

## (19) 대한민국특허청(KR)

### (12) 공개특허공보(A)

(51) . Int. Cl.<sup>7</sup>  
A61K 31/519

(11) 공개번호 10-2005-0086784  
(43) 공개일자 2005년08월30일

(21) 출원번호	10-2005-7009377		
(22) 출원일자	2005년05월25일		
번역문 제출일자	2005년05월25일		
(86) 국제출원번호	PCT/IB2003/005229	(87) 국제공개번호	WO 2004/047843
국제출원일자	2003년11월17일	국제공개일자	2004년06월10일

(30) 우선권주장 60/429,784 2002년11월26일 미국(US)

(71) 출원인  
화이자 프로덕츠 인크.  
미국 06340 코넥티커트주 그로톤 이스턴 포인트 로드

(72) 발명자  
챙겔리안, 폴, 스티븐  
미국 06340 코넥티커트주 그로톤 이스턴 포인트 로드 화이자글로벌 리  
서치 앤드 디벨롭먼트

(74) 대리인  
장수길  
김영

심사청구 : 있음

#### (54) 이식 거부반응의 치료 방법

#### 요약

본 발명은 화학식 I (여기서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 상기 정의된 바와 같음)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 만성 장기 이식 거부반응을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

#### 색인어

장기 이식, 거부반응, 치료, 피리미딘, 피롤, 단백질 키나제

#### 명세서

#### 배경기술

본 발명은 포유동물, 특히 인간에서 만성 또는 급성 장기 이식 거부반응의 치료에 효소 야누스 키나제(Janus Kinase) 3 (이후, JAK 3이라고도 함)과 같은 단백질 키나제의 억제제인 피롤로[2,3-d]피리미딘 화합물을 사용하는, 만성 또는 급성 장기 이식 거부반응의 치료 및 예방 방법 및 상기 방법에 유용한 제약 조성물에 관한 것이다.

JAK 3는 단백질 키나제의 야누스 족의 구성원이다. 상기 족의 다른 구성원은 본질적으로 모든 조직에서 발현되지만, JAK 3 발현은 조혈 세포로 국한된다. 이는 IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 및 IL-15에 대한 수용체를 통한 신호전달에서 JAK 3 및 이를 다중해 수용체에 공통적인 감마 쇄의 비-공유 결합에 의한 그의 본질적 역할과 일치한다. XSCID 환자 집단은 심

각하게 감소된 수준의 JAK 3 단백질 또는 상기 공통적 감마 쇄에 대한 유전적 결함으로 확인되어 왔으며, 이는 면역저해가 JAK 3 경로를 통한 신호전달의 차단으로 인한 것임을 시사한다. 동물 연구는 JAK 3이 B 림프구 및 T 림프구의 성숙에 결정적인 역할을 할 뿐이 아니라, JAK 3이 T 세포의 기능 유지에 구성적(constitutional)으로 필요함을 시사하였다. 이러한 새로운 메카니즘을 통한 면역 활성의 조정은 이식 거부반응 및 자가면역 질환과 같은 T 세포 증식 장애의 치료에 유용한 것으로 입증될 수 있다.

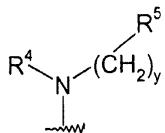
### 발명의 요약

본 발명은 인간을 포함하는 포유동물에게 만성 장기 이식 거부반응 (동종이식, 이종이식) 상태의 치료 유효량의 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간을 포함하는 포유동물에서 만성 장기 이식 거부반응 (동종이식, 이종이식)을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다:



상기 식에서,

$\text{R}^1$ 은 하기 화학식의 기이고:



[식 중,

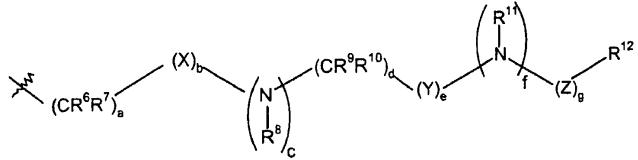
$y$ 는 0, 1 또는 2이고;

$\text{R}^4$ 는 수소,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬술포닐,  $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알케닐,  $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알키닐 (여기서, 알킬, 알케닐 및 알키닐기는 중수소, 히드록시, 아미노, 트리플루오로메틸,  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 알콕시,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 아실옥시,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬아미노,  $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬) $_2$ 아미노, 시아노, 니트로,  $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알케닐,  $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알키닐 또는  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 아실아미노에 의해 임의로 치환됨)로 구성된 군으로부터 선택되거나;  $\text{R}^4$ 는  $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 시클로알킬 (여기서, 시클로알킬기는 중수소, 히드록시, 아미노, 트리플루오로메틸,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 아실옥시,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 아실아미노,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬아미노,  $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬) $_2$ 아미노, 시아노, 시아노( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )알킬, 트리플루오로메틸( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )알킬, 니트로, 니트로( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )알킬 또는 ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )아실아미노에 의해 임의로 치환됨)이며;

$\text{R}^5$ 는  $(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 헵테로시클로알킬 (여기서, 헵테로시클로알킬기는 1 내지 5 개의 카르복시, 시아노, 아미노, 중수소, 히드록시,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알콕시, 할로,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 아실,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬아미노, 아미노( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )알킬,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알콕시-CO-NH,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬아미노-CO-,  $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알케닐,  $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알키닐,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬아미노, 아미노( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )알킬, 히드록시( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )알킬,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알콕시( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )알킬,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 아실옥시( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )알킬, 니트로, 시아노( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )알킬, 할로( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )알킬, 니트로( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메틸( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )알킬,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 아실아미노,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 아실아미노( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )알킬,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알콕시( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )아실아미노, 아미노( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )아실, 아미노( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )아실( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )알킬,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬아미노( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )아실,  $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬) $_2$ 아미노( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )아실,  $\text{R}^{15}\text{R}^{16}\text{N}-\text{CO}-\text{O}-$ ,  $\text{R}^{15}\text{R}^{16}\text{N}-\text{CO}-$ ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )알킬, ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )알킬-S(O)<sub>m</sub>,

$R^{15}R^{16}NS(O)_m$ ,  $R^{15}R^{16}NS(O)_m(C_1-C_6)$ 알킬,  $R^{15}S(O)_mR^{16}N$ ,  $R^{15}S(O)_mR^{16}N(C_1-C_6)$ 알킬 <이 때, m은 0, 1 또는 2이고,  $R^{15}$  및  $R^{16}$ 은 각각 독립적으로 수소 또는  $(C_1-C_6)$ 알킬로부터 선택됨>에 의해 치환되어야 함)이거나 또는 하기 화학식 II의 기이고;

## 화학식 II



(여기서,

a는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

b, c, e, f 및 g는 각각 독립적으로 0 또는 1이며;

d는 0, 1, 2 또는 3이고;

X는  $S(O)_n$  <이 때, n은 0, 1 또는 2임>, 산소, 카르보닐 또는  $-C(=N-\text{시아노})-$ 이며;

Y는  $S(O)_n$  <이 때, n은 0, 1 또는 2임> 또는 카르보닐이고;

Z는 카르보닐,  $C(O)O-$ ,  $C(O)NR-$  또는  $S(O)_n$  <이 때, n은 0, 1 또는 2임>이며;

$R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  및  $R^{11}$ 은 각각 독립적으로 수소이거나, 또는 중수소, 히드록시, 아미노, 트리플루오로메틸,  $(C_1-C_6)$ 아실옥시,  $(C_1-C_6)$ 아실아미노,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노,  $((C_1-C_6)$ 알킬 $)_2$ 아미노, 시아노, 시아노 $(C_1-C_6)$ 알킬, 트리플루오로메틸 $(C_1-C_6)$ 알킬, 니트로, 니트로 $(C_1-C_6)$ 알킬 또는  $(C_1-C_6)$ 아실아미노에 의해 임의로 치환된  $(C_1-C_6)$ 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^{12}$ 는 카르복시, 시아노, 아미노, 옥소, 중수소, 히드록시, 트리플루오로메틸,  $(C_1-C_6)$ 알킬, 트리플루오로메틸 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시, 할로,  $(C_1-C_6)$ 아실,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노,  $((C_1-C_6)$ 알킬 $)_2$ 아미노, 아미노 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시- $CO-NH$ ,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노- $CO-$ ,  $(C_2-C_6)$ 알케닐,  $(C_2-C_6)$ 알키닐,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노, 히드록시 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 아실옥시 $(C_1-C_6)$ 알킬, 니트로, 시아노 $(C_1-C_6)$ 알킬, 할로 $(C_1-C_6)$ 알킬, 니트로 $(C_1-C_6)$ 알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메틸 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 아실아미노,  $(C_1-C_6)$ 아실아미노 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시 $(C_1-C_6)$ 아실아미노, 아미노 $(C_1-C_6)$ 아실, 아미노 $(C_1-C_6)$ 아실 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노 $(C_1-C_6)$ 아실,  $((C_1-C_6)$ 알킬 $)_2$ 아미노 $(C_1-C_6)$ 아실,  $R^{15}R^{16}N-CO-O-$ ,  $R^{15}R^{16}N-CO-(C_1-C_6)$ 알킬,  $R^{15}C(O)NH$ ,  $R^{15}OC(O)NH$ ,  $R^{15}NHC(O)NH$ ,  $(C_1-C_6)$ 알킬- $S(O)_m$ ,  $(C_1-C_6)$ 알킬- $S(O)_m-(C_1-C_6)$ 알킬,  $R^{15}R^{16}NS(O)_m$ ,  $R^{15}R^{16}NS(O)_m(C_1-C_6)$ 알킬,  $R^{15}S(O)_mR^{16}N$ ,  $R^{15}S(O)_mR^{16}N(C_1-C_6)$ 알킬 <이 때, m은 0, 1 또는 2이고,  $R^{15}$  및  $R^{16}$ 은 각각 독립적으로 수소 또는  $(C_1-C_6)$ 알킬로부터 선택됨>임);

$R^2$  및  $R^3$ 은 각각 독립적으로 수소, 중수소, 아미노, 할로, 히드록시, 니트로, 카르복시,  $(C_2-C_6)$ 알케닐,  $(C_2-C_6)$ 알키닐, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시,  $(C_3-C_{10})$ 시클로알킬 [식 중, 알킬, 알콕시 또는 시클로알킬기는 할로, 히드록시, 카르복시, 아미노 $(C_1-C_6)$ 알킬티오,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노,  $((C_1-C_6)$ 알킬 $)_2$ 아미노,  $(C_5-C_9)$ 해

테로아릴, ( $C_2-C_9$ )헤테로시클로알킬, ( $C_3-C_9$ )시클로알킬 또는 ( $C_6-C_{10}$ )아릴로부터 선택된 1 내지 3 개의 기에 의해 임의로 치환됨]로 구성된 군으로부터 선택되거나;  $R_2$  및  $R_3$ 는 각각 독립적으로 ( $C_3-C_{10}$ )시클로알킬, ( $C_3-C_{10}$ )시클로알콕시, ( $C_1-C_6$ )알킬아미노, ( $(C_1-C_6)$ 알킬)<sub>2</sub>아미노, ( $C_6-C_{10}$ )아릴아미노, ( $C_1-C_6$ )알킬티오, ( $C_6-C_{10}$ )아릴티오, ( $C_1-C_6$ )알킬су피닐, ( $C_6-C_{10}$ )아릴술피닐, ( $C_1-C_6$ )알킬술포닐, ( $C_6-C_{10}$ )아릴술포닐, ( $C_1-C_6$ )아실, ( $C_1-C_6$ )알콕시-CO-NH-, ( $C_1-C_6$ )알킬아미노-CO-, ( $C_5-C_9$ )헤테로아릴, ( $C_2-C_9$ )헤테로시클로알킬 또는 ( $C_6-C_{10}$ )아릴 [식 중, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬 및 아릴기는 1 내지 3개의 할로, ( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_1-C_6$ )알킬-CO-NH-, ( $C_1-C_6$ )알콕시-CO-NH-, ( $C_1-C_6$ )알킬-CO-NH-( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_1-C_6$ )알콕시-CO-NH-( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_1-C_6$ )알콕시-CO-NH-( $C_1-C_6$ )알콕시, 카르복시, 카르복시( $C_1-C_6$ )알킬, 카르복시( $C_1-C_6$ )알콕시, 벤질옥시카르보닐( $C_1-C_6$ )알콕시, ( $C_1-C_6$ )알콕시카르보닐( $C_1-C_6$ )알콕시, ( $C_6-C_{10}$ )아릴, 아미노, 아미노( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_1-C_6$ )알콕시카르보닐아미노, ( $C_6-C_{10}$ )아릴( $C_1-C_6$ )알콕시카르보닐아미노, ( $C_1-C_6$ )알킬아미노, ( $(C_1-C_6)$ 알킬)<sub>2</sub>아미노, ( $C_1-C_6$ )알킬아미노( $C_1-C_6$ )알킬, ( $(C_1-C_6)$ 알킬)<sub>2</sub>아미노( $C_1-C_6$ )알킬, 히드록시, ( $C_1-C_6$ )알콕시, 카르복시, 카르복시( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_1-C_6$ )알콕시카르보닐, ( $C_1-C_6$ )알콕시카르보닐( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_1-C_6$ )알콕시-CO-NH-, ( $C_1-C_6$ )알킬-CO-NH-, 시아노, ( $C_5-C_9$ )헤테로시클로알킬, 아미노-CO-NH-, ( $C_1-C_6$ )알킬아미노-CO-NH-, ( $(C_1-C_6)$ 알킬)<sub>2</sub>아미노-CO-NH-, ( $C_6-C_{10}$ )아릴아미노-CO-NH-, ( $C_5-C_9$ )헤테로아릴아미노-CO-NH-, ( $C_1-C_6$ )알킬아미노-CO-NH-( $C_1-C_6$ )알킬, ( $(C_1-C_6)$ 알킬)<sub>2</sub>아미노-CO-NH-( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_6-C_{10}$ )아릴아미노-CO-NH-( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_5-C_9$ )헤테로아릴아미노-CO-NH-( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_1-C_6$ )알킬술포닐, ( $C_1-C_6$ )알킬술포닐아미노, ( $C_1-C_6$ )알킬술포닐아미노( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_6-C_{10}$ )아릴술포닐, ( $C_6-C_{10}$ )아릴술포닐아미노, ( $C_6-C_{10}$ )아릴술포닐아미노( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_1-C_6$ )알킬술포닐아미노, ( $C_1-C_6$ )알킬술포닐아미노( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_5-C_9$ )헤테로아릴 또는 ( $C_2-C_9$ )헤테로시클로알킬에 의해 임의로 치환됨]이다.

본 발명은 또한 화학식 I 화합물의 제약상 허용가능한 산 부가 염에 관한 것이다. 상기 언급된 본 발명의 염기 화합물의 제약상 허용가능한 산 부가 염을 제조하는데 사용되는 산은 무독성의 산 부가 염, 즉, 히드로클로로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 니트레이트, 술페이트, 비설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 아세테이트, 락테이트, 시트레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 비타르트레이트, 숙시네이트, 말레이트, 푸마레이트, 클루코네이트, 사카레이트, 벤조에이트, 메탄술포네이트, 에탄술포네이트, 벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트 및 파모에이트 [즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-히드록시-3-나프토에이트)] 염과 같은 약리상 허용가능한 음이온을 함유하는 염을 형성하는 것들이다.

본 발명은 또한 화학식 I의 염기 부가 염에 관한 것이다. 산성의 성질을 갖는 화학식 I의 화합물의 제약상 허용가능한 염기 염을 제조하기 위한 시약으로서 사용될 수 있는 화학적 염기는 상기 화합물과 무독성의 염기 염을 형성하는 것들이다. 이러한 무독성 염기 염으로는 알칼리 금속 양이온 (예, 칼륨 및 나트륨) 및 알칼리 토금속 양이온 (예, 칼슘 및 마그네슘), 암모늄 또는 N-메틸글루카민-(메글루민)과 같은 수용성 아민 부가 염, 및 저급 알칸올암모늄 및 제약상 허용가능한 유기 아민의 기타 염기 염과 같은 약리상 허용가능한 양이온으로부터 유도된 염 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.

달리 명시되지 않는 한, 본원에서 사용되는 "알킬"이라는 용어는 직쇄 또는 분지쇄 잔기 또는 이의 조합을 갖는 포화된 1 가의 탄화수소기를 포함한다.

본원에서 사용되는 "알콕시"라는 용어는 O-알킬기 ("알킬"은 상기 정의된 바와 같음)를 포함한다.

달리 명시되지 않는 한, 본원에서 사용되는 "할로"라는 용어는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 포함한다.

본 발명의 화합물은 이중 결합을 함유할 수 있다. 이러한 결합이 존재할 경우, 본 발명의 화합물은 시스 및 트랜스 배열 및 이들의 혼합물로서 존재한다.

달리 명시되지 않는 한, 본원에서 언급되는 알킬 및 알케닐기 뿐만이 아니라 본원에서 언급된 다른 기 (예, 알콕시)의 알킬 잔기는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있고, 또한 고리형 (예, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸)이거나 직쇄 또는 분지쇄이고 고리형 잔기를 함유할 수도 있다. 달리 명시되지 않는 한, 할로겐은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 포함한다.

본원에서 사용되는 ( $C_2-C_9$ )헤테로시클로알킬은 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 디히드로푸라닐, 테트라히드로파라닐, 파라닐, 티오페라닐, 아지리디닐, 옥시라닐, 메틸렌디옥실, 크로메닐, 이속사졸리디닐, 1,3-옥사졸리딘-3-일, 이소티

아졸리디닐, 1,3-티아졸리딘-3-일, 1,2-피라졸리딘-2-일, 1,3-피라졸리딘-1-일, 피페리디닐, 티오모르폴리닐, 1,2-테트라히드로티아진-2-일, 1,3-테트라히드로티아진-3-일, 테트라히드로티아디아지닐, 모르폴리닐, 1,2-테트라히드로디아진-2-일, 1,3-테트라히드로디아진-1-일, 테트라히드로아제피닐, 피페라지닐, 크로마닐 등을 의미한다. 당업자는 상기 ( $C_2-C_9$ ) 헤테로시클로알킬 고리의 연결이 탄소 또는  $sp^3$  혼성화된 질소 헤테로원자를 통해 형성됨을 이해할 것이다.

본원에서 사용되는 ( $C_2-C_9$ ) 헤테로아릴은 푸릴, 티에닐, 티아졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피롤릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 이미다졸릴, 1,3,5-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,3,5-티아디아졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 피리다지닐, 1,2,4-트리아지닐, 1,2,3-트리아지닐, 1,3,5-트리아지닐, 피라졸로[3,4-b]피리디닐, 신놀리닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 6,7-디히드로-5H-[1]피리디닐, 벤조[b]티오페닐, 5,6,7,8-테트라히드로-퀴놀린-3-일, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 티아나프테닐, 이소티아나프테닐, 벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 이소인돌릴, 인돌릴, 인돌리지닐, 인다졸릴, 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 프탈아지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 벤즈옥사지닐 등을 의미한다. 당업자는 상기 ( $C_2-C_9$ ) 헤테로시클로알킬 고리의 연결이 탄소 원자 또는  $sp^3$  혼성화된 질소 헤테로원자를 통해 형성됨을 이해할 것이다.

본원에서 사용되는 ( $C_6-C_{10}$ ) 아릴은 폐닐 또는 나프틸을 의미한다.

화학식 I의 화합물은 단독으로 또는 포유동물 면역계를 조정하는 1종 이상의 추가 작용제 또는 소염제와 함께 제약상 허용가능한 형태로 투여될 수 있다. 이들 작용제로는 시클로스포린 A (예, 산디뮨(Sandimmune) (등록상표) 또는 네오랄(Neoral) (등록상표), 라파마이신, FK-506 (타크롤리머스), 레플루노미드, 데옥시스페구알린, 미코페놀레이트 (예, 셀셉트(Cellcept) (등록상표)), 아자티오프린 (예, 이뮤란(Imuran) (등록상표)), 다클리주맙 (예, 제나팍스(Zenapax) (등록상표)), OKT3 (예, 오르토클론(Orthoclone) (등록상표)), 액캡(AtGam), 아스파린, 아세트아미노펜, 이부프로펜, 나프록센, 피록시캄 및 소염성 스테로이드 (예, 프레드니솔론 또는 텍사메타손) 등이 있지만 이에 제한되지 않는다. 이들 작용제는 동일하거나 상이한 투여 경로를 통해서 표준 제약 관행에 따른 동일하거나 상이한 투여 스케줄에 따라 동일하거나 별개인 투여 형태의 일부로서 투여될 수 있다.

본 발명의 화합물은 모든 형태 이성질체 (예, 시스 및 트랜스 이성질체)를 포함한다. 본 발명의 화합물은 비대칭 중심을 갖기 때문에 여러가지 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 형태로 존재한다. 본 발명은 본 발명에 따른 화합물의 모든 광학 이성질체 및 입체이성질체 및 이들의 혼합물의 사용에 관한 것이며, 이들을 사용하거나 함유할 수 있는 모든 제약 조성물 및 치료 방법에 관한 것이다. 이와 관련하여, 본 발명은 E 및 Z 배열을 모두 포함한다. 화학식 I의 화합물은 또한 호변이성질체로서 존재할 수도 있다. 본 발명은 이러한 모든 호변이성질체 및 이들의 혼합물의 사용에 관한 것이다.

본 발명은 또한 화학식 I 화합물의 전구약물을 함유하는 제약 조성물을 포함한다. 본 발명은 또한 화학식 I 화합물의 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 효소 야누스 키나제 3과 같은 단백질 키나제의 억제에 의해 치료 또는 예방될 수 있는 장애의 치료 또는 예방 방법을 포함한다. 유리 아미노, 아미도, 히드록시 또는 카르복실기를 갖는 화학식 I 화합물은 전구약물로 전환될 수 있다. 전구약물은 아미노산 잔기, 또는 2 개 이상 (예, 2, 3, 또는 4 개)의 아미노산 잔기의 폴리펩티드 쇄가 화학식 I 화합물의 유리 아미노, 히드록시 또는 카르복실산기에 펩티드 결합을 통해 공유 결합된 화합물을 포함한다. 상기 아미노산 잔기는 통상적으로 3 문자 기호로 나타내는 20 가지 천연 아미노산 및 또한 4-히드록시프롤린, 히드록시리신, 테모신, 이소데모신, 3-메틸히스티딘, 노르불린, 베타-알라닌, 감마-아미노부티르산, 시트룰린, 호모시스테인, 호모세린, 오르니틴 및 메티오닌 술폰을 포함한다. 전구약물은 또한 카르보네가트, 카르바메이트, 아미드 및 알킬 에스테르가 화학식 I의 상기 치환체에 카르보닐 탄소 전구약물 측쇄를 통해 공유 결합된 화합물을 포함한다.

본 발명의 바람직한 방법은 a가 0이고; b가 1이며; X가 카르보닐이고; c가 0이며; d가 0이고; e가 0이며; f가 0이고; g가 0인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

본 발명의 다른 바람직한 방법은 a가 0이고; b가 1이며; X가 카르보닐이고; c가 0이며; d가 1이고; e가 0이며; f가 0이고; g가 0인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

본 발명의 다른 바람직한 방법은 a가 0이고; b가 1이며; X가 카르보닐이고; c가 1이며; d가 0이고; e가 0이며; f가 0이고; g가 0인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

본 발명의 다른 바람직한 방법은 a가 0이고; b가 1이며; X가  $-C(=N=\text{시아노})-$ 이고; c가 1이며; d가 0이고; e가 0이며; f가 0이고; g가 0인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

본 발명의 다른 바람직한 방법은 a가 0이고; b가 0이며; c가 0이고; d가 0이며; e가 0이고; f가 0이며; g가 1이고; Z가 -C(O)-O-인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

본 발명의 다른 바람직한 방법은 a가 0이고; b가 1이며; X가 S(O)<sub>n</sub>이고; n이 2이며; c가 0이고; d가 0이며; e가 0이고; f가 0이며; g가 0인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

본 발명의 다른 바람직한 방법은 a가 0이고; b가 1이며; X가 S(O)<sub>n</sub>이고; n이 2이며; c가 0이고; d가 2이며; e가 0이고; f가 1이며; g가 1이고; Z가 카르보닐인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

본 발명의 다른 바람직한 방법은 a가 0이고; b가 1이며; X가 S(O)<sub>n</sub>이고; n이 2이며; c가 0이고; d가 2이며; e가 0이고; f가 1이며; g가 0인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

본 발명의 다른 바람직한 방법은 a가 0이고; b가 1이며; X가 카르보닐이고; c가 1이며; d가 0이고; e가 1이며; Y가 S(O)<sub>n</sub>이고; n이 2이며; f가 0이고; g가 0인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

본 발명의 다른 바람직한 방법은 a가 0이고; b가 1이며; X가 S(O)<sub>n</sub>이고; n이 2이며; c가 1이고; d가 0이며; e가 0이고; f가 0이며; g가 0인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

본 발명의 다른 바람직한 방법은 a가 1이고; b가 1이며; X가 카르보닐이고; c가 1이며; d가 0이고; e가 0이며; f가 0이고; g가 0인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

본 발명의 다른 바람직한 방법은 a가 0이고; b가 1이며; X가 S(O)<sub>n</sub>이고; c가 1이며; d가 1이고; e가 1이며; Y가 S(O)<sub>n</sub>이고; n이 2이며; f가 0이고; g가 0인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

본 발명의 다른 바람직한 방법은 a가 0이고; b가 1이며; X가 S(O)<sub>n</sub>이고; c가 0이며; d가 1이고; e가 1이며; Y가 S(O)<sub>n</sub>이고; n이 2이며; f가 1이고; g가 0인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

본 발명의 다른 바람직한 방법은 a가 0이고; b가 1이며; X가 산소이고; c가 0이며; d가 1이고; e가 1이며; Y가 S(O)<sub>n</sub>이고; n이 2이며; f가 1이고; g가 0인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

본 발명의 다른 바람직한 방법은 a가 0이고; b가 1이며; X가 산소이고; c가 0이며; d가 1이고; e가 1이며; Y가 S(O)<sub>n</sub>이고; n이 2이며; f가 0이고; g가 0인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

본 발명의 다른 바람직한 방법은 a가 0이고; b가 1이며; X가 카르보닐이고; c가 1이며; d가 1이고; e가 1이며; Y가 S(O)<sub>n</sub>이고; f가 0이며; g가 0인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

본 발명의 다른 바람직한 방법은 a가 0이고; b가 1이며; X가 카르보닐이고; c가 1이며; d가 1이고; e가 1이며; Y가 S(O)<sub>n</sub>이고; n이 2이며; f가 1이고; g가 0인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

본 발명의 다른 바람직한 방법은 R<sup>12</sup>가 시아노, 트리플루오로메틸, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 트리플루오로메틸(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬)<sub>2</sub>아미노, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알키닐, 시아노(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-S(O)<sub>m</sub> <여기서, m은 0, 1 또는 2임>인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

본 발명의 구체적인 바람직한 방법은 하기하는 화합물로 구성된 군으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물을 포함한다:

메틸-[4-메틸-1-(프로판-1-솔포닐)-페리딘-3-일]-(7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-아민;

4-메틸-3-[메틸-(7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-아미노]-페리딘-1-카르복실산 메틸 에스테르;

3,3,3-트리플루오로-1-{4-메틸-3-[메틸-(7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-아미노]-페페리딘-1-일}-프로판-1-온;

4-메틸-3-[메틸-(7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-아미노]-페페리딘-1-카르복실산 디메틸아미드;

{4-메틸-3-[메틸-(7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-아미노]-페페리딘-1-카르보닐}-아미노)-아세트산 에틸 에스테르;

3-{4-메틸-3-[메틸-(7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-아미노]-페페리딘-1-일}-3-옥소-프로페오니트릴;

3,3,3-트리플루오로-1-{4-메틸-3-[메틸-(5-메틸-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-아미노]-페페리딘-1-일}-프로판-1-온;

1-{4-메틸-3-[메틸-(7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-아미노]-페페리딘-1-일}-부트-3-온-1-온;

1-{3-[(5-클로로-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-메틸-아미노]-4-메틸-페페리딘-1-일}-프로판-1-온;

1-{3-[(5-플루오로-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-메틸-아미노]-4-메틸-페페리딘-1-일}-프로판-1-온;

N-시아노-4-메틸-3-[메틸-(7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-아미노]-N'-프로필-페페리딘-1-카르복스아미딘;

N-시아노-4,N',N'-트리메틸-3-[메틸-(7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-아미노]-페페리딘-1-카르복스아미딘;

메틸-[(3R,4R)-4-메틸-1-(프로판-1-술포닐)-페페리딘-3-일]-(7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-아민;

(3R,4R)-4-메틸-3-[메틸-(7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-아미노]-페페리딘-1-카르복실산 메틸 에스테르;

3,3,3-트리플루오로-1-{(3R,4R)-4-메틸-3-[메틸-(7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-아미노]-페페리딘-1-일}-프로판-1-온;

(3R,4R)-4-메틸-3-[메틸-(7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-아미노]-페페리딘-1-카르복실산 디메틸아미드;

{(3R,4R)-4-메틸-3-[메틸-(7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-아미노]-페페리딘-1-카르보닐}-아미노)-아세트산 에틸 에스테르;

3-{(3R,4R)-4-메틸-3-[메틸-(7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-아미노]-페페리딘-1-일}-3-옥소-프로페오니트릴;

3,3,3-트리플루오로-1-{(3R,4R)-4-메틸-3-[메틸-(5-메틸-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-아미노]-페페리딘-1-일}-프로판-1-온;

1-{(3R,4R)-4-메틸-3-[메틸-(7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-아미노]-페페리딘-1-일}-부트-3-온-1-온;

1-{(3R,4R)-3-[(5-클로로-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-메틸-아미노]-4-메틸-페페리딘-1-일}-프로판-1-온;

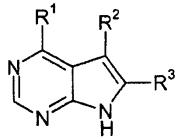
1-{(3R,4R)-3-[(5-플루오로-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-메틸-아미노]-4-메틸-페페리딘-1-일}-프로판-1-온;

(3R,4R)-N-시아노-4-메틸-3-[메틸-(7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-아미노]-N'-프로필-페페리딘-1-카르복스아미딘 및

(3R,4R)-N-시아노-4,N',N'-트리메틸-3-[메틸-(7H-파롤로[2,3-d]파리미딘-4-일)-아미노]-피페리딘-1-카르복스아미딘.

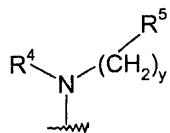
본 발명은 인간을 포함하는 포유동물에게 급성 장기 이식 거부반응(동종이식, 이종이식) 상태의 치료 유효량의 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간을 포함하는 포유동물에서 만성 장기 이식 거부반응(동종이식, 이종이식)을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다:

<화학식 I>



상기 식에서,

R<sup>1</sup>은 하기 화학식의 기이고:



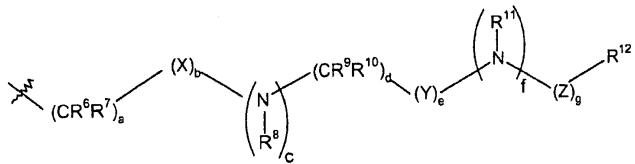
[식 중,

y는 0, 1 또는 2이고;

R<sup>4</sup>는 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬솔포닐, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알케닐, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알키닐(여기서, 알킬, 알케닐 및 알키닐기는 중수소, 히드록시, 아미노, 트리플루오로메틸, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)아실옥시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬)<sub>2</sub>아미노, 시아노, 니트로, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알케닐, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알키닐 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)아실아미노에 의해 임의로 치환됨)로 구성된 군으로부터 선택되거나; R<sup>4</sup>는 (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)시클로알킬(여기서, 시클로알킬기는 중수소, 히드록시, 아미노, 트리플루오로메틸, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)아실옥시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)아실아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬)<sub>2</sub>아미노, 시아노, 시아노(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 트리플루오로메틸(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 니트로, 니트로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)아실아미노에 의해 임의로 치환됨)이며;

R<sup>5</sup>는 (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)헵테로시클로알킬(여기서, 헵테로시클로알킬기는 1 내지 5 개의 카르복시, 시아노, 아미노, 중수소, 히드록시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시, 할로, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)아실, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노, 아미노(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시-CO-NH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노-CO-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알케닐, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알키닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노, 아미노(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 히드록시(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)아실옥시(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 니트로, 시아노(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 니트로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메틸(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)아실아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)아실아미노(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)아실아미노, 아미노(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)아실, 아미노(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)아실(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)아실, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬)<sub>2</sub>아미노(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)아실, R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>N-CO-O-, R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>N-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-S(O)<sub>m</sub>, R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>NS(O)<sub>m</sub>, R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>NS(O)<sub>m</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, R<sup>15</sup>S(O)<sub>m</sub>R<sup>16</sup>N, R<sup>15</sup>S(O)<sub>m</sub>R<sup>16</sup>N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 <이 때, m은 0, 1 또는 2이고, R<sup>15</sup> 및 R<sup>16</sup>은 각각 독립적으로 수소 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬로부터 선택됨>에 의해 치환되어야 함)이거나 또는 하기 화학식 II의 기이고;

<화학식 II>



(여기서,

a는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

b, c, e, f 및 g는 각각 독립적으로 0 또는 1이며;

d는 0, 1, 2 또는 3이고;

X는  $S(O)_n$  <이 때, n은 0, 1 또는 2임>, 산소, 카르보닐 또는  $-C(=N-\text{시아노})-$ 이며;

Y는  $S(O)_n$  <이 때, n은 0, 1 또는 2임> 또는 카르보닐이고;

Z는 카르보닐,  $C(O)O-$ ,  $C(O)NR-$  또는  $S(O)_n$  <이 때, n은 0, 1 또는 2임>이며;

$R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  및  $R^{11}$ 은 각각 독립적으로 수소이거나, 또는 중수소, 히드록시, 아미노, 트리플루오로메틸,  $(C_1-C_6)$ 아실옥시,  $(C_1-C_6)$ 아실아미노,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노,  $((C_1-C_6)$ 알킬)<sub>2</sub>아미노, 시아노, 시아노 $(C_1-C_6)$ 알킬, 트리플루오로메틸 $(C_1-C_6)$ 알킬, 니트로, 니트로 $(C_1-C_6)$ 알킬 또는  $(C_1-C_6)$ 아실아미노에 의해 임의로 치환된  $(C_1-C_6)$ 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

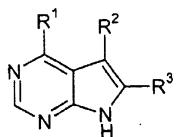
$R^{12}$ 는 카르복시, 시아노, 아미노, 옥소, 중수소, 히드록시, 트리플루오로메틸,  $(C_1-C_6)$ 알킬, 트리플루오로메틸 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시, 할로,  $(C_1-C_6)$ 아실,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노,  $((C_1-C_6)$ 알킬)<sub>2</sub>아미노, 아미노 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시- $CO-NH$ ,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노- $CO-$ ,  $(C_2-C_6)$ 알케닐,  $(C_2-C_6)$ 알키닐,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노, 히드록시 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 아실옥시 $(C_1-C_6)$ 알킬, 니트로, 시아노 $(C_1-C_6)$ 알킬, 할로 $(C_1-C_6)$ 알킬, 니트로 $(C_1-C_6)$ 알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메틸 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 아실아미노,  $(C_1-C_6)$ 아실아미노 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시 $(C_1-C_6)$ 아실아미노, 아미노 $(C_1-C_6)$ 아실, 아미노 $(C_1-C_6)$ 아실 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노 $(C_1-C_6)$ 아실,  $((C_1-C_6)$ 알킬)<sub>2</sub>아미노 $(C_1-C_6)$ 아실,  $R^{15}R^{16}N-CO-O-$ ,  $R^{15}R^{16}N-CO-(C_1-C_6)$ 알킬,  $R^{15}C(O)NH$ ,  $R^{15}OC(O)NH$ ,  $R^{15}NHC(O)NH$ ,  $(C_1-C_6)$ 알킬- $S(O)_m$ ,  $(C_1-C_6)$ 알킬- $S(O)_m-(C_1-C_6)$ 알킬,  $R^{15}R^{16}NS(O)_m$ ,  $R^{15}R^{16}NS(O)_m(C_1-C_6)$ 알킬,  $R^{15}S(O)_mR^{16}N$ ,  $R^{15}S(O)_mR^{16}N(C_1-C_6)$ 알킬 <이 때, m은 0, 1 또는 2이고,  $R^{15}$  및  $R^{16}$ 은 각각 독립적으로 수소 또는  $(C_1-C_6)$ 알킬로부터 선택됨>임);

$R^2$  및  $R^3$ 는 각각 독립적으로 수소, 중수소, 아미노, 할로, 히드록시, 니트로, 카르복시,  $(C_2-C_6)$ 알케닐,  $(C_2-C_6)$ 알키닐, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시,  $(C_3-C_{10})$ 시클로알킬 [식 중, 알킬, 알콕시 또는 시클로알킬기는 할로, 히드록시, 카르복시, 아미노  $(C_1-C_6)$ 알킬티오,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노,  $((C_1-C_6)$ 알킬)<sub>2</sub>아미노,  $(C_5-C_9)$ 헵테로아릴,  $(C_2-C_9)$ 헵테로시클로알킬,  $(C_3-C_9)$ 시클로알킬 또는  $(C_6-C_{10})$ 아릴로부터 선택된 1 내지 3 개의 기에 의해 임의로 치환됨]로 구성된 군으로부터 선택되거나;  $R_2$  및  $R_3$ 는 각각 독립적으로  $(C_3-C_{10})$ 시클로알킬,  $(C_3-C_{10})$ 시클로알콕시,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노,  $((C_1-C_6)$ 알킬)<sub>2</sub>아미노,  $(C_6-C_{10})$ 아릴아미노,  $(C_1-C_6)$ 알킬티오,  $(C_6-C_{10})$ 아릴티오,  $(C_1-C_6)$ 알킬су페닐,  $(C_6-C_{10})$ 아릴су페닐,  $(C_1-C_6)$ 알킬술포닐,  $(C_6-C_{10})$ 아릴술포닐,  $(C_1-C_6)$ 아실,  $(C_1-C_6)$ 알콕시- $CO-NH-$ ,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노- $CO-$ ,  $(C_5-C_9)$ 헵테로아릴,  $(C_2-C_9)$ 헵테로시클로알킬 또는  $(C_6-C_{10})$ 아릴 [식 중, 헵테로아릴, 헵테로시클

로 알킬 및 아릴기는 1 내지 3개의 할로, ( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_1-C_6$ )알킬-CO-NH-, ( $C_1-C_6$ )알콕시-CO-NH-, ( $C_1-C_6$ )알킬-CO-NH-( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_1-C_6$ )알콕시-CO-NH-( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_1-C_6$ )알콕시-CO-NH-( $C_1-C_6$ )알콕시, 카르복시, 카르복시( $C_1-C_6$ )알킬, 카르복시( $C_1-C_6$ )알콕시, 벤질옥시카르보닐( $C_1-C_6$ )알콕시, ( $C_1-C_6$ )알콕시카르보닐( $C_1-C_6$ )알콕시, ( $C_6-C_{10}$ )아릴, 아미노, 아미노( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_1-C_6$ )알콕시카르보닐아미노, ( $C_6-C_{10}$ )아릴( $C_1-C_6$ )알콕시카르보닐아미노, ( $C_1-C_6$ )알킬아미노, (( $C_1-C_6$ )알킬)<sub>2</sub>아미노, ( $C_1-C_6$ )알킬아미노( $C_1-C_6$ )알킬, (( $C_1-C_6$ )알킬)<sub>2</sub>아미노( $C_1-C_6$ )알킬, 히드록시, ( $C_1-C_6$ )알콕시, 카르복시, 카르복시( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_1-C_6$ )알콕시카르보닐, ( $C_1-C_6$ )알콕시카르보닐( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_1-C_6$ )알콕시-CO-NH-, ( $C_1-C_6$ )알킬-CO-NH-, 시아노, ( $C_5-C_9$ )헵테로시클로알킬, 아미노-CO-NH-, ( $C_1-C_6$ )알킬아미노-CO-NH-, (( $C_1-C_6$ )알킬)<sub>2</sub>아미노-CO-NH-, ( $C_6-C_{10}$ )아릴아미노-CO-NH-, ( $C_5-C_9$ )헵테로아릴아미노-CO-NH-, ( $C_1-C_6$ )알킬아미노-CO-NH-( $C_1-C_6$ )알킬, (( $C_1-C_6$ )알킬)<sub>2</sub>아미노-CO-NH-( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_6-C_{10}$ )아릴아미노-CO-NH-( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_5-C_9$ )헵테로아릴아미노-CO-NH-( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_1-C_6$ )알킬술포닐아미노( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_6-C_{10}$ )아릴술포닐, ( $C_6-C_{10}$ )아릴술포닐아미노, ( $C_6-C_{10}$ )아릴술포닐아미노( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_1-C_6$ )알킬술포닐아미노, ( $C_1-C_6$ )알킬술포닐아미노( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_5-C_9$ )헵테로아릴 또는 ( $C_2-C_9$ )헵테로시클로알킬에 의해 임의로 치환됨]이다.

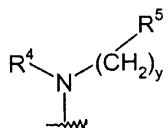
또한, 본 발명은 만성 장기 이식 거부반응 장애 또는 상태의 치료 유효량의 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용 가능한 염 및 제약상 허용 가능한 담체를 포함하는, 인간을 포함하는 포유동물에서 만성 장기 이식 거부반응을 치료 또는 예방하기 위한 제약 조성물에 관한 것이다:

#### <화학식 I>



상기 식에서,

R<sup>1</sup>은 하기 화학식의 기이고:



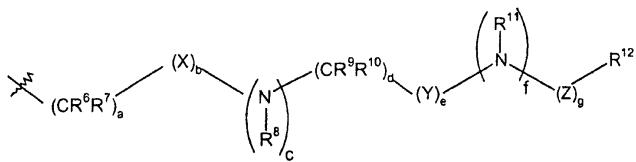
[식 중,

y는 0, 1 또는 2이고;

R<sup>4</sup>는 수소, ( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_1-C_6$ )알킬술포닐, ( $C_2-C_6$ )알케닐, ( $C_2-C_6$ )알키닐 (여기서, 알킬, 알케닐 및 알키닐기는 중수소, 히드록시, 아미노, 트리플루오로메틸, ( $C_1-C_4$ )알콕시, ( $C_1-C_6$ )아실옥시, ( $C_1-C_6$ )알킬아미노, (( $C_1-C_6$ )알킬)<sub>2</sub>아미노, 시아노, 니트로, ( $C_2-C_6$ )알케닐, ( $C_2-C_6$ )알키닐 또는 ( $C_1-C_6$ )아실아미노에 의해 임의로 치환됨)로 구성된 군으로부터 선택되거나; R<sup>4</sup>는 ( $C_3-C_{10}$ )시클로알킬 (여기서, 시클로알킬기는 중수소, 히드록시, 아미노, 트리플루오로메틸, ( $C_1-C_6$ )아실옥시, ( $C_1-C_6$ )아실아미노, ( $C_1-C_6$ )알킬아미노, (( $C_1-C_6$ )알킬)<sub>2</sub>아미노, 시아노, 시아노( $C_1-C_6$ )알킬, 트리플루오로메틸( $C_1-C_6$ )알킬, 니트로, 니트로( $C_1-C_6$ )알킬 또는 ( $C_1-C_6$ )아실아미노에 의해 임의로 치환됨)이며;

$R^5$ 는  $(C_2-C_9)$ 해테로시클로알킬 (여기서, 해테로시클로알킬기는 1 내지 5 개의 카르복시, 시아노, 아미노, 중수소, 히드록시,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시, 할로,  $(C_1-C_6)$ 아실,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노, 아미노 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시-CO-NH,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노-CO-,  $(C_2-C_6)$ 알케닐,  $(C_2-C_6)$ 알카닐,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노, 아미노 $(C_1-C_6)$ 알킬, 히드록시 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 아실옥시 $(C_1-C_6)$ 알킬, 니트로, 시아노 $(C_1-C_6)$ 알킬, 할로 $(C_1-C_6)$ 알킬, 니트로 $(C_1-C_6)$ 알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메틸 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 아실아미노,  $(C_1-C_6)$ 아실아미노 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시 $(C_1-C_6)$ 아실아미노, 아미노 $(C_1-C_6)$ 아실, 아미노 $(C_1-C_6)$ 아실 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노 $(C_1-C_6)$ 아실,  $((C_1-C_6)$ 알킬)<sub>2</sub>아미노 $(C_1-C_6)$ 아실,  $R^{15}R^{16}N-CO-O-$ ,  $R^{15}R^{16}N-CO-(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알킬-S(O)<sub>m</sub>,  $R^{15}R^{16}NS(O)_m$ ,  $R^{15}R^{16}NS(O)_m(C_1-C_6)$ 알킬,  $R^{15}S(O)_mR^{16}N$ ,  $R^{15}S(O)_mR^{16}N(C_1-C_6)$ 알킬 <이 때, m은 0, 1 또는 2이고,  $R^{15}$  및  $R^{16}$ 은 각각 독립적으로 수소 또는  $(C_1-C_6)$ 알킬로부터 선택됨>에 의해 치환되어야 함)이거나 또는 하기 화학식 II의 기이고;

&lt;화학식 II&gt;



(여기서,

 $a$ 는 0, 1, 2, 3 또는 4이고; $b$ ,  $c$ ,  $e$ ,  $f$  및  $g$ 는 각각 독립적으로 0 또는 1이며; $d$ 는 0, 1, 2 또는 3이고; $X$ 는  $S(O)_n$  <이 때, n은 0, 1 또는 2임>, 산소, 카르보닐 또는  $-C(=N-\text{시아노})-$ 이며; $Y$ 는  $S(O)_n$  <이 때, n은 0, 1 또는 2임> 또는 카르보닐이고; $Z$ 는 카르보닐,  $C(O)O-$ ,  $C(O)NR-$  또는  $S(O)_n$  <이 때, n은 0, 1 또는 2임>이며;

$R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  및  $R^{11}$ 은 각각 독립적으로 수소이거나, 또는 중수소, 히드록시, 아미노, 트리플루오로메틸,  $(C_1-C_6)$ 아실옥시,  $(C_1-C_6)$ 아실아미노,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노,  $((C_1-C_6)$ 알킬)<sub>2</sub>아미노, 시아노, 시아노 $(C_1-C_6)$ 알킬, 트리플루오로메틸 $(C_1-C_6)$ 알킬, 니트로, 니트로 $(C_1-C_6)$ 알킬 또는  $(C_1-C_6)$ 아실아미노에 의해 임의로 치환된  $(C_1-C_6)$ 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

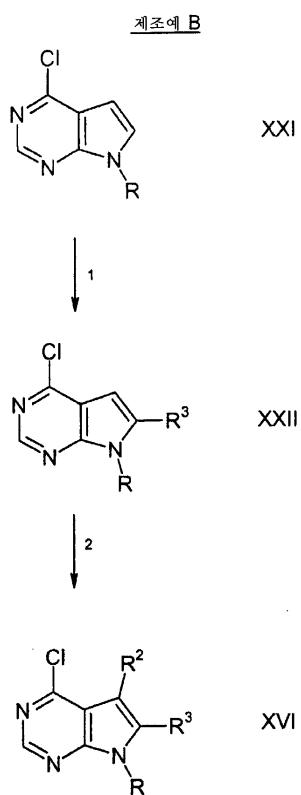
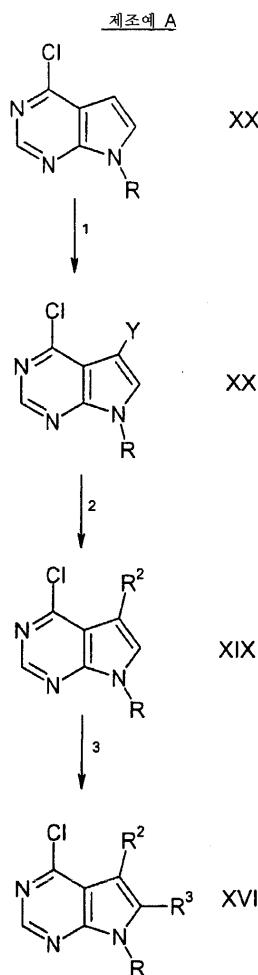
$R^{12}$ 는 카르복시, 시아노, 아미노, 옥소, 중수소, 히드록시, 트리플루오로메틸,  $(C_1-C_6)$ 알킬, 트리플루오로메틸 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시, 할로,  $(C_1-C_6)$ 아실,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노,  $((C_1-C_6)$ 알킬)<sub>2</sub>아미노, 아미노 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시-CO-NH,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노-CO-,  $(C_2-C_6)$ 알케닐,  $(C_2-C_6)$ 알카닐,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노, 히드록시 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 아실옥시 $(C_1-C_6)$ 알킬, 니트로, 시아노 $(C_1-C_6)$ 알킬, 할로 $(C_1-C_6)$ 알킬, 니트로 $(C_1-C_6)$ 알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메틸 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 아실아미노,  $(C_1-C_6)$ 아실아미노 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시 $(C_1-C_6)$ 아실아미노, 아미노 $(C_1-C_6)$ 아실, 아미노 $(C_1-C_6)$ 아실 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노 $(C_1-C_6)$ 아실,  $((C_1-C_6)$ 알킬)<sub>2</sub>아미노 $(C_1-C_6)$ 아실,  $R^{15}R^{16}N-CO-O-$ ,  $R^{15}R^{16}N-CO-(C_1-C_6)$ 알킬,  $R^{15}C(O)NH$ ,  $R^{15}OC(O)NH$ ,

$R^{15}NHC(O)NH$ ,  $(C_1-C_6)$ 알킬-S(O)<sub>m</sub>,  $(C_1-C_6)$ 알킬-S(O)<sub>m</sub>-( $C_1-C_6$ )알킬,  $R^{15}R^{16}NS(O)_m$ ,  $R^{15}R^{16}NS(O)_m(C_1-C_6)$ 알킬,  $R^{15}S(O)_mR^{16}N$ ,  $R^{15}S(O)_mR^{16}N(C_1-C_6)$ 알킬 <이때, m은 0, 1 또는 2이고,  $R^{15}$  및  $R^{16}$ 은 각각 독립적으로 수소 또는  $(C_1-C_6)$ 알킬로부터 선택됨>임);

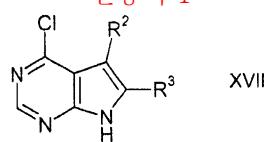
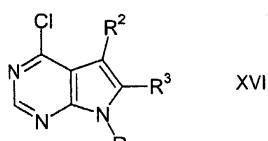
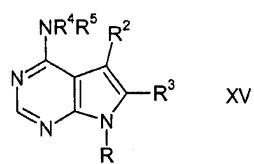
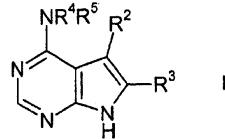
$R^2$  및  $R^3$ 는 각각 독립적으로 수소, 중수소, 아미노, 할로, 히드록시, 니트로, 카르복시,  $(C_2-C_6)$ 알케닐,  $(C_2-C_6)$ 알카닐, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시,  $(C_3-C_{10})$ 시클로알킬 [식 중, 알킬, 알콕시 또는 시클로알킬기는 할로, 히드록시, 카르복시, 아미노( $C_1-C_6$ )알킬티오,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노,  $((C_1-C_6)$ 알킬)<sub>2</sub>아미노,  $(C_5-C_9)$ 헵테로아릴,  $(C_2-C_9)$ 헵테로시클로알킬,  $(C_3-C_9)$ 시클로알킬 또는  $(C_6-C_{10})$ 아릴로부터 선택된 1 내지 3 개의 기에 의해 임의로 치환됨]로 구성된 군으로부터 선택되거나;  $R_2$  및  $R_3$ 는 각각 독립적으로  $(C_3-C_{10})$ 시클로알킬,  $(C_3-C_{10})$ 시클로알콕시,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노,  $((C_1-C_6)$ 알킬)<sub>2</sub>아미노,  $(C_6-C_{10})$ 아릴아미노,  $(C_1-C_6)$ 알킬티오,  $(C_6-C_{10})$ 아릴티오,  $(C_1-C_6)$ 알킬су페닐,  $(C_6-C_{10})$ 아릴술페닐,  $(C_1-C_6)$ 알킬술포닐,  $(C_6-C_{10})$ 아릴술포닐,  $(C_1-C_6)$ 아실,  $(C_1-C_6)$ 알콕시-CO-NH-,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노-CO-,  $(C_5-C_9)$ 헵테로아릴,  $(C_2-C_9)$ 헵테로시클로알킬 또는  $(C_6-C_{10})$ 아릴 [식 중, 헵테로아릴, 헵테로시클로알킬 및 아릴기는 1 내지 3개의 할로,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알킬-CO-NH-,  $(C_1-C_6)$ 알콕시-CO-NH-,  $(C_1-C_6)$ 알킬-CO-NH-( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시-CO-NH-( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시-CO-NH-( $C_1-C_6$ )알콕시, 카르복시, 카르복시( $C_1-C_6$ )알킬, 카르복시( $C_1-C_6$ )알콕시, 벤질옥시카르보닐( $C_1-C_6$ )알콕시,  $(C_1-C_6)$ 알콕시카르보닐( $C_1-C_6$ )알콕시,  $(C_6-C_{10})$ 아릴, 아미노, 아미노( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시카르보닐아미노,  $(C_6-C_{10})$ 아릴( $C_1-C_6$ )알콕시카르보닐아미노,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노,  $((C_1-C_6)$ 알킬)<sub>2</sub>아미노,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노( $C_1-C_6$ )알킬,  $((C_1-C_6)$ 알킬)<sub>2</sub>아미노( $C_1-C_6$ )알킬, 히드록시,  $(C_1-C_6)$ 알콕시, 카르복시, 카르복시( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시카르보닐,  $(C_1-C_6)$ 알콕시카르보닐( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시-CO-NH-,  $(C_1-C_6)$ 알킬-CO-NH-, 시아노,  $(C_5-C_9)$ 헵테로시클로알킬, 아미노-CO-NH-,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노-CO-NH-,  $((C_1-C_6)$ 알킬)<sub>2</sub>아미노-CO-NH-,  $(C_6-C_{10})$ 아릴아미노-CO-NH-,  $(C_5-C_9)$ 헵테로아릴아미노-CO-NH-,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노-CO-NH-( $C_1-C_6$ )알킬,  $((C_1-C_6)$ 알킬)<sub>2</sub>아미노-CO-NH-( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_6-C_{10})$ 아릴아미노-CO-NH-( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_5-C_9)$ 헵테로아릴아미노-CO-NH-( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_1-C_6)$ 알킬술포닐,  $(C_1-C_6)$ 알킬술포닐아미노,  $(C_1-C_6)$ 알킬술포닐아미노( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_6-C_{10})$ 아릴술포닐,  $(C_6-C_{10})$ 아릴술포닐아미노,  $(C_6-C_{10})$ 아릴술포닐아미노( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_1-C_6)$ 알킬술포닐아미노,  $(C_1-C_6)$ 알킬술포닐아미노( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_5-C_9)$ 헵테로아릴 또는  $(C_2-C_9)$ 헵테로시클로알킬에 의해 임의로 치환됨]이다.

### 발명의 상세한 설명

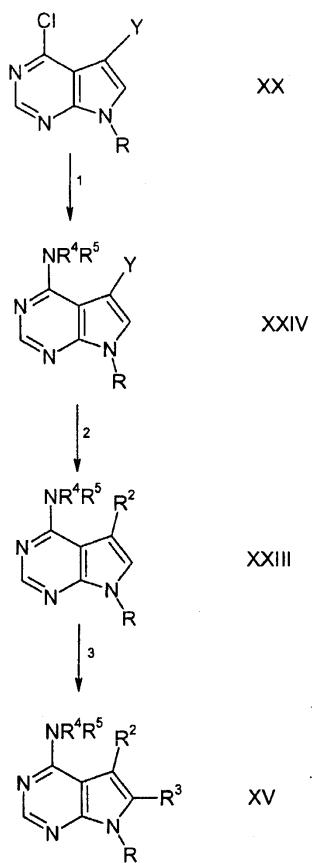
이하의 반응식들은 본 발명에 따른 화합물의 제조 방법을 예시한다. 달리 명시되지 않는 한, 반응식 및 이하의 논의에서  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 상기 정의된 바와 같다.



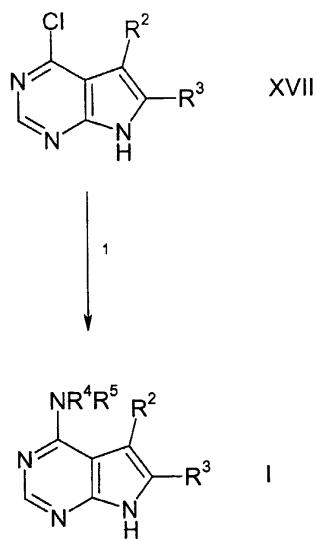
반응식 1

↓  
1↓  
2↓  
3

## 반응식 2



## 반응식 3



제조예 A의 반응 1에서, R이 수소 또는 벤zen슬포닐 또는 벤질과 같은 보호기인 화학식 XXI의 4-클로로피롤로[2,3-d]파리미딘 화합물은 화합물 XXI을 N-클로로숙신이미드, N-브로모숙신이미드 또는 N-요오도숙신이미드와 반응시킴으로써 Y가 클로로, 브로모 또는 요오도인 화학식 XX의 4-클로로-5-할로피롤로[2,3-d]파리미딘 화합물로 전환된다. 반응 혼합물을 클로로포름 중에서 약 1 시간 내지 약 3 시간의 기간 동안, 바람직하게는 약 1 시간 동안 환류 가열한다. 별법으로, 제조예 A의 반응 1에서, R이 수소인 화학식 XXI의 4-클로로피롤로[2,3-d]파리미딘은 화합물 XXI을 황산 중 질산과 약 -

10°C 내지 약 10°C의 온도, 바람직하게는 약 0°C에서 약 5 분 내지 약 15 분의 기간 동안, 바람직하게는 약 10 분 동안 반응시킴으로써 Y가 니트로인 화학식 XX의 상응하는 4-클로로-5-니트로피롤로[2,3-d]페리미딘으로 전환된다. Y가 니트로인 화학식 XXI의 화합물은 화합물 XXI를 팔라듐 가수소분해 또는 염화주석(IV) 및 염산과 같이 당업자에게 공지된 다양한 조건하에 반응시킴으로써 Y가 아미노인 화학식 XX의 상응하는 4-클로로-5-아미노피롤로[2,3-d]페리미딘으로 전환된다.

제조예 A의 반응 2에서, R이 수소인 화학식 XX의 4-클로로-5-할로피롤로[2,3-d]페리미딘 화합물은 화합물 XX을 약 -78°C의 온도에서 n-부틸리튬으로 처리하고, 이로써 형성된 이음이온(dianion) 중간체를 약 -78°C 내지 실온의 온도, 바람직하게는 실온에서 알킬할라이드 또는 벤질할라이드와 반응시킴으로써 R<sup>2</sup>가 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 또는 벤질인 화학식 XIX의 상응하는 화합물로 전환된다. 별법으로, 이와 같이 형성된 이음이온을 산소 분자와 반응시켜 R<sup>2</sup>가 히드록시인 화학식 XIX의 상응하는 4-클로로-5-히드록시피롤로[2,3-d]페리미딘 화합물을 형성한다. Y가 브롬 또는 요오드이고 R이 벤젠술포네이트인 화학식 XX의 화합물은 화합물 XX을 약 -78°C의 온도에서 n-부틸리튬으로 처리한 후에 약 -78°C의 온도에서 염화아연을 가함으로써 R<sup>2</sup>가 (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)아릴 또는 비닐인 화학식 XIX의 화합물로 전환된다. 이어서, 이와 같이 형성된 상응하는 유기아연 중간체를 촉매량의 팔라듐 존재하에 아크릴요오다이드 또는 비닐 요오다이드와 반응시킨다. 반응 혼합물을 약 50°C 내지 약 80°C, 바람직하게는 약 70°C의 온도에서 약 1 시간 내지 약 3 시간의 기간 동안, 바람직하게는 약 1 시간 동안 교반한다.

제조예 A의 반응 3에서, 화학식 XIX의 화합물은 화합물 XIX을 약 -78°C의 온도에서 테트라히드로푸란과 같은 극성 비양성자성 용매의 존재하에 n-부틸리튬, 리튬 디이소프로필아민 또는 수소화나트륨으로 처리함으로써 화학식 XVI의 상응하는 화합물로 전환된다. 이와 같이 형성된 음이온성 중간체를 (a) R<sup>3</sup>이 알킬 또는 벤질인 경우에는 약 -78°C 내지 실온의 온도, 바람직하게는 -78°C에서 알킬할라이드 또는 벤질할라이드와 반응시키고, (b) R<sup>3</sup>이 알콕시인 경우에는 약 -78°C 내지 실온의 온도, 바람직하게는 -78°C에서 알데히드 또는 케톤과 반응시키며, (c) 약 -78°C 내지 실온의 온도, 바람직하게는 -78°C에서 염화아연과 추가로 반응시킨 다음, 이와 같이 형성된 상응하는 유기아연 중간체를 촉매량의 팔라듐 존재하에 아릴요오다이드 또는 비닐 요오다이드와 반응시킨다. 생성된 반응 혼합물을 약 50°C 내지 약 80°C, 바람직하게는 약 70°C의 온도에서 약 1 시간 내지 약 3 시간의 기간 동안, 바람직하게는 약 1 시간 동안 교반한다. 별법으로, 이와 같이 형성된 음이온을 산소 분자와 반응시켜 R<sup>3</sup>이 히드록시인 화학식 XVI의 상응하는 4-클로로-6-히드록시피롤로[2,3-d]페리미딘 화합물을 형성한다.

제조예 B의 반응 1에서, 화학식 XXI의 4-클로로피롤로[2,3-d]페리미딘 화합물은 상기 제조예 A의 반응 3에 대해 기재된 절차에 따라 화학식 XXII의 상응하는 화합물로 전환된다.

제조예 B의 반응 2에서, 화학식 XXII의 화합물은 상기 제조예 A의 반응 1 및 2에 대해 기재된 절차에 따라 화학식 XVI의 상응하는 화합물로 전환된다.

반응식 1의 반응 1에서, 화학식 XVII의 4-클로로피롤로[2,3-d]페리미딘 화합물은 화합물 XVII를 수소화나트륨 또는 탄산칼륨과 같은 염기 및 디메틸포름아미드 또는 테트라히드로푸란과 같은 극성 비양성자성 용매의 존재하에 벤젠술포닐 클로라이드, 벤질클로라이드 또는 벤질브로마이드로 처리함으로써 R이 벤젠술포닐 또는 벤질인 화학식 XVI의 상응하는 화합물로 전환된다. 반응 혼합물을 약 0°C 내지 약 70°C의 온도, 바람직하게는 약 30°C에서 약 1 시간 내지 약 3 시간의 기간 동안, 바람직하게는 약 2 시간 동안 교반한다.

반응식 1의 반응 2에서, 화학식 XVI의 4-클로로피롤로[2,3-d]페리미딘 화합물은 화합물 XVI를 화학식 HNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>의 아민과 커플링시킴으로써 화학식 XV의 상응하는 4-아미노피롤로[2,3-d]페리미딘 화합물로 전환된다. 상기 반응은 t-부탄올, 메탄올 또는 에탄올과 같은 알콜 용매 또는 디메틸포름아미드, 트리에틸아민, 1,4-디옥산 또는 1,2-디클로로에탄과 같은 기타 고비점 유기 용매 중에서 약 60°C 내지 약 120°C의 온도, 바람직하게는 약 80°C에서 수행된다. 전형적인 반응 시간은 약 2 시간 내지 약 48 시간, 바람직하게는 약 16 시간이다. R<sup>5</sup>가 헤테로시클로알킬기를 함유하는 질소인 경우, 각각의 질소는 벤질 등의 보호기로 보호되어야 한다. R<sup>5</sup> 보호기의 제거는 사용되는 특정 보호기에 대하여 적절하면서 피롤로[2,3-d]페리미딘 고리 상의 R 보호기에 영향을 주지 않을 조건하에서 수행된다. R<sup>5</sup> 보호기가 벤질인 경우에 있어서 이의 제거는 에탄올 등의 알콜 용매 중에서 수소 및 탄소상 수산화팔라듐과 같은 촉매의 존재하에 수행된다. 이와 같이 형성된 헤�테로시클로알킬기를 함유하는 R<sup>5</sup> 질소를 화학식 II의 여러가지 다양한 친전자체와 추가로 반응시킬 수 있다. 요소 형성의 경우에는 이소시아네이트, 카르바메이트 및 카르바모일 클로라이드와 같은 화학식 II의 친전자체를 아세토니트릴 또는

디메틸포름아미드와 같은 용매 중에서 탄산나트륨 또는 탄산칼륨과 같은 염기의 존재하에 약 20°C 내지 약 100°C의 온도에서 약 24 시간 내지 약 72 시간의 기간 동안 상기 헤테로알킬기의 R<sup>5</sup> 질소와 반응시킨다. 아미드 및 술폰아미드 형성의 경우에는 아실클로라이드 및 술폰닐 클로라이드와 같은 화학식 II의 친전자체를 메틸렌 클로라이드와 같은 용매 중에서 피리딘과 같은 염기의 존재하에 상온에서 약 12 시간 내지 약 24 시간의 기간 동안 상기 헤�테로알킬기의 R<sup>5</sup> 질소와 반응시킨다. 아미드 형성은 카르복실산을 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드와 같은 카르보디이미드의 존재하에 메틸렌 클로라이드 등의 용매 중에서 12 내지 24 시간 동안 상온에서 헤테로알킬기와 반응시킴으로써 수행될 수도 있다. 알킬 형성의 경우에는 α,β-불포화 아미드, 산, 니트릴, 에스테르 및 α-할로 아미드와 같은 화학식 II의 친전자체를 메탄올 등의 용매 중에서 약 12 시간 내지 약 18 시간의 기간 동안 상온에서 상기 헤�테로알킬기의 R<sup>5</sup> 질소와 반응시킨다. 알킬 형성은 알데히드를 시아노붕수소화나트륨과 같은 환원제의 존재하에 메탄올 등의 용매 중에서 약 12 시간 내지 약 18 시간의 기간 동안 상온에서 상기 헤�테로알킬기와 반응시킴으로써 수행될 수도 있다.

반응식 1의 반응 3에서, R이 벤젠술포닐인 화학식 XV의 화합물로부터 보호기를 제거하여 화학식 I의 상응하는 화합물을 수득하는 것은, 화합물 XV를 메탄올 또는 에탄올과 같은 알콜 용매 또는 알콜/테트라히드로푸란 또는 알콜/물과 같은 혼합 용매 중에서 수산화나트륨 또는 수산화칼륨과 같은 알칼리성 염기로 처리함으로써 수행된다. 상기 반응은 실온에서 약 15 분 내지 약 1 시간의 기간 동안, 바람직하게는 30 분 동안 수행된다. R이 벤질인 화학식 XV의 화합물로부터 보호기를 제거하는 것은, 화합물 XV를 약 -78°C의 온도에서 약 15 분 내지 약 1 시간의 기간 동안 암모니아 중의 나트륨으로 처리함으로써 수행된다.

반응식 2의 반응 1에서, 화학식 XX의 4-클로로피롤로[2,3-d]피리미딘 화합물은 상기 반응식 1의 반응 2에 대해 기재된 절차에 따라 화학식 XXIV의 상응하는 4-아미노피롤로[2,3-d]피리미딘 화합물로 전환된다.

반응식 2의 반응 2에서, R이 벤젠술포네이트이고 Z가 브롬 또는 요오드인 화학식 XXIV의 4-아미노-5-할로피롤로[2,3-d]피리미딘 화합물은 화합물 XXIV를 (a) R<sup>2</sup>가 아릴인 경우에는 테트라히드로푸란 또는 디옥산과 같은 비양성성자성 용매 중에서 촉매량의 팔라듐(O)의 존재하에 약 50°C 내지 약 100°C의 온도, 바람직하게는 약 70°C에서 약 2 시간 내지 약 48 시간의 기간 동안, 바람직하게는 약 12 시간 동안 아릴보론산과 반응시키고, (b) R<sup>2</sup>가 알카닐인 경우에는 촉매량의 요오드화구리(I) 및 팔라듐(O) 및 디메틸포름아미드와 같은 극성 용매의 존재하에 약 1 시간 내지 약 5 시간의 기간 동안, 바람직하게는 약 3 시간 동안 실온에서 알킨과 반응시키며, (c) R<sup>2</sup>가 비닐 또는 스티레닐인 경우에는 디메틸포름아미드, 디옥산 또는 테트라히드로푸란 중 촉매량의 팔라듐 존재하에 약 80°C 내지 약 100°C의 온도, 바람직하게는 약 100°C에서 약 2 시간 내지 약 48 시간의 기간 동안, 바람직하게는 약 48 시간 동안 알켄 또는 스티렌과 반응시킴으로써 화학식 XXIII의 상응하는 화합물로 전환된다.

반응식 2의 반응 3에서, 화학식 XXIII의 화합물은 상기 제조예 A의 반응 3에 대해 기재된 절차에 따라 화학식 XV의 상응하는 화합물로 전환된다.

반응식 3의 반응 1에서, 화학식 XVII의 화합물은 상기 반응식 1의 반응 2에 대해 기재된 절차에 따라 화학식 I의 상응하는 화합물로 전환된다.

염기성 성질을 갖는 본 발명의 화합물은 다양한 무기 및 유기 산과 함께 광범위한 각종 다양한 염을 형성할 수 있다. 이러한 염을 동물에 투여하기 위해서는 이를 염이 제약상 허용가능해야 하지만, 반응 혼합물로부터 본 발명의 화합물을 우선 제약상 허용가능하지 않은 염으로 단리한 다음, 이를 알칼리성 시약으로 처리하여 유리 염기 화합물로 다시 전환시킨 후에 상기 유리 염기를 제약상 허용가능한 산 부가 염으로 전환시키는 것이 관행상 종종 바람직하다. 본 발명의 염기 화합물의 산 부가 염은 상기 염기 화합물을 수성 용매 매질 또는 메탄올 또는 에탄올과 같은 적합한 유기 용매 중에서 실질적으로 등량인 선택된 무기 또는 유기 산으로 처리하여 쉽게 제조된다. 용매를 조심스럽게 증발시키면, 원하는 고체 염이 쉽게 수득된다. 또한, 바람직한 산 염은 유기 용매 중 유리 염기의 용액에 적절한 무기 또는 유기 산을 가함으로써 상기 용액으로부터 침전될 수도 있다.

산성의 성질을 갖는 본 발명의 상기 화합물들은 각종 약리상 허용가능한 양이온과 염기 염을 형성할 수 있다. 이러한 염의 예는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염, 특히 나트륨 및 칼륨 염을 포함한다. 이들 염 모두가 통상적인 기술로 제조된다. 본 발명의 제약상 허용가능한 염기 염을 제조하기 위한 시약으로서 사용되는 화학적 염기는 본 발명의 산성 화합물과 무독성 염기 염을 형성하는 것들이다. 이러한 무독성 염기 염으로는 나트륨, 칼륨, 칼슘 및 마그네슘 등과 같은 약리상 허용가능한 양이온으로부터 유래된 염 등이 있다. 이들 염은 상응하는 산성 화합물을 바람직한 약리상 허용가능한 양이온을 함유하는 수용액으로 처리한 후에 생성된 용액을 바람직하게는 감압하에 건조될 때까지 증발시켜 쉽게 제조할 수 있다. 별

법으로, 이들은 산성 화합물의 저급 알칸올 용액과 바람직한 알칼리 금속 알콕시드를 한데 혼합한 후에 생성된 용액을 전술한 것과 동일한 방식으로 건조될 때까지 증발시켜 제조할 수도 있다. 어떤 경우에서도, 반응의 완결 및 원하는 최종 생성물의 최대 수율이 보장되도록 하는 화학량론적 양의 시약을 사용하는 것이 바람직하다.

본 발명의 조성물은 1종 이상의 제약상 허용가능한 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제제화될 수 있다. 따라서, 본 발명의 활성 화합물은 경구, 협측(頰側), 비측(鼻側), 비경구(예, 정맥내, 근육내 또는 피하) 또는 직장 투여용으로 제제화될 수도 있고 또는 흡입 또는 통기에 의한 투여에 적합한 형태로 제제화될 수도 있다. 본 발명의 활성 화합물은 서방형 전달되도록 제제화될 수도 있다.

경구 투여의 경우, 제약 조성물은 예를 들어 결합제(예, 에비젤라틴화된 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로스); 충전제(예, 락토스, 미세결정질 셀룰로스 또는 인산칼슘); 윤활제(예, 스테아르산 마그네슘, 활석 또는 실리카); 봉해제(예, 감자 전분 또는 나트륨 전분 글리콜레이트) 또는 습윤제(예, 나트륨 라우릴 숤페이트)와 같은 제약상 허용가능한 부형제를 사용하여 통상적인 방법으로 제조된 정제 또는 캡슐제 형태일 수 있다. 정제는 당업계에 공지된 방법으로 코팅될 수 있다. 경구 투여용 액상 제제는 예를 들어 용액제, 시럽제 또는 혼탁액제의 형태일 수도 있고, 사용 전에 물 또는 기타 적합한 비히클로 구성하는 건조 생성물로 제공될 수도 있다. 이러한 액상 제제는 혼탁제(예, 소르비톨 시럽, 메틸 셀룰로스 또는 수소화 식용 지방); 에멀젼화제(예, 레시틴 또는 아카시아); 비수성 비히클(예, 아몬드 오일, 오일성 에스테르 또는 에틸 알콜) 및 보존제(예, 메틸 또는 프로필 p-히드록시벤조에이트 또는 소르브산)와 같은 제약상 허용가능한 첨가제를 사용하여 통상적인 방법으로 제조될 수 있다.

협측 투여의 경우에는 상기 조성물이 통상적인 방식으로 제제화된 정제 또는 로젠지제의 형태일 수 있다.

본 발명의 활성 화합물은 통상적인 카테터 삽입 기술 또는 주입을 사용하는 것을 포함하는, 주사에 의한 비경구 투여용으로 제제화될 수 있다. 주사용 제제는 예를 들어 앰플과 같은 단위 투여 형태로 제공될 수도 있고 또는 보존제가 첨가된 다회-투여용 용기로 제공될 수도 있다. 상기 조성물은 오일성 또는 수성 비히클 중의 혼탁액제, 용액제 또는 에멀젼제 등과 같은 형태일 수도 있고 또는 혼탁화제, 안정화제 및(또는) 분산제와 같은 제제화 작용제를 함유할 수도 있다. 별법으로, 상기 활성 성분은 사용 전에 예를 들어 발열원이 없는 살균수 등과 같은 적합한 비히클로 재구성되는 분말 형태일 수도 있다.

본 발명의 활성 화합물은 예를 들어 코코아 버터 또는 기타 글리세리드와 같은 통상적인 좌제 기재를 함유하는 좌제 또는 정체 관장제와 같은 직장용 조성물로 제제화될 수도 있다.

비측 투여 또는 흡입에 의한 투여의 경우, 본 발명의 활성 성분은 환자가 짜내거나 펌프하는 펌프 분무 용기로부터의 용액제 또는 혼탁액제의 형태로 편리하게 전달되거나 또는 적합한 분사제, 예를 들어 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 기타 적합한 기체를 사용하여 가압화된 용기 또는 연무기로부터의 에어로졸 분무 형태로 편리하게 전달된다. 가압화된 에어로졸의 경우, 투여량 단위는 계량된 양을 전달하기 위한 벨브를 구비함으로써 결정될 수 있다. 가압화된 용기 또는 연무기는 활성 화합물의 용액 또는 혼탁액을 함유할 수 있다. 흡입기 또는 통기기에서 사용하기 위한 캡슐 및 카트리지(예를 들어 젤라틴으로 제조된 것)는 본 발명의 화합물과 락토스 또는 전분과 같은 적합한 분말 기재의 분말 혼합물을 함유하도록 제제화될 수 있다.

평균 성인에서 상기 언급된 상태(예, 류머티스성 관절염)를 치료하기 위해 경구, 비경구 또는 협측 투여하기 위한 본 발명의 활성 화합물의 권고 투여량은 예를 들어 1 일 1 내지 4 회 투여될 수 있는 단위 투여량 당 활성 성분 0.1 내지 1000 mg이다.

평균 성인에서 상기 언급된 상태(예, 천식)를 치료하기 위한 에어로졸 제제는 에어로졸의 각각의 계량된 투여량 또는 분사량(puff)이 본 발명의 화합물을 20 µg 내지 1000 µg 함유하도록 조절되는 것이 바람직하다. 에어로졸을 이용한 총 1 일 투여량은 0.1 mg 내지 1000 mg의 범위 내에 있을 것이다. 투여는 하루에 여러 회, 예를 들어 2, 3, 4 또는 8 회 수행하여 예를 들어 매회 1, 2 또는 3 투여량을 제공하도록 할 수 있다.

제약상 허용가능한 형태로 단독 투여되거나 또는 포유동물 면역계를 조정하는 1종 이상의 추가 작용제 또는 소염제, 예를 들어 사이클로스포린 A(산담문(등록상표) 또는 네오랄(등록상표), 라파마이신, FK-506(타크롤리머스), 레플루노미드, 테옥시스페구알린, 미코페놀레이트(예, 셀셉트(등록상표)), 아자티오프린(예, 이뮤란(등록상표)), 디클리주맙(예, 제나팍스(등록상표)), OKT3(예, 오르토콜론(Orthocolone)(등록상표)), 액캡, 아스피린, 아세트아미노펜, 이부프로펜, 나프록센, 피록시캄 및 소염성 스테로이드(예, 프레드니솔론 또는 텍사메타손) 등이 있으나 이에 제한되지 않는 작용제와 함께 투여되는 화학식 I의 화합물은 동일하거나 상이한 투여 경로를 통해서 표준 제약 관행에 따른 동일하거나 상이한 투여 스케줄에 따라 동일하거나 별개인 투여 형태의 일부로서 투여될 수 있다.

FK506(타크롤리머스)는 수술 후 처음 48시간 이내에 체중 1kg 당 0.10내지 0.15mg으로 12시간마다 경구 투여된다. 투여량은 혈청 타크롤리머스 최저치에 의해 모니터링된다.

사이클로스포린 A(산덤문 경구 또는 정맥내 제제 또는 네오랄(등록상표), 경구 용액제 또는 캡슐제)은 수술 후 처음 48시간 이내에 체중 1kg 당 5mg으로 12시간마다 경구 투여된다. 투여량은 혈중 사이클로스포린 A 최저치에 의해 모니터링된다.

상기 활성 작용제는 당업자에게 공지된 방법에 따라 서방형 전달되도록 제제화될 수 있다. 이러한 제제의 예는 미국 특허 제3,538,214호, 동 제4,060,598호, 동 제4,173,626호, 동 제3,119,742호 및 동 제3,492,397호에서 찾아볼 수 있다.

화학식 I의 화합물 또는 이들의 제약상 허용가능한 염의 약나제 3 억제능 및 이로 인해 약나제 3을 특징으로 하는 장애 또는 상태를 치료하는데 있어서의 이들의 효과는, 하기하는 시험관내 분석 시험으로 입증된다.

### 생물학적 분석

#### JAK 3 (JH1:GST) 효소 분석

JAK 3 키나제 분석은 글루타티온-세파로스 상에서의 친화성 크로마토그래피로 정제된, 바클로바이러스-감염된 SF9 세포(GST와 인간 JAK 3의 촉매 도메인과의 융합 단백질)에서 발현된 단백질을 사용하였다. 반응을 위한 기질은 넌크 맥시 소프(Nunc Maxi Sorp) 플레이트상에 37°C에서 100 μg/mL로 밤새 코팅시킨 폴리-글루탐산-티로신(PGT (4:1), 시그마(Sigma) 카탈로그 번호 P0275)이었다. 코팅한 다음날 아침에 상기 플레이트를 3회 세척하고 JAK 3을 키나제 완충액(50 mM HEPES, pH 7.3, 125 mM NaCl, 24 mM MgCl<sub>2</sub> + 0.2 μM ATP + 1 mM Na 오르토바나데이트) 100 μL를 함유하는 웰에 가하였다. 반응을 실온에서 30분 동안 진행시키고, 상기 플레이트를 3회 더 세척하였다. 주어진 웰에서 인산화된 티로신의 수준을 항-포스포티로신 항체(ICN PY20, 카탈로그 번호 69-151-1)를 사용하는 표준 ELISA 분석으로 정량화하였다.

#### 인간 IL-2 의존성 T-세포 아세포 증식의 억제

본 스크리닝은 IL-2 의존성 T-세포 아세포 증식에 대한 화합물의 시험관내 억제 효과를 측정한다. IL-2 수용체를 통한 신호전달에는 JAK-3이 필요하기 때문에 JAK-3의 세포 활성 억제제는 IL-2 의존성 T-세포 아세포 증식을 억제해야 한다.

본 분석을 위한 세포는 신선한 인간 혈액으로부터 단리되었다. 아큐스핀 시스템-히스토팩-1077(Accuspin System-Histopaque-1077) (시그마 번호 A7054)을 사용하여 단핵 세포를 분리한 후에 초대 인간 T-세포를 림포-크윅 T(Lympho-Kwik T) (원 람다, 인크(One Lambda, Inc.), 카탈로그 번호 LK-50T)를 사용한 네가티브 선별법으로 단리하였다. T-세포는 배지(RPMI + 10% 열-불활성화된 송아지 태아 혈청(Hyclone) 카탈로그 번호 A-1111-L) + 1% 페니실린/스트렙토마이신(깁코(Gibco) 제품) 중 1×10<sup>6</sup>개 내지 2×10<sup>6</sup>개 세포/mL로 배양하였고, 10 μg/mL PHA(무렉스 다이아그노스틱스(Murex Diagnostics), 카탈로그 번호 HA 16)를 첨가하여 증식을 유도하였다. 5% CO<sub>2</sub>, 37°C에서 3일이 지난 후에 세포를 배지 중에서 3회 세척하고, 배지와 100 유닛/mL의 인간 재조합 IL-2 (R&D 시스템스(R&D Systems), 카탈로그 번호 202-IL) 중 1×10<sup>6</sup>개 내지 2×10<sup>6</sup>개 세포/mL의 밀도로 재현탁시켰다. 1주 후의 세포는 IL-2 의존성이었으며 동일 부피의 배지 + 100 유닛/mL의 IL-2를 매주 2회씩 공급함으로써 최대 3주까지 유지시킬 수 있었다.

시험 화합물의 IL-2 의존성 T-세포 증식 억제능을 분석하기 위해, IL-2 의존성 세포를 3회 세척하여 배지 중에 재현탁시킨 후에 편평-바닥 96-웰 마이크로타이터 플레이트(팔콘(Falcon) 번호 353075)에 플레이팅하였다(50,000개 세포/웰/0.1 mL). DMSO 중 시험 화합물의 10 mM 스톡(stock)을 이용하여, 10 μM에서 출발하여 화합물의 일련의 2-배 희석물을 3별 웰로 첨가하였다. 1시간 후에 10 유닛/mL의 IL-2를 각 시험 웰에 가하였다. 이어서, 플레이트를 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 72시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 플레이트를 <sup>3</sup>H-티미딘(0.5 μCi/웰)(NEN 카탈로그 번호 NET-027A)으로 펄싱(pulsing)하고, 18시간 동안 더 인큐베이션하였다. 이어서, 배양 플레이트를 96-웰 플레이트 수확기로 수확하고,

증식되고 있는 세포로 혼입된  $^3\text{H}$ -티미딘의 양을 패커드 탑 카운트(Packard Top Count) 섬광계수기에서 계수하여 측정하였다. 데이터는 증식 억제율(%) 대 시험 화합물의 농도를 플롯팅하여 분석하였다. 상기 플롯으로부터  $\text{IC}_{50}$  값 ( $\mu\text{M}$ )을 결정하였다.

### 실시예

하기하는 실시예는 본 발명에 따른 화합물의 제조 방법을 예시하지만 그 세부사항에 제한되지 않는다. 용점은 보정하지 않았다. NMR 데이터는 ppm(백만분율,  $\delta$ )으로 보고하였고 샘플 용매(달리 명시되지 않는 한, 중수소화 클로로포름)로부터의 중수소 록(lock) 신호를 기준으로 하였다. 시판 시약은 추가의 정제없이 사용하였다. THF는 테트라히드로푸란을 의미한다. DMF는 N,N-디메틸포름아미드를 의미한다. 저해상도 질량 스펙트럼(LRMS)은 화학적 이온화(암모늄)를 이용하는 휴렛 패커드(Hewlett Packard) 5989(등록상표) 또는 0.1% 포름산을 이온화제로 함유하는 아세토니트릴/물의 50/50 혼합물을 사용하는 피존스(Fisons)(또는 마이크로매스(Micro Mass)) APCI(Atmospheric Pressure Chemical Ionization) 플랫폼 상에서 기록하였다. 실온 또는 상온은 20 내지 25°C를 의미한다.

### 실시예 1

#### 1-{4-메틸-3-[메틸-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아미노]-피페리딘-1-일}-에탄온

##### 방법 A: (1-벤질-4-메틸-피페리딘-3-일)-메틸-아민

문헌 ([Iorio, M.A. and Damia, G., Tetrahedron, 26, 5519 (1970)] 및 [Grieco et al., Journal of the American Chemical Society, 107, 1768 (1985)]) (상기 문헌은 둘다 그 전문이 본원에 참고로 도입됨)의 방법으로 제조된 (5% 메탄올을 보조용매로 사용하여 변형시킴) 1-벤질-4-메틸-피페리딘-3-온 (2.3 g, 11.5 mmol)을 테트라히드로푸란 중 2 M 메틸아민 23 mL 중에 용해시킨 교반한 용액에 아세트산 1.4 mL (23 mmol)를 가하고, 생성된 혼합물을 밀폐 튜브에서 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 트리아세톡시수소화붕소나트륨 (4.9 g, 23 mmol)을 가하고, 새로운 혼합물을 밀폐 튜브에서 24시간 동안 실온에서 교반한 후에 1 N 수산화나트륨 (50 mL)을 가하여 반응을 켄칭(quenching)시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 3×80 mL의 에테르로 추출하고, 합한 에테르 층을 황산나트륨 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )으로 건조시키고 진공하에서 건조될 때까지 농축시켜 표제 화합물 1.7 g (69%)을 백색 고체로 수득하였다. LRMS: 219.1 ( $M+1$ ).

##### 방법 B: (1-벤질-4-메틸-피페리딘-3-일)-메틸-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아민

문헌 [Davoll, J. Am. Chem. Soc., 82, 131 (1960)] (상기 문헌은 그 전문이 본원에 참고로 도입됨)의 방법으로 제조된 4-클로로피롤로[2,3-d]피리미딘 (2.4 g, 15.9 mmol) 및 2 당량의 트리에틸아민 중에 용해시킨 방법 A의 생성물 (1.7 g, 7.95 mmol)의 용액을 밀폐 튜브에서 3일 동안 100°C에서 가열하였다. 실온까지 냉각시켜 감압하에 농축시킨 후, 잔류물을 플래쉬(flash) 크로마토그래피(실리카; 디클로로메탄 중 3% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물 1.3 g (50%)을 무색 오일로서 수득하였다. LRMS: 336.1 ( $M+1$ ).

##### 방법 C: 메틸-(4-메틸-피페리딘-3-일)-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아민

에탄올 15 mL 중에 용해시킨 방법 B의 생성물 (0.7 g, 2.19 mmol)에 2 N 염산 1.5 mL를 가하고, 반응 혼합물을 질소 퍼징(purging)으로 탈기시켰다. 이어서, 상기 반응 혼합물에 탄소상 20% 수산화팔라듐 (50% 수분) (알드리치(Aldrich) 제품) 0.5 g을 가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 50 psi 수소 대기하에 2일 동안 진탕시켰다(파르-진탕기(Parr-Shaker)). 셀라이트(Celite) 여과된 반응 혼합물을 진공하에서 건조될 때까지 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(실리카; 디클로로메탄 중 5% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물 0.48 g (90%)을 수득하였다. LRMS: 246.1 ( $M+1$ ).

##### 방법 D: 1-{4-메틸-3-[메틸-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아미노]-피페리딘-1-일}-에탄온

10:1 디클로로메탄/피리딘 5 mL에 용해시킨 방법 C의 생성물 (0.03 g, 0.114 mmol)의 교반된 용액에 아세틸클로라이드 (0.018 g, 0.228 mmol)를 가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 디클로로메탄과 포화 중탄산나트륨 ( $\text{NaHCO}_3$ ) 사이에 분배시켰다. 유기 층을 포화  $\text{NaHCO}_3$ 로 다시 세척하고 황산나트륨으로 건조시킨 후에 진공하에서 건조될 때까지 농축시켰다. 잔류물을 제조용 박막 크로마토그래피(PTLC)(실리카; 디클로로메탄 중 4% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물 0.005 mg (15%)을 무색 오일로서 수득하였다. LRMS: 288.1 ( $M+1$ ).

하기하는 실시예 2 내지 26의 표제 화합물을 실시예 1에 기재된 것과 유사한 방법으로 제조하였다:

### 실시예 2

#### [1-(2-아미노-에탄슬포닐)-4-메틸-피페리딘-3-일]-메틸-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아민

[ 1-(2-아미노-에탄슬포닐)-4-메틸-피페리딘-3-일 ]-메틸-아민. LRMS: 353.

### 실시예 3

#### (1-에탄슬포닐-4-메틸-피페리딘-3-일)-메틸-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아민

(1-에탄슬포닐-4-메틸-피페리딘-3-일)-메틸-아민. LRMS: 338.

### 실시예 4

#### [1-(부탄-1-슬포닐)-4-메틸-피페리딘-3-일]-메틸-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아민

[ 1-(부탄-1-슬포닐)-4-메틸-피페리딘-3-일 ]-메틸-아민. LRMS: 366.

### 실시예 5

#### 4-메틸-3-[메틸-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 이소부틸 에스테르

4-메틸-3-메틸아미노-피페리딘-1-카르복실산 이소부틸 에스테르. LRMS: 346.

### 실시예 6

#### N-(2-{4-메틸-3-[메틸-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아미노]-피페리딘-1-슬포닐}-에틸)-프로피온아미드

N-[ 2-(4-메틸-3-메틸아미노-피페리딘-1-슬포닐)-에틸 ]-프로피온아미드. LRMS: 409.

### 실시예 7

#### (2-{4-메틸-3-[메틸-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아미노]-피페리딘-1-슬포닐}-에틸)-카르박산 메틸 에스테르

[ 2-(4-메틸-3-메틸아미노-피페리딘-1-슬포닐)-에틸 ]-카르박산 메틸 에스테르. LRMS: 411.

### 실시예 8

#### N-(2-{4-메틸-3-[메틸-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아미노]-피페리딘-1-슬포닐}-에틸)-이소부티르아미드

N-[ 2-(4-메틸-3-메틸아미노-피페리딘-1-슬포닐)-에틸 ]-이소부티르아미드. LRMS: 423.

### 실시예 9

#### (1-메탄슬포닐-피페리딘-3-일)-메틸-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아민

(1-메탄슬포닐-피페리딘-3-일)-메틸-아민. LRMS: 310.

### 실시예 10

(1-에탄슬포닐-피페리딘-3-일)-메틸-(7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-아민

(1-에탄슬포닐-피페리딘-3-일)-메틸-아민. LRMS: 324.

실시예 11메틸-[1-(프로판-1-슬포닐)-피페리딘-3-일]-(7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-아민

(1-프로필슬포닐-피페리딘-3-일)-메틸-아민. LRMS: 338.

실시예 12[1-(부탄-1-슬포닐)-피페리딘-3-일]-메틸-(7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-아민

(1-부틸슬포닐-피페리딘-3-일)-메틸-아민. LRMS: 352.

실시예 132,2-디메틸-N-(2-{4-메틸-3-[메틸-(7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-아미노]-피페리딘-1-슬포닐}-에틸)-프로페온아미드

2,2-디메틸-N-[2-(4-메틸-3-메틸아미노-피페리딘-1-슬포닐)-에틸]-프로페온아미드. LRMS: 437.

실시예 143-{4-메틸-3-[메틸-(7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)아미노]-피페리딘-1-일}-3-옥소-프로파오니트릴

3-(4-메틸-3-메틸아미노-피페리딘-1-일)-3-옥소-프로파오니트릴. LRMS: 313.

실시예 153-{4-메틸-3-[메틸-(7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-아미노]-피페리딘-1-일}-3-옥소-프로필)-카르bam산 t-부틸 에스테르

[3-(4-메틸-3-메틸아미노-피페리딘-1-일)-3-옥소-프로필]-카르bam산 t-부틸 에스테르. LRMS: 417.

실시예 16메틸-[4-메틸-1-(프로판-1-슬포닐)-피페리딘-3-일]-(7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-아민

메틸-[4-메틸-1-(프로판-1-슬포닐)-피페리딘-3-일]-아민. LRMS: 352.

실시예 173-아미노-1-{4-메틸-3-[메틸-(7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-아미노]-피페리딘-1-일}-프로판-1-온

3-아미노-1-(4-메틸-3-메틸아미노-피페리딘-1-일)-프로판-1-온. LRMS: 317.

실시예 182-메톡시-1-{4-메틸-3-[메틸-(7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-아미노]-피페리딘-1-일}-에탄온

2-메톡시-1-(4-메틸-3-메틸아미노-피페리딘-1-일)-에탄온. LRMS: 318.

실시예 19

2-디메틸아미노-1-{4-메틸-3-[메틸-(7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-아미노]-페페리딘-1-일}-에탄온

2-디메틸아미노-1-(4-메틸-3-메틸아미노-페페리딘-1-일)-에탄온. LRMS: 331.

실시예 20

(3-{4-메틸-3-[메틸-(7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-아미노]-페페리딘-1-일}-3-옥소-프로필)-카르밤산 t-부틸 에스테르

[3-(4-메틸-3-메틸아미노-페페리딘-1-일)-3-옥소-프로필]-카르밤산 t-부틸 에스테르. LRMS: 417.

실시예 21

3,3,3-트리플루오로-1-{4-메틸-3-[메틸-(7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-아미노]-페페리딘-1-일}-프로판-1-온

3,3,3-트리플루오로-1-(4-메틸-3-메틸아미노-페페리딘-1-일)-프로판-1-온.

실시예 22

N-(2-{4-메틸-3-[메틸-(7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-아미노]-페페리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-아세트아미드

N-[2-(4-메틸-3-메틸아미노-페페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아세트아미드. LRMS: 345.

실시예 23

3-에톡시-1-{4-메틸-3-[메틸-(7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-아미노]-페페리딘-1-일}-프로판-1-온

3-에톡시-1-(4-메틸-3-메틸아미노-페페리딘-1-일)-프로판-1-온. LRMS: 346.

실시예 24

4-메틸-3-[메틸-(7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-아미노]-페페리딘-1-카르복실산 메틸아미드

4-메틸-3-메틸아미노-페페리딘-1-카르복실산 메틸아미드. LRMS: 303.

실시예 25

4-메틸-3-[메틸-(7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-아미노]-페페리딘-1-카르복실산 디에틸아미드

4-메틸-3-메틸아미노-페페리딘-1-카르복실산 디에틸아미드. LRMS: 345.

실시예 26

메틸-[4-메틸-1-(2-메틸아미노-에탄술포닐)-페페리딘-3-일]-(7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-아민

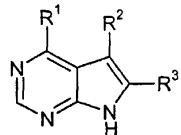
메틸-[4-메틸-1-(2-메틸아미노-에탄술포닐)-페페리딘-3-일]-아민. LRMS: 367.

(57) 청구의 범위

## 청구항 1.

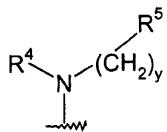
인간을 포함하는 포유동물에게 만성 장기 이식 거부반응 상태의 치료 유효량의 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간을 포함하는 포유동물에서 만성 장기 이식 거부반응을 치료 또는 예방하는 방법:

<화학식 I>



상기 식에서,

$R^1$ 은 하기 화학식의 기이고:



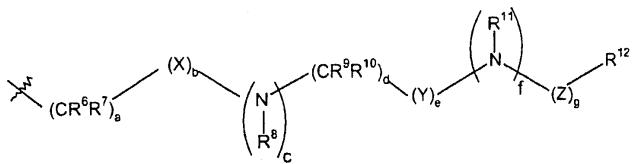
[식 중,

$y$ 는 0, 1 또는 2이고;

$R^4$ 는 수소,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알킬술포닐,  $(C_2-C_6)$ 알케닐,  $(C_2-C_6)$ 알키닐 (여기서, 알킬, 알케닐 및 알키닐기는 중수소, 히드록시, 아미노, 트리플루오로메틸,  $(C_1-C_4)$ 알콕시,  $(C_1-C_6)$ 아실옥시,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노,  $((C_1-C_6)$ 알킬) $_2$ 아미노, 시아노, 니트로,  $(C_2-C_6)$ 알케닐,  $(C_2-C_6)$ 알키닐 또는  $(C_1-C_6)$ 아실아미노에 의해 임의로 치환됨)로 구성된 군으로부터 선택되거나;  $R^4$ 는  $(C_3-C_{10})$ 시클로알킬 (여기서, 시클로알킬기는 중수소, 히드록시, 아미노, 트리플루오로메틸,  $(C_1-C_6)$ 아실옥시,  $(C_1-C_6)$ 아실아미노,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노,  $((C_1-C_6)$ 알킬) $_2$ 아미노, 시아노, 시아노( $C_1-C_6$ )알킬, 트리플루오로메틸( $C_1-C_6$ )알킬, 니트로, 니트로( $C_1-C_6$ )알킬 또는 ( $C_1-C_6$ )아실아미노에 의해 임의로 치환됨)이며;

$R^5$ 는  $(C_2-C_9)$ 헵테로시클로알킬 (여기서, 헵테로시클로알킬기는 1 내지 5 개의 카르복시, 시아노, 아미노, 중수소, 히드록시,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시, 할로,  $(C_1-C_6)$ 아실,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노, 아미노( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시-CO-NH,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노-CO-,  $(C_2-C_6)$ 알케닐,  $(C_2-C_6)$ 알키닐,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노, 아미노( $C_1-C_6$ )알킬, 히드록시( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_1-C_6)$ 아실옥시( $C_1-C_6$ )알킬, 니트로, 시아노( $C_1-C_6$ )알킬, 할로( $C_1-C_6$ )알킬, 니트로( $C_1-C_6$ )알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메틸( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_1-C_6)$ 아실아미노,  $(C_1-C_6)$ 아실아미노( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시( $C_1-C_6$ )아실아미노, 아미노( $C_1-C_6$ )아실, 아미노( $C_1-C_6$ )아실( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노( $C_1-C_6$ )아실,  $((C_1-C_6)$ 알킬) $_2$ 아미노( $C_1-C_6$ )아실,  $R^{15}R^{16}N-CO-O-$ ,  $R^{15}R^{16}N-CO-(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알킬-S(O)<sub>m</sub>,  $R^{15}R^{16}NS(O)_m$ ,  $R^{15}R^{16}NS(O)_m(C_1-C_6)$ 알킬,  $R^{15}S(O)_mR^{16}N$ ,  $R^{15}S(O)_mR^{16}N(C_1-C_6)$ 알킬 <이 때, m은 0, 1 또는 2이고,  $R^{15}$  및  $R^{16}$ 은 각각 독립적으로 수소 또는 ( $C_1-C_6$ )알킬로부터 선택됨>에 의해 치환되어야 함)이거나 또는 하기 화학식 II의 기이고;

<화학식 II>



(여기서,

a는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

b, c, e, f 및 g는 각각 독립적으로 0 또는 1이며;

d는 0, 1, 2 또는 3이고;

X는  $S(O)_n$  <이 때, n은 0, 1 또는 2임>, 산소, 카르보닐 또는  $-C(=N-\text{시아노})-$ 이며;

Y는  $S(O)_n$  <이 때, n은 0, 1 또는 2임> 또는 카르보닐이고;

Z는 카르보닐,  $C(O)O-$ ,  $C(O)NR-$  또는  $S(O)_n$  <이 때, n은 0, 1 또는 2임>이며;

$R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  및  $R^{11}$ 은 각각 독립적으로 수소이거나, 또는 중수소, 히드록시, 아미노, 트리플루오로메틸,  $(C_1-C_6)$ 아실옥시,  $(C_1-C_6)$ 아실아미노,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노,  $((C_1-C_6)\text{알킬})_2\text{아미노}$ , 시아노, 시아노 $(C_1-C_6)$ 알킬, 트리플루오로메틸 $(C_1-C_6)$ 알킬, 니트로, 니트로 $(C_1-C_6)$ 알킬 또는  $(C_1-C_6)$ 아실아미노에 의해 임의로 치환된  $(C_1-C_6)$ 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^{12}$ 는 카르복시, 시아노, 아미노, 옥소, 중수소, 히드록시, 트리플루오로메틸,  $(C_1-C_6)$ 알킬, 트리플루오로메틸 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시, 할로,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노,  $((C_1-C_6)\text{알킬})_2\text{아미노}$ , 아미노 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시- $\text{CO}-\text{NH}$ ,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노- $\text{CO}-$ ,  $(C_2-C_6)$ 알케닐,  $(C_2-C_6)$ 알키닐,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노, 히드록시 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 아실옥시 $(C_1-C_6)$ 알킬, 니트로, 시아노 $(C_1-C_6)$ 알킬, 할로 $(C_1-C_6)$ 알킬, 니트로 $(C_1-C_6)$ 알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메틸 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 아실아미노,  $(C_1-C_6)$ 아실아미노 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시 $(C_1-C_6)$ 아실아미노, 아미노 $(C_1-C_6)$ 아실, 아미노 $(C_1-C_6)$ 아실 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노 $(C_1-C_6)$ 아실,  $((C_1-C_6)\text{알킬})_2\text{아미노}(C_1-C_6)\text{아실}$ ,  $R^{15}R^{16}\text{N}-\text{CO}-\text{O}-$ ,  $R^{15}R^{16}\text{N}-\text{CO}-\text{(}C_1-C_6\text{)}\text{알킬}$ ,  $R^{15}\text{C(O)NH}$ ,  $R^{15}\text{OC(O)NH}$ ,  $R^{15}\text{NHC(O)NH}$ ,  $(C_1-C_6)$ 알킬- $S(O)_m$ ,  $(C_1-C_6)$ 알킬- $S(O)_m-(C_1-C_6)$ 알킬,  $R^{15}R^{16}\text{NS(O)}_m$ ,  $R^{15}R^{16}\text{NS(O)}_m(C_1-C_6)$ 알킬,  $R^{15}\text{S(O)}_mR^{16}\text{N}$ ,  $R^{15}\text{S(O)}_mR^{16}\text{N}(C_1-C_6)$ 알킬 <이 때, m은 0, 1 또는 2이고,  $R^{15}$  및  $R^{16}$ 은 각각 독립적으로 수소 또는  $(C_1-C_6)$ 알킬로부터 선택됨>임);

$R^2$  및  $R^3$ 는 각각 독립적으로 수소, 중수소, 아미노, 할로, 히드록시, 니트로, 카르복시,  $(C_2-C_6)$ 알케닐,  $(C_2-C_6)$ 알키닐, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시,  $(C_3-C_{10})$ 시클로알킬 [식 중, 알킬, 알콕시 또는 시클로알킬기는 할로, 히드록시, 카르복시, 아미노 $(C_1-C_6)$ 알킬티오,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노,  $((C_1-C_6)\text{알킬})_2\text{아미노}$ ,  $(C_5-C_9)$ 헵테로아릴,  $(C_2-C_9)$ 헵테로시클로알킬,  $(C_3-C_9)$ 시클로알킬 또는  $(C_6-C_{10})$ 아릴로부터 선택된 1 내지 3 개의 기에 의해 임의로 치환됨]로 구성된 군으로부터 선택되거나;  $R_2$  및  $R_3$ 는 각각 독립적으로  $(C_3-C_{10})$ 시클로알킬,  $(C_3-C_{10})$ 시클로알콕시,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노,  $((C_1-C_6)\text{알킬})_2\text{아미노}$ ,  $(C_6-C_{10})$ 아릴아미노,  $(C_1-C_6)$ 알킬티오,  $(C_6-C_{10})$ 아릴티오,  $(C_1-C_6)$ 알킬슬피닐,  $(C_6-C_{10})$ 아릴슬피닐,  $(C_1-C_6)$ 알킬슬포닐,  $(C_6-C_{10})$ 아릴슬포닐,  $(C_1-C_6)$ 아실,  $(C_1-C_6)$ 알콕시- $\text{CO}-\text{NH}-$ ,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노- $\text{CO}-$ ,  $(C_5-C_9)$ 헵테로아릴,  $(C_2-C_9)$ 헵테로시클로알킬 또는  $(C_6-C_{10})$ 아릴 [식 중, 헵테로아릴, 헵테로시클로

알킬 및 아릴기는 1 내지 3개의 할로, ( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_1-C_6$ )알킬-CO-NH-, ( $C_1-C_6$ )알콕시-CO-NH-, ( $C_1-C_6$ )알킬-CO-NH-( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_1-C_6$ )알콕시-CO-NH-( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_1-C_6$ )알콕시-CO-NH-( $C_1-C_6$ )알콕시, 카르복시, 카르복시( $C_1-C_6$ )알킬, 카르복시( $C_1-C_6$ )알콕시, 벤질옥시카르보닐( $C_1-C_6$ )알콕시, ( $C_1-C_6$ )알콕시카르보닐( $C_1-C_6$ )알콕시, ( $C_6-C_{10}$ )아릴, 아미노, 아미노( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_1-C_6$ )알콕시카르보닐아미노, ( $C_6-C_{10}$ )아릴( $C_1-C_6$ )알콕시카르보닐아미노, ( $C_1-C_6$ )알킬아미노, (( $C_1-C_6$ )알킬)<sub>2</sub>아미노, ( $C_1-C_6$ )알킬아미노( $C_1-C_6$ )알킬, (( $C_1-C_6$ )알킬)<sub>2</sub>아미노( $C_1-C_6$ )알킬, 히드록시, ( $C_1-C_6$ )알콕시, 카르복시, 카르복시( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_1-C_6$ )알콕시카르보닐, ( $C_1-C_6$ )알콕시카르보닐( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_1-C_6$ )알콕시-CO-NH-, ( $C_1-C_6$ )알킬-CO-NH-, 시아노, ( $C_5-C_9$ )헵테로시클로알킬, 아미노-CO-NH-, ( $C_1-C_6$ )알킬아미노-CO-NH-, (( $C_1-C_6$ )알킬)<sub>2</sub>아미노-CO-NH-, ( $C_6-C_{10}$ )아릴아미노-CO-NH-, ( $C_5-C_9$ )헵테로아릴아미노-CO-NH-, ( $C_1-C_6$ )알킬아미노-CO-NH-( $C_1-C_6$ )알킬, (( $C_1-C_6$ )알킬)<sub>2</sub>아미노-CO-NH-( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_6-C_{10}$ )아릴아미노-CO-NH-( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_5-C_9$ )헵테로아릴아미노-CO-NH-( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_1-C_6$ )알킬술포닐아미노, ( $C_1-C_6$ )알킬술포닐, ( $C_6-C_{10}$ )아릴술포닐아미노, ( $C_6-C_{10}$ )아릴술포닐아미노( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_1-C_6$ )알킬술포닐아미노, ( $C_1-C_6$ )알킬술포닐아미노( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_5-C_9$ )헵테로아릴 또는 ( $C_2-C_9$ )헵테로시클로알킬에 의해 임의로 치환됨]이다.

## 청구항 2.

제1항에 있어서, a가 0이고; b가 1이며; X가 카르보닐이고; c가 0이며; d가 0이고; e가 0이며; f가 0이고; g가 0인 방법.

## 청구항 3.

제1항에 있어서, a가 0이고; b가 1이며; X가 카르보닐이고; c가 0이며; d가 1이고; e가 0이며; f가 0이고; g가 0인 방법.

## 청구항 4.

제1항에 있어서, a가 0이고; b가 1이며; X가 카르보닐이고; c가 1이며; d가 0이고; e가 0이며; f가 0이고; g가 0인 방법.

## 청구항 5.

제1항에 있어서, a가 0이고; b가 1이며; X가  $-C(=N=시아노)-$ 이고; c가 1이며; d가 0이고; e가 0이며; f가 0이고; g가 0인 방법.

## 청구항 6.

제1항에 있어서, a가 0이고; b가 0이며; c가 0이고; d가 0이며; e가 0이고; f가 0이며; g가 1이고; Z가  $-C(O)-O-$ 인 방법.

## 청구항 7.

제1항에 있어서, a가 0이고; b가 1이며; X가  $S(O)_n$ 이고; n이 2이며; c가 0이고; d가 0이며; e가 0이고; f가 0이며; g가 0인 방법.

**청구항 8.**

제1항에 있어서, a가 0이고; b가 1이며; X가  $S(O)_n$ 이고; n이 2이며; c가 0이고; d가 2이며; e가 0이고; f가 1이며; g가 1이며; Z가 카르보닐인 방법.

**청구항 9.**

제1항에 있어서, a가 0이고; b가 1이며; X가  $S(O)_n$ 이고; n이 2이며; c가 0이고; d가 2이며; e가 0이고; f가 1이며; g가 0인 방법.

**청구항 10.**

제1항에 있어서, a가 0이고; b가 1이며; X가 카르보닐이고; c가 1이며; d가 0이고; e가 1이며; Y가  $S(O)_n$ 이고; n이 2이며; f가 0이고; g가 0인 방법.

**청구항 11.**

제1항에 있어서, a가 0이고; b가 1이며; X가  $S(O)_n$ 이고; n이 2이며; c가 1이고; d가 0이며; e가 0이고; f가 0이며; g가 0인 방법.

**청구항 12.**

제1항에 있어서,  $R^{12}$ 가 시아노, 트리플루오로메틸,  $(C_1-C_6)$ 알킬, 트리플루오로메틸( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노,  $((C_1-C_6)$ 알킬)<sub>2</sub>아미노,  $(C_2-C_6)$ 알카닐, 시아노( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_1-C_6)$ 알킬- $S(O)_m$  <여기서, m은 0, 1 또는 2임>인 방법.

**청구항 13.**

제1항에 있어서, 상기 화합물이

메틸-[4-메틸-1-(프로판-1-술포닐)-페페리딘-3-일]-(7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-아민;

4-메틸-3-[메틸-(7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-아미노]-페페리딘-1-카르복실산 메틸 에스테르;

3,3,3-트리플루오로-1-{4-메틸-3-[메틸-(7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-아미노]-페페리딘-1-일}-프로판-1-온;

4-메틸-3-[메틸-(7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-아미노]-페페리딘-1-카르복실산 디메틸아미드;

{(4-메틸-3-[메틸-(7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-아미노]-페페리딘-1-카르보닐}-아미노)-아세트산 에틸 에스테르;

3-{4-메틸-3-[메틸-(7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-아미노]-페페리딘-1-일}-3-옥소-프로페오니트릴;

3,3,3-트리플루오로-1-{4-메틸-3-[메틸-(5-메틸-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)-아미노]-페페리딘-1-일}-프로판-1-온;

1-{4-메틸-3-[메틸-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아미노]-피페리딘-1-일}-부트-3-인-1-온;

1-{3-[(5-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-메틸-아미노]-4-메틸-피페리딘-1-일}-프로판-1-온;

1-{3-[(5-플루오로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-메틸-아미노]-4-메틸-피페리딘-1-일}-프로판-1-온;

N-시아노-4-메틸-3-[메틸-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아미노]-N'-프로필-피페리딘-1-카르복스아미딘;

N-시아노-4,N',N'-트리메틸-3-[메틸-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아미노]-피페리딘-1-카르복스아미딘;

메틸-[(3R,4R)-4-메틸-1-(프로판-1-솔포닐)-피페리딘-3-일]-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아민;

(3R,4R)-4-메틸-3-[메틸-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 메틸 에스테르;

3,3,3-트리플루오로-1-((3R,4R)-4-메틸-3-[메틸-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아미노]-피페리딘-1-일)-프로판-1-온;

(3R,4R)-4-메틸-3-[메틸-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 디메틸아미드;

((3R,4R)-4-메틸-3-[메틸-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아미노]-피페리딘-1-카르보닐)-아미노)-아세트산 에틸 에스테르;

3-((3R,4R)-4-메틸-3-[메틸-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아미노]-피페리딘-1-일)-3-옥소-프로파이오니트릴;

3,3,3-트리플루오로-1-((3R,4R)-4-메틸-3-[메틸-(5-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아미노]-피페리딘-1-일)-프로판-1-온;

1-((3R,4R)-4-메틸-3-[메틸-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아미노]-피페리딘-1-일)-부트-3-인-1-온;

1-((3R,4R)-3-[(5-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-메틸-아미노]-4-메틸-피페리딘-1-일)-프로판-1-온;

1-((3R,4R)-3-[(5-플루오로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-메틸-아미노]-4-메틸-피페리딘-1-일)-프로판-1-온;

(3R,4R)-N-시아노-4-메틸-3-[메틸-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아미노]-N'-프로필-피페리딘-1-카르복스아미딘 및

(3R,4R)-N-시아노-4,N',N'-트리메틸-3-[메틸-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아미노]-피페리딘-1-카르복스아미딘

으로 구성된 군으로부터 선택된 것인 방법.

#### 청구항 14.

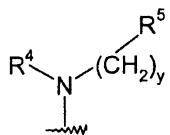
인간을 포함하는 포유동물에게 급성 장기 이식 거부반응 상태의 치료 유효량의 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간을 포함하는 포유동물에서 급성 장기 이식 거부반응을 치료 또는 예방하는 방법:

<화학식 I>



상기 식에서,

R¹은 하기 화학식의 기이고:



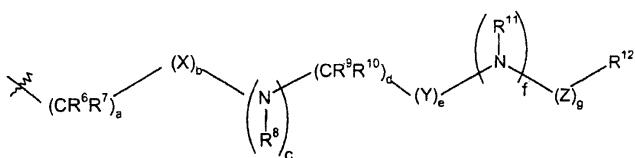
[식 중,

y는 0, 1 또는 2이고;

R⁴는 수소, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬솔포닐, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알카닐 (여기서, 알킬, 알케닐 및 알카닐기는 중수소, 히드록시, 아미노, 트리플루오로메틸, (C₁-C₄)알콕시, (C₁-C₆)아실옥시, (C₁-C₆)알킬아미노, ((C₁-C₆)알킬)₂아미노, 시아노, 니트로, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알카닐 또는 (C₁-C₆)아실아미노에 의해 임의로 치환됨)로 구성된 군으로부터 선택되거나; R⁴는 (C₃-C₁₀)시클로알킬 (여기서, 시클로알킬기는 중수소, 히드록시, 아미노, 트리플루오로메틸, (C₁-C₆)아실옥시, (C₁-C₆)아실아미노, (C₁-C₆)알킬아미노, ((C₁-C₆)알킬)₂아미노, 시아노, 시아노(C₁-C₆)알킬, 트리플루오로메틸(C₁-C₆)알킬, 니트로, 니트로(C₁-C₆)알킬 또는 (C₁-C₆)아실아미노에 의해 임의로 치환됨)이며;

R⁵는 (C₂-C₉)헵테로시클로알킬 (여기서, 헵테로시클로알킬기는 1 내지 5 개의 카르복시, 시아노, 아미노, 중수소, 히드록시, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, 할로, (C₁-C₆)아실, (C₁-C₆)알킬아미노, 아미노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시-CO-NH, (C₁-C₆)알킬아미노-CO-, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알카닐, (C₁-C₆)알킬아미노, 아미노(C₁-C₆)알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)아실옥시(C₁-C₆)알킬, 니트로, 시아노(C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 니트로(C₁-C₆)알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메틸(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)아실아미노, (C₁-C₆)아실아미노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₆)아실아미노, 아미노(C₁-C₆)아실, 아미노(C₁-C₆)아실(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬아미노(C₁-C₆)아실, ((C₁-C₆)알킬)₂아미노(C₁-C₆)아실, R¹⁵R¹⁶N-CO-O-, R¹⁵R¹⁶N-CO-(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬-S(O)m, R¹⁵R¹⁶NS(O)m, R¹⁵R¹⁶NS(O)m(C₁-C₆)알킬, R¹⁵S(O)mR¹⁶N, R¹⁵S(O)mR¹⁶N(C₁-C₆)알킬 <이 때, m은 0, 1 또는 2이고, R¹⁵ 및 R¹⁶은 각각 독립적으로 수소 또는 (C₁-C₆)알킬로부터 선택됨>에 의해 치환되어야 함)이거나 또는 하기 화학식 II의 기이고;

<화학식 II>



(여기서,

a는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

b, c, e, f 및 g는 각각 독립적으로 0 또는 1이며;

d는 0, 1, 2 또는 3이고;

X는  $S(O)_n$  <이 때, n은 0, 1 또는 2임>, 산소, 카르보닐 또는  $-C(=N-\text{시아노})-$ 이며;

Y는  $S(O)_n$  <이 때, n은 0, 1 또는 2임> 또는 카르보닐이고;

Z는 카르보닐,  $C(O)O-$ ,  $C(O)NR-$  또는  $S(O)_n$  <이 때, n은 0, 1 또는 2임>이며;

$R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  및  $R^{11}$ 은 각각 독립적으로 수소이거나, 또는 중수소, 히드록시, 아미노, 트리플루오로메틸,  $(C_1-C_6)$ 아실옥시,  $(C_1-C_6)$ 아실아미노,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노,  $((C_1-C_6)$ 알킬)<sub>2</sub>아미노, 시아노, 시아노( $C_1-C_6$ )알킬, 트리플루오로메틸( $C_1-C_6$ )알킬, 니트로, 니트로( $C_1-C_6$ )알킬 또는  $(C_1-C_6)$ 아실아미노에 의해 임의로 치환된  $(C_1-C_6)$ 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^{12}$ 는 카르복시, 시아노, 아미노, 옥소, 중수소, 히드록시, 트리플루오로메틸,  $(C_1-C_6)$ 알킬, 트리플루오로메틸( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시, 할로,  $(C_1-C_6)$ 아실,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노,  $((C_1-C_6)$ 알킬)<sub>2</sub>아미노, 아미노( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시- $CO-NH$ ,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노- $CO-$ ,  $(C_2-C_6)$ 알케닐,  $(C_2-C_6)$ 알키닐,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노, 히드록시( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_1-C_6)$ 아실옥시( $C_1-C_6$ )알킬, 니트로, 시아노( $C_1-C_6$ )알킬, 할로( $C_1-C_6$ )알킬, 니트로( $C_1-C_6$ )알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메틸( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_1-C_6)$ 아실아미노,  $(C_1-C_6)$ 아실아미노( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시( $C_1-C_6$ )아실아미노, 아미노( $C_1-C_6$ )아실, 아미노( $C_1-C_6$ )아실( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노( $C_1-C_6$ )아실,  $((C_1-C_6)$ 알킬)<sub>2</sub>아미노( $C_1-C_6$ )아실,  $R^{15}R^{16}N-CO-O-$ ,  $R^{15}R^{16}N-CO-(C_1-C_6)$ 알킬,  $R^{15}C(O)NH$ ,  $R^{15}OC(O)NH$ ,  $R^{15}NHC(O)NH$ ,  $(C_1-C_6)$ 알킬- $S(O)_m$ ,  $(C_1-C_6)$ 알킬- $S(O)_m-(C_1-C_6)$ 알킬,  $R^{15}R^{16}NS(O)_m$ ,  $R^{15}R^{16}NS(O)_m(C_1-C_6)$ 알킬,  $R^{15}S(O)_mR^{16}N$ ,  $R^{15}S(O)_mR^{16}N(C_1-C_6)$ 알킬 <이 때, m은 0, 1 또는 2이고,  $R^{15}$  및  $R^{16}$ 은 각각 독립적으로 수소 또는  $(C_1-C_6)$ 알킬로부터 선택됨>임);

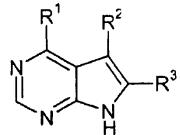
$R^2$  및  $R^3$ 은 각각 독립적으로 수소, 중수소, 아미노, 할로, 히드록시, 니트로, 카르복시,  $(C_2-C_6)$ 알케닐,  $(C_2-C_6)$ 알키닐, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시,  $(C_3-C_{10})$ 시클로알킬 [식 중, 알킬, 알콕시 또는 시클로알킬기는 할로, 히드록시, 카르복시, 아미노( $C_1-C_6$ )알킬티오,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노,  $((C_1-C_6)$ 알킬)<sub>2</sub>아미노, ( $C_5-C_9$ )헵테로아릴, ( $C_2-C_9$ )헵테로시클로알킬, ( $C_3-C_9$ )시클로알킬 또는 ( $C_6-C_{10}$ )아릴로부터 선택된 1 내지 3 개의 기에 의해 임의로 치환됨]로 구성된 군으로부터 선택되거나;  $R_2$  및  $R_3$ 은 각각 독립적으로  $(C_3-C_{10})$ 시클로알킬,  $(C_3-C_{10})$ 시클로알콕시, ( $C_1-C_6$ )알킬아미노,  $((C_1-C_6)$ 알킬)<sub>2</sub>아미노,  $(C_6-C_{10})$ 아릴아미노,  $(C_1-C_6)$ 알킬티오,  $(C_6-C_{10})$ 아릴티오,  $(C_1-C_6)$ 알킬술피닐,  $(C_6-C_{10})$ 아릴술피닐,  $(C_1-C_6)$ 알킬술포닐,  $(C_6-C_{10})$ 아릴술포닐,  $(C_1-C_6)$ 아실,  $(C_1-C_6)$ 알콕시- $CO-NH-$ ,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노- $CO-$ ,  $(C_5-C_9)$ 헵테로아릴, ( $C_2-C_9$ )헵테로시클로알킬 또는  $(C_6-C_{10})$ 아릴 [식 중, 헵테로아릴, 헵테로시클로알킬 및 아릴기는 1 내지 3개의 할로, ( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_1-C_6$ )알킬- $CO-NH-$ ,  $(C_1-C_6)$ 알콕시- $CO-NH-$ ,  $(C_1-C_6)$ 알킬- $CO-NH-(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시- $CO-NH-(C_1-C_6)$ 알킬, ( $C_1-C_6$ )알콕시- $CO-NH-(C_1-C_6)$ 알콕시, 카르복시, 카르복시( $C_1-C_6$ )알킬, 카르복시( $C_1-C_6$ )알콕시, 벤질옥시카르보닐( $C_1-C_6$ )알콕시, ( $C_1-C_6$ )알콕시카르보닐( $C_1-C_6$ )알콕시, ( $C_6-C_{10}$ )아릴, 아미노, 아미노( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_1-C_6$ )알콕시카르보닐아미노, ( $C_6-C_{10}$ )아릴( $C_1-C_6$ )알콕시카르보닐아미노, ( $C_1-C_6$ )알킬아미노,  $((C_1-C_6)$ 알킬)<sub>2</sub>아미노, ( $C_1-C_6$ )알킬아미노( $C_1-C_6$ )알킬,  $((C_1-C_6)$ 알킬)<sub>2</sub>아미노( $C_1-C_6$ )알킬, 히드록시, ( $C_1-C_6$ )알콕시, 카르복시, 카르복시( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_1-C_6$ )알콕시카르보닐, ( $C_1-C_6$ )알콕시카르보닐( $C_1-C_6$ )알킬,

$(C_1-C_6)$ 알콕시-CO-NH-,  $(C_1-C_6)$ 알킬-CO-NH-, 시아노,  $(C_5-C_9)$ 헵테로시클로알킬, 아미노-CO-NH-,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노-CO-NH-,  $((C_1-C_6)$ 알킬)<sub>2</sub>아미노-CO-NH-,  $(C_6-C_{10})$ 아릴아미노-CO-NH-,  $(C_5-C_9)$ 헵테로아릴아미노-CO-NH-,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노-CO-NH-( $C_1-C_6$ )알킬,  $((C_1-C_6)$ 알킬)<sub>2</sub>아미노-CO-NH-( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_6-C_{10})$ 아릴아미노-CO-NH-( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_5-C_9)$ 헵테로아릴아미노-CO-NH-( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_1-C_6)$ 알킬술포닐,  $(C_1-C_6)$ 알킬술포닐아미노,  $(C_1-C_6)$ 알킬술포닐아미노( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_6-C_{10})$ 아릴술포닐,  $(C_6-C_{10})$ 아릴술포닐아미노,  $(C_6-C_{10})$ 아릴술포닐아미노( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_1-C_6)$ 알킬술포닐아미노,  $(C_1-C_6)$ 알킬술포닐아미노( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_5-C_9)$ 헵테로아릴 또는  $(C_2-C_9)$ 헵테로시클로알킬에 의해 임의로 치환됨]이다.

## 청구항 15.

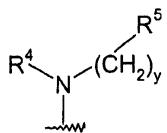
만성 장기 이식 거부반응 장애 또는 상태의 치료 유효량의 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는, 인간을 포함하는 포유동물에서 만성 장기 이식 거부반응을 치료 또는 예방하기 위한 제약 조성물:

<화학식 I>



상기 식에서,

R<sup>1</sup>은 하기 화학식의 기이고:



[식 중,

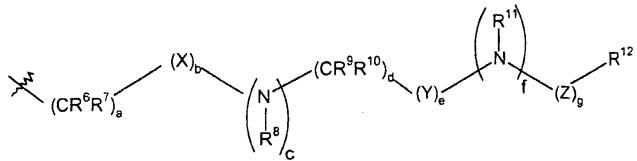
y는 0, 1 또는 2이고;

R<sup>4</sup>는 수소,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알킬술포닐,  $(C_2-C_6)$ 알케닐,  $(C_2-C_6)$ 알키닐 (여기서, 알킬, 알케닐 및 알키닐기는 중수소, 히드록시, 아미노, 트리플루오로메틸,  $(C_1-C_4)$ 알콕시,  $(C_1-C_6)$ 아실옥시,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노,  $((C_1-C_6)$ 알킬)<sub>2</sub>아미노, 시아노, 니트로,  $(C_2-C_6)$ 알케닐,  $(C_2-C_6)$ 알키닐 또는  $(C_1-C_6)$ 아실아미노에 의해 임의로 치환됨)로 구성된 군으로부터 선택되거나; R<sup>4</sup>는  $(C_3-C_{10})$ 시클로알킬 (여기서, 시클로알킬기는 중수소, 히드록시, 아미노, 트리플루오로메틸,  $(C_1-C_6)$ 아실옥시,  $(C_1-C_6)$ 아실아미노,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노,  $((C_1-C_6)$ 알킬)<sub>2</sub>아미노, 시아노, 시아노( $C_1-C_6$ )알킬, 트리플루오로메틸( $C_1-C_6$ )알킬, 니트로, 니트로( $C_1-C_6$ )알킬 또는  $(C_1-C_6)$ 아실아미노에 의해 임의로 치환됨)이며;

R<sup>5</sup>는  $(C_2-C_9)$ 헵테로시클로알킬 (여기서, 헵테로시클로알킬기는 1 내지 5 개의 카르복시, 시아노, 아미노, 중수소, 히드록시,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시, 할로,  $(C_1-C_6)$ 아실,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노, 아미노( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시-CO-NH,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노-CO-,  $(C_2-C_6)$ 알케닐,  $(C_2-C_6)$ 알키닐,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노, 아미노( $C_1-C_6$ )알킬, 히드록시( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_1-C_6)$ 아실옥시( $C_1-C_6$ )알킬, 니트로, 시아노( $C_1-C_6$ )알킬, 할로( $C_1-C_6$ )알킬, 니트로( $C_1-C_6$ )알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메틸( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_1-C_6)$ 아실아미노,  $(C_1-C_6)$ 아실아미노( $C_1-C_6$ )알

킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시 $(C_1-C_6)$ 아실아미노, 아미노 $(C_1-C_6)$ 아실, 아미노 $(C_1-C_6)$ 아실 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노 $(C_1-C_6)$ 아실,  $((C_1-C_6)$ 알킬)<sub>2</sub>아미노 $(C_1-C_6)$ 아실,  $R^{15}R^{16}N-CO-O-$ ,  $R^{15}R^{16}N-CO-(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알킬-S(O)<sub>m</sub>,  $R^{15}R^{16}NS(O)_m$ ,  $R^{15}R^{16}NS(O)_m(C_1-C_6)$ 알킬,  $R^{15}S(O)_mR^{16}N$ ,  $R^{15}S(O)_mR^{16}N(C_1-C_6)$ 알킬 <이 때, m은 0, 1 또는 2이고,  $R^{15}$  및  $R^{16}$ 은 각각 독립적으로 수소 또는  $(C_1-C_6)$ 알킬로부터 선택됨>에 의해 치환되어야 함)이거나 또는 하기 화학식 II의 기이고;

<화학식 II>



(여기서,

a는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

b, c, e, f 및 g는 각각 독립적으로 0 또는 1이며;

d는 0, 1, 2 또는 3이고;

X는  $S(O)_n$  <이 때, n은 0, 1 또는 2임>, 산소, 카르보닐 또는  $-C(=N-\text{시아노})-$ 이며;

Y는  $S(O)_n$  <이 때, n은 0, 1 또는 2임> 또는 카르보닐이고;

Z는 카르보닐,  $C(O)O-$ ,  $C(O)NR-$  또는  $S(O)_n$  <이 때, n은 0, 1 또는 2임>이며;

$R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  및  $R^{11}$ 은 각각 독립적으로 수소이거나, 또는 중수소, 히드록시, 아미노, 트리플루오로메틸,  $(C_1-C_6)$ 아실옥시,  $(C_1-C_6)$ 아실아미노,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노,  $((C_1-C_6)$ 알킬)<sub>2</sub>아미노, 시아노, 시아노 $(C_1-C_6)$ 알킬, 트리플루오로메틸 $(C_1-C_6)$ 알킬, 니트로, 니트로 $(C_1-C_6)$ 알킬 또는  $(C_1-C_6)$ 아실아미노에 의해 임의로 치환된  $(C_1-C_6)$ 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^{12}$ 는 카르복시, 시아노, 아미노, 옥소, 중수소, 히드록시, 트리플루오로메틸,  $(C_1-C_6)$ 알킬, 트리플루오로메틸 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시, 할로,  $(C_1-C_6)$ 아실,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노,  $((C_1-C_6)$ 알킬)<sub>2</sub>아미노, 아미노 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시 $-CO-NH$ ,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노 $-CO-$ ,  $(C_2-C_6)$ 알케닐,  $(C_2-C_6)$ 알키닐,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노, 히드록시 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 아실옥시 $(C_1-C_6)$ 알킬, 니트로, 시아노 $(C_1-C_6)$ 알킬, 할로 $(C_1-C_6)$ 알킬, 니트로 $(C_1-C_6)$ 알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메틸 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 아실아미노,  $(C_1-C_6)$ 아실아미노 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시 $(C_1-C_6)$ 아실아미노, 아미노 $(C_1-C_6)$ 아실, 아미노 $(C_1-C_6)$ 아실 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노 $(C_1-C_6)$ 아실,  $((C_1-C_6)$ 알킬)<sub>2</sub>아미노 $(C_1-C_6)$ 아실,  $R^{15}R^{16}N-CO-O-$ ,  $R^{15}R^{16}N-CO-(C_1-C_6)$ 알킬,  $R^{15}C(O)NH$ ,  $R^{15}OC(O)NH$ ,  $R^{15}NHC(O)NH$ ,  $(C_1-C_6)$ 알킬-S(O)<sub>m</sub>,  $(C_1-C_6)$ 알킬-S(O)<sub>m</sub> $-(C_1-C_6)$ 알킬,  $R^{15}R^{16}NS(O)_m$ ,  $R^{15}R^{16}NS(O)_m(C_1-C_6)$ 알킬,  $R^{15}S(O)_mR^{16}N$ ,  $R^{15}S(O)_mR^{16}N(C_1-C_6)$ 알킬 <이 때, m은 0, 1 또는 2이고,  $R^{15}$  및  $R^{16}$ 은 각각 독립적으로 수소 또는  $(C_1-C_6)$ 알킬로부터 선택됨>임);

$R^2$  및  $R^3$ 는 각각 독립적으로 수소, 중수소, 아미노, 할로, 히드록시, 니트로, 카르복시,  $(C_2-C_6)$ 알케닐,  $(C_2-C_6)$ 알키닐, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시,  $(C_3-C_{10})$ 시클로알킬 [식 중, 알킬, 알콕시 또는 시클로알킬기는 할로, 히드록시, 카르복시, 아미노( $C_1-C_6$ )알킬티오,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노,  $((C_1-C_6)$ 알킬)<sub>2</sub>아미노,  $(C_5-C_9)$ 헵테로아릴,  $(C_2-C_9)$ 헵테로시클로알킬,  $(C_3-C_9)$ 시클로알킬 또는  $(C_6-C_{10})$ 아릴로부터 선택된 1 내지 3 개의 기에 의해 임의로 치환됨]로 구성된 군으로부터 선택되거나;  $R_2$  및  $R_3$ 는 각각 독립적으로  $(C_3-C_{10})$ 시클로알킬,  $(C_3-C_{10})$ 시클로알콕시,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노,  $((C_1-C_6)$ 알킬)<sub>2</sub>아미노,  $(C_6-C_{10})$ 아릴아미노,  $(C_1-C_6)$ 알킬티오,  $(C_6-C_{10})$ 아릴티오,  $(C_1-C_6)$ 알킬술피닐,  $(C_6-C_{10})$ 아릴술피닐,  $(C_1-C_6)$ 알킬술포닐,  $(C_6-C_{10})$ 아릴술포닐,  $(C_1-C_6)$ 아실,  $(C_1-C_6)$ 알콕시-CO-NH-,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노-CO-,  $(C_5-C_9)$ 헵테로아릴,  $(C_2-C_9)$ 헵테로시클로알킬 또는  $(C_6-C_{10})$ 아릴 [식 중, 헵테로아릴, 헵테로시클로알킬 및 아릴기는 1 내지 3개의 할로,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알킬-CO-NH-,  $(C_1-C_6)$ 알콕시-CO-NH-,  $(C_1-C_6)$ 알킬-CO-NH-( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시-CO-NH-( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시-CO-NH-( $C_1-C_6$ )알콕시, 카르복시, 카르복시( $C_1-C_6$ )알킬, 카르복시( $C_1-C_6$ )알콕시, 벤질옥시카르보닐( $C_1-C_6$ )알콕시,  $(C_1-C_6)$ 알콕시카르보닐( $C_1-C_6$ )알콕시,  $(C_6-C_{10})$ 아릴, 아미노, 아미노( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시카르보닐아미노,  $(C_6-C_{10})$ 아릴( $C_1-C_6$ )알콕시카르보닐아미노,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노,  $((C_1-C_6)$ 알킬)<sub>2</sub>아미노,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노( $C_1-C_6$ )알킬,  $((C_1-C_6)$ 알킬)<sub>2</sub>아미노( $C_1-C_6$ )알킬, 히드록시,  $(C_1-C_6)$ 알콕시, 카르복시, 카르복시( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시카르보닐,  $(C_1-C_6)$ 알콕시카르보닐( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시-CO-NH-,  $(C_1-C_6)$ 알킬-CO-NH-, 시아노,  $(C_5-C_9)$ 헵테로시클로알킬, 아미노-CO-NH-,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노-CO-NH-,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노-CO-NH-( $C_1-C_6$ )알킬,  $((C_1-C_6)$ 알킬)<sub>2</sub>아미노-CO-NH-( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_6-C_{10})$ 아릴아미노-CO-NH-,  $(C_5-C_9)$ 헵테로아릴아미노-CO-NH-,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노-CO-NH-( $C_1-C_6$ )알킬,  $((C_1-C_6)$ 알킬)<sub>2</sub>아미노-CO-NH-( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_1-C_6)$ 알킬술포닐,  $(C_1-C_6)$ 알킬술포닐아미노,  $(C_1-C_6)$ 알킬술포닐아미노( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_6-C_{10})$ 아릴술포닐,  $(C_6-C_{10})$ 아릴술포닐아미노,  $(C_6-C_{10})$ 아릴술포닐아미노( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_1-C_6)$ 알킬술포닐아미노,  $(C_1-C_6)$ 알킬술포닐아미노( $C_1-C_6$ )알킬,  $(C_5-C_9)$ 헵테로아릴 또는  $(C_2-C_9)$ 헵테로시클로알킬에 의해 임의로 치환됨]이다.