(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0076152
(43) 공개일자 2022년06월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/4545* (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2013.01)
A61K 31/4545 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-0165017
(22) 출원일자 2020년11월30일
심사청구일자 2020년11월30일

(71) 출원인
주식회사한국파마
경기도 화성시 향남읍 제약공단3길 87
이화여자대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)
(72) 발명자
강수성
인천광역시 연수구 컨벤시아대로42번길 77, 902동 1103호
박은선
서울특별시 노원구 동일로184길 44, 202호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
고봉진

전체 청구항 수 : 총 10 항

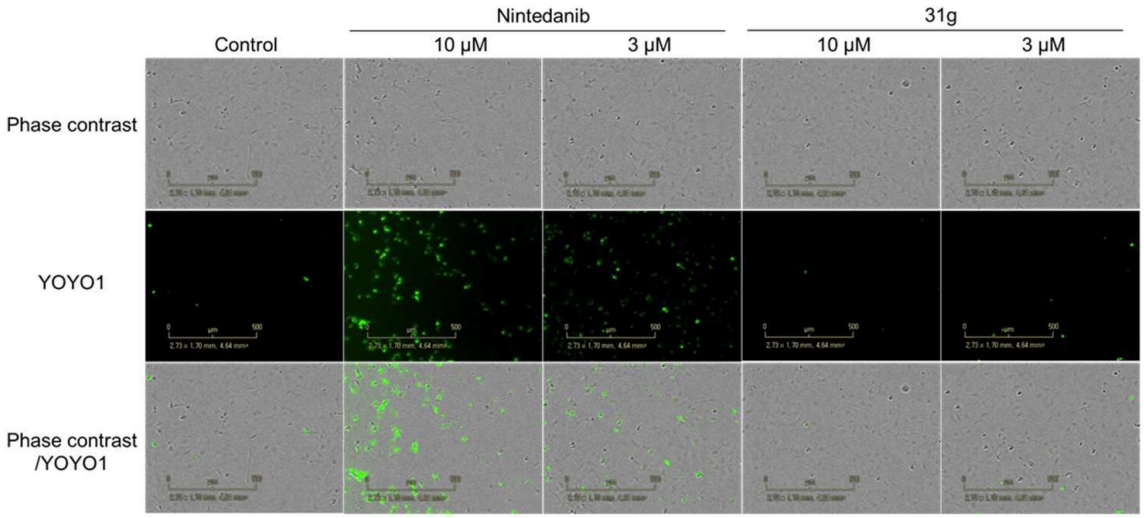
(54) 발명의 명칭 **신규한 JAK 특이 저해제 화합물, 및 이의 제조방법**

(57) 요 약

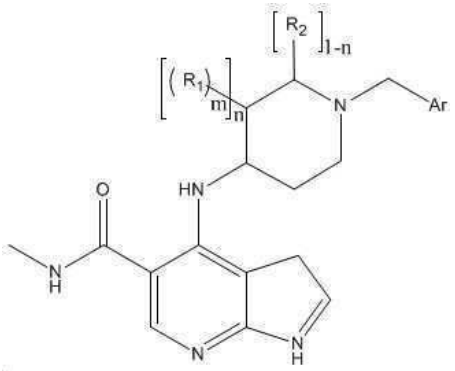
본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염이다.

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도2a



[화학식 I]



상기 식에서,

R_1은 C_1-C_3 알킬, 또는 할로겐이고;

R_2는 C_1-C_3 알킬이고;

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

m=1, 또는 2; n=0, 또는 1이다.

(52) CPC특허분류
A61P 1/16 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)

(72) 발명자
박은희
서울특별시 송파구 올림픽로 99, 167동 1802호
이선주
대구광역시 동구 반야월북로 221, 105동 2501호

한승희
경기도 수원시 권선구 금곡로 20, 607동 901호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711104704
과제번호 2019M3E5D4065251
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 인공지능신약개발플랫폼구축사업(R&D)
연구과제명 빅데이터/인공지능 기반 약물설계 및 후보물질 도출
기 여 율 40/100
과제수행기관명 이화여자대학교
연구기간 2020.03.01 ~ 2020.12.31
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711114860
과제번호 2018R1A5A2025286
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 집단연구지원(R&D)
연구과제명 섬유화질환 제어 연구센터
기 여 율 60/100
과제수행기관명 이화여자대학교
연구기간 2020.03.01 ~ 2021.02.28

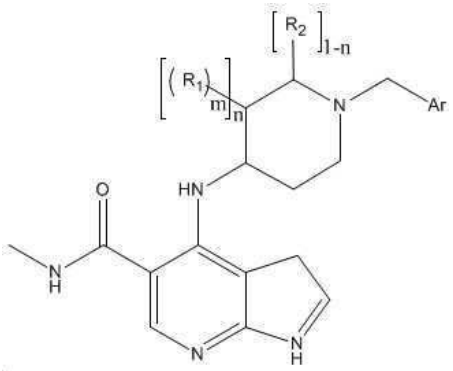
명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

[화학식 I]



상기 식에서,

R_1은 C_1-C_3 알킬, 또는 할로겐이고;

R_2는 C_1-C_3 알킬이고;

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

m=1, 또는 2; n=0, 또는 1이다.

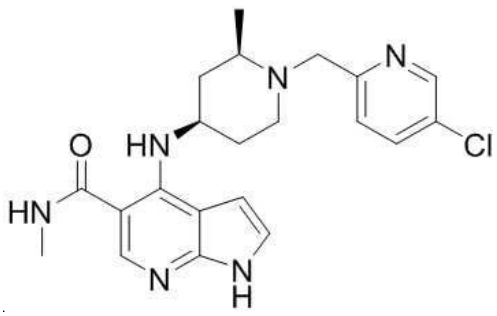
청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 헤테로 아릴은, 피리딘 또는 피리미딘인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 하기 화학식 Ⅱ의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

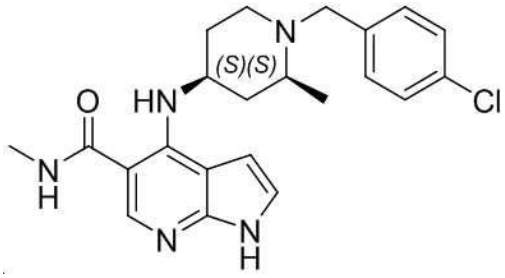
[화학식 Ⅱ]



청구항 4

청구항 1에 있어서, 하기 화학식 Ⅲ의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

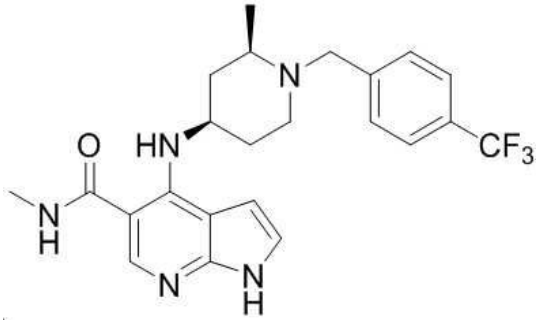
[화학식 Ⅲ]



청구항 5

청구항 1에 있어서, 하기 화학식 Ⅳ의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

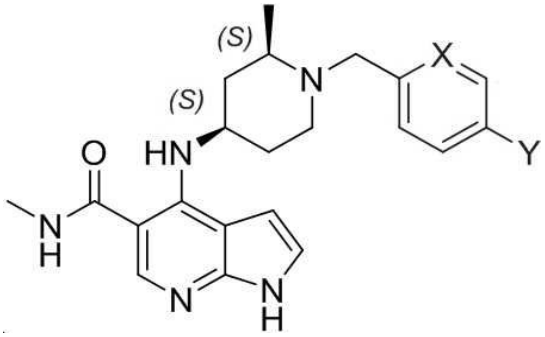
[화학식 Ⅳ]



청구항 6

청구항 1에 있어서, 하기 화학식 Ⅴ의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

[화학식 Ⅴ]



여기서, X는 CH 또는 질소이고; Y는 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, 할로겐, 시안, 또는 $-CF_3$이다.

청구항 7

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

청구항 8

청구항 7에 있어서, 상기 자가면역 질병이, 아토피 피부염, 건선, 피부 발진, 접촉성 피부염, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 연소성 관절염, I형 당뇨병, 루푸스, 염증성 장 질병, 크론병, 중증근무력증, 면역글로불린 신증, 심근염 또는 자가면역 갑상선 질환인 의약 조성물.

청구항 9

청구항 8에 있어서, 상기 암이, 췌장암, 전립선암, 폐암, 두경부암, 유방암, 결장암, 난소암, 위암, 간암, 캐슬만병, 다발성 골수종, 림프종, 흑색종, 신경모세포종, 교모세포종, 전신 비만세포증, 또는 백혈병인 의약 조성물.

청구항 10

청구항 1 내지 6의 어느 한 한 항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 간 섬유화를 치료 또는 예방에 사용하기 위한 의약 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 신규한 JAK 특이 저해제 화합물, 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 단백질 키나제(PK)는 특히 세포 성장, 생존 및 분화, 기관 형성 및 발생, 신혈관형성, 조직 보수 및 재생을 비롯한 다양하고 중요한 생물학적 과정을 조절하는 일단의 효소이다. 단백질 키나제는 단백질(또는 기질)의 포스포릴화에 촉매 작용을 함으로써 그 생물학적 기능을 발휘하고, 이로써 다양한 생물학적 맥락에서 기질의 세포활성을 조정한다. 정상의 조직/기관에서의 기능 이외에도, 많은 단백질 키나제는 암을 비롯한 인체 질병의 숙주에서 보다 특수한 역할도 한다. 단백질 키나제의 하위집단(종양 단백질 키나제로도 언급함)은, 조절되지 않을 경우에, 종양 형성 및 성장을 유발하고, 또한 종양의 지속 및 진행에도 기여한다. 따라서, 종양 단백질 키나제는 암 조정 및 약물 개발에 대한 가장 크고 가장 관심이 가는 단백질 표적의 군 중의 대표적인 하나이다.

[0003] 야누스 키나제(Janus Kinase, JAK) 부류는 면역 반응에 관여하는 세포의 증식 및 작용의 시토킨 의존적 조절에 있어서 중요한 역할을 한다. 현재, 다음과 같은 4종의 포유류 JAK 부류 구성원이 알려져 있다: JAK1(야누스 키나제-1), JAK-2(야누스 키나제-2), JAK3(야누스 키나제-3) 및 TYK2(단백질-티로신 키나제 2). JAK 단백질의 크기는 120 kDa 내지 140 kDa 범위이며, 7개의 보존된 JAK 상동성(JH) 도메인을 포함하며, 이중 하나는 기능성 촉매 키나제 도메인이고, 다른 하나는 잠재적으로 조절 기능을 하고/하거나 STAT에 대한 도킹(docking) 부위로서 기능할 수 있는 슈도키나제 도메인이다.

[0004] JAK 1은 γc cytokines(IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-21), gp130 cytokine family(IL-6, IL-11, LIF, OSM), IRF family, IL-10-like cytokines 등의 cytokines에 의해 진행되는 대부분의 신호전달 경로에 관여하며 T-cell, B-cell의 기능을 조절한다(비특허문헌 1). 이에 따라, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, atopic dermatitis, psoriasis 등의 질병 치료를 위해 개발되어진다.

[0005] JAK2의 경우에는 βc cytokine, gp130 cytokine family, EPO, IRF, IL-12, IL-23등의 cytokine들이 관여하는 신호전달에서 사용된다. 특히나 EPO, TPO, IL-3, IL-5 등의 cytokine이 수용체에 결합하면 JAK2 kinase 간 homodimerazation을 이루며 최종적으로 T cell의 proliferation 뿐만 아니라 myeloid differentiation, haematopoiesis에도 관여한다. 이에 따라, myeloproliferative neoplasm과 같은 골수증식질환 치료를 위해 선택적 JAK2 저해제가 개발되고 있다(비특허문헌 2).

[0006] JAK3는 다른 JAK kinase보다 발현이 제한적이고 γc cytokines가 수용체에 결합하면 JAK1과 dimerization을 통해 이뤄지는 단일경로에만 관여한다. 이에 따라, JAK3 저해제는 rheumatoid arthritis, psoriasis 등 질병 치료에 사용될 수 있다(비특허문헌 3). 다만, JAK3 선택적 저해제는 다른 저해제들과 비교하여 부작용이 작을 가능성이 있지만 면역 관련 다양한 JAK/STAT 경로에서 단일경로에만 관여하여 약효 역시도 다른 저해제들에 비해 작을 수 있다(비특허문헌 4).

[0007] 나아가, JAK 키나제의 수준에서 신호 형질도입을 차단하는 것은, 예컨대 염증성 질환, 자가면역 질환, 골수증식성 질환, 및 인체의 암에 대한 치료법의 개발에 대한 가능성을 갖고, 건선 및 피부 감작과 같은 피부 면역 질환에 걸린 환자에서 치료학적으로 유리한 효과를 가질 것이다.

[0008] 이에 따라, 야누스 키나제 또는 관련 키나제에 대한 저해제들을 광범위하게 찾고 있으며, 몇가지 특허 공보들은 유효한 부류의 화합물들을 보고하고 있다. 예를 들면, 피롤로피리딘 및 피롤로피리미딘이 일부의 JAK 저해제로

서 작용할 수 있음이 미국출원공개공보 US2007/0135461 A1 등에 개시되어 있다(특허문헌 1).

[0009] 아울러, 선행기술문헌에 개시된 내용 전부는 본 명세서 상의 종래기술로 모두 인용·합체된다.

선행기술문헌

특허문헌

[0010] (특허문헌 0001) US 2007/0135461 A1 (2007.06.14.)

비특허문헌

[0011] (비특허문헌 0001) SCHWARTZ, Daniella M., et al. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. Nature Reviews Rheumatology, 2016, 12.1: 25.

(비특허문헌 0002) PURANDARE, A. V., et al. Characterization of BMS-911543, a functionally selective small-molecule inhibitor of JAK2. Leukemia, 2012, 26.2: 280.

(비특허문헌 0003) VAINCHENKER, William, et al. JAK inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasms and other disorders. F1000Research, 2018, 7.

(비특허문헌 0004) THOMA, Gebhard; DRUECKES, Peter; ZERWES, Hans-Guenter. Selective inhibitors of the Janus kinase Jak3—Are they effective?, Bioorganic & medicinal chemistry letters, 2014, 24.19: 4617-4621.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] 상술한 바와 같이, JAK1, JAK2, JAK3 등의 JAK kinase들은 저마다의 특징들이 있는데, 우리는 그 중에서도 뛰어난 약효를 위해 대부분의 염증(inflammation), 자가면역(autoimmune)과 관련된 질환에 보다 효과적일 수 있도록 JAK1을 선택적으로 저해하는 약물을 개발하고자 하였다.

[0013] 그러나, 모든 JAK family의 ATP binding의 kinase domain들은 구조적 차이가 크지 않아 특정 kinase에 대해 활성을 높이는 것은 어려운 작업이다.

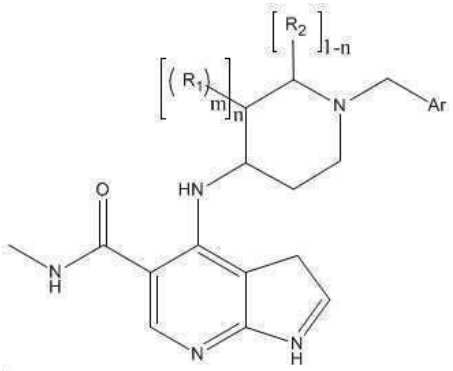
[0014] 따라서 우리는 초기 구조 선정에 있어서 기존에 개발된 구조가 알려진 inhibitor들을 참고하였으며 이를 통해 JAK1에 대하여 높은 affinity를 보일 뿐 아니라 다른 JAK kinase과 비교하여 JAK1에 보다 선택적으로 작용하는 저해제(inhibitor)를 발견하여 본 발명을 완성하였으며, 야누스 키나제 억제 활성, 특히, JAK1에 대해 높은 저해 활성을 갖는 신규화합물 제공하는 것을 본 발명의 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0015] 본 발명은 상기한 종래기술의 문제점을 해결하기 위해 도출된 것으로서,

[0016] 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0017] [화학식 I]

[0018] 

[0019] 상기 식에서,

[0020] R_1은 C_1-C_3 알킬, 또는 할로겐이고;

[0021] R_2는 C_1-C_3 알킬이고;

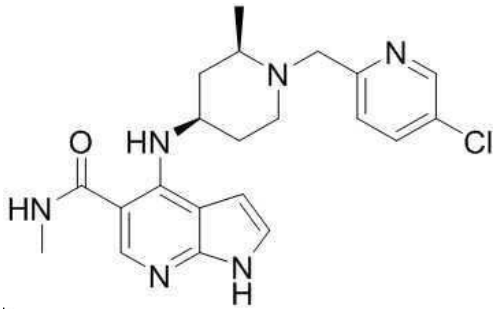
[0022] Ar은 페닐 또는 헤테로 아릴이고, 여기서 상기 페닐 및 헤테로아릴은 치환되지 않거나, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, 할로겐, 시안, 및 $-CF_3$로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

[0023] m=1, 또는 2; n=0, 또는 1이다.

[0024] 또한 본 발명에 있어서, 상기 헤테로 아릴은, 피리딘 또는 피리미딘인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

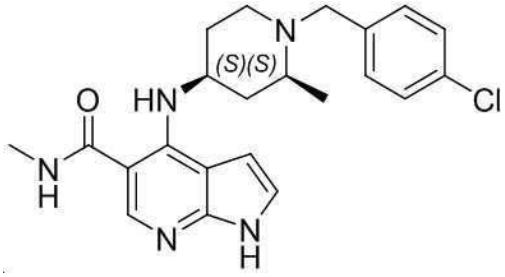
[0025] 또한 본 발명에 있어서, 하기 화학식 Ⅱ의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0026] [화학식 Ⅱ]

[0027] 

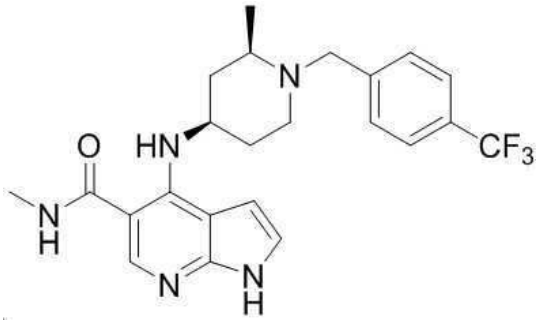
[0028] 또한 본 발명에 있어서, 하기 화학식 Ⅲ의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0029] [화학식 Ⅲ]

[0030] 

[0032] 또한 본 발명에 있어서, 하기 화학식 Ⅳ의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

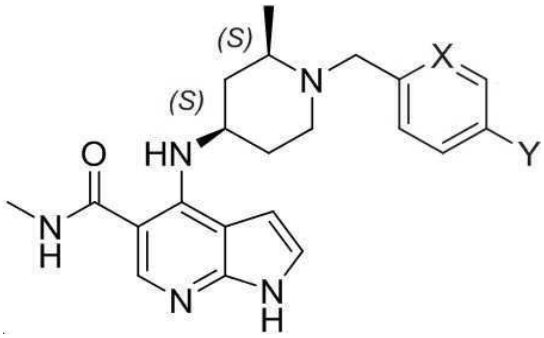
[0033] [화학식 IV]



[0034]

[0035] 또한 본 발명에 있어서, 하기 화학식 V의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0036] [화학식 V]



[0037]

[0038] 여기서, X는 CH 또는 질소이고; Y는 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, 할로겐, 시안, 또는 $-CF_3$이다.

[0039] 또한, 본 발명의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 자가면역 질병, 또는 암을 치료 또는 예방에 사용하기 위한 의약 조성물을 제공한다.

[0040] 또한, 본 발명의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 간 섬유화를 치료 또는 예방에 사용하기 위한 의약 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0041] 본 발명은, JAK 키나제의 수준에서 신호 형질도입을 조절하여, 예컨대 염증성 질환, 자가면역 질환, 골수증식성 질환, 및 인체의 암 등에 대한 치료 효과를 나타낼 수 있다. 특히, JAK1에 대해 선택성이 높아, 보다 적은 용량이나 부작용으로 보다 높은 치료효과를 낼 있으며, 염증성 질환이나 자가면역 질환에 보다 높은 치료 효과를 나타낼 수 있으며, 나아가, 간 섬유화를 예방 및 치료에 대한 효과를 기대할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0042] 도 1a는, TGF-β에 의해 유도된 LX-2의 증식을 CCK8로 조사한 결과.

도 1b는, 동일 조건 하에서의 닌테다닙과 본 발명의 31g GI_{50} 측정 결과.

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

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

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

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

이동은 31g의 농도를 나타냈음. 빨간색 선 : 초기 0 시간, 자주색 선 : 24 시간 후).

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

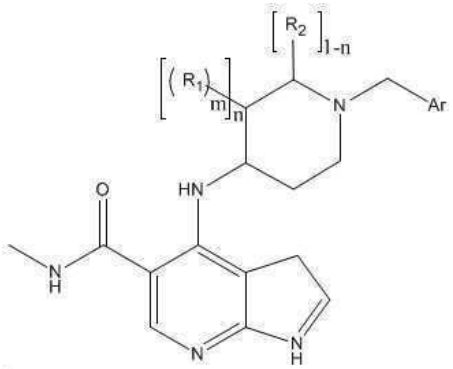
도 5는, LX-2 상의 TGF-β 유도 STAT3 인산화 수준 측정 결과(본 발명의 31g(250nM) 처리하고, 밴드 강도는 LI-COR의 ODYSSEY Image studio로 분석).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0043] 이하, 본 발명에 대해서 상세히 설명한다.

[0045] 본 발명의 일측면은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0046] [화학식 I]

[0047] 

[0048] 상기 식에서,

[0049] R_1은 C_1-C_3 알킬, 또는 할로겐이고;

[0050] R_2는 C_1-C_3 알킬이고;

[0051] Ar은 페닐 또는 헤테로 아릴이고, 여기서 상기 페닐 및 헤테로아릴은 치환되지 않거나, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, 할로겐, 시안, 및 $-CF_3$로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

[0052] m=1, 또는 2; n=0, 또는 1이다.

[0053] 여기서, 상기 헤테로 아릴은, 피리딘 또는 피리미딘일 수 있다.

[0054] 상기 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 본 발명의 화합물의 모든 키랄 (거울상이성질체 및 부분입체이성질체) 및 라세미 형태는 본 발명에 포함된다.

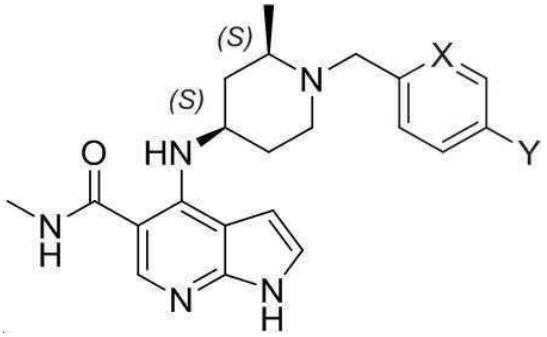
[0055] 또한 올레핀, C=N 이중결합 등의 다수의 기하이성질체가 화합물 중에 존재할 수 있고, 그 모든 안정한 이성질체가 본 발명에서 고려된다. 본 발명의 화합물의 시스 및 트랜스 기하 이성질체가 기재되어 있고, 이들은 이성질체의 혼합물로서 또는 분리된 이성질체 형태로서 단리될 수 있다.

[0056] 본 발명의 화합물은 광학 활성 형태 또는 라세미 형태로 단리될 수 있다. 광학적으로 활성인 형태를 제조하는 방법 (예를 들어, 라세미 형태의 분할에 의해 또는 광학적으로 활성인 출발 물질로부터의 합성에 의해)은 당업계에 널리 공지되어 있다.

[0057] 특정 입체화학 또는 이성질체 형태가 구체적으로 표시되지 않는다면, 구조의 모든 키랄 (거울상이성질체 및 부분입체이성질체) 및 라세미 형태, 및 모든 기하이성질체 형태가 의도된다.

[0058] 구체적인 이성질체의 일형태는 하기 화학식 V의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다.

[0059] [화학식 V]



[0060]

[0061] 여기서, X는 CH 또는 질소이고; Y는 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, 할로겐, 시안, 또는 $-CF_3$이다.

[0062] 상기 화학식 I로 표시되는 화합물들은 야누스 키나제(JAK)의 활성을 조절할 수 있다. 여기서, 용어 "조절한다"의 의미는 1종 이상의 JAK 부류의 키나제의 활성을 증가 또는 감소시킬 수 있는 능력을 언급한 것이다. 따라서, 본 발명의 화합물은, JAK와 본 발명의 화합물 또는 조성물 1종 이상을 접촉시킴으로써 JAK를 조절하는 방법에 사용될 수 있다. 특히, 일부의 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 1종 이상의 JAK의 저해제로서 작용할 수 있다.

[0063] 본 발명의 화합물이 결합 및/또는 조절하는 JAK는 JAK 부류중 임의의 구성원을 포함한다. 일부의 실시양태에서, JAK는 JAK1, JAK2, JAK3 또는 TYK2이다. 일부의 실시양태에서, JAK는 JAK1 또는 JAK2이다. 일부의 실시양태에서, JAK는 JAK1이다. 일부의 실시양태에서, JAK는 JAK1 또는 JAK3이다.

[0065] 본 발명의 다른 측면은 상기 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 자가면역 질병, 염증성 질병, 또는 암을 치료 또는 예방에 사용하기 위한 의약 조성물에 관한 것이다.

[0066] JAK 관련 질병으로서는, JAK의 형질발현 또는 활성, 예를 들면 과형질발현 및/또는 비정상적인 활성도와 직접 또는 간접적으로 연관된 질병, 질환 또는 증상을 들 수 있다. 또한, JAK 관련 질병으로는, JAK 활성을 조절함으로써 예방, 경감 또는 치유될 수 있는 질병, 질환 또는 증상을 들 수 있다.

[0067] JAK 관련 질병의 예로서는, 면역계 관련 질병, 예를 들면 기관 이식 거부반응(예: 이식거절반응 및 이식편대숙주반응), 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 연소성 관절염, 건선성 관절염, I형 당뇨병, 루푸스, 건선, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 크론병(Crohn's disease), 중증근 무력증, 면역글로불린 신증, 자가면역 갑상선 질환, 천식, 음식 알레르기, 아토피 피부염, 건선, 자가면역 수포성 피부 질환, 예컨대 심상성천포창(PV) 또는 수포성 유천포창(BP) 등을 들 수 있다.

[0068] JAK 관련 질병의 다른 예로서는, 염증 및 염증성 질병을 들 수 있다. 염증성 질병의 예로서는, 눈의 염증성 질병(예: 홍채염, 포도막염, 공막염, 결막염 또는 관련 질병), 호흡관의 염증성 질병(예: 코 및 부비동을 포함한 상부 호흡관, 예컨대 비염 또는 부비동염, 또는 기관지, 만성 폐색성 폐 질환 등을 비롯한 하부 호흡관의 질병), 염증성 근병증, 예컨대 심근염 및 기타 염증성 질병을 들 수 있다. 다른 염증성 질환으로는, 예컨대 전신성 염증성 반응 증후군(SIRS) 및 패혈증 쇼크를 들 수 있고, 이들을 치료하는 데에도 사용될 수도 있다.

[0069] JAK 관련 질병의 또 다른 예로서는, 고형 종양을 특징으로 하는 암(예: 전립선암, 신장암, 간암, 췌장암, 위암, 유방암, 폐암, 두경부암, 갑상선암, 교아종, 카포시 육종, 캐슬만(Castleman)병, 흑색종), 혈액암(예: 림프종, 백혈병, 예컨대 급성 림프성 백혈병, 급성 골수성 백혈병(AML) 또는 다발성 골수종), 및 피부암, 예컨대 피부 T세포 림프종(CTCL) 및 피부 B세포 림프종을 들 수 있다. 피부 T세포 림프종의 예로서는 세저리(Sezary) 증후군 및 균상식육종을 들 수 있다.

[0070] 이외에도, 본 발명의 JAK 저해제는 통풍 및 예를 들면 양성 전립선 비대증 또는 전립선 비대증에 기인한 전립선 크기 증가를 치료하는 데에도 사용될 수 있고, 허혈 재관류 손상 또는 졸중 또는 심장 정지와 같은 염증성 허혈 사례와 관련된 질병 또는 증상을 치료하는 데에도 사용될 수 있고, 협착증, 경피성 피부염을 치료하는 데에도 사용될 수 있다.

[0071] 또한, 본 발명의 JAK 저해제는 저산소증 또는 성상교세포증, 예컨대 당뇨병성 망막증, 암 또는 신경퇴화와 관련

된 증상을 치료하는 데에도 사용될 수 있다. 이에 관해서는 문헌 [Dudley, A.C. et al. Biochem. J. 2005, 390(Pt 2):427-36] 및 [Sriram, K. et al. J. Biol. Chem. 2004, 279(19): 19936-47. Epub 2004 Mar 2]을 참조할 수 있다. 본 발명의 JAK 저해제는 알츠하이머병을 치료하는 데에도 사용될 수 있다.

[0072] 나아가, 본 발명의 JAK 저해제는 섬유증 예방 또는 치료하는 데에도 사용될 수 있으며, 특히, 간 섬유화 예방 또는 치료효과에 대한 잠재력을 확인하였다. 이에 대한 보다 상세한 이해는 후술할 실시예를 통해 행하여질 수 있을 것이다.

[0073] 본 발명의 의약 조성물은 정제, 캡슐 (이들 각각은 지속 방출형 또는 시간 방출형 제제를 포함함), 환제, 분말, 과립, 엘릭시르, 팅크제, 현탁액, 시럽 및 에멀젼과 같은 경구 투여 형태로 투여될 수 있다. 이들은 또한 정맥내 (볼루스 또는 주입), 복강 내, 피하 또는 근육내 형태로 투여될 수 있고, 모든 사용되는 투여 형태는 제약 업계의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다. 이들은 단독으로 투여될 수 있지만, 일반적으로 선택된 투여 경로 및 표준 제약 실무를 기초로 하여 선택되는 제약 담체와 함께 투여될 것이다.

[0074] 또한, 본 발명의 의약 조성물은 적합한 비강내 비히클의 국소 사용을 통해 비강내 형태로, 또는 경피 피부 패치를 사용하여 경피 경로를 통해 투여될 수 있다. 경피 전달 시스템의 형태로 투여되는 경우에, 투여량의 투여는 물론 투여 요법 전반에 걸쳐 간헐적이기보다는 연속적일 것이다.

[0077] **실시예**

[0078] **JAK1 저해제로서의 효과 확인**

[0079] 상기의 화학식 I으로 표현되는 화합물들의 각종 실시형태에 있어서, 하기 표 1 내지 표 6과 같은 화합물을 합성하였고, 각각의 물질의 JAK1 kinase IC_{50} 값을 측정하여 하기 표에 나타내었다. 다만, 이와 같은 화합물의 구체적인 예시는 발명의 상세한 설명 및 당해 기술분야의 통상의 기술자의 이해를 돕기 위한 것일 뿐, 이에 의해 권리범위를 제한하려는 의도가 아님을 분명히 해둔다.

표 1

[0080]

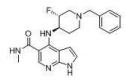
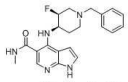
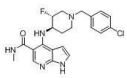
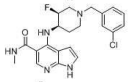
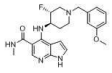
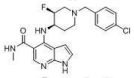
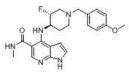
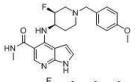
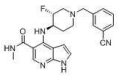
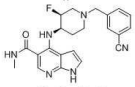
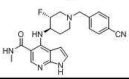
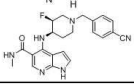
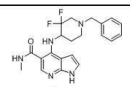
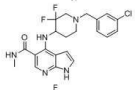
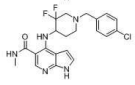
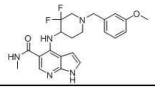
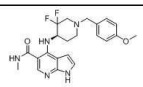
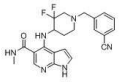
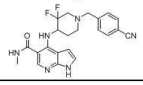
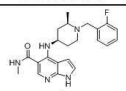
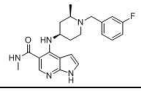
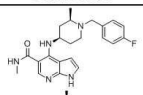
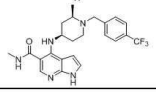
#	Structure	IC_{50} (nM)	#	Structure	IC_{50} (nM)
Tofacitinib		1.61			
43a		35.33	44a		11.99
43b		48.42	44b		6.39
43c		16.49	44c		4.24
43d		73.62	44d		7.27
43e		14.97	44e		3.15
43f		11.80	44f		8.32

표 2

#	Structure	IC_{50} (nM)
45a		105.05
45b		63.180
45c		45.54
45d		365.01
45e		117.59
45f		205.39
45g		251.98

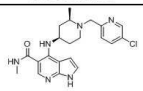
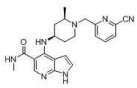
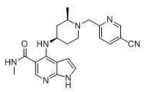
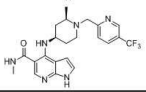
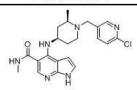
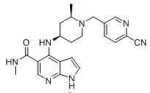
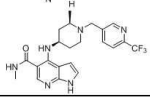
[0081]

표 3

#	Structure	IC_{50} (nM)
46a		12.97
46b		21.21
46c		3.44
46d		0.252

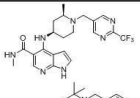
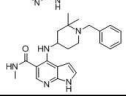
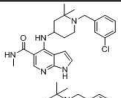
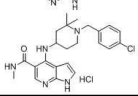
[0082]

표 4

#	Structure	IC_{50} (nM)
47a		0.734
47b		3.75
47c		6.722
47d		1.943
48a		3.31
48b		1.474
48c		3.649

[0083]

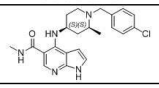
표 5

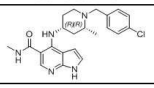
#	Structure	IC_{50} (nM)
49		3.040
50a		54.67
50b		17.07
50c		124.57

[0084]

표 6

[0085]

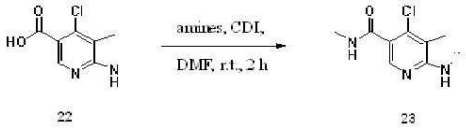
#	Structure	IC_{50} (nM)
56a (S,S)-enantiomer*		0.522

#	Structure	IC_{50} (nM)
56b (R,R)-enantiomer*		181.38

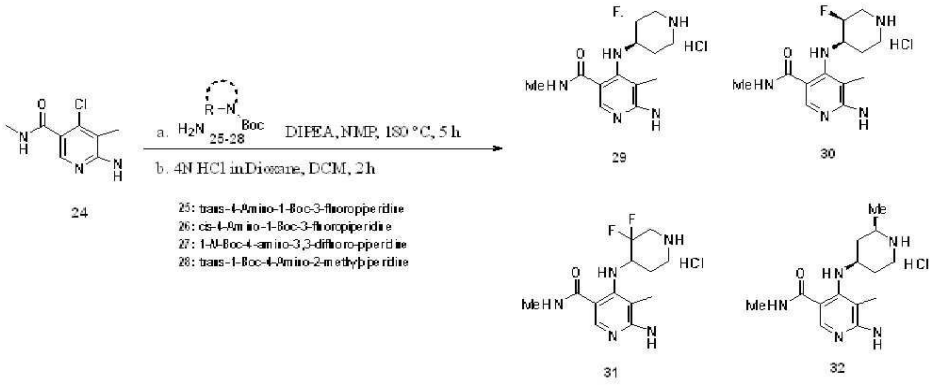
[0087] 상기 실시예에 예시된 화합물을 포함하는 화학식 I로 표시되는 본 발명의 화합물들은, 후술할 일반적인 합성 절차에서 구체적으로 기재된 방법을 포함하여 제조될 수 있다. 해당 분야 통상의 기술자로서는, 이러한 일반적 합성 절차 설명을 통해서, 구체적인 예시 화합물들이나 실시예 화합물들에 대한 합성방법에 대해서도 미루어 보아 이해할 수 있으므로, 각각의 화합물에 대한 개별적인 제조방법 설명은 생략하기로 한다.

[0089] **일반적 합성 절차**

[0090] [일반적 반응식 1]- 중간체 **23** 및 **29-32** 합성에 관한 실험적 절차



22 23

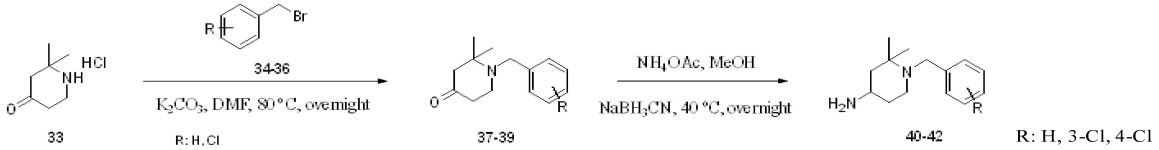


24 29 30 31 32

[0091]

[0092] 상기 일반적 반응식 1에서 보인 바와 같이, N-메틸 치환된 1-*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine carboxamides가 4-chloro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxylic acid의 carbonylimidazole에 의한 아마이드 커플링으로 합성되어졌다. 화합물 **29-32**는 마이크로웨이브 조건 하에 다양한 아민 **25-28**들로 화합물 **23**의 C4 위치의 염소의 친핵성 치환반응을 도왔고, 상기 아민들은 최종 생성물43-49를 얻기 전 염산에 의해 Boc-탈보호화를 하여 중간체 **29-32**를 얻었다.

[0094] [일반적 반응식 2]- 중간체 **40-42** 합성에 관한 실험적 절차

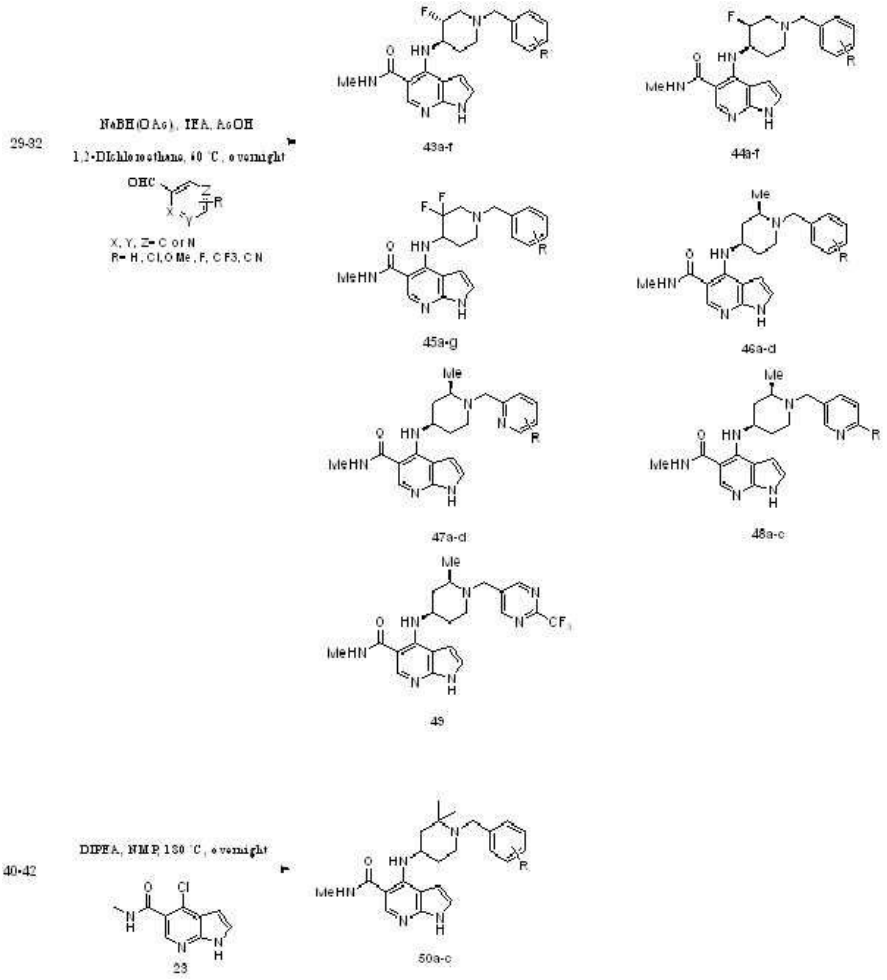


33 R: H, Cl 37-39 40-42 R: H, 3-Cl, 4-Cl

[0095]

[0096] 상기 일반적 반응식2에서 보인 바와 같이, 2-dimethyl piperidine 중간체는 시작물질 **33**의 K_2CO_3 염기를 사용한 N-벤질화 및 NH_4OAc를 사용한 환원성 아민화 반응을 통하여 얻었다.

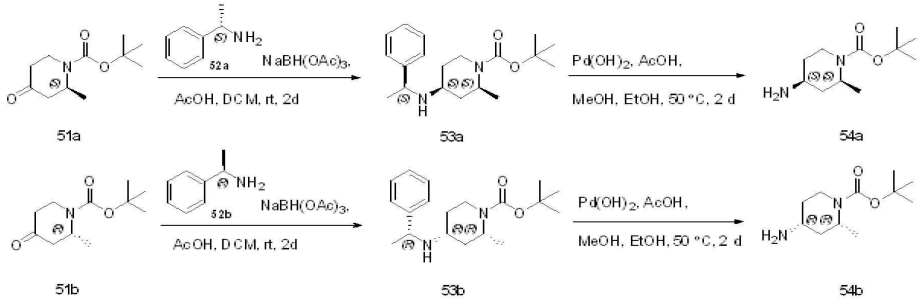
[0098] [일반적 반응식 3]- 최종 생성물 **43-50** 합성에 관한 실험적 절차



[0099]

[0100] 상기 일반적 반응식 3에서 보인 바와 같이, 최종 생성물 **43-49**는 Boc-탈보호화된 중간체 **29-32**의 다양한 알데하이드와의 환성성 아민화반응으로 합성되었다. 최종 생성물 **50**은 마이크로웨이브 조건하에 아민 중간체 **40-42**와 친핵성 치환반응으로 얻어졌다.

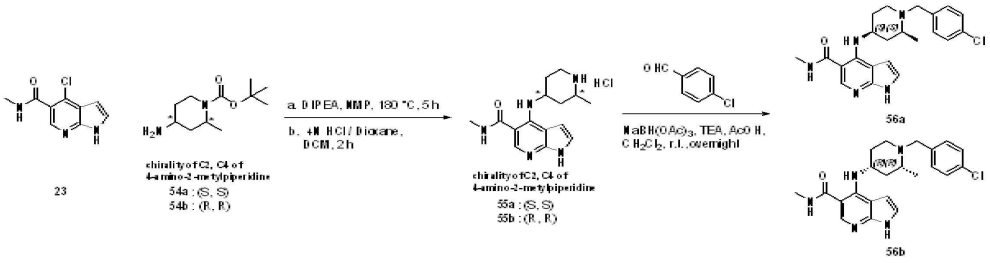
[0102] [일반적 반응식 4]-4-amino-2-methylpiperidine 중간체 **54a-b**의 선택적인 거울상 이성질체 합성에 관한 실험적 절차



[0103]

[0104] 상기 일반적 반응식 4에서 보인 바와 같이, 각 거울상 이성질체 중간체 **54a**와 **54b**는 **51a**, **5b**와 거울상 이성질체 **52a**, **52b**를 이용하여 선택적으로 4-aminopiperidine의 2, 4번 위치의 카이랄을 조절하였다. 얻어진 선택적인 거울상 이성질체 **53a**와 **53b**는 팔라듐 조건 하에 환원반응을 이용한 탈벤질화를 통하여 중간체 **54a**와**54b**를 합성하였다.

[0106] [일반적 반응식 5]-거울상 이성질체인 최종물질 56a와 56b의 합성에 관한 실험적 절차



[0107]

[0108] 상기 일반적 반응식5에서 보인 바와 같이, 기본 골격이 되는 중간체 **23**과 거울상 이성질체 아민인 **54a**, **54b**를 일반적 반응식 1 및 5와 동일하게 마이크로웨이브를 이용한 친핵성 치환반응 및 환성성 아민화반응을 통해 최종 생성물 **56a**와 **56b**를 합성하였다.

[0110] **4-Chloro-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (23) 합성.**

[0111] 4-chloro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxylic acid (1eq)와 CDI (1.05 eq)를 질소 기체 조건 하에 상온에서 DMF 20 mL에 첨가하였다. 반응혼합물은 1시간 동안 같은 온도에서 교반되었다. Methylamine (5 eq)를 혼합물에 천천히 적가하고, 상기 혼합물은 상온에서 1시간 동안 교반되었다. 반응 확인은 TLC모니터링에 의해 하고, DMF용매는 회전식 증발기를 사용하여 제거하였다. 결과 화합물은 에틸 아세테이트를 첨가하여 침전물을 여과하였고, 이미다졸 제거를 위해 물로 씻어 여과한 뒤 백색 고체 생성물을 얻었다(수율: 86.5%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.15 (s, 1H), 8.37 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.65 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 4.6 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-d) δ 168.85, 149.42, 143.10, 134.32, 128.48, 124.54, 120.69, 100.59, 26.93; MS (ESI, m/z) calculated for $C_9H_9ClN_3O$ $[M+H]^+$ 209.04, found 210.00.

[0113] **일반적 절차 A**

[0114] Boc-보호된 아민 **25-28**과 **54a-b** (2 eq) 용매 (NMP (2 mL))에 DIEA (2 eq)와 chloro-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (1.0 mmol)를 첨가하고, 반응혼합물은 180 ℃에서 마이크로웨이브 조사 하에 교반되었다. 결과 혼합물은 상온으로 냉각되고, 에틸 아세테이트로 희석된 후 H_2O, brine으로 세척되고, $MgSO_4$으로 건조되었다. 상기 조혼합물은 silica gel flash chromatography (dichloromethane:MeOH = 10:1 elution)에 의해 정제되어, 표제의 생성물을 얻었다. Dioxane (2 mL)상의 4 N HCl을 MeOH상의 화합물 **25-28**과 **54a-b** 용액에 첨가하고, 상기 혼합물은 Boc 탈보호화 하기 위해, 2시간 동안 상온에서 교반되어졌다. 생성물은 추가적인 정제없이 다음 단계에 사용되어졌다.

[0116] **4-((trans-3-Fluoropiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide hydrochloride (29).**

[0117] 일반적인 절차 A에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 26.1%; ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 8.46 (s, 1H), 7.40 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.17-5.06 (m, 1H), 5.04-4.94 (m, 1H), 3.63-3.57 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.61-2.49 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, Methanol-d_4) δ 169.32, 154.26, 139.88, 135.89, 125.50, 108.37, 106.48, 105.19, 87.31 (d, J_{C-F} =181.0 Hz), 51.81 (d, J_{C-F} = 23.8 Hz), 44.84 (d, J_{C-F} = 26.3 Hz), 41.59, 26.80, 26.24; MS (ESI, m/z) calculated for $C_{14}H_{19}FN_5O$ $[M+H]^+$ 292.16 found 292.10.

[0119] **4-((cis-3-Fluoropiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide hydrochloride (30).**

[0120] 일반적인 절차 A에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 78.8%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.52 (s, 1H), 9.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 50.5 Hz, 1H), 4.34-4.14 (m, 1H), 3.12 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.74 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.65 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.67-1.51 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 170.02, 150.34, 148.53, 144.51, 122.04, 104.62, 103.13, 101.54, 88.88 (d, J_{C-F} = 173.6 Hz), 51.71 (d, J_{C-F} = 18.1 Hz), 48.23 (d, J_{C-F} = 20.5 Hz), 29.62, 28.05, 26.09; MS (ESI, m/z) calculated for $C_{14}H_{19}FN_5O$ $[M+H]^+$ 292.16 found 292.10.

[0122] **4-((3,3-Difluoropiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide hydrochloride (31).**

[0123] 일반적인 절차 A에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율:89.1%; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 12.09 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.54 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.92-3.82 (m, 1H), 3.59-3.51 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.31 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.27-3.16 (m, 1H), 3.03 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.46 (d, J = 6.5 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-d) δ 167.37, 151.57, 149.10, 146.45, 125.61, 122.48(t, J_{C-F} = 244.4 Hz), 116.47, 114.41, 100.57, 55.10 (dd, J_{C-F} = 31.5, 26.4 Hz), 52.38 (t, J_{C-F} = 22.8 Hz), 51.17, 31.20, 26.33; MS (ESI, m/z) calculated for $C_{14}H_{18}F_2N_5O$ $[M+H]^+$ 310.15 found 310.15.

[0125] ***N*-Methyl-4-((cis-2-methylpiperidin-4-yl)amino)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide hydrochloride (32).**

[0126] 일반적인 절차 A에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 37.6%; ^{1}H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 8.10 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 3.7, 0.8 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 3.8, 0.9 Hz, 1H), 4.43-4.37 (m, 1H), 3.51-3.41 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.23-3.11 (m, 1H), 2.90 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.48-1.43 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.5 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Deuterium Oxide) δ 171.4, 148.6, 148.5, 143.5, 122.4, 104.9, 103.1, 101.7, 47.6, 44.2, 39.0, 34.6, 27.5, 26.7, 26.0; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{15}H_{22}N_5O$ $[M+H]^+$ 288.1819 found 288.1821.

[0128] **일반적 절차 B**

[0129] 2,2-dimethylpiperidin-4-one (1.3 mmol) 용액 (DMF (5 mL))에 K_2CO_3 (5.2 mmol)과 여러 벤질 브로마이드 (2.6 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 80 ℃에서 12시간 이상 반응시켰다. 반응 혼합물을 DCM (40 mL)에 희석된 뒤 H_2O, brine으로 세척되고, $MgSO_4$으로 건조되었다. 상기 혼합물은 silica gel flash chromatography (30% Ethyl acetate in Hexane elution)에 의해 정제되어져 표제의 생성물 **37-39**를 수득하였다. **37-39** 중간체의 카보닐기의 아민 치환을 위해, **37-39** (1 eq) 용액 (메탈올 10 mL)에 ammonium acetate (10 eq)와 4Å molecular sieve를 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 sodium cyanoborohydride (2 eq)를 첨가하고 상온에서 12시간 이상 추가 교반하였다. 상기 혼합물은 DCM (40 mL)에 희석된 뒤 H_2O, brine으로 세척되고, $MgSO_4$으로 건조되었다. 상기 혼합물은 silica gel flash chromatography (dichloromethane:methanol = 10:1 elution)에 의해 정제되어져 표제의 아민 생성물 **40-42**를 수득하였다.

[0131] **1-Benzyl-2,2-dimethylpiperidin-4-one (37).**

[0132] 일반적인 절차 B에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 41.4%; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.39 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.76 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.39 (s, 2H), 2.36-2.28 (m, 2H), 1.19 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 210.35, 140.46, 128.43, 128.40, 127.01, 57.79, 55.61, 52.92, 46.29, 41.62, 24.07; MS (ESI, m/z) calculated for $C_{14}H_{20}NO$ $[M+H]^+$ 218.15 found 218.10.

[0134] **1-(3-Chlorobenzyl)-2,2-dimethylpiperidin-4-one (38).**

[0135] 일반적인 절차 B에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 45.6%; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.43-7.40 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.75 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.39 (s, 2H), 2.34 (dd, J = 6.4, 1.4 Hz, 2H), 1.18 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 210.02, 142.80, 134.45, 129.68, 128.32, 127.23, 126.47, 57.84, 55.55, 52.58, 46.51, 41.59, 24.09; MS (ESI, m/z) calculated for $C_{14}H_{19}ClNO$ $[M+H]^+$ 252.12 found 252.05.

[0137] **1-(4-Chlorobenzyl)-2,2-dimethylpiperidin-4-one (39).**

[0138] 일반적인 절차 B에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 54.5%; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.35-7.27 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 2.73 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.38 (s, 2H), 2.36-2.29 (m, 2H), 1.18 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 210.03, 139.02, 132.63, 129.67, 128.57, 57.81, 55.56, 52.33, 46.34, 41.58, 24.08; MS (ESI, m/z) calculated for $C_{14}H_{19}ClNO$ $[M+H]^+$ 252.12 found 252.05.

[0140] **1-Benzyl-2,2-dimethylpiperidin-4-amine (40).**

[0141] 일반적인 절차 B에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 85.8%; ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7.33-7.22 (m, 4H), 7.19 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 435.5, 13.5 Hz, 2H), 2.88-2.77 (m, 1H), 2.61-2.50 (m, 1H), 2.35-2.23 (m, 1H), 1.74-1.59 (m, 2H), 1.33 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 1.23-1.11 (m, 1H), 1.06 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Methanol-d_4) δ 141.75, 129.97, 129.13, 127.74, 55.37, 54.73, 50.65, 47.02, 46.60, 36.70, 31.21, 16.36; MS (ESI, m/z) calculated for $C_{14}H_{23}N_2$ $[M+H]^+$ 219.19 found 219.15.

[0143] **1-(3-Chlorobenzyl)-2,2-dimethylpiperidin-4-amine (41).**

[0144] 일반적인 절차 B에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 98.0%; ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7.37 (s, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 1H), 3.51 (dd, J = 422.1, 14.1 Hz, 2H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.58-2.49 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.35 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 1.23-1.16 (m, 1H), 1.07 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Methanol-d_4) δ 144.78, 135.13, 130.61, 129.45, 128.00, 127.75, 55.30, 54.17, 50.67, 47.23, 46.61, 36.81, 31.26, 16.44; MS (ESI, m/z) calculated for $C_{14}H_{22}ClN_2$ $[M+H]^+$ 253.15 found 253.10.

[0146] **1-(4-Chlorobenzyl)-2,2-dimethylpiperidin-4-amine (42).**

[0147] 일반적인 절차 B에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 93.9%; ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7.28 (q, J = 8.7 Hz, 4H), 3.47 (dd, J = 418.1, 13.9 Hz, 2H), 2.89-2.78 (m, 1H), 2.56-2.43 (m, 1H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.76-1.61 (m, 2H), 1.36-1.27 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.21-1.10 (m, 1H), 1.05 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, Methanol-d_4) δ 140.91, 133.26, 131.22, 129.16, 55.29, 53.92, 50.62, 47.08, 46.59, 36.74, 31.25, 16.39; MS (ESI, m/z) calculated for $C_{14}H_{21}ClN_2$ $[M+H]^+$ 253.15 found 253.10.

[0149] **일반적 절차 C**

[0150] Boc-탈보호화된 중간체 **29-32** 및 알데하이드 용액 (DCM (5 mL))에 triethylamine (1 eq), acetic acid (1.5 eq), sodium triacetoxyborohydride (2 eq)를 첨가하고 60 ℃에서 12시간 이상 교반하였다. 결과 혼합물은 $NaHCO_3$ 수용액으로 세척하고, 에틸 아세테이트에 희석한 뒤, H_2O, brine으로 세척되고, $MgSO_4$으로 건조되었다. 상기 혼합물은 silica gel flash chromatography (dichloromethane:methanol = 10:1 elution)에 의해 정제되어져 표제의 생성물 **43-49, 56a-b**를 수득하였다.

[0152] **4-((trans-1-Benzyl-3-fluoropiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (43a).**

[0153] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 55.8%; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.20 (s, 1H), 9.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.32-7.23 (m, 2H), 7.05 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.31-6.17 (m, 1H), 4.78-4.54 (m, 1H), 4.32-4.17 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.98 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.54-2.42 (m, 1H), 2.37 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H), 1.80-1.67 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.82, 150.67, 150.25, 143.38, 137.82, 128.98, 128.36, 127.27, 121.42, 105.41, 103.95, 102.48, 90.63 (d, J_{C-F} = 180.1 Hz), 62.42, 55.43 (d, J_{C-F} = 23.6 Hz), 53.96 (d, J_{C-F} = 23.0 Hz), 50.46, 30.17, 26.66; HRMS (ESI, m/z) calculated $C_{21}H_{25}FN_5O$ $[M+H]^+$ 382.2038 found 382.2041.

[0155] **4-((trans-1-(4-Chlorobenzyl)-3-fluoropiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (43b).**

[0156] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 65.6%; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.37 (s, 1H), 9.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.34-7.21 (m, 4H), 7.04 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.74-4.55 (m, 1H), 4.32-4.19 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.02 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.56-2.43 (m, 1H), 2.37 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 2.33-2.21 (m, 1H), 1.81-1.67 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.78, 150.23, 143.23, 143.16, 136.40, 132.97, 130.19, 128.52, 121.54, 105.43, 103.91, 102.37, 90.37 (d, J_{C-F} = 179.6 Hz), 61.59, 55.22 (d, J_{C-F} = 23.8 Hz), 53.61 (d, J_{C-F} = 24.1 Hz), 50.23, 29.95, 26.66; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{21}H_{24}ClFN_5O_2$ $[M+H]^+$ 416.1648 found 416.1651.

[0158] **4-((trans-1-(3-Methoxybenzyl)-3-fluoropiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (43c).**

[0159] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 61.3%; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.40 (s, 1H), 9.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.28-7.17 (m, 1H), 7.08-6.96 (m, 1H), 6.94-6.87 (m, 2H), 6.81 (dd, *J* = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.77-4.55 (m, 1H), 4.34-4.15 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.10 (td, *J* = 15.5, 13.4, 6.8 Hz, 1H), 2.97 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.47 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.35 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.26 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 1.85-1.68 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.79, 159.75, 150.30, 143.17, 143.02, 139.55, 129.31, 121.50, 121.23, 114.21, 112.85, 105.42, 103.94, 102.41, 90.68 (d, J_{C-F} = 180.1 Hz), 62.31, 55.50 (d, J_{C-F} = 24.1 Hz), 55.23, 54.16 (d, J_{C-F} = 22.8 Hz), 50.53, 30.27, 26.65; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{22}H_{27}FN_5O_2$ $[M+H]^+$ 412.2143 found 412.2139.

[0161] **4-((trans-1-(4-Methoxybenzyl)-3-fluoropiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (43d).**

[0162] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 69.2%; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.23 (s, 1H), 9.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.06-6.97 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.56 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.74-4.54 (m, 1H), 4.26-4.08 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.07 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 2.97 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.79-2.69 (m, 1H), 2.44 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.33 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.29-2.19 (m, 1H), 1.79-1.66 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.78, 150.23, 143.23, 143.16, 136.40, 132.97, 130.19, 128.52, 121.54, 105.43, 103.91, 102.37, 90.37 (d, J_{C-F} = 178.4 Hz), 61.59, 60.43, 55.22 (d, J_{C-F} = 23.1 Hz), 53.61 (d, J_{C-F} = 17.6 Hz), 50.23, 29.95, 26.66; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{22}H_{27}FN_5O$ $[M+H]^+$ 412.2143 found 412.2146.

[0164] **4-((trans-1-(3-Cyanobenzyl)-3-fluoropiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (43e).**

[0165] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 59.1%; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.19 (s, 1H), 9.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.62-7.52 (m, 2H), 7.44 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.78-4.55 (m, 1H), 4.34-4.25 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.99 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 3.03-2.90 (m, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.61-2.50 (m, 1H), 2.43 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.36-2.25 (m, 1H), 1.84-1.73 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.91, 150.79, 150.25, 143.52, 139.82, 133.28, 132.32, 131.17, 129.34, 121.68, 119.00, 112.60, 105.55, 104.04, 102.48, 90.09 (d, J_{C-F} = 180.0 Hz), 60.53, 55.14 (d, J_{C-F} = 22.5 Hz), 53.19 (d, J_{C-F} = 18.6 Hz), 50.16, 29.81, 26.78; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{22}H_{24}FN_6O$ $[M+H]^+$ 407.1990 found 407.1995.

[0167] **4-((trans-1-(4-Cyanobenzyl)-3-fluoropiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (43f).**

[0168] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 55.8%; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.40 (s, 1H), 9.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.79-4.54 (m, 1H), 4.28 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.10-2.91 (m, 1H), 2.99 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.70 (s, 1H), 2.61-2.49 (m, 1H), 2.42 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.37-2.23 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.88, 150.61, 150.28, 143.88, 143.33, 132.35, 129.37, 121.75, 119.02, 111.19, 105.56, 103.99,

102.40, 90.12 (d, J_{C-F} = 179.6 Hz), 61.86, 55.19 (d, J_{C-F} = 23.6 Hz), 53.17 (d, J_{C-F} = 25.0 Hz), 50.24, 29.80, 26.77; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{22}H_{24}FN_6O$ $[M+H]^+$ 407.1990 found 407.1996.

[0170] **4-((cis-1-Benzyl-3-fluoropiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (44a).**

[0171] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 26.0%; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.99 (s, 1H), 9.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 48.3 Hz, 1H), 4.33-4.05 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.20 (s, 1H), 2.99 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.91 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.54-2.37 (m, 1H), 2.32 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.16-2.05 (m, 1H), 2.05-1.98 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.82, 150.67, 150.25, 143.38, 137.82, 128.98, 128.36, 127.27, 121.42, 105.41, 103.95, 102.48, 88.25 (d, J_{C-F} = 180.1 Hz), 62.42, 55.13 (d, J_{C-F} = 22.2 Hz), 52.53 (d, J_{C-F} = 19.8 Hz), 50.46, 30.17, 26.66; HRMS (ESI, m/z) calculated $C_{21}H_{25}FN_5O$ $[M+H]^+$ 382.2038 found 382.2040.

[0173] **4-((cis-1-(3-Chlorobenzyl)-3-fluoropiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (44b).**

[0174] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 35.1%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.32 (s, 1H), 10.42 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.04 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.22-8.14 (m, 2H), 8.14-8.04 (m, 2H), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.64 (d, *J* = 49.5 Hz, 1H), 5.10-4.88 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.54 (d, *J* = 4.3 Hz, 3H), 3.23 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.12 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.60 (t, *J* = 10.7 Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 169.97, 150.33, 148.69, 144.47, 140.85, 133.00, 130.12, 128.36, 127.36, 126.98, 122.14, 104.65, 103.23, 101.42, 88.59 (d, J_{C-F} = 177.1 Hz), 60.36, 54.58 (d, J_{C-F} = 17.6 Hz), 51.33 (d, J_{C-F} = 17.9 Hz), 50.14, 27.95, 26.09; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{21}H_{24}ClFN_5O$ $[M+H]^+$ 416.1648 found 416.1648.

[0176] **4-((cis-1-(4-Chlorobenzyl)-3-fluoropiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (44c).**

[0177] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 35.1%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.52 (s, 1H), 9.63 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.27-8.17 (m, 1H), 7.44-7.30 (m, 4H), 7.17 (dd, *J* = 3.4, 2.4 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 49.4 Hz, 1H), 4.29-4.14 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.05 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 2.81-2.77 (m, 1H), 2.75 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.43 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.31 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 1.90 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 1.79 (q, *J* = 10.7 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 170.42, 150.78, 149.15, 144.92, 137.59, 131.97, 131.00, 128.64, 122.56, 105.08, 103.66, 101.86, 89.03 (d, J_{C-F} = 177.2 Hz), 60.77, 55.03 (d, J_{C-F} = 20.5 Hz), 51.82 (d, J_{C-F} = 17.6 Hz), 33.91, 28.37, 26.5; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{21}H_{24}ClFN_5O$ $[M+H]^+$ 416.1648 found 416.1648.

[0179] **4-((cis-1-(4-Methoxybenzyl)-3-fluoropiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (44d).**

[0180] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 50.3%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.52 (s,

1H), 9.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27-8.19 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.16 (dd, J = 3.3, 2.2 Hz, 1H), 6.95-6.83 (m, 2H), 6.49 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 49.6 Hz, 1H), 4.26-4.09 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.82-2.77 (m, 1H), 2.74 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.48-2.31 (m, 1H), 2.26 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 1.89 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.76 (q, J = 10.9 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMF-d_6) δ 169.97, 158.33, 150.32, 148.71, 144.47, 130.06, 129.74, 122.11, 113.59, 104.62, 103.19, 101.41, 88.62 (d, J_{C-F} = 177.0 Hz), 60.73, 54.99, 54.53 (d, J_{C-F} = 14.5 Hz), 51.48 (d, J_{C-F} = 17.5 Hz), 50.05, 27.95, 26.0; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{22}H_{27}FN_5O_2$ $[M+H]^+$ 412.2143 found 412.2148.

[0182] **4-((cis-1-(3-Cyanobenzyl)-3-fluoropiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (44e).**

[0183] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 49.1%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.52 (s, 1H), 9.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 3.2, 2.2 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 49.4 Hz, 1H), 4.30-4.14 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.06 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 2.81-2.77 (m, 1H), 2.75 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.51 (dd, J = 35.7, 12.9 Hz, 1H), 2.34 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 1.90 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 1.80 (q, J = 10.7 Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 169.96, 150.32, 148.69, 144.46, 139.93, 133.64, 132.09, 130.90, 129.53, 122.13, 118.93, 111.24, 104.65, 103.24, 101.43, 88.58 (d, J_{C-F} = 176.9 Hz), 60.02, 54.50 (d, J_{C-F} = 18.4 Hz), 51.28 (d, J_{C-F} = 17.9 Hz), 50.04, 27.91, 26.08; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{22}H_{24}FN_6O$ $[M+H]^+$ 407.1990 found 407.1991.

[0185] **4-((cis-1-(4-Cyanobenzyl)-3-fluoropiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (44f).**

[0186] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 31.9%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.52 (s, 1H), 9.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.24 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.17 (dd, J = 3.3, 2.4 Hz, 1H), 6.52-6.49 (m, 1H), 4.85 (d, J = 49.5 Hz, 1H), 4.29-4.14 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.06 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.74 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.60-2.42 (m, 1H), 2.35 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 1.90 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 1.85-1.71 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 169.96, 150.32, 148.68, 144.46, 144.34, 132.23, 129.48, 122.15, 118.95, 109.77, 104.64, 103.23, 101.41, 88.57 (d, J_{C-F} = 177.1 Hz), 60.50, 54.65 (d, J_{C-F} = 19.7 Hz), 51.27 (d, J_{C-F} = 18.0 Hz), 50.17, 27.92, 26.08; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{22}H_{24}FN_6O$ $[M+H]^+$ 407.1990 found 407.1991.

[0188] **4-((1-Benzyl-3,3-difluoropiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (45a).**

[0189] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 36.5%; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 12.07 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.63 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.41-7.33 (m, 4H), 7.33-7.28 (m, 1H), 6.64 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.94-3.84 (m, 1H), 3.58-3.45 (m, 2H), 3.24-3.08 (m, 2H), 3.02 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.13 (dd, J = 8.5, 3.9 Hz, 1H), 1.88-1.76 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-d) δ 167.24, 151.70, 149.17, 146.66, 139.73, 128.60, 128.08, 127.32, 125.47, 120.7(t, J_{C-F} = 247.02 Hz), 116.52, 114.42, 100.67, 62.25, 56.42 (t, J_{C-F} = 21.4 Hz) 55.01 (t, J_{C-F} = 29.4 Hz), 51.59, 30.95, 29.41, 26.29; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{21}H_{24}F_2N_5O$ $[M+H]^+$ 400.1943 found 400.1946.

[0191] **4-((1-(3-Chlorobenzyl)-3,3-difluoropiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (45b).**

[0192] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 60.6%; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 12.30 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.66-8.51 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.38 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 3H), 6.63 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.93-3.82 (m, 1H), 3.59-3.44 (m, 2H), 3.22 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.17-3.06 (m, 1H), 3.03 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.13 (dd, J = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 1.88-1.77 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 167.38, 151.80, 149.20, 146.61, 142.09, 134.54, 129.94, 128.24, 127.56, 126.25, 125.70, 120.74 (t, J_{C-F} = 246.2 Hz), 116.56, 114.54, 100.69, 60.36, 56.73 (t, J_{C-F} = 21.5 Hz), 55.25 (t, J_{C-F} = 29.0 Hz), 51.21, 31.07, 29.80, 26.42; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{21}H_{23}ClF_2N_5O$ $[M+H]^+$ 434.1554 found 434.1559.

[0194] **4-((1-(4-Chlorobenzyl)-3,3-difluoropiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (45c).**

[0195] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 60.6%; ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 9.84 (s, 1H), 8.91 (dd, J = 23.9, 8.5 Hz, 4H), 8.86 (s, 1H), 8.23 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.46-5.35 (m, 2H), 5.25-5.15 (m, 1H), 5.11-4.98 (m, 1H), 4.69-4.57 (m, 1H), 4.50 (s, 3H), 3.72-3.63 (m, 1H), 3.47-3.34 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, Methanol-d_4) δ 171.48, 151.58, 150.61, 145.66, 140.08, 133.83, 130.96, 129.50, 125.90, 121.8 (t, J_{C-F} = 247.3 Hz), 117.01, 114.62, 101.72, 60.77, 58.0 (t, J_{C-F} = 20.8 Hz), 56.2 (t, J_{C-F} = 29.7 Hz),51.58, 50.14, 30.46, 26.85; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{21}H_{23}ClF_2N_5O$ $[M+H]^+$ 434.1554 found 434.11557.

[0197] **4-((1-(3-Methoxybenzyl)-3,3-difluoropiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (45d).**

[0198] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 60.6%; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.72 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.51 (t, J = 14.6 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 2.12 (s, 1H), 1.95-1.79 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 167.20, 159.85, 151.63, 149.15, 146.77, 141.38, 129.61, 125.35, 120.63 (t, J_{C-F} = 246.2 Hz), 120.31, 116.58, 114.36, 113.67, 112.57, 100.75, 56.32 (t, J_{C-F} = 21.5 Hz), 55.24, 55.03 (t, J_{C-F} = 29.0 Hz), 51.44, 50.39, 29.41, 26.29; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{22}H_{26}F_2N_5O$ $[M+H]^+$ 430.2049 found 430.2057.

[0200] **4-((1-(4-Methoxybenzyl)-3,3-difluoropiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (45e).**

[0201] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 62.3%; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.83 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.95-6.87 (m, 2H), 6.64 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.55-3.49 (m, 2H), 3.20 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.16-3.06 (m, 1H), 3.02 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.11 (dd, J = 8.2,

4.2 Hz, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 167.24, 158.90, 151.73, 149.19, 146.80, 131.81, 129.31, 125.38, 120.68(t, J_{C-F} = 247.0 Hz), 116.63, 114.41, 113.99, 100.75, 56.30 (t, J_{C-F} = 21.5 Hz), 55.32, 55.04(t, J_{C-F} = 28.9 Hz), 51.02, 50.35, 29.46, 26.28; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{22}H_{26}F_2N_5O$ $[M+H]^+$ 430.2049 found 430.2052.

[0203] **4-((1-(3-Cyanobenzyl)-3,3-difluoropiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (45f).**

[0204] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 30.3%; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.33 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.17 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 8.08-8.00 (m, 1H), 7.82-7.75 (m, 1H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 3.6, 2.5 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 3.7, 2.0 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 3.69-3.59 (m, 1H), 3.55-3.47 (m, 1H), 3.35-3.27 (m, 1H), 3.07 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.03 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.36-1.26 (m, 2H); HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{22}H_{23}F_2N_6O$ $[M+H]^+$ 425.1896 found 425.1898.

[0206] **4-((1-(4-Cyanobenzyl)-3,3-difluoropiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (45g).**

[0207] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 58.6%; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.64 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.18-4.05 (m, 2H), 3.94-3.84 (m, 1H), 3.55-3.47 (m, 2H), 3.25 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.11-3.05 (m, 1H), 3.03 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.17-2.12 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H); HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{22}H_{23}F_2N_6O$ $[M+H]^+$ 425.1896 found 425.1897.

[0209] **4-((cis-1-(2-Fluorobenzyl)-2-methylpiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (46a).**

[0210] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 46.7%; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.47-7.39 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.50 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.05 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.01-3.87 (m, 1H), 3.38 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.93 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.52-2.41 (m, 1H), 2.21-2.06 (m, 3H), 1.66-1.44 (m, 2H), 1.26 (d, J = 6.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.70, 161.37 (d, J_{C-F} = 245.5 Hz), 150.05, 149.90, 143.24, 131.36 (d, J_{C-F} = 4.6 Hz), 128.4 (d, J_{C-F} = 8.2 Hz), 125.83 (d, J_{C-F} = 14.6 Hz), 123.88 (d, J_{C-F} = 3.4 Hz), 115.18 (d, J_{C-F} = 22.4 Hz), 105.15, 103.56, 102.75, 55.93, 51.48, 51.22, 49.88, 42.37, 33.47, 26.60, 21.17; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{22}H_{27}FN_5O$ $[M+H]^+$ 396.2194 found 369.2205.

[0212] **4-((cis-1-(3-Fluorobenzyl)-2-methylpiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (46b).**

[0213] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.09 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.97-6.90 (m, 1H), 6.48 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.01-3.88 (m, 1H), 3.63 (dd, J = 383.8, 13.7 Hz, 2H), 2.96 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.89 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.55-2.39 (m, 1H), 2.15 (d, J =

15.7 Hz, 1H), 2.08 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 1.70-1.45 (m, 2H), 1.23 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.28, 162.97 (d, J_{C-F} = 245.5 Hz), 150.22, 148.35, 142.22 (d, J_{C-F} = 7.0 Hz), 141.66, 129.60 (d, J_{C-F} = 8.3 Hz), 124.28 (d, J_{C-F} = 2.5 Hz), 121.38, 115.52 (d, J_{C-F} = 21.2 Hz), 113.72 (d, J_{C-F} = 21.1 Hz), 105.29, 103.59, 102.82, 57.08, 55.94, 51.63, 51.31, 42.22, 33.38, 26.62, 21.18; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{22}H_{27}FN_5O$ $[M+H]^+$ 396.2194 found 369.2206.

[0215] **4-((cis-1-(4-Fluorobenzyl)-2-methylpiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (46c).**

[0216] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 61.4%; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.36-7.23 (m, 2H), 7.04-6.97 (m, 3H), 6.48 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.08 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.98-3.82 (m, 1H), 3.12 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.96 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.46-2.35 (m, 1H), 2.15 (dd, *J* = 12.7, 2.4 Hz, 1H), 2.06 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.63-1.44 (m, 2H), 1.25 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.59, 161.89 (d, J_{C-F} = 244.5 Hz), 149.98, 149.42, 142.91, 134.82 (d, J_{C-F} = 3.1 Hz), 130.36 (d, J_{C-F} = 7.8 Hz), 121.15, 115.00 (d, J_{C-F} = 21.2 Hz), 105.16, 103.58, 102.74, 58.36, 56.74, 55.93, 51.39, 42.30, 33.43, 26.60, 21.20; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{22}H_{27}FN_5O$ $[M+H]^+$ 396.2194 found 369.2203.

[0218] ***N*-Methyl-4-((cis-2-methyl-1-(4-(trifluoromethyl)benzyl)piperidin-4-yl)amino)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (46d).**

[0219] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 36.5%; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.00-3.87 (m, 1H), 3.68 (dd, *J* = 393.8, 14.0 Hz, 2H), 2.98 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.52-2.39 (m, 1H), 2.19-2.04 (m, 3H), 1.66-1.48 (m, 2H), 1.22 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.41, 150.37, 148.43, 143.99, 141.65, 129.02, 128.70 (q, J_{C-F} = 32.1 Hz), 124.73 (q, J_{C-F} = 3.5 Hz), 123.85 (q, J_{C-F} = 273 Hz), 121.61, 105.46, 103.69, 102.89, 57.29, 56.23, 51.87, 51.41, 42.34, 33.50, 26.75, 21.35; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{23}H_{27}F_3N_5O$ $[M+H]^+$ 446.2162 found 446.2160.

[0221] **4-((cis-1-((5-Chloropyridin-2-yl)methyl)-2-methylpiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (47a).**

[0222] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 40.5%; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.49 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.01-3.89 (m, 1H), 3.77 (dd, *J* = 296.5, 14.7 Hz, 2H), 2.96 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.55-2.43 (m, 1H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.21-2.06 (m, 2H), 1.70-1.44 (m, 2H), 1.19 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.60, 158.42, 149.99, 149.33, 147.74, 142.87, 136.24, 130.16, 123.77, 121.27, 105.20, 103.59, 102.71, 58.88, 56.20, 52.44, 51.19, 42.31, 33.58, 26.60, 21.19; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{21}H_{26}ClN_6O$ $[M+H]^+$ 413.1851 found 413.1853.

[0224] **4-((cis-1-((6-Cyanopyridin-2-yl)methyl)-2-methylpiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-**

b]pyridine-5-carboxamide (47b).

[0225] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 55.0%; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.85-7.76 (m, 2H), 7.58 (dd, J = 6.7, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.06-3.94 (m, 1H), 3.84 (dd, J = 276.3, 15.3 Hz, 2H), 2.98 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.65-2.51 (m, 1H), 2.42-2.28 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 2H), 1.70-1.56 (m, 1H), 1.56-1.44 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.68, 162.72, 149.95, 148.45, 142.70, 137.57, 132.62, 126.97, 126.65, 121.50, 117.26, 105.30, 103.62, 102.62, 58.88, 56.16, 52.55, 50.97, 42.15, 33.42, 26.33, 21.04; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{22}H_{26}N7O$ $[M+H]^{+}$ 404.2193 found 404.2200.

[0227] **4-((cis-1-((5-Cyanopyridin-2-yl)methyl)-2-methylpiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (47c).**

[0228] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 74.0%; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.19 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.07-3.92 (m, 1H), 3.86 (dd, J = 282.7, 15.7 Hz, 2H), 2.98 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.91 - 2.83 (m, 1H), 2.61-2.50 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.24-2.11 (m, 2H), 1.71-1.60 (m, 1H), 1.52 (q, J = 11.5 Hz, 1H), 1.16 (d, J = 6.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.7, 165.7, 151.9, 150.1, 149.7, 142.9, 139.6, 122.7, 121.4, 117.0, 108.1, 105.4, 103.7, 102.8, 59.7, 56.4, 53.0, 51.2, 42.4, 33.7, 26.7, 21.4; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{22}H_{26}N7O$ $[M+H]^{+}$ 404.2193 found 404.2191.

[0230] ***N*-Methyl-4-((cis-2-methyl-1-((5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)methyl)piperidin-4-yl)amino)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (47d).**

[0231] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 32.5%; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.23-6.12 (m, 1H), 4.24 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.07-3.94 (m, 1H), 3.52 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.92-2.81 (m, 1H), 2.62-2.50 (m, 1H), 2.41-2.27 (m, 1H), 2.16 (dd, J = 21.0, 13.9 Hz, 2H), 1.74-1.60 (m, 1H), 1.60-1.49 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.02, 164.86 (d, J_{C-F} = 1.24 Hz), 149.70, 148.76, 146.63 (q, J_{C-F} = 3.9 Hz), 141.69, 133.66 (q, J_{C-F} = 3.3 Hz), 125.03 (q, J_{C-F} = 33 Hz), 123.83 (q, J_{C-F} = 274 Hz), 121.99, 120.95, 104.88, 103.12, 102.37, 58.95, 55.82, 52.27, 50.76, 41.86, 33.13, 26.20, 20.80; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{22}H_{26}F_3N_6O$ $[M+H]^{+}$ 447.2115 found 447.2113.

[0233] **4-((cis-1-((6-Chloropyridin-3-yl)methyl)-2-methylpiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (48a).**

[0234] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 62.1%; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.16 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.48 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.01-3.85 (m, 1H), 3.61 (dd, J = 365.0, 14.0 Hz, 2H), 2.96 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.81 (dd, J = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 2.44 (dd, J = 8.4, 6.0 Hz, 1H), 2.18-2.05 (m, 3H), 1.62-1.44 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.59, 150.03, 149.96, 149.76, 149.32, 142.96, 139.39, 133.94, 124.07, 121.28,

105.18, 103.62, 102.68, 56.05, 54.02, 51.59, 51.10, 42.22, 33.37, 26.59, 21.19; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{21}H_{26}ClN_6O$ $[M+H]^+$ 413.1851 found 413.1853.

[0236] **4-((cis-1-((6-Cyanopyridin-3-yl)methyl)-2-methylpiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (48b).**

[0237] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 54.3%; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.71-7.62 (m, 1H), 7.07 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.28-6.13 (m, 1H), 4.05-3.91 (m, 1H), 3.70 (dd, J = 365.2, 14.7 Hz, 2H), 2.98 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.54-2.45 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 2H), 2.16-2.07 (m, 1H), 1.64-1.44 (m, 2H), 1.19 (d, J = 6.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.85, 151.44, 150.44, 149.94, 143.60, 140.11, 137.03, 132.42, 128.33, 121.32, 117.51, 105.27, 103.71, 102.72, 56.37, 54.81, 52.24, 51.12, 42.39, 33.56, 26.74, 21.39; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{22}H_{26}N7O$ $[M+H]^+$ 404.2193 found 404.2197.

[0239] **N-Methyl-4-((cis-2-methyl-1-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methyl)piperidin-4-yl)amino)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (48c).**

[0240] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 48.4%; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.04-3.87 (m, 1H), 3.71 (dd, J = 364.9, 14.4 Hz, 2H), 2.96 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.81 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.48 (dd, J = 8.4, 6.0 Hz, 1H), 2.14 (dd, J = 25.0, 12.5 Hz, 3H), 1.64-1.44 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.62, 150.27, 150.16, 149.31, 147.02 (q, J_{C-F} = 34.6 Hz), 142.54, 138.87, 137.60, 121.79 (q, J_{C-F} = 273.8 Hz), 121.51, 120.32 (q, J_{C-F} = 2.6 Hz), 105.37, 103.68, 102.77, 56.27, 54.64, 51.99, 51.22, 42.32, 33.49, 26.73, 21.36; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{22}H_{26}F_3N_6O$ $[M+H]^+$ 447.2115 found 447.2114.

[0242] **N-Methyl-4-((cis-2-methyl-1-((2-(trifluoromethyl)pyrimidin-5-yl)methyl)piperidin-4-yl)amino)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (49).**

[0243] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 33.0%; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.16 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.87 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.07 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.06-3.94 (m, 1H), 3.74 (dd, J = 352.7, 14.8 Hz, 2H), 2.98 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.82 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.52 (s, 1H), 2.27-2.09 (m, 3H), 1.67-1.48 (m, 2H), 1.23 (d, J = 6.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.77, 158.06, 155.69 (q, J_{C-F} = 36 Hz), 150.24, 149.99, 143.39, 135.63, 119.68 (q, J_{C-F} = 276 Hz), 105.30, 103.78, 102.79, 56.37, 52.44, 52.20, 51.09, 42.27, 33.48, 26.75, 21.39; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{21}H_{25}F_3N_7O$ $[M+H]^+$ 448.2067 found 448.2077.

[0245] **일반적 절차 D**

[0246] 아민 중간체 **40-42** (4 eq) 용액 (NMP (2 mL))에 DIEA, 4-chloro-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (0.5 mmol)를 첨가하고 180 ℃에서 12시간 이상 교반하였다. 결과 혼합물을 상온에서 냉각시키고, 에틸 아세테이트에 희석한 뒤, H_2O, brine으로 세척되고, $MgSO_4$으로 건조되었다. 상기 혼합물은 silica gel

flash chromatography (Dichloromethane:methanol = 10:1 elution)에 의해 정제되어져 표제의 생성물 **50a-c**를 수득하였다.

[0248] **4-((1-Benzyl-2,2-dimethylpiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (50a).**

[0249] 일반적인 절차 D에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 62.3%; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.53 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.19-4.09 (m, 1H), 3.56 (dd, *J* = 397.7, 14.1 Hz, 2H), 2.98 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.72-2.61 (m, 1H), 2.47-2.34 (m, 1H), 2.11-1.97 (m, 2H), 1.67 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.61-1.49 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.18 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.47, 150.11, 142.83, 142.73, 141.05, 128.23, 128.18, 126.60, 121.03, 105.17, 103.68, 102.79, 54.17, 53.32, 48.40, 47.37, 45.53, 34.25, 30.44, 26.58, 16.51; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{23}H_{30}N_5O$ $[M+H]^+$ 392.2445 found 392.2447.

[0251] **4-((1-(3-Chlorobenzyl)-2,2-dimethylpiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (50b).**

[0252] 일반적인 절차 D에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 11.0%; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.24-7.14 (m, 3H), 7.04 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.26-4.09 (m, 1H), 3.54 (dd, *J* = 384.1, 14.3 Hz, 2H), 2.98 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.67 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.63-1.50 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.63, 149.97, 143.44, 143.39, 143.35, 134.18, 129.41, 128.15, 126.77, 126.26, 120.93, 105.18, 103.70, 102.83, 54.22, 52.94, 48.28, 47.37, 45.75, 34.25, 30.37, 26.59, 16.63; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{23}H_{29}ClN_5O$ $[M+H]^+$ 426.2055 found 426.2059.

[0254] **4-((1-(4-Chlorobenzyl)-2,2-dimethylpiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (50c).**

[0255] 일반적인 절차 D에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 10.4%; ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 8.36 (s, 1H), 7.63-7.50 (m, 4H), 7.40 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.68-4.58 (m, 1H), 4.40 (dd, *J* = 318.5, 13.2 Hz, 2H), 3.76-3.58 (m, 1H), 3.59-3.50 (m, 1H), 3.43 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.42 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.09 (t, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.75 (s, 3H),1.73 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Methanol-d_4) δ 169.19, 139.72, 137.46, 135.85, 134.49, 134.35, 130.55, 129.57, 125.39, 106.45, 105.21, 104.15, 65.25, 54.36, 47.40, 47.36, 44.51, 31.19, 27.29, 26.74, 18.54; HRMS (ESI, m/z) calculated for $C_{23}H_{29}ClN_5O$ $[M+H]^+$ 426.2055 found 426.2058.

[0257] **일반적 절차 E**

[0258] 순수 거울상 이성질체 *N*-Boc-2-methyl-4-piperidone (**51a**,**b**; 2.35 mmol)과 입체 특정적인 1-phenylethan-1-amine (4.7 mmol) 용액 (DCM (10 mL))에 아세트산과 triacetoxyborohydride (4.7 mmol)을 첨가하고 상온에서 12시간 이상 교반하였다. 결과 혼합물은 포화된 $NaHCO_3$ 수용액에 의해 적가되고, 에틸 아세테이트에 희석한 뒤, H_2O, brine으로 세척되고, $MgSO_4$으로 건조되었다. 얻어진 유기층은 silica gel flash chromatography(Hexane: Ethyl acetate = 4:1 elution)에 의해 정제되어져 표제의 생성물 **53a**와 **53b**를 수득하였다.

[0260] *tert*-Butyl (2S,4S)-2-methyl-4-(((S)-1-phenylethyl)amino)piperidine-1-carboxylate (53a).

[0261] 일반적인 절차 E에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 88.2%; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.34-7.25 (m, 4H), 7.25-7.19 (m, 1H), 4.03 (h, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.83 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.64 (ddd, *J* = 13.5, 5.5, 3.0 Hz, 1H), 3.18 (ddd, *J* = 13.5, 11.9, 4.0 Hz, 1H), 2.73 (dt, *J* = 9.3, 4.7 Hz, 1H), 1.77 (ddd, *J* = 13.9, 6.3, 3.9 Hz, 1H), 1.68 (ddt, *J* = 13.4, 11.0, 5.4 Hz, 1H), 1.53-1.45 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.34 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.32 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 1.30-1.25 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 155.0, 146.1, 128.5, 126.8, 126.4, 79.0, 55.5, 48.4, 46.9, 35.1, 34.2, 31.4, 28.5, 24.9, 19.6; MS (ESI, *m/z*) calculated for $C_{19}H_{31}N2O_2$ $[M+H]^+$ 319.24, found 319.15.

[0263] *tert*-Butyl (2R,4R)-2-methyl-4-(((R)-1-phenylethyl)amino)piperidine-1-carboxylate (53b).

[0264] 일반적인 절차 E에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 86.1%; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.35-7.18 (m, 5H), 4.03 (h, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.83 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.64 (ddd, *J* = 13.5, 5.5, 3.0 Hz, 1H), 3.18 (ddd, *J* = 13.5, 11.9, 4.0 Hz, 1H), 2.73 (dt, *J* = 9.4, 4.7 Hz, 1H), 1.77 (ddd, *J* = 13.9, 6.3, 3.9 Hz, 1H), 1.68 (ddt, *J* = 13.4, 11.1, 5.4 Hz, 1H), 1.51-1.45 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.34 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 1.32 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 1.31-1.26 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 155.0, 146.1, 128.5, 126.8, 126.3, 79.0, 55.5, 48.4, 46.9, 35.1, 34.2, 31.3, 28.5, 24.9, 19.5; MS (ESI, *m/z*) calculated for $C_{19}H_{31}N2O_2$ $[M+H]^+$ 319.24, found 319.15.

[0266] **일반적 절차 F**

[0267] **53a**와 **53b** (1 eq)와 10% palladium hydroxide (20 wt. % on carbon) 용액 (methanol)에 아세트산 (1 eq)를 천천히 첨가하고, 혼합물을 50 ℃에서 2시간 동안 수소가 들어간 5겹 풍선을 사용하여 수소화 반응시킨다. 반응 혼합물은 celite를 이용하여 여과하고 메탄올로 씻어준다. 화합한 여과수는 회전식 증발기를 이용하여 용매가 제거되고 백색의 고체 생성물 **54a-b**을 수득하였다.

[0269] *tert*-Butyl (2S,4S)-4-amino-2-methylpiperidine-1-carboxylate (54a).

[0270] 일반적인 절차 F에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 92.9%; ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 3.96 - 3.86 (m, 1H), 3.69 (ddd, *J* = 14.2, 6.6, 3.9 Hz, 1H), 3.39-3.32 (m, 2H), 2.16 (ddt, *J* = 19.6, 11.3, 4.4 Hz, 1H), 2.06 (dt, *J* = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 1.66-1.58 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.27 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Methanol-d_4) δ 155.2, 80.0, 48.4, 45.3, 36.4, 33.3, 27.6, 27.3, 18.5; MS (ESI, *m/z*) calculated for $C_{11}H_{23}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 215.18, found 215.20; 카이랄성은 (S)-mosher's reagent를 사용하여 확인함, **29a-ms**; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.51 (dd, *J* = 6.4, 2.6 Hz, 2H), 7.41 (dt, *J* = 4.6, 2.8 Hz, 3H), 6.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.23-4.09 (m, 2H), 3.84 (ddd, *J* = 14.1, 5.3, 3.2 Hz, 1H), 3.47-3.36 (m, 3H), 3.07 (ddd, *J* = 14.2, 11.9, 3.8 Hz, 1H), 2.00-1.85 (m, 2H), 1.73-1.65 (m, 1H), 1.61-1.54 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.6, 154.9, 132.4, 129.7, 128.8, 127.8 (d, J_{C-F} = 1.36 Hz), 123.9 (q, J_{C-F} = 290.0 Hz), 84.1 (q, J_{C-F} = 26.3 Hz), 79.8, 55.1, 46.3, 43.6, 35.1, 34.4, 29.6, 28.6, 19.0; ^{19}F NMR (377 MHz, Chloroform-*d*) δ -68.8023; MS (ESI, *m/z*) calculated for $C_{21}H_{30}F_3N_2O_4$ $[M+H]^+$ 431.22, found 431.15.

[0272] ***tert*-Butyl (2R,4R)-4-amino-2-methylpiperidine-1-carboxylate (54b).**

[0273] 일반적인 절차 F에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율: 96.1%; ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 3.96-3.84 (m, 1H), 3.69 (ddd, *J* = 14.2, 6.6, 3.9 Hz, 1H), 3.39-3.32 (m, 2H), 2.17 (ddt, *J* = 13.9, 9.1, 6.9 Hz, 1H), 2.07 (dt, *J* = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 1.69-1.52 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.28 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Methanol-d_4) δ 155.1, 80.0, 48.4, 45.4, 36.5, 33.2, 27.5, 27.3, 18.5; MS (ESI, *m/z*) calculated for $C_{11}H_{23}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 215.18, found 215.15; 카이랄성은 (S)-mosher's reagent를 사용하여 확인함, **29b-ms**; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.50 (dd, *J* = 6.4, 2.6 Hz, 2H), 7.41 (dt, *J* = 4.5, 2.8 Hz, 3H), 7.01 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.25-4.16 (m, 1H), 4.13 (ddd, *J* = 10.7, 7.4, 5.3 Hz, 1H), 3.83 (ddd, *J* = 14.0, 5.5, 3.2 Hz, 1H), 3.41-3.35 (m, 3H), 3.04 (ddd, *J* = 14.2, 11.9, 3.8 Hz, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.90 (ddd, *J* = 11.9, 8.3, 5.7 Hz, 1H), 1.69-1.63 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.22 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.6, 154.8, 132.3, 129.6, 128.7, 127.7 (d, J_{C-F} = 1.39 Hz), 123.9 (q, J_{C-F} = 289.9 Hz), 84.0 (q, J_{C-F} = 26.4 Hz), 79.7, 55.0, 46.4, 43.5, 35.0, 34.4, 29.4, 28.5, 18.9; ^{19}F NMR (377 MHz, Chloroform-*d*) δ -68.6802; MS (ESI, *m/z*) calculated for $C_{21}H_{30}F_3N_2O_4$ $[M+H]^+$ 431.22, found 431.15.

[0275] ***N*-Methyl-4-(((2S,4S)-2-methylpiperidin-4-yl)amino)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide hydrochloride (55a).**

[0276] 일반적인 절차 A에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율:25.9%; ^{1}H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 8.19 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.53-4.42 (m, 1H), 3.65-3.46 (m, 3H), 3.27 (td, *J* = 13.4, 2.7 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.53 - 2.35 (m, 2H), 1.82 (qd, *J* = 13.9, 4.3 Hz, 1H), 1.75-1.60 (m, 1H), 1.39 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Deuterium Oxide) δ 169.4, 151.7, 138.8, 134.7, 124.5, 106.9, 106.7, 104.4, 52.3, 49.4, 43.2, 37.1, 29.0, 26.9, 18.9; MS (ESI, *m/z*) calculated for $C_{15}H_{22}N_5O$ $[M+H]^+$ 288.18, found 288.15.

[0278] ***N*-Methyl-4-(((2R,4R)-2-methylpiperidin-4-yl)amino)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide hydrochloride (55b).**

[0279] 일반적인 절차 A에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율:61.5%; ^{1}H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 8.11 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.39-4.25 (m, 1H), 3.65-3.48 (m, 2H), 3.27 (td, *J* = 13.3, 2.6 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.48-2.32 (m, 2H), 1.78 (qd, *J* = 14.0, 4.2 Hz, 1H), 1.64 (q, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.41 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Deuterium Oxide) δ 169.0, 150.6, 139.7, 135.5, 123.7, 106.0, 105.3, 103.4, 51.7, 48.6, 42.6, 36.7, 28.5, 26.2, 18.3; MS (ESI, *m/z*) calculated for $C_{15}H_{22}N_5O$ $[M+H]^+$ 288.18, found 288.15.

[0281] **4-(((2S,4S)-1-(4-chlorobenzyl)-2-methylpiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (56a).**

[0282] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율:28.5%; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.31-7.23 (m, 4H), 7.02 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.07 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.92 (dq, *J* = 11.4, 7.7, 5.6 Hz, 1H), 3.12 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.96 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.90-2.77 (m, 1H), 2.42 (ddd, *J* = 10.7, 6.0, 2.2 Hz, 1H), 2.15 (d,

J = 12.2 Hz, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 2H), 1.63-1.44 (m, 2H), 1.22 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.7, 150.1, 149.7, 143.0, 138.0, 132.6, 130.3, 128.5, 121.3, 105.3, 103.7, 102.9, 57.0, 56.1, 51.7, 51.4, 42.4, 33.6, 26.7, 21.3; HRMS (ESI, *m/z*) calculated for C22H27ClN5O $[M+H]^+$ 412.1899, found 412.1902; enantiomeric purity: 99.9% ee.

[0284] **4-(((2R,4R)-1-(4-chlorobenzyl)-2-methylpiperidin-4-yl)amino)-*N*-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide (56b).**

[0285] 일반적인 절차 C에 따라 표제의 화합물을 합성하였다. 수율:25.9%; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.50 (s, 1H), 9.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.33-7.24 (m, 4H), 7.05 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.17-6.00 (m, 1H), 3.94 (dp, *J* = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 382.4, 13.6 Hz, 2H), 2.97 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.90-2.78 (m, 1H), 2.43 (ddd, *J* = 11.0, 6.1, 2.5 Hz, 2H), 2.20-2.13 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.63-1.45 (m, 2H), 1.23 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.9, 150.6, 150.0, 143.8, 138.1, 132.6, 130.3, 128.5, 121.1, 105.2, 103.0, 57.0, 56.1, 51.7, 51.4, 42.5, 33.6, 26.7, 21.4; HRMS (ESI, *m/z*) calculated for C22H27ClN5O $[M+H]^+$ 412.1899, found 412.1904; enantiomeric purity: 99.6% ee.

[0287] **섬유증 적응증 효과 확인**

[0288] TGF-β의 전 섬유증 효과에 대한 최근 연구는, 신호 변환기(signal transducer) 및 전사 활성자 3 (STAT3)은 섬유성 질환과 관련이 있다는 것을 보여준다.

[0289] STAT3 신호 전달은 TGF-β(Transforming Growth Factor-b) 의존적 방식으로 전신 경화증에서 과활성화되며, 이러한 신호의 억제는 실험용 마우스 모델에서 피부 섬유증을 개선할 수도 있을 것이다.

[0290] 게다가, JAK1 / STAT3 경로는 간 손상에 대한 비정상적인 반응인 TGF-β- 유도 간 섬유증에도 직접 연관되어 있는 것으로 보고되고 있다.

[0291] 이에, JAK1 저해제가 섬유성 질환 치료에 잠재적인 후보가 될 수 있다는 점을 고려하면서, 상기 실시예의 화합물들에서 상기 56a 및 56b의 라세미 혼합물을 대표 화합물(31g)로 선정하여, 그의 간 섬유증 모델에서의 생물학적 효과를 조사하였다.

[0293] 인간 LX-2 세포 증식에 대한 효과

[0294] 간 섬유증의 주요 세포 유형은 HSC(Hepatic stellate cell), 간세포 및 대식세포이다. 휴지기 HSC는 만성 손상에 반응하여 근섬유 모세포 유사 세포로 변형되도록 활성화된다.

[0295] 이에 이 간 섬유증에 미치는 영향을 확인하기 위해 LX-2 인간 간 성상 세포를 선택하여 증식, 섬유 생성 유전자 발현 및 이동을 통한 HSC 활성화를 조사하였다.

[0296] 시험결과, FDA 승인된 간 섬유증 약물인 닌테다닙(Nintedanib)과 본 발명 화합물은 TGF-β에 의해 유도된 LX-2 세포 증식에 대해 유사한 억제 활성을 나타내었다(도 1a 및 도 1b 참조). 즉, 닌테다닙 및 31g는 LX-2 증식에 대해 시간 의존적으로 저해 효과가 관찰되었고, 동일한 조건에서 닌테다닙과 31g는 용량 의존적으로 LX-2 증식에 대한 저해 효과를 나타내었다.

[0297] 또한, 닌테다닙 또는 31g를 TGF-β와 함께 72 시간 동안 배양했을 경우, LX-2 세포 성장의 억제에 있어서, 토파시티닙(tofacitinib) 또는 필고티닙(filgotinib) 보다 효과적이었다(도 1c 참조).

[0298] 나아가, 31g의 잠재적 독성을 결정하기 위해, 인간 성상 세포에서 dsDNA에 결합하는 세포 불투과성 시아닌 이량체 핵산 염색 (YOYO1)을 사용하여 세포 독성 평가를 수행하였는데, 31g은 일반 배지에서 닌테다닙에 비해 LX-2 세포에 대한 독성이 상대적으로 낮았다(도 2a 및 도 2b 참조).

[0299] 참고로, YOYO1 이미지는 시간 의존적 방식으로 인큐사이트 이미징 FLR(INncucyte Imaging FLR)에 의해 분석되어

었고, IC_{50}값은 상기 이미징 FLR에 의해 계산되어졌다.

[0301] 인간 LX-2 세포에서 TGF-β 유도 섬유증 유전자 발현 및 이동 개선효과

[0302] TGF-β는 간 섬유증에 관여하는 유전자를 조절하는 강력한 전섬유성 사이토 카인이므로, 11개의 TGF-β 유도 HSC는 근섬유 아세포로 분화하여 세포 외 기질 (ECM) 단백질을 분비하기 때문에, HSC 활성화에서 근 모세포 분화에 대한 31g의 효과를 조사하기 위해, 섬유증 유전자 매개 변수의 변화를 측정하였다.

[0303] 도 3a에서 볼 수 있듯이 TGF-β 유도 HSC는 α- 평활근 액틴 (α-SMA), 콜라겐 1 형 α1 (Col1A1) 및 메탈로프로테이나아제1(TIMP1)의 조직 저해제를 생성했으며, 500 nM 농도에서 31g로 처리하였을 때 HSC에서 α-SMA, Col1A1 및 TIMP1의 생산을 감소시켰다.

[0304] 특히, Harmony 소프트웨어 3.1에 의한 면역 형광 염색 및 강도 분석 결과, LX-2 세포에서 31g (250 nM) 처리시 α-SMA가 감소하는 것으로 나타났다(도 3b 참조).

[0305] 또한, 간 섬유증에서 HSC는 섬유 생성 중에 조직 손상 부위로 이동하고 간 경직을 촉진하는 수축성 근섬유 아세포로 분화되는데, 상처-치유 에세이(wound-healing assays)에서 HSC 이동을 조사한 결과, 31g의 250 nM 농도에서 인간 HSC의 TGF-β- 유도 이동을 유의하게 억제하는 것으로 나타났다(도 3c 참조). 나아가, 증식 효과를 배제하기 위해 융합 및 혈청 결핍 상태에서 상처 치유를 관찰하였고, 이동 억제 효과가 있는 농도 (0.25 μM, 0.5 μM, 1 μM)에서 증식 중에도 차이가 없었다.

[0306] 아울러, 31g으로 HSC 이동의 저해하는 것은, 각 약물 (500 nM)이 TGF-β (10 ng / mL)와 함께 배양되었을 때, 토파시티닙 또는 필고티닙보다 더 효과적이었다(도 1c).

[0307] 이러한 결과는 HSC 활성화를 예방하는 치료 화합물로서 31g의 잠재력을 입증하는 것이었다.

[0309] TGF-β에 의해 인간 LX-2 세포에서 유도된 JAK1 / STAT3 경로 감소효과

[0310] Immunobit 세포 기반 면역 분석은 31g이 용량 의존 방식으로 HSC에서 JAK1 / STAT3 신호를 억제하는 것으로 나타났다. 그러나 닌테다닙은 JAK / STAT 경로에 영향을 미치지 않았다 (도 4). 동일한 실험에서 잘 알려진 JAK1-선택적 저해제인 필고티닙은 또한 pSTAT3 및 pSTAT5를 감소시켰으나 31g보다 덜 효과적이었다.

[0311] 이러한 결과는 닌테다닙과 31g 모두 간 섬유증 (섬유화 매개 변수 및 이동의 유전자 발현 감소)을 개선하지만 다른 경로를 통해 기능한다는 것을 나타낸다.

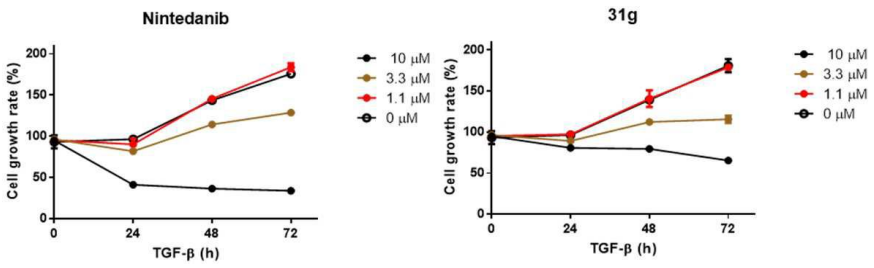
[0312] 따라서, 31g은 독성이 낮은 다른 경로와의 결합으로 인해 간 섬유증 단독 또는 시너지 효과가 있는 병용제로서의 물질이 될 수 있다.

[0314] * 사사(acknowledgement)

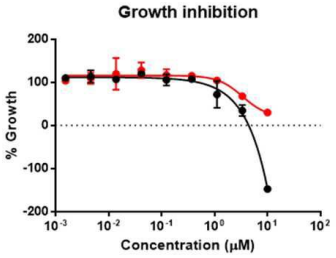
[0315] **본 발명은 (주)한국파마와 한국연구재단(과제번호: 2019M3E5D4065251; 2018R1A5A2025286)의 연구과제 결과물임.**

도면

도면1a

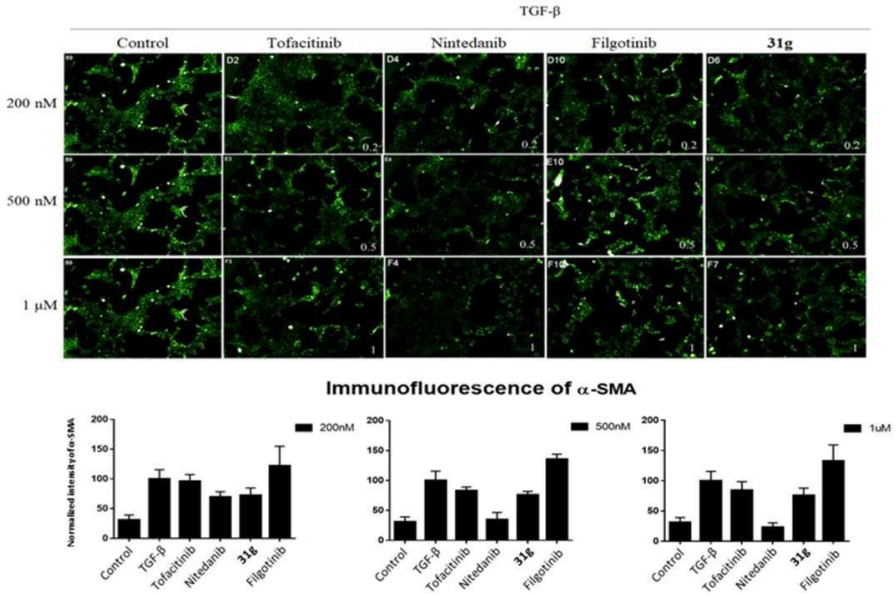


도면1b

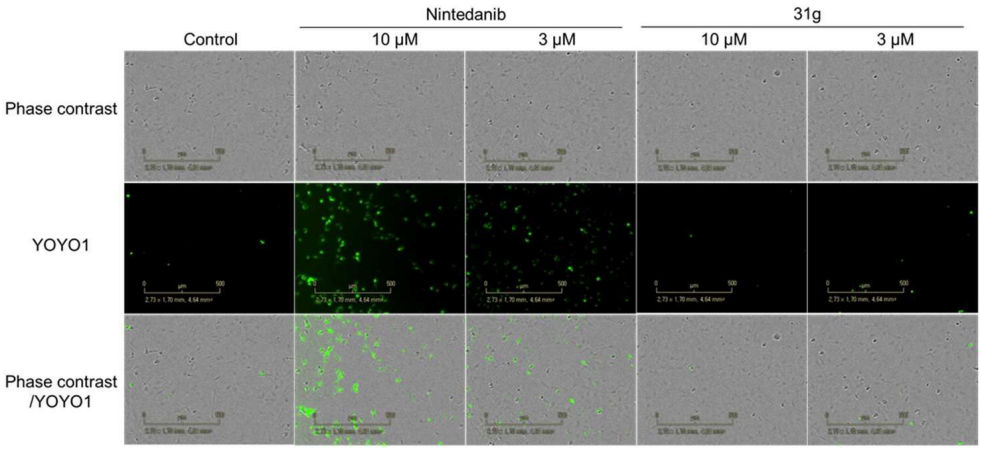


GI_{50} (μM)	
Nintedanib	31g
1.833	5.789

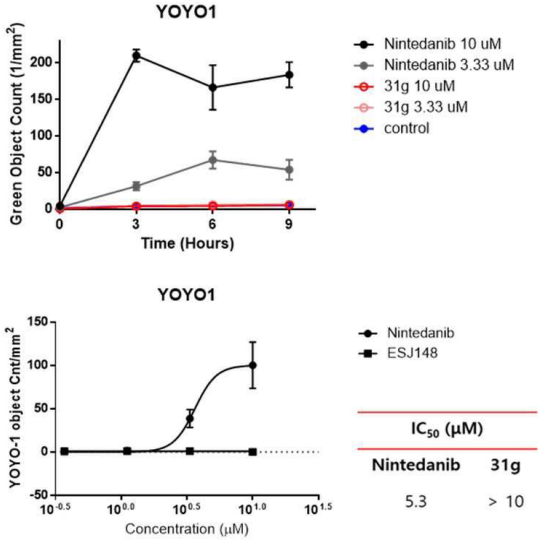
도면1c



도면2a

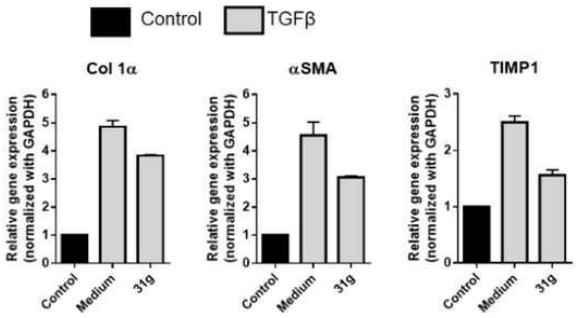


도면2b

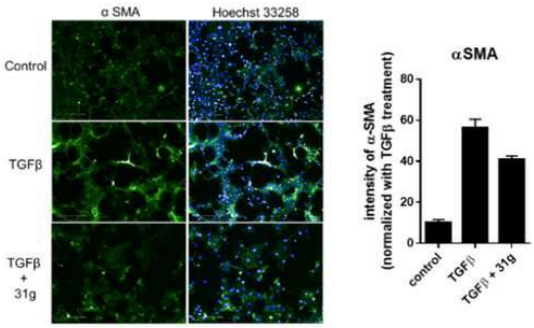


IC_{50} (μM)	
Nintedanib	31g
5.3	> 10

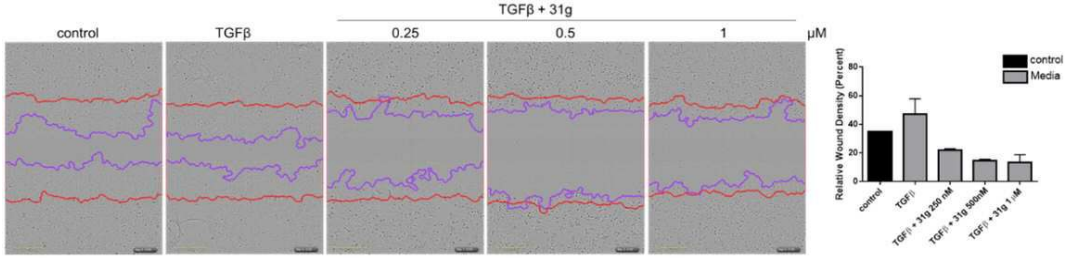
도면3a



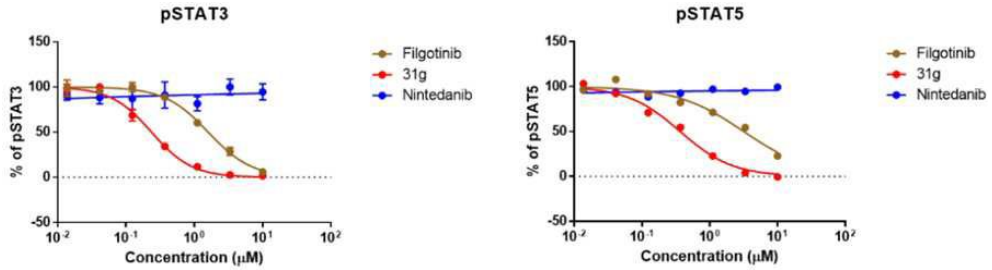
도면3b



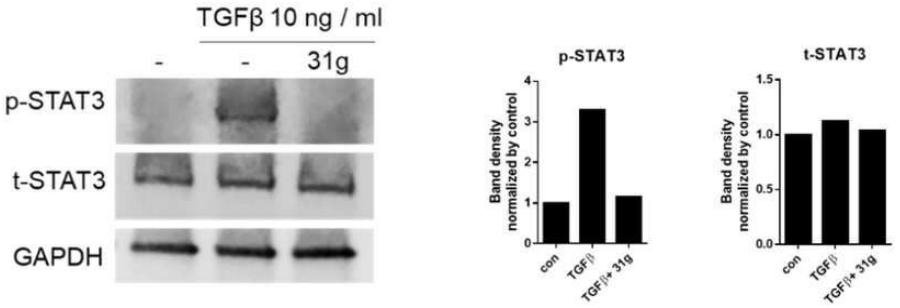
도면3c



도면4



Potency and selectivity of 31g in cellular assays

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

도면5