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.50 (dd, $J = 6.4, 2.6$ Hz, 2H), 7.41 (dt, $J = 4.5, 2.8$ Hz, 3H), 7.01 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.25-4.16

(m, 1H), 4.13 (ddd, $J = 10.7, 7.4, 5.3$ Hz, 1H), 3.83 (ddd, $J = 14.0, 5.5, 3.2$ Hz, 1H), 3.41-3.35 (m, 3H), 3.04 (ddd, $J = 14.2, 11.9, 3.8$ Hz, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.90 (ddd, $J = 11.9, 8.3, 5.7$ Hz, 1H), 1.69-1.63 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.6, 154.8, 132.3, 129.6, 128.7, 127.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.39$ Hz), 123.9 (q, $J_{\text{C-F}} = 289.9$ Hz), 84.0 (q, $J_{\text{C-F}} = 26.4$ Hz), 79.7, 55.0, 46.4, 43.5, 35.0, 34.4, 29.4, 28.5, 18.9; ^{19}F NMR (377 MHz, Chloroform-*d*) δ -68.6802; MS (ESI, m/z) calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 431.22, found 431.15.

[295]

[296] ***N*-Methyl-4-(((2*S*,4*S*)-2-methylpiperidin-4-yl)amino)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide hydrochloride (55a).**

[297] 일반적인 절차 A에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율:25.9%; ^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 8.19 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.53-4.42 (m, 1H), 3.65-3.46 (m, 3H), 3.27 (td, $J = 13.4, 2.7$ Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.53 - 2.35 (m, 2H), 1.82 (qd, $J = 13.9, 4.3$ Hz, 1H), 1.75-1.60 (m, 1H), 1.39 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Deuterium Oxide) δ 169.4, 151.7, 138.8, 134.7, 124.5, 106.9, 106.7, 104.4, 52.3, 49.4, 43.2, 37.1, 29.0, 26.9, 18.9; MS (ESI, m/z) calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 288.18, found 288.15.

[298]

[299] ***N*-Methyl-4-(((2*R*,4*R*)-2-methylpiperidin-4-yl)amino)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide hydrochloride (55b).**

[300] 일반적인 절차 A에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율:61.5%; ^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 8.11 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.39-4.25 (m, 1H), 3.65-3.48 (m, 2H), 3.27 (td, $J = 13.3, 2.6$ Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.48-2.32 (m, 2H), 1.78 (qd, $J = 14.0, 4.2$ Hz, 1H), 1.64 (q, $J = 12.1$ Hz, 1H), 1.41 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Deuterium Oxide) δ 169.0, 150.6, 139.7, 135.5, 123.7, 106.0, 105.3, 103.4, 51.7, 48.6, 42.6, 36.7, 28.5, 26.2, 18.3; MS (ESI, m/z) calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 288.18, found 288.15.

[301]

[302] **4-(((2*S*,4*S*)-1-(4-chlorobenzyl)-2-methylpiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (56a).**

[303] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율:28.5%; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.31-7.23 (m, 4H), 7.02 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.07 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.92 (dq, $J = 11.4, 7.7, 5.6$ Hz, 1H), 3.12 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.96 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 2.90-2.77 (m, 1H), 2.42 (ddd, $J = 10.7, 6.0, 2.2$ Hz, 1H), 2.15 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 2H), 1.63-1.44 (m, 2H), 1.22 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.7, 150.1, 149.7, 143.0, 138.0, 132.6, 130.3, 128.5, 121.3, 105.3, 103.7, 102.9, 57.0, 56.1, 51.7, 51.4, 42.4, 33.6, 26.7, 21.3; HRMS (ESI, m/z)

calculated for C₂₂H₂₇ClN₅O [M+H]⁺ 412.1899, found 412.1902; enantiomeric purity: 99.9% ee.

[304]

[305] **4-(((2R,4R)-1-(4-chlorobenzyl)-2-methylpiperidin-4-yl)amino)-N-methyl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (56b).**

[306] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율:25.9%; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.50 (s, 1H), 9.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.33-7.24 (m, 4H), 7.05 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.17-6.00 (m, 1H), 3.94 (dp, *J* = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 382.4, 13.6 Hz, 2H), 2.97 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.90-2.78 (m, 1H), 2.43 (ddd, *J* = 11.0, 6.1, 2.5 Hz, 2H), 2.20-2.13 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.63-1.45 (m, 2H), 1.23 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.9, 150.6, 150.0, 143.8, 138.1, 132.6, 130.3, 128.5, 121.1, 105.2, 103.0, 57.0, 56.1, 51.7, 51.4, 42.5, 33.6, 26.7, 21.4; HRMS (ESI, *m/z*) calculated for C₂₂H₂₇ClN₅O [M+H]⁺ 412.1899, found 412.1904; enantiomeric purity: 99.6% ee.

[307]

[308] **4-(((2S,4S)-1-(4-trifluoromethyl)-2-methylpiperidin-4-yl)amino)-N-methyl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (57a).**

[309] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율:51%; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.16 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.94 (ddd, *J* = 11.4, 7.6, 3.9 Hz, 1H), 3.19 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.97 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.90-2.76 (m, 1H), 2.46 (ddd, *J* = 10.9, 6.1, 2.4 Hz, 1H), 2.23-2.04 (m, 3H), 1.66-1.45 (m, 2H), 1.22 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.74, 150.09, 149.85, 144.09, 143.21, 129.25 (q, *J*_{C-F} = 32.2 Hz), 129.02, 125.29 (q, *J*_{C-F} = 3.7 Hz), 124.44 (q, *J*_{C-F} = 271.9 Hz), 121.24, 105.29, 103.72, 102.90, 57.32, 56.26, 51.96, 51.35, 42.48, 33.62, 26.74, 21.38; HRMS (ESI, *m/z*) calculated for C₂₃H₂₇F₃N₅O [M+H]⁺ 446.2162, found 446.2166; enantiomeric purity: 99.9% ee.

[310]

[311] **4-(((2R,4R)-1-(4-trifluoromethyl)-2-methylpiperidin-4-yl)amino)-N-methyl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (57b).**

[312] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율:34%; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.16 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.94 (ddd, *J* = 11.4, 7.6, 3.9 Hz, 1H), 3.19 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.97 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.90-2.76 (m, 1H), 2.46 (ddd, *J* = 10.9, 6.1, 2.4 Hz, 1H), 2.23-2.04 (m, 3H), 1.66-1.45 (m, 2H), 1.22 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.75, 150.09, 149.84, 144.08, 143.21, 129.24 (q, *J*_{C-F} = 32.2

Hz), 129.02, 125.29 (q, $J_{C-F} = 3.7$ Hz), 124.43 (q, $J_{C-F} = 271.9$ Hz), 121.28, 105.29, 103.69, 102.86, 57.18, 56.12, 51.82, 51.21, 42.34, 33.48, 26.60, 21.25; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{23}H_{27}F_3N_5O$ $[M+H]^+$ 446.2162, found 446.2165; enantiomeric purity: absolute stereochemistry shown.

[313]

[314] **4-(((2S,4S)-1-((6-Cyanopyridin-3-yl)methyl)-2-methylpiperidin-4-yl)amino)-N-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxamide (58a).**

[315] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율:76%; 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.86 (s, 1H), 9.12 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.71-8.56 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.0, 1.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 6.23-6.10 (m, 1H), 4.16 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.04-3.90 (m, 1H), 3.25 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 2.98 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.54-2.44 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 2H), 2.12 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 1.65-1.53 (m, 1H), 1.53-1.46 (m, 1H), 1.20 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.75, 151.32, 150.44, 149.80, 143.54, 139.99, 136.89, 132.31, 128.21, 121.17, 117.39, 105.14, 103.58, 102.60, 56.25, 54.69, 52.13, 51.00, 42.28, 33.45, 26.62, 21.27; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{22}H_{25}N_7O$ $[M+H]^+$ 404.2193 found 404.2194; enantiomeric purity: 99.5% ee.

[316]

[317] **4-(((2R,4R)-1-((6-Cyanopyridin-3-yl)methyl)-2-methylpiperidin-4-yl)amino)-N-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxamide (58b).**

[318] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율:39%; 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.17 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 3.99 (dtd, $J = 11.5, 7.6, 4.0$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 2.98 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.80 (dt, $J = 11.8, 3.3$ Hz, 1H), 2.51 (ddd, $J = 10.9, 6.2, 2.5$ Hz, 1H), 2.27-2.17 (m, 2H), 2.15-1.98 (m, 1H), 1.66-1.55 (m, 1H), 1.55-1.44 (m, 1H), 1.21 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.73, 151.32, 150.32, 149.82, 143.48, 139.99, 136.90, 132.30, 128.21, 121.20, 117.39, 105.15, 103.58, 102.60, 56.25, 54.69, 52.12, 51.00, 42.27, 33.44, 26.62, 21.27; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{22}H_{25}N_7O$ $[M+H]^+$ 404.2193 found 404.2196; enantiomeric purity: absolute stereochemistry shown.

[319]

[320] 섬유증 적응증 효과 확인

[321] TGF- β 의 전 섬유증 효과에 대한 최근 연구는, 신호 변환기(signal transducer) 및 전사 활성화자 3 (STAT3)은 섬유성 질환과 관련이 있다는 것을 보여준다.

[322] STAT3 신호 전달은 TGF- β (Transforming Growth Factor- β) 의존적 방식으로 전신 경화증에서 과활성화되며, 이러한 신호의 억제는 실험용 마우스 모델에서

피부 섬유증을 개선할 수도 있을 것이다.

[323] 게다가, JAK1 / STAT3 경로는 간 손상에 대한 비정상적인 반응인 TGF- β - 유도 간 섬유증에도 직접 연관되어 있는 것으로 보고되고 있다.

[324] 이에, JAK1 저해제가 섬유성 질환 치료에 잠재적인 후보가 될 수 있다는 점을 고려하면서, 상기 실시예의 화합물들에서 상기 56a 및 56b의 라세미 혼합물을 대표 화합물(31g)로 선정하여, 그의 간 섬유증 모델에서의 생물학적 효과를 조사하였다.

[325]

[326] 인간 LX-2 세포 증식에 대한 효과

[327] 간 섬유증의 주요 세포 유형은 HSC(Hepatic stellate cell), 간세포 및 대식세포이다. 휴지기 HSC는 만성 손상에 반응하여 근섬유 모세포 유사 세포로 변형되도록 활성화된다.

[328] 이에 이 간 섬유증에 미치는 영향을 확인하기 위해 LX-2 인간 간 정상 세포를 선택하여 증식, 섬유 생성 유전자 발현 및 이동을 통한 HSC 활성화를 조사하였다.

[329] 시험결과, FDA 승인된 간 섬유증 약물인 닌테다닙(Nintedanib)과 본 발명 화합물은 TGF- β 에 의해 유도된 LX-2 세포 증식에 대해 유사한 억제 활성을 나타내었다(도 1a 및 도 1b 참조). 즉, 닌테다닙 및 31g는 LX-2 증식에 대해 시간 의존적으로 저해 효과가 관찰되었고, 동일한 조건에서 닌테다닙과 31g는 용량 의존적으로 LX-2 증식에 대한 저해 효과를 나타내었다.

[330] 또한, 닌테다닙 또는 31g를 TGF- β 와 함께 72 시간 동안 배양했을 경우, LX-2 세포 성장의 억제에 있어서, 토파시티닙(tofacitinib) 또는 필고티닙(filgotinib) 보다 효과적이었다(도 1c 참조).

[331] 나아가, 31g의 잠재적 독성을 결정하기 위해, 인간 정상 세포에서 dsDNA에 결합하는 세포 불투과성 시아닌 이량체 핵산 염색 (YOYO1)을 사용하여 세포 독성 평가를 수행하였는데, 31g는 일반 배지에서 닌테다닙에 비해 LX-2 세포에 대한 독성이 상대적으로 낮았다(도 2a 및 도 2b 참조).

[332] 참고로, YOYO1 이미지는 시간 의존적 방식으로 인큐사이트 이미징 FLR(INncucyte Imaging FLR)에 의해 분석되어었고, IC₅₀값은 상기 이미징 FLR에 의해 계산되어졌다.

[333]

[334] 인간 LX-2 세포에서 TGF- β 유도 섬유증 유전자 발현 및 이동 개선효과

[335] TGF- β 는 간 섬유증에 관여하는 유전자를 조절하는 강력한 전섬유성 사이토카인이므로, 11개의 TGF- β 유도 HSC는 근섬유 아세포로 분화하여 세포 외 기질(ECM) 단백질을 분비하기 때문에, HSC 활성화에서 근 모세포 분화에 대한 31g의 효과를 조사하기 위해, 섬유증 유전자 매개 변수의 변화를 측정하였다.

[336] 도 3a에서 볼 수 있듯이 TGF- β 유도 HSC는 α - 평활근 액틴 (α -SMA), 콜라겐 1형 $\alpha 1$ (Col1A1) 및 메탈로프로테이나아제1(TIMPI)의 조직 저해제를

생성했으며, 500 nM 농도에서 31g로 처리하였을 때 HSC에서 α -SMA, Col1A1 및 TIMP1의 생산을 감소시켰다.

[337] 특히, Harmony 소프트웨어 3.1에 의한 면역 형광 염색 및 강도 분석 결과, LX-2 세포에서 31g (250 nM) 처리시 α -SMA가 감소하는 것으로 나타났다(도 3b 참조).

[338] 또한, 간 섬유증에서 HSC는 섬유 생성 중에 조직 손상 부위로 이동하고 간 경적을 촉진하는 수축성 근섬유 아세포로 분화되는데, 상처-치유 에세이(wound-healing assays)에서 HSC 이동을 조사한 결과, 31g의 250 nM 농도에서 인간 HSC의 TGF- β - 유도 이동을 유의하게 억제하는 것으로 나타났다(도 3c 참조). 나아가, 증식 효과를 배제하기 위해 융합 및 혈청 결핍 상태에서 상처 치유를 관찰하였고, 이동 억제 효과가 있는 농도 (0.25 μ M, 0.5 μ M, 1 μ M)에서 증식 중에도 차이가 없었다.

[339] 아울러, 31g으로 HSC 이동의 저해하는 것은, 각 약물 (500 nM)이 TGF- β (10 ng / mL)와 함께 배양되었을 때, 토피시티닙 또는 필고티닙보다 더 효과적이었다(도 1c).

[340] 이러한 결과는 HSC 활성화를 예방하는 치료 화합물로서 31g의 잠재력을 입증하는 것이었다.

[341]

[342] TGF- β 에 의해 인간 LX-2 세포에서 유도된 JAK1 / STAT3 경로 감소효과

[343] Immunoblot 세포 기반 면역 분석은 31g이 용량 의존 방식으로 HSC에서 JAK1 / STAT3 신호를 억제하는 것으로 나타났다. 그러나 닌테다닙은 JAK / STAT 경로에 영향을 미치지 않았다 (도 4). 동일한 실험에서 잘 알려진 JAK1-선택적 저해제인 필고티닙은 또한 pSTAT3 및 pSTAT5를 감소시켰으나 31g보다 덜 효과적이었다.

[344] 이러한 결과는 닌테다닙과 31g 모두 간 섬유증 (섬유화 매개 변수 및 이동의 유전자 발현 감소)을 개선하지만 다른 경로를 통해 기능한다는 것을 나타낸다.

[345] 따라서, 31g은 독성이 낮은 다른 경로와의 결합으로 인해 간 섬유증 단독 또는 시너지 효과가 있는 병용제로서의 물질이 될 수 있다.

[346]

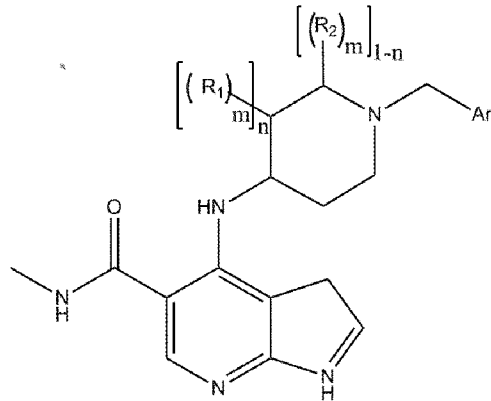
[347] * 사사(acknowledgement)

[348] 본 발명은 (주)한국파마와 한국연구재단(과제번호: 2019M3E5D4065251; 2018R1A5A2025286)의 연구과제 결과물임.

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

[화학식 I]



상기 식에서,

R_1 은 C_1 - C_3 알킬, 또는 할로젠이고;

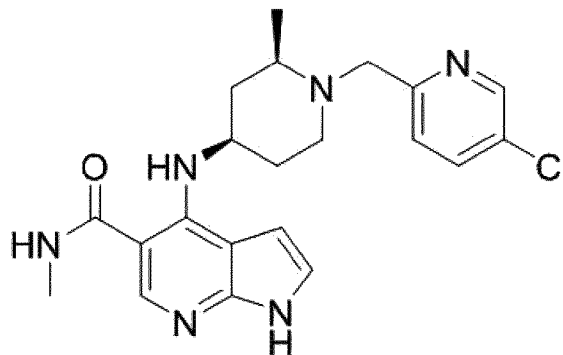
R_2 는 C_1 - C_3 알킬이고;

Ar은 페닐 또는 헤테로 아릴이고, 상기 헤테로 아릴은 피리딘 또는 피리미딘이며, 여기서 상기 페닐 및 헤테로아릴은 치환되지 않거나, C_1 - C_3 알킬, C_1 - C_3 알콕시, 할로젠, 시안, 및 $-CF_3$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

$m=1$, 또는 2; $n=0$, 또는 1이다.

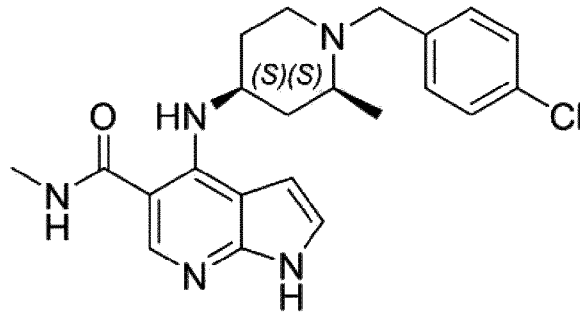
[청구항 2] 청구항 1에 있어서, 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

[화학식 II]



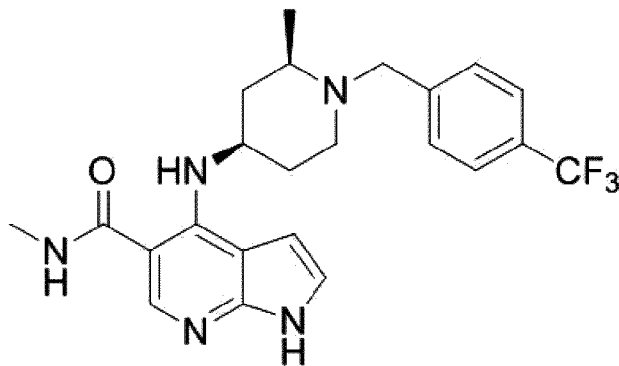
[청구항 3] 청구항 1에 있어서, 하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

[화학식 III]



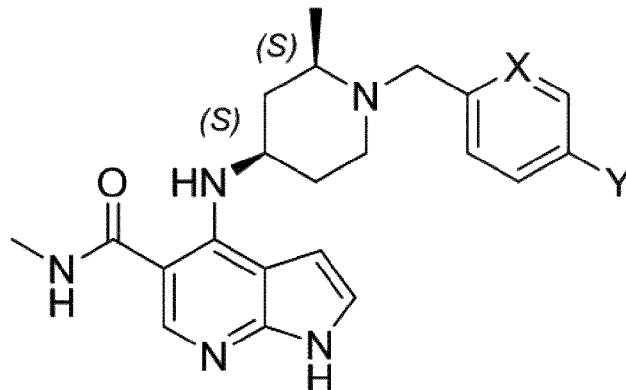
[청구항 4] 청구항 1에 있어서, 하기 화학식 IV의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

[화학식 IV]



[청구항 5] 청구항 1에 있어서, 하기 화학식 V의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

[화학식 V]



여기서, X는 CH 또는 질소이고; Y는 C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 알콕시, 할로젠, 시안, 또는 -CF₃이다.

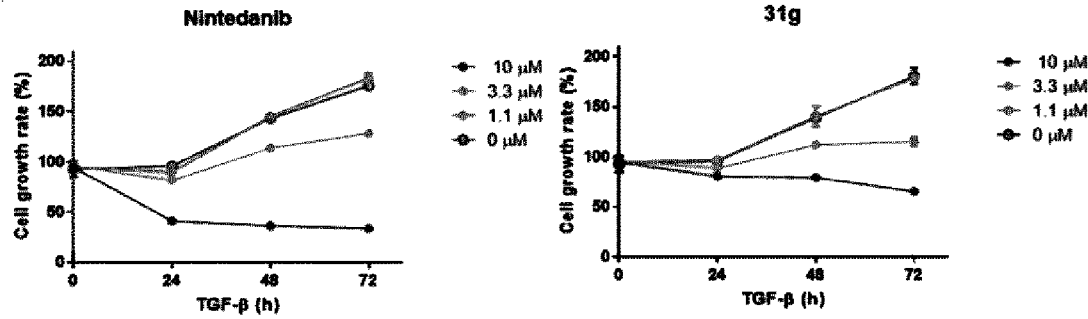
[청구항 6] 청구항 1 내지 5의 어느 한 한 항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 자가면역 질병, 또는 암을 치료 또는 예방에 사용하기 위한 의약 조성물.

[청구항 7] 청구항 6에 있어서, 상기 자가면역 질병이, 아토피 피부염, 건선, 피부 발진, 접촉성 피부염, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 연소성 관절염, I형 당뇨병, 루푸스, 염증성 장 질병, 크론병,

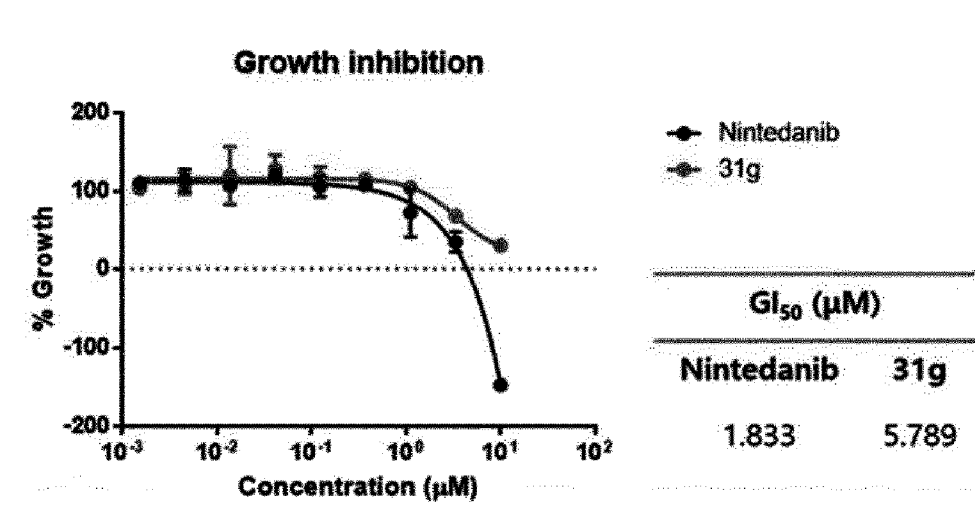
중증근무력증, 면역글로불린 신증, 심근염 또는 자가면역 갑상선 질환인 의약 조성물.

- [청구항 8] 청구항 6에 있어서, 상기 암이, 췌장암, 전립선암, 폐암, 두경부암, 유방암, 결장암, 난소암, 위암, 간암, 캐슬만병, 다발성 골수종, 림프종, 흑색종, 신경모세포종, 교모세포종, 전신 비만세포종, 또는 백혈병인 의약 조성물.
- [청구항 9] 청구항 1 내지 5의 어느 한 한 항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 간 섬유화를 치료 또는 예방에 사용하기 위한 의약 조성물.

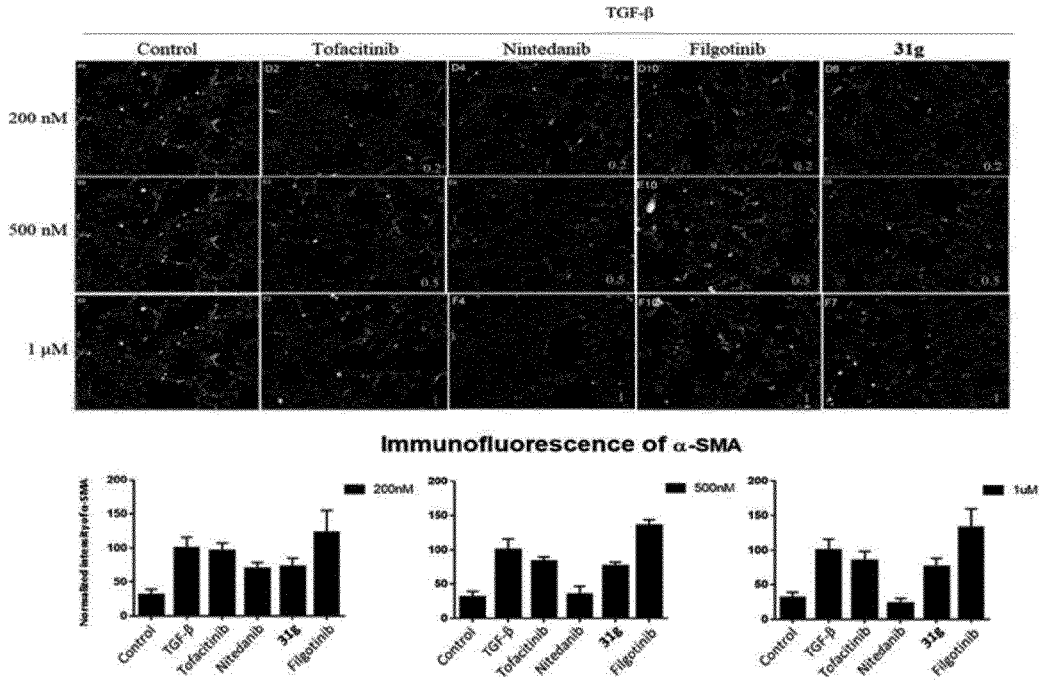
[도1a]



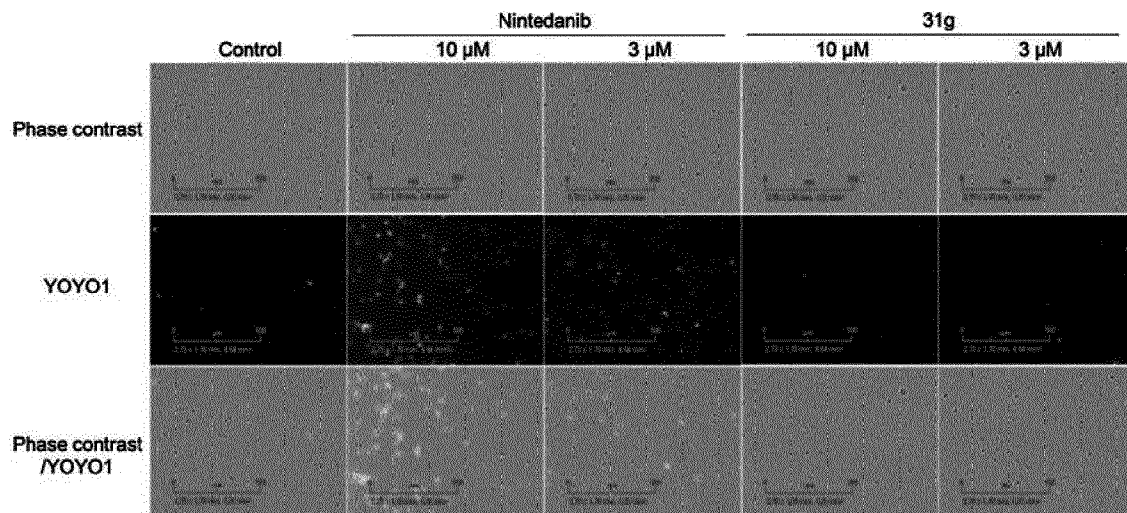
[도1b]



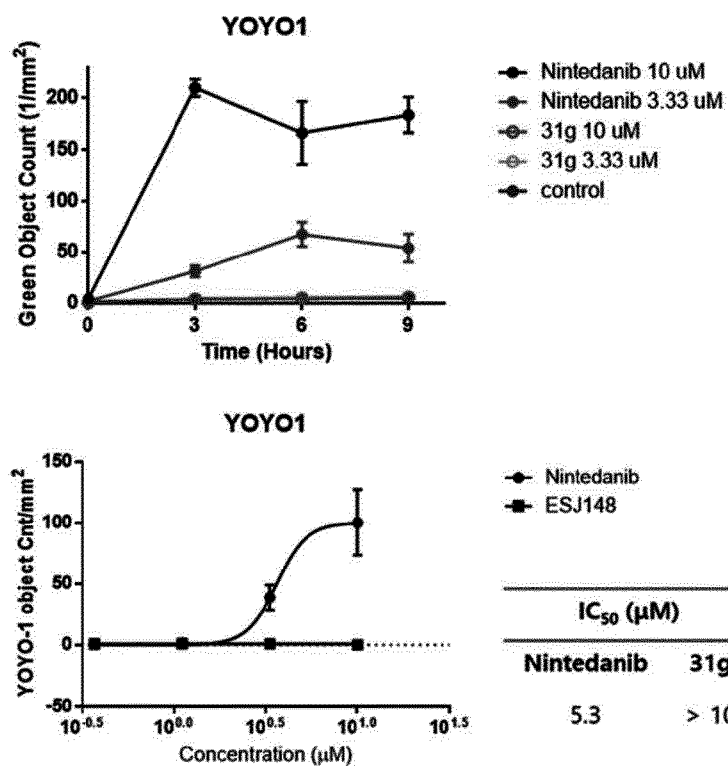
[도1c]



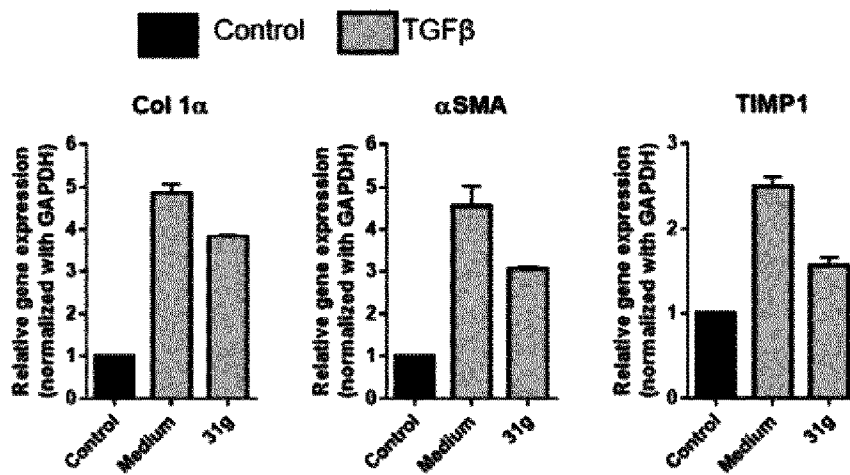
[도2a]



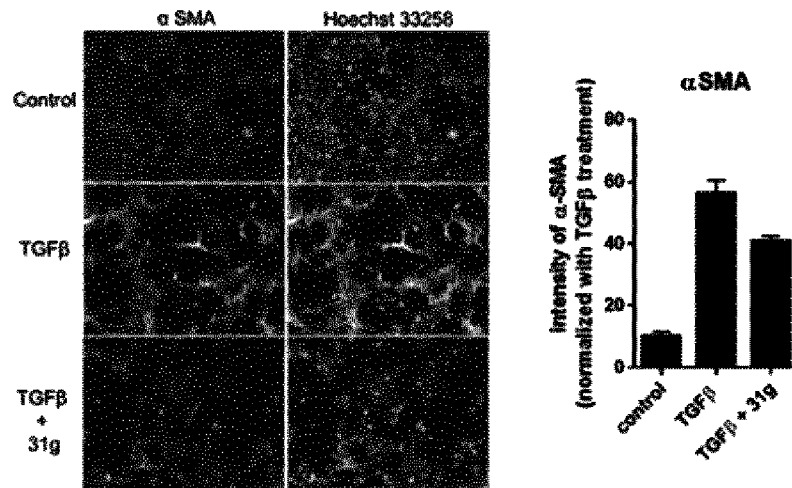
[도2b]



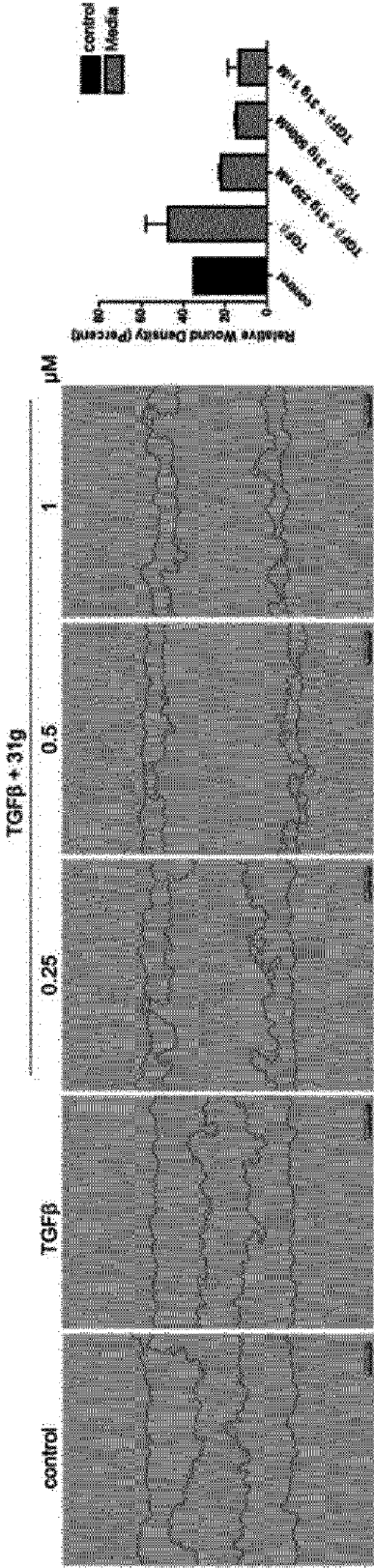
[도3a]



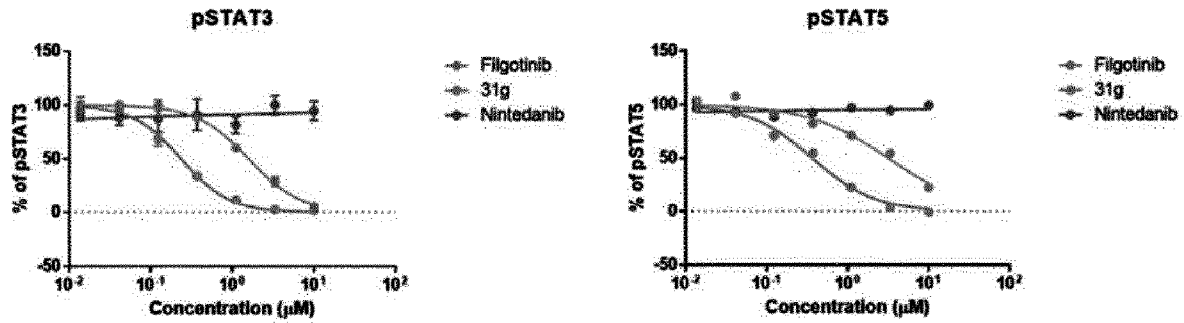
[도3b]



[도3c]



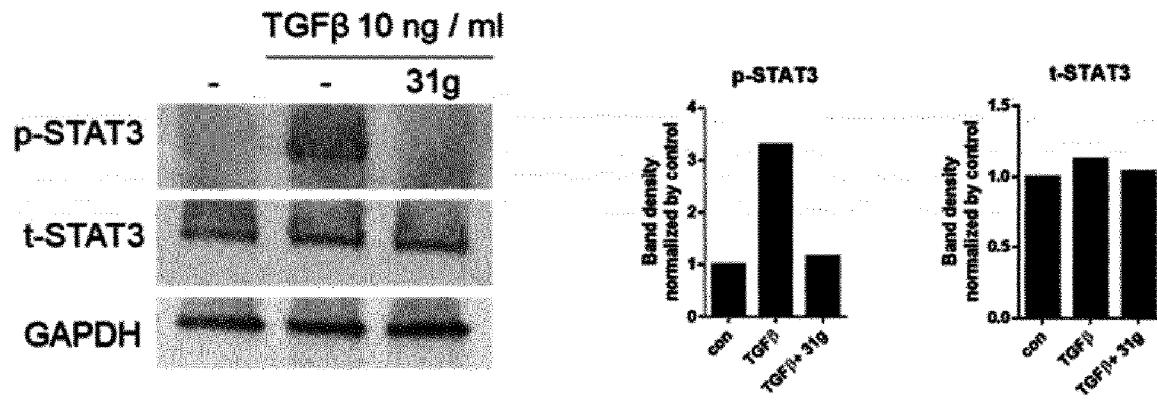
[도4]



Potency and selectivity of 31g in cellular assays

JAKs Involved	Cell Type	Trigger	Readout	IC ₅₀ (nM)	% inhibition of STATs (1 μM)
JAK2	TF1	IL3	pSTAT5	760	58%
JAK1	TF1	IL6	pSTAT3	230	90%

[도5]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2021/017797

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/4545(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 1/16(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 471/04(2006.01); A61K 31/437(2006.01); A61K 31/4545(2006.01); C07D 451/04(2006.01); C07D 471/14(2006.01) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models: IPC as above Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS (KIPO internal), STN (Registry, Caplus) & keywords: 암 (cancer), 자가면역 질병 (autoimmune disease), 간 섬유화 (hepatic fibrosis), 피롤로피리딘 (pyrrolopyridine)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2019-0062081 A (KOREA PHARMA CO., LTD.) 05 June 2019 (2019-06-05) See abstract; claims 1-8; and paragraphs [0003], [0034], [0174] and [0189].	1-8
Y		9
Y	XU, S. et al. TGF- β /Smad and JAK/STAT pathways are involved in the anti-fibrotic effects of propylene glycol alginate sodium sulphate on hepatic fibrosis. Journal of Cellular and Molecular Medicine. 31 March 2020, vol. 24, no. 9, pp. 5224-5237. See abstract.	9
A	KR 10-2008-0081194 A (ASTELLAS PHARMA INC.) 08 September 2008 (2008-09-08) See entire document.	1-9
A	KR 10-2009-0106604 A (ASTELLAS PHARMA INC.) 09 October 2009 (2009-10-09) See entire document.	1-9
PX	WO 2020-242204 A1 (KOREA PHARMA CO., LTD.) 03 December 2020 (2020-12-03) See entire document.	1-8
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 04 March 2022		Date of mailing of the international search report 04 March 2022
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208 Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2021/017797**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	PARK, E. et al. Discovery and biological evaluation of N-methylpyrrolo [2, 3-b] pyridine-5-carboxamide derivatives as JAK1-selective inhibitors. Journal of Medicinal Chemistry. 11 January 2021, vol. 64, pp. 958-979. See abstract; page 958, left column; formulas 1-5; and table 1.	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2021/017797

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
KR	10-2019-0062081	A	05 June 2019	KR	10-2034538	B1	21 October 2019
				WO	2019-107943	A1	06 June 2019
KR	10-2008-0081194	A	08 September 2008	AR	058776	A1	20 February 2008
				AU	2006-334044	A1	12 July 2007
				AU	2006-334044	B2	02 February 2012
				BR	PI0621873	A2	20 December 2011
				BR	PI0621873	B1	17 November 2020
				BR	PI0621873	B8	25 May 2021
				CA	2615291	A1	18 January 2007
				CA	2635850	A1	12 July 2007
				CA	2635850	C	08 July 2014
				CN	101223168	A	16 July 2008
				CN	101351466	A	21 January 2009
				CN	101351466	B	10 August 2011
				CN	102127078	A	20 July 2011
				CY	1116393	T1	08 February 2017
				DK	1966200	T3	05 January 2015
				EP	1910358	A2	16 April 2008
				EP	1966200	A1	10 September 2008
				EP	1966200	B1	29 October 2014
				EP	2251341	A1	17 November 2010
				ES	2526202	T3	08 January 2015
				HK	1123303	A1	12 June 2009
				IL	192298	A	01 August 2011
				JO	2996	B1	05 September 2016
				JP	2009-501130	A	15 January 2009
				JP	2009-522206	A	11 June 2009
				JP	5071374	B2	14 November 2012
				JP	5169829	B2	27 March 2013
				KR	10-2008-0026654	A	25 March 2008
				MX	2008000621	A	26 March 2008
				MX	2008008533	A	11 September 2008
				MY	148986	A	28 June 2013
				NO	20083308	L	29 September 2008
				NO	341555	B1	04 December 2017
				NZ	569162	A	30 September 2010
				PL	1966200	T3	30 April 2015
				PT	1966200	E	04 February 2015
				RU	2008130884	A	10 February 2010
				RU	2434013	C2	20 November 2011
				SI	1966200	T1	27 February 2015
				TW	200745108	A	16 December 2007
				TW	I389687	B	21 March 2013
				UA	94437	C2	10 May 2011
				US	2009-0264399	A1	22 October 2009
				US	2009-0270376	A1	29 October 2009
				US	2011-0039822	A1	17 February 2011
				US	2015-0286922	A1	08 October 2015
				US	7879844	B2	01 February 2011
				US	8163767	B2	24 April 2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2021/017797

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
KR 10-2009-0106604 A	10-2009-0106604	A	09 October 2009	WO	2007-007919	A2	18 January 2007
				WO	2007-007919	A3	16 August 2007
				WO	2007-077949	A1	12 July 2007
				ZA	200805605	B	24 February 2010
				AR	064879	A1	29 April 2009
				CA	2675288	A1	17 July 2008
				CN	101578285	A	11 November 2009
				EP	2123651	A1	25 November 2009
				JP	5287253	B2	11 September 2013
				MX	2009007426	A	17 July 2009
				TW	200900061	A	01 January 2009
				US	2010-0105661	A1	29 April 2010
				WO	2008-084861	A1	17 July 2008
WO 2020-242204 A1	2020-242204	A1	03 December 2020	KR 10-2020-0136191		A	07 December 2020
				KR 10-2286372		B1	05 August 2021

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/4545(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 1/16(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) C07D 471/04(2006.01); A61K 31/437(2006.01); A61K 31/4545(2006.01); C07D 451/04(2006.01); C07D 471/14(2006.01) 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부검색 시스템), STN (Registry, Caplus) & 키워드: 암 (cancer), 자가면역 질병 (autoimmune disease), 간 섬유화 (hetatic fibrosis), 피롤로피리딘 (pyrrolopyridine)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-2019-0062081 A (주식회사한국파마) 2019.06.05 요약; 청구항 1-8; 단락 [0003], [0034], [0174], [0189]	1-8
Y		9
Y	XU, S. 등, "TGF-β/Smad and JAK/STAT pathways are involved in the anti-fibrotic effects of propylene glycol alginate sodium sulphate on hepatic fibrosis", Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2020.03.31, 24권, 9호, 페이지 5224-5237 초록	9
A	KR 10-2008-0081194 A (아스텔라스제이아쿠 가부시키가이샤) 2008.09.08 전문	1-9
A	KR 10-2009-0106604 A (아스텔라스제이아쿠 가부시키가이샤) 2009.10.09 전문	1-9
PX	WO 2020-242204 A1 (KOREA PHARMA CO., LTD.) 2020.12.03 전문	1-8
☒ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 "D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 "T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2022년03월04일(04.03.2022)		국제조사보고서 발송일 2022년03월04일(04.03.2022)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 허주형 전화번호 +82-42-481-5373

C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
PX	PARK, E. 등, "Discovery and biological evaluation of N-methylpyrrolo [2, 3-b] pyridine-5-carboxamide derivatives as JAK1-selective inhibitors", Journal of Medicinal Chemistry, 2021.01.11, 64권, 페이지 958-979 초록; 페이지 958, 좌컬럼; 도식 1-5; 표 1	1-9

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2019-0062081 A	2019/06/05	KR 10-2034538 B1	2019/10/21
		WO 2019-107943 A1	2019/06/06
KR 10-2008-0081194 A	2008/09/08	AR 058776 A1	2008/02/20
		AU 2006-334044 A1	2007/07/12
		AU 2006-334044 B2	2012/02/02
		BR PI0621873 A2	2011/12/20
		BR PI0621873 B1	2020/11/17
		BR PI0621873 B8	2021/05/25
		CA 2615291 A1	2007/01/18
		CA 2635850 A1	2007/07/12
		CA 2635850 C	2014/07/08
		CN 101223168 A	2008/07/16
		CN 101351466 A	2009/01/21
		CN 101351466 B	2011/08/10
		CN 102127078 A	2011/07/20
		CY 1116393 T1	2017/02/08
		DK 1966200 T3	2015/01/05
		EP 1910358 A2	2008/04/16
		EP 1966200 A1	2008/09/10
		EP 1966200 B1	2014/10/29
		EP 2251341 A1	2010/11/17
		ES 2526202 T3	2015/01/08
		HK 1123303 A1	2009/06/12
		IL 192298 A	2011/08/01
		JO 2996 B1	2016/09/05
		JP 2009-501130 A	2009/01/15
		JP 2009-522206 A	2009/06/11
		JP 5071374 B2	2012/11/14
		JP 5169829 B2	2013/03/27
		KR 10-2008-0026654 A	2008/03/25
		MX 2008000621 A	2008/03/26
		MX 2008008533 A	2008/09/11
		MY 148986 A	2013/06/28
		NO 20083308 L	2008/09/29
		NO 341555 B1	2017/12/04
		NZ 569162 A	2010/09/30
		PL 1966200 T3	2015/04/30
		PT 1966200 E	2015/02/04
		RU 2008130884 A	2010/02/10
		RU 2434013 C2	2011/11/20
		SI 1966200 T1	2015/02/27
		TW 200745108 A	2007/12/16
		TW I389687 B	2013/03/21
		UA 94437 C2	2011/05/10
		US 2009-0264399 A1	2009/10/22
		US 2009-0270376 A1	2009/10/29
		US 2011-0039822 A1	2011/02/17
		US 2015-0286922 A1	2015/10/08
		US 7879844 B2	2011/02/01
		US 8163767 B2	2012/04/24

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		WO 2007-007919 A2	2007/01/18
		WO 2007-007919 A3	2007/08/16
		WO 2007-077949 A1	2007/07/12
		ZA 200805605 B	2010/02/24
KR 10-2009-0106604 A	2009/10/09	AR 064879 A1	2009/04/29
		CA 2675288 A1	2008/07/17
		CN 101578285 A	2009/11/11
		EP 2123651 A1	2009/11/25
		JP 5287253 B2	2013/09/11
		MX 2009007426 A	2009/07/17
		TW 200900061 A	2009/01/01
		US 2010-0105661 A1	2010/04/29
		WO 2008-084861 A1	2008/07/17
WO 2020-242204 A1	2020/12/03	KR 10-2020-0136191 A	2020/12/07
		KR 10-2286372 B1	2021/08/05