(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0083553
(43) 공개일자 2020년07월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) *A61P 17/04* (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01) *A61P 17/14* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2013.01)
A61K 31/437 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7015703
(22) 출원일자(국제) 2018년11월02일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년06월01일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/059071
(87) 국제공개번호 WO 2019/090158
국제공개일자 2019년05월09일
(30) 우선권주장
62/581,428 2017년11월03일 미국(US)
62/670,448 2018년05월11일 미국(US)

(71) 출원인
어클라리스 쎄라퓨틱스, 인코포레이티드
미국 펜실베니아주 19087 웨인 스위트 200 640 리로드
(72) 발명자
앤더슨 데이비드 랜돌프
미국 코네티컷주 06420 살렘 폰 런 32
호커맨 수잔 랜디스
미국 미주리주 63122 커크우드 펄 애비뉴 636
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 42 항

(54) 발명의 명칭 **치환된 피롤로피리미딘 JAK 억제제 및 이의 제조 및 사용 방법**

(57) 요 약

본 발명은 신규한 피롤로피리딘 화합물 및 조성물, 및 질환 치료를 위한 약제로서의 이들의 용도에 관한 것이다. 또한, 인간 또는 동물 대상체에서 JAK1 및 JAK3 키나제 활성의 억제 방법은 가려움증, 탈모증, 남성형 탈모증, 원형 탈모증, 백반증 및 건선과 같은 질환 치료를 위해서도 제공된다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/4545 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 17/00 (2018.01)
A61P 17/04 (2018.01)
A61P 17/06 (2018.01)
A61P 17/14 (2018.01)
(72) 발명자
블린 제임스 로버트
미국 미주리주 63368-4086 오팔론 롤링 썬더 드라이브 693
제이콥슨 에릭 존
미국 미주리주 63005 체스터필드 레이스 바크 코트 1503

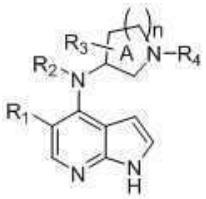
명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물:

[화학식 I]



상기 식에서,

R_1은 $-CO_2R_5$, $-C_1$-C_5알킬-CO_2R_5, $-C_3$-C_6-사이클로알킬-CO_2R_5, $-NHCO_2R_5$, $-N(C_1$-C_5 알킬)-CO_2R_5, $-O-CO_2R_5$, 또는 $-C_1$-C_5알킬-$O-CO_2R_5$로부터 선택되고;

R_2 는 H, $-C_1$-C_4알킬, $-C_3$-C_6사이클로알킬, 또는 $-C_1$-C_2알킬-C_3-C_6사이클로알킬로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 $-O-C_1$-C_5알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기로 임의 치환되고;

n은 0, 1 또는 2이며;

고리 A는 하나 이상의 탄소에서 1개, 2개 또는 3개의 R_3 치환기로 치환되고, 여기서 각 R_3 기는 H, 할로겐, $-C_1$-C_4알킬, $-C_3$-C_6사이클로알킬, -OH, 또는 $-O-C_1$-C_5알킬로부터 독립적으로 선택되며, 이 경우 각 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, $-C_1$-C_5알킬알콕시, 또는 $-O-C_1$-C_5알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되고;

상기 고리 A의 동일하거나 상이한 탄소 원자 상의 2개의 R_3 기는 임의로 결합하여 고리 A와 함께 스피로사이클릭 또는 바이사이클릭 고리계를 형성할 수 있으며;

R_4는 $-C(O)-R_6$, $-CH_2R_6$, $-C(O)-CH=CH_2$, $-C(O)-C(CH_2OCH_3)=CH_2$, $-C(O)-CH=CHCH_3$, $-C(O)-CH=CHCH_2NR_7R_8$, $-C(O)-C_1$-C_5 알킬, 또는 $-C(O)-C_3$-C_6사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 -OH, 할로겐, 알킨, 또는 -CN로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

R_5는 $-C_1$-C_5알킬, 또는 $-C_3$-C_6사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 $-O-C_1$-C_5알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

R_6은 $-C_1$-C_5알킬, $-C_3$-C_6사이클로알킬, $-C_1$-C_5알킬-C_3-C_6사이클로알킬, $-NR_7R_8$, -O-아릴, -O-헤테로아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 기는 할로겐, -CN, 알킨, -OH, 트리플루오로메틸, $-O-C_1$-C_5알킬, 또는 $-O-C_3$-C_6사이클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

R_7과 R_8은 H, $-C_1$-C_5 알킬, $-C_1$-C_5 알콕시, 또는 $-C_3$-C_5 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 -CN으로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

R_7과 R_8은 임의로 결합해 고리를 형성하여 피페리딘, 피롤리딘과 같은 헤테로사이클을 형성하거나, 또는 다른 헤테로원자와 함께 모르폴린과 같은 고리를 형성할 수 있다.

청구항 2

제1항에 있어서, R_1이 $-CO_2R_5$인 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 3

제1항에 있어서, R_1이 $-C_1-C_5$-알킬-CO_2R_5인 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 4

제1항에 있어서, R_1이 $-C_3-C_6$-사이클로알킬-CO_2R_5인 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 5

제1항에 있어서, R_1이 $-NHCO_2R_5$인 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 6

제1항에 있어서, R_1이 $-N(C_1-C_5$ 알킬$)-CO_2R_5$인 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 7

제1항에 있어서, R_1이 $-O-CO_2R_5$인 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 8

제1항에 있어서, R_1이 $-C_1-C_5$알킬-$O-CO_2R_5$인 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 9

하기 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물:

[화학식 II]

상기 식에서,

R_{10}은 $-CO_2R_{50}$, $-C_1-C_5$-알킬-CO_2R_{50}, $-C_3-C_6$-사이클로알킬-CO_2R_{50}, $-NHCO_2R_{50}$, $-N(C_1-C_5$ 알킬$)-CO_2R_{50}$, $-O-CO_2R_{50}$, 또는 $-C_1-C_5$알킬$-O-CO_2R_{50}$로부터 선택되고;

R_{20}은 H, $-C_1-C_4$알킬, $-C_3-C_6$사이클로알킬, 또는 $-C_1-C_2$알킬$-C_3-C_6$사이클로알킬로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 $-O-C_1-C_5$알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기로 임의 치환되고;

n은 0 또는 1이며;

고리 I는 하나 이상의 탄소에서 1개, 2개 또는 3개의 R_{30} 치환기로 치환되고, 이 경우 각 R_{30} 기는 H, 할로겐, $-C_1-C_4$알킬, $-C_3-C_6$사이클로알킬, -OH, $-O-C_1-C_5$알킬, $-NR_{70}C(O)-CH=CH_2$, $-NR_{70}C(O)-C(CH_2OCH_3)=CH_2$, $-NR_{70}C(O)-CH=CHCH_3$, 또는 $-NR_{70}C(O)-CH=CHCH_2NR_{80}R_{90}$으로부터 독립적으로 선택되며, 이 경우 각 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, $-C_1-C_5$알킬알콕시, 또는 $-O-C_1-C_5$알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되며;

고리 I의 동일한 탄소 원자 상의 2개의 R_{30} 기, 또는 고리 I의 서로 다른 탄소 원자 상의 2개 또는 3개의 R_{30} 기

는 임의로 결합하여 고리 I와 함께 스피로사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 고리계, 예컨대 아다만틸을 형성할 수 있고;

R_{40}은 H, -OH, $-C(O)-R_{60}$, $-OR_{60}$, $-O-C(O)-R_{60}$, $-NR_{70}-C(O)-R_{60}$, $-C_1-C_4$알킬$-C(O)-R_{60}$, $-SO_2-R_{60}$, $-SO_2-NR_{80}R_{90}$, $-C_1-C_4$알킬$-SO_2-R_{60}$, 또는 $-C_1-C_4$알킬$-SO_2NR_{80}R_{90}$으로부터 선택되며;

R_{50}은 $-C_1-C_5$알킬, 또는 $-C_3-C_5$사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 $-O-C_1-C_5$알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

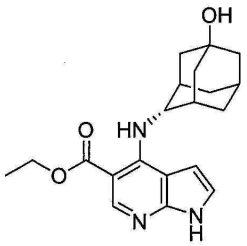
R_{60}은 $-C_1-C_5$알킬, $-C_3-C_6$사이클로알킬 또는 $-C_1-C_5$알킬$-C_3-C_5$사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -CN, 알킨, -OH, 또는 $-O-C_1-C_5$알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

R_{70}은 H, $-C_1-C_5$알킬 또는 $-C_3-C_5$사이클로알킬로부터 선택되고;

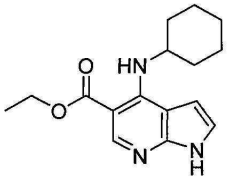
R_{80}과 R_{90}은 H, $-C_1-C_5$ 알킬, $-C_1-C_5$ 알콕시, 또는 $-C_3-C_6$ 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 -CN으로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

R_{80}과 R_{90}은 임의로 결합해 고리를 형성하여 피페리딘, 피롤리딘과 같은 헤테로사이클을 형성하거나, 또는 다른 헤테로원자와 함께 모르폴린과 같은 고리를 형성할 수 있고;

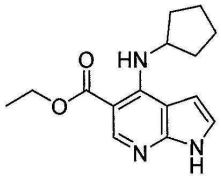
이 경우 화학식 (II)의 화합물은 하기의 화합물이 아니다:



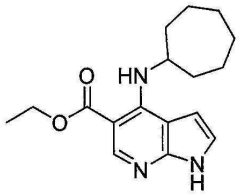
에틸 4-(((1R,2s,3S,5s,7s)-5-하이드록시아다만탄-2-일)아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트



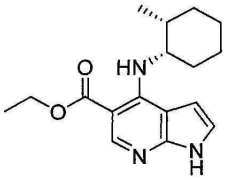
에틸 4-(사이클로헥실아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트



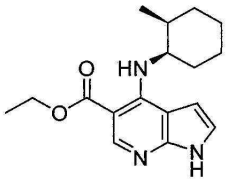
에틸 4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트



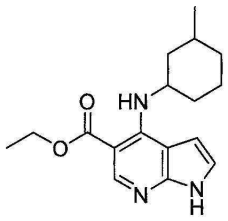
에틸 4-(사이클로헵틸아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트



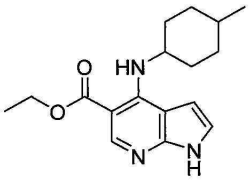
에틸 4-(((1S,2R)-2-메틸사이클로헥실)아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트



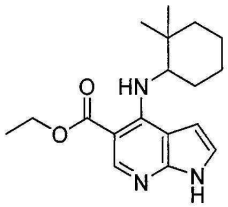
에틸 4-(((1R,2S)-2-메틸사이클로헥실)아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트



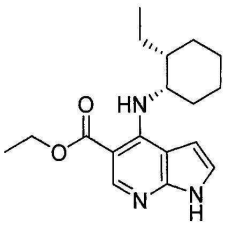
에틸 4-((3-메틸사이클로헥실)아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트



에틸 4-((4-메틸사이클로헥실)아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트



에틸 4-((2,2-디메틸사이클로헥실)아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트 , 또는



에틸 4-(((1S,2R)-2-에틸사이클로헥실)아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트

청구항 10

제9항에 있어서,

R_{10}이 $-CO_2R_{50}$이고,

R_{20}이 H, $-C_1$-C_4알킬, $-C_3$-C_6사이클로알킬, 또는 $-C_1$-C_2알킬-C_3-C_6사이클로알킬로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 $-O-C_1$-C_5알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기로 임의 치환되는 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 11

제9항에 있어서, R_{10}이 $-C_1-C_5$-알킬-CO_2R_{50}인 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 12

제9항에 있어서, R_{10}이 $-C_3-C_6$-사이클로알킬-CO_2R_5인 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 13

제9항에 있어서, R_{10}이 $-NHCO_2R_{50}$인 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 14

제9항에 있어서, R_{10}이 $-N(C_1-C_5$ 알킬)-CO_2R_{50}인 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 15

제9항에 있어서, R_{10}이 $-O-CO_2R_{50}$인 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

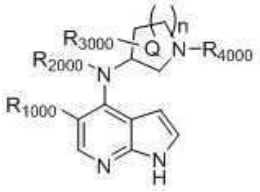
청구항 16

제9항에 있어서, R_{10}이 $-C_1-C_5$알킬-$O-CO_2R_{50}$인 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 17

하기 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물:

[화학식 III]



상기 식에서,

R_{1000}은 $-CO_2R_{5000}$, $-C_1-C_5$-알킬-CO_2R_{5000}, $-C_3-C_6$-사이클로알킬-CO_2R_{5000}, $-NHCO_2R_{5000}$, $-N(C_1-C_5$ 알킬)-CO_2R_{5000}, $-O-CO_2R_{5000}$, 또는 $-C_1-C_5$알킬-$O-CO_2R_{5000}$으로부터 선택되고;

R_{2000}은 H, $-C_1-C_4$알킬, $-C_3-C_6$사이클로알킬, 또는 $-C_1-C_2$알킬-C_3-C_6사이클로알킬로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 $-O-C_1-C_5$알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기로 임의 치환되고;

n은 0, 1 또는 2이며;

고리 Q는 하나 이상의 탄소에서 1개, 2개 또는 3개의 R_3 치환기로 치환되고, 여기서 각 R_{3000} 기는 H, 할로겐, $-C_1-C_4$알킬, $-C_3-C_6$사이클로알킬, -OH, 또는 $-O-C_1-C_5$알킬로부터 독립적으로 선택되며, 이 경우 각 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, $-C_1-C_5$알킬알콕시, 또는 $-O-C_1-C_5$알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되고;

상기 고리 Q의 동일하거나 상이한 탄소 원자 상의 2개의 R_{3000} 기는 임의로 결합하여 고리 Q와 함께 스피로사이클릭 또는 바이사이클릭 고리계를 형성할 수 있으며;

R_{4000}은 $-C(O)-R_{6000}$, $-CH_2R_{6000}$, $-C(O)-CH=CH_2$, $-C(O)-C(CH_2OCH_3)=CH_2$, $-C(O)-CH=CHCH_3$, $-C(O)-CH=CHCH_2NR_7R_8$, $-C(O)-C_1-C_5$알킬, 또는 $-C(O)-C_3-C_6$사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 -OH, 할로겐, 알킨, 또는 -CN로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

R_{5000}은 H, $-C_1-C_5$알킬, 및 $-C_3-C_6$사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, $-C_3-C_5$ 사이클로알킬, 또는 $-O-C_1-C_5$알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

R_{6000}은 $-C_1-C_5$알킬, $-C_3-C_6$사이클로알킬, $-C_1-C_5$알킬-C_3-C_6사이클로알킬, $-NR_{7000}R_{8000}$, -O-아릴, -O-헤테로아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 기는 할로겐, -CN, 알킨, -OH, 트리플루오로메틸, $-O-C_1-C_5$알킬, 또는 $-O-C_3-C_6$사이클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

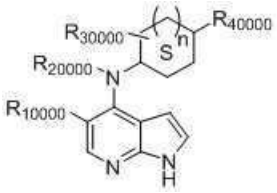
R_{7000}과 R_{8000}은 H, $-C_1-C_5$ 알킬, $-C_1-C_5$ 알콕시, 또는 $-C_3-C_5$ 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬 기는 할로겐, -OH, -CN, 또는 $-C_3-C_5$ 사이클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

R_{7000}과 R_{8000}은 임의로 결합해 고리를 형성하여 피페리딘, 피롤리딘과 같은 헤테로사이클을 형성하거나, 또는 다른 헤테로원자와 함께 모르폴린과 같은 고리를 형성할 수 있다.

청구항 18

하기 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물:

[화학식 IV]



상기 식에서,

R_{10000}은 $-CO_2R_{50000}$, $-C_1-C_5$-알킬-CO_2R_{50000}, $-C_3-C_6$-사이클로알킬-CO_2R_{50000}, $-NHCO_2R_{50000}$, $-N(C_1-C_5$ 알킬$)-CO_2R_{50000}$, $-O-CO_2R_{50000}$, 또는 $-C_1-C_5$알킬-$O-CO_2R_{50000}$으로부터 선택되고;

R_{20000}은 H, $-C_1-C_4$알킬, $-C_3-C_6$사이클로알킬, 또는 $-C_1-C_2$알킬-C_3-C_6사이클로알킬로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 $-O-C_1-C_5$알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기로 임의 치환되고;

n은 0 또는 1이며;

고리 S는 하나 이상의 탄소에서 1개, 2개 또는 3개의 R_{30} 치환기로 치환되고, 이 경우 각 R_{30000} 기는 H, 할로겐, $-C_1-C_4$알킬, $-C_3-C_6$사이클로알킬, -OH, $-O-C_1-C_5$알킬, $-NR_{70000}C(O)-CH=CH_2$, $-NR_{70000}C(O)-C(CH_2OCH_3)=CH_2$, $-NR_{70000}C(O)-CH=CHCH_3$, 또는 $-NR_{70000}C(O)-CH=CHCH_2NR_{80000}R_{90000}$으로부터 독립적으로 선택되며, 이 경우 각 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -CN, -OH, $-C_1-C_5$알킬알콕시, 또는 $-O-C_1-C_5$알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되며;

고리 S의 동일한 탄소 원자 상의 2개의 R_{30000} 기, 또는 고리 S의 서로 다른 탄소 원자 상의 2개 또는 3개의 R_{30} 기는 임의로 결합하여 고리 S와 함께 스피로사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 고리계, 예컨대 아다만틸을 형성할 수 있고;

R_{40000}은 H, -OH, $-C(O)-R_{60000}$, $-OR_{60000}$, $-O-C(O)-R_{60000}$, $-NR_{70000}-C(O)-R_{60000}$, $-C_1-C_4$알킬$-C(O)-R_{60000}$, $-SO_2-R_{60000}$, $-SO_2-NR_{80000}R_{90000}$, $-C_1-C_4$알킬$-SO_2-R_{60000}$, 또는 $-C_1-C_4$알킬$-SO_2NR_{80000}R_{90000}$으로부터 선택되며;

R_{50000}은 H, $-C_1-C_5$알킬, 및 $-C_3-C_6$사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, $-C_3-C_5$ 사이클로알킬, 또는 $-O-C_1-C_5$알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

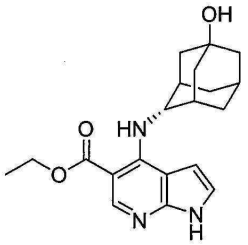
R_{60000}은 $-C_1-C_5$알킬, $-C_3-C_6$사이클로알킬 또는 $-C_1-C_5$알킬$-C_3-C_6$사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -CN, 알킨, -OH, 또는 $-O-C_1-C_5$알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

R_{70000}은 H, $-C_1-C_5$알킬 또는 $-C_3-C_6$사이클로알킬로부터 선택되고;

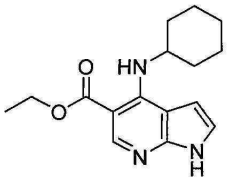
R_{80000}과 R_{90000}은 H, $-C_1-C_5$ 알킬, $-C_1-C_5$ 알콕시, 또는 $-C_3-C_6$ 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 -CN으로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

R_{80000}과 R_{90000}은 임의로 결합해 고리를 형성하여 피페리딘, 피롤리딘과 같은 헤테로사이클을 형성하거나, 또는 다른 헤테로원자와 함께 모르폴린과 같은 고리를 형성할 수 있고;

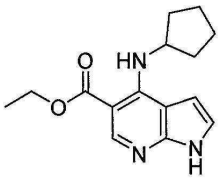
이 경우 화학식 (IV)의 화합물은 하기의 화합물이 아니다:



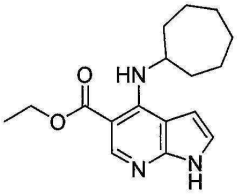
에틸 4-(((1R,2s,3S,5s,7s)-5-하이드록시아다만탄-2-일)아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트



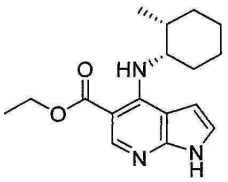
에틸 4-(사이클로헥실아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트



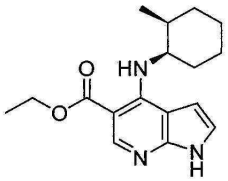
에틸 4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트



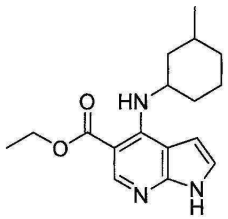
에틸 4-(사이클로헵틸아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트



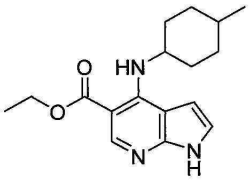
에틸 4-(((1S,2R)-2-메틸사이클로헥실)아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트



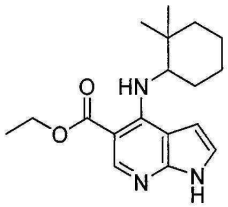
에틸 4-(((1R,2S)-2-메틸사이클로헥실)아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트



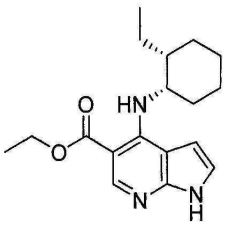
에틸 4-((3-메틸사이클로헥실)아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트



에틸 4-((4-메틸사이클로헥실)아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트



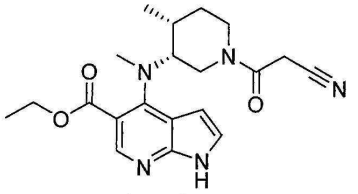
에틸 4-((2,2-디메틸사이클로헥실)아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트 , 또는



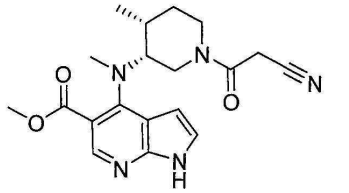
에틸 4-(((1S,2R)-2-에틸사이클로헥실)아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트

청구항 19

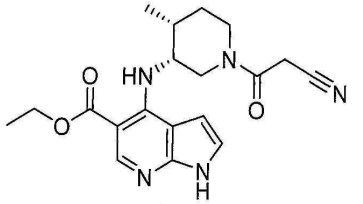
제1항에 있어서, 상기 화합물이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 화합물:



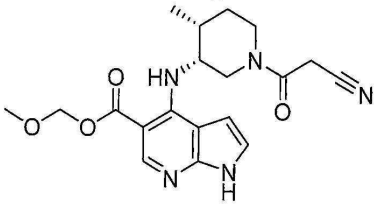
에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



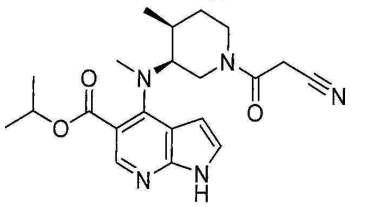
메틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



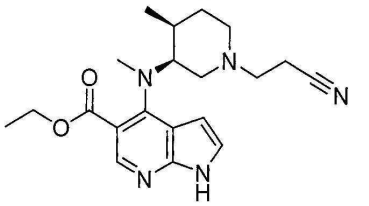
에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



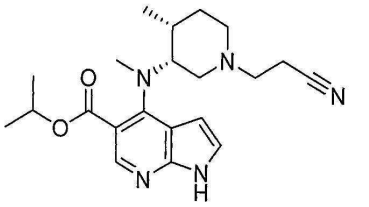
메톡시메틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



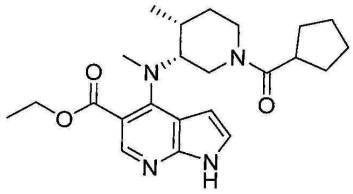
이소프로필 4-(((3*S*,4*S*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



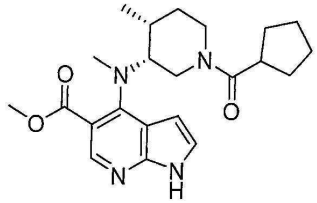
에틸 4-(((3*S*,4*S*)-1-(2-시아노에틸)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



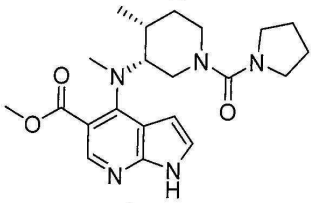
이소프로필 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노에틸)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



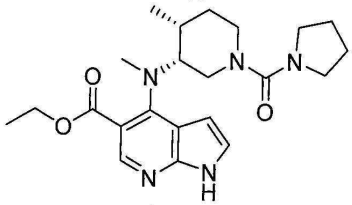
에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(사이클로펜탄카보닐)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



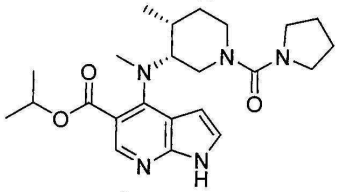
메틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(사이클로펜탄카보닐)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



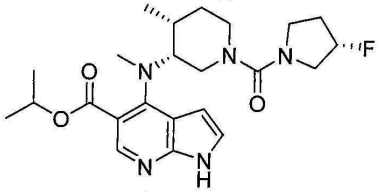
메틸 4-(메틸((3*R*,4*R*)-4-메틸-1-(피롤리딘-1-카보닐)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



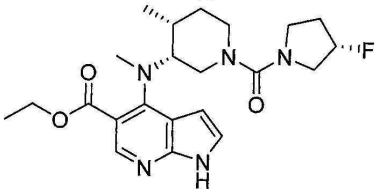
에틸 4-(메틸((3*R*,4R)-4-메틸-1-(피롤리딘-1-카보닐)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



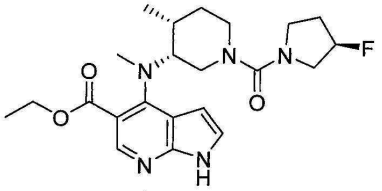
이소프로필 4-(메틸((3*R*,4*R*)-4-메틸-1-(피롤리딘-1-카보닐)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



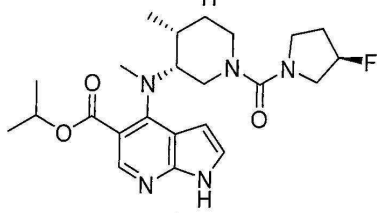
이소프로필 4-(((3*R*,4*R*)-1-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-카보닐)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



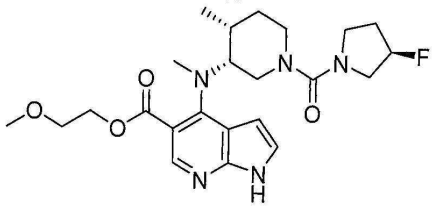
에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-카보닐)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



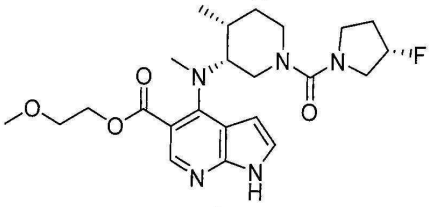
에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-카보닐)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



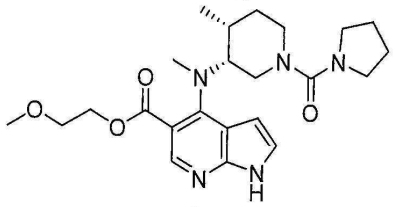
이소프로필 4-(((3*R*,4*R*)-1-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-카보닐)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



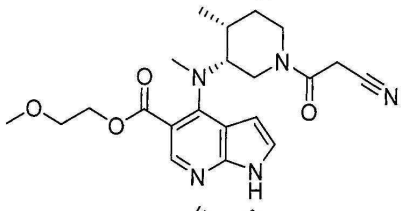
2-메톡시에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-((*R*)-3-플루오로피롤리딘-1-카보닐)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



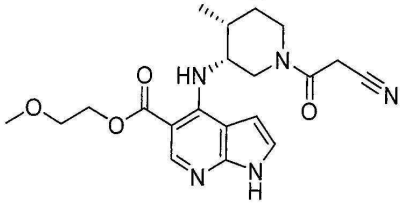
2-메톡시에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-((*S*)-3-플루오로피롤리딘-1-카보닐)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



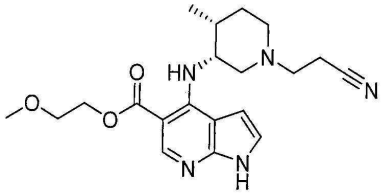
2-메톡시에틸 4-(메틸((3*R*,4*R*)-4-메틸-1-(피롤리딘-1-카보닐)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



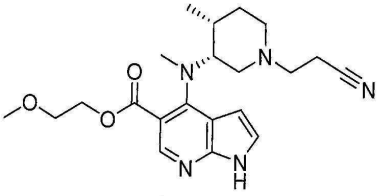
2-메톡시에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



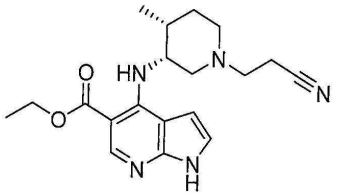
2-메톡시에틸 4-(((*3R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-*1H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



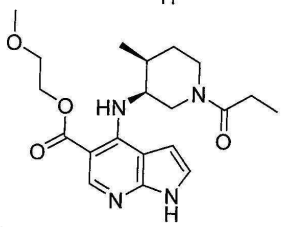
2-메톡시에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노에틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



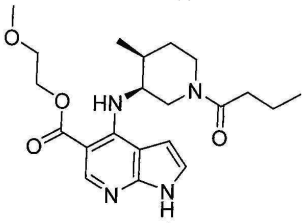
2-메톡시에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노에틸)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



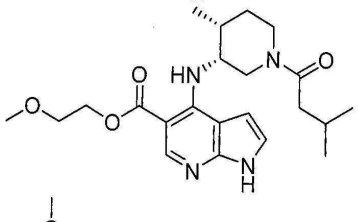
에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노에틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트,



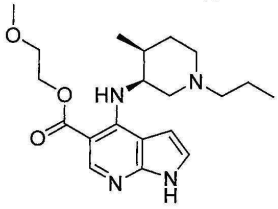
2-메톡시에틸 4-(((3*S*,4*S*)-4-메틸-1-프로피오닐피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



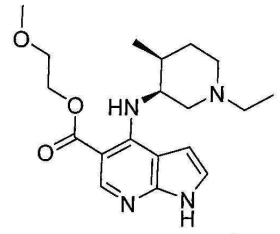
2-메톡시에틸 4-(((3*S*,4*S*)-1-부티릴-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



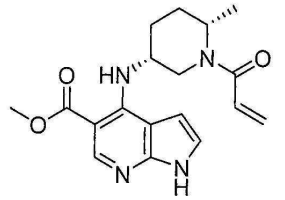
2-메톡시에틸 4-(((3*R*,4*R*)-4-메틸-1-(3-메틸부타노일)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



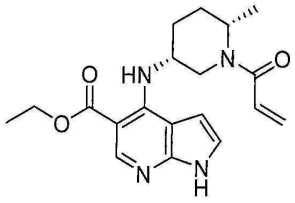
2-메톡시에틸 4-(((3*S*,4*S*)-4-메틸-1-프로필피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



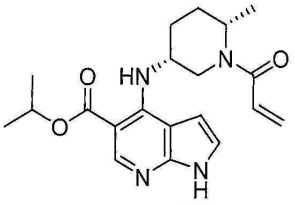
2-메톡시에틸 4-(((3*S*,4*S*)-1-에틸-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



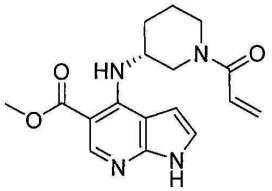
메틸 4-(((3*R*,6*S*)-1-아크릴로일-6-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



에틸 4-(((3*R*,6*S*)-1-아크릴로일-6-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,

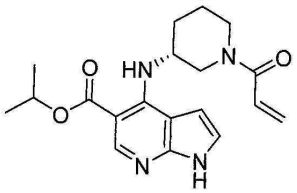


이소프로필 4-(((3*R*,6*S*)-1-아크릴로일-6-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,

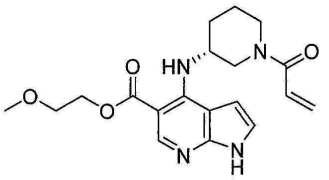


메틸 (*R*)-4-((1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,

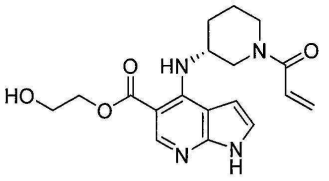
에틸 (*R*)-4-((1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



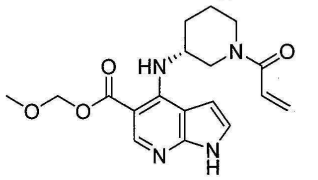
이소프로필 (*R*)-4-((1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



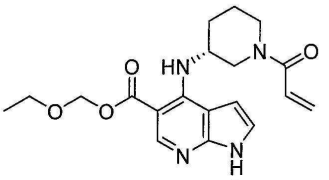
2-메톡시에틸 (*R*)-4-((1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



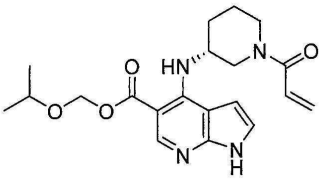
2-하이드록시에틸 (*R*)-4-((1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



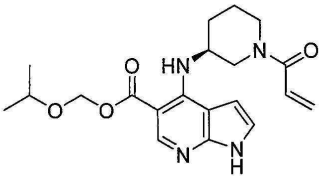
메톡시메틸 (*R*)-4-((1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



에톡시메틸 (*R*)-4-((1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



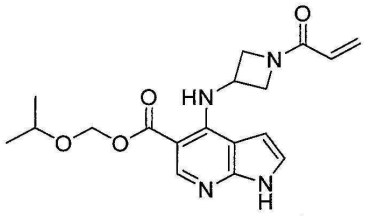
이소프로폭시메틸 (*R*)-4-((1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



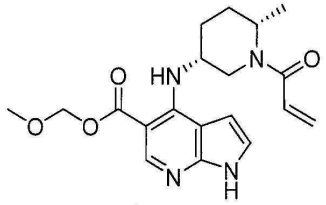
이소프로폭시메틸 (*S*)-4-((1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,

이소프로폭시메틸 (*R*)-4-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,

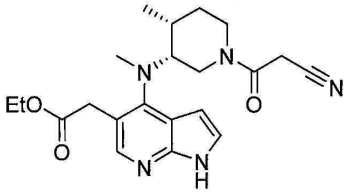
이소프로폭시메틸 (*S*)-4-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



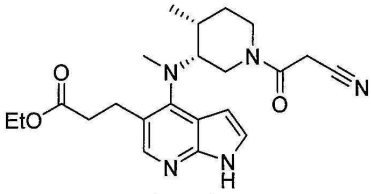
이소프로폭시메틸 4-((1-아크릴로일아제티딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



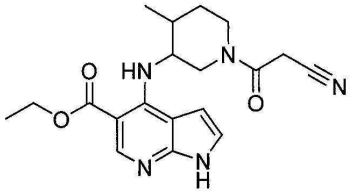
메톡시메틸 4-(((3*R*,6*S*)-1-아크릴로일-6-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



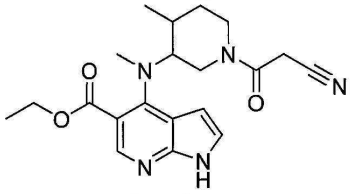
에틸 2-(4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)아세테이트,



에틸 3-(4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)프로파노에이트

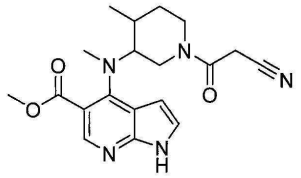


에틸 4-((1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



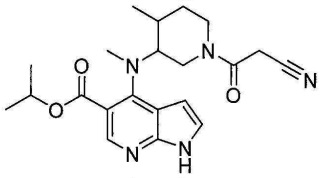
에틸 4-((1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,

메틸 4-((1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,

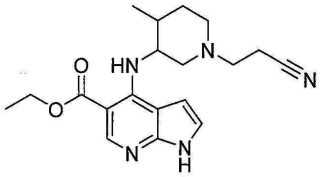


메틸 4-((1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,

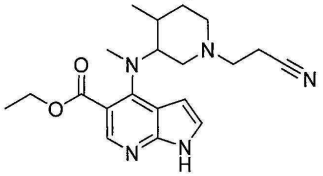
이소프로필 4-((1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



이소프로필 4-((1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,

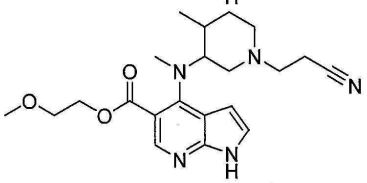


에틸 4-((1-(2-시아노에틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



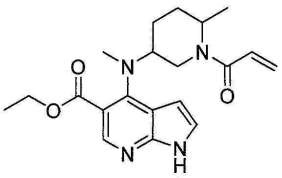
에틸 4-((1-(2-시아노에틸)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,

2-메톡시에틸 4-((1-(2-시아노에틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,

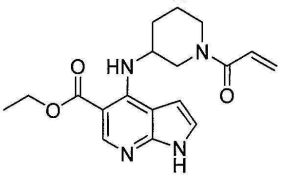


2-메톡시에틸 4-((1-(2-시아노에틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,

에틸 4-((1-아크릴로일-6-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,

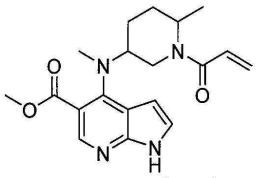


에틸 4-((1-아크릴로일-6-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,

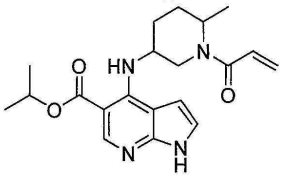


에틸 4-((1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,

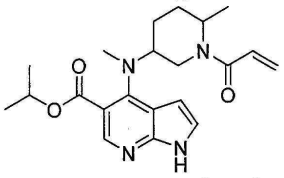
메틸 4-((1-아크릴로일-6-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



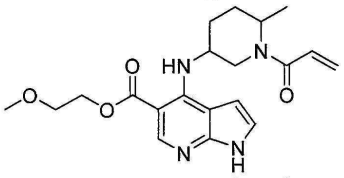
메틸 4-((1-아크릴로일-6-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



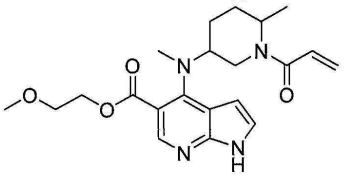
이소프로필 4-((1-아크릴로일-6-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



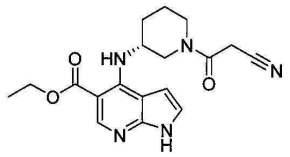
이소프로필 4-((1-아크릴로일-6-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



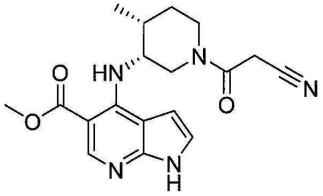
2-메톡시에틸 4-((1-아크릴로일-6-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



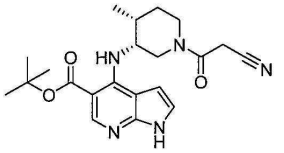
2-메톡시에틸 4-((1-아크릴로일-6-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



에틸 (*R*)-4-((1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,

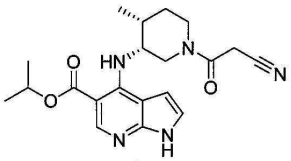


메틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,

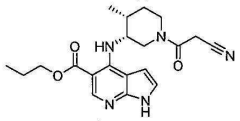


tert-부틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,

에틸 (*R*)-4-((1-(2-시아노에틸)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,

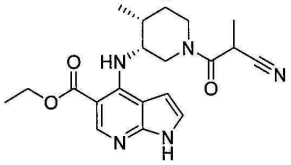


이소프로필 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,

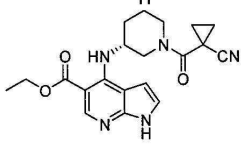


프로필 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,

에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(1-시아노사이클로프로판-1-카보닐)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,

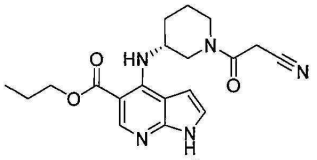


에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노프로파노일)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



에틸 (*R*)-4-((1-(1-시아노사이클로프로판-1-카보닐)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트,

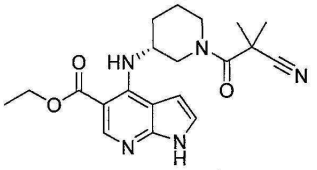
에틸 4-(((3*R*)-1-(2-시아노프로파노일)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



프로필 (*R*)-4-((1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,

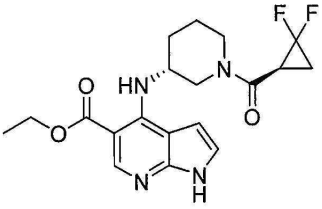
2-메톡시에틸 (*R*)-4-((1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,

에틸 (*S*)-4-((1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,

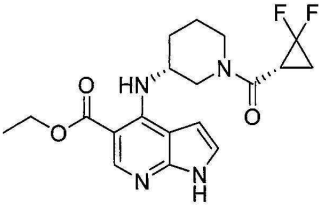


에틸 (*R*)-4-((1-(2-시아노-2-메틸프로파노일)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,

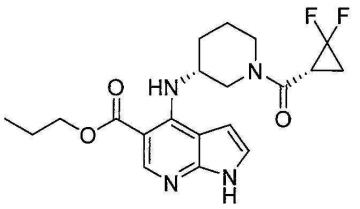
에틸 4-(((3*R*,6*S*)-1-(2-시아노아세틸)-6-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



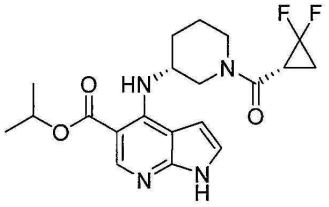
에틸 4-(((*R*)-1-((*S*)-2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카보닐)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



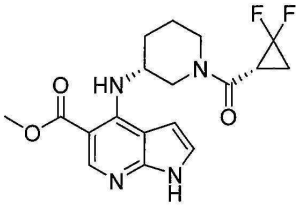
에틸-4-(((*R*)-1-((*R*)-2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카보닐)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



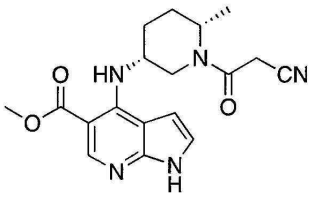
프로필 4-(((*R*)-1-((*R*)-2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카보닐)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



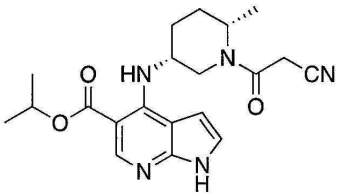
이소프로필 4-(((*R*)-1-((*R*)-2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카보닐)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



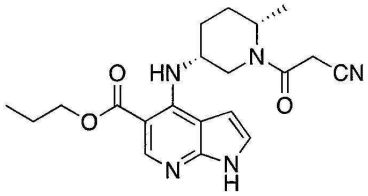
메틸 4-(((*R*)-1-((*R*)-2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카보닐)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



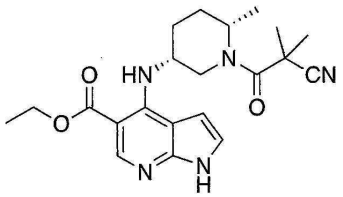
메틸 4-(((3*R*,6*S*)-1-(2-시아노아세틸)-6-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



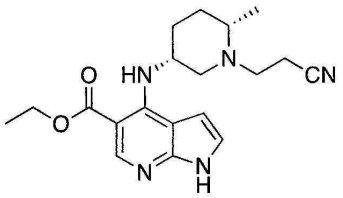
이소프로필 4-(((3*R*,6*S*)-1-(2-시아노아세틸)-6-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



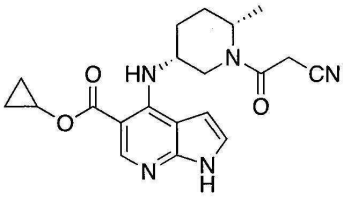
프로필 4-(((3*R*,6*S*)-1-(2-시아노아세틸)-6-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



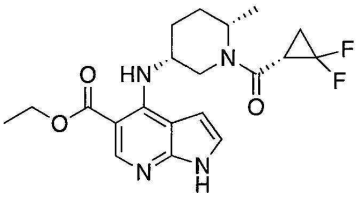
에틸 4-(((3*R*,6*S*)-1-(2-시아노-2-메틸프로파노일)-6-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



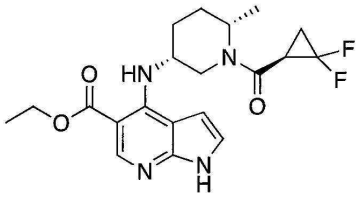
에틸 4-(((3*R*,6*S*)-1-(2-시아노에틸)-6-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



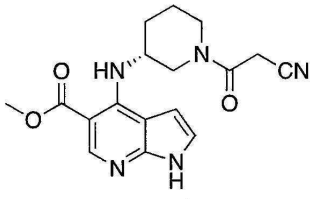
사이클로프로필 4-(((3*R*,6*S*)-1-(2-시아노아세틸)-6-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



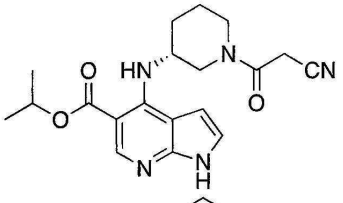
에틸 4-(((3*R*,6*S*)-1-((*S*)-2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카보닐)-6-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



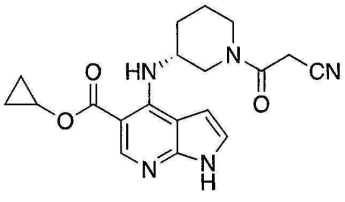
에틸 4-(((3*R*,6*S*)-1-((*R*)-2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카보닐)-6-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



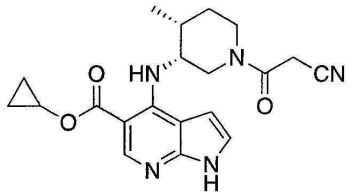
메틸 (*R*)-4-((1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



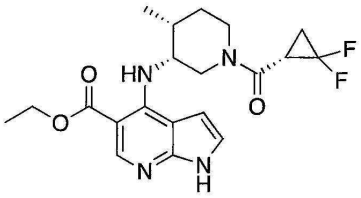
이소프로필 (*R*)-4-((1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



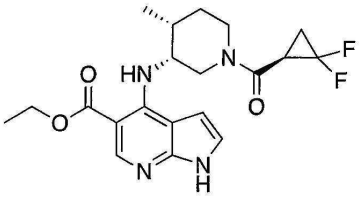
사이클로프로필 (*R*)-4-((1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



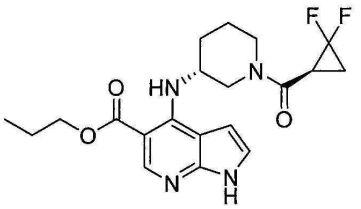
사이클로프로필 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



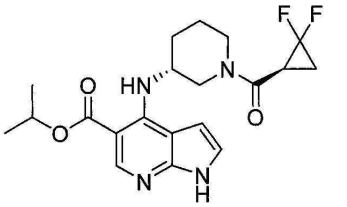
에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-((*S*)-2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카보닐)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



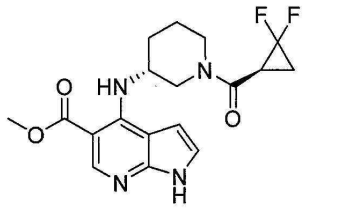
에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-((*R*)-2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카보닐)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



프로필 4-(((*R*)-1-((*S*)-2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카보닐)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



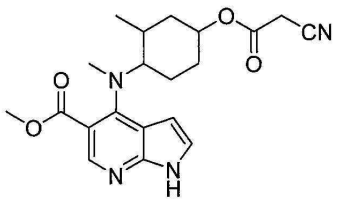
이소프로필 4-(((*R*)-1-((*S*)-2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카보닐)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트, 또는



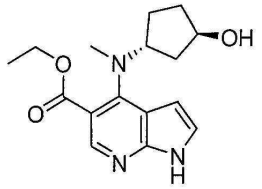
메틸 4-(((*R*)-1-((*S*)-2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카보닐)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트.

청구항 20

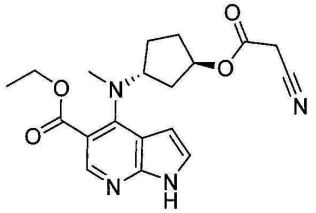
제9항에 있어서, 상기 화합물이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 화합물:



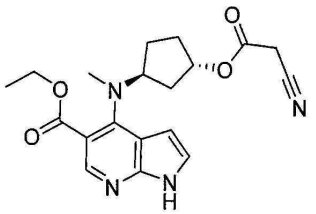
메틸 4-((4-(2-시아노아세톡시)-2-메틸사이클로헥실)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



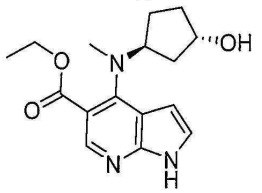
에틸 4-(((1*R*,3*R*)-3-하이드록시사이클로펜틸)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



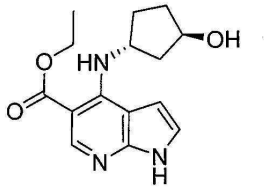
에틸 4-(((1*R*,3*R*)-3-(2-시아노아세톡시)사이클로펜틸)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



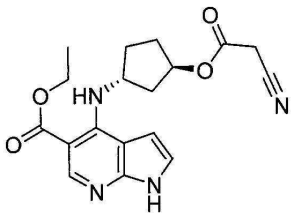
에틸 4-(((1*S*,3*S*)-3-(2-시아노아세톡시)사이클로펜틸)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



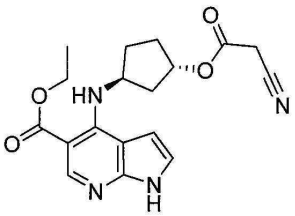
에틸 4-(((1*S*,3*S*)-3-하이드록시사이클로펜틸)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



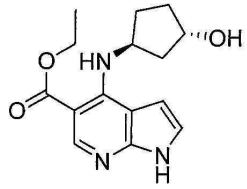
에틸 4-(((1*R*,3*R*)-3-하이드록시사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



에틸 4-(((1*R*,3*R*)-3-(2-시아노아세톡시)사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



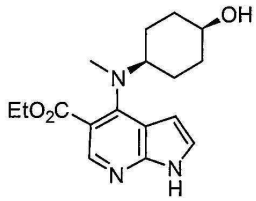
에틸 4-(((1*S*,3*S*)-3-(2-시아노아세톡시)사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



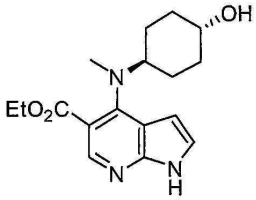
에틸 4-(((1*S*,3*S*)-3-하이드록시사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,

에틸 4-(((1*S*,4*S*)-4-하이드록시사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,

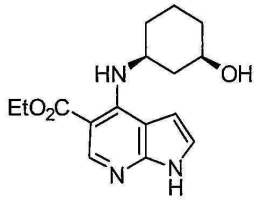
에틸 4-(((1*R*,4*R*)-4-하이드록시사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



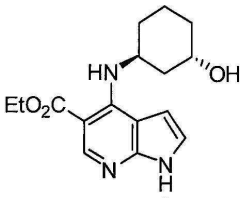
에틸 4-(((1*S*,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



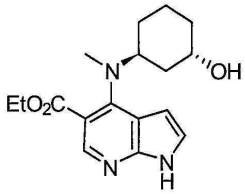
에틸 4-(((1*R*,4*R*)-4-하이드록시사이클로헥실)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



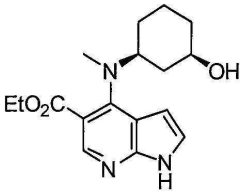
에틸 4-(((1*S*,3*R*)-3-하이드록시사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



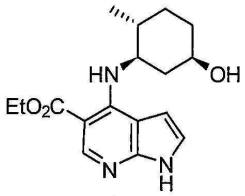
에틸 4-(((1*S*,3*S*)-3-하이드록시사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



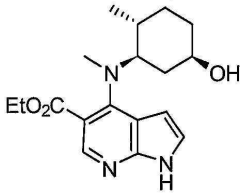
에틸 4-(((1*S*,3*S*)-3-하이드록시사이클로헥실)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



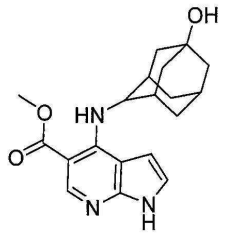
에틸 4-(((1*S*,3*R*)-3-하이드록시사이클로헥실)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



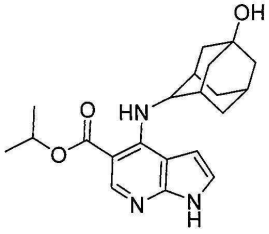
에틸 4-(((1*R*,2*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-메틸사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실,



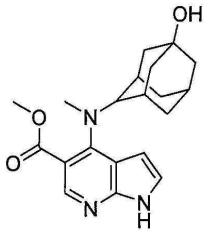
에틸 4-(((1*R*,2*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-메틸사이클로헥실)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



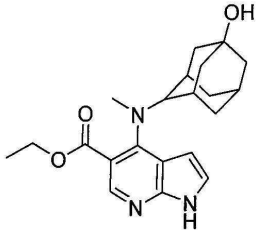
메틸 4-(((1*R*,3*S*,5*S*,7*S*)-5-하이드록시아다만탄-2-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



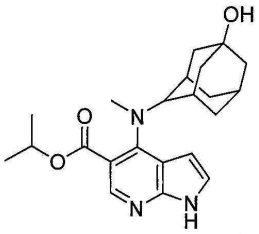
이소프로필 4-(((1*R*,3*S*,5*S*,7*S*)-5-하이드록시아다만탄-2-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



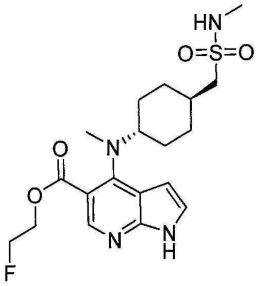
메틸 4-(((1*R*,3*S*,5*S*,7*S*)-5-하이드록시아다만탄-2-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



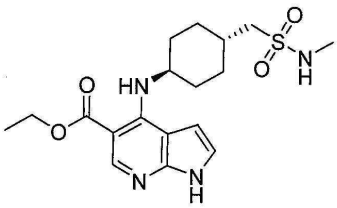
에틸 4-(((1*R*,3*S*,5*S*,7*S*)-5-하이드록시아다만탄-2-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



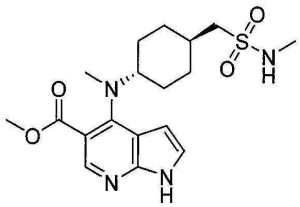
이소프로필 4-(((1*R*,3*S*,5*S*,7*S*)-5-하이드록시아다만탄-2-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



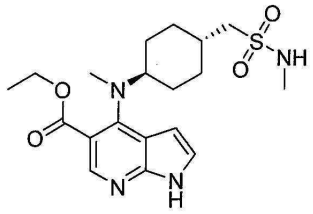
2-플루오로에틸 4-(메틸((1*R*,4*R*)-4-((*N*-메틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



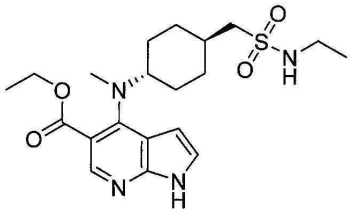
에틸 4-(((1*R*,4*R*)-4-((*N*-메틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



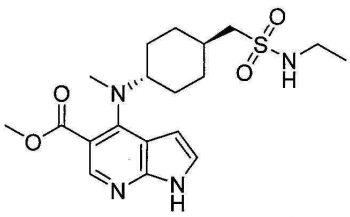
메틸 4-(메틸((1*R*,4*R*)-4-((*N*-메틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



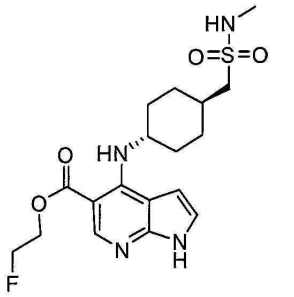
에틸 4-(메틸((1*R*,4*R*)-4-((*N*-메틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



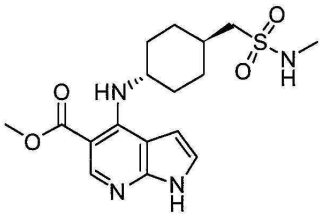
에틸 4-(((1*R*,4*R*)-4-((*N*-에틸설파모일)메틸)사이클로헥실)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



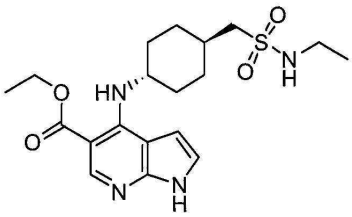
메틸 4-(((1*R*,4*R*)-4-((*N*-에틸설파모일)메틸)사이클로헥실)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



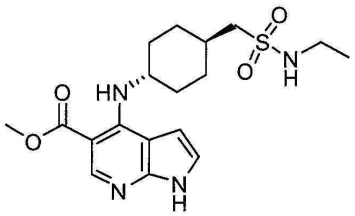
2-플루오로에틸 4-(((1*R*,4*R*)-4-((*N*-메틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



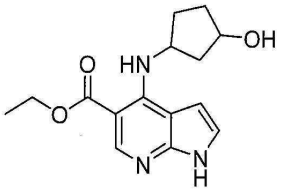
메틸 4-(((1*R*,4*R*)-4-((*N*-메틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



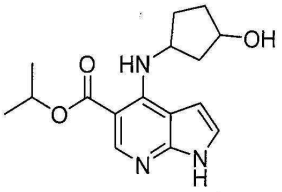
에틸 4-(((1*R*,4*R*)-4-((*N*-에틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



메틸 4-(((1*R*,4*R*)-4-((*N*-에틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,

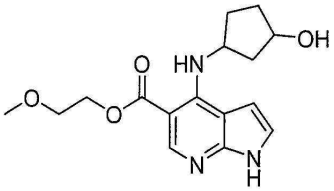


에틸 4-((3-하이드록시사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



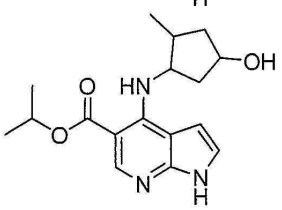
이소프로필 4-((3-하이드록시사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,

프로필 4-((3-하이드록시사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



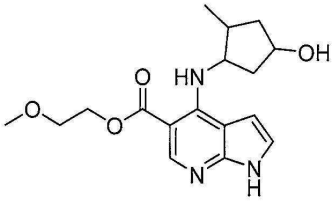
2-메톡시에틸 4-((3-하이드록시사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,

에틸 4-((4-하이드록시-2-메틸사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,

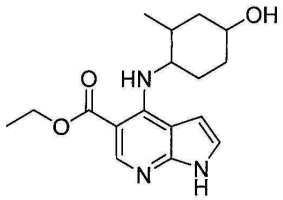


이소프로필 4-((4-하이드록시-2-메틸사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,

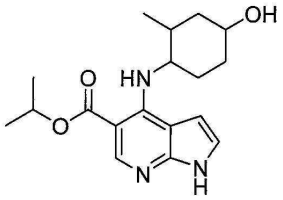
프로필 4-((4-하이드록시-2-메틸사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



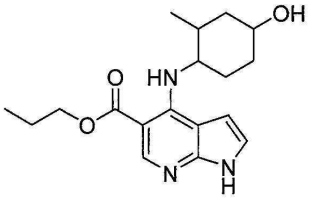
2-메톡시에틸 4-((4-하이드록시-2-메틸사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



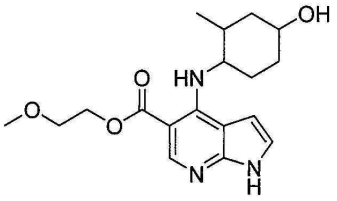
에틸 4-((4-하이드록시-2-메틸사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



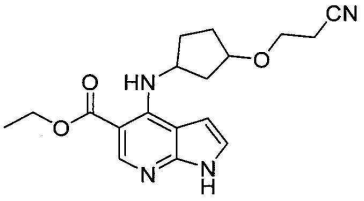
이소프로필 4-((4-하이드록시-2-메틸사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



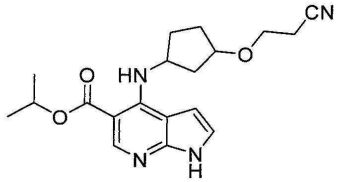
프로필 4-((4-하이드록시-2-메틸사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



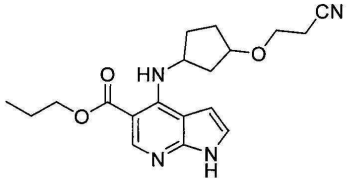
2-메톡시에틸 4-((4-하이드록시-2-메틸사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



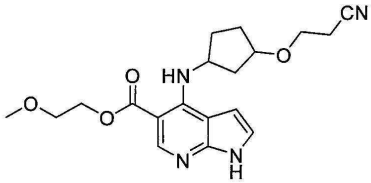
에틸 4-((3-(2-시아노에톡시)사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



이소프로필 4-((3-(2-시아노에톡시)사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,

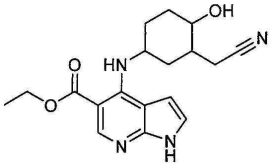


프로필 4-((3-(2-시아노에톡시)사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,

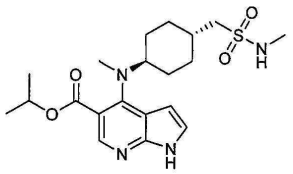


2-메톡시에틸 4-((3-(2-시아노에톡시)사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,

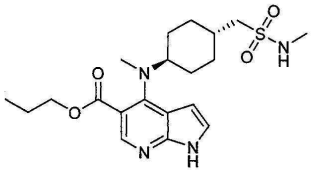
에틸 4-((3-하이드록시사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



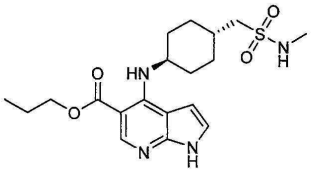
에틸 4-((3-(시아노메틸)-4-하이드록시사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



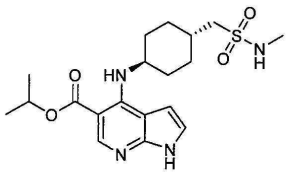
이소프로필 4-(메틸((1*R*,4*R*)-4-((N-메틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



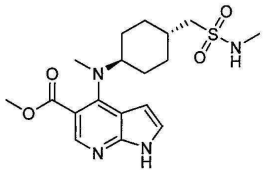
프로필 4-(메틸((1*R*,4*R*)-4-((N-메틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



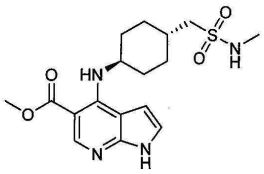
프로필 4-(((1*R*,4*R*)-4-((N-메틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



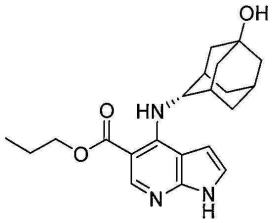
이소프로필 4-(((1*R*,4*R*)-4-((N-메틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



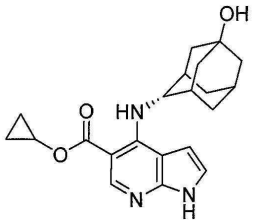
메틸 4-(메틸((1*R*,4*R*)-4-((N-메틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



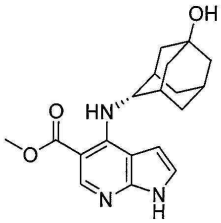
메틸 4-(((1*R*,4*R*)-4-((N-메틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



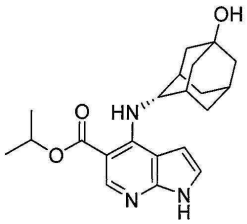
프로필 4-(((1*R*,2*s*,3*S*,5*r*,7*s*)-5-하이드록시아다만탄-2-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



사이클로프로필 4-(((1*R*,2*s*,3*S*,5*r*,7*s*)-5-하이드록시아다만탄-2-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



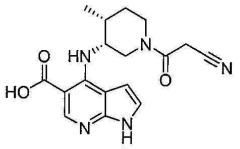
메틸 4-(((1*R*,2*s*,3*S*,5*r*,7*s*)-5-하이드록시아다만탄-2-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,
또는



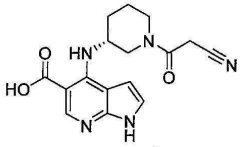
이소프로필 4-(((1*R*,2*s*,3*S*,5*r*,7*s*)-5-하이드록시아다만탄-2-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트.

청구항 21

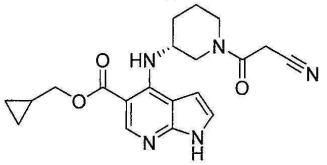
제17항에 있어서, 상기 화합물이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 화합물:



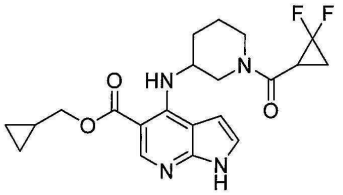
4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실산,



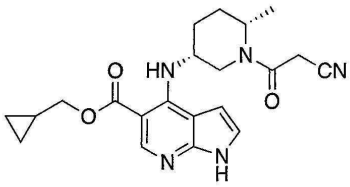
(*R*)-4-((1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실산,



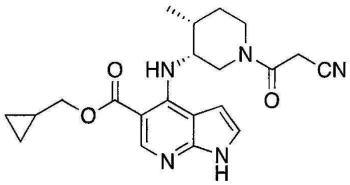
사이클로프로필메틸 (*R*)-4-((1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)아미노)-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



사이클로프로필메틸 4-((1-(2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카보닐)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



사이클로프로필메틸 4-(((3*R*,6*S*)-1-(2-시아노아세틸)-6-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트, 또는



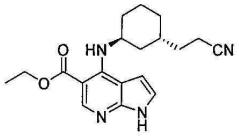
사이클로프로필메틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트.

청구항 22

제18항에 있어서, 상기 화합물이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 화합물:

에틸 4-((3-(2-시아노에틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,

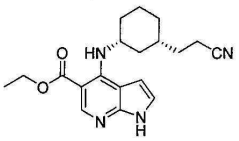
(*라세미*)-(*시스*)-에틸 4-((3-(2-시아노에틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



(*라세미*)-(*트랜스*)-에틸 4-((3-(2-시아노에틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,

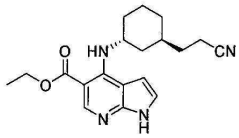
시스 이성질체, 단일 거울상이성질체

(*시스*) 에틸 4-((3-(2-시아노에틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트, 거울상이성질체 1,



시스 이성질체, 단일 거울상이성질체

(*시스*) 에틸 4-((3-(2-시아노에틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트, 거울상이성질체 2,

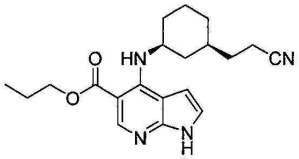


트랜스 이성질체, 단일 거울상이성질체

(*트랜스*) 에틸 4-((3-(2-시아노에틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 거울상이성질체 1,

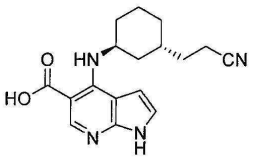
트랜스 이성질체, 단일 거울상이성질체

(*트랜스*)-에틸 4-((3-(2-시아노에틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트, 거울상이성질체 2,

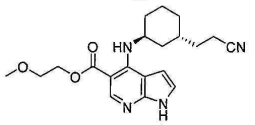


(*라세미*) (시스) 프로필 4-((3-(2-시아노에틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,

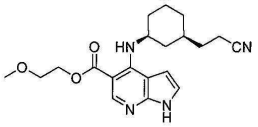
(*라세미*)-(트랜스)-프로필 4-((3-(2-시아노에틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



4-(((1*S*,3*R*)-3-(2-시아노에틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실산,

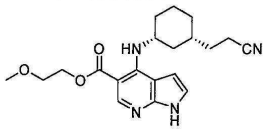


라세미, *트랜스*-2-메톡시에틸 4-((3-(2-시아노에틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



시스 거울상이성질체 1

시스-2-메톡시에틸 4-((3-(2-시아노에틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트, 거울상이성질체 1,

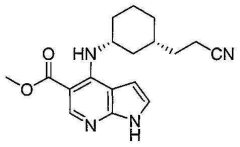


시스 거울상이성질체 2

시스 2-메톡시에틸 4-((3-(2-시아노에틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트, 거울상이성질체 2,

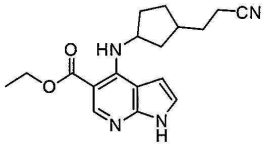
트랜스

트랜스-라세미-메틸 4-((3-(2-시아노에틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,

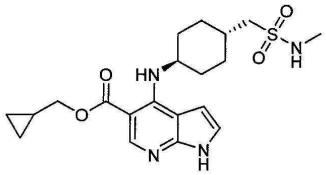


시스

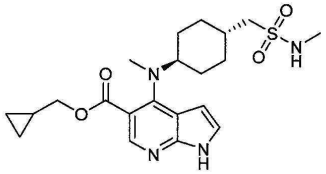
시스-*라세미*-메틸 4-((3-(2-시아노에틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



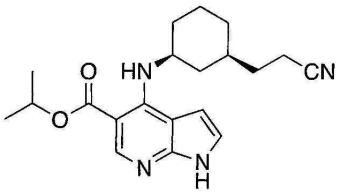
에틸 4-((3-(2-시아노에틸)사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



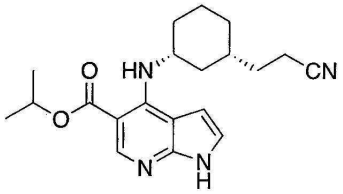
사이클로프로필메틸 4-(((1*R*,4*R*)-4-((N-메틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



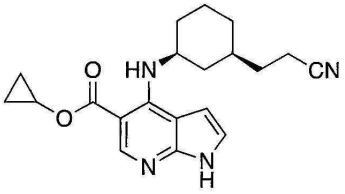
사이클로프로필메틸 4-(메틸((1*R*,4*R*)-4-((N-메틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



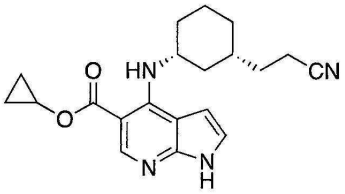
이소프로필 4-(((1*S*,3*S*)-3-(2-시아노에틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



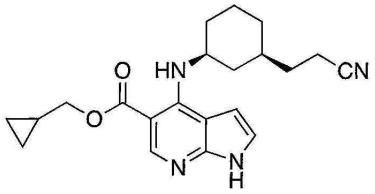
이소프로필 4-(((1*R*,3*R*)-3-(2-시아노에틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



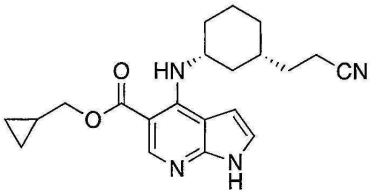
사이클로프로필 4-(((1*S*,3*S*)-3-(2-시아노에틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



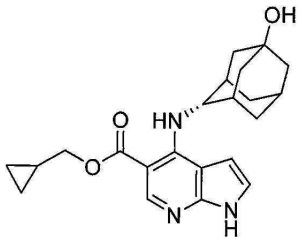
사이클로프로필 4-(((1*R*,3*R*)-3-(2-시아노에틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



사이클로프로필메틸 4-(((1*S*,3*S*)-3-(2-시아노에틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트,



사이클로프로필메틸 4-(((1*R*,3*R*)-3-(2-시아노에틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트, 또는



사이클로프로필메틸 4-(((1*R*,2*s*,3*S*,5*r*,7*s*)-5-하이드록시아다만탄-2-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트.

청구항 23

치료적 유효량의 제1항의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이의 유도체 또는 이들의 조합; 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 24

치료적 유효량의 제1항의 화합물, 이의 유도체 또는 이들의 조합을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, JAK1 및/또는 JAK3 매개성 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 JAK1 및/또는 JAK3 매개성 질환을 치료하는 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 다른 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 26

제24항에 있어서, 상기 JAK1 및/또는 JAK3 매개성 질환이 자가면역성 질환 또는 반응, 면역 반응의 광범위 활성화, 세균 감염, 바이러스 감염, 염증, 만성 및/또는 급성 염증성 장애 또는 병태, 및/또는 자가 염증성 장애, 섬유성 장애, 대사 장애, 종양, 심혈관 장애, 뇌혈관 장애, 피부 장애, 가려움증, 탈모 장애, 암 또는 악성 종양, 자가면역성 결합 조직 질환, 자가면역성 병태; 스틸병, 성인발병형 스틸병, Th17 연관 염증, 다발성연골염 (예: 재발성 다발성연골염); 근염, 다발성근염, 자가면역성 근염, 피부근염, 청소년 피부근염; 중증 근무력증; 관절염 (예: 류마티스성 관절염, 청소년 류마티스성 관절염, 전신발병형 청소년 류마티스성 관절염, 골관절염, 감염성 관절염, 염증성 관절염, 염증성 장질환 관련 관절염, 특발성 관절염, 청소년 특발성 관절염, 전신성 청소년 특발성 관절염, 건선성 관절염), 척추염/척추관절염/척추관절염 (강직성 척추염), 통풍, 경피증 (전신성 경피증, 청소년 경피증), 라이터 증후군/반응성 관절염, 라임병, 루푸스/전신 홍반성 루푸스 (SLE) (홍반성 루푸스, 소아 전신 홍반성 루푸스, 피부 루푸스 (아급성 피부 루푸스, 만성 피부 루푸스/원반상 루푸스, 동창 홍반성 루푸스)), 류마티스성 다발근통, 골부착염, 혼합성 결합 조직 질환, 부착부병증, 심장염, 심근염, 혈관형성 장애, 골수이형성 증후군, 죽상동맥경화증, 재발협착증 (죽상동맥경화성 관상 동맥의 재발협착증), 급성 관상동맥 증후군, 심근 경색증, 심장 동종이식 혈관병증, 이식성 동맥병증; 혈관염 [대혈관 혈관염, 소혈관 혈관염, 거대세포 동맥염, 결절성 다발동맥염, 혈관염 증후군, 예컨대: 타카야수 동맥염(Takayasu's arteritis), 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis), 베체트병], 유아기에 발병한 혈관병증과 관련된 인터페론 유전자 (STING) 자극제 (SAVI); 위장관 장애, 전장염, 대장염, 염증성 장질환 (궤양성 대장염, 크론병), 과민성 대장 증후군, 장염 증후군/경성결장, 복강병; 급성 및 만성 췌장염; 원발성 담즙성 간경변증, 원발성 경화성 담관염, 황달, 간경변 [예를 들어, 원발성 담즙성 간경변 또는 지방간 질환으로 인한 간경변 (예: 알코올성 및 비알코올성 지방증)]; 식도염, 위염, 위 및 십이지장 궤양, 복막염; 신장병증, 면역학적 매개성 사구체신장병증, 자가면역성 신장병증, 막성 사구체병증, 만성 진행성 신장병증, 당뇨병성 신장병/당뇨병성 신장병증, 신장 섬유증, 신장 허혈성/재관류 손상, HIV 관련 신장병증, 요관 폐쇄성 신장병증, 사구체경화증, 단백뇨, 신장 증후군, 다낭성 신장 질환, 상염색체 우성 다낭성 신장 질환, 사구체신염, 만성 신장 질환 (예를 들어, 당뇨병성 신장병증), 고혈압 유발성 신장병증, 당뇨병성 신장 질환, 루푸스 신염; 간질성 방광염; 치주염, 치은염; 폐 염증, 부비동염, 폐렴, 기관지염, 천식, 기관지 천식, 처그-스트라우스(Churg-Strauss) 증후군, 세기관지염, 폐색성 세기관지염, 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD), 간질성 폐질환 (폐섬유증, 특발성 폐섬유증), 급성 폐손상, 폐섬유증 (예를 들어, 특발성 폐섬유증 또는 낭포성 섬유증), 만성 폐쇄성 폐질환, 성인 호흡 곤란 증후군, 급성 폐손상, 약물 유발성 폐손상; 메니에르병; 안구 장애, 예컨대, 안구 염증, 포도막염, 안구 건조증/건성각결막염 공막염, 상공막염, 각막염/각막병증, 맥락막염, 망막 혈관염, 시신경염, 망막병증 [당뇨병성 망막병증, 면역 매개성 망막병증, 황반변성, 습성 황반변성, 건성 (노화) 황반변성]; 비만세포증, 철분 결핍성 빈혈증, 요독증, 호산구과다증후군 (HES), 전신성 비만세포 질환 (SMCD), 골수이형성 증후군, 특발성 혈소판 감소성 자반증; 뼈흡수 질환; 신경퇴행성 장애, 신경계/신경근계 장애, 예컨대, 다발성 경화증, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측색경화증 (ALS) (가족성 ALS, 산발성 ALS), 알츠하이머병, 중증 근무력증, 람베르트-이튼 근무력 증후군 (LEMS), 길랑-바레 증후군, 수막염, 뇌염, 외상성 뇌손상; 신경계 손상, 망상성 기생충감염증, 신경 과정 및 감각 인지의 조절 장애, 뇌졸중/신경성 허혈, 척수 손상, 말초 신경병증, 환촉, 척수 손상, 정신 질환; 통증 (급성 통증, 만성 통증, 신경병성 통증 또는 섬유근육통) 감각이상증, 신경 자극, 말초 신경병증; 가려움증/가려움 (아토피성 가려움증, 건성 가려움증, 건선/건선성 가려움증/건선과 관련된 가려움과 관련된 가려움증), 급성 가려움증, 만성 가려움증, 특발성 가려움증, 만성 특발성 가려움증, 담관 가려움, 간담도 관련 가려움, 신장 관련 가려움/신장 가려움, 요독증 가려움, 담즙정체증, 임신성 간내 담즙정체증, 만성 단순 태선 관련 가려움증, 림프종 관련 가려움, 백혈병 관련 가려움, 결절성 양진, 아토피성 피부염 관련 가려움, 아토피성 가려움/아토피성 가려움증, 수포성 가려움, 상완요골근 가려움증, 신경성 가려움, 신경병성 가려움, 등통성 가려움 감각이상증(notalgia paresthetica), HIV성 소양증 구진 발진, 심인성 가려움, 물놀이 가려움, 가려움증 또는 요독성 가려움증, 두드러기 가려움; 피부과 장애, 예컨대 피부과용 약물 반응/약물 발진, 건조증/건성 피부, 피부 발진, 과민성 피부, 피부 자극, 일광화상, 면도, 체슬, 머릿니/이기생증, 음모슬증, 피부 애벌레 이행증, 옴, 기생충 감염, 곤충 침입, 두드러기/담마진, 구진상 두드러기, 곤충 물림, 곤충 쏘임, 비듬, 피부의 이물질, 진균 감염, 포진, 수두/수포창, 호산구성 모낭염, 임신성 피부병/임신성 소양증 두드러기 구진 및 발진 (PUPP), 염증성 피부병, 호중구성 피부병, 조직구상 호중구성 피부병, 장 우회술 증후군 피부병, 건선/심상성 건선, 편평 태선, 경화성 태선, 여드름 [심상성 여드름, 면포성 여드름, 염증성 여드름, 결절낭성 여드름, 곰보, 목덜미 켈로이드성 여드름 (acne keloidalis nuchae)], 아토피 (알레르기성 접촉 민감, 알레르기성 피부병) 피부염 (아토피성 피부염/습진, 접촉성 피부염, 광피부염, 지루성 피부염, 정체성 피부염, 급성 열성 호중구성 피부병 (스위트 증

후군), 지방이영양증이 있는 만성 비정형 호중구성 피부병 및 고온 증후군 (CANDLE 증후군, chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature syndrome), 화농성 한선염, 담마진, 괴저성 농피증, 탈모증 (눈썹 탈모증, 코털 탈모증, 반흔성 탈모증, 중앙 원심성 이형성 탈모증), 비반흔성 탈모증 [원형 탈모증 (AA) (반상 AA, 전두 탈모증 (AT), 전신 탈모증 (AU), 사행성 패턴 원형 탈모증, 시사이포 (sisaihpo) 패턴 원형 탈모증], 남성형 탈모증/안드로겐 탈모증 (AGA)/남성 및 여성형 AGA), 휴지기 탈모, 두부 백선, 감모증 (유전성 단순 감모증), 모공편평 태선 (전두부 섬유화 탈모증), 점상 수장족저 각피증, 장기 융기성 홍반 (EED), 호중구성 에크린 한선염, 울타리모양 호중구성 육아종성 피부염, 호중구성 두드러기 피부염, 백반증, 예컨대 분절형 백반증 (단분절형 백반증, 이분절형 백반증, 다분절형 백반증), 비분절형 백반증 (말단, 안면 또는 안면말단 백반증, 안면중심 백반증, 점막형 백반증, 색종이조각형 백반증, 삼색 백반증, 변연부 염증성 백반증, 사색 백반증, 청색 백반증, 쾨브너 현상, 심상성 백반증, 일반 백반증, 전신성 백반증), 혼성 백반증/분절형 백반증과 관련된 비분절형 백반증, 병소 백반증, 단독 점막 백반증 또는 백모증(체모의 이환)이 있거나 없는 백반증; 수포성 질환, 면역수포성 질환 (수포성 유사천포창, 반흔성 유사천포창, 심상성 천포창, 선상 IgA 질환), 임신성 유사천포창, 색소성 건피증; 섬유증 및 반흔의 장애: 유섬유종, 간 섬유증, 폐 섬유증, 특발성 폐 섬유증, 저등급의 흉터, 예컨대 경피증, 섬유증 증가, 켈로이드, 수술후 흉터; 상처 치유, 수술 흉터, 방사선 유발 섬유증 (예를 들어, 두경부, 위장관 또는 폐), CNS 흉터, 소화관 또는 위장관 섬유증, 신장 섬유증, 간 또는 담도 섬유증, 간 섬유증 (예를 들어, 비알코올성 지방간염, C형 간염 또는 간세포 암종), 심장 섬유증 (예를 들어, 심내막심근 섬유증 또는 심방성 섬유증), 눈의 흉터, 섬유경화증, 흉터 성장, 상처 또는 딱지 치유, 켈로이드, 종격 섬유증, 골수섬유증, 후복막 섬유증/오르몬드병, 진행성 거대종괴형 섬유증, 신장성 전신 섬유증; 쇼그렌 증후군, 유육종증, 가족성 지중해열, 크라이오피린 관련 주기성 증후군 [Cryopyrin associated periodic syndrome, 머클-웰스(Muckle-Wells) 증후군, 가족성 한랭 자가염증성 증후군/가족성 한랭 두드러기/TNF 수용체 관련 주기성 증후군, 신생아 발병성 다발형 염증성 질환), 고산소혈증 유발성 염증, 재관류 손상, 수술후 외상, 조직 손상, 고온 증후군; 당뇨병 (제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병)/진성 당뇨병, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 애디슨병, 캐슬맨병, 부갑상선기능항진증, 갱년기, 비만, 스테로이드 내성, 포도당 불내성, 대사증후군, 갑상선 질환, 뇌하수체염; 전신 면역성 노화; 자가면역성 위축성 위염, 악성 빈혈의 자가면역성 위축성 위염, 자가면역성 뇌척수염, 자가면역성 고환염, 굿패스처병, 쇼그렌 증후군, 자가면역성 혈소판감소증, 교 감성 안염; 자가면역성 질환들 (예를 들어, 빈혈)의 2차 혈액학적 징후, 자가면역성 용혈 증후군 (자가면역성 용혈성 빈혈), 자가면역성 및 염증성 간염, 자가면역성 난소 기능상실, 자가면역성 혈소판감소증, 실리콘 이식물 관련 자가면역성 질환, 약물 유발성 자가면역, HIV 관련 자가면역성 증후군, 금속 유발성 자가면역, 자가면역성 난청, 자가면역성 갑상선 장애; 제1형 과민 반응 (예컨대, 과민증 포함), 제2형 과민 반응 (예컨대, 굿패스처병, 자가면역성 용혈성 빈혈), 제3형 과민 반응 질환 (예컨대, 아르투스 반응, 혈청병), 및 제4형 과민 반응 (예컨대, 접촉성 피부염, 동종이식편 거부반응)과 같은 과민 반응을 비롯한 알레르기 및 알레르기 반응; 급성 및 만성 감염증, 패혈증 증후군 (패혈증, 패혈성 쇼크, 내독성 쇼크, 외독소 유발성 독성 쇼크, 그람 음성형 패혈증, 그람 양성형 패혈증, 진균성 패혈증, 독성 쇼크 증후군); 급성 및 만성 감염증, 패혈증 증후군 (패혈증, 패혈성 쇼크, 내독성 쇼크, 외독소 유발성 독성 쇼크, 그람 음성형 패혈증, 그람 양성형 패혈증, 진균성 패혈증, 독성 쇼크 증후군); 거부반응: 이식편 대 숙주 반응/이식편 대 숙주 질환, 동종이식편 거부반응 (예를 들어, 급성 동종이식편 거부반응 또는 만성 동종이식편 거부반응), 조기 이식 거부반응; 악성종양, 암, 림프종, 백혈병, 다발성 골수종, 고형 종양, 기형종, 전이성 및 뼈 질환, 내부암, 뼈, 구강/인두, 식도, 후두, 위, 내장, 결장, 직장, 폐 (예를 들어, 비소세포 폐암 또는 소세포 폐암), 간, 췌장, 신경, 뇌 (예를 들어, 신경교종, 다형성 교모아세포종, 성상세포종, 신경아세포종 및 신경초종), 두경부, 목구멍, 난소, 자궁, 전립선, 고환, 방광, 신장, 유방, 담낭, 자궁경부, 갑상선, 전립선, 눈 (안구 악성종양) 및 피부 (흑색종, 각질가시세포종)의 암; 뿐만 아니라 섬유성 암, 섬유종증, 섬유선종, 섬유육종, 골수증식성 장애, 종양 [조혈성 종양, 골수성 종양, 림프성 종양 (골수섬유증, 1차 골수섬유증, 진성 다혈구증, 본태성 혈소판혈증)], 백혈병 (급성 림프성 백혈병, 급성 및 만성 골수성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 만성 골수단세포성 백혈병 (CMML) 또는 전골수세포성 백혈병), 다발성 골수종 및 기타 골수성 악성종양 [골수섬유증이 있는 골수화생 (MMM), 원발성 골수섬유증 (PMF) 특발성 골수섬유증 (PMF)], 림프종 [호지킨병, 피부 림프종 (피부 T 세포 림프종, 균상식육종)], 림프종 (예를 들어, B 세포 림프종, T 세포 림프종, 외투 세포 림프종, 모발 세포 림프종, 버키트 림프종, 비만 세포 종양 또는 호지킨병 또는 비호지킨병); 카포시 육종, 횡문근육종, 정상피종, 기형암종, 골육종, 갑상선 여포암; 외인성 오피오이드 또는 합성 오피오이드의 축적 증가, 등통성 가려움 감각이상증, 강박 장애, 강박 장애와 관련된 향수, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 27

제25항에 있어서, 상기 다른 치료제가 화학요법제, 항증식제, 항염증제, 면역조절제, 면역억제제, 신경영양제, 심혈관 질환 치료제, 당뇨병 치료제, 면역결핍성 질환 치료제 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 28

치료적 유효량의 제9항의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이의 유도체 또는 이들의 조합; 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 29

치료적 유효량의 제9항의 화합물, 이의 유도체 또는 이들의 조합을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, JAK1 및/또는 JAK3 매개성 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 JAK1 및/또는 JAK3 매개성 질환을 치료하는 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 다른 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 31

제29항에 있어서, 상기 JAK1 및/또는 JAK3 매개성 질환이 자가면역성 질환 또는 반응, 면역 반응의 광범위 활성화, 세균 감염, 바이러스 감염, 염증, 만성 및/또는 급성 염증성 장애 또는 병태, 및/또는 자가 염증성 장애, 섬유성 장애, 대사 장애, 종양, 심혈관 장애, 뇌혈관 장애, 피부 장애, 가려움증, 탈모 장애, 암 또는 악성 종양, 자가면역성 결합 조직 질환, 자가면역성 병태; 스틸병, 성인발병형 스틸병, Th17 연관 염증, 다발성연골염 (예: 재발성 다발성연골염); 근염, 다발성근염, 자가면역성 근염, 피부근염, 청소년 피부근염; 중증 근무력증; 관절염 (예: 류마티스성 관절염, 청소년 류마티스성 관절염, 전신발병형 청소년 류마티스성 관절염, 골관절염, 감염성 관절염, 염증성 관절염, 염증성 장질환 관련 관절염, 특발성 관절염, 청소년 특발성 관절염, 전신성 청소년 특발성 관절염, 건선성 관절염), 척추염/척추관절염/척추관절염 (강직성 척추염), 통풍, 경피증 (전신성 경피증, 청소년 경피증), 라이터 증후군/반응성 관절염, 라임병, 루푸스/전신 홍반성 루푸스 (SLE) (홍반성 루푸스, 소아 전신 홍반성 루푸스, 피부 루푸스 (아급성 피부 루푸스, 만성 피부 루푸스/원반상 루푸스, 동창 홍반성 루푸스)), 류마티스성 다발근통, 골부착염, 혼합성 결합 조직 질환, 부착부병증, 심장염, 심근염, 혈관형성 장애, 골수이형성 증후군, 죽상동맥경화증, 재발협착증 (죽상동맥경화성 관상 동맥의 재발협착증), 급성 관상동맥 증후군, 심근 경색증, 심장 동종이식 혈관병증, 이식성 동맥병증; 혈관염 [대혈관 혈관염, 소혈관 혈관염, 거대세포 동맥염, 결절성 다발동맥염, 혈관염 증후군, 예컨대: 타카야수 동맥염(Takayasu's arteritis), 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis), 베체트병], 유아기에 발병한 혈관병증과 관련된 인터페론 유전자 (STING) 자극제 (SAVI); 위장관 장애, 전장염, 대장염, 염증성 장질환 (궤양성 대장염, 크론병), 과민성 대장 증후군, 장염 증후군/경성결장, 복강병; 급성 및 만성 췌장염; 원발성 담즙성 간경변증, 원발성 경화성 담관염, 황달, 간경변 [예를 들어, 원발성 담즙성 간경변 또는 지방간 질환으로 인한 간경변 (예: 알코올성 및 비알코올성 지방증)]; 식도염, 위염, 위 및 십이지장 궤양, 복막염; 신장병증, 면역학적 매개성 사구체신장병증, 자가면역성 신장병증, 막성 사구체병증, 만성 진행성 신장병증, 당뇨병성 신장병/당뇨병성 신장병증, 신장 섬유증, 신장 허혈성/재관류 손상, HIV 관련 신장병증, 요관 폐쇄성 신장병증, 사구체경화증, 단백뇨, 신장 증후군, 다낭성 신장 질환, 상염색체 우성 다낭성 신장 질환, 사구체신염, 만성 신장 질환 (예를 들어, 당뇨병성 신장병증), 고혈압 유발성 신장병증, 당뇨병성 신장 질환, 루푸스 신염; 간질성 방광염; 치주염, 치은염; 폐 염증, 부비동염, 폐렴, 기관지염, 천식, 기관지 천식, 처그-스트라우스(Churg-Strauss) 증후군, 세기관지염, 폐색성 세기관지염, 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD), 간질성 폐질환 (폐섬유증, 특발성 폐섬유증), 급성 폐손상, 폐섬유증 (예를 들어, 특발성 폐섬유증 또는 낭포성 섬유증), 만성 폐쇄성 폐질환, 성인 호흡 곤란 증후군, 급성 폐손상, 약물유발성 폐손상; 메니에르병; 안구 장애, 예컨대, 안구 염증, 포도막염, 안구 건조증/건성각결막염 공막염, 상공막염, 각막염/각막병증, 맥락막염, 망막 혈관염, 시신경염, 망막병증 [당뇨병성 망막병증, 면역 매개성 망막병증, 황반변성, 습성 황반변성, 건성 (노화) 황반변성]; 비만세포증, 철분 결핍성 빈혈증, 요독증, 호산구과다증후군 (HES), 전신성 비만세포 질환 (SMCD), 골수이형성 증후군, 특발성 혈소판 감소성 자반증; 뼈흡수 질환; 신경퇴행성 장애, 신경계/신경근계 장애, 예컨대, 다발성 경화증, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측색경화증 (ALS) (가족성 ALS, 산발성 ALS), 알츠하이머병, 중증 근무력증, 람베르트-이튼 근무력 증후군 (LEMS), 길랑-바레 증후군, 수막염, 뇌염, 외상성 뇌손상; 신경계 손상, 망상성 기생충감염증, 신경 과정 및 감각 인지의 조절 장애, 뇌졸중/신경성 허혈, 척수 손상, 말초 신경병증, 환촉, 척수 손상, 정신 질환; 통증 (급성 통증, 만성 통증, 신경병성 통증 또는 섬유근육통) 감각이상증, 신경 자극, 말초 신경병증; 가려움증/가려움 (아토피성 가려

움증, 건성 가려움증, 건선/건선성 가려움증/건선과 관련된 가려움과 관련된 가려움증), 급성 가려움증, 만성 가려움증, 특발성 가려움증, 만성 특발성 가려움증, 담관 가려움, 간담도 관련 가려움, 신장 관련 가려움/신장 가려움, 요독증 가려움, 담즙정체증, 임신성 간내 담즙정체증, 만성 단순 태선 관련 가려움증, 림프종 관련 가려움, 백혈병 관련 가려움, 결절성 양진, 아토피성 피부염 관련 가려움, 아토피성 가려움/아토피성 가려움증, 수포성 가려움, 상완요골근 가려움증, 신경성 가려움, 신경병성 가려움, 등통성 가려움 감각이상증(notalgia paresthetica), HIV성 소양증 구진 발진, 심인성 가려움, 물놀이 가려움, 가려움증 또는 요독성 가려움증, 두드러기 가려움; 피부과 장애, 예컨대 피부과용 약물 반응/약물 발진, 건조증/건성 피부, 피부 발진, 과민성 피부, 피부 자극, 일광화상, 면도, 체슬, 머릿니/이기생증, 음모슬증, 피부 애벌레 이행증, 옴, 기생충 감염, 곤충 침입, 두드러기/담마진, 구진상 두드러기, 곤충 물림, 곤충 쏘임, 비듬, 피부의 이물질, 진균 감염, 포진, 수두/수포창, 호산구성 모낭염, 임신성 피부병/임신성 소양증 두드러기 구진 및 발진 (PUPP), 염증성 피부병, 호중구성 피부병, 조직구상 호중구성 피부병, 장 우회술 증후군 피부병, 건선/심상성 건선, 편평 태선, 경화성 태선, 여드름 [심상성 여드름, 면포성 여드름, 염증성 여드름, 결절낭성 여드름, 곰보, 목덜미 켈로이드성 여드름(acne keloidalis nuchae)], 아토피 (알레르기성 접촉 민감, 알레르기성 피부병) 피부염 (아토피성 피부염/습진, 접촉성 피부염, 광피부염, 지루성 피부염, 정체성 피부염, 급성 열성 호중구성 피부병 (스위트 증후군), 지방이영양증이 있는 만성 비정형 호중구성 피부병 및 고온 증후군 (CANDLE 증후군, chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature syndrome), 화농성 한선염, 담마진, 괴저성 농피증, 탈모증 (눈썹 탈모증, 코털 탈모증, 반흔성 탈모증, 중앙 원심성 이형성 탈모증), 비반흔성 탈모증 [원형 탈모증 (AA) (반상 AA, 전두 탈모증 (AT), 전신 탈모증 (AU), 사행성 패턴 원형 탈모증, 시사이포(sisaihpo) 패턴 원형 탈모증], 남성형 탈모증/안드로겐 탈모증 (AGA)/남성 및 여성형 AGA), 휴지기 탈모, 두부 백선, 감모증 (유전성 단순 감모증), 모공편평 태선 (전두부 섬유화 탈모증), 점상 수장족저 각피증, 장기 융기성 홍반 (EED), 호중구성 에크린 한선염, 울타리모양 호중구성 육아종성 피부염, 호중구성 두드러기 피부염, 백반증, 예컨대 분절형 백반증 (단분절형 백반증, 이분절형 백반증, 다분절형 백반증), 비분절형 백반증 (말단, 안면 또는 안면말단 백반증, 안면중심 백반증, 점막형 백반증, 색종이조각형 백반증, 삼색 백반증, 변연부 염증성 백반증, 사색 백반증, 청색 백반증, 쾨브너 현상, 심상성 백반증, 일반 백반증, 전신성 백반증), 혼성 백반증/분절형 백반증과 관련된 비분절형 백반증, 병소 백반증, 단독 점막 백반증 또는 백모증(체모의 이환)이 있거나 없는 백반증; 수포성 질환, 면역수포성 질환 (수포성 유사천포창, 반흔성 유사천포창, 심상성 천포창, 선상 IgA 질환), 임신성 유사천포창, 색소성 건피증; 섬유증 및 반흔의 장애: 유섬유종, 간 섬유증, 폐 섬유증, 특발성 폐 섬유증, 저등급의 흉터, 예컨대 경피증, 섬유증 증가, 켈로이드, 수술후 흉터; 상처 치유, 수술 흉터, 방사선 유발 섬유증 (예를 들어, 두경부, 위장관 또는 폐), CNS 흉터, 소화관 또는 위장관 섬유증, 신장 섬유증, 간 또는 담도 섬유증, 간 섬유증 (예를 들어, 비알코올성 지방간염, C형 간염 또는 간세포 암종), 심장 섬유증 (예를 들어, 심내막심근 섬유증 또는 심방성 섬유증), 눈의 흉터, 섬유경화증, 흉터 성장, 상처 또는 딱지 치유, 켈로이드, 종격 섬유증, 골수섬유증, 후복막 섬유증/오르몬드병, 진행성 거대종괴형 섬유증, 신장성 전신 섬유증; 쇼그렌 증후군, 유육종증, 가족성 지중해열, 크라이오피린 관련 주기성 증후군 [Cryopyrin associated periodic syndrome, 머클-웰스(Muckle-Wells) 증후군, 가족성 한랭 자가염증성 증후군/가족성 한랭 두드러기/TNF 수용체 관련 주기성 증후군, 신생아 발병성 다발형 염증성 질환), 고산소혈증 유발성 염증, 재관류 손상, 수술후 외상, 조직 손상, 고온 증후군; 당뇨병 (제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병)/진성 당뇨병, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 애디슨병, 캐슬맨병, 부갑상선기능항진증, 갱년기, 비만, 스테로이드 내성, 포도당 불내성, 대사증후군, 갑상선 질환, 뇌하수체염; 전신 면역성 노화; 자가면역성 위축성 위염, 악성 빈혈의 자가면역성 위축성 위염, 자가면역성 뇌척수염, 자가면역성 고환염, 굿패스처병, 쇼그렌 증후군, 자가면역성 혈소판감소증, 교감성 안염; 자가면역성 질환들 (예를 들어, 빈혈)의 2차 혈액학적 징후, 자가면역성 용혈 증후군 (자가면역성 용혈성 빈혈), 자가면역성 및 염증성 간염, 자가면역성 난소 기능상실, 자가면역성 혈소판감소증, 실리콘 이식물 관련 자가면역성 질환, 약물 유발성 자가면역, HIV 관련 자가면역성 증후군, 금속 유발성 자가면역, 자가면역성 난청, 자가면역성 갑상선 장애; 제1형 과민 반응 (예컨대, 과민증 포함), 제2형 과민 반응 (예컨대, 굿패스처병, 자가면역성 용혈성 빈혈), 제3형 과민 반응 질환 (예컨대, 아르투스 반응, 혈청병), 및 제4형 과민 반응 (예컨대, 접촉성 피부염, 동종이식편 거부반응)과 같은 과민 반응을 비롯한 알레르기 및 알레르기 반응; 급성 및 만성 감염증, 패혈증 증후군 (패혈증, 패혈성 쇼크, 내독성 쇼크, 외독소 유발성 독성 쇼크, 그람 음성형 패혈증, 그람 양성형 패혈증, 진균성 패혈증, 독성 쇼크 증후군); 급성 및 만성 감염증, 패혈증 증후군 (패혈증, 패혈성 쇼크, 내독성 쇼크, 외독소 유발성 독성 쇼크, 그람 음성형 패혈증, 그람 양성형 패혈증, 진균성 패혈증, 독성 쇼크 증후군); 거부반응: 이식편 대 숙주 반응/이식편 대 숙주 질환, 동종이식편 거부반응 (예를 들어, 급성 동종이식편 거부반응 또는 만성 동종이식편 거부반응), 조기 이식 거부반응; 악성종양, 암, 림프종, 백혈병, 다발성 골수종, 고형 종양, 기형종, 전이성 및 뼈 질환, 내부암, 뼈, 구강/인두, 식도, 후두, 위,

내장, 결장, 직장, 폐 (예를 들어, 비소세포 폐암 또는 소세포 폐암), 간, 췌장, 신경, 뇌 (예를 들어, 신경교종, 다형성 교모아세포종, 성상세포종, 신경아세포종 및 신경초종), 두경부, 목구멍, 난소, 자궁, 전립선, 고환, 방광, 신장, 유방, 담낭, 자궁경부, 갑상선, 전립선, 눈 (안구 악성종양) 및 피부 (흑색종, 각질가시세포종)의 암; 뿐만 아니라 섬유성 암, 섬유종증, 섬유선종, 섬유육종, 골수증식성 장애, 종양 [조혈성 종양, 골수성 종양, 림프성 종양 (골수섬유증, 1차 골수섬유증, 진성 다혈구증, 본태성 혈소판혈증)], 백혈병 (급성 림프성 백혈병, 급성 및 만성 골수성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 만성 골수단세포성 백혈병 (CMML) 또는 전골수세포성 백혈병), 다발성 골수종 및 기타 골수성 악성종양 [골수섬유증이 있는 골수화생 (MMM), 원발성 골수섬유증 (PMF) 특발성 골수섬유증 (PMF)], 림프종 [호지킨병, 피부 림프종 (피부 T 세포 림프종, 균상식육종)], 림프종 (예를 들어, B 세포 림프종, T 세포 림프종, 외투 세포 림프종, 모발 세포 림프종, 버키트 림프종, 비만 세포 종양 또는 호지킨병 또는 비호지킨병); 카포시 육종, 횡문근육종, 정상피종, 기형암종, 골육종, 갑상선 여포암; 외인성 오피오이드 또는 합성 오피오이드의 축적 증가, 등통성 가려움 감각이상증, 강박 장애, 강박 장애와 관련된 향수, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 32

제30항에 있어서, 상기 다른 치료제가 화학요법제, 항증식제, 항염증제, 면역조절제, 면역억제제, 신경영양제, 심혈관 질환 치료제, 당뇨병 치료제, 면역결핍성 질환 치료제 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 33

치료적 유효량의 제17항의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이의 유도체 또는 이들의 조합; 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 34

치료적 유효량의 제17항의 화합물, 이의 유도체 또는 이들의 조합을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, JAK1 및/또는 JAK3 매개성 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 JAK1 및/또는 JAK3 매개성 질환을 치료하는 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 다른 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 36

제34항에 있어서, 상기 JAK1 및/또는 JAK3 매개성 질환이 자가면역성 질환 또는 반응, 면역 반응의 광범위 활성화, 세균 감염, 바이러스 감염, 염증, 만성 및/또는 급성 염증성 장애 또는 병태, 및/또는 자가 염증성 장애, 섬유성 장애, 대사 장애, 종양, 심혈관 장애, 뇌혈관 장애, 피부 장애, 가려움증, 탈모 장애, 암 또는 악성 종양, 자가면역성 결합 조직 질환, 자가면역성 병태; 스틸병, 성인발병형 스틸병, Th17 연관 염증, 다발성연골염 (예: 재발성 다발성연골염); 근염, 다발성근염, 자가면역성 근염, 피부근염, 청소년 피부근염; 중증 근무력증; 관절염 (예: 류마티스성 관절염, 청소년 류마티스성 관절염, 전신발병형 청소년 류마티스성 관절염, 골관절염, 감염성 관절염, 염증성 관절염, 염증성 장질환 관련 관절염, 특발성 관절염, 청소년 특발성 관절염, 전신성 청소년 특발성 관절염, 건선성 관절염), 척추염/척추관절염/척추관절염 (강직성 척추염), 통풍, 경피증 (전신성 경피증, 청소년 경피증), 라이터 증후군/반응성 관절염, 라임병, 루푸스/전신 홍반성 루푸스 (SLE) (홍반성 루푸스, 소아 전신 홍반성 루푸스, 피부 루푸스 (아급성 피부 루푸스, 만성 피부 루푸스/원반상 루푸스, 동창 홍반성 루푸스)), 류마티스성 다발근통, 골부착염, 혼합성 결합 조직 질환, 부착부병증, 심장염, 심근염, 혈관형성 장애, 골수이형성 증후군, 죽상동맥경화증, 재발협착증 (죽상동맥경화성 관상 동맥의 재발협착증), 급성 관상동맥 증후군, 심근 경색증, 심장 동종이식 혈관병증, 이식성 동맥병증; 혈관염 [대혈관 혈관염, 소혈관 혈관염, 거대세포 동맥염, 결절성 다발동맥염, 혈관염 증후군, 예컨대: 타카야수 동맥염(Takayasu's arteritis), 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis), 베체트병], 유아기에 발병한 혈관병증과 관련된 인터페론 유전자 (STING) 자극제 (SAVI); 위장관 장애, 전장염, 대장염, 염증성 장질환 (궤양성 대장염, 크론병), 과민성 대장 증후군, 장염 증후군/경성결장, 복강병; 급성 및 만성 췌장염; 원발성 담즙성 간경변증, 원발성 경화성 담관염, 황달, 간경변 [예를 들어, 원발성 담즙성 간경변 또는 지방간 질환으로 인한 간경변 (예: 알코올성 및 비알코올성 지방증)]; 식도염, 위염, 위 및 십이지장 궤양, 복막염; 신장병증, 면역학적 매개성 사구체신장병증, 자가면역성 신장병증, 막성 사구체병증, 만성 진행성 신장병증, 당뇨병성 신장병/당뇨병성 신장병증, 신장 섬유증, 신

장 허혈성/재관류 손상, HIV 관련 신장병증, 요관 폐쇄성 신장병증, 사구체경화증, 단백뇨, 신장 증후군, 다낭성 신장 질환, 상염색체 우성 다낭성 신장 질환, 사구체신염, 만성 신장 질환 (예를 들어, 당뇨병성 신장병증), 고혈압 유발성 신장병증, 당뇨병성 신장 질환, 루푸스 신염; 간질성 방광염; 치주염, 치은염; 폐 염증, 부비동염, 폐렴, 기관지염, 천식, 기관지 천식, 처그-스트라우스(Churg-Strauss) 증후군, 세기관지염, 폐색성 세기관지염, 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD), 간질성 폐질환 (폐섬유증, 특발성 폐섬유증), 급성 폐손상, 폐섬유증 (예를 들어, 특발성 폐섬유증 또는 낭포성 섬유증), 만성 폐쇄성 폐질환, 성인 호흡 곤란 증후군, 급성 폐손상, 약물 유발성 폐손상; 메니에르병; 안구 장애, 예컨대, 안구 염증, 포도막염, 안구 건조증/건성각결막염 공막염, 상공막염, 각막염/각막병증, 맥락막염, 망막 혈관염, 시신경염, 망막병증 [당뇨병성 망막병증, 면역 매개성 망막병증, 황반변성, 습성 황반변성, 건성 (노화) 황반변성]; 비만세포증, 철분 결핍성 빈혈증, 요독증, 호산구과다증후군 (HES), 전신성 비만세포 질환 (SMCD), 골수이형성 증후군, 특발성 혈소판 감소성 자반증; 뼈흡수 질환; 신경퇴행성 장애, 신경계/신경근계 장애, 예컨대, 다발성 경화증, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측색경화증 (ALS) (가족성 ALS, 산발성 ALS), 알츠하이머병, 중증 근무력증, 람베르트-이튼 근무력 증후군 (LEMS), 길랑-바레 증후군, 수막염, 뇌염, 외상성 뇌손상; 신경계 손상, 망상성 기생충감염증, 신경 과정 및 감각 인지의 조절 장애, 뇌졸중/신경성 허혈, 척수 손상, 말초 신경병증, 환촉, 척수 손상, 정신 질환; 통증 (급성 통증, 만성 통증, 신경병성 통증 또는 섬유근육통) 감각이상증, 신경 자극, 말초 신경병증; 가려움증/가려움 (아토피성 가려움증, 건성 가려움증, 건선/건선성 가려움증/건선과 관련된 가려움과 관련된 가려움증), 급성 가려움증, 만성 가려움증, 특발성 가려움증, 만성 특발성 가려움증, 담관 가려움, 간담도 관련 가려움, 신장 관련 가려움/신장 가려움, 요독증 가려움, 담즙정체증, 임신성 간내 담즙정체증, 만성 단순 태선 관련 가려움증, 림프종 관련 가려움, 백혈병 관련 가려움, 결절성 양진, 아토피성 피부염 관련 가려움, 아토피성 가려움/아토피성 가려움증, 수포성 가려움, 상완요골근 가려움증, 신경성 가려움, 신경병성 가려움, 등통성 가려움 감각이상증(notalgia paresthetica), HIV성 소양증 구진 발진, 심인성 가려움, 물놀이 가려움, 가려움증 또는 요독성 가려움증, 두드러기 가려움; 피부과 장애, 예컨대 피부과용 약물 반응/약물 발진, 건조증/건성 피부, 피부 발진, 과민성 피부, 피부 자극, 일광화상, 면도, 체슬, 머릿니/이기생증, 음모슬증, 피부 애벌레 이행증, 옴, 기생충 감염, 곤충 침입, 두드러기/담마진, 구진상 두드러기, 곤충 물림, 곤충 쏘임, 비듬, 피부의 이물질, 진균 감염, 포진, 수두/수포창, 호산구성 모낭염, 임신성 피부병/임신성 소양증 두드러기 구진 및 발진 (PUPP), 염증성 피부병, 호중구성 피부병, 조직구상 호중구성 피부병, 장 우회술 증후군 피부병, 건선/심상성 건선, 편평 태선, 경화성 태선, 여드름 [심상성 여드름, 면포성 여드름, 염증성 여드름, 결절낭성 여드름, 곰보, 목덜미 켈로이드성 여드름(acne keloidalis nuchae)], 아토피 (알레르기성 접촉 민감, 알레르기성 피부병) 피부염 (아토피성 피부염/습진, 접촉성 피부염, 광피부염, 지루성 피부염, 정체성 피부염, 급성 열성 호중구성 피부병 (스위트 증후군), 지방이영양증이 있는 만성 비정형 호중구성 피부병 및 고온 증후군 (CANDLE 증후군, chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature syndrome), 화농성 한선염, 담마진, 괴저성 농피증, 탈모증 (눈썹 탈모증, 코털 탈모증, 반흔성 탈모증, 중앙 원심성 이형성 탈모증), 비반흔성 탈모증 [원형 탈모증 (AA) (반상 AA, 전두 탈모증 (AT), 전신 탈모증 (AU), 사행성 패턴 원형 탈모증, 시사이포(sisaihpo) 패턴 원형 탈모증], 남성형 탈모증/안드로겐 탈모증 (AGA)/남성 및 여성형 AGA), 휴지기 탈모, 두부 백선, 감모증 (유전성 단순 감모증), 모공편평 태선 (전두부 섬유화 탈모증), 점상 수장족저 각피증, 장기 융기성 홍반 (EED), 호중구성 에크린 한선염, 울타리모양 호중구성 육아종성 피부염, 호중구성 두드러기 피부염, 백반증, 예컨대 분절형 백반증 (단분절형 백반증, 이분절형 백반증, 다분절형 백반증), 비분절형 백반증 (말단, 안면 또는 안면말단 백반증, 안면중심 백반증, 점막형 백반증, 색종이조각형 백반증, 삼색 백반증, 변연부 염증성 백반증, 사색 백반증, 청색 백반증, 쾨브너 현상, 심상성 백반증, 일반 백반증, 전신성 백반증), 혼성 백반증/분절형 백반증과 관련된 비분절형 백반증, 병소 백반증, 단독 점막 백반증 또는 백모증(체모의 이환)이 있거나 없는 백반증; 수포성 질환, 면역수포성 질환 (수포성 유사천포창, 반흔성 유사천포창, 심상성 천포창, 선상 IgA 질환), 임신성 유사천포창, 색소성 건피증; 섬유증 및 반흔의 장애: 유섬유종, 간 섬유증, 폐 섬유증, 특발성 폐 섬유증, 저등급의 흉터, 예컨대 경피증, 섬유증 증가, 켈로이드, 수술후 흉터; 상처 치유, 수술 흉터, 방사선 유발 섬유증 (예를 들어, 두경부, 위장관 또는 폐), CNS 흉터, 소화관 또는 위장관 섬유증, 신장 섬유증, 간 또는 담도 섬유증, 간 섬유증 (예를 들어, 비알코올성 지방간염, C형 간염 또는 간세포 암종), 심장 섬유증 (예를 들어, 심내막심근 섬유증 또는 심방성 섬유증), 눈의 흉터, 섬유경화증, 흉터 성장, 상처 또는 딱지 치유, 켈로이드, 종격 섬유증, 골수섬유증, 후복막 섬유증/오르몬드병, 진행성 거대종괴형 섬유증, 신장성 전신 섬유증; 쇼그렌 증후군, 유육종증, 가족성 지중해열, 크라이오피린 관련 주기성 증후군 [Cryopyrin associated periodic syndrome, 머클-웰스(Muckle-Wells) 증후군, 가족성 한랭 자가염증성 증후군/가족성 한랭 두드러기/TNF 수용체 관련 주기성 증후군, 신생아 발병성 다발형 염증성 질환), 고산소혈증 유발성 염증, 재관류 손상, 수술후 외상, 조직 손상, 고온 증후군; 당뇨병 (제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병)/진성 당뇨병, 하시모토 갑상선염,

그레이브스병, 애디슨병, 캐슬맨병, 부갑상선기능항진증, 갱년기, 비만, 스테로이드 내성, 포도당 불내성, 대사 증후군, 갑상선 질환, 뇌하수체염; 전신 면역성 노화; 자가면역성 위축성 위염, 악성 빈혈의 자가면역성 위축성 위염, 자가면역성 뇌척수염, 자가면역성 고환염, 굿패스처병, 쇼그렌 증후군, 자가면역성 혈소판감소증, 교 감성 안염; 자가면역성 질환들 (예를 들어, 빈혈)의 2차 혈액학적 징후, 자가면역성 용혈 증후군 (자가면역성 용혈성 빈혈), 자가면역성 및 염증성 간염, 자가면역성 난소 기능상실, 자가면역성 혈소판감소증, 실리콘 이식물 관련 자가면역성 질환, 약물 유발성 자가면역, HIV 관련 자가면역성 증후군, 금속 유발성 자가면역, 자가면역성 난청, 자가면역성 갑상선 장애; 제1형 과민 반응 (예컨대, 과민증 포함), 제2형 과민 반응 (예컨대, 굿패스처병, 자가면역성 용혈성 빈혈), 제3형 과민 반응 질환 (예컨대, 아르투스 반응, 혈청병), 및 제4형 과민 반응 (예컨대, 접촉성 피부염, 동종이식편 거부반응)과 같은 과민 반응을 비롯한 알레르기 및 알레르기 반응; 급성 및 만성 감염증, 패혈증 증후군 (패혈증, 패혈성 쇼크, 내독성 쇼크, 외독소 유발성 독성 쇼크, 그람 음성형 패혈증, 그람 양성형 패혈증, 진균성 패혈증, 독성 쇼크 증후군); 급성 및 만성 감염증, 패혈증 증후군 (패혈증, 패혈성 쇼크, 내독성 쇼크, 외독소 유발성 독성 쇼크, 그람 음성형 패혈증, 그람 양성형 패혈증, 진균성 패혈증, 독성 쇼크 증후군); 거부반응: 이식편 대 숙주 반응/이식편 대 숙주 질환, 동종이식편 거부반응 (예를 들어, 급성 동종이식편 거부반응 또는 만성 동종이식편 거부반응), 조기 이식 거부반응; 악성종양, 암, 림프종, 백혈병, 다발성 골수종, 고형 종양, 기형종, 전이성 및 뼈 질환, 내부암, 뼈, 구강/인두, 식도, 후두, 위, 내장, 결장, 직장, 폐 (예를 들어, 비소세포 폐암 또는 소세포 폐암), 간, 췌장, 신경, 뇌 (예를 들어, 신경교종, 다형성 교모아세포종, 성상세포종, 신경아세포종 및 신경초종), 두경부, 목구멍, 난소, 자궁, 전립선, 고환, 방광, 신장, 유방, 담낭, 자궁경부, 갑상선, 전립선, 눈 (안구 악성종양) 및 피부 (흑색종, 각질가시세포종)의 암; 뿐만 아니라 섬유성 암, 섬유종증, 섬유선종, 섬유육종, 골수증식성 장애, 종양 [조혈성 종양, 골수성 종양, 림프성 종양 (골수섬유증, 1차 골수섬유증, 진성 다혈구증, 본태성 혈소판혈증)], 백혈병 (급성 림프성 백혈병, 급성 및 만성 골수성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 만성 골수단세포성 백혈병 (CMML) 또는 전골수세포성 백혈병), 다발성 골수종 및 기타 골수성 악성종양 [골수섬유증이 있는 골수화생 (MMM), 원발성 골수섬유증 (PMF) 특발성 골수섬유증 (PMF)], 림프종 [호지킨병, 피부 림프종 (피부 T 세포 림프종, 균상식육종)], 림프종 (예를 들어, B 세포 림프종, T 세포 림프종, 외투 세포 림프종, 모발 세포 림프종, 버키트 림프종, 비만 세포 종양 또는 호지킨병 또는 비호지킨병); 카포시 육종, 횡문근육종, 정상피종, 기형암종, 골육종, 갑상선 여포암; 외인성 오피오이드 또는 합성 오피오이드의 축적 증가, 등통성 가려움 감각이상증, 강박 장애, 강박 장애와 관련된 향수, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 37

제35항에 있어서, 상기 다른 치료제가 화학요법제, 항증식제, 항염증제, 면역조절제, 면역억제제, 신경영양제, 심혈관 질환 치료제, 당뇨병 치료제, 면역결핍성 질환 치료제 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 38

제치료적 유효량의 제18항의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이의 유도체 또는 이들의 조합; 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 39

제치료적 유효량의 제18항의 화합물, 이의 유도체 또는 이들의 조합을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, JAK1 및/또는 JAK3 매개성 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 JAK1 및/또는 JAK3 매개성 질환을 치료하는 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 다른 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 41

제39항에 있어서, 상기 JAK1 및/또는 JAK3 매개성 질환이 자가면역성 질환 또는 반응, 면역 반응의 광범위 활성화, 세균 감염, 바이러스 감염, 염증, 만성 및/또는 급성 염증성 장애 또는 병태, 및/또는 자가 염증성 장애, 섬유성 장애, 대사 장애, 종양, 심혈관 장애, 뇌혈관 장애, 피부 장애, 가려움증, 탈모 장애, 암 또는 악성 종양, 자가면역성 결합 조직 질환, 자가면역성 병태; 스틸병, 성인발병형 스틸병, Th17 연관 염증, 다발성연골염 (예: 재발성 다발성연골염); 근염, 다발성근염, 자가면역성 근염, 피부근염, 청소년 피부근염; 중증 근무력증;

관절염 (예: 류마티스성 관절염, 청소년 류마티스성 관절염, 전신발병형 청소년 류마티스성 관절염, 골관절염, 감염성 관절염, 염증성 관절염, 염증성 장질환 관련 관절염, 특발성 관절염, 청소년 특발성 관절염, 전신성 청소년 특발성 관절염, 건선성 관절염), 척추염/척추관절염/척추관절염 (강직성 척추염), 통풍, 경피증 (전신성 경피증, 청소년 경피증), 라이터 증후군/반응성 관절염, 라임병, 루푸스/전신 홍반성 루푸스 (SLE) (홍반성 루푸스, 소아 전신 홍반성 루푸스, 피부 루푸스 (아급성 피부 루푸스, 만성 피부 루푸스/원반상 루푸스, 동창 홍반성 루푸스)), 류마티스성 다발근통, 골부착염, 혼합성 결합 조직 질환, 부착부병증, 심장염, 심근염, 혈관형성 장애, 골수이형성 증후군, 죽상동맥경화증, 재발협착증 (죽상동맥경화성 관상 동맥의 재발협착증), 급성 관상동맥 증후군, 심근 경색증, 심장 동종이식 혈관병증, 이식성 동맥병증; 혈관염 [대혈관 혈관염, 소혈관 혈관염, 거대세포 동맥염, 결절성 다발동맥염, 혈관염 증후군, 예컨대: 타카야수 동맥염(Takayasu's arteritis), 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis), 베체트병], 유아기에 발병한 혈관병증과 관련된 인터페론 유전자(STING) 자극제 (SAVI); 위장관 장애, 전장염, 대장염, 염증성 장질환 (궤양성 대장염, 크론병), 과민성 대장 증후군, 장염 증후군/경성결장, 복강병; 급성 및 만성 췌장염; 원발성 담즙성 간경변증, 원발성 경화성 담관염, 황달, 간경변 [예를 들어, 원발성 담즙성 간경변 또는 지방간 질환으로 인한 간경변 (예: 알코올성 및 비알코올성 지방증)]; 식도염, 위염, 위 및 십이지장 궤양, 복막염; 신장병증, 면역학적 매개성 사구체신장병증, 자가면역성 신장병증, 막성 사구체병증, 만성 진행성 신장병증, 당뇨병성 신장병/당뇨병성 신장병증, 신장 섬유증, 신장 허혈성/재관류 손상, HIV 관련 신장병증, 요관 폐쇄성 신장병증, 사구체경화증, 단백뇨, 신장 증후군, 다낭성 신장 질환, 상염색체 우성 다낭성 신장 질환, 사구체신염, 만성 신장 질환 (예를 들어, 당뇨병성 신장병증), 고혈압 유발성 신장병증, 당뇨병성 신장 질환, 루푸스 신염; 간질성 방광염; 치주염, 치은염; 폐 염증, 부비동염, 폐렴, 기관지염, 천식, 기관지 천식, 처그-스트라우스(Churg-Strauss) 증후군, 세기관지염, 폐색성 세기관지염, 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD), 간질성 폐질환 (폐섬유증, 특발성 폐섬유증), 급성 폐손상, 폐섬유증 (예를 들어, 특발성 폐섬유증 또는 낭포성 섬유증), 만성 폐쇄성 폐질환, 성인 호흡 곤란 증후군, 급성 폐손상, 약물 유발성 폐손상; 메니에르병; 안구 장애, 예컨대, 안구 염증, 포도막염, 안구 건조증/건성각결막염 공막염, 상공막염, 각막염/각막병증, 맥락막염, 망막 혈관염, 시신경염, 망막병증 [당뇨병성 망막병증, 면역 매개성 망막병증, 황반변성, 습성 황반변성, 건성 (노화) 황반변성]; 비만세포증, 철분 결핍성 빈혈증, 요독증, 호산구과다증후군 (HES), 전신성 비만세포 질환 (SMCD), 골수이형성 증후군, 특발성 혈소판 감소성 자반증; 뼈흡수 질환; 신경퇴행성 장애, 신경계/신경근계 장애, 예컨대, 다발성 경화증, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측색경화증 (ALS) (가족성 ALS, 산발성 ALS), 알츠하이머병, 중증 근무력증, 람베르트-이튼 근무력 증후군 (LEMS), 길랑-바레 증후군, 수막염, 뇌염, 외상성 뇌손상; 신경계 손상, 망상성 기생충감염증, 신경 과정 및 감각 인지의 조절 장애, 뇌졸중/신경성 허혈, 척수 손상, 말초 신경병증, 환촉, 척수 손상, 정신 질환; 통증 (급성 통증, 만성 통증, 신경병성 통증 또는 섬유근육통) 감각이상증, 신경 자극, 말초 신경병증; 가려움증/가려움 (아토피성 가려움증, 건성 가려움증, 건선/건선성 가려움증/건선과 관련된 가려움과 관련된 가려움증), 급성 가려움증, 만성 가려움증, 특발성 가려움증, 만성 특발성 가려움증, 담관 가려움, 간담도 관련 가려움, 신장 관련 가려움/신장 가려움, 요독증 가려움, 담즙정체증, 임신성 간내 담즙정체증, 만성 단순 태선 관련 가려움증, 림프종 관련 가려움, 백혈병 관련 가려움, 결절성 양진, 아토피성 피부염 관련 가려움, 아토피성 가려움/아토피성 가려움증, 수포성 가려움, 상완요골근 가려움증, 신경성 가려움, 신경병성 가려움, 등통성 가려움 감각이상증(notalgia paresthetica), HIV성 소양증 구진 발진, 심인성 가려움, 물놀이 가려움, 가려움증 또는 요독성 가려움증, 두드러기 가려움; 피부과 장애, 예컨대 피부과용 약물 반응/약물 발진, 건조증/건성 피부, 피부 발진, 과민성 피부, 피부 자극, 일광화상, 면도, 체슬, 머릿니/이기생증, 음모슬증, 피부 애벌레 이행증, 옴, 기생충 감염, 곤충 침입, 두드러기/담마진, 구진상 두드러기, 곤충 물림, 곤충 쏘임, 비듬, 피부의 이물질, 진균 감염, 포진, 수두/수포창, 호산구성 모낭염, 임신성 피부병/임신성 소양증 두드러기 구진 및 발진 (PUPP), 염증성 피부병, 호중구성 피부병, 조직구상 호중구성 피부병, 장 우회술 증후군 피부병, 건선/심상성 건선, 편평 태선, 경화성 태선, 여드름 [심상성 여드름, 면포성 여드름, 염증성 여드름, 결절낭성 여드름, 곰보, 목덜미 켈로이드성 여드름 (acne keloidalis nuchae)], 아토피 (알레르기성 접촉 민감, 알레르기성 피부병) 피부염 (아토피성 피부염/습진, 접촉성 피부염, 광피부염, 지루성 피부염, 정체성 피부염, 급성 열성 호중구성 피부병 (스위트 증후군), 지방이영양증이 있는 만성 비정형 호중구성 피부병 및 고온 증후군 (CANDLE 증후군, chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature syndrome), 화농성 한선염, 담마진, 괴저성 농피증, 탈모증 (눈썹 탈모증, 코털 탈모증, 반흔성 탈모증, 중앙 원심성 이형성 탈모증), 비반흔성 탈모증 [원형 탈모증 (AA) (반상 AA, 전두 탈모증 (AT), 전신 탈모증 (AU), 사행성 패턴 원형 탈모증, 시사이포 (sisaihpo) 패턴 원형 탈모증], 남성형 탈모증/안드로겐 탈모증 (AGA)/남성 및 여성형 AGA), 휴지기 탈모, 두부 백선, 감모증 (유전성 단순 감모증), 모공편평 태선 (전두부 섬유화 탈모증), 점상 수장족저 각피증, 장기 융기성 홍반 (EED), 호중구성 에크린 한선염, 울타리모양 호중구성 육아종성 피부염, 호중구성 두드러기 피부염, 백

반증, 예컨대 분절형 백반증 (단분절형 백반증, 이분절형 백반증, 다분절형 백반증), 비분절형 백반증 (말단, 안면 또는 안면말단 백반증, 안면중심 백반증, 점막형 백반증, 색종이조각형 백반증, 삼색 백반증, 변연부 염증성 백반증, 사색 백반증, 청색 백반증, 쾨브너 현상, 심상성 백반증, 일반 백반증, 전신성 백반증), 혼성 백반증/분절형 백반증과 관련된 비분절형 백반증, 병소 백반증, 단독 점막 백반증 또는 백모증(체모의 이환)이 있거나 없는 백반증; 수포성 질환, 면역수포성 질환 (수포성 유사천포창, 반흔성 유사천포창, 심상성 천포창, 선상 IgA 질환), 임신성 유사천포창, 색소성 건피증; 섬유증 및 반흔의 장애: 유섬유종, 간 섬유증, 폐 섬유증, 특발성 폐 섬유증, 저등급의 흉터, 예컨대 경피증, 섬유증 증가, 켈로이드, 수술후 흉터; 상처 치유, 수술 흉터, 방사선 유발 섬유증 (예를 들어, 두경부, 위장관 또는 폐), CNS 흉터, 소화관 또는 위장관 섬유증, 신장 섬유증, 간 또는 담도 섬유증, 간 섬유증 (예를 들어, 비알코올성 지방간염, C형 간염 또는 간세포 암종), 심장 섬유증 (예를 들어, 심내막심근 섬유증 또는 심방성 섬유증), 눈의 흉터, 섬유경화증, 흉터 성장, 상처 또는 딱지 치유, 켈로이드, 종격 섬유증, 골수섬유증, 후복막 섬유증/오르몬드병, 진행성 거대종괴형 섬유증, 신장성 전신 섬유증; 쇼그렌 증후군, 유육종증, 가족성 지중해열, 크라이오피린 관련 주기성 증후군 [Cryopyrin associated periodic syndrome, 머클-웰스(Muckle-Wells) 증후군, 가족성 한랭 자가염증성 증후군/가족성 한랭 두드러기/TNF 수용체 관련 주기성 증후군, 신생아 발병성 다발형 염증성 질환), 고산소혈증 유발성 염증, 재관류 손상, 수술후 외상, 조직 손상, 고온 증후군; 당뇨병 (제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병)/진성 당뇨병, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 애디슨병, 캐슬맨병, 부갑상선기능항진증, 갱년기, 비만, 스테로이드 내성, 포도당 불내성, 대사증후군, 갑상선 질환, 뇌하수체염; 전신 면역성 노화; 자가면역성 위축성 위염, 악성 빈혈의 자가면역성 위축성 위염, 자가면역성 뇌척수염, 자가면역성 고환염, 굿패스처병, 쇼그렌 증후군, 자가면역성 혈소판감소증, 교 감성 안염; 자가면역성 질환들 (예를 들어, 빈혈)의 2차 혈액학적 징후, 자가면역성 용혈 증후군 (자가면역성 용혈성 빈혈), 자가면역성 및 염증성 간염, 자가면역성 난소 기능상실, 자가면역성 혈소판감소증, 실리콘 이식물 관련 자가면역성 질환, 약물 유발성 자가면역, HIV 관련 자가면역성 증후군, 금속 유발성 자가면역, 자가면역성 난청, 자가면역성 갑상선 장애; 제1형 과민 반응 (예컨대, 과민증 포함), 제2형 과민 반응 (예컨대, 굿패스처병, 자가면역성 용혈성 빈혈), 제3형 과민 반응 질환 (예컨대, 아르투스 반응, 혈청병), 및 제4형 과민 반응 (예컨대, 접촉성 피부염, 동종이식편 거부반응)과 같은 과민 반응을 비롯한 알레르기 및 알레르기 반응; 급성 및 만성 감염증, 패혈증 증후군 (패혈증, 패혈성 쇼크, 내독성 쇼크, 외독소 유발성 독성 쇼크, 그람 음성형 패혈증, 그람 양성형 패혈증, 진균성 패혈증, 독성 쇼크 증후군); 급성 및 만성 감염증, 패혈증 증후군 (패혈증, 패혈성 쇼크, 내독성 쇼크, 외독소 유발성 독성 쇼크, 그람 음성형 패혈증, 그람 양성형 패혈증, 진균성 패혈증, 독성 쇼크 증후군); 거부반응: 이식편 대 숙주 반응/이식편 대 숙주 질환, 동종이식편 거부반응 (예를 들어, 급성 동종이식편 거부반응 또는 만성 동종이식편 거부반응), 조기 이식 거부반응; 악성종양, 암, 림프종, 백혈병, 다발성 골수종, 고형 종양, 기형종, 전이성 및 뼈 질환, 내부암, 뼈, 구강/인두, 식도, 후두, 위, 내장, 결장, 직장, 폐 (예를 들어, 비소세포 폐암 또는 소세포 폐암), 간, 췌장, 신경, 뇌 (예를 들어, 신경교종, 다형성 교모아세포종, 성상세포종, 신경아세포종 및 신경초종), 두경부, 목구멍, 난소, 자궁, 전립선, 고환, 방광, 신장, 유방, 담낭, 자궁경부, 갑상선, 전립선, 눈 (안구 악성종양) 및 피부 (흑색종, 각질가시세포종)의 암; 뿐만 아니라 섬유성 암, 섬유종증, 섬유선종, 섬유육종, 골수증식성 장애, 종양 [조혈성 종양, 골수성 종양, 림프성 종양 (골수섬유증, 1차 골수섬유증, 진성 다혈구증, 본태성 혈소판혈증)], 백혈병 (급성 림프성 백혈병, 급성 및 만성 골수성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 만성 골수단세포성 백혈병 (CMML) 또는 전골수세포성 백혈병), 다발성 골수종 및 기타 골수성 악성종양 [골수섬유증이 있는 골수화생 (MMM), 원발성 골수섬유증 (PMF) 특발성 골수섬유증 (PMF)], 림프종 [호지킨병, 피부 림프종 (피부 T 세포 림프종, 균상식육종)], 림프종 (예를 들어, B 세포 림프종, T 세포 림프종, 외투 세포 림프종, 모발 세포 림프종, 버키트 림프종, 비만 세포 종양 또는 호지킨병 또는 비호지킨병); 카포시 육종, 횡문근육종, 정상피종, 기형암종, 골육종, 갑상선 여포암; 외인성 오피오이드 또는 합성 오피오이드의 축적 증가, 등통성 가려움 감각이상증, 강박 장애, 강박 장애와 관련된 향수, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 42

제40항에 있어서, 상기 다른 치료제가 화학요법제, 항증식제, 항염증제, 면역조절제, 면역억제제, 신경영양제, 심혈관 질환 치료제, 당뇨병 치료제, 면역결핍성 질환 치료제 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원의 인용

[0002] 본 출원은 2017년 11월 3일에 출원된 미국 가출원 62/581,428호 및 2018년 5월 11일에 출원된 미국 가출원 62/670,448호에 대한 이익을 주장한다. 상기 출원의 개시 내용은 모두 본원에 참고로 포함된다. 상기 출원의 개시 내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0003] 본 발명은 신규한 피롤로피리미딘 화합물 및 조성물, 및 질환 치료를 위한 약제로서의 이들의 용도에 관한 것이다.

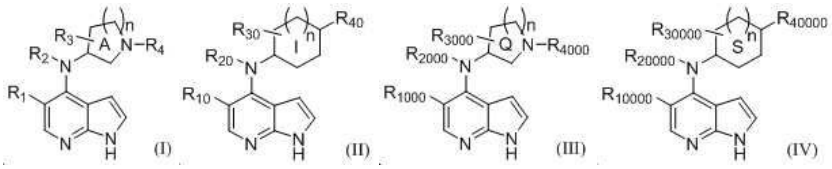
배 경 기 술

[0004] 야누스 키나제 (Janus Kinase, JAK)는 I형 및 II형 사이토카인 수용체에서 발생하는 신호를 전달하는데 필수적인 비수용체 티로신 키나제의 하위군으로서, 이들의 효소 활성은 사이토카인의 생체 활성에 필수적이다. JAK 키나제 계열은 하기의 4개 계열의 구성원: JAK1, JAK2, JAK3 및 Tyk2로 이루어져 있으며, 이들 키나제는 면역계에서 뿐만 아니라 더 광범위하게는 다른 조직들에서 사이토카인 신호전달의 조절에서 중추적인 역할을 한다. JAK의 키나제 활성은 JAK 자체, 사이토카인 수용체의 세포내 부분, 및 STAT 계열의 전사 인자의 구성원을 포함하는 수개의 다른 기질들에 대한 것이다. STAT (STAT1 내지 STAT6)는 면역 세포를 비롯한 다양한 세포 유형에서 유전자 전사에 특이적이고 뚜렷한 효과를 나타내며, 세포 증식과 분화와 같은 과정에서 중요하다. 이러한 키나제들이 면역성 및 염증에서 나타내는 광범위한 역할 덕택에, JAK 키나제 신호전달이 원인이 되는 질환들에 개입하기 위해 수많은 소분자 약물들이 개발되어 왔다. 초기에, 이러한 약물들은 장기 이식 거부 반응의 예방을 위한 전신 투여를 위해 개발되었다. 그 후, 이들은 혈액 악성종양, 및 자가면역 및 염증성 질환, 예를 들어 류머티스 관절염, 궤양성 대장염, 염증성 장질환, 강직성 척추염, 건선, 아토피성 피부염, 탈모증 및 백반증에 대한 잠재적인 치료법으로 개발되었다. 최근에 들어서는, JAK 키나제의 전신적 억제와 관련된 혈액학적, 면역억제성 및 대사적 독성으로 인하여, 국소 제제로서 이러한 억제제들의 국소 전달에 대해 기술된 바 있다. 여기에는 특히 원형 탈모증, 아토피성 피부염, 백반증, 건선, 염증성 장질환 및 안구 건조증이 포함된다. 본 문헌은 우수한 경구 및 국소 생체내 이용효율을 보여 전신성 자가면역 질환에 유용할 것으로 예상되는 화합물 뿐만 아니라, 안정성이 제한적이어서 전신적 노출이 제한되게끔 고안된 화합물들을 기술하고 있기 때문에, 국소 (예컨대, 국부) 약물 전달에 가장 적합할 것이다.

[0005] 사이토카인에 의해 활성화된 사이토카인 수용체의 신호 전달은 수용체 세포질 도메인과 관련된 JAK 키나제를 통해 일어나는 것으로 나타났다. 수용체 자극으로 인해 JAK의 활성화 및 이후 관련 수용체 사슬들의 세포질 도메인의 인산화가 유도된다. 이는 STAT (신호 변환기 및 전사 활성제)로 알려진 잠재적인 세포질 전사 인자들을 동원하는 기능을 하는 SH2-결합 도메인을 생성한다. 인산화된 사이토카인 수용체에 결합되는 동안, STAT 자체는 티로신 잔기 상에서 인산화되어 SH2-도메인 매개성 동종 이합체 및 이종 이합체 형성과 핵으로의 전위를 유발하게 된다. 일단 거기에서, 이러한 단백질들은 원래의 사이토카인 수용체의 활성화와 관련된 유전자의 전사를 유도한다. 이러한 일련의 사건들 [STAT 단백질 인산화(분) 및 STAT-유도된 유전자 전사(시간)]은 모두 화합물의 세포 효력에 대해 특성을 분석하고 구조-활성 관계를 알아내는데 적합하다.

발명의 내용

[0006] 본원의 실시양태는 R기, 고리 표지 및 n값들이 본원에 정의된 화학식 (I) 내지 (IV)의 구조 또는 이의 유도체를 갖는 것들에 관한 것이다:

[0007] 

[0008] 본 발명에서는 신규한 피롤로피리딘 화합물 및 조성물, 및 질환의 치료를 위한 약제로서의 이들의 용도가 개시된다. 또한, JAK1 및/또는 JAK3 매개성 병태의 치료를 위해 인간 또는 동물 대상체에서 JAK1 및 JAK3 키나제 활성의 억제 방법도 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0009] 본 발명의 조성물 및 방법을 기술하기 전에, 본 발명은 기술되는 특정 방법, 제제, 조성물 또는 방법론이 다양

할 수 있기 때문에 여기에 기술되는 것들로 제한되지 않는 것으로 이해해야 한다. 또한, 본 명세서에서 사용된 용어는 단지 특정 양상 또는 실시양태를 설명하기 위한 것이지, 본원 실시양태의 범위를 제한하려는 것이 아니며, 이러한 범위는 첨부된 청구범위에 의해서만 제한될 것임을 이해해야 할 것이다. 달리 규정하지 않는 한, 본원에 사용된 모든 과학기술 용어들은 당업계의 통상의 기술자에게 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 가진다. 본원에 기술된 것들과 유사하거나 균등한 임의의 방법 및 재료들도 본원 실시양태들의 실시 또는 시험에 사용될 수 있으나, 여기에서는 바람직한 방법, 장치 및 재료들에 대해서 설명한다. 본원에서 언급한 모든 간행물들은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다. 본원에 기재된 그 어떤 간행물들도, 본원 실시양태들이 종래의 발명에 의한 그러한 내용의 개시보다 선행하는 것이 아니라고 인정하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0010] **I. 정의**

[0011] 또한, 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용된 단수 형태 ("a", "an" 및 "the")는 문맥상 명백하게 달리 나타내지 않는 한 복수에 대한 언급도 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 예를 들어 "JAK 억제제"에 대한 언급은 당업자의 숙련자들에게 공지된 하나 이상의 JAK 억제제 및 이의 균등물에 대해 언급하는 것이다.

[0012] 본원에 사용된 "약"이라는 용어는 해당 수치가 오차 범위 내에서 변화할 수 있음을 나타내려고 한 것이다. 데이터 차트 또는 표에 주어진 평균값에 대한 표준 편차와 같은 특정한 오차 범위가 언급되지 않은 경우에는, "약"이라는 용어는 사용된 숫자의 해당 수치의 ±10%를 의미하는 것으로 이해해야 한다. 따라서, 약 50%라는 것은 45% 내지 55% 범위를 의미한다.

[0013] "~를 포함하는"이라는 용어가 이행구로 사용되는 실시양태 또는 청구범위에서, 이러한 실시양태들은 "~를 포함하는"이라는 용어를 "~로 이루어지는" 또는 "~로 필수적으로 이루어지는"이라는 용어로 대체하여 구상할 수도 있다.

[0014] 본원에 사용된 "~로 이루어지는" 또는 "~로 이루어진"이라는 용어는 해당 조성물, 제제 또는 방법이 청구된 특정 실시양태 또는 청구항에 구체적으로 언급된 구성요소, 단계 또는 성분들만을 포함함을 의미한다.

[0015] 본원에 사용된 "~로 필수적으로 이루어지는" 또는 "필수적으로 ~로 이루어지는"이라는 용어는 해당 조성물, 제제 또는 방법이 청구된 특정 실시양태 또는 청구항에 구체적으로 언급된 구성요소, 단계 또는 성분들만을 포함함을 의미하거나, 또는 해당 특정 실시양태 또는 청구항의 기본적이고 신규한 특성에 실질적으로 영향을 미치지 않는 추가의 구성요소, 단계 또는 성분들을 선택적으로 포함할 수 있음을 의미한다. 예를 들어, 특수한 병태 (예컨대, 영양분 결핍)를 치료하는 제제 또는 방법에서 유일한 활성 성분(들)은 해당 특정 실시양태 또는 청구항에서 구체적으로 언급된 치료제(들)이다.

[0016] 본원에서, 두 실시양태에 있어서 한 실시양태가 나머지 한 실시양태와 서로 다른 것으로 정의되는 경우에 "상호 배타적"인 것이다. 예를 들어, 2개의 기가 결합하여 사이클로알킬을 형성하는 실시양태는 하나의 기가 에틸이고 다른 기는 수소인 실시양태와는 상호 배타적이다. 이와 유사하게, 하나의 기가 CH_2인 실시양태는 동일한 기가 수소인 실시양태와는 상호 배타적이다.

[0017] 본원에서, "이의 유도체"라는 용어는 이의 염, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 유리산 형태, 이의 유리 염기 형태, 이의 용매화물, 이의 중수소화 유도체, 이의 수화물, 이의 N-산화물, 이의 포접화합물, 이의 프로드럭, 이의 다형체, 이의 입체이성질체, 이의 기하 이성질체, 이의 호변 이성질체, 이의 호변 이성질체들의 혼합물, 이의 거울상이성질체, 이의 부분입체이성질체, 이의 라세미체, 이의 입체이성질체들의 혼합물, 이의 동위원소 (예컨대, 삼중수소, 중수소) 또는 이들의 조합을 가리킨다.

[0018] 본원에서, "약제학적으로 허용가능한 염"이라는 용어는 환자에게 투여가 허용되는 염기 또는 산으로부터 제조된 염을 지칭한다. "약제학적으로 허용가능한 염"이라는 용어는 알칼리 금속염을 제조하고 유리산 또는 유리 염기의 부가염을 제조하는데 통상적으로 사용되는 염을 망라한다. 이러한 염들은 약제학적으로 허용가능한 무기 또는 유기 염기 및 약제학적으로 허용가능한 무기 또는 유기 산으로부터 유래될 수 있다.

[0019] 값의 범위가 개시되고, 표기 "n1 … 내지 n2" 또는 "n1 … 및 n2 사이" (여기서, n1과 n2는 숫자임)라는 표기법이 사용되는 경우, 달리 명시하지 않는 한, 상기 표기법은 해당 숫자 그 자체와 이들 사이의 범위를 포함하고자 한 것이다. 상기 범위는 양 끝단 수치를 포함하는 이들 사이의 정수이거나 연속적으로 이어지는 수일 수 있다. 예로서, "2개 내지 6개의 탄소" 범위라는 것은 2, 3, 4, 5 및 6개의 탄소를 포함하고자 한 것인데, 이는 탄소가 정수 단위로 되기 때문이다. 예로서, "1 내지 3 μM (마이크로몰)" 범위는 1 μM, 3 μM과 이들 사이의 수많은 유효 수치의 임의의 수 (예컨대, 1.255 μM, 2.1 μM, 2.9999 μM 등)를 모두 포함하려는 경우이니 비교하여 참

고한다.

[0020] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "아실"이라는 용어는 알케닐, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클에 부착된 카보닐, 또는 카보닐에 부착된 원소가 탄소인 임의의 다른 모이어티를 가리킨다. "아세틸" 기는 $-C(O)CH_3$ 기를 지칭한다. "알킬카보닐" 또는 "알카노일" 기는 카보닐기를 통해 모체 분자 모이어티에 부착된 알킬기를 가리킨다. 이러한 기의 예로는 메틸카보닐 및 에틸카보닐을 포함한다. 아실기의 예로는 포르밀, 알카노일 및 아로일을 포함한다.

[0021] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "알케닐"이라는 용어는 하나 이상의 이중 결합을 가지며 2 내지 20개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄형 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 상기 알케닐은 2 내지 6개의 탄소 원자를 포함할 것이다. "알케닐렌"이라는 용어는 2개 이상의 위치에 부착된 탄소-탄소 이중 결합 시스템, 예컨대 에테닐렌 (-CH=CH-)을 가리킨다. 적절한 알케닐 라디칼의 예로는 에테닐, 프로페닐, 2-메틸프로페닐, 1,4-부타디에닐 등을 포함한다. 달리 명시하지 않는 한, "알케닐"이라는 용어는 "알케닐렌" 기를 포함할 수 있다.

[0022] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "알콕시"라는 용어는 알킬이 하기 정의되는 바와 같은 알킬 에테르 라디칼을 지칭한다. 적절한 알킬 에테르 라디칼의 예로는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시 등을 포함한다.

[0023] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "알킬"이라는 용어는 1 내지 20개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄형 알킬 라디칼을 가리킨다. 특정 실시양태에서, 상기 알킬은 1 내지 10개의 탄소 원자를 포함할 것이다. 추가의 실시양태에서, 상기 알킬은 1 내지 8개의 탄소 원자를 포함할 것이다. 알킬기는 본원에 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0024] 알킬 라디칼의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소-아밀, 헥실, 옥틸, 노닐 등을 포함한다. 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "알킬렌"이라는 용어는 2개 이상의 위치에 부착된 직쇄 또는 분지쇄형 포화 탄화수소 유래의 포화 지방족기, 예컨대 메틸렌 ($-CH_2-$)을 지칭한다. 달리 명시하지 않는 한, "알킬"이라는 용어는 "알킬렌" 기를 포함할 수 있다.

[0025] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "알킬아미노"라는 용어는 아미노기를 통해 모체 분자 모이어티에 부착된 알킬기를 가리킨다. 적절한 알킬아미노기는 모노알킬화 또는 디알킬화되어, 예를 들어 N-메틸아미노, N-에틸아미노, N,N-디메틸아미노, N,N-에틸메틸아미노 등과 같은 기를 형성할 수 있다.

[0026] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "알킬리덴"이라는 용어는 탄소-탄소 이중 결합 중 하나의 탄소 원자가 알케닐기가 부착된 모이어티에 속하는 알케닐기를 지칭한다.

[0027] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "알킬티오"라는 용어는 알킬이라는 용어가 상기 정의된 바와 같고 황이 단일 또는 이중 산화될 수 있는 알킬 티오에테르 (R-S-) 라디칼을 가리킨다. 적절한 알킬 티오에테르 라디칼의 예로는 메틸티오, 에틸티오, n-프로필티오, 이소프로필티오, n-부틸티오, 이소-부틸티오, sec-부틸티오, tert-부틸티오, 메탄설포닐, 에탄설피닐 등을 포함한다.

[0028] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "알키닐"이라는 용어는 하나 이상의 삼중 결합을 가지며 2 내지 20개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄형 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 상기 알키닐은 2 내지 6개의 탄소 원자를 포함한다. 추가의 실시양태에서, 상기 알키닐은 2 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다. "알키닐렌"이라는 용어는 2개의 위치에 부착된 탄소-탄소 삼중 결합, 예컨대 에티닐렌 (-C≡C-)을 가리킨다.

[0029] 알키닐 라디칼의 예로는 에티닐, 프로피닐, 하이드록시프로피닐, 부틴-1-일, 부틴-2-일, 펜틴-1-일, 3-메틸부틴-1-일, 헥신-2-일 등을 포함한다. 달리 명시하지 않는 한, "알키닐"이라는 용어는 "알키닐렌" 기를 포함할 수 있다.

[0030] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "아미도" 및 "카르바모일"이라는 용어는 카보닐기를 통해 모체 분자 모이어티에 부착되는 (또는 그 역도 같음) 하기 기재되는 바와 같은 아미노기를 가리킨다. 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "C-아미도"라는 용어는 R 및 R'가 본원에 정의된 바와 같거나, 또는 구체적으로 열거한 지정된 "R" 기에 의해 정의된 바와 같은 -C(O)N(RR') 기를 지칭한다. 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "N-아미도"라는 용어는 R 및 R'가 본원에 정의된 바와 같거나, 또는 구체적으로 열거한 지정된 "R" 기에 의해 정의된 바와 같은 RC(O)NH(R')- 기를 가리킨다. 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "아실아미노"라는 용어는 아미노기를 통해 모체 모이어티에 부착된 아실기를 망라한다. "아실아미노" 기의 예로는 아세틸아미노

($CH_3C(O)NH$-)이다.

[0031] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "아미노"라는 용어는 -NRR' (여기서, R 및 R'는 수소, 알킬, 아실, 헤테로알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택되며, 이들 중 임의의 하나는 그 자체가 임의로 치환될 수 있음)를 지칭한다. 추가로, R 및 R'는 결합되어 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있으며, 이들 중 하나는 임의로 치환될 수 있다.

[0032] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "아릴"이라는 용어는 1, 2 또는 3개의 고리를 함유하는 카보사이클릭 방향족 시스템을 의미하며, 여기서 상기 폴리사이클릭 고리 시스템은 함께 융합된다. "아릴"이라는 용어는 방향족기, 예컨대 페닐, 나프틸, 안트라세닐 및 페난트릴을 포함한다.

[0033] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "아릴알케닐" 또는 "아르알케닐"이라는 용어는 알케닐기를 통해 모체 분자 모이어티에 부착된 아릴기를 지칭한다.

[0034] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "아릴알콕시" 또는 "아르알콕시"라는 용어는 알콕시기를 통해 모체 분자 모이어티에 부착된 아릴기를 지칭한다.

[0035] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "아릴알킬" 또는 "아르알킬"이라는 용어는 알킬기를 통해 모체 분자 모이어티에 부착된 아릴기를 지칭한다.

[0036] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "아릴알키닐" 또는 "아르알키닐"이라는 용어는 알키닐기를 통해 모체 분자 모이어티에 부착된 아릴기를 지칭한다.

[0037] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "아릴알카노일" 또는 "아르알카노일" 또는 "아로일"이라는 용어는 아릴 치환된 알칸카복실산으로부터 유래된 아실 라디칼, 예컨대 벤조일, 나프토일, 페닐아세틸, 3-페닐프로피오닐(하이드로신나모일), 4-페닐부티릴, (2-나프틸)아세틸, 4-클로로하이드로신나모일 등을 가리킨다.

[0038] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 아릴옥시라는 용어는 옥시를 통해 모체 분자 모이어티에 부착된 아릴기를 지칭한다.

[0039] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "벤조" 및 "벤즈"라는 용어는 벤젠 유래의 2가 라디칼인 C_6H_4=를 가리킨다. 그 예로는 벤조티오펜 및 벤즈이미다졸을 포함한다.

[0040] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "카르바메이트"라는 용어는 질소 또는 산 말단기로부터 모체 분자 모이어티에 부착될 수 있고, 본원에 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있는 카르밤산의 에스테르 (-NHCOO-)를 지칭한다.

[0041] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "O-카르바밀"이라는 용어는 -OC(O)NRR' 기 (여기서, R 및 R'는 본원에 정의된 바와 같음)를 가리킨다.

[0042] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "N-카르바밀"이라는 용어는 ROC(O)NR'- 기 (여기서, R 및 R'는 본원에 정의된 바와 같음)를 지칭한다.

[0043] 본원에서 사용된 "카보닐"이라는 용어는, 단독으로는 포르밀 [-C(O)H]을 포함하고, 조합해서는 -C(O)- 기이다.

[0044] 본원에 사용된 "카복실" 또는 "카복시"라는 용어는, 카복실산 염에서와 같이 -C(O)OH 또는 상응하는 "카복실레이트" 음이온을 가리킨다. "O-카복시" 기는 RC(O)O- 기 (여기서, R은 본원에 정의된 바와 같음)를 지칭한다. "C-카복시" 기는 -C(O)OR 기 (여기서, R은 본원에 정의된 바와 같음)를 가리킨다.

[0045] 본원에 사용된 "화합물"이라는 용어는 도시된 구조의 모든 입체이성질체, 기하 이성질체 및 호변 이성질체를 포함하고자 한다. 또한, "화합물"이라는 용어는, 도시된 구조의 임의의 위치에서 임의의 농축된 형태 (예컨대, 삼중 수소, 중수소)에 모든 동위원소의 편입을 포함한다.

[0046] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "시아노"라는 용어는 -CN을 지칭한다.

[0047] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "사이클로알킬", 또는 다르게는 "카보사이클"이라는 용어는 포화 또는 부분 포화 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 알킬기를 가리키며, 여기서 각 사이클릭 모이어티는 3 내지 12개의 탄소 원자 고리 구성원들을 함유하고, 임의로는 본원에 정의된 바와 같이 임의로 치환되는 벤조 융합된 고리 시스템일 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 사이클로알킬은 5 내지 7개의 탄소 원자를 포함할 것이다. 이러한 사이클로알킬기의 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로

헵틸, 테트라하이드로나프틸, 인다닐, 옥타하이드로나프틸, 2,3-디하이드로-1H-인데닐, 아다만틸 등을 포함한다. 본원에 사용된 "바이사이클릭" 및 "트리사이클릭"은 융합된 고리 시스템, 예컨대 데카하이드로나프탈렌, 옥타하이드로나프탈렌 뿐만 아니라 멀티사이클릭 (다중심) 포화 또는 부분 불포화 유형을 모두 포함한다. 후자 유형의 이성질체는 일반적으로 바이사이클로[1,1,1]펜탄, 캠퍼, 아다만탄 및 바이사이클로[3,2,1]옥탄으로 대표된다.

[0048] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "에스테르"라는 용어는 탄소 원자에 연결된 2개의 모이어티를 가교결합하는 카복시기를 지칭한다.

[0049] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "에테르"라는 용어는 탄소 원자에 연결된 2개의 모이어티를 가교결합하는 옥시기를 지칭한다.

[0050] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "할로" 또는 "할로겐"이라는 용어는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 지칭한다.

[0051] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "할로알콕시"라는 용어는 산소 원자를 통해 모체 분자 모이어티에 부착된 할로알킬기를 지칭한다.

[0052] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "할로알킬"이라는 용어는 상기 정의된 바와 같은 의미를 갖는 알킬 라디칼을 가리키며, 여기서 하나 이상의 수소는 할로겐으로 대체된다. 구체적으로는, 모노할로알킬, 디할로알킬 및 폴리할로알킬 라디칼이 여기에 포함된다. 모노할로알킬 라디칼은, 예를 하나 들면, 라디칼 내에 요오도, 브로모, 클로로 또는 플루오로 원자를 가질 수 있다. 디할로 및 폴리할로알킬 라디칼은 동일한 할로 원자들 중 2개 이상, 또는 서로 다른 할로 라디칼들의 조합을 가질 수 있다. 할로알킬 라디칼의 예로는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로에틸, 헵타플루오로프로필, 디플루오로클로로메틸, 디클로로플루오로메틸, 디플루오로에틸, 디플루오로프로필, 디클로로에틸 및 디클로로프로필을 포함한다. "할로알킬렌"은 2개 이상의 위치에 부착된 할로알킬기를 지칭한다. 그 예로는 플루오로메틸렌 (-CFH-), 디플루오로메틸렌 ($-CF_2-$), 클로로메틸렌 (-CHCl-) 등을 포함한다.

[0053] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "할로사이클로알킬"이라는 용어는 상기 정의된 바와 같은 의미를 갖는 사이클로알킬 라디칼을 가리키며, 여기서 하나 이상의 수소는 할로겐으로 대체된다. 구체적으로는, 모노할로사이클로알킬, 디할로사이클로알킬 및 폴리할로사이클로알킬 라디칼이 포함된다. 모노할로알킬 라디칼은, 예를 하나 들면, 라디칼 내에 요오도, 브로모, 클로로 또는 플루오로 원자를 가질 수 있다. 디할로 및 폴리할로알킬 라디칼은 동일한 할로 원자들 중 2개 이상, 또는 서로 다른 할로 라디칼들의 조합을 가질 수 있다. 할로알킬 라디칼의 예로는 플루오로사이클로프로필, 디플루오로사이클로프로필, 플루오로사이클로부틸, 클로로사이클로부틸 및 클로로사이클로펜틸을 포함한다.

[0054] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "헤테로알킬"이라는 용어는 완전 포화되거나 1 내지 3의 불포화도를 함유하고, 소정의 탄소 원자수, 및 N, O 및 S 로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자 (여기서, 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, N 헤테로원자는 임의로 4급화될 수 있음)로 이루어지는, 안정한 직쇄 또는 분지쇄, 또는 이들의 조합을 지칭한다. 상기 헤테로원자(들)은 헤테로알킬기의 임의의 내부 위치에 배치될 수 있다. 예를 들어, $-CH_2-NH-OCH_3$와 같이 2개 이하의 헤테로원자는 연속될 수 있다.

[0055] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "헤테로아릴"이라는 용어는 5 내지 15원의 불포화 헤테로모노사이클릭 고리, 또는 융합된 모노사이클릭, 바이사이클릭, 또는 트리사이클릭 고리 시스템(여기서, 상기 융합 고리들 중 적어도 하나는 방향족이고, 이는 N, O, 및 S로부터 선택된 적어도 하나의 원자를 함유함)을 가리킨다. 특정 실시양태에서, 상기 헤테로아릴은 고리원으로서 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함할 것이다. 추가 실시양태에서, 상기 헤테로아릴은 고리원으로서 1 내지 2개의 헤테로원자를 포함할 것이다. 특정 실시양태에서, 상기 헤테로아릴은 5 내지 7개의 원자를 포함할 것이다. 또한, 상기 용어는 융합된 폴리사이클릭기를 포함하며, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 아릴 고리와 융합되거나, 헤테로아릴 고리는 다른 헤테로아릴 고리와 융합되거나, 헤테로아릴 고리는 헤테로사이클로알킬 고리와 융합되거나, 또는 헤테로아릴 고리는 사이클로알킬 고리와 융합된다. 헤테로아릴기의 예로는 피롤릴, 피롤리닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아졸릴, 피라닐, 푸릴, 티에닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조피라닐, 벤족사졸릴, 벤족사디아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조푸릴, 벤조티에닐, 크로모닐, 쿠마리닐, 벤조피라닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라졸로피리다지닐, 테트라하이

드로이소퀴놀리닐, 티에노피리디닐, 푸로피리디닐, 피롤로피리디닐 등을 포함한다. 예시적인 트리사이클릭 헤테로사이클릭기로는 카르바졸릴, 벤지돌릴, 페난트롤리닐, 디벤조푸라닐, 아크리디닐, 페난트리디닐, 크산테닐 등을 포함한다.

[0056] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "헤테로사이클로알킬" 및 서로 교환하여 사용할 수 있는 "헤테로사이클"이라는 용어는 고리원으로서 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는 포화, 부분 불포화, 또는 완전 불포화(그러나, 비방향족) 모노사이클릭, 바이사이클릭, 또는 트리사이클릭 헤테로사이클릭기를 각각 지칭하며, 여기서 상기 각 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 헤테로사이클로알킬은 고리원으로서 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함할 것이다. 추가의 실시양태에서, 상기 헤테로사이클로알킬은 고리원으로서 1 내지 2개의 헤테로원자를 포함할 것이다. 특정 실시양태에서, 상기 헤테로사이클로알킬은 각 고리에 3 내지 8개의 고리원을 포함할 것이다. 추가의 실시양태에서, 상기 헤테로사이클로알킬은 각 고리에 3 내지 7개의 고리원을 포함할 것이다. 추가의 실시양태에서, 상기 헤테로사이클로알킬은 각 고리에 5 내지 6개의 고리원을 포함할 것이다. "헤테로사이클로알킬" 및 "헤테로사이클"은 설폰, 설폭사이드, 3급 질소 고리원의 N-옥사이드, 및 카보사이클릭 융합된 고리 시스템과 벤조 융합된 고리 시스템을 포함하며; 추가로, 상기 두 용어 모두 헤테로사이클 고리가 본원에 정의된 바와 같은 아릴기 또는 추가의 헤테로사이클기에 융합된 시스템도 포함한다. 헤테로사이클기의 예로는 아지리디닐, 아제티디닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 디하이드로이소인돌릴, 디하이드로이소퀴놀리닐, 디하이드로신놀리닐, 디하이드로벤조디옥시닐, 디하이드로[1,3]옥사졸로[4,5-b]피리디닐, 벤조티아졸릴, 디하이드로인돌릴, 디하이드로피리디닐, 1,3-디옥사닐, 1,4-디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 이소인돌리닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로피리디닐, 피페리디닐, 티오모르폴리닐 등을 포함한다. 상기 헤테로사이클기는 특별히 금하지 않는 한 임의로 치환될 수 있다.

[0057] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "히드라지닐"이라는 용어는 단일 결합에 의해 연결된 2개의 아미노기, 즉 -N-N-을 가리킨다.

[0058] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "하이드록시"라는 용어는 -OH를 지칭한다.

[0059] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "하이드록시알킬"이라는 용어는 알킬기를 통해 모체 분자 모이어티에 부착된 하이드록시기를 가리킨다.

[0060] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "이미노"라는 용어는 =N-을 지칭한다.

[0061] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "이미노하이드록시"라는 용어는 =N(OH) 및 =N-O-를 지칭한다.

[0062] "주쇄에서"라는 어구는, 본원에 개시된 화학식들 중 어느 한 화학식의 화합물에 대한 기의 부착점에서 출발하는 탄소 원자들의 최장의 연속되거나 인접한 사슬을 지칭한다.

[0063] "이소시아나토"라는 용어는 -NCO 기를 가리킨다.

[0064] "이소티오시아나토"라는 용어는 -NCS 기를 지칭한다.

[0065] "원자들의 선형 사슬"이라는 어구는, 탄소, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 원자들의 최장 직쇄를 일컫는다.

[0066] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "저급"이라는 용어는 구체적으로 달리 정의되지 않는 경우 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는 것 (즉, C_1-C_6 알킬)을 의미한다.

[0067] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "저급 아릴"이라는 용어는 페닐 또는 나프틸을 의미하며, 이들 중 어느 하나는 제시된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0068] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "저급 헤테로아릴"이라는 용어는 1) 5 또는 6개의 고리원을 포함하는 모노사이클릭 헤테로아릴 (이들 중 1 내지 4개의 구성원은 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자일 수 있음), 또는 2) 바이사이클릭 헤테로아릴 (여기서, 각 융합 고리들은 5 또는 6개의 고리원을 포함하고, 이들 간에는 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함함)을 의미한다.

[0069] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "저급 사이클로알킬"이라는 용어는 3 내지 6개의 고리원을 갖는 모노사이클릭 사이클로알킬 (즉, C_3-C_6 사이클로알킬)을 의미한다. 저급 사이클로알킬은 불포화될 수 있다. 저급 사이클로알킬의 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 포함한다.

[0070] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "저급 헤테로사이클로알킬"이라는 용어는 3 내지 6개의 고리원을 갖는

모노사이클릭 헤테로사이클로알킬을 의미하며, 이들 중 1 내지 4개는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자(즉, C_3-C_6 헤테로사이클로알킬)일 수 있다. 저급 헤테로사이클로알킬의 예로는 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 및 모르폴리닐을 포함한다. 저급 헤테로사이클로알킬은 불포화될 수 있다.

[0071] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "저급 아미노"라는 용어는 -NRR'를 지칭하며, 여기서 R 및 R'는 수소 및 저급 알킬로부터 선택되며, 이들 중 어느 하나는 임의로 치환될 수 있다.

[0072] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "머캅틸"이라는 용어는 RS- 기 (여기서, R은 본원에 정의된 바와 같음)를 가리킨다.

[0073] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "니트로"라는 용어는 $-NO_2$를 지칭한다.

[0074] 본원에 사용된 "N-옥사이드"는 적절한 산화제를 사용하여 분자 내에 존재하는 3급 염기성 아민 또는 이민으로부터 제조된다.

[0075] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "옥시" 또는 "옥사"라는 용어는 -O-를 가리킨다.

[0076] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "옥소"라는 용어는 =O를 지칭한다.

[0077] "퍼할로알콕시"라는 용어는 모든 수소 원자들이 할로겐 원자들로 대체된 알콕시기를 가리킨다.

[0078] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "퍼할로알킬"이라는 용어는 모든 수소 원자들이 할로겐 원자들로 대체된 알킬기를 지칭한다.

[0079] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "실질적으로 없는"이라는 용어는 핵 자기 공명 (NMR), 기체 크로마토그래피/질량 분광법 (GC/MS), 또는 액체 크로마토그래피/질량 분광법 (LC/MS)을 비롯한 임의의 방법으로 측정된 검출 한계 내에 기타 모든 화합물들이 없는 화합물을 지칭한다.

[0080] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "설포네이트", "설폰산" 및 "설폰"이라는 용어들은, 설폰산이 염 형성에 사용되기 때문에 $-SO_3H$ 기 및 그의 음이온을 가리킨다.

[0081] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "설파닐"이라는 용어는 -S-를 지칭한다.

[0082] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "설피닐"이라는 용어는 -S(O)-를 지칭한다.

[0083] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "설포닐"이라는 용어는 $-S(O)_2-$를 지칭한다.

[0084] "N-설폰아미도"라는 용어는 $RS(=O)_2NR'-$ 기 (여기서, R 및 R'는 본원에 정의된 바와 같음)를 지칭한다.

[0085] "S-설폰아미도"라는 용어는 $-S(=O)_2NRR'$ 기 (여기서, R 및 R'는 본원에 정의된 바와 같음)를 지칭한다.

[0086] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "티아" 및 "티오"라는 용어는 -S- 기 또는 산소가 황으로 대체된 에테르를 지칭한다. 티오기의 산화된 유도체, 즉 설피닐 및 설포닐은 티아 및 티오의 정의에 포함된다.

[0087] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "티올"이라는 용어는 -SH 기를 지칭한다.

[0088] 본원에 사용된 "티오카보닐"이라는 용어는 단독으로는 티오포르밀 -C(S)H를 포함하고, 조합해서는 -C(S)- 기이다.

[0089] "N-티오카르바밀"이라는 용어는 $ROC(S)NR'-$ 기 (여기서, R 및 R'는 본원에 정의된 바와 같음)를 지칭한다.

[0090] "O-티오카르바밀"이라는 용어는 $-OC(S)NRR'$ 기 (여기서, R 및 R'는 본원에 정의된 바와 같음)를 지칭한다.

[0091] "티오시아나토"라는 용어는 -CNS 기를 지칭한다.

[0092] "트리할로메탄설폰아미도"이라는 용어는 $X_3CS(O)_2NR-$ 기 (여기서, X는 할로겐이고, R은 본원에 정의된 바와 같음)를 지칭한다.

[0093] "트리할로메탄설포닐"이라는 용어는 $X_3CS(O)_2-$ 기 (여기서, X는 할로겐임)를 지칭한다.

[0094] "트리할로메톡시"이라는 용어는 X_3CO- 기 (여기서, X는 할로겐임)를 지칭한다.

[0095] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용된 "삼치환된 실릴"이라는 용어는 아미노의 정의 하에 본원에 열거된 바

와 같은 기들을 사용하여 자유 원자가 3으로 치환된 실리콘기를 지칭한다. 그 예로는 트리메틸실릴, tert-부틸디메틸실릴, 트리페닐실릴 등을 포함한다.

[0096] 본원에서의 임의의 정의를 임의의 다른 정의와 조합 사용하여 복합체 구조기를 기술할 수 있다. 관례상, 임의의 이러한 정의에 있어서 부속되는 성분(trailing element)이라는 것은 모체 부분에 부착하는 것을 말한다. 예를 들어, 복합체 기인 알킬아미도는 아미도기를 통해 모체 분자에 부착된 알킬기를 나타낼 것이고, 알콕시알킬이라는 용어는 알킬기를 통해 모체 분자에 부착된 알콕시기를 나타낼 것이다.

[0097] 기가 "영(null)" 인 것으로 정의되는 경우, 기가 부재한 것을 의미한다.

[0098] "임의로 치환된"이라는 용어는 선행하는 기가 치환 또는 비치환될 수 있음을 의미한다. 치환되는 경우, "임의로 치환된" 기의 치환기들로는, 제한없이 단독으로 또는 조합하여 아래의 기들 또는 구체적으로 지정된 세트의 기들로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기들을 포함할 수 있다: 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 저급 알카노일, 저급 헤테로알킬, 저급 헤테로사이클로알킬, 저급 할로알킬, 저급 할로알케닐, 저급 할로알키닐, 저급 퍼할로알킬, 저급 퍼할로알콕시, 저급 사이클로알킬, 페닐, 아릴, 아릴옥시, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 옥소, 저급 아실옥시, 카보닐, 카복실, 저급 알킬카보닐, 저급 카복시에스테르, 저급 카복사미도, 시아노, 수소, 할로겐, 하이드록시, 아미노, 저급 알킬아미노, 아릴아미노, 아미도, 니트로, 티올, 저급 알킬티오, 저급 할로알킬티오, 저급 퍼할로알킬티오, 아릴티오, 설포네이트, 설폰산, 삼치환된 실릴, N_3, SH, SCH_3, $C(O)CH_3$, CO_2CH_3, CO_2H, 피리디닐, 티오펜, 푸라닐, 저급 카르바메이트 및 저급 우레아. 구조적으로 구현이 가능한 경우, 2개의 치환기들은 함께 결합되어 0 내지 3개의 헤테로원자로 이루어진 융합된 5-, 6-, 또는 7-원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하는데, 예를 들어 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시를 형성할 수 있다. 임의로 치환된 기는 치환되지 않거나 (예컨대, $-CH_2CH_3$), 완전히 치환되거나 (예컨대, $-CF_2CF_3$), 일치환되거나 (예컨대, $-CH_2CH_2F$), 또는 완전히 치환되는 경우와 일치환되는 경우 사이의 임의의 수준으로 치환 (예컨대, $-CH_2CF_3$)될 수 있다. 치환기가 치환에 대한 조건 없이 언급되는 경우에는, 치환 및 비치환 형태가 모두 포함된다. 치환기가 "치환되는" 것으로 조건이 부여되는 경우, 치환된 형태를 구체적으로 언급하고자 한다. 추가로, 특정 모이어티에 대한 서로 다른 세트의 임의의 치환기들이 필요에 따라 정의될 수 있으며; 이러한 경우에는 흔히 "~로 임의로 치환된"이라는 해당 어구에 해당 임의의 치환기가 정의될 것이다.

[0099] 수를 지정하지 않고 그 자체로 나타낸 R 또는 R'라는 용어는, 달리 정의하지 않는 한, 수소, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬(이들 중 어느 하나는 임의로 치환될 수 있음)로부터 선택된 모이어티를 지칭한다. 이러한 R 및 R' 기는 본원에 정의된 바와 같이 임의로 치환되는 것으로 이해해야 한다. R 기에 대한 수 지정이 있던 없던 간에, R, R' 및 R_n [여기서, n=(1, 2, 3, …n)]을 비롯한 모든 R 기, 모든 치환기 및 모든 용어는 하나의 군에서 선택되는 관점에서 다른 모든 경우와는 독립적인 것으로 이해해야 한다. 임의의 변수, 치환기, 또는 용어 (예컨대, 아릴, 헤테로사이클, R 등)가 화학식 또는 일반 구조에서 한번 이상으로 나타난다면, 각 경우에 있어서 그 정의는 다른 모든 다른 경우에 있어서의 정의와는 독립적이다. 또한, 당업계의 숙련자라면 누구나, 특정 기가 모체 분자에 부착될 수 있거나, 또는 기재된 바와 같이 어느 한 말단의 원소 사슬에서 한 위치를 점유할 수 있음을 알 수 있을 것이다. 예를 들어, 비대칭기, 예컨대 -C(O)N(R)-은 탄소 또는 질소에서 모체 모이어티에 부착될 수 있다.

[0100] 입체 중심은 본원에 개시된 일부 화합물에 존재한다. 이러한 중심은 상기 입체 중심 주변의 치환기들의 배열에 따라 "R" 또는 "S"라는 기호로 지정된다. 본 발명이 부분입체이질체, 거울상이성질체, 회전장애이성질체, 라세미체 및 에피머 형태, 뿐만 아니라 d-이성질체 및 l-이성질체 및 이들의 혼합물을 비롯한 모든 입체화학적 이성질체 형태를 망라하는 것으로 이해해야 한다. 화합물의 각 입체이성질체는 고정된 입체 중심을 함유하는 시판중인 출발 재료로부터 합성 제조되거나; 또는 생성물의 라세미체 혼합물의 제조 후, 부분입체이성질체 혼합물로의 전환과 같은 거울상이성질체 분리 후, 분리 또는 재결정화, 크로마토그래피 기법, 키랄 크로마토그래피 컬럼 상에서의 거울상이성질체의 직접 분리 또는 당업계에 공지된 임의의 기타 적절한 방법에 의해 제조될 수 있다. 특정 입체화학 구조를 갖는 출발 화합물은 시판 중이거나, 또는 당업계에 공지된 기법에 의해 제조 및 분할시킬 수 있다. 추가로, 본원에 개시된 화합물들은 기하 이성질체로서 존재할 수 있다. 본 발명은 시스, 트랜스, 신, 안티, 엔트게겐(entgegen, E) 및 주삼멘(zusammen, Z) 이성질체 뿐만 아니라 이의 적절한 혼합물을 모두 포함한다. 추가로, 화합물은 호변이성질체로서 존재할 수 있고; 모든 호변이성질체들이 본 발명에 의해 제공된다. 추가로, 본원에 개시된 화합물은 비용매화된 형태 뿐만 아니라, 물, 에탄올 등과 같은 약제학적으로 허용가능한 용매와 함께 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 비용매화된 형태와 동일한 것으로

간주한다.

[0101] "결합"이라는 용어는, 해당 결합에 의해 연결되는 원자들이 이보다 큰 하위구조의 일부로서 간주되는 경우에, 두 원자들 또는 두 모이어티들 간의 공유 결합을 지칭한다. 결합은, 달리 명시하지 않는 한, 단일, 이중, 또는 삼중 결합일 수 있다. 분자의 그림에서 두 원자 간의 점선은, 해당 위치에 추가의 결합이 존재하거나 부재할 수 있음을 의미한다.

[0102] 본원에 사용된 "질환"이라는 용어는, "장애", "증후군" 및 (의학적 병태에서의) "병태"와 일반적으로 동의어로서, 상기 용어들은 모두 정상적인 기능을 손상시키는 인간 또는 동물 신체 또는 그 일부들 중 하나의 비정상적 상태를 반영한다는 점에서 서로 교환하여 사용하고자 하며, 통상적으로 특징적인 징후 및 증상으로 나타나고, 상기 인간 또는 동물로 하여금 감소된 수명 또는 삶의 질을 초래한다.

[0103] "병용 요법"이라는 용어는 본 발명에 기재된 치료적 병태 또는 장애를 치료하기 위해 2종 이상의 치료제의 투여하는 것을 의미한다. 이러한 투여는 고정된 비율의 활성 성분들을 함유하는 단일 국소용 조성물, 또는 각 활성 성분에 대해 다수개의 개별 국소용 조성물들에서와 같이 실질적으로 동시적인 방식으로 이러한 치료제들을 공동 투여하는 것을 포함한다. 또한, 이러한 투여는 순차적 방식으로 각 유형의 치료제를 사용하는 것도 포함한다. 어떠한 경우든, 상기 치료 처방은 본원에 기재된 병태 또는 장애를 치료하는데 있어서 약물 조합의 유익한 효과를 제공하게 될 것이다.

[0104] "JAK1 및/또는 JAK3 억제제"는, 일반적으로 본원에 기술되는 JAK1 및 JAK3 효소 분석법으로 측정시, 약 100 μM 이하, 보다 통상적으로 약 50 μM 이하의 JAK1 및 JAK3 활성에 관한 IC_{50}을 나타내는 화합물을 가리키는 것으로 본원에 사용된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 JAK1 및/또는 JAK3에 대해 약 1 μM 내지 약 50 μM의 IC_{50}을 나타낼 것이다. IC_{50}은 효소 (예컨대, JAK1 및/또는 JAK3)의 활성을 반수 최대 수준으로 감소시키는 억제제의 농도이다. 본원에 개시된 특정 화합물들은 JAK1 및/또는 JAK3에 대한 억제를 나타내는 것으로 밝혀졌다. 일부 실시양태에서, 화합물은 JAK1 및/또는 JAK3에 대해 약 300 nM 이하의 IC_{50}을 나타낼 것이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 JAK1 및/또는 JAK3에 대해 약 1 nM 이하의 IC_{50}을 나타낼 것이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기술되는 JAK1 및 JAK3 효소 분석법으로 측정시, 화합물은 JAK1 및/또는 JAK3에 대해 약 50 μM 이하의 IC_{50}을 나타낼 것이고; 추가의 실시양태에서, 화합물은 JAK1 및/또는 JAK3에 대해 약 10 μM 이하의 IC_{50}을 나타낼 것이고; 추가의 실시양태에서, 화합물은 JAK1 및/또는 JAK3에 대해 약 5 μM 이하의 IC_{50}을 나타낼 것이고; 추가의 실시양태에서, 화합물은 JAK1 및/또는 JAK3에 대해 약 1 μM 이하의 IC_{50}을 나타낼 것이다.

[0105] "치료적으로 유효한"이라는 어구는 질환 또는 장애의 치료에 사용되거나 또는 임상적 평가변수에 영향을 미치는데 사용되는 활성 성분들의 양을 정량하고자 한 것이다.

[0106] 본원에 사용된 "치료제"라는 용어는 환자의 원치않는 병태 또는 질환을 치료, 퇴치, 개선, 예방 또는 개선하기 위해 사용되는 제제를 의미한다. 부분적으로, 본 발명의 실시양태는 JAK1 및/또는 JAK3 매개성 질환의 치료에 관한 것이다.

[0107] "치료적으로 허용가능한"이라는 용어는, 과도한 독성, 자극 및 알레르기 반응없이 환자의 조직에 접촉하여 사용하기에 적합하고, 적정한 유익성/위험성 비율에 걸맞으며, 의도한 용도에서 유효한 화합물 또는 이의 유도체를 가리킨다.

[0108] 본원에서, 환자의 "치료"에 대한 언급은 예방도 포함하고자 한다. 치료는 성질상 선제적일 수도 있는데, 즉 이 치료는 질환의 예방을 포함할 수 있다. 질환의 예방은, 예를 들어 병원균에 의한 감염 예방의 경우처럼 질환으로부터 완전한 보호를 수반할 수 있거나, 또는 질환 진행의 예방을 수반할 수 있다. 예를 들어, 질환의 예방은 임의 수준의 질환과 관련하여 있을 수 있는 영향에 대한 완전한 배제를 의미할 수 없지만, 대신에 질환의 증상이 임상적으로 유의하거나 검출가능한 수준으로 진행하는 것을 예방함을 의미할 수는 있다. 또한, 질환의 예방은 해당 질환이 후기 단계로 질환이 진행되는 것을 예방함을 의미할 수도 있다.

[0109] 치료제와 함께 사용되는 경우의 "투여"는 치료제를 표적 조직 내에(으로) 직접 투여하거나 또는 환자에게 치료제를 투여함으로써 해당 치료제가 표적으로 삼은 조직에 긍정적으로 영향을 미치는 것을 의미한다. 따라서, 본원에 사용된 "투여"라는 용어는, 본원 실시양태의 화합물과 함께 사용하는 경우, 이에 제한되지는 않지만, 화합물을 표적 조직 내에(으로) 제공하는 것; 예컨대, 정맥내 주사에 의해 화합물을 환자에게 전신적으로 제공함으로써 해당 치료제가 표적 조직에 도달하는 것; (예컨대, 소위 유전자 요법 기술에 의해) 화합물을 코딩 서열의

형태로 표적 조직에 제공하는 것을 포함할 수 있다. 조성물의 "투여"는 주사, 국소, 경구에 의해, 또는 기타 공지된 기법과 조합된 상기 방법들 중 임의의 방법으로 수행할 수 있다.

[0110] "환자"라는 용어는 일반적으로 "대상체"라는 용어와 동의어이고, 인간을 비롯한 모든 포유동물을 포함한다. 환자의 예로는 인간, 가축, 예컨대 소, 염소, 양, 돼지 및 토끼, 및 반려 동물, 예컨대 개, 고양이, 토끼 및 말을 포함한다. 바람직하게는, 상기 환자는 인간이다.

[0111] "프로드럭"이라는 용어는 생체내에서 더 활성으로 되는 화합물을 가리킨다. 본원에 개시된 특정 화합물들은 문헌 [Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology (Testa, Bernard and Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Switzerland 2003)]에 기재된 바와 같이 프로드럭으로 존재할 수도 있다. 본원에 기재된 화합물의 프로드럭은 생리학적 조건 하에 쉽사리 화학적 변화를 나타내어 화합물을 제공하는 구조적으로 변형된 형태의 화합물이다. 추가로, 프로드럭은 생체외 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, 프로드럭은 적절한 효소 또는 화학 시약제를 함유하는 경피 패치 저장소에 두는 경우에 화합물로 서서히 전환될 수 있다. 프로드럭이 일부 상황에서는 화합물 또는 모약물보다 투여하기 쉬울 수 있기 때문에 유용한 경우가 많다. 이들은, 예를 들어 경구 투여에 의해 생체이용이 가능할 수 있는 반면, 모약물은 그렇지 않다. 또한, 프로드럭은 모약물에 비해 약제학적 조성물에서 개선된 용해도를 보유할 수도 있다. 프로드럭의 가수분해 절단 또는 산화적 활성화에 의존하는 것들과 같이, 광범위하게 다양한 프로드럭 유도체들이 당업계에 공지되어 있다.

[0112] 본원에 사용된 "치료학적으로 허용가능한 염"이라는 용어는 수용성 또는 유용성(oil-soluble) 또는 분산성 및 본원에 정의된 바와 같이 치료학적으로 허용가능한 본원에 개시된 화합물의 염 또는 양성이온 형태를 말한다. 염은 해당 화합물을 최종적으로 분리하여 정제하는 동안에 제조될 수 있거나, 또는 적절한 유리 염기 형태의 화합물을 적당한 산과 반응시켜서 별도로 제조할 수도 있다. 대표적인 산 부가염으로는, 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, L-아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트 (베실레이트), 바이술페이트, 부티레이트, 캄퍼레이트, 캄퍼설포네이트, 시트레이트, 디글루코네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 젠티세이트, 글루타레이트, 글리세로포스페이트, 글리콜레이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히푸레이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시에탄설포네이트 (이세티오네이트), 락테이트, 말레에이트, 말로네이트, DL-만델레이트, 메시틸렌설포네이트, 메탄설포네이트, 나프틸렌설포네이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로프리오네이트, 포스포네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 피로글루타메이트, 숙시네이트, 설포네이트, 타르트레이트, L-타르트레이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 포스페이트, 글루타메이트, 바이카보네이트, 파라-톨루엔설포네이트 (p-토실레이트) 및 운데카노에이트를 포함한다. 또한, 본원에 개시된 화합물에서 염기성 기는 메틸, 에틸, 프로필, 및 부틸 클로라이드, 브로마이드, 및 요오다이드; 디메틸, 디에틸, 디부틸, 및 디아밀 설페이트; 데실, 라우릴, 미리스틸, 및 스테릴 클로라이드, 브로마이드, 및 요오다이드; 및 벤질 및 페네틸 브로마이드로 4급화될 수도 있다. 치료학적으로 허용가능한 부가염을 형성하는데 활용될 수 있는 산의 예로는 염산, 하이드로브롬산, 황산 및 인산과 같은 무기산, 및 옥살산, 말레산, 숙신산 및 시트르산과 같은 유기산을 포함한다. 또한, 염은 해당 화합물의 알칼리 금속 또는 알칼리토류 이온과의 배위결합에 의해 형성될 수도 있다. 따라서, 본 발명은 본원에 개시된 화합물의 나트륨, 칼륨, 마그네슘 및 칼슘 염 등을 고려한다.

[0113] JAK1 및/또는 JAK3 키나제를 억제하는 것으로 확실히 밝혀진 신규한 화합물 및 약제학적 조성물과, 해당 화합물을 국소 투여하여 환자에서 JAK1 및/또는 JAK3 매개성 질환을 치료하는 방법을 포함하나 이에 제한되지 않는 화합물의 합성 및 사용 방법들이 함께 발견되었다.

[0114] 본 발명의 화합물은 JAK1 및/또는 JAK3 동형들 중에서 다양한 방식으로 선택적일 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 화합물은 JAK2 및 Tyk-2와 같은 다른 동형들에 비해 JAK1 및/또는 JAK3에 대해 선택적일 수 있거나, 모든 동형들에 대한 범용 억제제일 수 있거나, 또는 하나의 동형들에 대해서만 선택적일 수도 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 다른 동형들에 비해 JAK1 및/또는 JAK3에 대하여 선택적이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 JAK2 및 Tyk-2에 비해 JAK1 및/또는 JAK3에 대해 선택적이다. 효소 분석법, 세포 분석법 또는 양 방법 모두를 사용하여 선택성을 측정할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 JAK2 수용체에 비해 JAK1 및/또는 JAK3 수용체에 대하여 적어도 약 10배 선택적이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 Tyk-2 수용체에 비해 JAK1 및/또는 JAK3 수용체에 대하여 적어도 약 10배 선택적이다.

[0115] **화합물**

[0116] 본원의 실시양태는 JAK1 및/또는 JAK3 키나제를 억제하는 것으로 확실히 밝혀진 화합물 및 약제학적 조성물 뿐

만 아니라 상기 화합물의 합성 및 사용 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태는 본원 실시양태의 화합물을 국소 투여하여 환자의 질환을 치료하는 방법을 포함한다.

[0117] 본원에 개시된 특정 화합물은 유용한 JAK1 및/또는 JAK3 억제 활성을 보유할 수 있고, JAK1 및/또는 JAK3이 능동적인 역할을 하는 질환 또는 병태의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다. 따라서, 실시양태들은 본원에 개시된 하나 이상의 화합물을 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물 뿐만 아니라, 상기 화합물과 조성물의 제조 및 사용 방법에 관한 것이다. 특정 실시양태는 JAK1 및/또는 JAK3을 억제하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시양태는 JAK1 및/또는 JAK3 매개성 장애의 치료가 필요한 환자에게 치료적 유효량의 본 발명에 따른 화합물 또는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 상기 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 또한, JAK1 및/또는 JAK3의 억제에 의해 개선된 질환 또는 병태의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서 본원에 개시된 특정 화합물의 용도도 제공된다.

[0118] 또한, 본원의 임의의 실시양태는 임의의 다른 하나 이상의 실시양태들과 조합될 수 있는데, 단, 그 조합이 상호 배타적이지 않아야 한다.

[0119] 또한, 본원에 개시된 실시예들로부터 선택된 화합물도 제공된다. 또한, 본원 실시양태들의 화합물은 이의 염, 이의 에스테르, 이의 유리산 형태, 이의 유리 염기 형태, 이의 용매화물, 이의 중수소화 유도체, 이의 수화물, 이의 N-옥사이드, 이의 클라트레이트, 이의 프로드럭, 이의 다형체, 이의 입체이성질체, 이의 거울상이성질체, 이의 부분입체이성질체, 이의 라세미체, 이의 입체이성질체들의 혼합물, 이의 호변이성질체, 이의 호변이성질체들의 혼합물, 또는 본원 실시양태들의 상기 화합물들의 조합도 지칭할 수 있다.

[0120] 본원에 기재된 화합물은 입체 중심을 함유할 수 있고 키랄성일 수 있기 때문에 거울상이성질체로 존재할 수 있다. 본원의 실시양태에 따른 화합물들이 2개 이상의 입체 중심을 보유하는 경우, 이들은 추가로 부분입체이성질체로 존재할 수 있다. 본원의 실시양태는 실질적으로 순수하게 분할된 거울상이성질체, 이의 라세미체 혼합물 뿐만 아니라 부분입체이성질체들의 혼합물로서 가능한 모든 입체이성질체들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학식은 특정 위치에서의 확정적인 입체화학구조없이 나타내었다. 본원의 실시양태는 이러한 화학식의 모든 입체이성질체 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 입체이성질체의 부분입체이성질체 쌍은, 예를 들어 적절한 용매로부터 분별 결정에 의해 분리될 수 있고, 이렇게 수득된 거울상이성질체 쌍은 통상적인 방법, 예를 들어, 분할제로서 광학적으로 활성인 산 또는 염기의 사용에 의해, 또는 키랄 HPLC 컬럼 상에서 개별 입체이성질체로 분리될 수 있다. 또한, 일반식 화합물의 임의의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체는, 광학적으로 순수한 또는 거울상이 풍부한 출발 물질 또는 공지된 분자구성의 시약을 사용하는 입체특이적 또는 입체선택적 합성에 의해 수득될 수 있다. 본원에 기술되어 청구된 실시양태의 범위는 화합물의 라세미체 형태 뿐만 아니라 각각의 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 입체이성질체가 풍부한 혼합물도 포함한다.

[0121] 각각의 거울상이성질체들의 제조/분리를 위한 통상적인 기법으로는, 거울상이 풍부하거나 광학적으로 순수한 적절한 전구체로부터의 입체선택적 합성법, 또는 예를 들어, 키랄성 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)를 사용하는 라세미체의 분할법을 포함한다. 대안으로, 라세미체 (또는 라세미 전구체)는 광학적으로 활성인 적절한 화합물, 예를 들어 알코올과 반응하거나, 또는 해당 화합물이 산성 또는 염기성 모이어티를 함유하는 경우에는, 산 또는 염기, 예컨대 타르타르산 또는 1-페닐에틸아민과 반응할 수 있다. 생성된 부분입체이성질체 혼합물은 크로마토그래피 및/또는 분별 결정에 의해 분리될 수 있고, 상기 부분입체이성질체들 중 하나 또는 양자 모두는 당업자에게 익히 공지된 수단에 의해 상응하는 순수한 거울상이성질체(들)로 전환될 수 있다. 본원의 실시양태의 키랄 화합물 (및 이의 키랄 전구체)은 0 내지 50%, 통상적으로 2 내지 20%의 이소프로판올, 및 0 내지 5%의 알킬아민, 일반적으로 0.1%의 디에틸아민을 함유하는 탄화수소, 일반적으로 헵탄 또는 헥산으로 이루어진 이동상을 갖는 비대칭 수지 상에서 크로마토그래피, 통상적으로는 HPLC를 사용하여 거울상이성질체가 풍부한 형태로 수득될 수 있다. 용출액의 농축으로 농축 혼합물을 제공한다. 입체이성질체의 집성체는 당업자에게 알려진 통상적인 기법에 의해 분리될 수 있다. 예컨대, 문헌 ["Stereochemistry of Organic Compounds" by Ernest L. Eliel (Wiley, New York, 1994)]를 참조한다.

[0122] 회전장애이성질체란 회전에 대한 입체 변형 장벽이 이형태체의 분리를 허용하기에 충분히 높은 단일 결합에 대한 장애 회전으로 생성된 입체이성질체이다. 오키 (Oki, M; Topics in Stereochemistry 1983, 1)는 회전장애이성질체를 주어진 온도에서 1000초 이상의 반감기로 상호전환하는 이형태체로 정의하였다. 본원에 기술되어 청구된 실시양태의 범위는 화합물의 라세미체 형태 뿐만 아니라 각각의 회전장애이성질체 (이에 상응하는 회전장애이성질체가 "실질적으로 없는" 회전장애이성질체) 및 입체이성질체가 풍부한 혼합물, 즉 회전장애이성질체들의 혼합물도 포함한다.

[0123] 회전장애이성질체의 분리는 선택적 결정화와 같은 키랄 분할법에 의해 가능하다. 회전장애-거울상선택적(atropo-enantioselective)이거나 회전장애선택적(atroposelective) 합성에서는, 하나의 회전장애이성질체는 다른 하나를 희생하여 형성된다. 회전장애선택적 합성은, 크니폴론(knipholone)의 전체 합성에서 코리-박시-시바타 (Corey-Bakshi-Shibata, CBS) 촉매 (프롤린에서 유래한 비대칭 촉매)와 같은 키랄 보조제를 사용하여 수행되거나, 또는 이성질화 반응이 다른 것에 비해 하나의 회전장애이성질체에 유리한 경우에는 열역학적 평형에 근거한 접근법에 의해 수행될 수 있다.

[0124] 본원 실시양태의 화합물의 적절한 약제학적으로 허용가능한 산 부가염은 무기산 또는 유기산으로부터 제조될 수 있다. 이러한 염들은 모두 예를 들어, 해당 화합물을 적절한 산 또는 염기로 처리함으로써 본원의 실시양태의 상응하는 화합물로부터 통상적인 수단에 의해 제조될 수 있다.

[0125] 약제학적으로 허용가능한 산으로는, 무기산, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 질산, 탄산, 황산, 인산 및 이인산; 및 유기산, 예를 들어 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 엠보산 (파모산), 메탄설폰산, 에탄설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 판토텐산, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산, 설파닐산, 메실산, 사이클로헥실아미노설폰산, 스테아르산, 알긴산, β-하이드록시부티르산, 말론산, 갈락산, 갈락투론산, 시트르산, 푸마르산, 글루콘산, 글루타민산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 뮤신산, 아스코르브산, 옥살산, 판토텐산, 숙신산, 타르타르산, 벤조산, 아세트산, 지나포익산 (1-하이드록시-2-나프토산), 나파디실산 (1,5-나프탈렌디설폰산) 등을 모두 포함한다.

[0126] 약제학적으로 허용가능한 무기 염기로부터 유래되는 염은 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철, 제1철, 리튬, 마그네슘, 제2망간, 제1망간, 칼륨, 나트륨, 아연 등을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한 유기 염기로부터 유래하는 염은 알킬 아민, 아릴알킬 아민, 헤테로사이클릴 아민, 사이클릭 아민, 자연 발생형 아민을 포함하는 1차, 2차 및 3차 아민의 염, 예컨대 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, 클로로프로카인, 디에탄올아민, N-메틸글루카민, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등을 포함한다.

[0127] 본원 실시양태에 따른 기타 바람직한 염으로는 1당량의 음이온 (X-)이 N 원자의 양전하와 결합되어 있는 4급 암모늄 화합물을 들 수 있다. X-는 다양한 무기산의 음이온, 예를 들어 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 설페이트, 니트레이트, 포스페이트; 또는 유기산의 음이온, 예를 들어 아세테이트, 말레에이트, 푸마레이트, 시트레이트, 옥살레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 말레이트, 만델레이트, 트리플루오로아세테이트, 메탄설포네이트 및 p-톨루엔설포네이트일 수 있다. X-는 바람직하게는 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 설페이트, 니트레이트, 아세테이트, 말레에이트, 옥살레이트, 숙시네이트 또는 트리플루오로아세테이트로부터 선택되는 음이온이다. 보다 바람직하게는 X-는 클로라이드, 브로마이드, 트리플루오로아세테이트 또는 메탄설포네이트이다.

[0128] 본원에서, N-옥사이드는 적절한 산화제를 사용하여 분자 내에 존재하는 3급 염기성 아민 또는 이민으로부터 제조된다.

[0129] 본원의 실시양태들의 화합물은 비용매화된 형태 및 용매화된 형태 모두로 존재할 수 있다. 용매화물이라는 용어는 본원 실시양태의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 하나 이상의 용매 분자를 포함하는 분자 복합체를 설명하기 위해 본원에 사용된다. 수화물이라는 용어는 상기 용매가 물인 경우에 사용된다. 용매화물 형태의 예로는, 이에 제한되지는 않지만, 물, 아세톤, 디클로로메탄, 2-프로판올, 에탄올, 메탄올, 디메틸설폭사이드 (DMSO), 에틸 아세테이트, 아세트산, 에탄올아민 또는 이들의 혼합물과 결합된 본원 실시양태들의 화합물을 포함한다. 본원 실시양태에서 하나의 용매 분자가 수화물과 같은 한 분자의 본원 실시양태의 화합물과 결합될 수 있는 것으로 구체적으로 고려된다.

[0130] 또한, 본원 실시양태에서 하나 이상의 용매 분자가 이수화물과 같은 한 분자의 본원 실시양태의 화합물과 결합될 수 있는 것으로 구체적으로 고려된다. 추가로, 본원 실시양태에서 하나 미만의 용매 분자가 반수화물과 같은 한 분자의 본원 실시양태의 화합물과 결합될 수 있는 것으로 구체적으로 고려된다. 또한, 본원 실시양태의 용매화물은 비용매화물 형태의 화합물의 생물학적 효과를 보유하는 본원 실시양태 화합물의 용매화물로서 고려된다.

[0131] 또한, 본원의 실시양태는, 하나 이상의 원자들이, 동일한 원자 번호를 가지나 일반적으로 자연에서 발견되는 원자 질량 또는 질량수와는 다른 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된, 동위원소로 표지된 본원 실시양태의 화합물들도 포함한다. 본원 실시양태 화합물에 포함시키기에 적절한 동위원소의 예로는, ^{2}H 및 ^{3}H와 같은 수

소의 동위원소, ^{11}C, ^{13}C 및 ^{14}C와 같은 탄소의 동위원소, ^{31}Cl과 같은 염소의 동위원소, ^{18}F와 같은 불소의 동위원소, ^{123}I 및 ^{125}I와 같은 요오드의 동위원소, ^{13}N 및 ^{15}N과 같은 질소의 동위원소, ^{15}O, ^{17}O 및 ^{18}O와 같은 산소의 동위원소, ^{32}P와 같은 인의 동위원소 및 ^{35}S와 같은 황의 동위원소를 포함한다. 본원 실시양태의 동위원소로 표지된 특정 화합물, 예를 들어 방사성 동위원소를 혼입시킨 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 방사성 동위원소인 삼중수소 ^{3}H 및 탄소-14 ^{14}C는 혼입이 용이하고 즉시 이용가능한 검출 수단이라는 점에서 이러한 목적으로 특히 유용하다. 중수소 ^{2}H와 같은 더 무거운 동위원소를 이용한 치환은, 더 큰 대사 안정성, 예를 들어 생체내 반감기 증가 또는 투여량 요건 감소로 인해 특정한 치료적 이점을 제공할 수 있으므로, 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 양전자 방출 동위원소, 예컨대 ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O 및 ^{13}N을 이용한 치환은 기질 수용체 점유율을 검사하기 위한 양전자 방출 단층촬영 (PET) 연구에서 유용할 수 있다.

[0132] 본원 실시양태의 동위원소로 표지된 화합물은 일반적으로 당업자에게 공지된 통상적인 기법에 의해 제조할 수 있거나, 또는 달리 사용되는 표지되지 않은 시약 대신에 적절한 동위원소로 표지된 시약을 사용하여 본원에 기술한 것들과 유사한 방법에 의해 제조할 수도 있다.

[0133] 바람직한 동위원소로 표지된 화합물로는 본원 실시양태 화합물의 중수소화된 유도체를 포함한다. 본원에 사용된 중수소화된 유도체라는 용어는 특정 위치에서 적어도 하나의 수소 원자가 중수소로 대체된 본원 실시양태의 화합물들을 포함한다. 중수소 (D 또는 ^{2}H)는 0.015 몰%의 자연 존재비로 존재하는 안정한 수소 동위원소이다.

[0134] 수소 중수소 교환 (중수소 혼입)은 공유 결합된 수소 원자가 중수소 원자로 대체되는 화학 반응이다. 상기 교환 (혼입) 반응은 전반적으로 행해지거나 부분적으로 행해질 수도 있다.

[0135] 일반적으로, 본원 실시양태 화합물의 중수소화된 유도체는, 화합물 상의 잠재적 중수소화 부위로서 지정된 부위에 존재하는 각 중수소에 대하여 적어도 3500 이상 (52.5% 중수소 혼입)의 동위원소 농축 인자 (동위원소 존재비와 그 동위원소의 자연 존재비 사이의 비율, 즉 분자 내의 주어진 위치에서 수소를 대신하여 혼입된 중수소의 비율)를 가진다.

[0136] 일부 실시양태에서, 동위원소 농축 인자는 적어도 5000 (75% 중수소)이다. 일부 실시양태에서, 동위원소 농축 인자는 적어도 6333.3 (95% 중수소 혼입)이다. 일부 실시양태에서, 동위원소 농축 인자는 적어도 6633.3 (99.5% 중수소 혼입)이다. 중수소화 부위로 지정된 부위에 존재하는 각 중수소의 동위원소 농축 인자는 다른 중수소화 부위와는 독립적인 것으로 이해한다.

[0137] 상기 동위원소 농축 인자는 질량 분광법 (MS) 및 핵 자기 공명 (NMR)을 비롯한 당업자에게 공지된 통상적인 분석 방법을 사용하여 측정될 수 있다.

[0138] 본원에 기술된 화합물들의 프로드럭도 본원 실시양태의 범위 내이다. 따라서, 체내로 투여될 때 약리학적 활성 자체가 거의 없거나 전혀 없을 수 있는 본원 실시양태 화합물의 특정 유도체들은, 예를 들어 가수분해 절단에 의해 원하는 활성을 보유하는 본원 실시양태의 화합물들로 전환될 수 있다. 이러한 유도체를 '프로드럭'이라고 한다. 프로드럭의 사용에 대한 추가적인 정보는 전구 약물에서 문헌 [Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella)] 및 [Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association)]에서 찾아볼 수 있다.

[0139] 본원 실시양태에 따른 프로드럭은, 예를 들어 본원 실시양태의 화합물에 존재하는 적절한 작용기를 당업자에게 공지된 특정한 모이어티로 대체함으로써, 예를 들어, 문헌 [Design of Prodrugs by H. Bundgaard (Elsevier, 1985)]에 기술된 바와 같은 '프로-모이어티'로서 제조될 수 있다.

[0140] 당업자라면 누구나, 본원 실시양태 화합물이 고체인 경우, 본 발명의 화합물 및 염은 서로 다른 결정질 또는 다형성 형태, 또는 비정질 형태로 존재할 수 있다는 것을 이해할 것이며, 이러한 것들 모두를 본원 실시양태들의 범위 내에 포함시키고자 한다.

[0141] 본원에 개시된 화합물들은 모든 입체이성질체, 입체형태이성질체 및 이들의 모든 비율의 혼합물 뿐만 아니라 중수소화 화합물과 같은 동위원소 형태로서도 존재할 수 있으므로, 이들을 포함할 수 있다.

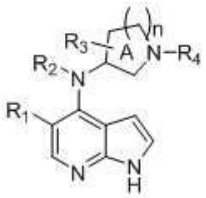
[0142] 본원에 개시된 화합물은 치료학적으로 허용가능한 염으로서 존재할 수 있다. 본 발명은 산 부가염을 비롯한 염의 형태로 상기 나열된 화합물들을 포함한다. 적절한 염으로는 유기산 및 무기산 모두로 형성된 것들을 포함한다. 이러한 산 부가염은 일반적으로 약제학적으로 허용가능할 것이다. 그러나, 비-약제학적으로 허용가능한 염

도 논의되는 화합물의 제조 및 정제에 있어서 유용할 수 있다. 염기 부가염도 제조될 수 있고, 약제학적으로 허용가능할 수 있다. 염의 제조 및 선별에 대한 보다 완전한 검토를 위해서는, 문헌 [Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCHA, Zurich, Switzerland, 2002)]를 참조한다.

[0143] 염기 부가염은, 화합물을 최종적으로 분리하여 정제하는 동안에 카복시기를 금속 양이온의 하이드록시드, 카보네이트, 또는 바이카보네이트와 같은 적절한 염기, 또는 암모니아 또는 1차, 2차 또는 3차 아민과 반응시켜 제조할 수 있다. 치료학적으로 허용가능한 염의 양이온으로는 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 및 알루미늄 뿐만 아니라 비독성의 4차 아민 양이온, 예컨대 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 디에틸아민, 에틸아민, 트리부틸아민, 피리딘, N,N-디메틸아닐린, N-메틸피페리딘, N-메틸모르폴린, 디사이클로헥실아민, 프로카인, 디벤질아민, N,N-디벤질페네틸아민, 1-에펜아민 및 N,N'-디벤질에틸렌디아민을 포함한다. 염기 부가염의 형성에 유용한 기타 대표적인 유기 아민으로는 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페리딘 및 피페라진을 포함한다.

[0144] 특정 실시양태에서, 화합물은 하기의 구조식 (I)을 가진다:

[0145] [화학식 I]

[0146] 

[0147] 상기 식에서,

[0148] R_1은 $-CO_2R_5$, $-C_1$-C_5알킬-CO_2R_5, $-C_3$-C_6-사이클로알킬-CO_2R_5, $-NHCO_2R_5$, $-N(C_1$-C_5 알킬)-CO_2R_5, $-O-CO_2R_5$, 또는 $-C_1$-C_5알킬-$O-CO_2R_5$로부터 선택되고;

[0149] R_2 는 H, $-C_1$-C_4알킬, $-C_3$-C_6사이클로알킬, 또는 $-C_1$-C_2알킬-C_3-C_6사이클로알킬로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 $-O-C_1$-C_5알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기로 임의 치환되고;

[0150] n은 0, 1 또는 2이며;

[0151] 고리 A는 하나 이상의 탄소에서 1개, 2개 또는 3개의 R_3 치환기로 치환되고, 여기서 각 R_3 기는 H, 할로겐, $-C_1$-C_4알킬, $-C_3$-C_6사이클로알킬, -OH, 또는 $-O-C_1$-C_5알킬로부터 독립적으로 선택되며, 이 경우 각 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, $-C_1$-C_5알킬알콕시, 또는 $-O-C_1$-C_5알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되고;

[0152] 상기 고리 A의 동일하거나 상이한 탄소 원자 상의 2개의 R_3 기는 임의로 결합하여 고리 A와 함께 스피로사이클릭 또는 바이사이클릭 고리계를 형성할 수 있으며;

[0153] R_4는 $-C(O)-R_6$, $-CH_2R_6$, $-C(O)-CH=CH_2$, $-C(O)-C(CH_2OCH_3)=CH_2$, $-C(O)-CH=CHCH_3$, $-C(O)-CH=CHCH_2NR_7R_8$, $-C(O)-C_1$-C_5 알킬, 또는 $-C(O)-C_3$-C_6사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 -OH, 할로겐, 알킨, 또는 -CN로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0154] R_5는 $-C_1$-C_5알킬, 또는 $-C_3$-C_5사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 $-O-C_1$-C_5알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0155] R_6은 $-C_1$-C_5알킬, $-C_3$-C_6사이클로알킬, $-C_1$-C_5알킬-C_3-C_6사이클로알킬, $-NR_7R_8$, -O-아릴, -O-헤테로아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 기는 할로겐, -CN, 알킨, -OH, 트리플루오로메틸, $-O-C_1$-C_5알킬, 또는 $-O-C_3$-C_6사이클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

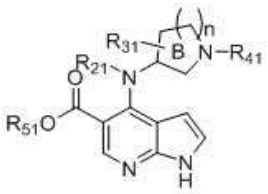
[0156] R_7과 R_8은 H, $-C_1$-C_5 알킬, $-C_1$-C_5 알콕시, 또는 $-C_3$-C_5 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알

킬 기는 할로겐, -OH, 또는 -CN으로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0157] R_7과 R_8은 임의로 결합해 고리를 형성하여 피페리딘, 피롤리딘과 같은 헤테로사이클을 형성하거나, 또는 다른 헤테로원자와 함께 모르폴린과 같은 고리를 형성할 수 있다.

[0158] 특정 실시양태에서, 화합물은 하기의 구조식 (Ia)를 가진다:

[0159] [화학식 Ia]

[0160] 

[0161] 상기 식에서,

[0162] R_{21}은 H, $-C_1$-C_4알킬, $-C_3$-C_6사이클로알킬, 또는 $-C_1$-C_2알킬-C_3-C_6사이클로알킬로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 $-O-C_1$-C_5알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기로 임의 치환되고;

[0163] n은 0, 1 또는 2이며;

[0164] 고리 B는 하나 이상의 탄소에서 1개, 2개 또는 3개의 R_{31} 치환기로 치환되고, 여기서 각 R_{31} 기는 H, 할로겐, $-C_1$-C_4알킬, $-C_3$-C_6사이클로알킬, -OH, 또는 $-O-C_1$-C_5알킬로부터 독립적으로 선택되며, 이 경우 각 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, $-C_1$-C_5알킬알콕시, 또는 $-O-C_1$-C_5알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되고;

[0165] 상기 고리 B의 동일하거나 상이한 탄소 원자 상의 2개의 R_{31} 기는 임의로 결합하여 고리 B와 함께 스피로사이클릭 또는 바이사이클릭 고리계를 형성할 수 있으며;

[0166] R_{41}은 $-C(O)-R_{61}$, $-CH_2R_{61}$, $-C(O)-CH=CH_2$, $-C(O)-C(CH_2OCH_3)=CH_2$, $-C(O)-CH=CHCH_3$, $-C(O)-CH=CHCH_2NR_{71}R_{81}$, $-C(O)-C_1$-C_5알킬, 또는 $-C(O)-C_3$-C_6사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 -OH, 할로겐, 알킨, 또는 -CN로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0167] R_{51}은 $-C_1$-C_5알킬, 또는 $-C_3$-C_5사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 $-O-C_1$-C_5알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

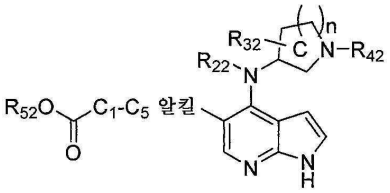
[0168] R_{61}은 $-C_1$-C_5알킬, $-C_3$-C_6사이클로알킬, $-C_1$-C_5알킬-C_3-C_6사이클로알킬, $-NR_{71}R_{81}$, -O-아릴, -O-헤테로아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 기는 할로겐, -CN, 알킨, -OH, 트리플루오로메틸, $-O-C_1$-C_5알킬, 또는 $-O-C_3$-C_6사이클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0169] R_{71}과 R_{81}은 H, $-C_1$-C_5 알킬, $-C_1$-C_5 알콕시, 또는 $-C_3$-C_5 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 -CN으로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0170] R_{71}과 R_{81}은 임의로 결합해 고리를 형성하여 피페리딘, 피롤리딘과 같은 헤테로사이클을 형성하거나, 또는 다른 헤테로원자와 함께 모르폴린과 같은 고리를 형성할 수 있다.

[0171] 특정 실시양태에서, 화합물은 하기의 구조식 (Ib)를 가진다:

[0172] [화학식 Ib]



[0173]

[0174] 상기 식에서,

[0175] R_{22}는 H, $-C_1-C_4$알킬, $-C_3-C_6$사이클로알킬, 또는 $-C_1-C_2$알킬-C_3-C_6사이클로알킬로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 $-O-C_1-C_5$알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기로 임의 치환되고;

[0176] n은 0, 1 또는 2이며;

[0177] 고리 C는 하나 이상의 탄소에서 1개, 2개 또는 3개의 R_{32} 치환기로 치환되고, 여기서 각 R_{32} 기는 H, 할로겐, $-C_1-C_4$알킬, $-C_3-C_6$사이클로알킬, -OH, 또는 $-O-C_1-C_5$알킬로부터 독립적으로 선택되며, 이 경우 각 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, $-C_1-C_5$알킬알콕시, 또는 $-O-C_1-C_5$알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되고;

[0178] 상기 고리 C의 동일하거나 상이한 탄소 원자 상의 2개의 R_{32} 기는 임의로 결합하여 고리 C와 함께 스피로사이클릭 또는 바이사이클릭 고리계를 형성할 수 있으며;

[0179] R_{42}는 $-C(O)-R_{62}$, $-CH_2R_{62}$, $-C(O)-CH=CH_2$, $-C(O)-C(CH_2OCH_3)=CH_2$, $-C(O)-CH=CHCH_3$, $-C(O)-CH=CHCH_2NR_{72}R_{82}$, $-C(O)-C_1-C_5$알킬, 또는 $-C(O)-C_3-C_6$사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 -OH, 할로겐, 알킨, 또는 -CN로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0180] R_{52}는 $-C_1-C_5$알킬, 또는 $-C_3-C_5$사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 $-O-C_1-C_5$알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

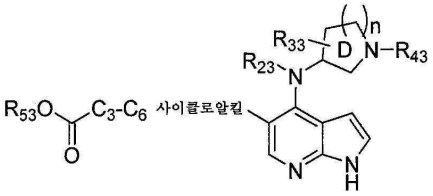
[0181] R_{62}는 $-C_1-C_5$알킬, $-C_3-C_6$사이클로알킬, $-C_1-C_5$알킬-C_3-C_6사이클로알킬, $-NR_{73}R_{83}$, -O-아릴, -O-헤테로아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 기는 할로겐, -CN, 알킨, -OH, 트리플루오로메틸, $-O-C_1-C_5$알킬, 또는 $-O-C_3-C_6$사이클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0182] R_{72}와 R_{82}는 H, $-C_1-C_5$ 알킬, $-C_1-C_5$ 알콕시, 또는 $-C_3-C_5$ 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 -CN으로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0183] R_{72}와 R_{82}는 임의로 결합해 고리를 형성하여 피페리딘, 피롤리딘과 같은 헤테로사이클을 형성하거나, 또는 다른 헤테로원자와 함께 모르폴린과 같은 고리를 형성할 수 있다.

[0184] 특정 실시양태에서, 화합물은 하기의 구조식 (Ic)를 가진다:

[0185] [화학식 Ic]



[0186]

[0187] 상기 식에서,

[0188] R_{23}은 H, $-C_1-C_4$알킬, $-C_3-C_6$사이클로알킬, 또는 $-C_1-C_2$알킬-C_3-C_6사이클로알킬로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬

또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 -O-C_1-C_5알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기로 임의 치환되고;

[0189] n은 0, 1 또는 2이며;

[0190] 고리 D는 하나 이상의 탄소에서 1개, 2개 또는 3개의 R_{33} 치환기로 치환되고, 여기서 각 R_{33} 기는 H, 할로겐, -C_1-C_4알킬, -C_3-C_6사이클로알킬, -OH, 또는 -O-C_1-C_5알킬로부터 독립적으로 선택되며, 이 경우 각 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, -C_1-C_5알킬알콕시, 또는 -O-C_1-C_5알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되고;

[0191] 상기 고리 D의 동일하거나 상이한 탄소 원자 상의 2개의 R_{33} 기는 임의로 결합하여 고리 D와 함께 스피로사이클릭 또는 바이사이클릭 고리계를 형성할 수 있으며;

[0192] R_{43}은 -C(O)-R_{63}, -CH_2R_{63}, -C(O)-CH=CH_2, -C(O)-C(CH_2OCH_3)=CH_2, -C(O)-CH=$CHCH_3$, -C(O)-CH=$CHCH_2NR_{73}R_{83}$, -C(O)-C_1-C_5알킬, 또는 -C(O)-C_3-C_6사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 -OH, 할로겐, 알킨, 또는 -CN로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0193] R_{53}은 -C_1-C_5알킬, 또는 -C_3-C_5사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 -O-C_1-C_5알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0194] R_{63}은 -C_1-C_5알킬, -C_3-C_6사이클로알킬, -C_1-C_5알킬-C_3-C_6사이클로알킬, -$NR_{73}R_{83}$, -O-아릴, -O-헤테로아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 기는 할로겐, -CN, 알킨, -OH, 트리플루오로메틸, -O-C_1-C_5알킬, 또는 -O-C_3-C_6사이클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0195] R_{73}과 R_{83}은 H, -C_1-C_5 알킬, -C_1-C_5 알콕시, 또는 -C_3-C_5 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 -CN으로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0196] R_{73}과 R_{83}은 임의로 결합해 고리를 형성하여 피페리딘, 피롤리딘과 같은 헤테로사이클을 형성하거나, 또는 다른 헤테로원자와 함께 모르폴린과 같은 고리를 형성할 수 있다.

[0197] 특정 실시양태에서, 화합물은 하기의 구조식 (Id)를 가진다:

[0198] [화학식 Id]

[0199]

[0200] 상기 식에서,

[0201] R_{24}는 H, -C_1-C_4알킬, -C_3-C_6사이클로알킬, 또는 -C_1-C_2알킬-C_3-C_6사이클로알킬로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 -O-C_1-C_5알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기로 임의 치환되고;

[0202] n은 0, 1 또는 2이며;

[0203] 고리 E는 하나 이상의 탄소에서 1개, 2개 또는 3개의 R_{34} 치환기로 치환되고, 여기서 각 R_{34} 기는 H, 할로겐, -C_1-C_4알킬, -C_3-C_6사이클로알킬, -OH, 또는 -O-C_1-C_5알킬로부터 독립적으로 선택되며, 이 경우 각 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, -C_1-C_5알킬알콕시, 또는 -O-C_1-C_5알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되고;

[0204] 상기 고리 E의 동일하거나 상이한 탄소 원자 상의 2개의 R_{34} 기는 임의로 결합하여 고리 E와 함께 스피로사이클릭 또는 바이사이클릭 고리계를 형성할 수 있으며;

[0205] R_{44}는 -C(O)-R_{64}, -CH_2R_{64}, -C(O)-CH=CH_2, -C(O)-C(CH_2OCH_3)=CH_2, -C(O)-CH=$CHCH_3$, -C(O)-CH=$CHCH_2NR_{74}R_{84}$, -C(O)-C_1-C_5알킬, 또는 -C(O)-C_3-C_6사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 -OH, 할로겐, 알킨, 또는 -CN로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0206] R_{54}는 -C_1-C_5알킬, 또는 -C_3-C_5사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 -O-C_1-C_5알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

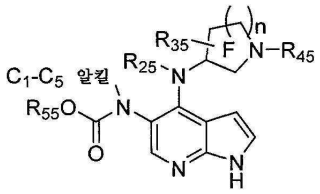
[0207] R_{64}는 -C_1-C_5알킬, -C_3-C_6사이클로알킬, -C_1-C_5알킬-C_3-C_6사이클로알킬, -$NR_{74}R_{84}$, -O-아릴, -O-헤테로아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 기는 할로겐, -CN, 알킨, -OH, 트리플루오로메틸, -O-C_1-C_5알킬, 또는 -O-C_3-C_6사이클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0208] R_{74}와 R_{84}는 H, -C_1-C_5 알킬, -C_1-C_5 알콕시, 또는 -C_3-C_5 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 -CN으로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0209] R_{74}와 R_{84}는 임의로 결합해 고리를 형성하여 피페리딘, 피롤리딘과 같은 헤테로사이클을 형성하거나, 또는 다른 헤테로원자와 함께 모르폴린과 같은 고리를 형성할 수 있다.

[0210] 특정 실시양태에서, 화합물은 하기의 구조식 (Ie)를 가진다:

[0211] [화학식 Ie]

[0212] 

[0213] 상기 식에서,

[0214] R_{25}는 H, -C_1-C_4알킬, -C_3-C_6사이클로알킬, 또는 -C_1-C_2알킬-C_3-C_6사이클로알킬로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 -O-C_1-C_5알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기로 임의 치환되고;

[0215] n은 0, 1 또는 2이며;

[0216] 고리 F는 하나 이상의 탄소에서 1개, 2개 또는 3개의 R_{35} 치환기로 치환되고, 여기서 각 R_{35} 기는 H, 할로겐, -C_1-C_4알킬, -C_3-C_6사이클로알킬, -OH, 또는 -O-C_1-C_5알킬로부터 독립적으로 선택되며, 이 경우 각 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, -C_1-C_5알킬알콕시, 또는 -O-C_1-C_5알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되고;

[0217] 상기 고리 F의 동일하거나 상이한 탄소 원자 상의 2개의 R_{35} 기는 임의로 결합하여 고리 F와 함께 스피로사이클릭 또는 바이사이클릭 고리계를 형성할 수 있으며;

[0218] R_{45}는 -C(O)-R_{65}, -CH_2R_{65}, -C(O)-CH=CH_2, -C(O)-C(CH_2OCH_3)=CH_2, -C(O)-CH=$CHCH_3$, -C(O)-CH=$CHCH_2NR_{75}R_{85}$, -C(O)-C_1-C_5알킬, 또는 -C(O)-C_3-C_6사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 -OH, 할로겐, 알킨, 또는 -CN로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0219] R_{55}는 -C_1-C_5알킬, 또는 -C_3-C_5사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 -O-C_1-C_5알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0220] R_{65}는 -C_1-C_5알킬, -C_3-C_6사이클로알킬, -C_1-C_5알킬-C_3-C_6사이클로알킬, -$NR_{75}R_{85}$, -O-아릴, -O-헤테로아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 기는 할로겐, -CN, 알킨, -OH, 트리플루오로메틸, -O-C_1-C_5알킬, 또는 -O-C_3-C_6사이클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의

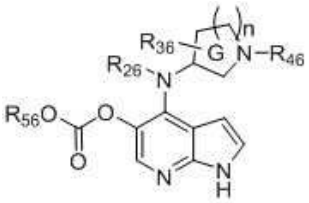
치환될 수 있으며;

[0221] R_{75}와 R_{85}는 H, $-C_1-C_5$ 알킬, $-C_1-C_5$ 알콕시, 또는 $-C_3-C_5$ 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 -CN으로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0222] R_{75}와 R_{85}는 임의로 결합해 고리를 형성하여 피페리딘, 피롤리딘과 같은 헤테로사이클을 형성하거나, 또는 다른 헤테로원자와 함께 모르폴린과 같은 고리를 형성할 수 있다.

[0223] 특정 실시양태에서, 화합물은 하기의 구조식 (If)를 가진다:

[0224] [화학식 If]

[0225] 

[0226] 상기 식에서,

[0227] R_{26}은 H, $-C_1-C_4$알킬, $-C_3-C_6$사이클로알킬, 또는 $-C_1-C_2$알킬-C_3-C_6사이클로알킬로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 $-O-C_1-C_5$알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기로 임의 치환되고;

[0228] n은 0, 1 또는 2이며;

[0229] 고리 G는 하나 이상의 탄소에서 1개, 2개 또는 3개의 R_{36} 치환기로 치환되고, 여기서 각 R_{36} 기는 H, 할로겐, $-C_1-C_4$알킬, $-C_3-C_6$사이클로알킬, -OH, 또는 $-O-C_1-C_5$알킬로부터 독립적으로 선택되며, 이 경우 각 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, $-C_1-C_5$알킬알콕시, 또는 $-O-C_1-C_5$알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되고;

[0230] 상기 고리 G의 동일하거나 상이한 탄소 원자 상의 2개의 R_{36} 기는 임의로 결합하여 고리 G와 함께 스피로사이클릭 또는 바이사이클릭 고리계를 형성할 수 있으며;

[0231] R_{46}은 $-C(O)-R_{66}$, $-CH_2R_{66}$, $-C(O)-CH=CH_2$, $-C(O)-C(CH_2OCH_3)=CH_2$, $-C(O)-CH=CHCH_3$, $-C(O)-CH=CHCH_2NR_{76}R_{86}$, $-C(O)-C_1-C_5$알킬, 또는 $-C(O)-C_3-C_6$사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 -OH, 할로겐, 알킨, 또는 -CN로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0232] R_{56}은 $-C_1-C_5$알킬, 또는 $-C_3-C_5$사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 $-O-C_1-C_5$알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

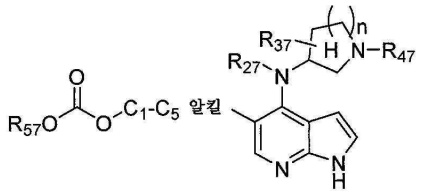
[0233] R_{66}은 $-C_1-C_5$알킬, $-C_3-C_6$사이클로알킬, $-C_1-C_5$알킬-C_3-C_6사이클로알킬, $-NR_{76}R_{86}$, -O-아릴, -O-헤테로아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 기는 할로겐, -CN, 알킨, -OH, 트리플루오로메틸, $-O-C_1-C_5$알킬, 또는 $-O-C_3-C_6$사이클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0234] R_{76}과 R_{86}은 H, $-C_1-C_5$ 알킬, $-C_1-C_5$ 알콕시, 또는 $-C_3-C_5$ 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 -CN으로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0235] R_{76}과 R_{86}은 임의로 결합해 고리를 형성하여 피페리딘, 피롤리딘과 같은 헤테로사이클을 형성하거나, 또는 다른 헤테로원자와 함께 모르폴린과 같은 고리를 형성할 수 있다.

[0236] 특정 실시양태에서, 화합물은 하기의 구조식 (Ig)를 가진다:

[0237] [화학식 Ig]



[0238]

[0239] 상기 식에서,

[0240] R_{27}은 H, $-C_1-C_4$알킬, $-C_3-C_6$사이클로알킬, 또는 $-C_1-C_2$알킬-C_3-C_6사이클로알킬로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 $-O-C_1-C_5$알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기로 임의 치환되고;

[0241] n은 0, 1 또는 2이며;

[0242] 고리 H는 하나 이상의 탄소에서 1개, 2개 또는 3개의 R_{37} 치환기로 치환되고, 여기서 각 R_{37} 기는 H, 할로겐, $-C_1-C_4$알킬, $-C_3-C_6$사이클로알킬, -OH, 또는 $-O-C_1-C_5$알킬로부터 독립적으로 선택되며, 이 경우 각 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, $-C_1-C_5$알킬알콕시, 또는 $-O-C_1-C_5$알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되고;

[0243] 상기 고리 H의 동일하거나 상이한 탄소 원자 상의 2개의 R_{37} 기는 임의로 결합하여 고리 H와 함께 스피로사이클릭 또는 바이사이클릭 고리계를 형성할 수 있으며;

[0244] R_{47}은 $-C(O)-R_{67}$, $-CH_2R_{67}$, $-C(O)-CH=CH_2$, $-C(O)-C(CH_2OCH_3)=CH_2$, $-C(O)-CH=CHCH_3$, $-C(O)-CH=CHCH_2NR_{77}R_{87}$, $-C(O)-C_1-C_5$알킬, 또는 $-C(O)-C_3-C_6$사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 -OH, 할로겐, 알킨, 또는 -CN로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0245] R_{57}은 $-C_1-C_5$알킬, 또는 $-C_3-C_5$사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 $-O-C_1-C_5$알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

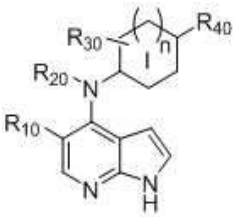
[0246] R_{67}은 $-C_1-C_5$알킬, $-C_3-C_6$사이클로알킬, $-C_1-C_5$알킬-C_3-C_6사이클로알킬, $-NR_{77}R_{87}$, -O-아릴, -O-헤테로아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 기는 할로겐, -CN, 알킨, -OH, 트리플루오로메틸, $-O-C_1-C_5$알킬, 또는 $-O-C_3-C_6$사이클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0247] R_{77}과 R_{87}은 H, $-C_1-C_5$ 알킬, $-C_1-C_5$ 알콕시, 또는 $-C_3-C_5$ 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 -CN으로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0248] R_{77}과 R_{87}은 임의로 결합해 고리를 형성하여 피페리딘, 피롤리딘과 같은 헤테로사이클을 형성하거나, 또는 다른 헤테로원자와 함께 모르폴린과 같은 고리를 형성할 수 있다.

[0249] 특정 실시양태에서, 화합물은 하기의 구조식 (II)를 가진다:

[0250] [화학식 II]



[0251]

[0252] 상기 식에서,

[0253] R_{10}은 $-CO_2R_{50}$, $-C_1-C_5$-알킬-CO_2R_{50}, $-C_3-C_6$-사이클로알킬-CO_2R_{50}, $-NHCO_2R_{50}$, $-N(C_1-C_5$ 알킬)$-CO_2R_{50}$, $-O-CO_2R_{50}$, 또는

$-C_1-C_5$알킬-O-CO_2R_{50}로부터 선택되고;

[0254] R_{20}은 H, $-C_1-C_4$알킬, $-C_3-C_6$사이클로알킬, 또는 $-C_1-C_2$알킬-C_3-C_6사이클로알킬로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 $-O-C_1-C_5$알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기로 임의 치환되고;

[0255] n은 0 또는 1이며;

[0256] 고리 I는 하나 이상의 탄소에서 1개, 2개 또는 3개의 R_{30} 치환기로 치환되고, 이 경우 각 R_{30} 기는 H, 할로겐, $-C_1-C_4$알킬, $-C_3-C_6$사이클로알킬, -OH, $-O-C_1-C_5$알킬, $-NR_{70}C(O)-CH=CH_2$, $-NR_{70}C(O)-C(CH_2OCH_3)=CH_2$, $-NR_{70}C(O)-CH=CHCH_3$, 또는 $-NR_{70}C(O)-CH=CHCH_2NR_{80}R_{90}$으로부터 독립적으로 선택되며, 이 경우 각 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, $-C_1-C_5$알킬알콕시, 또는 $-O-C_1-C_5$알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되며;

[0257] 고리 I의 동일한 탄소 원자 상의 2개의 R_{30} 기, 또는 고리 I의 서로 다른 탄소 원자 상의 2개 또는 3개의 R_{30} 기는 임의로 결합하여 고리 I와 함께 스피로사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 고리계, 예컨대 아다만틸을 형성할 수 있고;

[0258] R_{40}은 H, -OH, $-C(O)-R_{60}$, $-OR_{60}$, $-O-C(O)-R_{60}$, $-NR_{70}-C(O)-R_{60}$, $-C_1-C_4$알킬-$C(O)-R_{60}$, $-SO_2-R_{601}$, $-SO_2-NR_{80}R_{90}$, $-C_1-C_4$알킬-SO_2-R_{60}, 또는 $-C_1-C_4$알킬-$SO_2NR_{80}R_{90}$으로부터 선택되며;

[0259] R_{50}은 $-C_1-C_5$알킬, 또는 $-C_3-C_5$사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 $-O-C_1-C_5$알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0260] R_{60}은 $-C_1-C_5$알킬, $-C_3-C_6$사이클로알킬 또는 $-C_1-C_5$알킬-C_3-C_5사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -CN, 알킨, -OH, 또는 $-O-C_1-C_5$알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

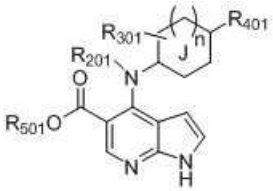
[0261] R_{70}은 H, $-C_1-C_5$알킬 또는 $-C_3-C_5$사이클로알킬로부터 선택되고;

[0262] R_{80}과 R_{90}은 H, $-C_1-C_5$ 알킬, $-C_1-C_5$ 알콕시, 또는 $-C_3-C_6$ 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 -CN으로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0263] R_{80}과 R_{90}은 임의로 결합해 고리를 형성하여 피페리딘, 피롤리딘과 같은 헤테로사이클을 형성하거나, 또는 다른 헤테로원자와 함께 모르폴린과 같은 고리를 형성할 수 있다.

[0264] 특정 실시양태에서, 화합물은 하기의 구조식 (IIa)를 가진다:

[0265] [화학식 IIa]

[0266] 

[0267] 상기 식에서,

[0268] R_{201}은 H, $-C_1-C_4$알킬, $-C_3-C_6$사이클로알킬, 또는 $-C_1-C_2$알킬-C_3-C_6사이클로알킬로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 $-O-C_1-C_5$알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기로 임의 치환되고;

[0269] n은 0 또는 1이며;

[0270] 고리 J는 하나 이상의 탄소에서 1개, 2개 또는 3개의 R_{301} 치환기로 치환되고, 이 경우 각 R_{301} 기는 H, 할로겐, $-C_1-C_4$알킬, $-C_3-C_6$사이클로알킬, -OH, $-O-C_1-C_5$알킬, $-NR_{701}C(O)-CH=CH_2$, $-NR_{701}C(O)-C(CH_2OCH_3)=CH_2$, $-NR_{701}C(O)-CH=CHCH_3$, 또는 $-NR_{701}C(O)-CH=CHCH_2NR_{801}R_{901}$으로부터 독립적으로 선택되며, 이 경우 각 알킬 또는 사이클로알킬

기는 할로겐, -OH, -C_1-C_5알킬알콕시, 또는 -O-C_1-C_5알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되며;

[0271] 고리 J의 동일한 탄소 원자 상의 2개의 R_{301} 기, 또는 고리 J의 서로 다른 탄소 원자 상의 2개 또는 3개의 R_{301} 기는 임의로 결합하여 고리 J와 함께 스피로사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 고리계, 예컨대 아다만틸을 형성할 수 있고;

[0272] R_{401}은 H, -OH, -C(O)-R_{601}, -OR_{601}, -O-C(O)-R_{601}, -NR_{701}-C(O)-R_{601}, -C_1-C_4알킬-C(O)-R_{601}, -SO_2-R_{601}, -SO_2-N$R_{801}R_{901}$, -C_1-C_4알킬-SO_2-R_{601}, 또는 -C_1-C_4알킬-SO_2N$R_{801}R_{901}$으로부터 선택되며;

[0273] R_{501}은 -C_1-C_5알킬, 또는 -C_3-C_5사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 -O-C_1-C_5알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0274] R_{601}은 -C_1-C_5알킬, -C_3-C_6사이클로알킬 또는 -C_1-C_5알킬-C_3-C_5사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -CN, 알킨, -OH, 또는 -O-C_1-C_5알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

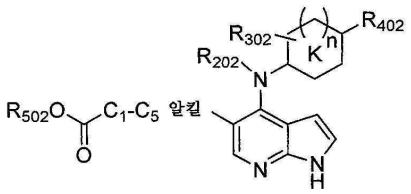
[0275] R_{701}은 H, -C_1-C_5알킬 또는 -C_3-C_5사이클로알킬로부터 선택되고;

[0276] R_{801}과 R_{901}은 H, -C_1-C_5 알킬, -C_1-C_5 알콕시, 또는 -C_3-C_6 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 -CN으로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있거나; 또는

[0277] R_{801}과 R_{901}은 임의로 결합해 고리를 형성하여 피페리딘, 피롤리딘과 같은 헤테로사이클을 형성하거나, 또는 다른 헤테로원자와 함께 모르폴린과 같은 고리를 형성할 수 있다.

[0278] 특정 실시양태에서, 화합물은 하기의 구조식 (IIb)를 가진다:

[0279] [화학식 IIb]

[0280] 

[0281] 상기 식에서,

[0282] R_{202}는 H, -C_1-C_4알킬, -C_3-C_6사이클로알킬, 또는 -C_1-C_2알킬-C_3-C_6사이클로알킬로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 -O-C_1-C_5알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기로 임의 치환되고;

[0283] n은 0 또는 1이며;

[0284] 고리 K는 하나 이상의 탄소에서 1개, 2개 또는 3개의 R_{302} 치환기로 치환되고, 이 경우 각 R_{302} 기는 H, 할로겐, -C_1-C_4알킬, -C_3-C_6사이클로알킬, -OH, -O-C_1-C_5알킬, -NR_{702}C(O)-CH=CH_2, -NR_{702}C(O)-C(CH_2OCH_3)=CH_2, -NR_{702}C(O)-CH=$CHCH_3$, 또는 -NR_{702}C(O)-CH=$CHCH_2$N$R_{802}R_{902}$으로부터 독립적으로 선택되며, 이 경우 각 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, -C_1-C_5알킬알콕시, 또는 -O-C_1-C_5알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되며;

[0285] 고리 K의 동일한 탄소 원자 상의 2개의 R_{302} 기, 또는 고리 K의 서로 다른 탄소 원자 상의 2개 또는 3개의 R_{302} 기는 임의로 결합하여 고리 K와 함께 스피로사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 고리계, 예컨대 아다만틸을 형성할 수 있고;

[0286] R_{402}는 H, -OH, -C(O)-R_{602}, -OR_{602}, -O-C(O)-R_{602}, -NR_{702}-C(O)-R_{602}, -C_1-C_4알킬-C(O)-R_{602}, -SO_2-R_{602}, -SO_2-N$R_{802}R_{902}$, -C_1-C_4알킬-SO_2-R_{602}, 또는 -C_1-C_4알킬-SO_2N$R_{802}R_{902}$으로부터 선택되며;

[0287] R_{502}는 -C_1-C_5알킬, 또는 -C_3-C_5사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐,

-OH, 또는 -O-C_1-C_5알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0288] R_{602}는 -C_1-C_5알킬, -C_3-C_6사이클로알킬 또는 -C_1-C_5알킬-C_3-C_5사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -CN, 알킨, -OH, 또는 -O-C_1-C_5알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

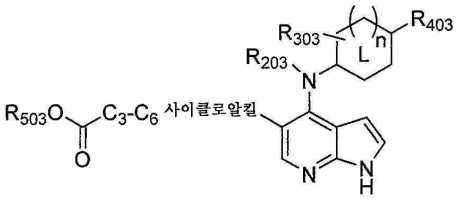
[0289] R_{702}는 H, -C_1-C_5알킬 또는 -C_3-C_5사이클로알킬로부터 선택되고;

[0290] R_{802}와 R_{902}는 H, -C_1-C_5 알킬, -C_1-C_5 알콕시, 또는 -C_3-C_6 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 -CN으로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0291] R_{802}와 R_{902}는 임의로 결합해 고리를 형성하여 피페리딘, 피롤리딘과 같은 헤테로사이클을 형성하거나, 또는 다른 헤테로원자와 함께 모르폴린과 같은 고리를 형성할 수 있다.

[0292] 특정 실시양태에서, 화합물은 하기의 구조식 (IIc)를 가진다:

[0293] [화학식 IIc]

[0294] 

[0295] 상기 식에서,

[0296] R_{203}은 H, -C_1-C_4알킬, -C_3-C_6사이클로알킬, 또는 -C_1-C_2알킬-C_3-C_6사이클로알킬로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 -O-C_1-C_5알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기로 임의 치환되고;

[0297] n은 0 또는 1이며;

[0298] 고리 L은 하나 이상의 탄소에서 1개, 2개 또는 3개의 R_{303} 치환기로 치환되고, 이 경우 각 R_{303} 기는 H, 할로겐, -C_1-C_4알킬, -C_3-C_6사이클로알킬, -OH, -O-C_1-C_5알킬, -$NR_{703}C(O)$-$CH=CH_2$, -$NR_{703}C(O)$-$C(CH_2OCH_3)=CH_2$, -$NR_{703}C(O)$-$CH=CHCH_3$, 또는 -$NR_{703}C(O)$-$CH=CHCH_2NR_{803}R_{903}$으로부터 독립적으로 선택되며, 이 경우 각 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, -C_1-C_5알킬알콕시, 또는 -O-C_1-C_5알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되며;

[0299] 고리 K의 동일한 탄소 원자 상의 2개의 R_{303} 기, 또는 고리 K의 서로 다른 탄소 원자 상의 2개 또는 3개의 R_{303} 기는 임의로 결합하여 고리 K와 함께 스피로사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 고리계, 예컨대 아다만틸을 형성할 수 있고;

[0300] R_{403}은 H, -OH, -C(O)-R_{603}, -OR_{603}, -O-C(O)-R_{603}, -NR_{703}-C(O)-R_{603}, -C_1-C_4알킬-C(O)-R_{603}, -SO_2-R_{603}, -SO_2-$NR_{803}R_{903}$, -C_1-C_4알킬-SO_2-R_{603}, 또는 -C_1-C_4알킬-$SO_2NR_{803}R_{903}$으로부터 선택되며;

[0301] R_{503}은 -C_1-C_5알킬, 또는 -C_3-C_5사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 -O-C_1-C_5알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0302] R_{603}은 -C_1-C_5알킬, -C_3-C_6사이클로알킬 또는 -C_1-C_5알킬-C_3-C_5사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -CN, 알킨, -OH, 또는 -O-C_1-C_5알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

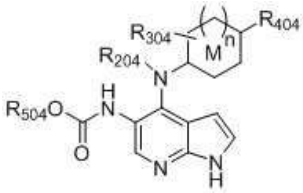
[0303] R_{703}은 H, -C_1-C_5알킬 또는 -C_3-C_5사이클로알킬로부터 선택되고;

[0304] R_{803}과 R_{903}은 H, -C_1-C_5 알킬, -C_1-C_5 알콕시, 또는 -C_3-C_6 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 -CN으로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0305] R_{803}과 R_{903}은 임의로 결합해 고리를 형성하여 피페리딘, 피롤리딘과 같은 헤테로사이클을 형성하거나, 또는 다른 헤테로원자와 함께 모르폴린과 같은 고리를 형성할 수 있다.

[0306] 특정 실시양태에서, 화합물은 하기의 구조식 (IId)를 가진다:

[0307] [화학식 IId]

[0308] 

[0309] 상기 식에서,

[0310] R_{204}는 H, $-C_1-C_4$알킬, $-C_3-C_6$사이클로알킬, 또는 $-C_1-C_2$알킬-C_3-C_6사이클로알킬로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 $-O-C_1-C_5$알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기로 임의 치환되고;

[0311] n은 0 또는 1이며;

[0312] 고리 M은 하나 이상의 탄소에서 1개, 2개 또는 3개의 R_{304} 치환기로 치환되고, 이 경우 각 R_{304} 기는 H, 할로겐, $-C_1-C_4$알킬, $-C_3-C_6$사이클로알킬, -OH, $-O-C_1-C_5$알킬, $-NR_{704}C(O)-CH=CH_2$, $-NR_{704}C(O)-C(CH_2OCH_3)=CH_2$, $-NR_{704}C(O)-CH=CHCH_3$, 또는 $-NR_{704}C(O)-CH=CHCH_2NR_{804}R_{904}$으로부터 독립적으로 선택되며, 이 경우 각 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, $-C_1-C_5$알킬알콕시, 또는 $-O-C_1-C_5$알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되며;

[0313] 고리 M의 동일한 탄소 원자 상의 2개의 R_{304} 기, 또는 고리 M의 서로 다른 탄소 원자 상의 2개 또는 3개의 R_{304} 기는 임의로 결합하여 고리 M과 함께 스피로사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 고리계, 예컨대 아다만틸을 형성할 수 있고;

[0314] R_{404}는 H, -OH, $-C(O)-R_{604}$, $-OR_{604}$, $-O-C(O)-R_{604}$, $-NR_{704}-C(O)-R_{604}$, $-C_1-C_4$알킬-$C(O)-R_{604}$, $-SO_2-R_{604}$, $-SO_2-NR_{804}R_{904}$, $-C_1-C_4$알킬-SO_2-R_{604}, 또는 $-C_1-C_4$알킬-$SO_2NR_{804}R_{904}$으로부터 선택되며;

[0315] R_{504}는 $-C_1-C_5$알킬, 또는 $-C_3-C_5$사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 $-O-C_1-C_5$알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0316] R_{604}는 $-C_1-C_5$알킬, $-C_3-C_6$사이클로알킬 또는 $-C_1-C_5$알킬-C_3-C_5사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -CN, 알킨, -OH, 또는 $-O-C_1-C_5$알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

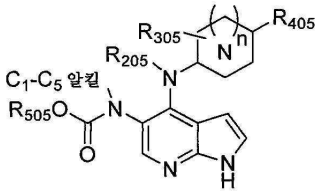
[0317] R_{704}는 H, $-C_1-C_5$알킬 또는 $-C_3-C_5$사이클로알킬로부터 선택되고;

[0318] R_{804}와 R_{904}는 H, $-C_1-C_5$ 알킬, $-C_1-C_5$ 알콕시, 또는 $-C_3-C_6$ 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 -CN으로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0319] R_{804}와 R_{904}는 임의로 결합해 고리를 형성하여 피페리딘, 피롤리딘과 같은 헤테로사이클을 형성하거나, 또는 다른 헤테로원자와 함께 모르폴린과 같은 고리를 형성할 수 있다.

[0320] 특정 실시양태에서, 화합물은 하기의 구조식 (IIe)를 가진다:

[0321] [화학식 IIe]



[0322]

[0323] 상기 식에서,

[0324] R_{205}는 H, $-C_1-C_4$알킬, $-C_3-C_6$사이클로알킬, 또는 $-C_1-C_2$알킬-C_3-C_6사이클로알킬로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 $-O-C_1-C_5$알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기로 임의 치환되고;

[0325] n은 0 또는 1이며;

[0326] 고리 N은 하나 이상의 탄소에서 1개, 2개 또는 3개의 R_{305} 치환기로 치환되고, 이 경우 각 R_{305} 기는 H, 할로겐, $-C_1-C_4$알킬, $-C_3-C_6$사이클로알킬, -OH, $-O-C_1-C_5$알킬, $-NR_{705}C(O)-CH=CH_2$, $-NR_{705}C(O)-C(CH_2OCH_3)=CH_2$, $-NR_{705}C(O)-CH=CHCH_3$, 또는 $-NR_{705}C(O)-CH=CHCH_2NR_{805}R_{905}$으로부터 독립적으로 선택되며, 이 경우 각 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, $-C_1-C_5$알킬알콕시, 또는 $-O-C_1-C_5$알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되며;

[0327] 고리 N의 동일한 탄소 원자 상의 2개의 R_{305} 기, 또는 고리 N의 서로 다른 탄소 원자 상의 2개 또는 3개의 R_{305} 기는 임의로 결합하여 고리 N과 함께 스피로사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 고리계, 예컨대 아다만틸을 형성할 수 있고;

[0328] R_{405}는 H, -OH, $-C(O)-R_{605}$, $-OR_{605}$, $-O-C(O)-R_{605}$, $-NR_{705}-C(O)-R_{605}$, $-C_1-C_4$알킬-$C(O)-R_{605}$, $-SO_2-R_{605}$, $-SO_2-NR_{805}R_{905}$, $-C_1-C_4$알킬-SO_2-R_{605}, 또는 $-C_1-C_4$알킬-$SO_2NR_{805}R_{905}$으로부터 선택되며;

[0329] R_{505}는 $-C_1-C_5$알킬, 또는 $-C_3-C_5$사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 $-O-C_1-C_5$알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0330] R_{605}는 $-C_1-C_5$알킬, $-C_3-C_6$사이클로알킬 또는 $-C_1-C_5$알킬-C_3-C_5사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -CN, 알킨, -OH, 또는 $-O-C_1-C_5$알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

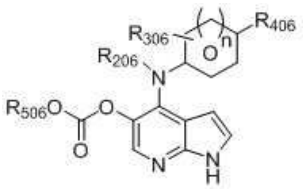
[0331] R_{705}는 H, $-C_1-C_5$알킬 또는 $-C_3-C_5$사이클로알킬로부터 선택되고;

[0332] R_{805}와 R_{905}는 H, $-C_1-C_5$ 알킬, $-C_1-C_5$ 알콕시, 또는 $-C_3-C_6$ 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 -CN으로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0333] R_{805}와 R_{905}는 임의로 결합해 고리를 형성하여 피페리딘, 피롤리딘과 같은 헤테로사이클을 형성하거나, 또는 다른 헤테로원자와 함께 모르폴린과 같은 고리를 형성할 수 있다.

[0334] 특정 실시양태에서, 화합물은 하기의 구조식 (IIf)를 가진다:

[0335] [화학식 IIf]



[0336]

[0337] 상기 식에서,

[0338] R_{206}은 H, $-C_1-C_4$알킬, $-C_3-C_6$사이클로알킬, 또는 $-C_1-C_2$알킬-C_3-C_6사이클로알킬로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬

또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 -O-C_1-C_5알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기로 임의 치환되고;

[0339] n은 0 또는 1이며;

[0340] 고리 O는 하나 이상의 탄소에서 1개, 2개 또는 3개의 R_{306} 치환기로 치환되고, 이 경우 각 R_{306} 기는 H, 할로겐, -C_1-C_4알킬, -C_3-C_6사이클로알킬, -OH, -O-C_1-C_5알킬, $-NR_{706}C(O)-CH=CH_2$, $-NR_{706}C(O)-C(CH_2OCH_3)=CH_2$, $-NR_{706}C(O)-CH=CHCH_3$, 또는 $-NR_{706}C(O)-CH=CHCH_2NR_{806}R_{906}$으로부터 독립적으로 선택되며, 이 경우 각 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, -C_1-C_5알킬알콕시, 또는 -O-C_1-C_5알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되며;

[0341] 고리 O의 동일한 탄소 원자 상의 2개의 R_{306} 기, 또는 고리 O의 서로 다른 탄소 원자 상의 2개 또는 3개의 R_{306} 기는 임의로 결합하여 고리 O와 함께 스피로사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 고리계, 예컨대 아다만틸을 형성할 수 있고;

[0342] R_{406}은 H, -OH, $-C(O)-R_{606}$, $-OR_{60}$, $-O-C(O)-R_{606}$, $-NR_{706}-C(O)-R_{606}$, -C_1-C_4알킬-$C(O)-R_{606}$, $-SO_2-R_{606}$, $-SO_2-NR_{806}R_{906}$, -C_1-C_4알킬-SO_2-R_{606}, 또는 -C_1-C_4알킬-$SO_2NR_{806}R_{906}$으로부터 선택되며;

[0343] R_{506}은 -C_1-C_5알킬, 또는 -C_3-C_5사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 -O-C_1-C_5알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0344] R_{606}은 -C_1-C_5알킬, -C_3-C_6사이클로알킬 또는 -C_1-C_5알킬-C_3-C_5사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -CN, 알킨, -OH, 또는 -O-C_1-C_5알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

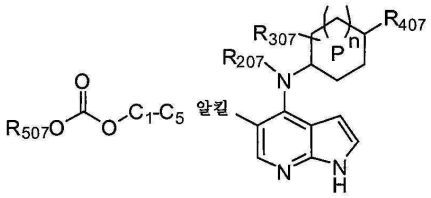
[0345] R_{706}은 H, -C_1-C_5알킬 또는 -C_3-C_5사이클로알킬로부터 선택되고;

[0346] R_{806}과 R_{906}은 H, -C_1-C_5 알킬, -C_1-C_5 알콕시, 또는 -C_3-C_6 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 -CN으로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0347] R_{806}과 R_{906}은 임의로 결합해 고리를 형성하여 피페리딘, 피롤리딘과 같은 헤테로사이클을 형성하거나, 또는 다른 헤테로원자와 함께 모르폴린과 같은 고리를 형성할 수 있다.

[0348] 특정 실시양태에서, 화합물은 하기의 구조식 (IIg)를 가진다:

[0349] [화학식 IIg]



[0350]

[0351] 상기 식에서,

[0352] R_{207}은 H, -C_1-C_4알킬, -C_3-C_6사이클로알킬, 또는 -C_1-C_2알킬-C_3-C_6사이클로알킬로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 -O-C_1-C_5알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기로 임의 치환되고;

[0353] n은 0 또는 1이며;

[0354] 고리 P는 하나 이상의 탄소에서 1개, 2개 또는 3개의 R_{307} 치환기로 치환되고, 이 경우 각 R_{307} 기는 H, 할로겐, -C_1-C_4알킬, -C_3-C_6사이클로알킬, -OH, -O-C_1-C_5알킬, $-NR_{707}C(O)-CH=CH_2$, $-NR_{707}C(O)-C(CH_2OCH_3)=CH_2$, $-NR_{707}C(O)-CH=CHCH_3$, 또는 $-NR_{707}C(O)-CH=CHCH_2NR_{807}R_{907}$으로부터 독립적으로 선택되며, 이 경우 각 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, -C_1-C_5알킬알콕시, 또는 -O-C_1-C_5알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되며;

[0355] 고리 P의 동일한 탄소 원자 상의 2개의 R_{307} 기, 또는 고리 P의 서로 다른 탄소 원자 상의 2개 또는 3개의 R_{307}

기는 임의로 결합하여 고리 P와 함께 스피로사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 고리계, 예컨대 아다만틸을 형성할 수 있고;

[0356] R_{407}은 H, -OH, -C(O)-R_{607}, -OR_{607}, -O-C(O)-R_{607}, -NR_{707}-C(O)-R_{607}, -C_1-C_4알킬-C(O)-R_{607}, -SO_2-R_{607}, -SO_2-$NR_{807}R_{907}$, -C_1-C_4알킬-SO_2-R_{607}, 또는 -C_1-C_4알킬-$SO_2NR_{807}R_{907}$으로부터 선택되며;

[0357] R_{507}은 -C_1-C_5알킬, 또는 -C_3-C_5사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 -O-C_1-C_5알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0358] R_{607}은 -C_1-C_5알킬, -C_3-C_6사이클로알킬 또는 -C_1-C_5알킬-C_3-C_5사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -CN, 알킨, -OH, 또는 -O-C_1-C_5알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

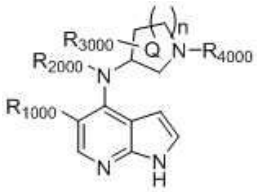
[0359] R_{707}은 H, -C_1-C_5알킬 또는 -C_3-C_5사이클로알킬로부터 선택되고;

[0360] R_{807}과 R_{907}은 H, -C_1-C_5 알킬, -C_1-C_5 알콕시, 또는 -C_3-C_6 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 -CN으로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0361] R_{807}과 R_{907}은 임의로 결합해 고리를 형성하여 피페리딘, 피롤리딘과 같은 헤테로사이클을 형성하거나, 또는 다른 헤테로원자와 함께 모르폴린과 같은 고리를 형성할 수 있다.

[0362] 특정 실시양태에서, 화합물은 하기의 구조식 (III)을 가진다:

[0363] [화학식 III]

[0364] 

[0365] 상기 식에서,

[0366] R_{1000}은 -CO_2R_{5000}, -C_1-C_5-알킬-CO_2R_{5000}, -C_3-C_6-사이클로알킬-CO_2R_{5000}, -$NHCO_2R_{5000}$, -N(C_1-C_5 알킬)-CO_2R_{5000}, -O-CO_2R_{5000}, 또는 -C_1-C_5알킬-O-CO_2R_{5000}으로부터 선택되고;

[0367] R_{2000}은 H, -C_1-C_4알킬, -C_3-C_6사이클로알킬, 또는 -C_1-C_2알킬-C_3-C_6사이클로알킬로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 -O-C_1-C_5알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기로 임의 치환되고;

[0368] n은 0, 1 또는 2이며;

[0369] 고리 Q는 하나 이상의 탄소에서 1개, 2개 또는 3개의 R_3 치환기로 치환되고, 여기서 각 R_{3000} 기는 H, 할로겐, -C_1-C_4알킬, -C_3-C_6사이클로알킬, -OH, 또는 -O-C_1-C_5알킬로부터 독립적으로 선택되며, 이 경우 각 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, -C_1-C_5알킬알콕시, 또는 -O-C_1-C_5알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되고;

[0370] 상기 고리 Q의 동일하거나 상이한 탄소 원자 상의 2개의 R_{3000} 기는 임의로 결합하여 고리 Q와 함께 스피로사이클릭 또는 바이사이클릭 고리계를 형성할 수 있으며;

[0371] R_{4000}은 -C(O)-R_{6000}, -CH_2R_{6000}, -C(O)-CH=CH_2, -C(O)-C(CH_2OCH_3)=CH_2, -C(O)-CH=$CHCH_3$, -C(O)-CH=$CHCH_2NR_7R_8$, -C(O)-C_1-C_5알킬, 또는 -C(O)-C_3-C_6사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 -OH, 할로겐, 알킨, 또는 -CN로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0372] R_{5000}은 H, -C_1-C_5알킬, 및 -C_3-C_6사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는

할로겐, -OH, $-C_3-C_6$ 사이클로알킬, 또는 $-O-C_1-C_5$알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

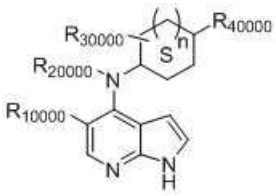
[0373] R_{6000}은 $-C_1-C_5$알킬, $-C_3-C_6$사이클로알킬, $-C_1-C_5$알킬-C_3-C_6사이클로알킬, $-NR_{7000}R_{8000}$, -O-아릴, -O-헤테로아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 기는 할로겐, -CN, 알킨, -OH, 트리플루오로메틸, $-O-C_1-C_5$알킬, 또는 $-O-C_3-C_6$사이클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0374] R_{7000}과 R_{8000}은 H, $-C_1-C_5$ 알킬, $-C_1-C_5$ 알콕시, 또는 $-C_3-C_5$ 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 -CN으로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0375] R_{7000}과 R_{8000}은 임의로 결합해 고리를 형성하여 피페리딘, 피롤리딘과 같은 헤테로사이클을 형성하거나, 또는 다른 헤테로원자와 함께 모르폴린과 같은 고리를 형성할 수 있다.

[0376] 특정 실시양태에서, 화합물은 하기의 구조식 (IV)를 가진다:

[0377] [화학식 IV]

[0378] 

[0379] 상기 식에서,

[0380] R_{10000}은 $-CO_2R_{50000}$, $-C_1-C_5$-알킬-CO_2R_{50000}, $-C_3-C_6$-사이클로알킬-CO_2R_{50000}, $-NHCO_2R_{50000}$, $-N(C_1-C_5$ 알킬$)-CO_2R_{50000}$, $-O-CO_2R_{50000}$, 또는 $-C_1-C_5$알킬-$O-CO_2R_{50000}$으로부터 선택되고;

[0381] R_{20000}은 H, $-C_1-C_4$알킬, $-C_3-C_6$사이클로알킬, 또는 $-C_1-C_2$알킬-C_3-C_6사이클로알킬로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 $-O-C_1-C_5$알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기로 임의 치환되고;

[0382] n은 0 또는 1이며;

[0383] 고리 S는 하나 이상의 탄소에서 1개, 2개 또는 3개의 R_{30} 치환기로 치환되고, 이 경우 각 R_{30000} 기는 H, 할로겐, $-C_1-C_4$알킬, $-C_3-C_6$사이클로알킬, -OH, $-O-C_1-C_5$알킬, $-NR_{70000}C(O)-CH=CH_2$, $-NR_{70000}C(O)-C(CH_2OCH_3)=CH_2$, $-NR_{70000}C(O)-CH=CHCH_3$, 또는 $-NR_{70000}C(O)-CH=CHCH_2NR_{80000}R_{90000}$으로부터 독립적으로 선택되며, 이 경우 각 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -CN, -OH, $-C_1-C_5$알킬알콕시, 또는 $-O-C_1-C_5$알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되며;

[0384] 고리 S의 동일한 탄소 원자 상의 2개의 R_{30000} 기, 또는 고리 S의 서로 다른 탄소 원자 상의 2개 또는 3개의 R_{30} 기는 임의로 결합하여 고리 S와 함께 스피로사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 고리계, 예컨대 아다만틸을 형성할 수 있고;

[0385] R_{40000}은 H, -OH, $-C(O)-R_{60000}$, $-OR_{60000}$, $-O-C(O)-R_{60000}$, $-NR_{70000}-C(O)-R_{60000}$, $-C_1-C_4$알킬-$C(O)-R_{60000}$, $-SO_2-R_{60000}$, $-SO_2-NR_{80000}R_{90000}$, $-C_1-C_4$알킬-SO_2-R_{60000}, 또는 $-C_1-C_4$알킬-$SO_2NR_{80000}R_{90000}$으로부터 선택되며;

[0386] R_{50000}은 H, $-C_1-C_5$알킬, 및 $-C_3-C_6$사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -OH, $-C_3-C_6$ 사이클로알킬, 또는 $-O-C_1-C_5$알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

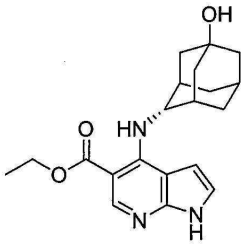
[0387] R_{60000}은 $-C_1-C_5$알킬, $-C_3-C_6$사이클로알킬 또는 $-C_1-C_5$알킬-C_3-C_6사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 사이클로알킬 기는 할로겐, -CN, 알킨, -OH, 또는 $-O-C_1-C_5$알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

[0388] R_{70000}은 H, $-C_1-C_5$알킬 또는 $-C_3-C_6$사이클로알킬로부터 선택되고;

[0389] R_{80000}과 R_{90000}은 H, $-C_1-C_5$ 알킬, $-C_1-C_5$ 알콕시, 또는 $-C_3-C_6$ 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬 기는 할로겐, -OH, 또는 -CN으로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있으며;

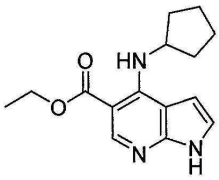
[0390] R_{80000}과 R_{90000}은 임의로 결합해 고리를 형성하여 피페리딘, 피롤리딘과 같은 헤테로사이클을 형성하거나, 또는 다른 헤테로원자와 함께 모르폴린과 같은 고리를 형성할 수 있다.

[0391] 특정 실시양태에서, 구조 화학식 (II), 화학식 (IIa) 또는 화학식 (IV)의 화합물들은 하기의 화합물이 아니다:

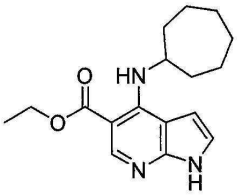


[0392] 에틸 4-(((1R,2s,3S,5s,7s)-5-하이드록시아다만탄-2-일)아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트

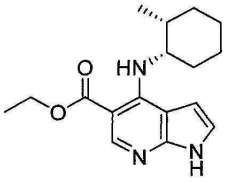
[0393] 에틸 4-(사이클로헥실아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트



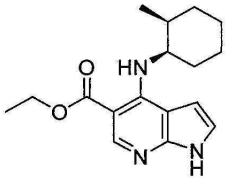
[0394] 에틸 4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트



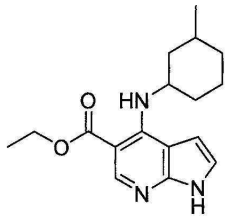
[0395] 에틸 4-(사이클로헵틸아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트



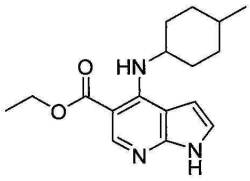
[0396] 에틸 4-(((1S,2R)-2-메틸사이클로헥실)아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트



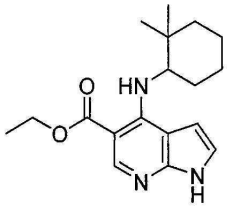
[0397] 에틸 4-(((1R,2S)-2-메틸사이클로헥실)아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트



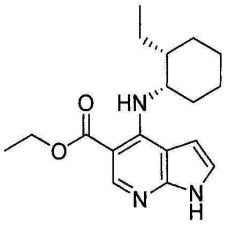
[0398] 에틸 4-((3-메틸사이클로헥실)아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트



[0399] 에틸 4-((4-메틸사이클로헥실)아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트

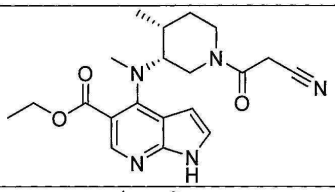
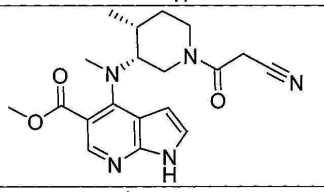
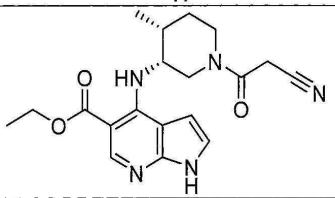
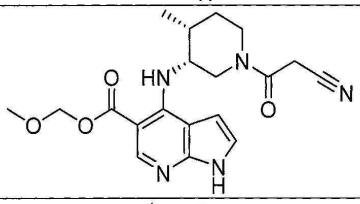
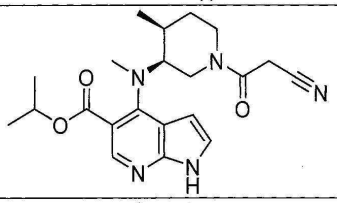
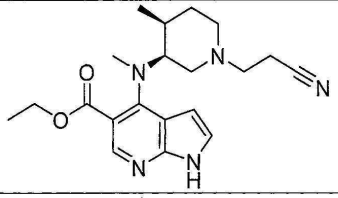
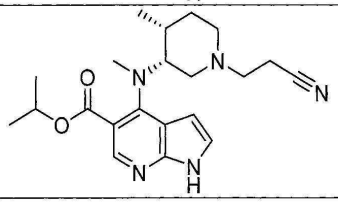


[0400] 에틸 4-((2,2-디메틸사이클로헥실)아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트



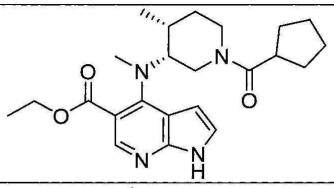
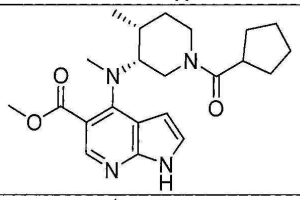
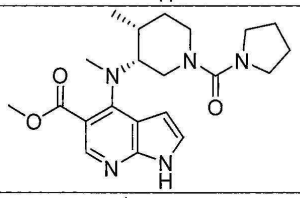
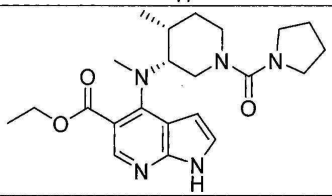
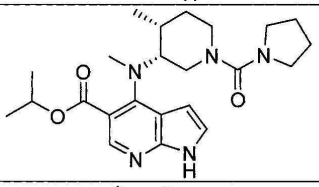
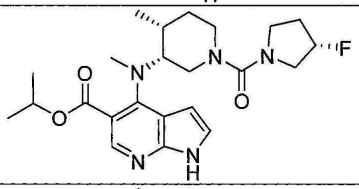
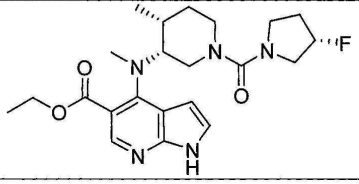
[0401] 에틸 4-(((1S,2R)-2-에틸사이클로헥실)아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트

[0402] 본 발명을 화학식 (I)의 화합물의 하기 실시예들로 추가로 예시한다:

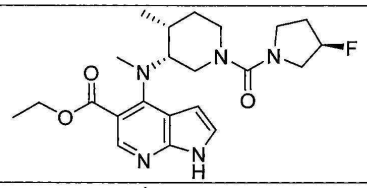
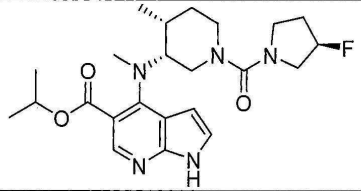
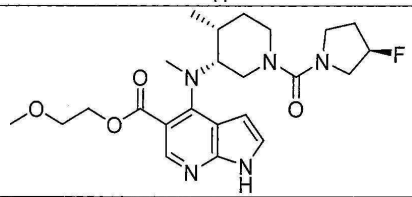
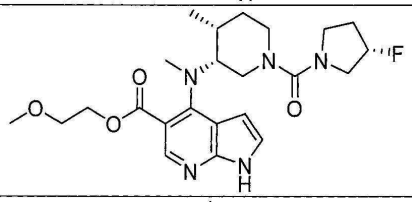
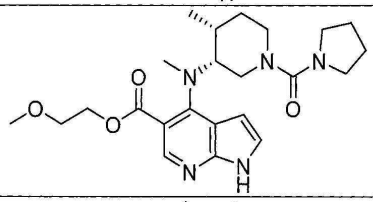
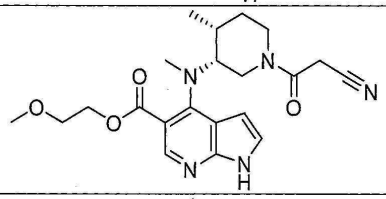
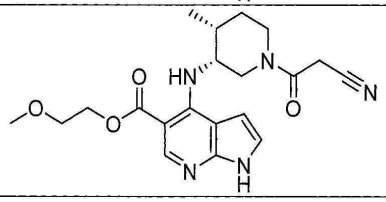
실시예 #	구조	명칭
1		에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
2		메틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
3		에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
4		메톡시메틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
5		이소프로필 4-(((3*S*,4*S*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
6		에틸 4-(((3*S*,4*S*)-1-(2-시아노에틸)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
7		이소프로필 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노에틸)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트

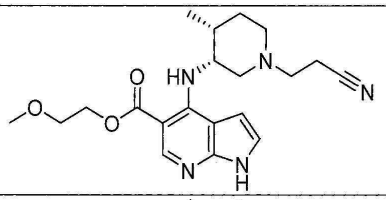
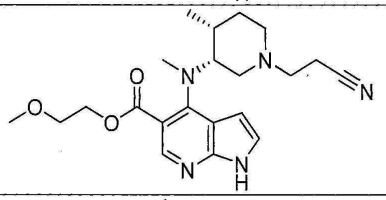
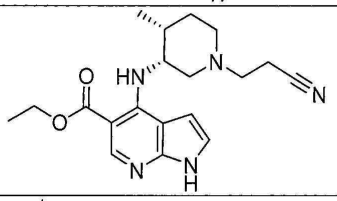
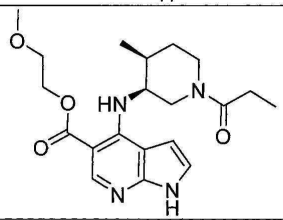
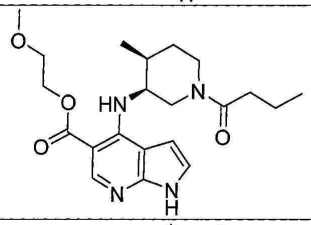
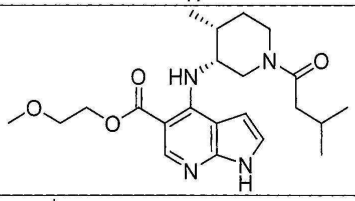
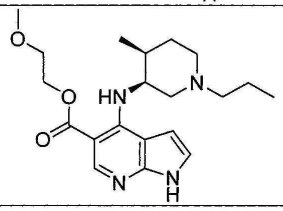
[0403]

[0404]

8		에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(사이클로펜탄카보닐)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
9		메틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(사이클로펜탄카보닐)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
10		메틸 4-(메틸((3*R*,4*R*)-4-메틸-1-(피롤리딘-1-카보닐)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
11		에틸 4-(메틸((3*R*,4R)-4-메틸-1-(피롤리딘-1-카보닐)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
12		이소프로필 4-(메틸((3*R*,4*R*)-4-메틸-1-(피롤리딘-1-카보닐)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
13		이소프로필 4-(((3*R*,4*R*)-1-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-카보닐)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
14		에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-카보닐)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트

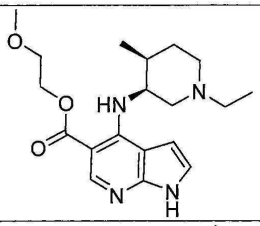
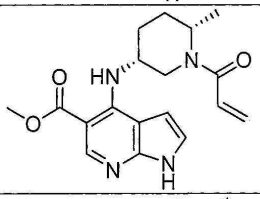
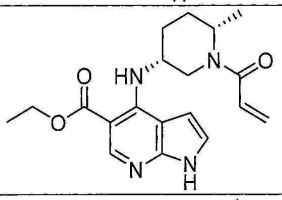
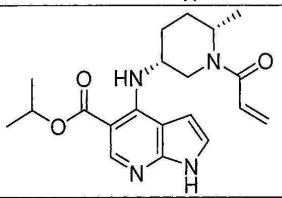
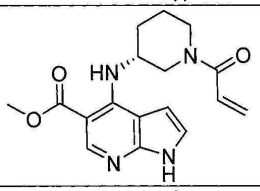
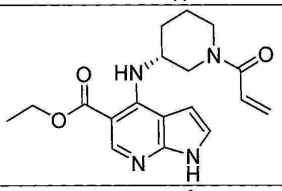
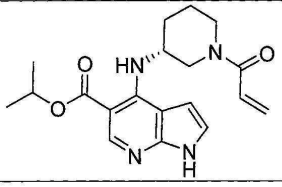
[0405]

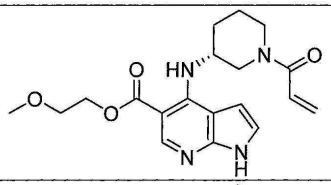
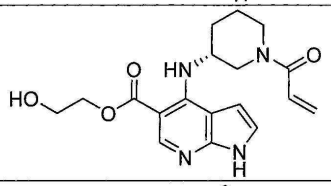
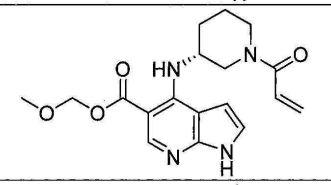
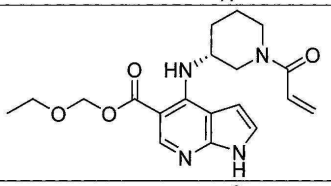
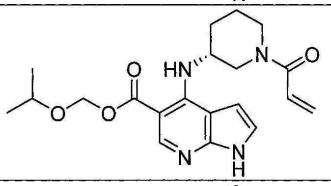
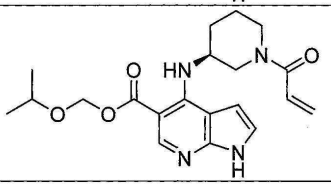
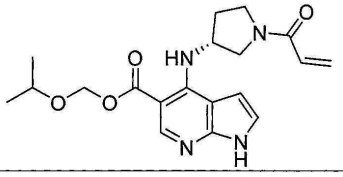
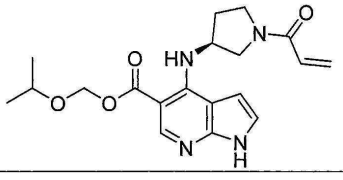
15		에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-카보닐)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
16		이소프로필 4-(((3*R*,4*R*)-1-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-카보닐)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
17		2-메톡시에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-((*R*)-3-플루오로피롤리딘-1-카보닐)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
18		2-메톡시에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-((*S*)-3-플루오로피롤리딘-1-카보닐)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
19		2-메톡시에틸 4-(메틸((3*R*,4*R*)-4-메틸-1-(피롤리딘-1-카보닐)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
20		2-메톡시에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
21		2-메톡시에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트

22		2-메톡시에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노에틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
23		2-메톡시에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노에틸)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
24		에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노에틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트
25		2-메톡시에틸 4-(((3*S*,4*S*)-4-메틸-1-프로피오닐피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
26		2-메톡시에틸 4-(((3*S*,4*S*)-1-부티릴-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
27		2-메톡시에틸 4-(((3*R*,4*R*)-4-메틸-1-(3-메틸부타노일)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
28		2-메톡시에틸 4-(((3*S*,4*S*)-4-메틸-1-프로필피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트

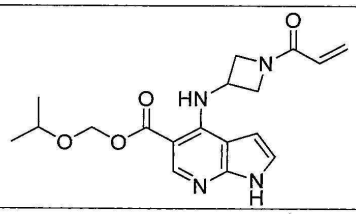
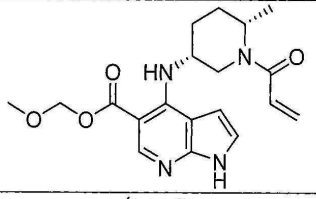
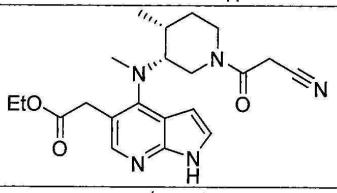
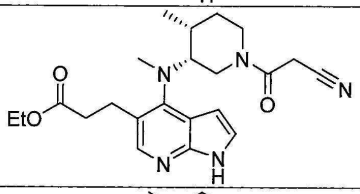
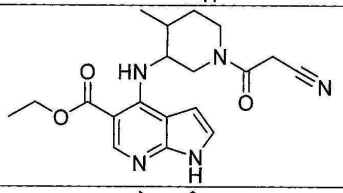
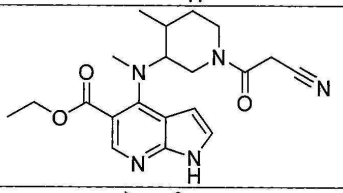
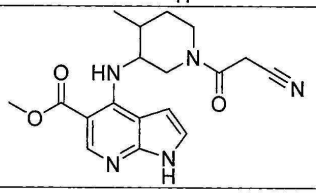
[0406]

[0407]

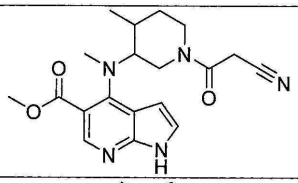
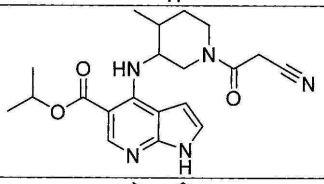
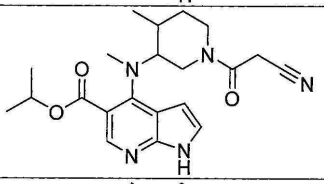
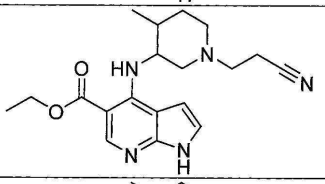
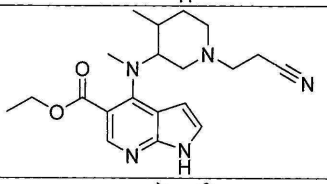
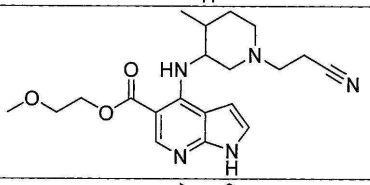
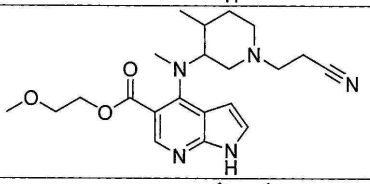
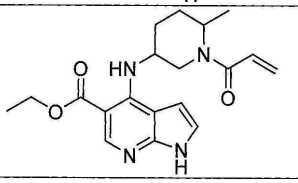
29		2-메톡시에틸 4-(((3*S*,4*S*)-1-에틸-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
30		메틸 4-(((3*R*,6*S*)-1-아크릴로일-6-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
31		에틸 4-(((3*R*,6*S*)-1-아크릴로일-6-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
32		이소프로필 4-(((3*R*,6*S*)-1-아크릴로일-6-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
33		메틸 (*R*)-4-((1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
34		에틸 (*R*)-4-((1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
35		이소프로필 (*R*)-4-((1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트

36		2-메톡시에틸 (*R*)-4-((1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
37		2-하이드록시에틸 (*R*)-4-((1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
38		메톡시메틸 (*R*)-4-((1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
39		에톡시메틸 (*R*)-4-((1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
40		이소프로폭시메틸 (*R*)-4-((1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
41		이소프로폭시메틸 (*S*)-4-((1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
42		이소프로폭시메틸 (*R*)-4-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
43		이소프로폭시메틸 (*S*)-4-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트

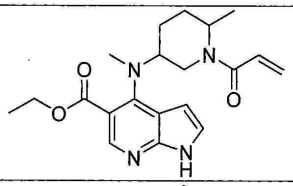
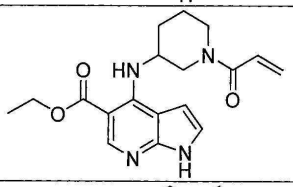
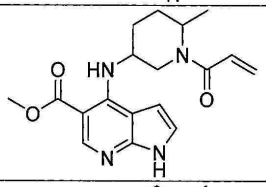
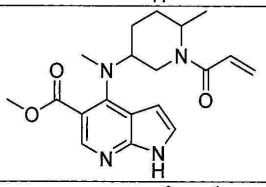
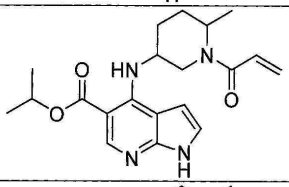
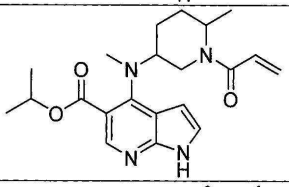
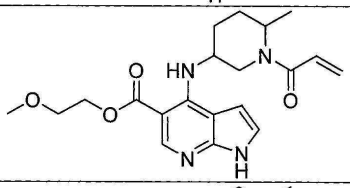
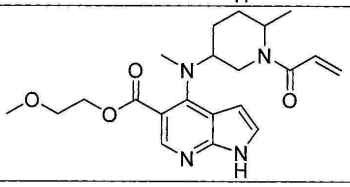
[0408]

44		이소프로폭시메틸 4-((1-아크릴로일아제티딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
45		메톡시메틸 4-(((3*R*,6*S*)-1-아크릴로일-6-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
46		에틸 2-(4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)아세테이트
47		에틸 3-(4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)프로파노에이트
48		에틸 4-((1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
49		에틸 4-((1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
50		메틸 4-((1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트

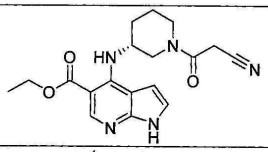
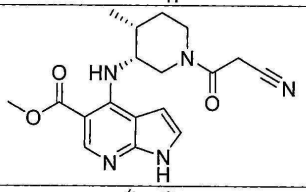
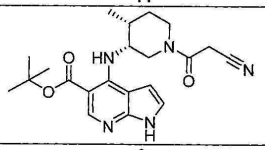
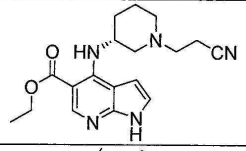
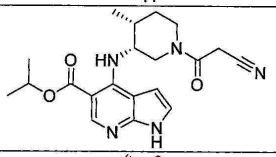
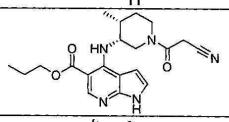
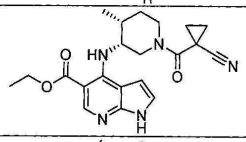
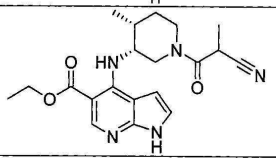
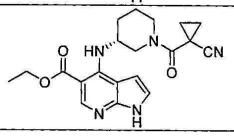
[0409]

51		메틸 4-((1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
52		이소프로필 4-((1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
53		이소프로필 4-((1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
54		에틸 4-((1-(2-시아노에틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
55		에틸 4-((1-(2-시아노에틸)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
56		2-메톡시에틸 4-((1-(2-시아노에틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
57		2-메톡시에틸 4-((1-(2-시아노에틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
58		에틸 4-((1-아크릴로일-6-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트

[0410]

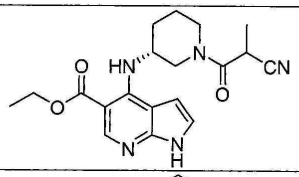
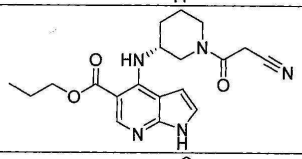
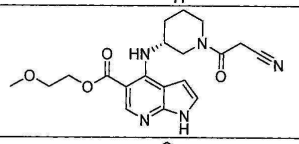
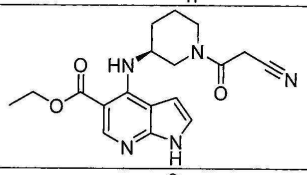
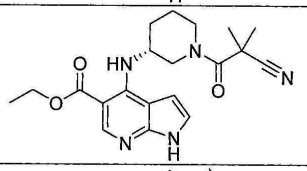
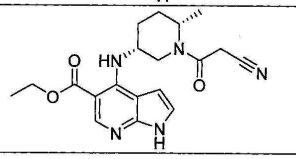
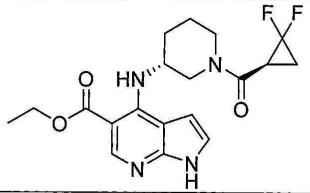
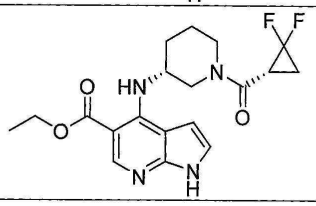
59		에틸 4-((1-아크릴로일-6-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
60		에틸 4-((1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
61		메틸 4-((1-아크릴로일-6-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
62		메틸 4-((1-아크릴로일-6-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
63		이소프로필 4-((1-아크릴로일-6-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
64		이소프로필 4-((1-아크릴로일-6-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
65		2-메톡시에틸 4-((1-아크릴로일-6-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
66		2-메톡시에틸 4-((1-아크릴로일-6-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트

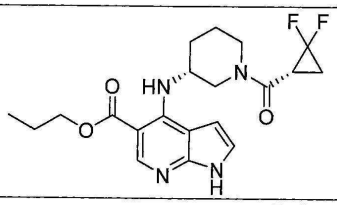
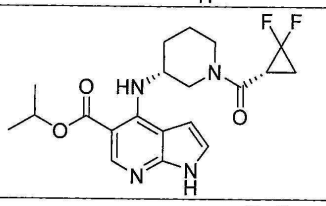
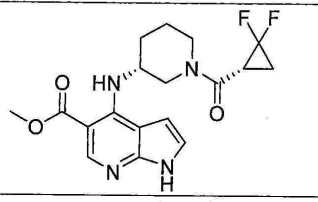
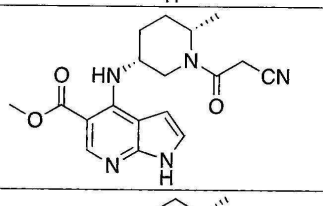
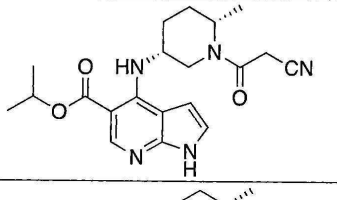
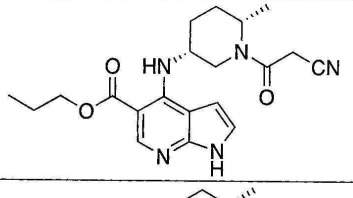
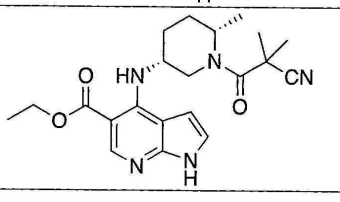
[0411]

117		에틸 (*R*)-4-((1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
118		메틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
119		*tert*-부틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
123		에틸 (*R*)-4-((1-(2-시아노에틸)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
124		이소프로필 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
125		프로필 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
126		에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(1-시아노사이클로프로판-1-카보닐)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
127		에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노프로파노일)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
128		에틸 (*R*)-4-((1-(1-시아노사이클로프로판-1-카보닐)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트

[0412]

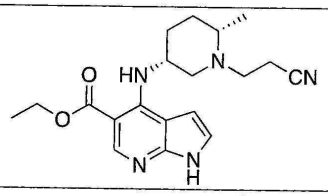
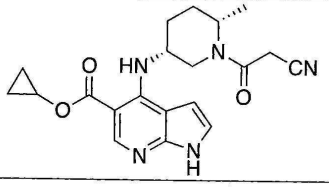
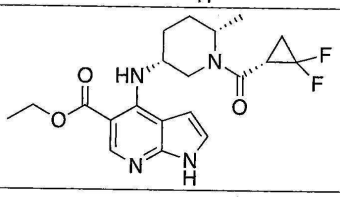
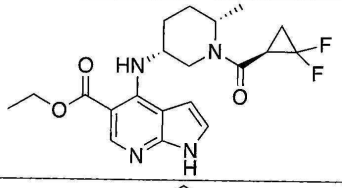
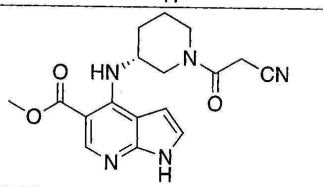
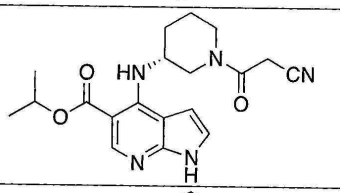
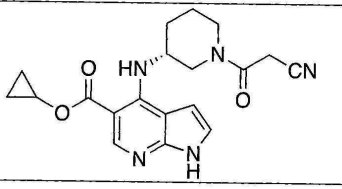
[0413]

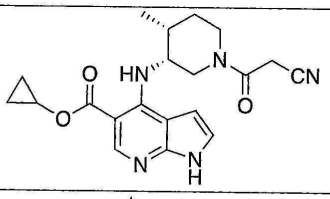
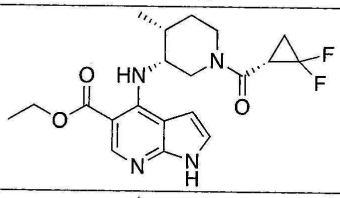
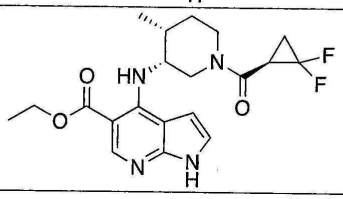
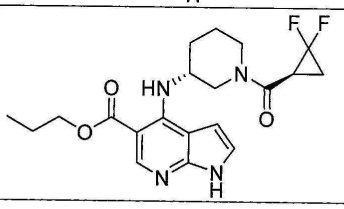
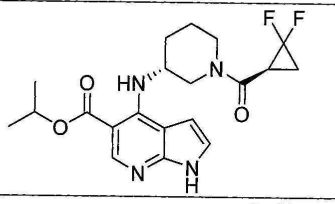
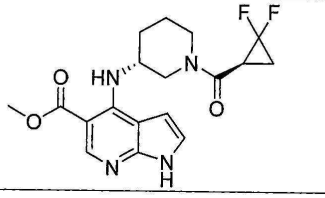
129		에틸 4-(((3*R*)-1-(2-시아노프로파노일)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
130		프로필 (*R*)-4-((1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
131		2-메톡시에틸 (*R*)-4-((1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
143		에틸 (*S*)-4-((1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
144		에틸 (*R*)-4-((1-(2-시아노-2-메틸프로파노일)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
146		에틸 4-(((3*R*,6*S*)-1-(2-시아노아세틸)-6-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
156		에틸 4-(((*R*)-1-((*S*)-2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카보닐)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
157		에틸-4-(((*R*)-1-((*R*)-2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카보닐)피페라딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트

158		프로필 4-(((*R*)-1-((*R*)-2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카보닐)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
159		이소프로필 4-(((*R*)-1-((*R*)-2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카보닐)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
160		메틸 4-(((*R*)-1-((*R*)-2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카보닐)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
170		메틸 4-(((3*R*,6*S*)-1-(2-시아노아세틸)-6-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
171		이소프로필 4-(((3*R*,6*S*)-1-(2-시아노아세틸)-6-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
172		프로필 4-(((3*R*,6*S*)-1-(2-시아노아세틸)-6-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
173		에틸 4-(((3*R*,6*S*)-1-(2-시아노-2-메틸프로파노일)-6-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트

[0414]

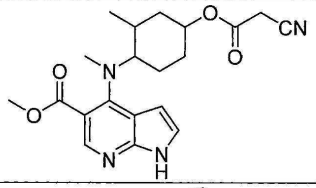
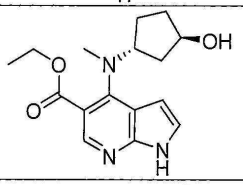
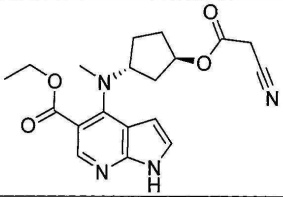
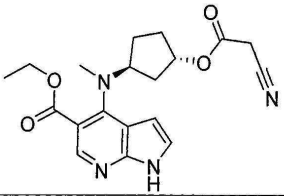
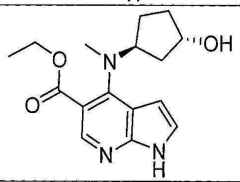
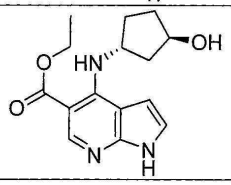
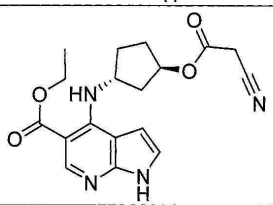
[0415]

174		에틸 4-(((3*R*,6*S*)-1-(2-시아노에틸)-6-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
175		사이클로프로필 4-(((3*R*,6*S*)-1-(2-시아노아세틸)-6-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
176		에틸 4-(((3*R*,6*S*)-1-((*S*)-2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카보닐)-6-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
177		에틸 4-(((3*R*,6*S*)-1-((*R*)-2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카보닐)-6-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
178		메틸 (*R*)-4-((1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
179		이소프로필 (*R*)-4-((1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
180		사이클로프로필 (*R*)-4-((1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트

181		사이클로프로필 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
182		에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-((*S*)-2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카보닐)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
183		에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-((*R*)-2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카보닐)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
197		프로필 4-(((*R*)-1-((*S*)-2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카보닐)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
198		이소프로필 4-(((*R*)-1-((*S*)-2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카보닐)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
199		메틸 4-(((*R*)-1-((*S*)-2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카보닐)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트

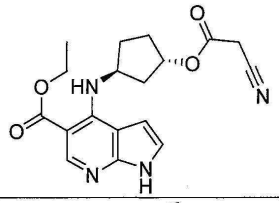
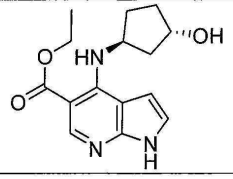
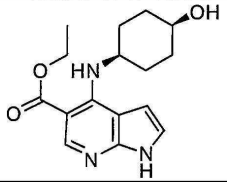
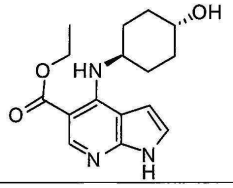
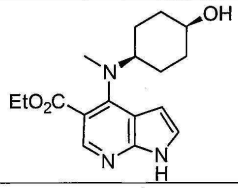
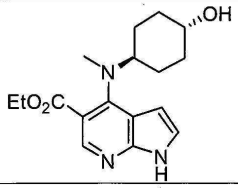
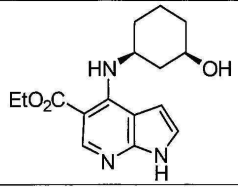
[0416]

[0417] 본 발명을 화학식 (II)의 화합물의 하기 실시예들로 추가로 예시한다:

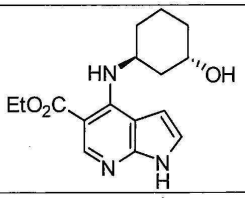
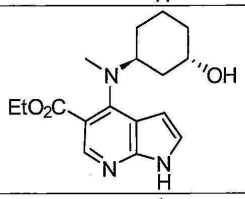
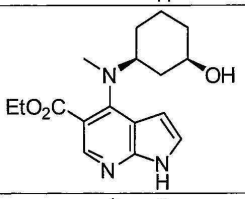
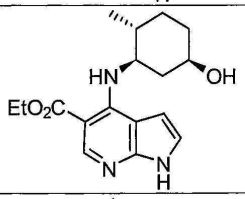
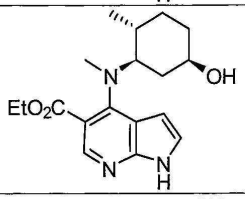
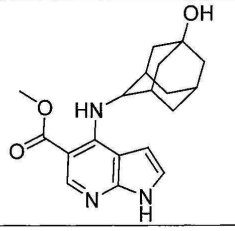
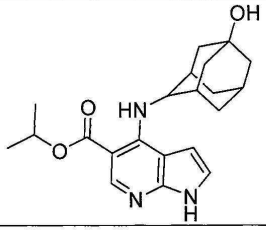
실시예 #	구조	명칭
67		메틸 4-((4-(2-시아노아세톡시)-2-메틸사이클로헥실)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
68		에틸 4-(((1*R*,3*R*)-3-하이드록시사이클로펜틸)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
69		에틸 4-(((1*R*,3*R*)-3-(2-시아노아세톡시)사이클로펜틸)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
70		에틸 4-(((1*S*,3*S*)-3-(2-시아노아세톡시)사이클로펜틸)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
71		에틸 4-(((1*S*,3*S*)-3-하이드록시사이클로펜틸)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
72		에틸 4-(((1*R*,3*R*)-3-하이드록시사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
73		에틸 4-(((1*R*,3*R*)-3-(2-시아노아세톡시)사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트

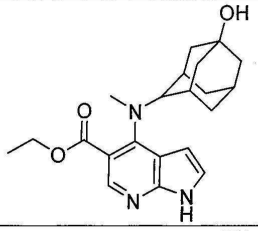
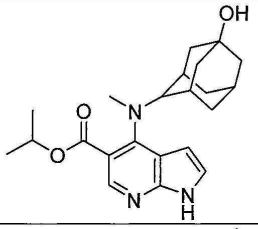
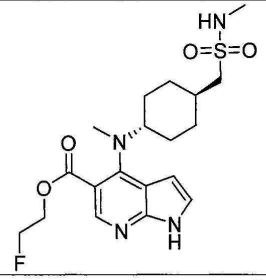
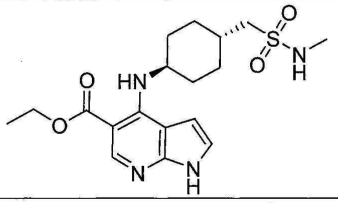
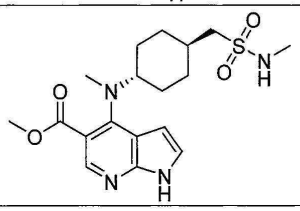
[0418]

[0419]

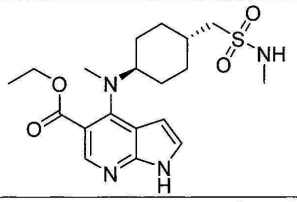
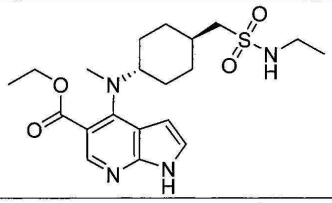
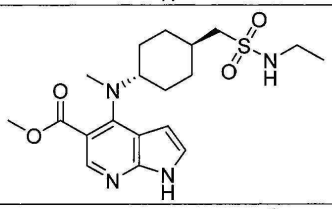
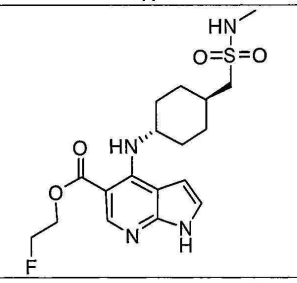
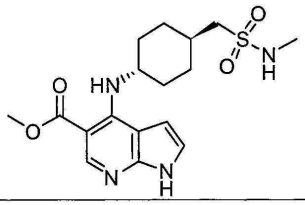
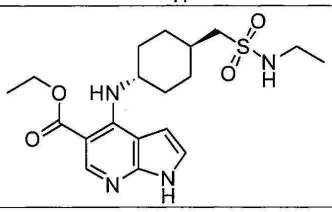
74		에틸 4-(((1*S*,3*S*)-3-(2-시아노아세톡시)사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
75		에틸 4-(((1*S*,3*S*)-3-하이드록시사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
76		에틸 4-(((1*S*,4*S*)-4-하이드록시사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
77		에틸 4-(((1*R*,4*R*)-4-하이드록시사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
78		에틸 4-(((1*S*,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
79		에틸 4-(((1*R*,4*R*)-4-하이드록시사이클로헥실)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
80		에틸 4-(((1*S*,3*R*)-3-하이드록시사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트

[0420]

81		에틸 4-(((1*S*,3*S*)-3-하이드록시사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
82		에틸 4-(((1*S*,3*S*)-3-하이드록시사이클로헥실)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
83		에틸 4-(((1*S*,3*R*)-3-하이드록시사이클로헥실)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
84		에틸 4-(((1*R*,2*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-메틸사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실
85		에틸 4-(((1*R*,2*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-메틸사이클로헥실)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
86		메틸 4-(((1*R*,3*S*,5*s*,7*s*)-5-하이드록시아다만탄-2-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
87		이소프로필 4-(((1*R*,3*S*,5*s*,7*s*)-5-하이드록시아다만탄-2-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트

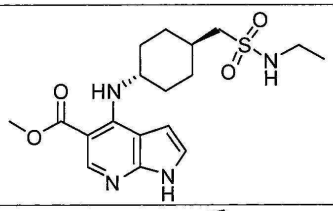
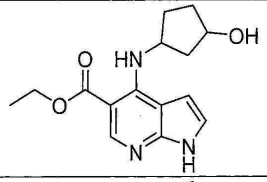
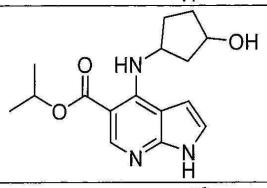
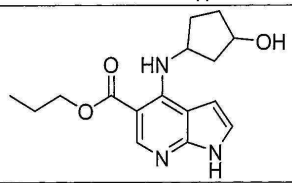
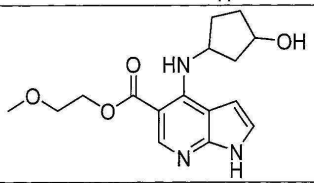
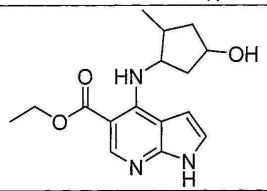
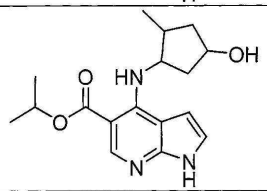
88		메틸 4-(((1*R*,3*S*,5*s*,7*s*)-5-하이드록시아다만탄-2-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
89		에틸 4-(((1*R*,3*S*,5*S*,7*S*)-5-하이드록시아다만탄-2-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
90		이소프로필 4-(((1*R*,3*S*,5*S*,7*S*)-5-하이드록시아다만탄-2-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
91		2-플루오로에틸 4-(메틸((1*R*,4*R*)-4-((*N*-메틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
92		에틸 4-(((1*R*,4*R*)-4-((*N*-메틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
93		메틸 4-(메틸((1*R*,4*R*)-4-((*N*-메틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트

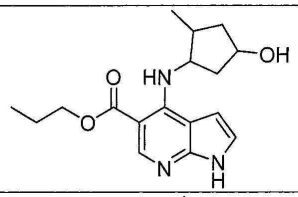
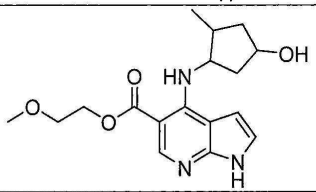
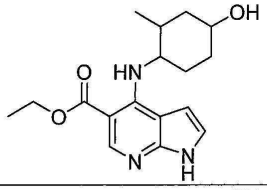
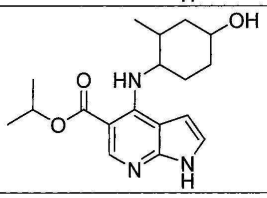
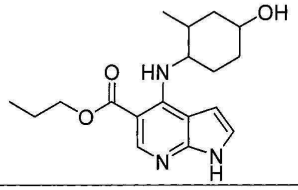
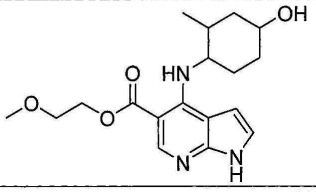
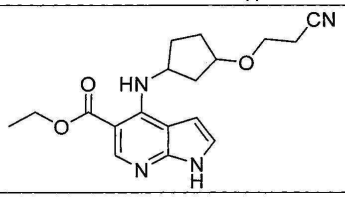
[0421]

94		에틸 4-(메틸((1*R*,4*R*)-4-((*N*-메틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
95		에틸 4-(((1*R*,4*R*)-4-((*N*-에틸설파모일)메틸)사이클로헥실)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
96		메틸 4-(((1*R*,4*R*)-4-((*N*-에틸설파모일)메틸)사이클로헥실)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
97		2-플루오로에틸 4-(((1*R*,4*R*)-4-((*N*-메틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
98		메틸 4-(((1*R*,4*R*)-4-((*N*-메틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
99		에틸 4-(((1*R*,4*R*)-4-((*N*-에틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트

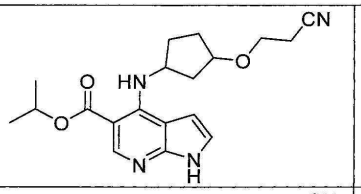
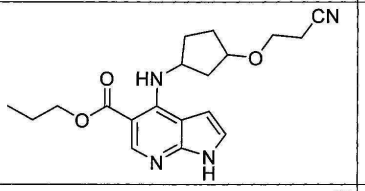
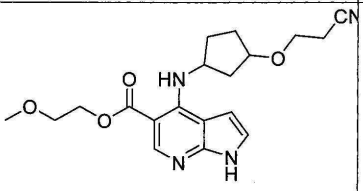
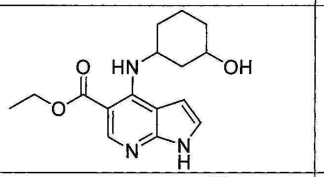
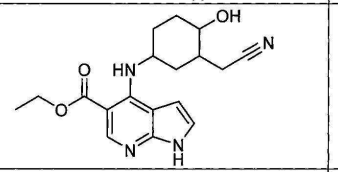
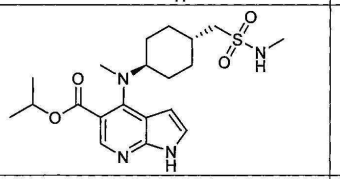
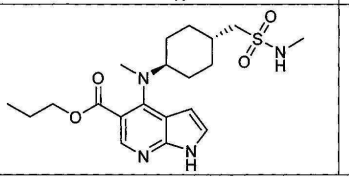
[0422]

[0423]

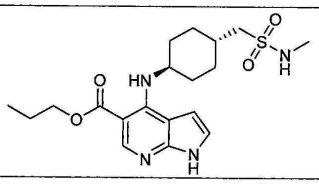
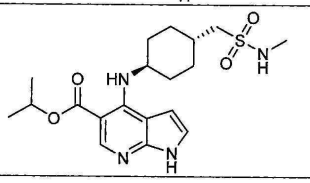
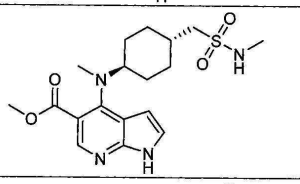
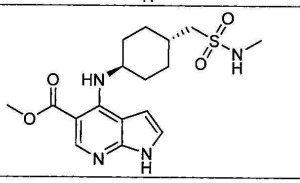
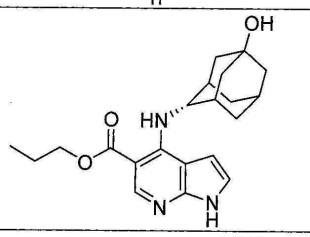
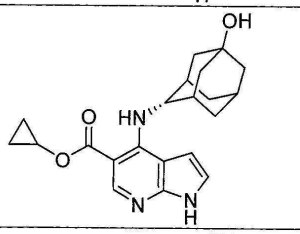
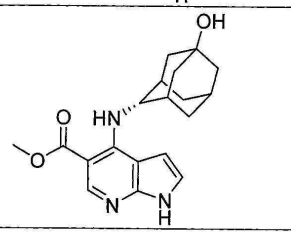
100		메틸 4-(((1*R*,4*R*)-4-((*N*-에틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
101		에틸 4-((3-하이드록시사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
102		이소프로필 4-((3-하이드록시사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
103		프로필 4-((3-하이드록시사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
104		2-메톡시에틸 4-((3-하이드록시사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
105		에틸 4-((4-하이드록시-2-메틸사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
106		이소프로필 4-((4-하이드록시-2-메틸사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트

107		프로필 4-((4-하이드록시-2-메틸사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
108		2-메톡시에틸 4-((4-하이드록시-2-메틸사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
109		에틸 4-((4-하이드록시-2-메틸사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
110		이소프로필 4-((4-하이드록시-2-메틸사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
111		프로필 4-((4-하이드록시-2-메틸사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
112		2-메톡시에틸 4-((4-하이드록시-2-메틸사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
113		에틸 4-((3-(2-시아노에톡시)사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트

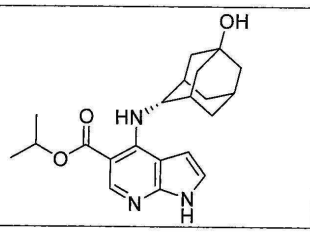
[0424]

114		이소프로필 4-((3-(2-시아노에톡시)사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
115		프로필 4-((3-(2-시아노에톡시)사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
116		2-메톡시에틸 4-((3-(2-시아노에톡시)사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
141		에틸 4-((3-하이드록시사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
142		에틸 4-((3-(시아노메틸)-4-하이드록시사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
162		이소프로필 4-(메틸((1*R*,4*R*)-4-((N-메틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
163		프로필 4-(메틸((1*R*,4*R*)-4-((N-메틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트

[0425]

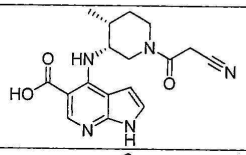
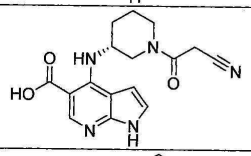
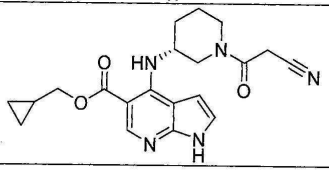
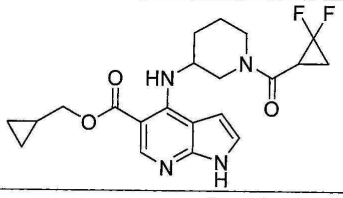
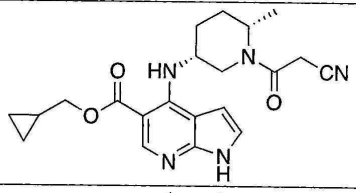
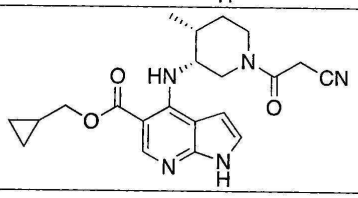
164		프로필 4-(((1*R*,4*R*)-4-((N-메틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
165		이소프로필 4-(((1*R*,4*R*)-4-((N-메틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
166		메틸 4-(메틸((1*R*,4*R*)-4-((N-메틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
167		메틸 4-(((1*R*,4*R*)-4-((N-메틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
184		프로필 4-(((1*R*,2*s*,3*S*,5*r*,7*s*)-5-하이드록시아다만탄-2-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
185		사이클로프로필 4-(((1*R*,2*s*,3*S*,5*r*,7*s*)-5-하이드록시아다만탄-2-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
195		메틸 4-(((1*R*,2*s*,3*S*,5*r*,7*s*)-5-하이드록시아다만탄-2-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트

[0426]

196		이소프로필 4-(((1*R*,2*s*,3*S*,5*r*,7*s*)-5-하이드록시아다만탄-2-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트

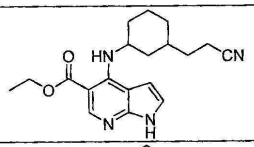
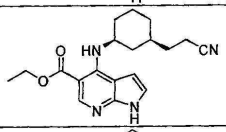
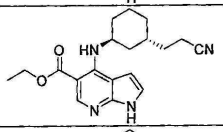
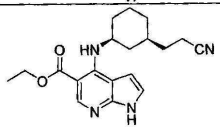
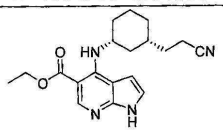
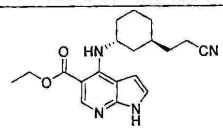
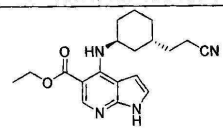
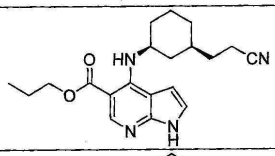
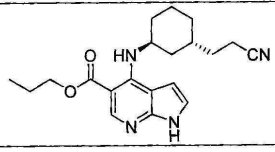
[0427]

[0428] 본 발명을 화학식 (III)의 화합물의 하기 실시예들로 추가로 예시한다:

실시예 #	구조	명칭
120		4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실산
121		(*R*)-4-((1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실산
145		사이클로프로필메틸 (*R*)-4-((1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)아미노)-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
161		사이클로프로필메틸 4-((1-(2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카보닐)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
186		사이클로프로필메틸 4-(((3*R*,6*S*)-1-(2-시아노아세틸)-6-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
187		사이클로프로필메틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트

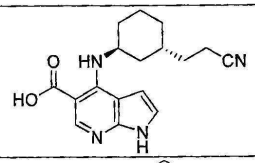
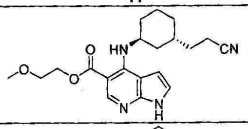
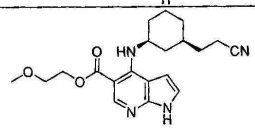
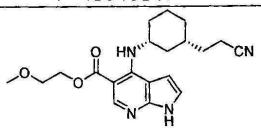
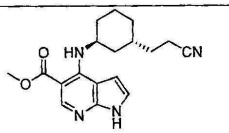
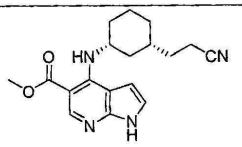
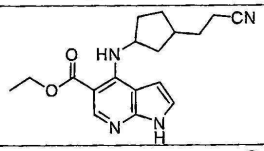
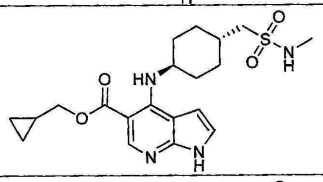
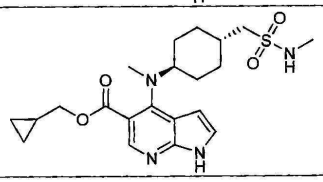
[0429]

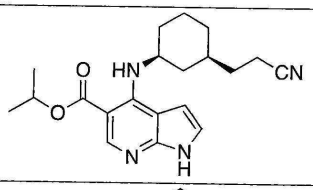
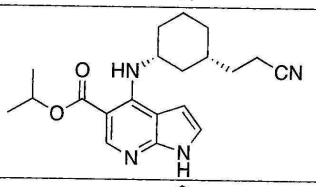
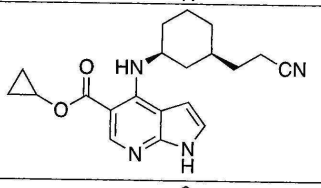
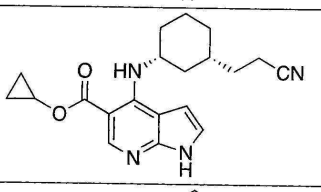
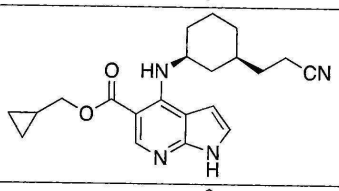
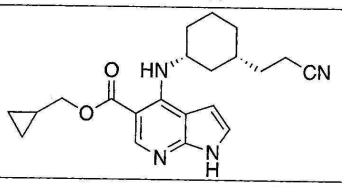
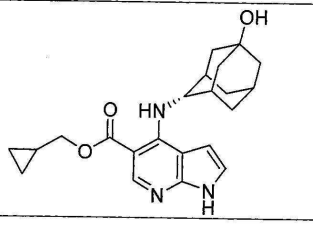
[0430] 본 발명을 화학식 (IV)의 화합물의 하기 실시예들로 추가로 예시한다:

실시예 #	구조	명칭
132		에틸 4-((3-(2-시아노에틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
133		(라세미)-(시스)-에틸 4-((3-(2-시아노에틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
134		(라세미)-(트랜스)-에틸 4-((3-(2-시아노에틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
135	 시스 이성질체, 단일 거울상이성질체	(시스) 에틸 4-((3-(2-시아노에틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트, 거울상이성질체 1
136	 시스 이성질체, 단일 거울상이성질체	(시스) 에틸 4-((3-(2-시아노에틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트, 거울상이성질체 2
137	 트랜스 이성질체, 단일 거울상이성질체	(트랜스) 에틸 4-((3-(2-시아노에틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 거울상이성질체 1
138	 트랜스 이성질체, 단일 거울상이성질체	(트랜스)-에틸 4-((3-(2-시아노에틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트, 거울상이성질체 2
139		(라세미) (시스) 프로필 4-((3-(2-시아노에틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
140		(라세미)-(트랜스)-프로필 4-((3-(2-시아노에틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트

[0431]

[0432]

147		4-(((1*S*,3*R*)-3-(2-시아노에틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실산
148		*라세미*, *트랜스*-2-메톡시에틸 4-((3-(2-시아노에틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
149	 시스 거울상이성질체 1	*시스*-2-메톡시에틸 4-((3-(2-시아노에틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트, 거울상이성질체 1
150	 시스 거울상이성질체 2	*시스* 2-메톡시에틸 4-((3-(2-시아노에틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트, 거울상이성질체 2
151	 트랜스	*트랜스*-*라세미*-메틸 4-((3-(2-시아노에틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
152	 시스	*시스*-*라세미*-메틸 4-((3-(2-시아노에틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
153		에틸 4-((3-(2-시아노에틸)사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
168		사이클로프로필메틸 4-(((1*R*,4*R*)-4-((N-메틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
169		사이클로프로필메틸 4-(메틸((1*R*,4*R*)-4-((N-메틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트

188		이소프로필 4-(((1*S*,3*S*)-3-(2-시아노에틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
189		이소프로필 4-(((1*R*,3*R*)-3-(2-시아노에틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
190		사이클로프로필 4-(((1*S*,3*S*)-3-(2-시아노에틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
191		사이클로프로필 4-(((1*R*,3*R*)-3-(2-시아노에틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
192		사이클로프로필메틸 4-(((1*S*,3*S*)-3-(2-시아노에틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
193		사이클로프로필메틸 4-(((1*R*,3*R*)-3-(2-시아노에틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트
194		사이클로프로필메틸 4-(((1*R*,2*s*,3*S*,5*r*,7*s*)-5-하이드록시아다만탄-2-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트

[0433]

[0434] **약제학적 조성물**

[0435] 본원의 일부 실시양태는 본원 실시양태의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0436] 또한, 본원에 개시된 화합물을 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물도 제공된다.

[0437] 본원에 개시된 화합물을 원료 화학물질로서 투여할 수 있지만, 이들을 약제학적 제제로서 제공할 수도 있다. 따라서, 본원에 개시된 하나 이상의 특정 화합물, 또는 이들의 유도체를 이의 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 염 및 임의로는 하나 이상의 다른 치료제 성분들과 함께 포함하는 약제학적 제제가 본원에 제공된다. 상기 담체(들)은 해당 제제의 다른 성분들과 양립가능하고 그 수용자에게 유해하지 않다는 점에서 말하는 소위 "허용가능"해야 한다. 적절한 제제는 선택된 투여 경로에 좌우된다. 임의의 익히 공지된 기법, 담체 및 부형제들이 당업계에서 적절하게 이해되는 바와 같이 사용될 수 있다. 본원에 개시된 약제학적 조성물은, 예컨대 종래의 혼합, 용해, 과립화, 당의정-제조, 분말화(levigating), 에멀전화, 캡슐화, 포획 또는 압축 방법에 의해 당업계에 공지된 임의의 방식으로 제조될 수 있다.

[0438] 일부 실시양태에서, 본원 실시양태에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물은 하나 이상의 생리학적으로 허용가

능한 담체 또는 부형제를 사용하여 통상적인 방식으로 제제화될 수 있다.

[0439] 상기 제제는 경구, 비경구 (피하, 피내, 근육내, 정맥내, 관절내 및 골수내 포함), 복강내, 척수강내, 경막내, 경점막, 경피, 직장내, 비강내 및 국소 (예를 들어, 피부, 협측, 설하 및 안구내 포함), 유리체강내, 또는 질내 투여에 적합한 것들을 포함하지만, 가장 적절한 경로는, 예를 들어 수용자의 병태 및 장애에 좌우될 수 있다. 제제는 데포 주사 또는 이식물에 의한 투여에 적절한 것들을 포함할 수 있다. 제제는 예를 들어 기체, 증기 또는 분말과 같은 흡입에 의한 투여에 적합한 것들을 포함할 수 있다. 제제는 예컨대 분무기, 가습기, 흡입기 및 기화기 등을 통한 에어로졸로서 투여하기에 적합한 것들을 포함할 수 있다. 제제는 단위 제형으로 적절하게 제공될 수 있고, 약학 분야에 익히 공지된 방법들 중 어느 한 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 이러한 방법들은 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 유도체 ("활성 성분")를 하나 이상의 부속 성분들을 구성하는 담체와 함께 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제제는 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 양자 모두와 균질하고 밀접하게 회합시킨 후, 필요하다면 생성물을 원하는 제형으로 성형시켜 제조된다.

[0440] 경구 투여로 적절한 본원에 개시된 화합물의 제형은 각각 사전에 결정된 활성 성분의 양을 함유하는 캡슐, 카세제 또는 정제와 같은 개별 단위로서; 분말 또는 과립으로서; 수성 액체 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 현탁액으로서; 또는 수중유 액체 에멀전 또는 유중수 액체 에멀전으로서 제공될 수 있다. 또한, 활성 성분은 거환(bolus), 연약 또는 페이스트로서 제공될 수도 있다.

[0441] 경구적으로 사용될 수 있는 약학적 제제로는 정제, 젤라틴으로 제조된 압입식 캡슐 뿐만 아니라 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 가소제 및 젤라틴으로 제조된 연질의 밀봉 캡슐을 포함한다. 정제는 임의로 하나 이상의 부속 성분들과 함께 압축 또는 몰딩에 의해 제조될 수 있다. 압축된 정제는 임의로는 결합제, 비활성 희석제, 또는 윤활제, 표면 활성제 또는 분산제와 혼합하여, 분말 또는 과립과 같은 자유 유동성 형태의 활성 성분을 적절한 기기 중에서 압축시킴으로써 제조될 수 있다. 몰딩된 정제는 비활성 액체 희석제로 습윤화시킨 분말화 화합물의 혼합물을 적절한 기기 중에서 몰딩함으로써 제조될 수 있다. 상기 정제는 임의로는 코팅되거나 할선(score)될 수 있고, 해당 정제 안의 활성 성분의 저속 또는 제어 방출을 제공하도록 제제화될 수도 있다. 모든 경구 투여용 제형은 이러한 투여에 적절한 용량으로 존재해야 한다. 압입식 캡슐은 락토오스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제 및/또는 탈크 또는 스테아린산마그네슘과 같은 윤활제, 및 임의로는 안정화제와의 혼합물 중에 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 적절한 액체, 예컨대 지방유, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜 중에 용해 또는 현탁될 수 있다. 또한, 안정화제도 첨가될 수 있다. 당의정 코어에는 적절한 코팅이 제공된다. 이러한 목적을 위해, 농축된 당 용액을 사용할 수 있는데, 이러한 용액에는 선택적으로 아라비아 검, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티탄, 래커액, 및 적절한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 염료 또는 안료는 상이한 조합의 활성 화합물 용량을 식별하거나 특징짓기 위해 정제 또는 당의정 코팅에 부가될 수 있다.

[0442] 화합물은 주사, 예를 들어 일시 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여에 맞게 제형화될 수 있다. 주사용 제제는 보존제를 첨가한 단위 제형, 예컨대 앰풀 또는 다회 용량의 용기로 제공될 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중 현탁액, 용액 또는 에멀전과 같은 형태를 취할 수 있으며, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형제를 함유할 수 있다. 제제는 단위 용량 또는 다회 용량의 용기, 예를 들어 밀봉 앰풀 및 바이알로 제공될 수 있으며, 사용 직전에 멸균 액체 담체, 예를 들어 식염수 또는 멸균 증류수의 첨가만이 필요한 동결 건조 (냉동건조) 조건이나 분말 형태로 보관할 수 있다. 즉석조제용 주사액 및 현탁액은 이미 기술한 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

[0443] 비경구 투여용 제제는, 산화방지제, 완충제, 정균제 및 해당 제제를 대상 수용자의 혈액과 등장성이 되도록 하는 용질을 함유할 수 있는 활성 화합물의 수성 및 비수성(유성) 멸균 주사액; 및 현탁제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액을 포함한다. 적절한 친유성 용매 또는 비히클로는 지방유, 예컨대 참기름, 또는 합성 지방산 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트 또는 트리글리세리드, 또는 리포솜을 포함한다. 수성 주사 현탁액은 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 소르비톨, 또는 덱스트란과 같은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질들을 함유할 수 있다. 임의로, 현탁액은 적절한 안정화제 또는 고농축 용액의 제조가 가능하도록 화합물의 용해도를 증가시키는 제제를 함유할 수도 있다.

[0444] 앞서 기재한 제제들 이외에도, 화합물은 데포 제제로서 제형화될 수도 있다. 이러한 장기간 지속형 제제는 이식 (예를 들어, 피하 또는 근육내) 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어 화합물은 적절한 중합체성 또는 소수성 물질 (예를 들어, 허용가능한 오일 중 에멀전으로서) 또는 이온 교환 수지와 함께 제제화되거나, 또는 난용성 유도체로서, 예를 들어 난용성 염으로서 제제화될 수 있다.

[0445] 협측 또는 설하 투여를 위해, 조성물은 통상적인 방식으로 제제화된 정제, 로젠지, 캔디(pastille) 또는 겔 형태를 취할 수 있다. 이러한 조성물은 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트와 같은 향미를 첨가한 기재 중에 활성 성분을 포함할 수 있다.

[0446] 또한, 화합물은 직장내 조성물, 예컨대 좌제 또는 정체 관장, 예를 들어 종래의 좌제 기재, 예컨대 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 기타 글리세리드를 함유한 것들로 제제화될 수 있다.

[0447] 본원에 개시된 특정 화합물은 국소, 즉 비전신적 투여에 의해 투여될 수 있다. 여기에는 본원에 개시된 화합물의 표피 또는 구강으로의 외부적 적용, 및 이러한 화합물의 귀, 눈 및 코 내로의 점적주사가 포함된다. 이와는 반대로, 전신적 투여는 경구, 정맥내, 복강내 및 근육내 투여를 가리킨다.

[0448] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 눈으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 안과용 조성물로 투여될 수 있다. 본원 실시양태의 화합물은, 예를 들어 국소 투여용 점안제, 분무제 또는 점안액을 비롯한 액체 제제로서 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 예를 들어 크림, 로션, 겔, 연고 또는 페이스트와 같이 눈꺼풀에 도포하는 반고체 제제로서 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 예를 들어 분말과 같이 눈 표면에 도포되어 변형된 방출을 만들어내는 고체 제형으로서 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원 실시양태의 화합물은 외과 이식용 장치, 비경구 제품 (예컨대, 각막내 또는 유리체강내 제품), 관개용 액체 등을 통해 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물을 포함하는 조성물은 멸균되어 미립자 물질들이 없다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 안구내 주사, 안와내 주사 또는 유리체강내 주사에 의해 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 안구내 주사는 눈의 전방부, 눈의 후방부 또는 이들의 조합에 대한 것일 수 있다. 예를 들어, 본원에 개시된 화합물은 눈의 후방부 안와내 영역에 투여될 수 있다.

[0449] 일부 실시양태에서, 국소 투여용으로 적합한 제제로는 용액, 분말, 유체 에멀젼, 유체 현탁액, 반고체, 연고, 페이스트, 크림, 겔, 젤리, 발포체, 도찰제, 로션 및 점적제와 같이 피부를 통해 염증 부위로 침투하는데 적절한 액체 또는 반액체 제제를 포함한다. 국소 투여용 활성 성분은, 예를 들어 해당 제제 중에서 0.001 내지 10% w/w (중량 기준)를 차지할 수 있다. 특정 실시양태에서, 활성 성분은 10% w/w 정도로 포함될 수 있다. 기타 실시양태에서, 활성 성분은 5% w/w 미만으로 포함될 수 있다. 특정 실시양태에서, 활성 성분은 2% w/w 내지 5% w/w로 포함될 수 있다. 기타 실시양태에서, 활성 성분은 해당 제제의 0.1% 내지 1% w/w를 차지할 수 있다.

[0450] 국소 또는 경피 투여용 겔은 일반적으로 휘발성 용매, 비휘발성 용매 및 물의 혼합물을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 완충 용매 시스템의 휘발성 용매 성분은 저급 (C_1-C_6) 알킬 알코올, 저급 알킬 글리콜 및 저급 글리콜 중합체를 포함할 수 있다. 추가의 실시양태에서, 상기 휘발성 용매는 에탄올이다. 상기 휘발성 용매 성분은 투과성 향상제로서 작용하는 한편, 증발 시 피부에 냉각 효과를 부여하는 것으로 생각된다. 완충 용매 시스템의 비휘발성 용매 부분은 저급 알킬렌 글리콜 및 저급 글리콜 중합체로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 프로필렌 글리콜이 사용된다. 상기 비휘발성 용매는 휘발성 용매의 증발을 늦추고, 완충 용매 시스템의 증기압을 감소시킨다. 상기 비휘발성 용매 성분의 양은, 휘발성 용매에서와 같이, 사용되는 약제학적 화합물 또는 약물에 의해 결정된다. 해당 시스템에서 비휘발성 용매가 너무 소량인 경우에는, 약제학적 화합물은 휘발성 용매의 증발로 인해 결정화될 수 있지만, 과량인 경우에는 용매 혼합물로부터 약물 방출이 좋지 않아 생체이용률이 부족한 결과를 초래할 수 있다. 완충 용매 시스템의 완충제 성분은 당업계에 흔히 사용되는 임의의 완충제로부터 선택될 수 있으며; 특정 실시양태에서는, 물이 사용된다. 성분들의 통상적인 비율은 약 20%의 비휘발성 용매, 약 40%의 휘발성 용매 및 약 40%의 물이다. 국소용 조성물에 첨가될 수 있는 수개의 임의 성분들이 존재한다. 이들로서 킬레이트제 및 겔화제를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 적절한 겔화제로는 반합성 셀룰로오스 유도체 (예컨대, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스) 및 합성 중합체, 및 화장제를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0451] 로션은 피부 또는 눈에 도포하기에 적합한 것들을 포함한다. 점안제로는 임의로 살균제를 함유하는 멸균 수용액을 포함할 수 있고, 점적제의 제조를 위한 것들과 유사한 방법으로 제조될 수 있다. 피부에 도포하기 위한 로션 또는 도찰제로는 건조를 촉진하고 피부를 냉각시키는 제제, 예컨대 알코올 또는 아세톤, 및/또는 보습제, 예컨대 글리세롤 또는 오일, 예컨대 피마자유 또는 땅콩유를 포함할 수도 있다.

[0452] 크림, 연고 또는 페이스트는 외용제를 위한 반고체 제형의 활성 성분이다. 이들은, 미분되거나 분말화된 형태의 활성 성분을, 적절한 기기를 사용하여 단독으로, 또는 수성 또는 비수성 유체 중의 용액 또는 현탁액 중에서 지성(greasy) 또는 비지성 기재와 혼합하여 제조될 수 있다. 상기 기재는, 알코올, 예컨대 프로필렌 글리콜 또는

마크로겔과 함께, 탄화수소, 예컨대 경질, 연질 또는 액체 파라핀, 글리세롤, 밀랍, 금속 비누; 점액; 천연 오일, 예컨대 아몬드, 옥수수, 땅콩, 피마자유 또는 올리브유; 양모지 또는 이의 유도체 또는 지방산, 예컨대 스테아르산 또는 올레산을 포함할 수 있다. 제제는 임의 적절한 표면 활성제, 예컨대 음이온성, 양이온성 또는 비이온성 계면활성제, 예컨대 소르비탄 에스테르 또는 이의 폴리옥시에틸렌 유도체를 포함할 수 있다. 현탁제, 예컨대 천연 검, 셀룰로오스 유도체 또는 무기 물질, 예컨대 규소질 실리카, 및 기타 성분들, 예컨대 라놀린도 포함될 수 있다.

[0453] 점적제는 멸균 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액을 포함할 수 있고, 살균제 및/또는 살진균제 및/또는 임의의 기타 적절한 보존제, 및 특정 실시양태에서, 표면 활성제를 포함하는 이들의 적절한 수용액 중에 활성 성분을 용해하여 제조될 수 있다. 이후, 생성된 용액을 여과로 정제하고, 적절한 용기로 옮긴 후, 상기 용기를 밀봉하여 30분간 98-100℃로 고압살균 또는 유지시켜 살균할 수 있다. 대안으로, 상기 용액은 점적제에 포함시키기에 적절한 살진균제로 멸균시킬 수 있으며, 그 예로는 페닐질산수은 또는 아세테이트 (0.002%), 염화벤잘코늄 (0.01%) 및 클로르헥시딘 아세테이트 (0.01%)를 들 수 있다. 유성 용액의 제조에 적합한 용매로는 글리세롤, 희석된 알코올 및 프로필렌 글리콜을 포함한다.

[0454] 예를 들어, 협측 또는 설하로 구강의 국소 투여용 제제로는, 수크로오스 및 아카시아 또는 트라가칸트와 같이 향미를 첨가한 기재 중에 활성 성분를 포함하는 로젠지, 및 젤라틴 및 글리세린 또는 수크로오스 및 아카시아와 같은 기재 중에 활성 성분을 포함하는 캔디를 포함한다.

[0455] 흡입에 의한 투여를 위해, 화합물은 취입기, 분무기 가압형 팩 또는 에어로졸 분무를 전달하는 기타 적절한 수단으로부터 간편하게 전달될 수 있다. 가압형 팩은 적절한 분사제, 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 기타 적절한 기체를 포함할 수 있다. 가압형 에어로졸의 경우, 용량 단위는 정량을 전달하도록 밸브를 제공함으로써 계량될 수 있다. 대안으로, 흡입 또는 취입에 의한 투여의 경우, 본 발명에 따른 화합물은 건조 분말 조성물, 예를 들어 해당 화합물과 적절한 분말 기재, 예컨대 락토오스 또는 전분의 분말 혼합물의 형태를 취할 수 있다. 상기 분말 조성물은 단위 제형, 예를 들어, 캡슐, 카트리지, 젤라틴 또는 블리스터 팩으로 제공될 수 있고, 이들의 분말은 흡입기 또는 취입기를 사용하여 투여될 수 있다.

[0456] 바람직한 단위 제형으로는, 본원에서 하기 언급되는 바와 같은 활성 성분의 유효 투여량, 또는 이의 적당한 분획량을 함유하는 것들을 들 수 있다.

[0457] 상기 구체적으로 언급된 성분들 이외에, 상술한 제제들은 논의중인 제제의 유형과 관련된 당업계의 통상적인 기타 제제들을 포함할 수 있는 바, 예를 들어 경구 투여용으로 적합한 것들은 향미제를 포함할 수 있음이 이해될 것이다.

[0458] 화합물은 하루에 0.1 내지 500 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 성인 인간에 대한 용량 범위는 일반적으로 하루에 5 mg 내지 2 g이다. 별도의 단위로 제공된 정제 또는 기타 형태의 제공물은, 이러한 용량으로 유효한 소정량의 하나 이상의 화합물을 적절히 포함하거나, 또는 다수의 상기 화합물을, 예를 들어 5 mg 내지 500 mg, 통상적으로 대략 10 mg 내지 200 mg을 함유하는 단위로서 적절히 포함할 수 있다.

[0459] 단일 제형의 제조를 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 구체적인 투여 방식과 치료되는 대상체에 따라 달라질 것이다.

[0460] 약제로서 사용되는 경우, 화합물은 약제학적 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약학 분야에 널리 공지된 방식으로 제조될 수 있고, 국소 또는 전신적 치료가 바람직한지의 여부 및 치료될 부위에 따라 다양한 경로로 투여될 수 있다. 개시된 화합물 또는 조성물의 투여는 경구, 비경구 (피하, 피내, 근육내, 정맥내, 관절내 및 골수내 포함), 폐 (예컨대, 분무기에 의한 것을 포함하는 분말 또는 에어로졸의 흡입 또는 취입; 기관내 또는 비강내 포함), 복강내, 경점막, 경피, 직장, 국소 (피부, 협측, 설하 및 안구내 포함) 또는 질내 투여일 수 있다. 비경구 투여는 정맥내, 동맥내, 피하, 복강내, 근육내 또는 주사 또는 주입; 또는 두개내, 예컨대, 척수강내 또는 심실내 투여를 포함한다. 비경구 투여는 단회 일시 투여량의 형태일 수 있거나, 예를 들어 연속 관류 펌프에 의한 것일 수 있다. 국소 투여용 약제학적 조성물은 발포체, 경피용 패치, 연고, 로션, 크림, 겔, 용액, 유체 에멀전, 유체 현탁액, 반고체, 페이스트, 점적제, 좌제, 분무제, 액체 및 분말을 포함할 수 있다. 통상적인 약제학적 담체, 수성, 분말 또는 유성 기재, 증점제 등이 필요하거나 바람직할 수 있다. 코팅된 콘돔, 장갑 등도 유용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물은 약제학적으로 허용가능한 희석제, 충전제, 붕해제, 결합제, 윤활제, 계면활성제, 소수성 비히클, 수용성 비히클, 유화제, 완충제, 습윤제, 보습제, 가용화제,

보존제 등과 함께 제제에 함유될 수 있다. 당업자라면 누구나 길잡이용으로 다양한 약리학적 참조 문헌을 참조할 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Modern Pharmaceutics, 5th Edition, Banker & Rhodes, CRC Press (2009)]; 및 [Goodman & Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, 13th Edition, McGraw Hill, New York (2018)]을 참조할 수 있다.

[0461] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 실시양태의 약제학적 조성물을 투여하는 JAK1 및/또는 JAK3 매개성 질환의 치료 방법이 개시된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 치료학적 유효량으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 상기 치료학적 유효량은 본원에 개시된 양이다.

[0462] 또한, 본원에 개시된 일부 실시양태는 활성 성분으로서 본원에 개시된 하나 이상의 화합물을 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체(부형제)와 함께 포함하는 약제학적 조성물도 포함한다.

[0463] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물의 제조 방법은, 활성 성분을 부형제와 혼합하거나, 부형제를 사용하여 활성 성분을 희석하거나, 예를 들어 캡슐, 향낭, 종이, 또는 다른 용기의 형태로 담체 내에 활성 성분을 봉입하는 단계를 포함한다. 부형제가 희석제로서 기능하는 경우, 이는 활성 성분을 위한 비히클, 담체 또는 매질로서 작용하는 고체, 반고체 또는 액체 물질일 수 있다. 따라서, 조성물은 정제, 환제, 분말제, 로젠지, 향낭, 카세제, 엘릭시르제, 현탁제, 에멀전, 용액, 시럽, 에어로졸 (고체로서 또는 액체 매질 중), 예를 들어 최대 10 중량%의 활성 화합물을 함유하는 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 좌제, 멸균 주사액 및 멸균 포장된 분말의 형태로 존재할 수 있다.

[0464] 적절한 부형제의 일부 예로는 락토오스, 덱스트로스, 수크로오스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 검, 인산칼슘, 알기네이트, 트라가칸트, 젤라틴, 칼슘 실리케이트, 미세결정질 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로오스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로오스 및 공융 용매, 공융계 이온성 액체 또는 이온성 액체를 포함한다. 제제는 탈크, 스테아린산마그네슘 및 광물유와 같은 윤활제; 습윤제; 유화제 및 현탁제; 메틸- 및 프로필하이드록시-벤조 에이트와 같은 보존제; 감미제; 및 향미제를 추가로 포함할 수 있다. 환자에게 투여한 후 활성 성분의 신속, 지속 또는 지연 방출을 제공하도록 당업계에 공지된 절차를 이용하여 조성물을 제형화할 수 있다.

[0465] 조성물은 단위 제형으로 제형화 될 수 있다. "단위 제형"이라는 용어는 인간 대상체 및 기타 포유동물에 대한 단일 용량으로 적합한 물리적으로 구분된 별개의 단위를 지칭하며, 각 단위는 적절한 약제학적 부형제와 함께 목적하는 치료 효과를 나타내도록 계산된 사전에 결정된 양의 활성 물질을 함유한다.

[0466] 활성 화합물은 광범위한 투여량 범위에 대해 효과적일 수 있고, 일반적으로 치료학적 유효량으로 투여될 수 있다. 그러나, 실제로 투여되는 화합물의 양은 치료될 병태, 선택된 투여 경로, 투여된 실제 화합물, 연령, 체중, 및 개별 환자의 반응, 환자 증상의 중증도 등을 비롯한 관련 부대상황에 따라 통상적으로 의사에 의해 결정될 것임은 이해할 수 있을 것이다.

[0467] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 약 0.01% 내지 약 50%의 본원에 개시된 하나 이상의 화합물을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 하나 이상의 화합물은 약 0.01% 내지 약 50%, 약 0.01% 내지 약 45%, 약 0.01% 내지 약 40%, 약 0.01% 내지 약 30%, 약 0.01% 내지 약 20%, 약 0.01% 내지 약 10%, 약 0.01% 내지 약 5%, 약 0.05% 내지 약 50%, 약 0.05% 내지 약 45%, 약 0.05% 내지 약 40%, 약 0.05% 내지 약 30%, 약 0.05% 내지 약 20%, 약 0.05% 내지 약 10%, 약 0.1% 내지 약 50%, 약 0.1% 내지 약 45%, 약 0.1% 내지 약 40%, 약 0.1% 내지 약 30%, 약 0.1% 내지 약 20%, 약 0.1% 내지 약 10%, 약 0.1% 내지 약 5%, 약 0.5% 내지 약 50%, 약 0.5% 내지 약 45%, 약 0.5% 내지 약 40%, 약 0.5% 내지 약 30%, 약 0.5% 내지 약 20%, 약 0.5% 내지 약 10%, 약 0.5% 내지 약 5%, 약 1% 내지 약 50%, 약 1% 내지 약 45%, 약 1% 내지 약 40%, 약 1% 내지 약 35%, 약 1% 내지 약 30%, 약 1% 내지 약 25%, 약 1% 내지 약 20%, 약 1% 내지 약 15%, 약 1% 내지 약 10%, 약 1% 내지 약 5%, 약 5% 내지 약 45%, 약 5% 내지 약 40%, 약 5% 내지 약 35%, 약 5% 내지 약 30%, 약 5% 내지 약 25%, 약 5% 내지 약 20%, 약 5% 내지 약 15%, 약 5% 내지 약 10%, 약 10% 내지 약 45%, 약 10% 내지 약 40%, 약 10% 내지 약 35%, 약 10% 내지 약 30%, 약 10% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 약 10% 내지 약 15%, 또는 상기 범위들 한 범위 내 수치의 양으로 존재한다. 구체적인 예로는 약 0.01%, 약 0.05%, 약 0.1%, 약 0.25%, 약 0.5%, 약 0.75%, 약 1%, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 상기 수치들 중 임의의 두 수치 사이의 범위를 포함할 수 있다. 전술한 것들은 모두 조성물의 중량 백분율을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 조성물은 국소 투여에 적합하다. 일부 실시양태에서, 조성물은 경구, 비경구 (피하, 피내, 근육내, 정맥내, 관절내 및 골수내 포함), 복강내, 척수강내, 경막내, 경점막, 경피, 직장, 비강내, 국소 (예컨대, 피부, 협측, 설하 및 안구내 포함), 유리체강내 또는 질내 투여에 적합하다.

[0468] 일부 실시양태에서, 화합물은 치료학적 유효량으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 상기 치료학적 유효량은 약 1 mg 내지 약 1000 mg, 약 1 mg 내지 약 900 mg, 약 1 mg 내지 약 800 mg, 약 1 mg 내지 약 700 mg, 약 1 mg 내지 약 600 mg, 약 1 mg 내지 약 500 mg, 약 1 mg 내지 약 400 mg, 약 1 mg 내지 약 300 mg, 약 1 mg 내지 약 200 mg, 약 1 mg 내지 약 100 mg, 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 약 50 mg 내지 약 1000 mg, 약 100 mg 내지 약 1000 mg, 약 200 mg 내지 약 1000 mg, 약 300 mg 내지 약 1000 mg, 약 400 mg 내지 약 1000 mg, 약 500 mg 내지 약 1000 mg, 약 10 mg 내지 약 500 mg, 약 50 mg 내지 약 500 mg, 약 100 mg 내지 약 500 mg, 약 10 mg 내지 약 300 mg, 약 50 mg 내지 약 300 mg, 약 100 mg 내지 약 300 mg, 약 10 mg 내지 약 150 mg, 약 50 mg 내지 약 150 mg, 약 60 mg 내지 약 120 mg, 약 50 mg 내지 약 120 mg 또는 상기 수치들 중 임의의 두 수치 사이의 범위일 수 있다. 구체적인 예로는, 예를 들어, 약 1000 mg, 약 900 mg, 약 800 mg, 약 700 mg, 약 750 mg, 약 600 mg, 약 500 mg, 약 400 mg, 약 450 mg, 약 300 mg, 약 250 mg, 약 200 mg, 약 175 mg, 약 150 mg, 약 125 mg, 약 120 mg, 약 110 mg, 약 100 mg, 약 90 mg, 약 80 mg, 약 70 mg, 약 60 mg, 약 50 mg, 약 30 mg, 약 20 mg, 또는 상기 개시된 범위들 중의 임의의 수치를 포함한다.

[0469] 일부 실시양태에서, 치료학적 유효량은, 예를 들어, 치료를 수행하는 구체적인 용도, 화합물의 투여 방식, 환자의 건강 및 상태, 및 처방 의사의 판단에 따라 달라질 수 있다. 약제학적 조성물에서 화합물의 비율 또는 농도는 투여량, 화학적 특성 (예컨대, 소수성) 및 투여 경로를 비롯한 여러가지 요인들에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 화합물은 비경구 투여를 위해 약 0.1 내지 약 10% w/v의 화합물을 함유하는 생리학적 완충 수용액으로 제공될 수 있다. 화합물에 대한 일부 통상적인 용량 범위는 체중 1 kg당 하루에 약 1 μg 내지 약 1 g이다. 일부 실시양태에서, 용량 범위는 체중 1 kg당 하루에 약 0.01 mg 내지 약 100 mg이다. 상기 용량은 질환 또는 장애의 종류와 진행의 정도, 특정 환자의 전반적인 건강 상태, 선택된 화합물의 상대적인 생물학적 효능, 부형제의 제형 및 이의 투여 경로와 같은 변수들에 좌우될 것이다. 시험관내 또는 동물 모델 시험 시스템으로부터 유도한 용량 반응 곡선으로부터 유효 용량을 추정할 수 있다.

[0470] 환자에게 투여되는 화합물 또는 조성물의 양은 무엇이 투여되는지, 예방 또는 치료와 같은 투여의 목적, 환자의 상태, 투여 방식 등에 따라 달라질 것이다. 치료적 적용에 있어서, 조성물은 이미 질환을 앓고 있는 환자에게 해당 질환의 증상 및 그의 합병증을 치유하거나 적어도 부분적으로 저지하기에 충분한 양으로 투여될 수 있다.

[0471] 정제와 같은 고체 조성물을 제조하기 위해, 주요 활성 성분을 약제학적 부형제와 혼합하여 본 발명의 화합물의 균질한 혼합물을 함유하는 고체의 예비 제제 조성물을 제조할 수 있다. 이러한 예비 제제 조성물이 균질하다고 언급하는 경우에는, 활성 성분이 일반적으로 해당 조성물에 전반적으로 고르게 분산되어서, 해당 조성물을 정제, 환제 및 캡슐제와 같은 동일하게 치료학적으로 유효한 단위 제형으로 쉽게 세분할 수 있다. 이후, 상기 고체 예비 제제를 예를 들어 약 0.1 내지 약 1000 mg의 활성 성분을 함유하는 상술한 유형의 단위 제형으로 세분한다.

[0472] 본 발명의 정제 또는 환제는 코팅되거나 아니면 배합되어 지효성 작용의 이점을 제공하는 제형을 제공할 수 있다. 예를 들어, 상기 정제 또는 환제는 내부 조제 및 외부 조제 성분을 포함할 수 있으며, 후자가 전자에 대하여 외피 형태로 존재한다. 상기 두 성분들은, 장에서의 붕해를 저지하여 내부 성분이 십이지장 내로 그대로 통과하거나 방출이 지연되도록 하는 기능을 하는 장용층(enteric layer)에 의해 분리될 수 있다. 다양한 물질들이 이러한 장용층 또는 장용 코팅에 사용될 수 있는데, 이러한 물질들로는 다수의 중합체 산 및 중합체 산과 셸락, 세틸 알코올 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 물질들의 혼합물을 포함한다.

[0473] 본 발명의 화합물 및 조성물이 경구 투여 혹은 주사 투여를 위해 혼입될 수 있는 액체 형태로는, 수용액, 적절히 향미가 첨가된 시럽, 수성 또는 오일 현탁액, 및 식용유, 예컨대 면실유, 참기름, 코코넛유, 또는 땅콩유로 향미가 첨가된 에멀전 뿐만 아니라 엘릭시르제 및 이와 유사한 약제학적 비히클을 포함한다.

[0474] 흡입 또는 취입용 조성물은 약제학적으로 허용가능한 수성 또는 유기 용매, 또는 이들의 혼합물 중의 용액 및 현탁액, 및 분말을 포함한다. 액체 또는 고체 조성물은 상술한 바와 같이 약제학적으로 허용가능한 적절한 부형제를 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 국소 또는 전신 효과를 위해 경구 또는 비강 호흡 경로에 의해 투여된다. 비활성 기체를 사용하여 조성물을 분무할 수 있다. 분무된 용액은 분무 장치로부터 직접 들이마실 수 있거나, 분무 장치를 안면 마스크 텐트 또는 간헐적 양압 호흡기에 부착시킬 수도 있다. 용액, 현탁액 또는 분말 조성물은 적절한 방식으로 해당 제제를 전달하는 장치로부터 경구 또는 비강으로 투여될 수 있다.

[0475] 일부 실시양태에서, 환자에게 투여되는 조성물은 상술한 약제학적 조성물의 형태일 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 조성물들은 통상적인 멸균 기법에 의해 멸균될 수 있거나, 멸균 여과될 수 있다. 수용액은 그대로 사용하기 위해 포장될 수 있거나 동결 건조시킬 수 있는데, 상기 동결 건조된 제제는 투여 전에 멸균

수성 담체와 배합한다. 일부 실시양태에서, 화합물 제제의 pH는 약 3 내지 약 11, 약 5 내지 약 9, 약 5.5 내지 약 6.5, 또는 약 5.5 내지 약 7.5이다. 상술한 특정 부형제, 담체 또는 안정화제의 사용이 약제학적 염의 형성을 유도할 것임은 이해할 수 있을 것이다.

[0476] **사용 방법**

[0477] 본 발명은 본원에 개시된 치료적 유효량의 화합물의 투여를 포함하는 대상체에 있어서 JAK1 및/또는 JAK3 매개성 기능의 조절 방법에 관한 것이다.

[0478] 또한, 본 발명은 JAK1 및/또는 JAK3을 본원에 기재된 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는 적어도 하나의 JAK1 및/또는 JAK3 기능을 억제하는 방법에 관한 것이다. 세포 표현형, 세포 증식, JAK1 및/또는 JAK3의 활성, 활성인 JAK1 및/또는 JAK3에 의해 생성된 생화학적 생산량의 변화, JAK1 및/또는 JAK3의 발현, 또는 JAK1 및/또는 JAK3의 천연 결합 파트너와의 결합이 모니터링될 수 있다. 이러한 방법들은 질병의 치료 방법, 생물학적 분석법, 세포 분석법, 생화학적 분석법 등일 수 있다.

[0479] 또한, 치료적 유효량의 본원에 개시된 화합물, 이의 유도체, 또는 이들의 조합을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 JAK1 및/또는 JAK3 매개성 질환의 치료 방법도 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 치료적 유효량의 본원에 개시된 화합물, 이의 유도체, 또는 이들의 조합은 약제학적 조성물의 형태일 수 있다. 실시양태에서, 상기 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함할 수 있다.

[0480] 실시양태에서, 본 발명의 화합물에 의해 치료되는 JAK1 키나제 및/또는 JAK3 키나제와 관련된 질환 또는 장애로는, 자가면역성 질환, 만성 염증성 장애, 급성 염증성 장애, 자가염증성 장애, 섬유성 장애, 대사 장애, 종양형성, 또는 심혈관 또는 뇌혈관 장애를 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 환자에 있어서 JAK1 및/또는 JAK3 매개성 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하는데, 여기서 상기 방법은 상기 환자에게 치료적 유효량의 제공된 화합물 또는 이의 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 JAK1 및/또는 JAK3 매개성 질환 또는 장애에는 본원에 기재된 것들이 포함되나 이에 제한되지는 않는다.

[0481] 일부 실시양태에서, 상기 JAK1 및/또는 JAK3 매개성 질환 또는 장애는 피부 장애, 가려움증, 탈모 장애, 암, 종양, 알츠하이머병, 염증 상태, 결합 조직 질환 및 자가면역 질환으로부터 선택된다.

[0482] 특정 실시양태에서, 상기 JAK1 및/또는 JAK3 매개성 질환 또는 장애는 종양, 악성종양, 골수증식성 장애, 조혈성 종양, 골수 종양, 림프성 종양, 골수섬유증, 1차 골수섬유증, 진성 다혈구증, 본태성 혈소판증, 급성 및 만성 백혈병, 림프종, 균산 식육종을 비롯한 피부 림프종, 기타 골수 악성종양 및 골수이형성 증후군이다.

[0483] 특정 실시양태에서, 상기 JAK1 및/또는 JAK3 매개성 질환은 자가면역성 질환 또는 반응, 면역 반응의 광범위 활성화, 세균 감염, 바이러스 감염, 염증, 만성 및/또는 급성 염증성 장애 또는 병태, 및/또는 자가 염증성 장애, 섬유성 장애, 대사 장애, 신생물, 또는 심혈관 또는 뇌혈관 장애, 피부 장애, 가려움증, 탈모 장애, 암 또는 악성종양, 자가면역성 결합 조직 질환, 및 자가면역성 병태; 스틸병, 성인발병형 스틸병, Th17 연관 염증, 다발성 연골염 (예: 재발성 다발성연골염); 근염, 다발성근염, 자가면역성 근염, 피부근염, 청소년 피부근염; 중증 근무력증; 관절염 (예: 류마티스성 관절염, 청소년 류마티스성 관절염, 전신발병형 청소년 류마티스성 관절염, 골관절염, 감염성 관절염, 염증성 관절염, 염증성 장질환 관련 관절염, 특발성 관절염, 청소년 특발성 관절염, 전신성 청소년 특발성 관절염, 건선성 관절염), 척추염/척추관절염/척추관절염 (강직성 척추염), 통풍, 경피증 (전신성 경피증, 청소년 경피증), 라이터 증후군/반응성 관절염, 라임병, 루푸스/전신 홍반성 루푸스 (SLE) (홍반성 루푸스, 소아 전신 홍반성 루푸스, 피부 루푸스 (아급성 피부 루푸스, 만성 피부 루푸스/원반상 루푸스, 동창 홍반성 루푸스)), 류마티스성 다발근통, 골부착염, 혼합성 결합 조직 질환, 부착부병증; 심장염, 심근염, 혈관형성 장애, 골수이형성 증후군, 죽상동맥경화증, 재발협착증 (죽상동맥경화성 관상 동맥의 재발협착증), 급성 관상동맥 증후군, 심근 경색증, 심장 동종이식 혈관병증, 이식성 동맥병증; 혈관염 [대혈관 혈관염, 소혈관 혈관염, 거대세포 동맥염, 결절성 다발동맥염, 혈관염 증후군, 예컨대: 타카야수 동맥염(Takayasu's arteritis), 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis), 베체트병], 유아기에 발병한 혈관병증과 관련된 인터페론 유전자 (STING) 자극제 (SAVI); 위장관 장애, 전장염, 대장염, 염증성 장질환 (궤양성 대장염, 크론병), 과민성 대장 증후군, 장염 증후군/경성결장, 복강병; 급성 및 만성 췌장염; 원발성 담즙성 간경변증, 원발성 경화성 담관염, 황달, 간경변 [예를 들어, 원발성 담즙성 간경변 또는 지방간 질환으로 인한 간경변 (예: 알코올성 및 비알코올성 지방증)]; 식도염, 위염, 위 및 십이지장 궤양, 복막염; 신장병증, 면역학적 매개성 사구체신장병증, 자가면역성 신장병증, 막성 사구체병증, 만성 진행성 신장병증, 당뇨병성 신장병/당뇨병성 신장병증, 신장 섬유증, 신장 허혈성/재관류 손상, HIV 관련 신장병증, 요관 폐쇄성 신장병증, 사구체경화증, 단백뇨, 신

장 증후군, 다낭성 신장 질환, 상염색체 우성 다낭성 신장 질환, 신장병증은 면역학적으로 매개되는 신장병증, 자가면역성 신장병증, 만성 진행성 신장병증, 당뇨병성 신장병증, 신장 섬유증, 허혈성/재관류 손상 관련 신장병증, HIV 관련 신장병증, 요관 폐쇄성 신장병증, 사구체신염, 만성 신장 질환 (예를 들어, 당뇨병성 신장병증), 고혈압 유발성 신장병증, 사구체경화증, 단백뇨, 신장 증후군, 다낭성 신장 질환, 상염색체 우성 다낭성 신장 질환, 당뇨병성 신장 질환, 루푸스 신염; 간질성 방광염; 치주염, 치은염; 폐 염증, 부비동염, 폐렴, 기관지염, 천식, 기관지 천식, 처그-스트라우스(Churg-Strauss) 증후군, 세기관지염, 폐색성 세기관지염, 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD), 간질성 폐질환 (폐섬유증, 특발성 폐섬유증), 급성 폐손상, 폐섬유증 (예를 들어, 특발성 폐섬유증 또는 낭포성 섬유증), 만성 폐쇄성 폐질환, 성인 호흡 곤란 증후군, 급성 폐손상, 약물 유발성 폐손상; 메니에르병; 안구 장애, 예컨대, 안구 염증, 포도막염, 안구 건조증/건성각결막염 공막염, 상공막염, 각막염/각막병증, 맥락막염, 망막 혈관염, 시신경염, 망막병증 [당뇨병성 망막병증, 면역 매개성 망막병증, 황반변성, 습성 황반변성, 건성 (노화) 황반변성]; 비만세포증, 철분 결핍성 빈혈증, 요독증, 호산구과다 증후군 (HES), 전신성 비만세포 질환 (SMCD), 골수이형성 증후군, 특발성 혈소판 감소성 자반증; 뼈흡수 질환; 신경퇴행성 장애, 신경계/신경근계 장애, 예컨대, 다발성 경화증, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측색경화증 (ALS) (가족성 ALS, 산발성 ALS), 알츠하이머병, 중증 근무력증, 람베르트-이튼 근무력 증후군 (LEMS), 길랑-바레 증후군, 수막염, 뇌염, 외상성 뇌손상; 신경계 손상, 망상성 기생충감염증, 신경 과정 및 감각 인지의 조절 장애, 뇌졸중/신경성 허혈, 척수 손상, 말초 신경병증, 환촉, 척수 손상, 정신 질환; 통증 (급성 통증, 만성 통증, 신경병성 통증 또는 섬유근육통) 감각이상증, 신경 자극, 말초 신경병증; 가려움증/가려움 (아토피성 가려움증, 건성 가려움증, 건선/건선성 가려움증/건선과 관련된 가려움과 관련된 가려움증), 급성 가려움증, 만성 가려움증, 특발성 가려움증, 만성 특발성 가려움증, 담관 가려움, 간담도 관련 가려움, 신장 관련 가려움/신장 가려움, 요독증 가려움, 담즙정체증, 임신성 간내 담즙정체증, 만성 단순 태선 관련 가려움증, 림프종 관련 가려움, 백혈병 관련 가려움, 결절성 양진, 아토피성 피부염 관련 가려움, 아토피성 가려움/아토피성 가려움증, 수포성 가려움, 상완요골근 가려움증, 신경성 가려움, 신경병성 가려움, 등통성 가려움 감각이상증(notalgia paresthetica), HIV성 소양증 구진 발진, 심인성 가려움, 물놀이 가려움, 가려움증 또는 요독성 가려움증, 두드러기 가려움; 피부과 장애, 예컨대 피부과용 약물 반응/약물 발진, 건조증/건성 피부, 피부 발진, 과민성 피부, 피부 자극, 일광화상, 면도, 체슬, 머릿니/이기생증, 음모슬증, 피부 애벌레 이행증, 옴, 기생충 감염, 곤충 침입, 두드러기/담마진, 구진상 두드러기, 곤충 물림, 곤충 쏘임, 비듬, 피부의 이물질, 진균 감염, 포진, 수두/수포창, 호산구성 모낭염, 임신성 피부병/임신성 소양증 두드러기 구진 및 발진 (PUPP), 염증성 피부병, 호중구성 피부병, 조직구상 호중구성 피부병, 장 우회술 증후군 피부병, 건선/심상성 건선, 편평 태선, 경화성 태선, 여드름 [심상성 여드름, 면포성 여드름, 염증성 여드름, 결절낭성 여드름, 곰보, 목덜미 켈로이드성 여드름(acne keloidalis nuchae)], 아토피 (알레르기성 접촉 민감, 알레르기성 피부병) 피부염 (아토피성 피부염/습진, 접촉성 피부염, 광피부염, 지루성 피부염, 정체성 피부염, 급성 열성 호중구성 피부병 (스위트 증후군), 지방이영양증이 있는 만성 비정형 호중구성 피부병 및 고온 증후군 (CANDLE 증후군, chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature syndrome), 화농성 한선염, 담마진, 괴저성 농피증, 탈모증 (눈썹 탈모증, 코털 탈모증, 반흔성 탈모증, 중앙 원심성 이형성 탈모증), 비반흔성 탈모증 [원형 탈모증 (AA) (반상 AA, 전두 탈모증 (AT), 전신 탈모증 (AU), 사행성 패턴 원형 탈모증, 시사이포(sisaihpo) 패턴 원형 탈모증], 남성형 탈모증/안드로겐 탈모증 (AGA)/남성 및 여성형 AGA), 휴지기 탈모, 두부 백선, 감모증 (유전성 단순 감모증), 모공편평 태선 (전두부 섬유화 탈모증), 점상 수장족저 각피증, 장기 융기성 홍반 (EED), 호중구성 에크린 한선염, 울타리모양 호중구성 육아종성 피부염, 호중구성 두드러기 피부염, 백반증, 예컨대 분절형 백반증 (단분절형 백반증, 이분절형 백반증, 다분절형 백반증), 비분절형 백반증 (말단, 안면 또는 안면말단 백반증, 안면중심 백반증, 점막형 백반증, 색종이조각형 백반증, 삼색 백반증, 변연부 염증성 백반증, 사색 백반증, 청색 백반증, 쾨브너 현상, 심상성 백반증, 일반 백반증, 전신성 백반증), 혼성 백반증/분절형 백반증과 관련된 비분절형 백반증, 병소 백반증, 단독 점막 백반증 또는 백모증(체모의 이환)이 있거나 없는 백반증; 수포성 질환, 면역수포성 질환 (수포성 유사천포창, 반흔성 유사천포창, 심상성 천포창, 선상 IgA 질환), 임신성 유사천포창, 색소성 건피증; 섬유증 및 반흔의 장애: 유섬유종, 간 섬유증, 폐 섬유증, 특발성 폐 섬유증, 저등급의 흉터, 예컨대 경피증, 섬유증 증가, 켈로이드, 수술후 흉터; 상처 치유, 수술 흉터, 방사선 유발 섬유증 (예를 들어, 두경부, 위장관 또는 폐), CNS 흉터, 소화관 또는 위장관 섬유증, 신장 섬유증, 간 또는 담도 섬유증, 간 섬유증 (예를 들어, 비알코올성 지방간염, C형 간염 또는 간세포 암종), 심장 섬유증 (예를 들어, 심내막심근 섬유증 또는 심방성 섬유증), 눈의 흉터, 섬유경화증, 흉터 성장, 상처 또는 딱지 치유, 켈로이드, 종격 섬유증, 골수섬유증, 후복막 섬유증/오르몬드병, 진행성 거대종괴형 섬유증, 신장성 전신 섬유증; 쇼그렌 증후군, 유육종증, 가족성 지중해열, 크라이오피린 관련 주기성 증후군 [Cryopyrin associated periodic syndrome, 머클-웰스(Muckle-Wells) 증후군, 가족성 한랭 자가염증성 증후군/가족성 한랭 두드러기/TNF 수용체 관련 주기

성 증후군, 신생아 발병성 다발형 염증성 질환), 고산소혈증 유발성 염증, 재관류 손상, 수술후 외상, 조직 손상, 고온 증후군; 당뇨병 (제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병)/진성 당뇨병, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 애디슨병, 캐슬맨병, 부갑상선기능항진증, 갱년기, 비만, 스테로이드 내성, 포도당 불내성, 대사 증후군, 갑상선 질환, 뇌하수체염; 전신 면역성 노화; 자가면역성 위축성 위염, 악성 빈혈의 자가면역성 위축성 위염, 자가면역성 뇌척수염, 자가면역성 고환염, 굿패스처병, 쇼그렌 증후군, 자가면역성 혈소판감소증, 교 감성 안염; 자가면역성 질환들 (예를 들어, 빈혈)의 2차 혈액학적 징후, 자가면역성 용혈 증후군 (자가면역성 용혈성 빈혈), 자가면역성 및 염증성 간염, 자가면역성 난소 기능상실, 자가면역성 혈소판감소증, 실리콘 이식물 관련 자가면역성 질환, 약물 유발성 자가면역, HIV 관련 자가면역성 증후군, 금속 유발성 자가면역, 자가면역성 난청, 자가면역성 갑상선 장애; 제1형 과민 반응 (예컨대, 과민증 포함), 제2형 과민 반응 (예컨대, 굿패스처병, 자가면역성 용혈성 빈혈), 제3형 과민 반응 질환 (예컨대, 아르투스 반응, 혈청병), 및 제4형 과민 반응 (예컨대, 접촉성 피부염, 동종이식편 거부반응)과 같은 과민 반응을 비롯한 알레르기 및 알레르기 반응; 급성 및 만성 감염증, 패혈증 증후군 (패혈증, 패혈성 쇼크, 내독성 쇼크, 외독소 유발성 독성 쇼크, 그람 음성형 패혈증, 그람 양성형 패혈증, 진균성 패혈증, 독성 쇼크 증후군); 급성 및 만성 감염증, 패혈증 증후군 (패혈증, 패혈성 쇼크, 내독성 쇼크, 외독소 유발성 독성 쇼크, 그람 음성형 패혈증, 그람 양성형 패혈증, 진균성 패혈증, 독성 쇼크 증후군); 거부반응: 이식편 대 숙주 반응/이식편 대 숙주 질환, 동종이식편 거부반응 (예를 들어, 급성 동종이식편 거부반응 또는 만성 동종이식편 거부반응), 조기 이식 거부반응; 악성종양, 암, 림프종, 백혈병, 다발성 골수종, 고형 종양, 기형종, 전이성 및 뼈 질환, 내부암, 뼈, 구강/인두, 식도, 후두, 위, 내장, 결장, 직장, 폐 (예를 들어, 비소세포 폐암 또는 소세포 폐암), 간, 췌장, 신경, 뇌 (예를 들어, 신경교종, 다형성 교모아세포종, 성상세포종, 신경아세포종 및 신경초종), 두경부, 목구멍, 난소, 자궁, 전립선, 고환, 방광, 신장, 유방, 담낭, 자궁경부, 갑상선, 전립선, 눈 (안구 악성종양) 및 피부 (흑색종, 각질가시세포종)의 암; 뿐만 아니라 섬유성 암, 섬유종증, 섬유선종, 섬유육종, 골수증식성 장애, 종양 [조혈성 종양, 골수성 종양, 림프성 종양 (골수섬유증, 1차 골수섬유증, 진성 다혈구증, 본태성 혈소판혈증)], 백혈병 (급성 림프성 백혈병, 급성 및 만성 골수성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 만성 골수단세포성 백혈병 (CMML) 또는 전골수세포성 백혈병), 다발성 골수종 및 기타 골수성 악성종양 [골수섬유증이 있는 골수화생 (MMM), 원발성 골수섬유증 (PMF) 특발성 골수섬유증 (PMF)], 림프종 [호지킨병, 피부 림프종 (피부 T 세포 림프종, 균상식육종)], 림프종 (예를 들어, B 세포 림프종, T 세포 림프종, 외투 세포 림프종, 모발 세포 림프종, 버키트 림프종, 비만 세포 종양 또는 호지킨병 또는 비호지킨병); 카포시 육종, 횡문근육종, 정상피종, 기형암종, 골육종, 갑상선 여포암; 외인성 오피오이드 또는 합성 오피오이드의 축적 증가, 등통성 가려움 감각이상증, 강박 장애, 강박 장애와 관련된 향수, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0484] 일부 실시양태에서, 추가의 예시적인 장애로는 하기를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다: 장기 이식 (이종이식 포함)으로 인한 합병증, 예컨대 이식편 대 숙주 반응(예를 들어, 이식편 대 숙주 질환), 동종이식편 거부반응 (예를 들어, 급성 동종이식편 거부반응 또는 만성 동종이식편 거부반응), 조기 이식 거부반응, 당뇨병, 골수증식성 장애, 거부반응 (예를 들어, 급성 동종이식편 거부반응); 뼈흡수 질환, 천식 (예컨대, 기관지 천식), 아토피, 자가면역성 갑상선 장애, 지방이영양증이 있는 만성 비정형 호중구성 피부병 및 고온 증후군 (CANDLE 증후군), SAVI [유아기에 발병한 혈관병증과 관련된 인터페론 유전자 (STING) 자극제]; 궤양성 대장염, 염증성 장 질환, 크론병, 복강병, 궤양성 대장염, 베체트병, 중증 근무력증, 신장병증, 및 심근염, 자가면역성 질환들 (예를 들어, 빈혈)의 2차 혈액학적 징후, 자가면역성 용혈 증후군, 자가면역성 및 염증성 간염, 자가면역성 난소 기능상실, 자가면역성 고환염, 자가면역성 혈소판감소증, 실리콘 이식물 관련 자가면역성 질환, 약물 유발성 자가면역, HIV 관련 자가면역성 증후군; 급성 및 만성 감염증, 패혈증 증후군, 예컨대 패혈증, 패혈성 쇼크, 내독성 쇼크, 외독소 유발성 독성 쇼크, 그람 음성형 패혈증, 그람 양성형 패혈증, 진균성 패혈증, 독성 쇼크 증후군; 고산소혈증 유발성 염증, 재관류 손상, 수술후 외상, 조직 손상, 통증, 예컨대 급성 통증, 만성 통증, 신경병성 통증 또는 섬유근육통.

[0485] 한 실시양태에서, 상기 백반증은 단분절형, 이분절형 또는 다분절형 백반증을 포함하는 분절형 백반증, 비분절형 백반증, 예컨대 말단, 안면 또는 안면말단 백반증, 안면중심 백반증, 점막형 백반증, 색종이조각형 백반증, 삼색 백반증, 변연부 염증성 백반증, 사색 백반증, 청색 백반증, 쾨브너 현상, 심상성 백반증, 일반 백반증, 전신성 백반증, 혼성 백반증 (분절형 백반증과 관련된 비분절형 백반증), 병소 백반증, 단독 점막 백반증 또는 백모증(체모의 이환)이 있거나 없는 백반증, 또는 하기 표 1에 기재된 임의 유형의 백반증이다:

【표 1】
백반증의 분류

명칭	하위군	주
비분절형 백반증	안면말단형	일반적으로 얼굴, 머리, 손 및 발에 한정됨
	일반형	대칭형 반점, 주로 손, 손가락, 얼굴 및 외상 노출 부위
	점막형 (적어도 두 부위가 이환됨)	다른 피부 이환 부위와 함께 구강 및/또는 생식기 점막의 이환
	전신성	탈색소는 신체 표면의 80%-90%에 영향을 미침.
분절형 백반증	단분절형	신체의 한쪽에 분포된 하나 이상의 탈색소된 반점
	이분절형	일측 또는 양측에 분포된 두 분절형 병변
	다수분절형	일측 또는 양측에 분포된 다수의 분절형 병변
혼성 백반증	SV 및 NSV 의 발병	SV 이후 적어도 6 개월 지체후 NSV. 적어도 20%의 피부분절 세그먼트가 SV 에 의해 영향을 받았음.
미분류 백반증	병소 백반증	분절형 분포가 없는 분리된 반점. 적어도 2 년 후에 NSV 로 진전되지 않음
	점막형 백반증 (단 한 부위만 이환됨)	구강 또는 생식기 점막의 독점적 이환

[0486]

[0487] 한 실시양태에서, 상기 피부 장애는 아토피성 피부염, 건선, 심상성 건선, 과민성 피부, 피부 자극, 피부 발진, 접촉성 피부염, 알레르기성 접촉 감작화, 알레르기성 피부염, 염증성 피부병 또는 호중구성 피부병이다.

[0488] 본원에 사용된 "가려움증(Pruritus)"은 "가려움(itch, 소양증)"과 서로 바꿀 수 있다. 일부 실시양태에서, 가려움증은 만성 특발성 가려움증 뿐만 아니라 기타 가려움을 일으키는 장애의 소양증 요소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 가려움증은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 병태의 증상일 수 있다: 알레르기 반응, 절지동물 물림, 무좀, 아토피성 피부염 (AD), 아토피성 소양증, 아토피성 피부염 관련 소양증, 자가면역 반응, 자가면역성 결합 조직 질환, 박테리아 감염증, 담관 가려움, 면역 반응의 광범위 활성화, 체슬, 수포성 질환, 상완요골근 가려움증, 뇌종양, 만성 특발성 가려움증, 접촉성 피부염, 담즙정체증, 피부 애벌레 이행증, 피부 T 세포 림프종, 신경계 손상, 비듬, 망상성 기생충감염증, 피부근염, 임신성 피부병, 진성 당뇨병, 약물 발진, 신경 과정 및 감각 인지의 조절 장애, 습진, 호산구성 모낭염, 피부의 이물질, 진균성 감염, 임신성 유사천포창, 머릿니, 포진, 화농성 한선염, 담마진, 호지킨병, 부갑상선기능항진증, 특발성 만성 가려움, 염증, 곤충 침입, 곤충 물림, 곤충 쏘임, 임신성 간내 담즙정체증, 철분 결핍성 빈혈증, 외인성 오피오이드 또는 합성 오피오이드의 축적 증가, 내부암, 황달, 편평 태선, 경화성 태선, 홍반성 루푸스, 림프종, 림프종 관련 가려움, 백혈병 관련 가려움, 악성종양, 비만세포증, 갱년기, 다발성경화증, 종양, 신경 자극, 신경성 가려움, 신경병성 가려움증, 등통성 가려움 감각이상증, 강박 장애와 관련된 향수, 감각이상증, 기생충 감염증, 구진상 두드러기, 이기생증, 말초 신경병증, 광피부염, 진성 다혈구증, 정신 질환, 심인성 가려움, HIV성 소양증 구진 발진, 임신성 소양증 두드러기 구진 및 발진 (PUPPP), 건선, 건선 관련 가려움, 건선성 소양증, 음모슬증, 점상 수장족저각피증, 신장 가려움, 류머티스성 관절염, 옴, 흉터 성장, 면도, 지루성 피부염, 정체성 피부염, 일광화상, 물놀이 가려움, 전신 면역성 노화, 환촉, Th17 관련 염증, 갑상선 질환, 요독증, 가려움증 또는 요독성 소양증, 두드러기, 두드러기 가려움증, 수드, 바이러스성 감염증, 상처 또는 딱지 치유 및 건조증.

[0489] 한 실시양태에서, 탈모 장애는 탈모증, 원형 탈모증, 반상 원형 탈모증, 전두 탈모증, 전신 탈모증, 사행성 패턴 원형 탈모증, 시사이포 패턴 원형 탈모증, 안드로겐 탈모증 (남성 및 여성 패턴 탈모), 휴지기 탈모, 두부 백선, 감모증, 유전성 단순 감모증, 반흔성 탈모증, 모공편평 태선, 중앙 원심성 이형성 탈모증, 또는 전두부 섬유화 탈모증으로부터 선택된다.

[0490] 한 실시양태에서, 결합 조직 질환은 SLE (전신 홍반성 루푸스), 피부 루푸스 (예컨대, SCLE, 원판상 루푸스), 동창 홍반성 루푸스, 근염, 다발성근염, 피부근염, 경피증, 쇼그렌 증후군, 다발연골염 (재발성 다발연골염), 혈관염, 또는 대혈관 혈관염으로부터 선택된다.

[0491] 한 실시양태에서, 신장병증은 면역학적으로 매개된 신장병증, 자가면역성 신장병증, 만성 진행성 신장병증, 당뇨병성 신장병, 신장, 섬유증, 허혈성/재관류 손상 관련 신장병증, HIV 관련 신장병증, 요관 폐쇄성 신장병증, 사구체경화증, 단백뇨, 신장 증후군, 다낭성 신장 질환, 상염색체 우성 다낭성 신장 질환 또는 당뇨병성 신장 질환으로부터 선택된다.

[0492] 한 실시양태에서, 상기 암은 고형암이다.

[0493] 한 실시양태에서, 상기 암은 전립선암, 신장암, 간암, 유방암, 폐암, 갑상선암, 카포시 육종, 캐슬맨병 또는 췌장암이다.

[0494] 한 실시양태에서, 상기 암은 림프종, 백혈병 또는 다발성 골수종이다.

[0495] 한 실시양태에서, 상기 골수증식성 장애 (MPD)는 진성 다혈구증 (PV), 본태성 혈소판혈증 (ET), 골수섬유증과 관련된 골수화생 (MMM), 원발성 골수섬유증 (PMF), 만성 골수성 백혈병 (CML), 만성 골수단세포성 백혈병 (CMML), 호산구과다 증후군 (HES), 특발성 골수섬유증 (IMF), 또는 전신성 비만 세포 질환 (SMCD)이다.

[0496] 한 실시양태에서, 상기 골수증식성 장애는 골수섬유증이다.

[0497] 한 실시양태에서, 상기 골수증식성 장애는 원발성 골수섬유증 (PMF)이다.

[0498] 한 실시양태에서, 상기 뼈흡수 질환은 골다공증, 골관절염, 호르몬 불균형과 관련된 뼈흡수, 호르몬 요법과 관련된 뼈흡수, 자가면역 질환과 관련된 뼈흡수, 또는 암과 관련된 뼈흡수이다.

[0499] 일부 실시양태에서, JAK1 및/또는 JAK-3 매개성 질환 또는 장애는 섬유성 장애이다. 예시적인 섬유성 장애로는 전신성 경화증/경피증, 루푸스 신염, 결합 조직 질환, 상처 치유, 수술 흉터, 척수 손상, CNS 흉터, 급성 폐손상, 폐 섬유증 (예컨대, 특발성 폐 섬유증 또는 낭포성 섬유증), 만성 폐쇄성 폐질환, 성인 호흡 장애 증후군, 급성 폐손상, 약물 유발성 폐손상, 사구체신염, 만성 신장 질환 (예컨대, 당뇨병성 신장병), 고혈압 유발성 신장병증, 소화관 또는 위장관 섬유증, 신장 섬유증, 간 또는 담관 섬유증, 간 섬유증 (예컨대, 비알코올성 지방간염, C형 간염 또는 간세포 암종), 간경변 [예컨대, 원발성 담즙 간경변 또는 지방간 (예를 들어, 알코올성 및 비알코올성 지방증)으로 인한 간경변], 방사선 유도성 섬유증 (예컨대, 두경부, 위장관 또는 폐), 원발성 경화성 담관염, 재발협착증, 심장 섬유증 (예컨대, 심내막심근 섬유증 또는 심방 섬유증), 눈의 흉터, 섬유경화증, 섬유성 암, 유섬유증, 섬유종, 섬유선종, 섬유육종, 이식성 동맥병증, 켈로이드, 종격 섬유증, 골수섬유증, 후복막 섬유증, 진행성 거대종괴형 섬유증 및 신장성 전신 섬유증을 포함한다.

[0500] 일부 실시양태에서, JAK1 및/또는 JAK-3 매개성 질환 또는 장애는 대사 장애이다. 대표적인 대사 장애로는 비만, 스테로이드 내성, 포도당 불내성 및 대사 증후군을 포함한다. 일부 실시양태에서, JAK1 및/또는 JAK-3 매개성 질환 또는 장애는 종양형성이다. 대표적인 종양형성은 암을 포함한다. 일부 실시양태에서, 혈관형성 장애, 다발성 골수종, 백혈병 (예를 들어, 급성 림프성 백혈병, 급성 및 만성 골수성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 또는 전골수세포성 백혈병), 림프종 (예를 들어, B 세포 림프종, T 세포 림프종, 외투세포 림프종, 모발 세포 림프종, 버키트 림프종, 비만 세포 종양, 호지킨병 또는 비호지킨병), 골수이형성 증후군, 섬유육종, 횡문근육종; 성상세포종, 신경아세포종, 신경교종 및 신경초종; 흑색종, 정상피종, 기형암종, 골육종, 색소성 건피증, 각질가시세포종, 갑상선 여포암, 카포시 육종, 흑색종, 기형종, 횡문근육종, 전이성 및 뼈 질환, 뿐만 아니라 뼈, 구강/인두, 식도, 후두, 위, 내장, 결장, 직장, 폐 (예를 들어, 비소세포 폐암 또는 소세포 폐암), 간, 췌장, 신경, 뇌 (예를 들어, 신경교종 또는 다형성 교모아세포종), 두경부, 목구멍, 난소, 자궁, 전립선, 고환, 방광, 신장, 유방, 담낭, 자궁경부, 갑상선, 전립선 및 피부의 암을 포함한다.

[0501] 일부 실시양태에서, JAK1 및/또는 JAK-3 매개성 장애는 심혈관 또는 뇌혈관 장애이다. 대표적인 심혈관 장애로는 죽상동맥경화증, 죽상동맥경화성 관상 동맥의 재발협착증, 급성 관상동맥 증후군, 심근경색증, 심장 동종이식 혈관병증 및 뇌졸중을 포함한다. 대표적인 뇌혈관 질환으로는 염증성 또는 아폽토시스 요소를 갖는 중추신경계 장애, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측색경화증, 척수 손상, 신경성 허혈 및 말초 신경병증을 포함한다.

[0502] 또한, 본원에서는 약제로서 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물도 제공된다.

[0503] 또한, 본원에서는 JAK1 및/또는 JAK3 매개성 질환 치료용 약제로서 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물도 제공된다.

[0504] 또한, 본원에 개시된 화합물의 약제로서의 용도도 제공된다.

[0505] 또한, 본원에 개시된 화합물의 JAK1 및/또는 JAK3 매개성 질환의 치료를 위한 약제로서의 용도도 제공된다.

[0506] 또한, JAK1 및/또는 JAK3 매개성 질환 치료용 약제의 제조에 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물도 제공된다.

[0507] 또한, JAK1 및/또는 JAK3 매개성 질환의 치료를 위한 본원에 개시된 화합물의 용도도 제공된다.

[0508] 또한, 본원에 개시된 화합물 또는 이의 유도체를 투여하는 단계를 포함하는 JAK1 및/또는 JAK3의 억제 방법도 본원에 제공된다.

[0509] 또한, 치료학적 유효량의 본원에 개시된 화합물 또는 이의 염을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에 있어서 효과를 달성하는 방법으로서, 상기 효과가 인지력 향상으로부터 선택되는 것인 방법도 본원에 제공된다.

[0510] 특정 실시양태에서, JAK1 및/또는 JAK3 매개성 질환은 가려움증, 탈모증, 원형 탈모증, 백반증, 남성 패턴 안드로겐 탈모증, 여성 패턴 안드로겐 탈모증, 아토피성 피부염, 류머티스성 관절염, 건선성 관절염 및 건선으로부터 선택된다.

[0511] 본 화합물은 다양한 방식으로, 예컨대 경구, 비경구 (피하, 피내, 근육내, 정맥내, 관절내 및 골수내 포함), 복강내, 척수강내, 경막내, 경점막, 경피, 직장, 비강내, 국소 (예컨대, 피부, 협측, 설하 및 안구내 포함), 유리체강내 또는 질내 투여로 투여될 수 있다. 임의의 특정 환자에 대한 구체적인 투여량 수준은, 사용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 전반적인 건강 상태, 성별, 식이, 투여 시간, 투여 경로, 배출 속도, 약물 조합, 치료될 정확한 장애 및 치료될 적응증 또는 병태의 중증도를 비롯한 다양한 요인들에 따라 달라질 것이다. 또한, 투여 경로는 병태 및 그 중증도에 따라 달라질 수 있다.

[0512] 따라서, 또 다른 양태에서, 특정 실시양태는 당업계에 공지된 JAK1 및/또는 JAK3 매개성 질환의 치료를 위한 적어도 하나의 추가의 제제와 조합하여, 대상체의 상기 질환의 감소 또는 예방에 효과적인 소정량의 본원에 개시된 화합물을 상기 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 상기 질환의 치료를 필요로 하는 인간 또는 동물 대상체에서 상기 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 관련 양태에서, 특정 실시양태는 JAK1 및/또는 JAK3 매개성 질환의 치료를 위한 하나 이상의 추가의 제제와 조합하여, 본원에 개시된 적어도 하나의 화합물을 포함하는 치료 조성물을 제공한다.

[0513] 특정 실시양태에서, 국소 또는 경구 투여되는 본원에 기재된 JAK1 및/또는 JAK3 억제제/길항제는, 단독으로, 혹은 국소 또는 병소내용 코르티코스테로이드, 국소용 미녹시딜, 경구용 피나스테리드, 경구용 두타스테리드, 접촉 감작화 요법, 예컨대 스쿠아르산 디부틸 에스테르, 디니트로클로로벤젠, 디펜시프론, 국소 또는 경구용 메톡실렌 및 자외선 A (PUVA)를 이용한 접촉 감작화 요법, 국소용 안트랄린, 모발 이식 절차, 또는 해당 병태에 유익한 효과를 나타내는 것으로 알려진 기타 요법들과 병용하여, 원형 탈모증 (예컨대, 반상 원형 탈모증, 전두 탈모증, 전신 탈모증)의 치료에 사용될 수 있다.

[0514] 특정 실시양태에서, 국소 또는 경구 투여되는 본원에 개시된 JAK1 및/또는 JAK3 억제제/길항제는, 단독으로, 혹은 국소용 미녹시딜, (남성에서) 경구용 피나스테리드, (남성에서) 경구용 두타스테리드, 국소용 항안드로겐, 모발 이식 절차, 또는 해당 병태에 유익한 효과를 나타내는 것으로 알려진 기타 요법들과 병용하여, 남성형 또는 여성형 대머리 (안드로겐 탈모증)의 치료에 사용될 수 있다.

[0515] 특정 실시양태에서, 본 화합물은 단독으로, 혹은 국소용 코르티코스테로이드, 국소용 타크롤리무스, 국소용 피메크롤리무스, 광선 요법, 예컨대 UVB, 협대역 UVB, 경구 또는 국소용 소랄렌 + 자외선 A (PUVA)를 이용한 자외선 요법, 칼시포트리엔 또는 기타 국소용 비타민 D 유사체, 엑시머 레이저 광선 요법, 전신성 면역 억제제, 피부 미니그래프팅과 같은 수술적 치료, 자가유래의 표피세포 현탁물의 이식, 화장 또는 디하이드록시아세톤 등을 이용한 위장술, 또는 해당 병태에 유익한 효과를 나타내는 것으로 알려진 기타 요법들과 병용하여, 백반증 (예컨대, 국소형 백반증, 병소 백반증, 일반 백반증, 분절형 백반증, 말단 백반증, 안면 백반증, 안면말단 백반증, 점막형 백반증, 색종이조각형 백반증, 삼색 백반증, 변연부 염증성 백반증, 사색 백반증, 청색 백반증, 쾨브너 현상, 심상성 백반증, 안면말단 및 심상성 백반증의 혼성 백반증, 또는 전신성 백반증의 치료에 사용될 수 있다.

[0516] 본원에 개시된 화합물, 조성물 및 방법에 의해 치료될 특정 JAK1 및/또는 JAK3 매개성 질환으로는 피부 장애,

가려움증, 암, 알츠하이머병, 염증성 질환 및 자가면역성 질환을 포함한다.

[0517] 한 실시양태에서, 상기 피부 장애는 가려움증, 아토피성 피부염, 건선, 심상성 여드름, 면포성 여드름, 염증성 여드름, 결절낭성 여드름, 곰보, 화농성 한선염, 괴저성 농피증, 과민성 피부, 피부 자극, 피부 발진, 접촉성 피부염 또는 알레르기성 접촉 민감증이다.

[0518] 한 실시양태에서, 상기 뼈흡수 질환은 골다공증, 골관절염, 호르몬 불균형과 관련된 뼈흡수, 호르몬 요법과 관련된 뼈흡수, 자가면역 질환과 관련된 뼈흡수, 또는 암과 관련된 뼈흡수이다.

[0519] 인간 치료에 유용한 것 이외에도, 본원에 개시된 특정 화합물 및 제제는 포유동물, 설치류 등을 비롯한 반려 동물, 외래 동물 및 가축의 수의과적 치료에도 유용할 수 있다. 보다 바람직한 동물로는 말, 개 및 고양이를 포함한다.

[0520] **병용 요법**

[0521] 본 발명의 화합물 및 약제학적 조성물은 또 다른 약학적 제제와의 순차적 또는 공동 투여에 의해 JAK 매개성 질환의 예방 또는 치료에 사용될 수 있다.

[0522] 어떤 경우에는, 본원에 기재된 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 유도체를 또 다른 약제학적 제제와 병용하여 투여하는 것이 적절할 수 있다. 예로서, 본원 화합물들 중 하나의 투여받을 때 환자가 경험하는 부작용 중 하나가 고혈압인 경우, 항고혈압제를 초기의 약제학적 제제와 병용하여 투여하는 것이 적절할 수 있다. 또는, 예로서, 본원에 기재된 화합물 중 한 화합물의 치료적 효능은 아주반트의 투여에 의해 향상될 수도 있다 (즉, 아주반트 자체는 최소한의 치료적 효능만 가질 수 있을 뿐이며, 또 다른 약제학적 제제와 병용하여 환자에 대한 전반적인 치료적 유익성이 향상됨). 또는, 예로서, 환자가 경험하는 유익성은 본원에 기재된 화합물 중 하나를 역시 치료적 유익성을 갖는 또 다른 약제학적 제제 (치료 처방계획도 포함)와 함께 투여함으로써 증가될 수 있다. 예로서, 본원에 기재된 화합물 중 한 화합물의 투여를 수반하는 당뇨병 치료에 있어서, 증가된 치료적 유익성은 당뇨병을 위한 또 다른 약제학적 제제를 환자에게 제공함으로써도 이루어질 수 있다. 어떠한 경우라도, 치료될 질환, 장애 또는 병태에 관계없이, 환자가 경험하는 전반적인 유익함은 단순히 2종의 약제학적 제제로 인한 부가 효과일 수도 있고, 또는 환자는 상승적인 효과를 경험할 수도 있다.

[0523] 가능한 병용 요법의 구체적인 비제한적 예로는, 본원 실시양태의 화합물을 화학요법제 또는 항증식제, 항염증제, 면역조절제 또는 면역억제제, 신경영양 인자, 심혈관 질환 치료제, 당뇨병 치료제 또는 면역결핍성 장애 치료제와 함께 사용하는 것을 포함한다.

[0524] 염증에 대하여 가능한 병용 요법의 구체적인 비제한적 예로는, 본 발명의 특정 화합물을 아래의 것들과 함께 사용하는 것을 포함한다: (1) 코르티코스테로이드 (코르티손, 덱사메타손 및 메틸프레드니솔론을 포함하지만, 이에 제한되지 않음); (2) 비스테로이드성 항염증제 (NSAID) [이부프로펜, 나프록센, 아세타미노펜, 아스피린, 페노프로펜 (NALFON™), 플루르비프로펜 (ANSAID™), 케토프로펜, 옥사프로진 (DAYPRO™), 디클로페낙 나트륨 (VOLTAREN™), 디클로페낙 칼륨 (CATAFLAM™), 에토돌락 (LODINE™), 인도메타신 (INDOCIN™), 케토롤락 (TORADOL™), 설린닥 (CLINORIL™), 톨메틴 (TOLECTIN™), 메클로페나메이트 (MECLOMEN™), 메페남산 (PONSTEL™), 나부메톤 (RELAFEN™) 및 피록시캄 (FELDENE™)을 포함하지만, 이에 제한되지 않음]; (3) 면역억제제 [메토트렉세이트 (RHEUMATREX™), 레플루노미드 (ARAVA™), 아자티오프린 (IMURAN™), 사이클로스포린 (NEORAL™, SANDIMMUNE™), 타크롤리무스 및 사이클로포스파미드 (CYTOXAN™)를 포함하지만, 이에 제한되지 않음]; (4) CD20 차단제 [리툭시맙 (RITUXAN™)을 포함하지만, 이에 제한되지 않음]; (5) 종양 괴사 인자 (TNF) 차단제 [에타네르셉트 (ENBREL™), 인플릭시맙 (REMICADE™) 및 아달리무맙 (HUMIRA™)을 포함하지만, 이에 제한되지 않음]; (6) 인터루킨-1 수용체 길항제 [아나킨라 (KINERET™)를 포함하지만, 이에 제한되지 않음]; (7) 인터루킨-6 억제제 [토실리주맙 (ACTEMRA™)을 포함하지만, 이에 제한되지 않음]; (8) 인터루킨-17 억제제 (AIN457을 포함하지만, 이에 제한되지 않음); (9) 야누스 키나제 억제제 (타소시티닙을 포함하지만, 이에 제한되지 않음); 및 (10) syk 억제제 (포스타마티닙을 포함하지만, 이에 제한되지 않음).

[0525] 암 치료에 대하여 가능한 병용 요법의 구체적인 비제한적 예로는 본 발명의 특정 화합물들을 하기의 것들과 함께 사용하는 것을 포함한다: (1) 알킬화제 [시스플라틴 (PLATIN™), 카보플라틴 (PARAPLATIN™), 옥살리플라틴 (ELOXATIN™), 스트렙토조신 (ZANOSAR™), 부술판 (MYLERAN™) 및 사이클로포스파미드 (ENDOXAN™)를 포함하지만, 이에 제한되지 않음]; (2) 항대사물질 [머캅토퓨린 (PURINETHOL™), 티오구아닌, 펜토스타틴 (NIPENT™), 사이토신 아라비노시드 (ARA-C™), 젬시타빈 (GEMZAR™), 플루오로우라실 (CARAC™), 류코보린 (FUSILEV™) 및 메토트렉세이트 (RHEUMATREX™) 를 포함하지만, 이에 제한되지 않음]; (3) 식물성 알칼로이드 및 테르페노이드

(빈크리스틴 (ONCOVIN™), 빈블라스틴 및 파클리탁셀 (TAXOL™)을 포함하지만, 이에 제한되지 않음]; (4) 토포아이소머라제 억제제 [이리노테칸 (CAMPTOSAR™), 토포테칸 (HYCAMTIN™) 및 에토포시드 (EPOSIN™)를 포함하지만, 이에 제한되지 않음]; (5) 세포독성 항생제 [액티노마이신 D (COSMEGEN™), 독소루비신 (ADRIAMYCIN™), 블레오마이신 (BLENOXANE™) 및 미토마이신 (MITOSOL™)을 포함하지만, 이에 제한되지 않음]; (6) 혈관형성 억제제 [수니티닙 (SUTENT™) 및 베바시주맙 (AVASTIN™)을 포함하지만, 이에 제한되지 않음]; (7) 티로신 키나제 억제제 [이마티닙 (GLEEVEC™), 에를로티닙 (TARCEVA™), 라파티닙 (TYKERB™) 및 악시티닙 (INLYTA™)을 포함하지만, 이에 제한되지 않음]; 및 (8) 면역 체크포인트 억제제 [아테졸리주맙 (TECENTRIQ™), 아벨루맙 (BAVENCIO™), 더발루맙 (IMFINZI™), 이필리무맙 (YERVOY™), 펨브롤리주맙 (KEYTRUDA™), 니볼루맙 (OPDIVO™) 및 트레멜리무맙.

[0526] 일부 실시양태에서, 본원 실시양태에 개시된 화합물은 다양한 기타 약제학적 제제 또는 치료제, 예를 들어, 경구 또는 비경구와 같이 전신적으로 투여되는 약제학적 제제 또는 치료제와 함께 (동시에 또는 순차적으로) 투여될 수 있다. 이러한 전신 치료제의 예로는 국소 또는 전신용 코르티코스테로이드 (예: 프레드니손), 항생제 (예: 에리스로마이신, 테트라사이클린 및 디클록사실린), 항진균제 (예: 케토코나졸 및 상표명 Diflucan™으로 시판되는 플루코나졸), 항바이러스제 (예: 상표명 Valtrex™으로 시판되는 발라사이클로버, 아사이클로버, 및 상표명 Famvir™로 시판되는 팜사이클로버), 코르티코스테로이드, 면역억제제 (예: 상표명 Cytoxan™으로 시판되는 사이클로포스파미드, 아자티오프린, 메토트렉세이트, 미코페놀레이트), 생물제제 (예: 상표명 Rituxan™으로 시판되는 리툭시맙, 상표명 Enbrel™으로 시판되는 에타네르셉트, 상표명 Humira™으로 판매되는 아달리무맙, 상표명 Remicade™으로 판매되는 인플릭시맙, 상표명 Stelara™으로 판매되는 우스텐키누맙 및 상표명 Amevive™으로 판매되는 알레파셉트) 및/또는 갑상선 호르몬 대체제를 포함한다.

[0527] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 다른 요법으로는, 예를 들어 머캅토퓨린, 국소 또는 전신용 코르티코스테로이드, 예컨대 프레드니손, 메틸프레드니솔론 및 프레드니솔론, 알킬화제, 예컨대 사이클로포스파미드, 칼시뉴린 억제제, 예컨대 사이클로스포린, 시롤리무스 및 타크롤리무스, 이노신 모노포스페이트 탈수소효소 (IMPDH)의 억제제, 예컨대, 미코페놀레이트, 미코페놀레이트 모페틸, 아자티오프린, 다양한 항체들, 예를 들어 항림프구성 글로불린 (ALG), 항흉선세포성 글로불린 (ATG), 단일클론성 항-T 세포 항체 (OKT3), 및 방사선 조사를 포함한다. 이러한 다양한 제제들은, 시판되는 형태의 약물과 함께 처방 정보에 명시된 바와 같이, 표준 또는 통상적인 용량에 따라 사용될 수 있다 [2006년판 의사용 탁상 편람(The Physician's Desk Reference)의 처방 정보도 참조]. 일부 실시양태에서, 이러한 제제들의 표준 용량은 본원 실시양태의 화합물들과 함께 사용되는 경우에 감소될 수 있다. 본 발명의 범위를 제한하려는 것은 아니나, 이러한 조합은 더 나은 효능, 더 적은 독성, 더 긴 작용 지속기간, 또는 치료에 대한 더 신속한 반응의 상승적인 결과를 유도할 수 있는 것으로 생각된다. 일부 실시양태에서, 본원 실시양태에서의 병용 요법은 본원 실시양태의 화합물 또는 추가의 약제학적 제제, 또는 상기 모두를 치료 용량 이하의 양으로 투여할 수 있다. 아자티오프린은 현재 Azasan™이라는 상표명으로 샐릭스 파마슈티컬스 인코포레이티드(Salix Pharmaceuticals, Inc.)에서 시판되고; 머캅토퓨린은 현재 Purinethol™이라는 상표명으로 게이트 파마슈티컬스 인코포레이티드(Gate Pharmaceuticals, Inc.)에서 시판되며; 프레드니손 및 프레드니솔론은 현재 록산 래버러토리즈 인코포레이티드(Roxane Laboratories, Inc.)에서 시판되고; 메틸 프레드니솔론은 현재 화이자로부터 시판되며; 시롤리무스(라파마이신)는 현재 Rapamune™이라는 상표명으로 와이어스-아이어스트(Wyeth-Ayerst)에서 시판되고; 타크롤리무스는 현재 Prograf™이라는 상표명으로 후지사와(Fujisawa)에서 시판되며; 사이클로스포린은 Sandimmune™이라는 상표명으로 노바티스에서 시판되고, Gengraf™이라는 상표명으로 애보트에서 시판되며; 미코페놀레이트 모페틸 및 미코페놀산과 같은 IMPDH 억제제는 현재 Cellcept™이라는 상표명으로 로슈에서 판매되고, Myfortic™이라는 상표명으로 노바티스에서 판매되며; 아자티오프린은 현재 Imuran™이라는 상표명으로 글락소 스미스 클라인으로부터 시판되고; 항체는 현재 Orthooclone™이라는 상표명으로 오르토 바이오테크(Ortho Biotech)에서 시판되며, Simulect™ (바실릭시맙)이라는 상표명으로 노바티스에서 시판되고, Zenapax™ (다클리주맙)이라는 상표명으로 로슈에서 시판된다.

[0528] 일부 실시양태에서, 본원 실시양태의 화합물은 상기 약제학적 제제 또는 요법 및/또는 다른 질환을 위한 약제학적 제제 또는 요법과 함께, 동시에 또는 보조적으로 투여된다. 예를 들어, 본원 실시양태의 화합물은 갑상선 호르몬 대체 요법 또는 항염증 또는 면역조절 요법과 병용할 수 있다.

[0529] 일부 실시양태에서, 본원 실시양태에서의 병용 요법은 본원 실시양태의 화합물 또는 추가의 약제학적 제제, 또는 상기 모두를 치료 용량 이하의 양으로 투여할 수 있다.

[0530] 어느 경우든, 다수의 약제학적 제제들 (이들 중 적어도 하나는 본원에 개시된 화합물임)을 임의의 순서로 또는

심지어 동시에 투여할 수도 있다. 동시에 투여하는 경우, 상기 다수의 약제학적 제제들은 단일 형태, 통합된 형태 또는 다수의 형태 (예로서, 하나의 알약 또는 2개의 개별 알약으로서)로 제공될 수 있다. 상기 약제학적 제제들 중 하나는 다회분 용량으로 제공될 수 있거나, 또는 모두가 다회분 용량으로 제공될 수 있다. 동시에 투여하는 것이 아닌 경우, 다회 투여의 시기 선택은 수분 내지 8주 범위의 임의의 기간이거나, 또는 원하는 치료적 효능을 유지하기에 적절한 임의의 간격일 수도 있다. 일부 실시양태에서, 다회분 용량간의 투여 시기는 1분, 1시간, 6시간, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주 또는 8주일 수 있다.

[0531] JAK1 및/또는 JAK3 관련 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위해, 하나 이상의 추가의 약제학적 제제, 예를 들어 항염증제, 스테로이드, 면역억제제 뿐만 아니라, 하나 이상의 다른 ITK 키나제 억제제 및/또는 다른 키나제 억제제, 예컨대 JAK3 키나제, JAK1 키나제, JAK1/2 키나제, 또는 JAK2 키나제 억제제, 예를 들어, WO 99/65909호, WO 00/00202호 및/또는 WO 2004/099205호에 기재된 것들, 또는 기타 제제들을 본 발명의 화합물과 병용하여 사용할 수도 있다.

[0532] 특정 실시양태에서, 상기 추가의 약제학적 제제는 탁산, bcr-abl 억제제, EGFR 억제제, DNA 손상제, 항대사성물질, 파클리탁셀, 이마티닙, 다사티닙, 닐로티닙, 에를로티닙, 게피티닙, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카보플라틴, 안트라사이클린, AraC, 5-FU, 캄프토테신, 독소루비신, 이다루비신, 파클리탁셀, 도세탁셀, 빈크리스틴, MEK 억제제, U0126, KSP 억제제, 보리노스타트, 펨브롤리주맙, 니볼루맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 트레멜리무맙 및 더발루맙으로부터 선택된다.

[0533] 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 화학요법제 또는 항증식제, 항바이러스제, 항생제, 항히스타민 제, 완화제, 전신성 광선 요법, 소랄렌 광화학요법, 레이저 요법, 호르몬 대체 요법, 항염증제, 면역조절제 또는 면역억제제, 신경영양 인자, 심혈관 질환 치료제, 당뇨병 치료제 및 면역결핍성 질환 치료제로부터 선택된 추가의 약제학적 제제를 추가로 포함한다.

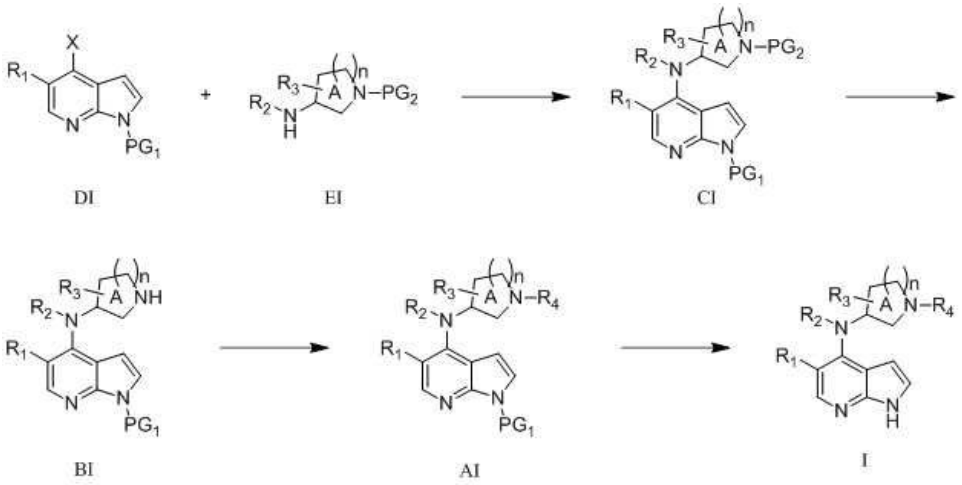
[0534] 일부 실시양태에서, 본원 실시양태의 하나 이상의 화합물은 JAK 매개성 질환의 치료에 사용되는 하나 이상의 다른 치료제들과 조합하여 사용될 수 있고, 그 독성 영향을 악화시키지 않으면서 다른 치료제 단독 사용에 대한 반응에 비하여 치료 반응을 개선시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원 실시양태의 화합물은 JAK 매개성 장애의 치료를 위해 하나 이상의 다른 ITK 억제제, 및/또는 JAK1 및/또는 JAK3 억제제 및/또는 JAK2 억제제 및/또는 TYK2 억제제와 조합하여 사용될 수 있다. 부가 또는 상승 효과는 이러한 조합의 바람직한 결과이다. 상기 추가의 제제들은 단일 또는 연속 제형으로 본 발명의 화합물과 조합될 수 있거나, 또는 상기 제제들은 별도의 제형으로서 동시에 또는 순차적으로 투여될 수도 있다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가의 제제들은 본원에 기술된 적어도 하나의 JAK1 및/또는 JAK3 억제제/길항제와 조합하여 환자에게 투여될 수 있으며, 이 경우 상기 추가의 제제들은 연속적이 아닌 간헐적으로 투여된다.

[0535] **화합물의 제조를 위한 일반적 합성 방법**

[0536] 본 발명의 화합물은 하기에 상세히 설명된 일반 합성 반응식 및 실험 절차에 예시된 방법들을 이용하여 제조될 수 있다. 일반 합성 반응식 및 실험 절차들은 예시할 목적으로 제시하는 것이지, 본 발명을 한정하려는 것이 아니다. 본 발명의 화합물의 제조에 사용되는 출발 물질은 시판되거나, 또는 당업계에 공지된 통상적 방법들을 사용해 제조될 수도 있다. 본 발명의 화합물의 제조를 위한 대표적인 절차를 하기 반응식 1-5로 개괄하였다. 유사체에 사용되는 추가의 반응식들은 실시예에 제시하였다. 하기에서 합성 제조에 대해 기재하지 않은 용매와 시약들은 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich) 또는 피셔 사이언티픽(Fisher Scientific)에서 구매할 수 있다. 특정 유사체들의 합성에 대한 추가의 반응식들도 실시예 부분에 제시하였다.

[0537] 반응식 1은 R_1, R_2, R_3 및 R_4가 상기 정의된 바와 같고, n이 0, 1 또는 2이며, X가 할로겐인 화학식 (I)의 화합물에 대한 일반적인 합성을 도시한 것이다. PG_1은 벤젠설포닐, 톨루엔설포닐, 메시틸렌설포닐, *t*-부틸카르바메이트 (Boc), 알릴, 벤질, 트리이소프로필실릴 (TIPS), 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 (SEM) 또는 *p*-메톡시벤질과 같은 인돌 보호기이다. PG_2는 *t*-부틸카르바메이트 (Boc), 벤질 카르바메이트 (Cbz), 벤질 (Bn), *p*-메톡시벤질 (PMB) 또는 *N*-아세틸 (Ac)과 같은 2차 아민 보호기이다. 화합물 CI는 DI를 EI와 커플링시켜 제조된다. 아민 보호기 PG_2를 제거하면 화합물 BI가 생성된다. BI를 화학식 HOR_4 또는 할로-R_4의 화합물과 커플링하면 화합물 AI가 생성된다. 최종적으로, 인돌 보호기 PG_1을 제거하여 화학식 (I)의 화합물을 수득한다. 다르게는, CI의 보호기를 모두 제거하고 중간체를 화학식 HOR_4의 화합물과 커플링하여 화합물 (I)을 수득할 수도 있다.

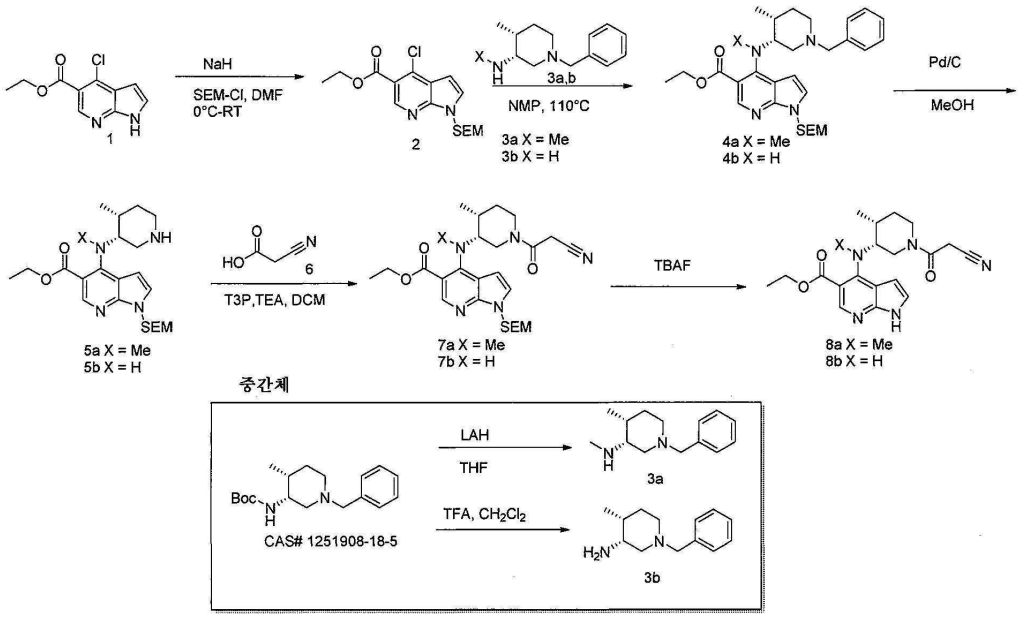
[0538] 반응식 1. 화학식 (I)의 피롤로피리딘 유사체의 일반적 합성.



[0539]

[0540] 반응식 2는 R_1이 $-CO_2R_5$ 기인 경우의 화학식 (I)의 화합물에 대한 일반적 합성을 예시한다. 시판중인 에틸 4-클로로-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 (CAS# 885500-55-0)는 DMF 또는 THF와 같은 용매 중에서 수소화나트륨과 같은 염기를 사용한 후 SMF-Cl을 첨가하여 표준 반응 조건 하에 SEM-Cl을 이용하여 보호될 수 있다. 디아민 3 (CAS# 1251908-18-5)의 합성은 이미 기술된 바 있으며 [시라카미(Shirakami) 등의 WO 2010119875호], THF와 같은 용매 중에서 수소화알루미늄리튬으로 Boc 보호기를 환원시켜 중간체 3a로 전환시킬 수 있다. 다르게는, 디아민 3 (CAS# 1251908-18-5)을 염화메틸렌 중의 TFA를 사용하여 탈보호시켜 3b를 수득할 수도 있다. 상기 2차 또는 1차 아민인 3a 또는 3b를 사용하여 NMP와 같은 용매 중에서 가열함으로써 친핵성 방향족 치환을 통해 2의 염화물을 대체할 수 있다. 상기 생성된 벤질 보호된 아민 4a 또는 4b는 메탄올과 같은 용매 중에서 탄소상 팔라듐으로 탈보호시킬 수 있다. 일단 탈보호가 되면, 아민 5a 또는 5b는 표준 아미드 커플링 절차 하에 다양한 카복실산과 커플링될 수 있는데; 트리프로필포스폰산 무수물과 디클로로메탄 중의 트리에틸아민을 사용하는 산 6과의 반응을 예로서 나타내었다. THF 중 테트라-부틸암모늄 플루오라이드를 사용하는 최종적 탈보호로 최종 화합물 8a인 에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트, 또는 8b인 에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트를 생성할 수 있다. 3a 및 3b 이외의 다른 아민들도 이용할 수 있다. 예를 들어, (*R*)-1-벤질피페리딘-3-아민이 사용될 수 있고, 피페리딘 상에 메틸기가 없는 이에 상응하는 유사체가 합성될 수 있다.

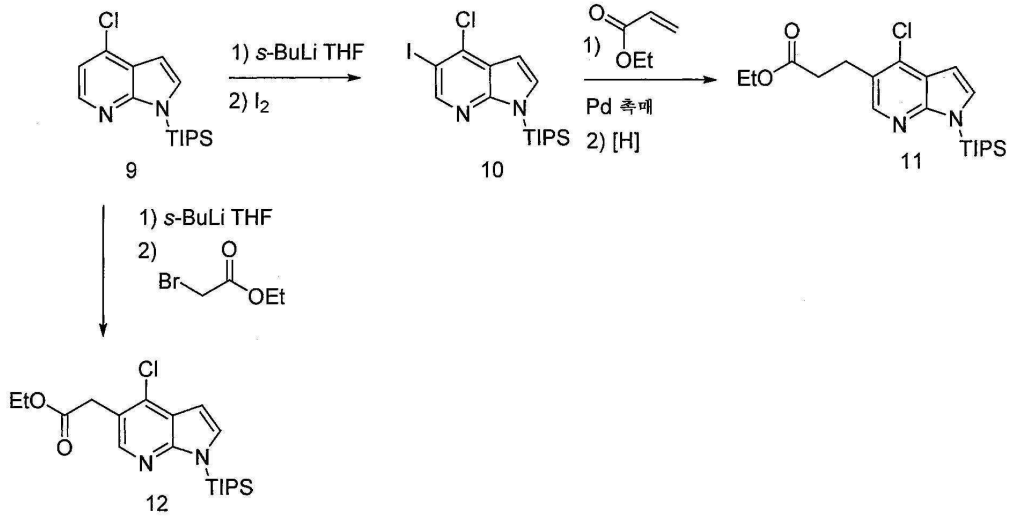
[0541] 반응식 2. 5-에스테르 피롤로피리딘의 합성.



[0542]

[0543] 에스테르의 카르보닐기와 피롤로피리딘 코어 사이에 링커를 갖는 유사체는 반응식 3에 기술된 방법으로 접근할 수 있다. 시판중인 4-클로로-1-[트리스(1-메틸에틸)실릴]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘 (9)은 s-BuLi를 사용하여 5번 위치에서 선택적으로 리튬처리될 수 있으며 (문헌 [Heinrich et al., J. Med. Chem. 2013]), I_2와 반응하여 4-클로로-5-요오드-1-트리이소프로필실라닐-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘 (10)을 생성할 수 있다. 다르게는, 상기 리튬처리된 중간체를 에틸 2-브로모아세테이트와 같은 친전자체와 직접 반응시켜 중간체 12를 생성할 수 있다. 알릴 브로마이드와 같은 다른 친전자체들도 후속 단계들에서 형성된 에스테르와 함께 공지된 방법에 의해 사용할 수 있다. 화합물 10을 팔라듐으로 촉매화된 교차결합에 의해 다양한 방식으로 변환시켜 관심대상의 유사체들을 수득할 수 있다. 에틸 아크릴레이트와의 반응 [헥(Heck) 반응] 후, 이중 결합을 환원시켜 중간체 11을 수득하는 과정을 본원에 예시한다. 중간체 11과 12는 (3*R*,4*R*)-1-벤질-*N*,4-디메틸피페리딘-3-아민 또는 (3*R*,4*R*)-1-벤질-4-메틸피페리딘-3-아민과 같은 보호된 디아민을 사용하여 반응식 2에 기재된 방법에 의해 JAK 억제제로 변환시킬 수 있다.

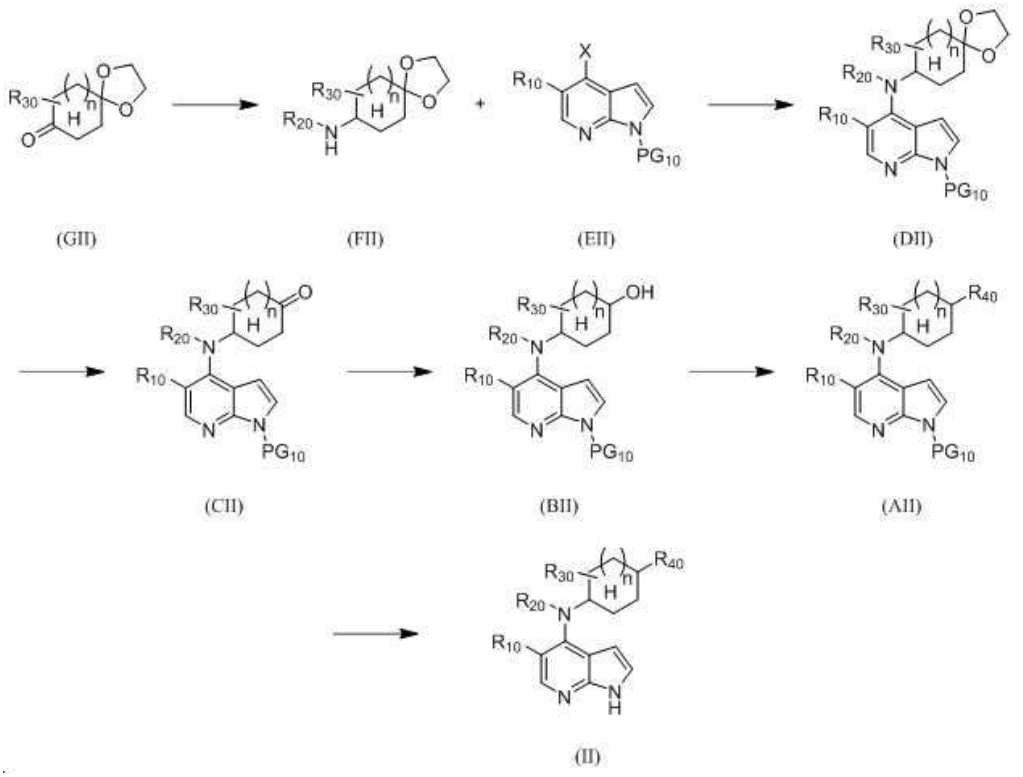
[0544] 반응식 3. 5-알킬-에스테르 피롤로피리딘의 제조.



[0545]

[0546] 반응식 4는 화학식 (II)의 화합물의 일반적 합성을 나타낸 것이다. R_{10}, R_{20}, R_{30} 및 R_{40}은 상기 정의된 바와 같고, n은 0 또는 1이며, X는 할로겐이다. PG_{10}은 벤젠설포닐, 톨루엔설포닐, 메시틸렌설포닐, *t*-부틸카르바메이트 (Boc), 알릴, 벤질, 트리이소프로필실릴 (TIPS), 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 (SEM) 또는 *p*-메톡시벤질과 같은 인돌 보호기이다. 화합물 FII는 화학식 NH_2R_{20}의 화합물을 사용한 GII의 환원성 아민화에 의해 제조된다. 화합물 DII는 FII와 화학식 EII의 화합물의 커플링에 의해 제조된다. 화합물 CII는 DII의 화합물로부터 케탈기를 제거함으로써 제조된다. 화합물 BII는 수소화붕소나트륨을 사용하여 화학식 CII의 화합물로부터 케톤을 환원시킴으로써 제조된다. 화합물 AII는 표준 아실화 또는 알킬화 조건 하에 화학식 BII의 화합물과 화학식 HOR_{40}의 화합물의 커플링에 의해 제조된다. 최종적으로, 인돌 보호기 PG_{10}을 제거하여 화학식 (II)의 화합물을 수득한다. 경우에 따라서는, BII를 탈보호시켜 R_{40}이 OH인 II를 제공한다.

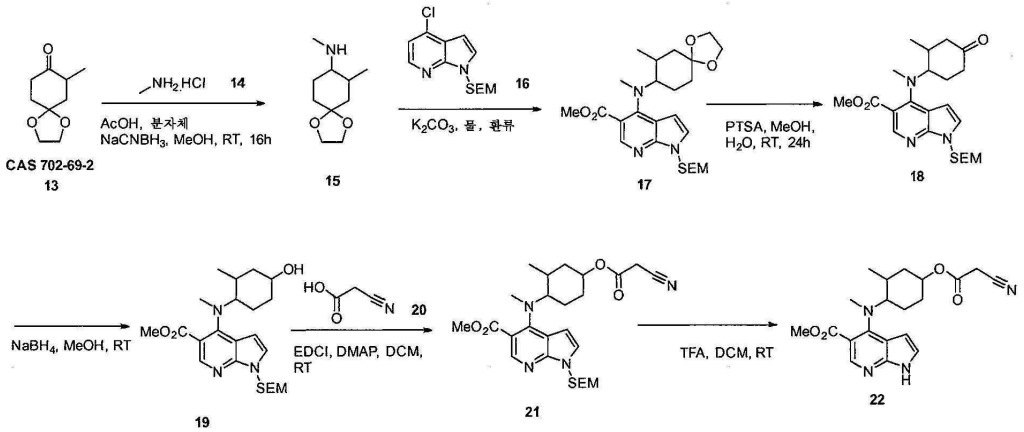
[0547] 반응식 4. 화학식 (II)의 일반적 합성.



[0548]

[0549] 화학식 (II)의 화합물은 메틸 4-((4-(2-시아노아세톡시)-2-메틸사이클로헥실)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 합성을 예시하는 반응식 5에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다. 시판중인 7-메틸-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-온 (13)은 시아노보로하이드라이드 나트륨을 사용한 환원성 아민화에 의해 *N*,7-디메틸-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-아민 (15)으로 전환될 수 있다. 물 또는 NMP 중의 열 조건 하에서 15에 대하여 16과 같은 방향족 클로라이드의 친핵성 방향족 치환으로 케탈 보호된 중간체 17을 수득한다. 탈보호 후 환원으로 알코올 19를 제조할 수 있다. 에스테르 형성 및 탈보호로 최종 유사체 22를 제조하였다.

[0550] 반응식 5. 5-에스테르 피롤로피리딘의 합성.

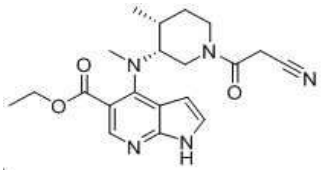


[0551]

[0552] 본 발명을 바람직한 실시예와 다양한 대안적인 실시예를 참조하여 구체적으로 나타내어 설명하였지만, 관련 업계의 통상의 기술자라면 누구나 본 발명의 개념과 범위를 벗어나지 않으면서 그 형태 및 세부사항에 대하여 다양한 변화를 가할 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 본 출원에 언급한 모든 간행된 특허 및 공보들은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

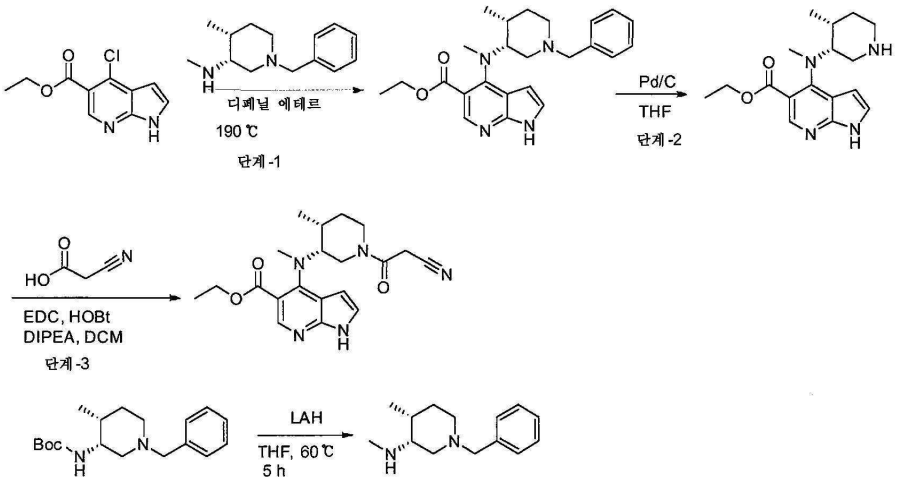
[0553] 실시예 섹션에 상세하게 기재한 특정 화합물들에 대한 예시적인 합성 방법들을 하기에 추가로 예시한다:

[0554] 실시예 1의 합성: 에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조



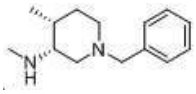
[0555]

[0556] 반응식 6. 에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조



[0557]

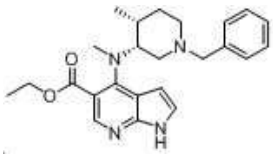
[0558] (3*R*,4*R*)-1-벤질-*N*,4-디메틸피페리딘-3-아민의 제조



[0559]

[0560] 테트라하이드로퓨란 (20 mL) 중의 *tert*-부틸 ((3*R*,4*R*)-1-벤질-4-메틸피페리딘-3-일)카르바메이트 (1 g, 3.28 mmol)의 용액에 수소화알루미늄리튬 (4.9 mL, 4.9 mmol, THF 중 1M)을 첨가하고, 상기 혼합물을 60℃로 5시간 동안 가열하였다. 상온으로 냉각시킨 후, 상기 반응 혼합물을 물로 퀜칭(quench)하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 유기층을 물, 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 상기 용액을 여과시킨 후 진공 하에 농축시켜 (3*R*,4*R*)-1-벤질-*N*,4-디메틸피페리딘-3-아민 (0.6 g, 미정제)을 수득하였다: MS (ES) *m/z* 219 (M+H).

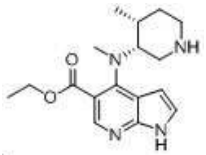
[0561] 단계 1: 에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-벤질-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조



[0562]

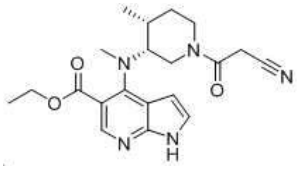
[0563] 디페닐 에테르 (0.1 mL) 중의 에틸 4-클로로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 (0.17 g, 0.75 mmol)의 용액에 (3*R*,4*R*)-1-벤질-*N*,4-디메틸피페리딘-3-아민 (0.18 g, 0.83 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물에 190℃로 0.5시간 동안 마이크로파를 조사하였다. 상온으로 냉각시킨 후, 상기 반응 혼합물을 물로 퀜칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 유기층을 물, 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 상기 용액을 여과시킨 후 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 섬광 크로마토그래피 (50% 에틸 아세테이트/헥산)를 사용해 정제하여 에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-벤질-4-메틸피페리딘-3-일) (메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트를 걸쭉한 액체로서 수득하였다 (0.035 g, 12% 수율): MS (ES) *m/z* 407.2 (M+H).

[0564] 단계 2: 에틸 4-(메틸((3*R*,4*R*)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조

[0565] 

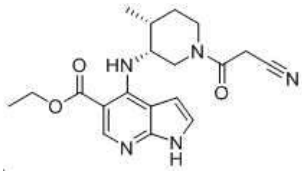
[0566] 테트라하이드로퓨란 (1 mL) 중의 에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-벤질-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 (0.09 g, 0.2 mmol)의 용액에 탄소상 팔라듐 (0.25 g, 50% 습윤 w/w)을 첨가하고, 상기 혼합물을 수소 대기 하의 실온에서 30시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 50% 메탄올/에틸 아세테이트로 분배하고 셀라이트를 통해 여과하였다. 상기 여과액을 진공 하에 농축시켜 4-(메틸((3*R*,4*R*)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 (미정제 0.07 g, 100% 수율)를 수득하였다: MS (ES) *m/z* 317.2 (M+H).

[0567] 단계 3: 에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*] 피리딘-5-카복실레이트의 제조

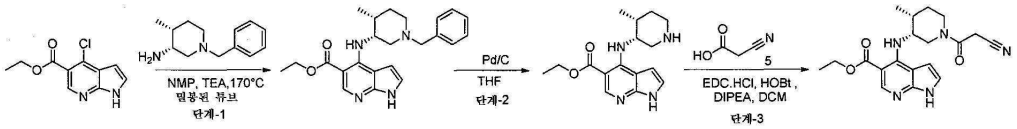
[0568] 

[0569] 디클로로메탄 (2 mL) 중의 에틸 4-(메틸((3*R*,4*R*)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 (0.07 g, 0.22 mmol)의 용액에 *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N* -에틸카보디이미드 HCl (0.068 g, 0.4 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 (0.05 g, 0.44 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.05 g, 0.4 mmol) 및 시아노아세트산 (0.028 g, 0.33 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 상온에서 12시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물로 퀜칭하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 상기 유기층을 물, 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 상기 용액을 여과시킨 후 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 섬광 크로마토그래피 (6% 메탄올/디클로로메탄)를 사용해 정제하여 에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트를 수득하였다 (0.013 g, 5% 수율): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 90℃) δ 11.58 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.54 (br s, 1H) 4.28-4.29 (m, 2H) 3.81-3.94 (m, 4H), 3.37-3.49 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.30-1.33 (t, *J* = 12 Hz, 3H), 0.94-0.96 (m, 3H); MS (ES) *m/z* 384.2 (M+H).

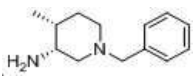
[0570] 실시예 3의 합성: 에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조

[0571] 

[0572] 반응식 7. 에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조

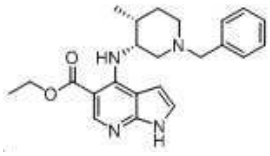
[0573] 

[0574] (3*R*,4*R*)-1-벤질-4-메틸피페리딘-3-아민의 제조

[0575] 

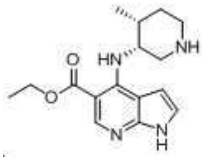
[0576] 디옥산 (10 mL, 4M) 중 HCl 중의 *tert*-부틸 (3*R*,4*R*)-1-벤질-4-메틸피페리딘-3-일)카르바메이트 (2 g, 6.57 mmol)의 용액을 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 진공 하에 농축시킨 후, 트리에틸아민 (7 mL)으로 중화시켰다. 상기 잔류물을 물로 퀜칭하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 상기 유기층을 물, 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 상기 용액을 여과시킨 후 진공 하에 농축시켜 (3*R*, 4*R*)-1-벤질-4-메틸피페리딘-3-아민을 수득하였다 (1.3 g, 미정제): MS (ES) *m/z* 205.1 (M+H).

[0577] 단계 1: 에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-벤질-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조

[0578] 

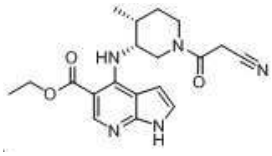
[0579] 밀봉된 튜브 중에서 *N*-메틸-2-피롤리돈 (100 mL) 중의 에틸 4-클로로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 (9 g, 40.17 mmol)의 용액에 (3*R*,4*R*)-1-벤질-4-메틸피페리딘-3-아민 (9.8 g, 48.2 mmol) 및 트리에틸아민 (4.5 mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 170℃로 16시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 상기 반응 혼합물을 물로 퀜칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 유기층을 물, 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 상기 용액을 여과시킨 후 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 섬광 크로마토그래피 (50% 에틸 아세테이트/헥산)을 사용해 정제하여 에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-벤질-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트를 반고체로서 수득하였다 (10 g, 64% 수율): MS (ES) *m/z* 393.4 (M+H).

[0580] 단계 2: 에틸 4-(((3R, 4R)-4-메틸피페리딘-3-일) 아미노)-1*H*-피롤로[2, 3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조

[0581] 

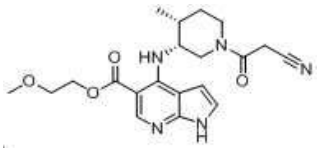
[0582] 테트라하이드로퓨란 (120 mL) 중의 에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-벤질-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 (10 g, 25.5 mmol)의 용액에 탄소상 팔라듐 (30 g, 50% 습윤 w/w)을 첨가하고, 상기 혼합물을 파르 진탕기(Parr-shaker) (70 psi)를 사용하여 수소 대기 하의 상온에서 30시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 50% 메탄올/에틸 아세테이트로 분배하고 셀라이트를 통해 여과하였다. 상기 여과액을 농축시켜 에틸 4-(((3*R*,4*R*)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트를 수득하였다 (4.7 g, 95% 수율): MS (ES) *m/z* 303.1 (M+H).

[0583] 단계 3: 에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조

[0584] 

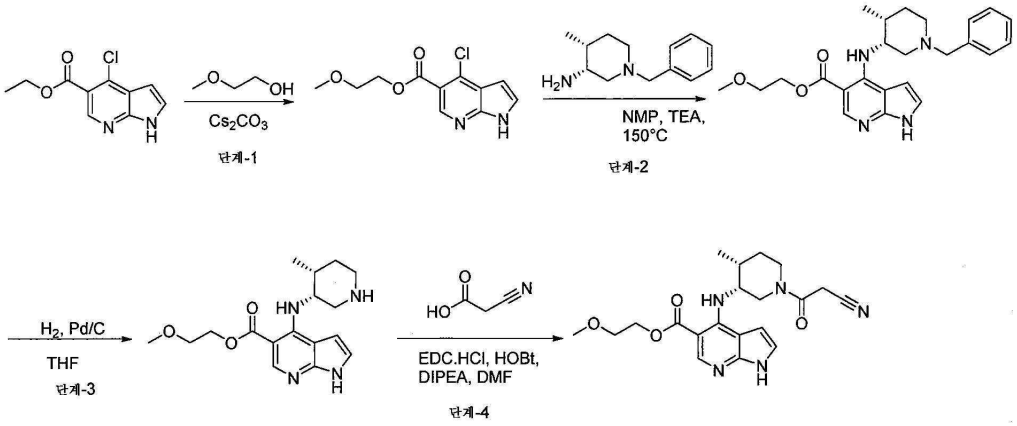
[0585] 디클로로메탄 (50 mL) 중의 에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 (4.7 g, 15.8 mmol)의 용액에 *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N* -에틸카보디이미드 HCl (4.9 g, 31.6 mmol), 1-하이드록실벤조트리아졸 (4.2 g, 31.7 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민 (12.2 mL, 31.6 mmol) 및 시아노아세트산 (2.7 g, 31.7 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물로 퀜칭하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 상기 유기층을 물, 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 상기 용액을 여과시킨 후 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 섬광 크래마토그래피 (6% 메탄올 /디클로로메탄)를 사용해 정제하여 에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트를 수득하였다 (3.8 g, 66% 수율): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 90℃) δ 11.49 (s, 1H), 8.79-8.81 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.16 (s, 1H) 6.64 (s, 1H) 4.27-4.36 (m, 4H), 3.91 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.14 (br s, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.30-1.33 (t, *J* = 8.75 Hz, 3H), 0.95 (b s, 3H); MS (ES) *m/z* 370.3 (M+H).

[0586] 실시예 21의 합성: 2-메톡시에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조



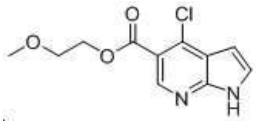
[0587]

[0588] 반응식 8. 2-메톡시에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조



[0589]

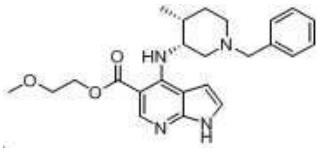
[0590] 단계 1: 2-메톡시에틸 4-클로로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조



[0591]

[0592] 메톡시에탄올 (40 mL) 중의 에틸 4-클로로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 (4.0 g, 17.80 mmol)의 용액에 탄산세슘 (29.0 g, 89.0 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물로 퀜칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 유기층을 물, 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 상기 용액을 여과시킨 후 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 섬광 크로마토그래피 (40% 에틸 아세테이트/헥산)를 사용해 정제하여 2-메톡시에틸 4-클로로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트를 백색 고체로서 수득하였다 (2.6 g, 57% 수율): MS (ES) *m/z* 255 (M+H).

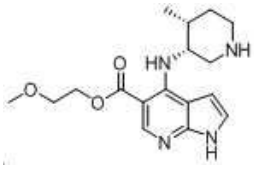
[0593] 단계 2: 2-메톡시에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-벤질-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조



[0594]

[0595] 밀봉된 튜브 중에서 *N*-메틸-2-피롤리돈 (10 mL) 중의 2-메톡시에틸 4-클로로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 (0.6 g, 2.35 mmol), (3*R*,4*R*)-1-벤질-4-메틸피페리딘-3-아민 (0.48 g, 2.35 mmol) 및 트리에틸아민 (0.1 mL)의 용액을 140℃로 12시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고, 물로 퀜칭한 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 유기층을 물과 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 상기 용액을 여과시킨 후 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 섬광 크로마토그래피 (45% 에틸 아세테이트/헥산)를 사용해 정제하여 2-메톡시에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-벤질-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트를 황백색 고체로서 수득하였다 (0.35 g, 35% 수율): MS (ES) *m/z* 423 (M+H).

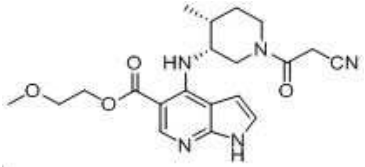
[0596] 단계 3: 2-메톡시에틸 4-(((3R,4R)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조



[0597]

[0598] 테트라하이드로퓨란 (10 mL) 중의 2-메톡시에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-벤질-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 (0.35 g, 0.82 mmol)의 용액에 탄소상 팔라듐 (0.3 g, 50% 습윤 w/w)을 첨가하고, 상기 혼합물을 수소 대기 하의 상온에서 48시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시켰다. 상기 여과액을 진공 하에 농축시켜 2-메톡시에틸4-(((3*R*,4*R*)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트를 수득하였다 (미정제 0.16 g 58% 수율): MS (ES) *m/z* 333 (M+H).

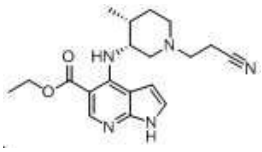
[0599] 단계 4: 2-메톡시에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조



[0600]

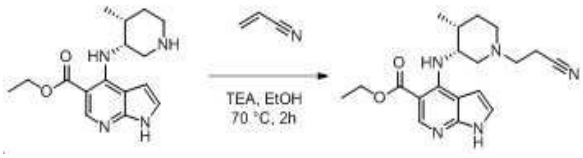
[0601] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (10 mL) 중의 2-메톡시에틸 4-(((3*R*,4*R*)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 (0.16 g, 0.48 mmol)의 용액에 1-에틸-3-(3-디메틸아미노 프로필)카보디이미드·HCl (0.14 g, 0.96 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 (0.13 g, 0.96 mmol), *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 (0.25 mL, 1.44 mmol) 및 시아노아세트산 (0.08 g, 0.96 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 상온에서 24시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물로 분배하여 상기 유기층을 분리하였다. 상기 유기층을 물, 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 상기 용액을 여과시킨 후 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 섬광 크로마토그래피 (5% 메탄올/디클로로메탄)를 사용해 정제하여 2-메톡시에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트를 수득하였다 (0.03 g, 16% 수율): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 80℃) δ 11.52 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.16 (s, 1H) 6.65 (s, 1H) 4.34-4.36 (m, 3H), 4.24 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.65-3.67 (m, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.56-1.65 (m, 3H), 0.95 (br s, 3H); MS (ES) *m/z* 400 (M+H).

[0602] 실시예 24의 합성: 에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노에틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조



[0603]

[0604] 반응식 9. 에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노에틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조

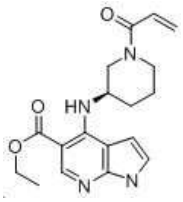


[0605]

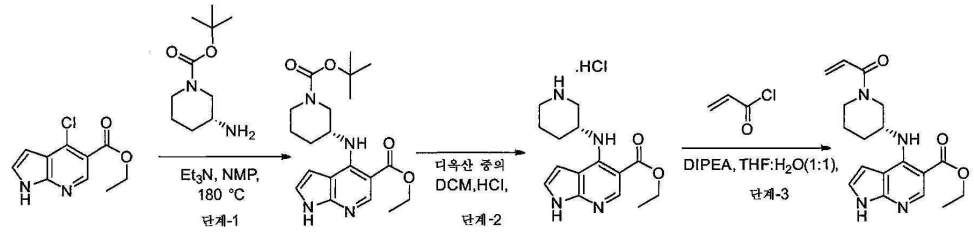
[0606] 에탄올 (10 mL) 중의 에틸 4-(((3*R*,4*R*)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 (0.1 g, 0.311 mmol), 아크릴로니트릴 (0.035 g, 0.66 mmol) 및 트리에틸아민 (0.13 mL, 0.99 mmol)의 용액을 70℃로 2시간 동안 가열하였다. 상온으로 냉각시키고, 상기 반응 혼합물을 진공 하에 농축시킨 후, 미정제 물질을 섬광 크로마토그래피 (50% 에틸 아세테이트/헥산)를 사용해 정제하여 에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노에틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트를 수득하였다 (0.07 g, 63% 수율): ^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.61 (br s, 1H), 9.08 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.37 (br s, 1H) , 4.24-4.25 (m, 2H), 2.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.43-2.60 (m, 4H), 2.02 (br s,1H), 1.87 (br s, 1H), 1.70-1.55 (br s, 2H), 1.22-1.31 (m, 4H), 0.85 (d, *J* = 6.0 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z* 356.2 (M+H).

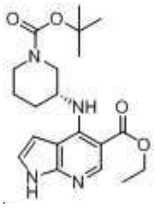
[0607] 실시예 34의 합성: 에틸 (*R*)-4-((1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조

[0608] 

[0609] 반응식 10. 에틸 (*R*)-4-((1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조

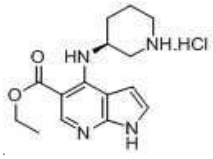
[0610] 

[0611] 단계-1: 에틸 (*R*)-4-((1-(*tert*-부톡시카보닐)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*] 피리딘-5-카복실레이트의 제조

[0612] 

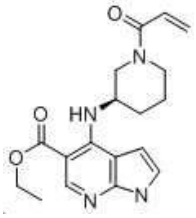
[0613] *N*-메틸-2-피롤리돈 (10 mL) 중의 에틸 4-클로로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 (0.5 g, 2.23 mmol), *tert*-부틸 (*R*)-3-아미노피페리딘-1-카복실레이트 (0.53 g, 2.67 mmol) 및 트리에틸아민 (0.3 mL)의 용액에 180 ℃로 2시간 동안 마이크로파를 조사하였다. 상온으로 냉각시킨 후, 상기 반응 혼합물을 물로 퀜칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 상기 용액을 진공 하에 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 섬광 크래마토그래피 (50% 에틸 아세테이트/헥산)를 사용해 정제하여 에틸 (*R*)-4-((1-(*tert*-부톡시카보닐)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트를 황백색 고체로서 수득하였다 (0.6 g, 35% 수율): MS (ES) *m/z*: 389.2 (M+H).

[0614] 단계 2: 에틸 (*R*)-4-(피페리딘-3-일아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 하이드로클로라이드 염의 제조

[0615] 

[0616] 디클로로메탄 (15 mL) 중의 에틸 (*R*)-4-((1-(*tert*-부톡시카보닐)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 (0.6 g, 1.17 mmol)의 용액에 0℃의 디옥산 (2.0 mL, 4M) 중의 HCl을 첨가하고, 상기 혼합물을 상온에서 6시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 진공 하에 농축시켜 에틸 (*R*)-4-(피페리딘-3-일아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 HCl을 황백색 고체로서 수득하였다 (0.3 g, 미정제): MS (ES) *m/z*: 289.2 (M+H).

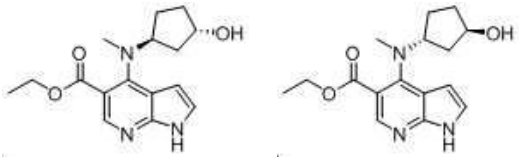
[0617] 단계 3: 에틸 (*R*)-4-((1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조



[0618]

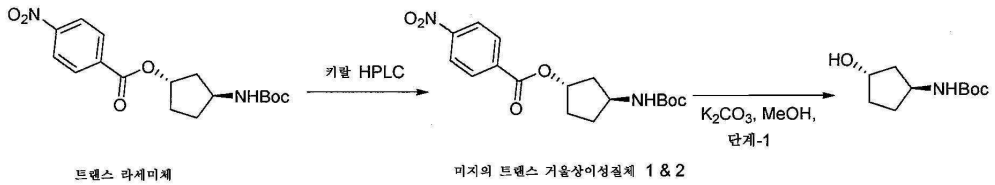
[0619] 테트라하이드로퓨란:물 (1:1, 2 mL : 2 mL) 중의 에틸 (*R*)-4-(피페리딘-3-일아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 HCl 염 (0.13 g, 0.45 mmol)의 용액에 0℃에서 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.2 mL, 0.92 mmol)을 첨가한 후, 아크릴로일 클로라이드 (0.01 mL, 0.092 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액으로 퀜칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 유기층을 물, 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 상기 용액을 여과시킨 후 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 섬광 크래마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)를 사용해 정제하여 에틸 (*R*)-4-((1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트를 황백색 고체로서 수득하였다 (0.035 g, 22% 수율): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.68 (br s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.75-6.82 (m, 1H), 6.50- 6.59 (m, 1H), 6.01-6.21 (m, 1H), 5.32 - 5.66 (m, 1H), 4.24 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 4.11 (m, 1 H), 3.72-3.84 (m, 1H) 3.57 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.31 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.22 - 1.25 (m, 1H), 0.82-1.09 (m, 1H); MS (ES) *m/z*: 343.2 (M+H).

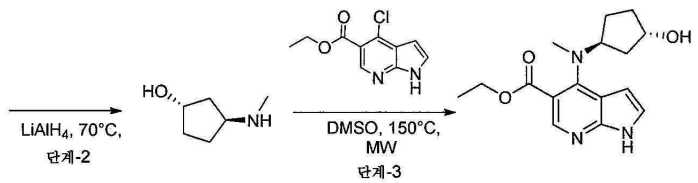
[0620] 실시예 68A 및 68B의 합성: (트랜스)-에틸 4-((3-하이드록시사이클로펜틸)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 68A 및 68B의 거울상이성질체의 제조



[0621]

[0622] 반응식 11. (트랜스)-에틸 4-((3-하이드록시사이클로펜틸)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 거울상이성질체의 제조





[0623]

[0624] (*트랜스*)-(*라세미*)-3-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)사이클로펜틸 4-니트로벤조에이트의 키랄 분리

[0625] (*트랜스*)-(*라세미*)-3-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)사이클로펜틸 4-니트로벤조에이트의 거울상이성질체를 키랄 크로마토그래피로 분리하였다.

[0626] 분석 조건:

[0627] 컬럼: CHIRALPAK IA (250 mm×4.6mm×5mm)

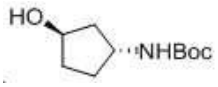
[0628] 이동상: n헥산:에탄올 + 0.1% DEA (50:50)

[0629] 유속: 1.0 mL/분

[0630] 거울상이성질체 1: 체류 시간 4.161분.

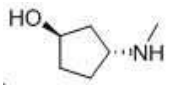
[0631] 거울상이성질체 2: 체류 시간 5.296분.

[0632] 단계 1: (*트랜스*)-*tert*-부틸-(3-하이드록시사이클로펜틸)카르바메이트의 제조

[0633] 

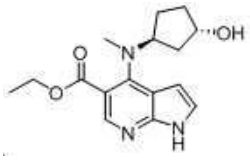
[0634] 메탄올 (30 mL) 중의 (*트랜스*)-3-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)사이클로펜틸 4-니트로벤조에이트 (1.2 g, 3.42 mmol)의 한 거울상이성질체의 용액에 탄산칼륨 (0.71 g, 5.14 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 상온에서 6시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 진공 하에 농축시킨 후, 잔류물을 물에 용해시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 유기층을 물, 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 상기 용액을 여과시킨 후 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 섬광 크로마토그래피 (30% 에틸 아세테이트/헥산)를 사용해 정제하여 *tert*-부틸 -(3-하이드록시사이클로펜틸) 카르바메이트를 황백색 고체로서 수득하였다 (0.42 g, 60.95% 수율): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.72 (br s, 1H), 4.37 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.09-4.10 (m, 1H), 3.89-3.91 (m, 1H), 1.75-1.91 (m, 2H), 1.66-1.70 (m, 1H), 1.44-1.51 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.19-1.31(m, 2H).

[0635] 단계 2: (*트랜스*)-3-(메틸아미노)사이클로펜탄-1-올의 제조

[0636] 

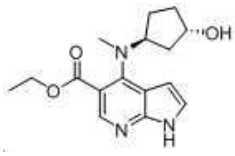
[0637] 테트라하이드로퓨란 (5 mL) 중의 (*트랜스*)-*tert*-부틸 -(3-하이드록시사이클로펜틸)카르바메이트 (0.15 g, 0.74 mmol)의 한 거울상이성질체의 용액에 수소화알루미늄리튬 [2.23 mL, 2.23 mmol, (테트라하이드로퓨란 중 1.0M 용액)]을 0℃에서 적가하고, 상기 혼합물을 70℃로 4시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 상기 반응 혼합물을 수산화나트륨 수용액 및 에틸 아세테이트로 퀜칭하고, 상기 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하였다. 상기 유기층을 분리하고, 물로 세척한 후, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 상기 여과액을 진공 하에 농축시켜 3-(메틸아미노)사이클로펜탄-1-올을 황색 오일로서 수득하였다 (0.1 g , 80% 수율): MS (ES) *m/z* 116 (M+H).

[0638] 단계 3: (*트랜스*)-에틸 4-((3-하이드록시사이클로펜틸)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로 [2,3-*b*] 피리딘-5-카복실레이트의 제조

[0639] 

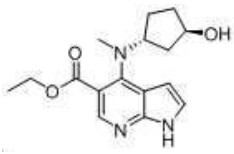
[0640] 디메틸 설폭사이드 (3 mL) 중의 에틸 4-클로로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 (0.15 g, 0.66 mmol), 및 3-(메틸아미노)사이클로펜탄-1-올 (0.092 g, 0.8 mmol)의 한 거울상이성질체의 용액을 마이크로파 조사 하에 2시간 동안 가열하였다. 상온으로 냉각시킨 후, 상기 반응 혼합물을 물로 퀜칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 유기층을 물, 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 상기 용액을 여과시킨 후 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 섬광 크로마토그래피 (9% 메탄올/디클로로메탄)로 정제하여 에틸 4-((3-하이드록시사이클로펜틸)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트를 갈색 고체로서 수득하였다 (0.015 g, 7.42% 수율).

[0641] 실시예 68A: (*트랜스*)-에틸 4-((-3-하이드록시사이클로펜틸)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로 [2, 3-*b*] 피리딘-5-카복실레이트, 거울상이성질체 1

[0642] 

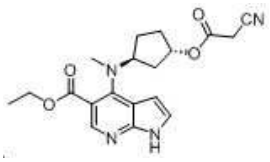
[0643] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.59 (s, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 6.57-6.58 (m, 1H), 4.66-4.80 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.06-4.27 (m, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.78-1.96 (m, 3H), 1.60-1.76 (m, 2H), 1.48-1.50 (m, 1H), 1.30 (t, *J* = 8.8Hz, 3H); MS (ES) *m/z* 304 (M+H).

[0644] 실시예 68B: (*트랜스*)-에틸 4-((-3-하이드록시사이클로펜틸)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2, 3-*b*]피리딘-5-카복실레이트, 거울상이성질체 2

[0645] 

[0646] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.59 (br s, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 6.57-6.58 (m, 1H), 4.66-4.74 (m, 1H), 4.54-4.55 (m, 1H), 4.20-4.27 (m, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.80-1.94 (m, 3H), 1.71-1.78 (m, 2H), 1.48-1.51 (m, 1H), 1.31 (t, *J* = 8.8 Hz, 3H).

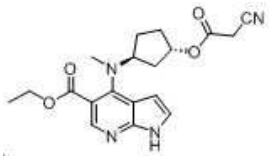
[0647] 실시예 69의 합성: 트랜스 거울상이성질체-2, (*트랜스*)-에틸 4-((3-(2-시아노아세톡시)사이클로펜틸)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 분리

[0648] 

[0649] 트랜스 거울상이성질체-2

[0650] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.64 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 6.55-6.56 (m, 1H), 5.21-5.22 (m, 1H), 4.57-4.61 (m, 1H), 4.26 (q, *J* = 6.8 Hz 2H), 3.94 (s, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.11-2.20 (m, 2H), 1.92-2.0 (m, 3H),1.83-1.86 (m, 1H), 1.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). 체류 시간: 21.666분.

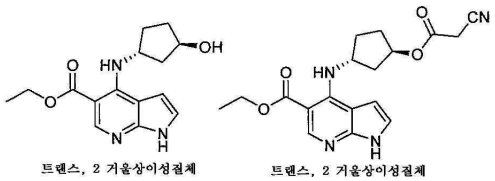
[0651] 실시예 70의 합성: 트랜스 거울상이성질체-1, (*트랜스*)-에틸 4-((3-(2-시아노아세톡시)사이클로펜틸)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 분리

[0652] 

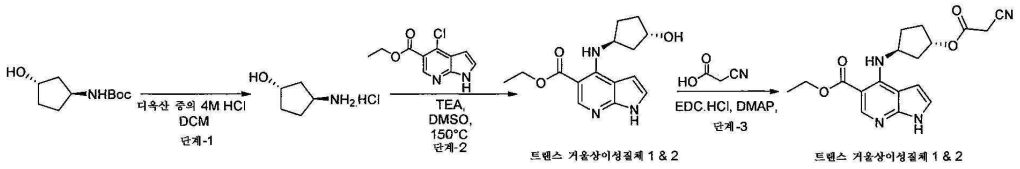
[0653] 트랜스 거울상이성질체-1

[0654] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.64 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 6.55-6.56 (m, 1H), 5.21-5.22 (m, 1H), 4.57-4.61(m, 1H), 4.25 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.10-2.11 (m, 2H), 1.85-1.96 (m, 3H), 1.68-1.70 (m, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); 체류 시간: 19.434분.

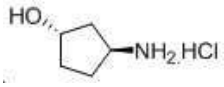
[0655] 실시예 72-75의 합성: (*트랜스*)-에틸 4-((3-하이드록시사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 거울상이성질체: 72 및 75; 및 (*트랜스*)-에틸 4-((3-(2-시아노아세톡시)사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트: 73 및 74의 제조

[0656] 

[0657] 반응식 13. (*트랜스*)-에틸 4-((3-하이드록시사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 및 (*트랜스*)-에틸 4-((3-(2-시아노아세톡시)사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 거울상이성질체의 제조

[0658] 

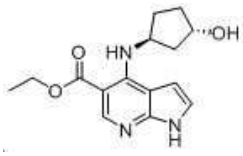
[0659] 단계-1: (*트랜스*)-(라세미)-3-아미노사이클로펜탄-1-올 하이드로클로라이드 염의 제조

[0660] 

[0661] 트랜스, 라세미체

[0662] 0℃의 디클로로메탄 (5 mL) 중의 (*트랜스*)-(*라세미*)-*tert*-부틸-(3-하이드록시사이클로펜틸)카르바메이트 (0.27 g, 1.34 mmol)의 용액에 디옥산 (4M, 5 mL) 중의 HCl을 첨가하고, 상기 용액을 상온으로 가온시킨 후 5시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 진공 하에 농축시킨 후, 잔류물을 디에틸 에테르로 세척하여 3-아미노사이클로펜탄-1-올 하이드로클로라이드 염을 황색 오일로서 수득하였다 (0.18 g, 96% 수율): MS (ES) *m/z* 102 (M+H).

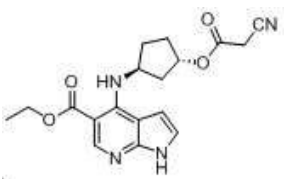
[0663] 단계-2: (*트랜스*)-에틸 4-((3-하이드록시사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2, 3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조

[0664] 

[0665] 트랜스, 라세미체

[0666] 디메틸 설폭사이드 (3 mL) 중의 (*트랜스*)-(*라세미*)-에틸 4-클로로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 (0.05 g, 0.22 mmol), 3-아미노 사이클로펜탄-1-올 HCl (0.036 g, 0.26 mmol) 및 트리에틸아민(0.15 mL, 1.11 mmol)의 용액을 150℃에서 마이크로파 조사 하에 1시간 동안 가열하였다. 상온으로 냉각시킨 후, 상기 반응 혼합물을 물로 퀜칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 유기층을 물, 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 상기 용액을 여과시킨 후 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 섬광 크로마토그래피 (9% 메탄올/ 디클로로메탄)를 사용해 정제하여 에틸 4-((3-하이드록시사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트를 황백색 고체로서 수득하였다 (0.01 g, 17% 수율): MS (ES) *m/z* 290 (M+H).

[0667] 단계 3: (*트랜스*)-(*라세미*)-에틸 4-((3-(2-시아노아세톡시)사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조

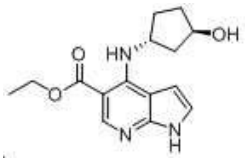
[0668] 

[0669] 트랜스, 라세미체

[0670] 디클로로메탄 (10 mL) 중의 (*트랜스*)-(*라세미*)-에틸 4-((3-하이드록시사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피

리딘-5-카복실레이트 (0.14 g, 0.48 mmol)의 용액에 2-시아노아세트산 (0.062 g, 0.72 mmol), 4-디메틸아미노피리딘 (0.06 g, 0.48 mmol) 및 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 HCl (0.14 g, 0.72 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물로 퀜칭하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 상기 유기층을 물, 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 상기 용액을 여과시킨 후 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 섬광 크로마토그래피 (5% 메탄올/디클로로메탄)를 사용해 정제하여 에틸 4-((3-(2-시아노아세톡시)사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트를 황백색 고체로서 수득하였다 (0.035 g, 20% 수율): MS (ES) *m/z* 357 (M+H).

[0671] 실시예 72의 합성: 트랜스 거울상이성질체-2, (*트랜스*)-에틸 4-((3-하이드록시사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 분리

[0672] 

[0673] 트랜스 거울상이성질체-2

[0674] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.66 (br s, 1H), 8.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.17-7.18 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.61-4.63 (m, 2H), 4.21-4.26 (m, 3H), 1.98-2.37 (m, 3H), 1.68-1.69 (m, 1H), 1.53 (m, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). 체류 시간: 7.625분.

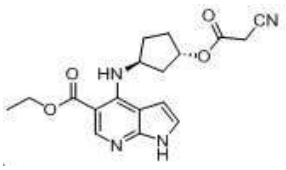
[0675] 분석 조건:

[0676] 컬럼: CHIRALPAK IA (250 mm×4.6mm×5mm)

[0677] 이동상 메탄올 + 0.1% DEA (50:50)

[0678] 유속: 0.5 mL/분

[0679] 실시예 73의 합성: 트랜스 거울상이성질체-1, (*트랜스*)-에틸 4-((3-(2-시아노아세톡시)사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로 [2, 3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 분리

[0680] 

[0681] 트랜스 거울상이성질체-1

[0682] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.30 (br, 1H), 4.63-4.66 (m, 1H), 4.25 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.05-2.31 (m, 3H), 1.93-2.0 (m, 1H), 1.79-1.81 (m, 1H), 1.60-1.67 (m, 1H), 1.30 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). 체류 시간: 9.484분.

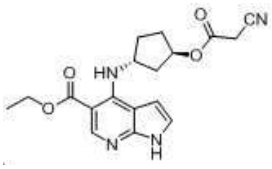
[0683] 분석 조건:

[0684] 컬럼: CHIRALPAK IA (250 mm×4.6mm×5mm)

[0685] 이동상 메탄올 + 0.1% DEA (50:50)

[0686] 유속: 0.5 mL/분

[0687] 실시예 74의 합성: 트랜스 거울상이성질체-2, (*트랜스*)-에틸 4-((3-(2-시아노아세톡시)사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2, 3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 분리

[0688] 

[0689] 트랜스, 거울상이성질체-2

[0690] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.70 (br s, 1H), 8.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.25 (br s, 1H), 4.63-4.67 (m, 1H), 4.24 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.14-2.31 (m, 3H), 1.93-2.00 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.63-1.65 (m, 1H),1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). 체류 시간 4.846분.

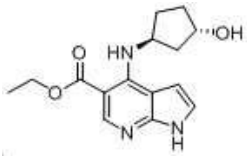
[0691] 분석 조건:

[0692] 컬럼: CHIRALPAK IA (250 mm×4.6mm×5mm)

[0693] 이동상 메탄올 + 0.1% DEA (50:50)

[0694] 유속: 0.5 mL/분

[0695] 실시예 75의 합성: 트랜스 거울상이성질체-1, (*트랜스*)-에틸 4-((3-하이드록시사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 분리

[0696] 

[0697] 트랜스 거울상이성질체-1

[0698] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.65 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 7.6 Hz 1H), 8.51 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.59-4.66 (m, 2H), 4.21-4.26 (m, 3H), 2.23-2.31 (m, 1H), 2.05-2.10 (m, 1H), 1.93-2.04 (m, 1H), 1.64-1.69 (m, 1H), 1.46-1.58 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). 체류 시간: 7.540분.

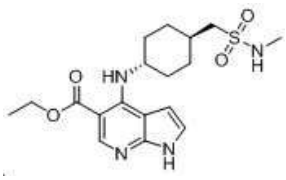
[0699] 분석 조건:

[0700] 컬럼: CHIRALPAK IA (250 mm×4.6mm×5mm)

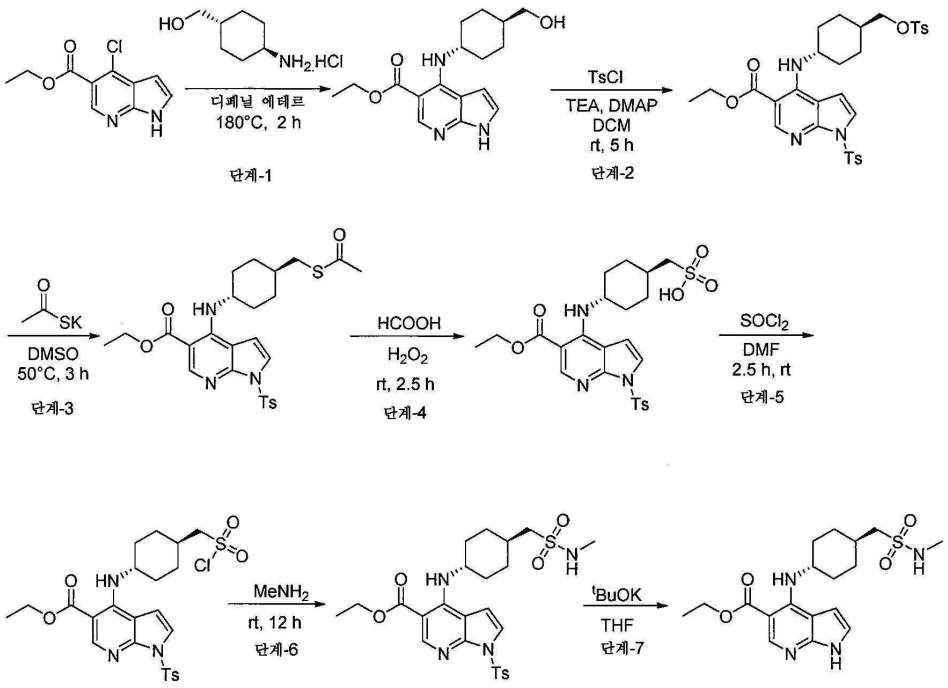
[0701] 이동상 메탄올 + 0.1% DEA (50:50)

[0702] 유속: 0.5 mL/분

[0703] 실시예 92의 합성: 에틸 4-(((1*r*,4*r*)-4-((*N*-메틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조

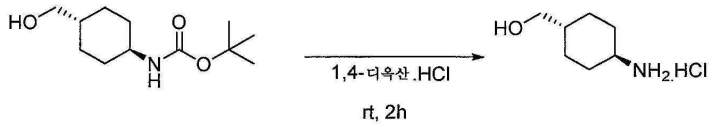
[0704] 

[0705] 반응식 14. 에틸 4-(((1*r*,4*r*)-4-((*N*-메틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조



[0706]

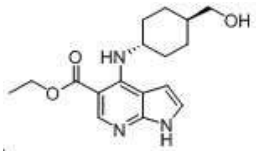
[0707] ((1*r*,4*r*)-4-아미노사이클로헥실)메탄올 하이드로클로라이드의 제조



[0708]

[0709] 디옥산 (5 mL) 중의 *tert*-부틸 ((1*r*,4*r*)-4-(하이드록시메틸)사이클로헥실)카르바메이트 (1 g, 17.47 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 1,4-디옥산 하이드로클로라이드 (10 mL)를 첨가하고, 상기 용액을 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 미정제 (1*r*,4*r*)-4-아미노사이클로헥실)메탄올 하이드로클로라이드를 반고체로서 수득하였다 (0.6 g, 미정제).

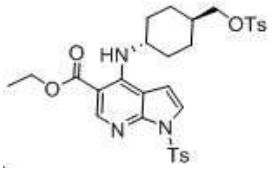
[0710] 단계 1: 에틸 4-(((1r,4r)-4-(하이드록시메틸)사이클로헥실)아미노)-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조



[0711]

[0712] *N*-메틸피롤리딘 (10 mL) 중의 에틸 4-클로로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 (3 g, 13.39 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민 (0.3 mL) 및 ((1*r*,4*r*)-4-아미노사이클로헥실)메탄올 하이드로클로라이드 (2.59 g, 19.9 mmol)을 첨가하였다. 상기 용액을 밀봉된 튜브에서 160℃로 2시간 동안 가열하였다. 상온으로 냉각시킨 후, 상기 반응 혼합물을 물로 퀜칭하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 상기 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켜 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 섬광 크래마토그래피 (55% 에틸 아세테이트/헥산)를 사용해 정제하여 에틸 4-(((1*r*,4*r*)-4-(하이드록시메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트를 갈색 고체로서 수득하였다 (3 g, 71% 수율): MS (ES) *m/z* 318.1 (M+H).

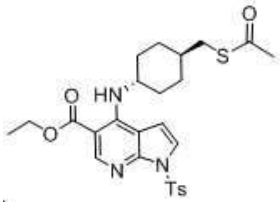
[0713] 단계 2: 에틸 1-토실-4-(((1*r*,4*r*)-4-((토실옥시)메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조



[0714]

[0715] 디클로로메탄 (20 mL) 중의 에틸 4-(((1*r*,4*r*)-4-(하이드록시메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 (1.5 g, 4.73 mmol)의 용액에 0℃에서 트리에틸아민 (1.2 mL, 12.08 mmol), 4-디메틸아미노피리딘 (0.28 g, 2.36 mmol) 및 4-톨루엔설포닐 클로라이드 (2.7 g, 14.19 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 그 시간에 상기 반응을 물로 퀜칭하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 상기 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켜 진공 하에 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 섬광 크래마토그래피 (55% 에틸 아세테이트/헥산)를 사용해 정제하여 에틸 1-토실-4-(((1*r*,4*r*)-4-((토실옥시)메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트를 황백색 고체로서 수득하였다 (1.6 g, 55% 수율): MS (ES) *m/z* 626.1 (M+H).

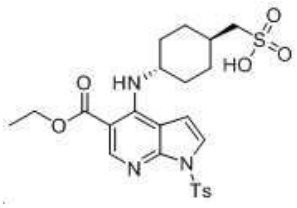
[0716] 단계-3: 에틸 4-(((1*r*,4*r*)-4-((아세틸티오)메틸)사이클로헥실)아미노)-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조



[0717]

[0718] 디메틸 설폭사이드 (5 mL) 중의 에틸 1-토실-4-(((1*r*,4*r*)-4-((토실옥시)메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 (1.6 g, 2.56 mmol)의 용액에 에탄티오에이트칼륨 (0.33 g, 2.89 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고 얼음물로 퀜칭하였다. 상기 수득된 고체를 여과하고, 물로 세척한 후, 건조시켜 에틸 4-(((1*r*,4*r*)-4-((아세틸티오)메틸)사이클로헥실)아미노)-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트를 백색 고체로서 수득하였다 (1.6 g, 74%): MS (ES) *m/z* 530.1 (M+H).

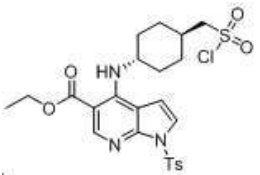
[0719] 단계 4: ((1*r*, 4*r*)-4-((5-(에톡시카보닐)-1-토실-1*H*-피롤로 [2, 3-*b*] 피리딘-4-일) 아미노)사이클로헥실) 메탄설폰산의 제조



[0720]

[0721] 과산화수소 (0.15 mL) 중의 에틸 4-(((1*r*,4*r*)-4-((아세틸티오)메틸)사이클로헥실)아미노)-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 (0.3 g, 0.56 mmol)의 용액을 0℃에서 포름산 (0.8 mL)으로 처리하고, 상기 용액을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 얼음물로 퀜칭하고, 수득된 고체를 여과하여, 물로 세척한 후, 건조시켜 ((1*r*,4*r*)-4-((5-(에톡시카보닐)-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)아미노)사이클로헥실)메탄설폰산을 백색 고체로서 수득하였다 (0.21 g, 66% 수율): MS (ES) *m/z* 535.1 (M+H).

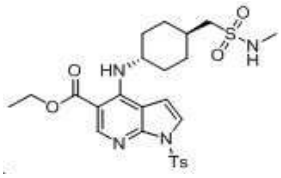
[0722] 단계 5: 에틸 4-(((1*r*,4*r*)-4-((클로로설포닐)메틸)사이클로헥실)아미노)-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조



[0723]

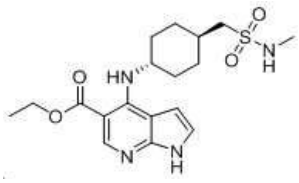
[0724] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (0.1 mL) 중의 ((1*r*,4*r*)-4-((5-(에톡시카보닐)-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)아미노)사이클로헥실) 메탄설폰산 (0.21 g, 0.39 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 티오닐 클로라이드 (2.0 mL)를 첨가하고, 상기 용액을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 에틸 4-(((1*r*,4*r*)-4-((클로로설포닐)메틸)사이클로헥실)아미노)-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트를 담황색 고체로서 수득하였다 (0.35 g, 미정제).

[0725] 단계 6: 에틸 4-(((1*r*,4*r*)-4-((*N*-메틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조

[0726] 

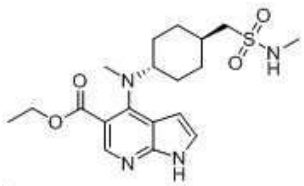
[0727] 테트라하이드로퓨란 (10 mL) 중의 에틸 4-(((1*r*,4*r*)-4-((클로로설포닐)메틸)사이클로헥실)아미노)-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 (0.21 g, 0.37 mmol)의 용액에 메틸아민 (15 mL, 테트라하이드로퓨란 중 2.0 M)을 첨가하고, 상기 용액을 실온의 밀봉된 튜브 중에서 12시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물로 퀜칭하고 에틸 아세테이트로 추출한 후, 이를 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켜 여과한 후, 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 섬광 크로마토그래피 (40% 에틸 아세테이트/헥산)를 사용해 정제하여 에틸 4-(((1*r*,4*r*)-4-((*N*-메틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트를 갈색 고체로서 수득하였다 (0.07 g, 70% 수율): MS (ES) *m/z* 548.1 (M+H).

[0728] 단계 7: 에틸 4-(((1*r*,4*r*)-4-((*N*-메틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조

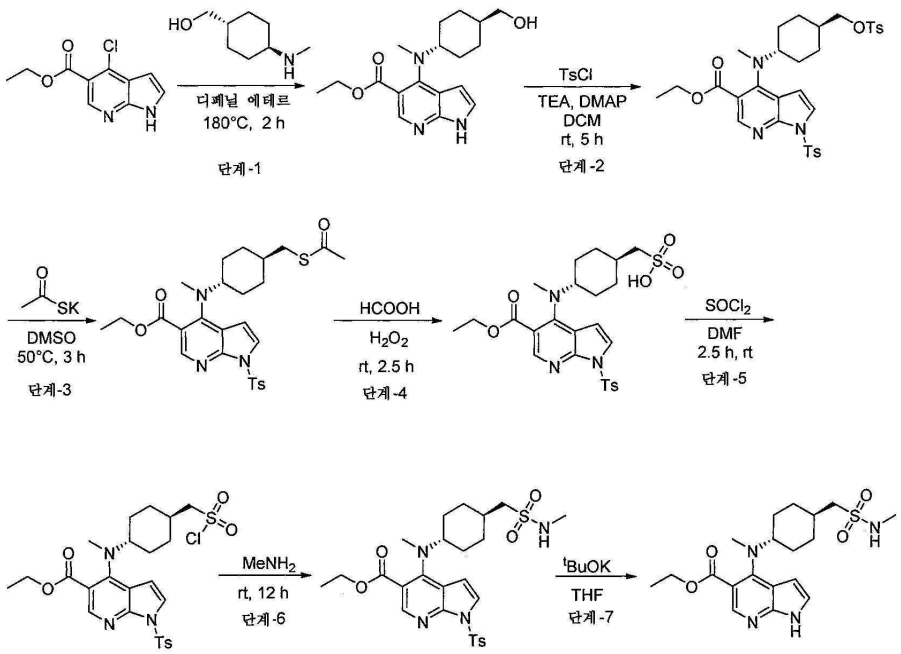
[0729] 

[0730] 테트라하이드로퓨란 (1 mL) 중의 에틸 4-(((1*r*,4*r*)-4-((*N*-메틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 (0.14 g, 0.25 mmol)의 용액에 *tert*-부톡사이드칼륨 (0.07 g, 0.63 mmol)을 첨가하고, 상기 용액을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물로 퀜칭하고 에틸 아세테이트로 추출한 후, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켜 여과한 후, 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 섬광 크로마토그래피 (40% 에틸 아세테이트/헥산)를 사용해 정제하여 에틸 4-(((1*r*,4*r*)-4-((*N*-메틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트를 황백색 고체로서 수득하였다 (0.07 g, 37% 수율): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.63 (br s, 1H), 8.71-8.73 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.22-4.24 (m, 2H), 3.87 (br s, 1H), 2.92-2.93 (m, 2H), 2.55 (m, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.29-1.30 (m, 6H); MS (ES) *m/z* 382.1 (M+H).

[0731] 실시예 94의 합성: 에틸 4-(메틸((1*r*,4*r*)-4-((*N*-메틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조

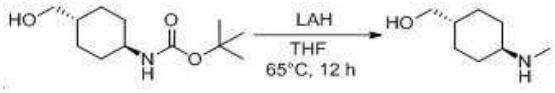
[0732] 

[0733] 반응식 15: 에틸 4-(메틸((1*r*,4*r*)-4-((*N*-메틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조



[0734]

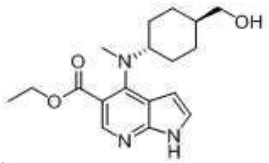
[0735] ((1*r*,4*r*)-4-(메틸아미노)사이클로헥실)메탄올의 제조



[0736]

[0737] 테트라하이드로퓨란 (75 mL) 중의 *tert*-부틸 ((1*r*,4*r*)-4-(하이드록시메틸)사이클로헥실)카르바메이트 (4 g, 17.47 mmol)의 용액에 수소화알루미늄리튬 (26 mL, 26.2 mmol, 테트라하이드로퓨란 중 1M 용액)을 0℃에서 서서히 첨가하고, 상기 혼합물을 60℃로 12시간 동안 서서히 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 에틸 아세테이트로 퀜칭하고 셀라이트를 통해 여과하였다. 상기 유기층을 물, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고 진공에서 농축시켜 ((1r,4r)-4-(메틸아미노)사이클로헥실)메탄올을 황색 고체로서 수득하였다 (3 g, 미정제): MS (ES) *m/z* 144.1 (M+H).

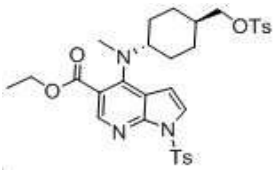
[0738] 단계 1: 에틸 4-(((1*r*,4*r*)-4-(하이드록시메틸)사이클로헥실)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조



[0739]

[0740] 디페닐 에테르 (10 mL) 중의 에틸 4-클로로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 (3 g, 13.39 mmol)의 용액에 ((1*r*,4*r*)-4-(메틸아미노)사이클로헥실)메탄올 (3.4 g, 24.10 mmol)을 첨가하고, 상기 용액에 180℃에서 2시간 동안 마이크로파를 조사하였다. 상기 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고, 물로 퀜칭한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 상기 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켜 여과 후 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 섬광 크래마토그래피 (55% 에틸 아세테이트/헥산)를 사용해 정제하여 에틸 4-(((1*r*,4*r*)-4-(하이드록시메틸)사이클로헥실)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트를 갈색 고체로서 수득하였다 (1 g, 27% 수율): MS (ES) *m/z* 332.2 (M+H).

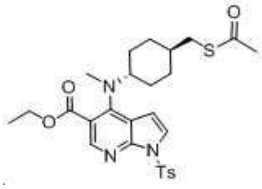
[0741] 단계 2: 에틸 4-(메틸((1*r*,4*r*)-4-((토실옥시)메틸)사이클로헥실)아미노)-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조



[0742]

[0743] 디클로로메탄 (20 mL) 중의 에틸 4-(((1*r*,4*r*)-4-(하이드록시메틸)사이클로헥실)(메틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 (1.0 g, 3.02 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 트리에틸아민 (1.2 mL, 12.08 mmol)을 첨가한 후, 4-디메틸아미노피리딘 (0.18 g, 1.51 mmol) 및 4-톨루엔설포닐 클로라이드 (1.7 g, 9.06 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 N_2 대기 하의 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물로 퀜칭하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 상기 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켜 여과 후 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 섬광 크래마토그래피 (20% 에틸 아세테이트/헥산)를 사용해 정제하여 에틸 4-(메틸((1*r*,4*r*)-4-((토실옥시)메틸)사이클로헥실)아미노)-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트를 황백색 고체로서 수득하였다 (1.4 g, 73% 수율): MS (ES) *m/z* 640.2 (M+H).

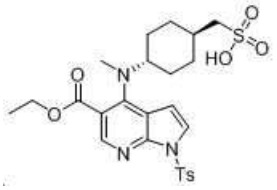
[0744] 단계 3: 에틸 4-(((1*r*,4*r*)-4-((아세틸티오)메틸)사이클로헥실)(메틸)아미노)-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조



[0745]

[0746] 디메틸 설폭사이드 (30 mL) 중의 에틸 4-(메틸((1*r*,4*r*)-4-((토실옥시)메틸)사이클로헥실)아미노)-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 (1.4 g, 2.18 mmol)의 교반된 용액에 에탄티오에이트칼륨 (0.28 g, 2.47 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 얼음물로 퀜칭하고, 수득된 고체를 여과하여, 물로 세척한 후, 건조시켜 에틸 4-(((1*r*,4*r*)-4-((아세틸티오)-메틸)사이클로헥실)(메틸)아미노)-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트를 갈색 고체로서 수득하였다 (1.0 g, 84% 수율): MS (ES) *m/z* 544.2 (M+H).

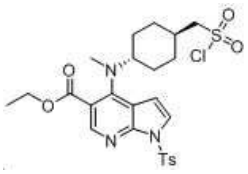
[0747] 단계 4: ((1*r*,4*r*)-4-((5-(에톡시카보닐)-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)(메틸)아미노)사이클로헥실) 메탄설폰산의 제조



[0748]

[0749] 과산화수소 (1 mL) 중의 에틸 4-(((1*r*,4*r*)-4-((아세틸티오)메틸)사이클로헥실)(메틸)아미노)-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 (1.1 g, 2.02 mmol)의 교반된 용액을 0℃에서 포름산 (9 mL)으로 처리한 후, 상기 용액을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 얼음물로 퀜칭하고, 수득된 고체를 여과하여, 물로 세척한 후, 건조시켜 ((1*r*,4*r*)-4-((5-(에톡시카보닐)-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)(메틸)아미노)사이클로헥실)메탄설폰산을 황백색 고체로서 수득하였다 (0.55 g, 50% 수율): ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (s, 1H), 7.9 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.7 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 6.67 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.25-4.18 (q, 2H), 3.64-3.60 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.37-02.32 (m, 5H), 2.06-2.03 (m, 2H), 1.75-1.70 (m, 5H), 1.29 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.06 - 0.96 (m, 2H).

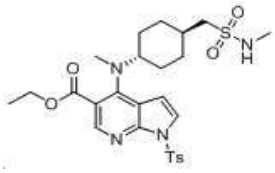
[0750] 단계 5: 에틸 4-(((1*r*,4*r*)-4-((클로로설포닐)메틸)사이클로헥실)(메틸)아미노)-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조



[0751]

[0752] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중의 ((1*r*,4*r*)-4-((5-(에톡시카보닐)-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)(메틸)아미노)사이클로헥실) 메탄설폰산 (0.5 g, 0.9 mmol)의 용액에 0℃에서 티오닐 클로라이드 (5 mL)를 첨가하고, 상기 용액을 2.5시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 에틸 4-(((1*r*,4*r*)-4-((클로로설포닐)메틸)사이클로헥실)(메틸)아미노)-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트를 무색 액체로서 수득하였다 (0.35 g, 미정제): MS (ES) *m/z* 568.2 (M+H).

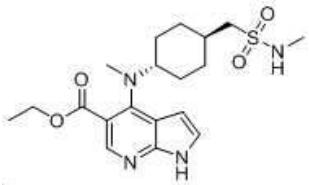
[0753] 단계 6: 에틸 4-(메틸((1*r*,4*r*)-4-((*N*-메틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조



[0754]

[0755] 테트라하이드로퓨란 (10 mL) 중의 에틸 4-(((1*r*,4*r*)-4-((클로로설포닐)메틸)사이클로헥실)(메틸)아미노)-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 (0.35 g, 0.61 mmol)의 교반된 용액에 메틸아민 (15 mL, 테트라하이드로퓨란 중 2.0 M)을 첨가한 후, 상기 용액을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물로 퀜칭하고 에틸 아세테이트, 염수로 추출한 후, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 섬광 크래마토그래피 (40% 에틸 아세테이트/헥산)을 사용해 정제하여 에틸 4-(메틸((1*r*,4*r*)-4-((*N*-메틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트를 담황색 고체로서 수득하였다 (0.300 g, 87%): MS (ES) *m/z* 563.2 (M+H).

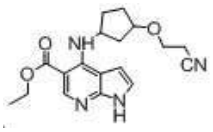
[0756] 단계 7: 에틸 4-(메틸((1*r*,4*r*)-4-((*N*-메틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조



[0757]

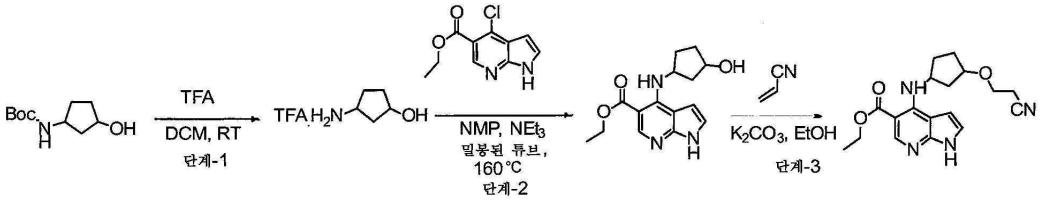
[0758] 테트라하이드로퓨란 (8 mL) 중의 에틸 4-(메틸((1*r*,4*r*)-4-((*N*-메틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 (0.3 g, 0.53 mmol)의 용액에 *tert*-부톡사이드칼륨 (0.15 g, 1.33 mmol)을 첨가하고, 상기 용액을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물로 퀜칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켜 진공 하에 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 섬광 크래마토그래피 (45% 에틸 아세테이트/헥산)를 사용해 정제하여 에틸 4-(메틸((1*r*,4*r*)-4-((*N*-메틸설파모일)메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트를 황백색 고체로서 수득하였다 (0.08 g, 37% 수율): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.64 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.25-4.20 (q, 2H), 3.81 (bs, 1H), 2.90 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.55 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.05-2.02 (m, 2H), 1.81-1.76 (m, 5H), 1.29 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.21-1.19 (m, 2H); MS (ES) m/z 409.0 [M+H].

[0759] 실시예 113의 합성: 에틸 4-((3-(2-시아노에톡시)사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조



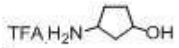
[0760]

[0761] 반응식 16. 에틸 4-((3-(2-시아노에톡시)사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조



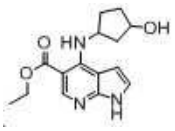
[0762]

[0763] 단계 1: 3-아미노사이클로펜탄-1-올 트리플루오로아세트산 염

[0764] 

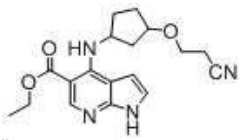
[0765] 디클로로메탄 (5 mL) 중의 *tert*-부틸 (3-하이드록시사이클로펜틸)카르바메이트 (1.0 g, 5.47 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (5 mL)을 첨가하였다. 상기 용액을 상온에서 5시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축 건조시켜 3-아미노사이클로펜탄-1-올 트리플루오로아세트산 염을 수득하였다 (1.17 g, 미정제).

[0766] 단계 2: 에틸 4-((3-하이드록시사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조

[0767] 

[0768] *N*-메틸-2-피롤리돈 (10 mL) 중의 에틸 4-클로로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 (1.27 g, 5.44 mmol), 3-아미노사이클로펜탄-1-올 트리플루오로아세트산 염 (1.17 g, 5.44 mmol), 트리에틸아민 (2.27 g, 16.3 mmol)의 교반된 용액을 밀봉된 튜브 중에서 160℃로 12시간 동안 가열하였다. 상온으로 냉각시킨 후, 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물로 분배하였다. 상기 유기층을 물, 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 상기 용액을 여과시킨 후 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 섬광 크로마토그래피 (10% 메탄올/디클로로메탄)를 사용해 정제하여 에틸 4-((3-하이드록시사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트를 무색의 검으로서 수득하였다 (0.82 g, 50% 수율): MS (ES) *m/z* 290.1(M+H).

[0769] 단계 3: 에틸 4-((3-(2-시아노에톡시)사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조

[0770] 

[0771] 에탄올 (10 mL) 중의 탄산칼륨 (0.86 g, 6.25 mmol)의 현탁액에 에틸 4-((3-하이드록시사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 (0.74 g, 2.56 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 상온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이후, 아크릴로니트릴 (1.35 g, 25.6 mmol)을 첨가하고 상기 혼합물을 15시간 동안 교반하였다. 상기 용매를 진공에서 농축시키고 잔류물을 에틸 아세테이트와 물로 분배시켰다. 상기 유기층을 물, 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 상기 용액을 여과시킨 후 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 역상 대용량 HPLC (수중 0.1% 암모니아:아세토니트릴)로 정제하여 에틸 4-((3-(2-시아노에톡시)사이클로펜틸)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트를 수득하였다 (0.05 g, 6% 수율): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.61 (br s, 1H), 8.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.59-4.5 (m, 1H), 4.25 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.02-4.10 (m, 1H), 3.56-.351 (m, 2H), 2.73 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.73-1.69 (m, 2H), 1.29 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H); MS (ES) *m/z* 343.1 (M+H).

[0772] 대용량 HPLC 분석 조건

[0773] 컬럼: Inertsil ODS 3V (250mm×4.6mm×5mm)

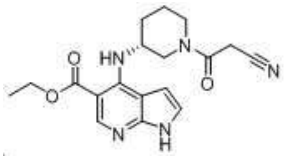
[0774] 이동상(A): 수중 0.1% 암모니아

[0775] 이동상(B): ACN

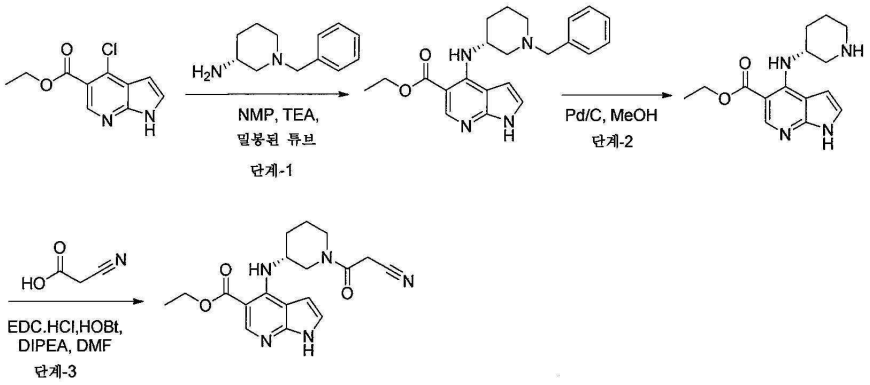
[0776] 유속: 1.0 mL/분

[0777] 체류 시간: 12.61분.

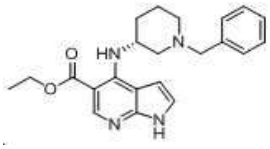
[0778] 실시예 117의 합성: 에틸 (*R*)-4-((1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조

[0779] 

[0780] 반응식 17. 에틸 (*R*)-4-((1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조

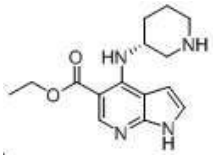
[0781] 

[0782] 단계 1: 에틸 (*R*)-4-((1-벤질피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조

[0783] 

[0784] 밀봉된 튜브 중에서 *N*-메틸-2-피롤리돈 (35 mL) 중의 에틸 4-클로로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 (5 g, 22.3 mmol)의 용액에 (*R*)-1-벤질피페리딘-3-아민 (8.48 g, 44.6 mmol) 및 트리에틸아민 (1 mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 170℃로 16시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 상기 반응 혼합물을 물로 퀜칭하여 고체를 침전시키고, 이를 여과하여 물로 세척한 후, 건조시키고 진공에서 농축시켜 에틸 (*R*)-4-((1-((벤질옥시)카보닐)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트를 갈색 고체로서 수득하였다 (8 g, 95% 수율): MS (ES) *m/z* 379.1 (M+H).

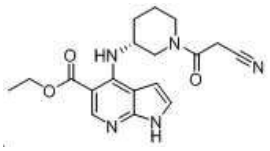
[0785] 단계 2: 에틸 (*R*)-4-(피페리딘-3-일아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조

[0786] 

[0787] 메탄올 (5 mL) 중의 에틸 (*R*)-4-((1-((벤질옥시)카보닐)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 (0.25 g, 0.66 mmol)의 용액에 10% 탄소상 팔라듐 (0.3 g, 50% 습윤 w/w)을 첨가하고, 상기 혼합물을

상온의 수소 대기 하에서 12시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 50% 메탄올/에틸 아세테이트로 분배하고 셀라이트를 통해 여과하였다. 상기 여과액을 진공 하에 농축시켜 에틸 (*R*)-4-(피페리딘-3-일아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트를 황백색 고체로서 수득하였다 (0.1 g, 90% 수율): MS (ES) *m/z* 289.3 (M+H).

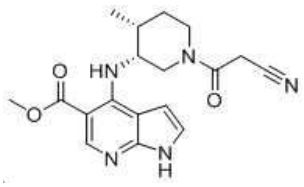
[0788] 단계 3: 에틸 (*R*)-4-((1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조



[0789]

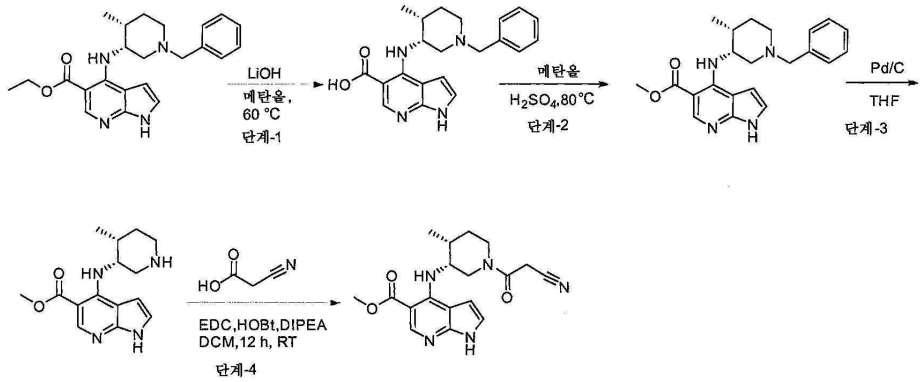
[0790] 디클로로메탄 (50 mL) 중의 에틸 (*R*)-4-(피페리딘-3-일아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 (9 g, 31.3 mmol)의 용액에 *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'* -에틸카보디이미드 HCl (9.7 g, 62.5 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 (8.43 g, 62.5 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민 (11.3 mL, 62.5 mmol) 및 시아노아세트산 (0.76 g, 9.0 mmol)을 첨가한 후, 상기 혼합물을 상온에서 18시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물로 퀜칭하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 상기 유기층을 물, 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 상기 용액을 여과시킨 후 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 섬광 크래마토그래피 (5% 메탄올/디클로로메탄)를 사용해 정제하여 에틸 (*R*)-4-((1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2, 3-*b*]피리딘-5-카복실레이트를 수득하였다 (7.5 g, 68% 수율): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.68 (br s, 1H), 8.86-8.79 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.17-4.44 (m, 3H), 3.70-4.05 (m, 4H), 3.45-3.48 (m, 1H), 3.11-3.24 (m, 1H), 2.06 (br s, 1H), 1.57-1.72 (m, 3H), 1.28-1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ES) *m/z* 356.1 (M+H).

[0791] 실시예 118의 합성: 메틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조



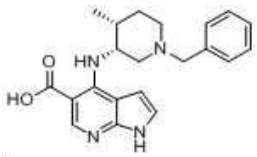
[0792]

[0793] 반응식 18. 메틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조



[0794]

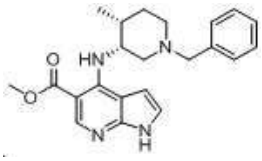
[0795] 단계 1: 4-(((3*R*,4*R*)-1-벤질-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실산의 제조



[0796]

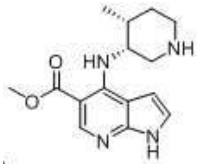
[0797] 메탄올 (10 mL) 중의 에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-벤질-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 (0.1 g, 0.25 mmol)의 용액에 수산화리튬 (0.017 g, 0.75 mmol)을 첨가한 후, 상기 혼합물을 60℃로 10시간 동안 가열하였다. 상온으로 냉각시킨 후, 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 물에 용해시킨 후, 2N의 염산으로 산성화하고, 상기 수성 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 유기층을 물, 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 상기 용액을 여과시킨 후 진공 하에 농축시켜 4-(((3*R*,4*R*)-1-벤질-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실산을 수득하였다 (0.085 g, 91% 수율): MS (ES) *m/z* 365.2 (M+H)

[0798] 단계 2: 에틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-벤질-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조

[0799] 

[0800] 메탄올 (10 mL) 중의 4-(((3*R*,4*R*)-1-벤질-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실산 (0.08 g, 0.22 mmol)의 용액에 황산 (1.0 mL)을 첨가한 후, 상기 용액을 80℃로 48시간 동안 가열하였다. 상온으로 냉각시킨 후, 상기 반응을 포화 중탄산염 용액으로 퀜칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 유기층을 물, 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 상기 용액을 여과한 후 진공에서 농축시켜 메틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-벤질-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트를 수득하였다 (0.1 g, 미정제): MS (ES) *m/z* 379.1 (M+H).

[0801] 단계 3: 메틸 4-(((3*R*,4*R*)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조

[0802] 

[0803] 테트라하이드로퓨란 (5 mL) 중의 메틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-벤질-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트 (0.1 g, 0.34 mmol)의 용액에 탄소상 팔라듐 (0.5 g, 50% 습윤 w/w)을 첨가하고, 상기 혼합물을 수소 대기 하의 상온에서 12시간 동안 교반하였다. 상기 생성된 용액을 50% 메탄올/에틸 아세테이트로 분배하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 상기 여과액을 진공 하에 농축시켜 메틸 4-(((3*R*,4*R*)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트를 수득하였다 (0.09 g, 93% 수율): MS (ES) *m/z* 289.2 (M+H).

[0804] 단계 4: 메틸 4-(((3*R*,4*R*)-1-(2-시아노아세틸)-4-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1*H*-피롤로 [2,3-*b*]피리딘-5-카복실레이트의 제조