(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0052447
(43) 공개일자 2025년04월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/14 (2006.01) *A61K 31/4545* (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01) *A61P 29/00* (2023.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 491/147* (2006.01)
C07D 495/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/14 (2013.01)
A61K 31/4545 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7009651
(22) 출원일자(국제) 2023년08월24일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년03월24일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2023/114558
(87) 국제공개번호 WO 2024/041586
국제공개일자 2024년02월29일
(30) 우선권주장
PCT/CN2022/114802 2022년08월25일 중국(CN)

(71) 출원인
이-니시에이트 바이오파마수티컬즈 (항저우) 씨오., 엘티디
중국 저지앙 311100 항저우 시티 린핑 디스트릭트 동후 스트리트 싱종 로드 355빌딩 2룸 901
(72) 발명자
리우 펑훼이
중국, 저지앙 311100 항저우 린핑 디스트릭트 동후 스트리트 싱종 로드 355 빌딩 2, 룸 901
쉔 왕
중국, 저지앙 311100 항저우 린핑 디스트릭트 동후 스트리트 싱종 로드 355 빌딩 2, 룸 901
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인주원

전체 청구항 수 : 총 42 항

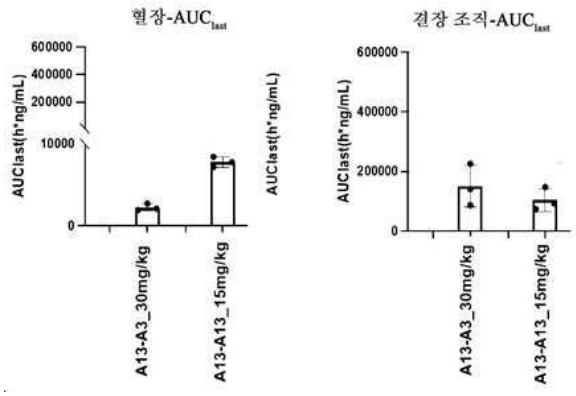
(54) 발명의 명칭 **JAK 키나아제 억제제의 전구체 약물**

(57) 요 약

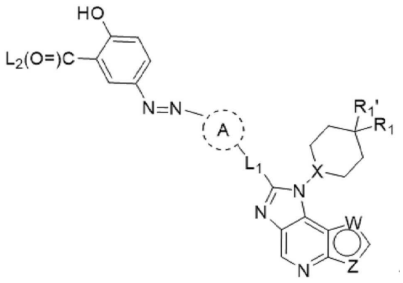
본 발명은 JAK 억제제를 함유하는 전구체 약물, 조성물 및 이의 응용에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 식 II로

(뒷면에 계속)

대 표 도



표시되는 화합물, 본 발명의 화합물을 함유하는 약물 조성물, 및 이의 JAK 억제제 전구체 약물로서의 염증성 질환과 종양 관련 질환의 치료에서의 용도에 관한 것이다.



식 II

(52) CPC특허분류
A61P 1/00 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 491/147 (2013.01)
C07D 495/14 (2013.01)

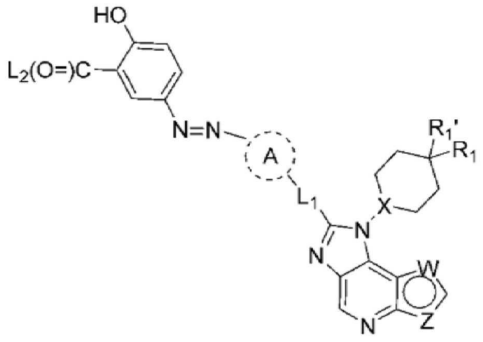
(72) 발명자
바이 루준
중국, 저지앙 311100 항저우 린핑 디스트릭트 동후 스트리트 싱종 로드 355 빌딩 2, 룸 901
딩 유에
중국, 저지앙 311100 항저우 린핑 디스트릭트 동후 스트리트 싱종 로드 355 빌딩 2, 룸 901
딩 쉬즈
중국, 저지앙 311100 항저우 린핑 디스트릭트 동후 스트리트 싱종 로드 355 빌딩 2, 룸 901

명 세 서

청구범위

청구항 1

식 I로 표시되는 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서,



식 II

여기서,

X는 CR_a 또는 N로부터 선택되고;

W, Z는 각각 O, N, S, NR_b 또는 CR_c로부터 독립적으로 선택되며; W와 Z는 동시에 CR_c일 수 없으며;

R_1은 H, 할로겐, CN, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기 또는 C_{1-6}할로알킬기로부터 선택되고; 상기 C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기 및 C_{1-6}할로알킬기는 하나 이상의 R_d로 선택적으로 치환되며;

R_1'은 H, 할로겐, 아미노기, 하이드록시기, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}할로알킬기, C_{1-6}알콕시기 또는 C_{1-6}할로알콕시기로부터 선택되고;

L_1은 부재이거나 C_{1-14}(바람직하게는 C_{1-7}임)의 2가 포화 또는 불포화 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 사슬이고, 상기 탄화수소 사슬 중의 1개, 2개 또는 3개의 메틸렌기는 $-CH(R_e)-$, $-C(R_e)_2-$, C_{3-5}사이클로알킬렌기, $-N(R_e)-$, $-N(R_e)C(=O)-$, $-C(=O)N(R_e)-$, $-N(R_e)S(=O)_2-$, $-S(=O)_2N(R_e)-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-S-$, $-S(=O)-$ 또는 $-S(=O)_2-$로 선택적으로 또한 독립적으로 대체될 수 있고;

고리 A는 부재, C_{6-14}아릴기, 5-14원 헤테로아릴기, 3 내지 14원 헤테로사이클릴기 또는 3 내지 14원 카르보사이클릴기로부터 선택되고; 상기 C_{6-14}아릴기, 5-14원 헤테로아릴기, 3 내지 14원 헤테로사이클릴기 및 3 내지 14원 카르보사이클릴기는 하나 이상의 R_f로 선택적으로 치환될 수 있으며;

L_2는 H, OH, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, C_{2-6}알케닐기, $-C_{0-6}$알킬렌$-NH(C_{1-6}$알킬) 또는 $-C_{0-6}$알킬렌$-N(C_{1-6}$알킬$)_2$로부터 선택되고; 상기 C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, C_{2-6}알케닐기, $-C_{0-6}$알킬렌$-NH(C_{1-6}$알킬) 및 $-C_{0-6}$알킬렌$-N(C_{1-6}$알킬$)_2$는 하나 이상의 수소, 할로겐, -CN, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}할로알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, C_{1-6}알콕시기, C_{1-6}할로알콕시기, $-OR_g$, $-NR_gR_h$, $-ONO_2$, $-NO_2$, $-S(=O)_2OR_g$, $-N=CR_gR_h$, $-COOR_g$, $-CONHR_g$, $-C_{0-6}$알킬렌$-NHC(=O)R_g$, $-C_{0-6}$알킬렌$-C(=O)NHR_g$ 또는 $-C(=O)NR_gR_h$로 선택적으로 치환되며;

R_a, R_b, R_c는 각각 H, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}할로알킬기, C_{1-6}알콕시기 또는 C_{1-6}할로알콕시기로부터 독립적으로 선택되고;

R_d는 H, 할로겐, CN, $-NO_2$, OH, NH_2, $-NH(C_{1-6}$알킬), $-N(C_{1-6}$알킬)$_2$, 옥소, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, $-S-C_{1-6}$알킬기, $-S(=O)-C_{1-6}$알킬기, $-S(=O)_2-C_{1-6}$알킬기, $-S(=O)NH_2$, $-S(=O)NHC_{1-6}$알킬기, $-S(=O)N(C_{1-6}$알킬)$_2$, $-C_{0-6}$알킬렌-NHS(=O)$_2$-C_{1-6}알킬기, $-C(=O)-C_{1-6}$알킬기, $-C(=O)-C_{2-6}$알케닐기, $-C_0-_6$알킬렌-C_{6-14}아릴기, $-C_0-_6$알킬렌-5-14원 헤테로아릴기, $-C_{0-6}$알킬렌-C_{3-14}카르보사이클릴기 또는 $-C_{0-6}$알킬렌-3 내지 14원 헤테로사이클릴기로부터 선택되고; 상기 -OH, NH_2, $-NH(C_{1-6}$알킬), $-N(C_{1-6}$알킬)$_2$, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, $-S-C_{1-6}$알킬기, $-S(=O)-C_{1-6}$알킬기, $-S(=O)_2-C_{1-6}$알킬기, $-S(=O)NH_2$, $-S(=O)NHC_{1-6}$알킬기, $-S(=O)N(C_{1-6}$알킬)$_2$, $-C_{0-6}$알킬렌-NHS(=O)$_2$-C_{1-6}알킬기, $-C(=O)-C_{1-6}$알킬기, $-C(=O)-C_{2-6}$알케닐기, $-C_0-_6$알킬렌-C_{6-14}아릴기, $-C_0-_6$알킬렌-5-14원 헤테로아릴기, $-C_{0-6}$알킬렌-C_{3-14}카르보사이클릴기 및 $-C_{0-6}$알킬렌-3 내지 14원 헤테로사이클릴기는 하나 이상의 H, 할로겐, CN, $-NO_2$, OH, NH_2, -COOH, 옥소, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}할로알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, C_{1-6}알콕시기, C_{1-6}할로알콕시기, $-NH(C_{1-6}$알킬), $-N(C_{1-6}$알킬)$_2$, $-COO(C_{1-6}$알킬), $-CONH(C_{1-6}$알킬), $-C_{0-6}$알킬렌-$NHC(=O)C_{1-6}$알킬기, $-C_{0-6}$알킬렌-$NHC(=O)C_{1-6}$할로알킬기, $-C_{0-6}$알킬렌-$NHC(=O)C_{2-6}$알케닐기, $-CON(C_{1-6}$알킬)$_2$로 선택적으로 치환되며;

R_e, R_f, R_g 및 R_h는 각각 H, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, $-C_{0-6}$알킬렌-NHS(=O)$_2$-C_{1-6}알킬기, $-C(=O)-C_{1-6}$알킬기, $-C(=O)-C_{2-6}$알케닐기, $-C_0-_6$알킬렌-C_{6-14}아릴기, $-C_0-_6$알킬렌-5-14원 헤테로아릴기, $-C_{0-6}$알킬렌-C_{3-14}카르보사이클릴기 또는 $-C_{0-6}$알킬렌-3 내지 14원 헤테로사이클릴기로부터 독립적으로 선택되고; 여기서, 상기 C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, $-C_{0-6}$알킬렌-NHS(=O)$_2$-C_{1-6}알킬기, $-C(=O)-C_{1-6}$알킬기, $-C(=O)-C_{2-6}$알케닐기, $-C_0-_6$알킬렌-C_{6-14}아릴기, $-C_0-_6$알킬렌-5-14원 헤테로아릴기, $-C_{0-6}$알킬렌-C_{3-14}카르보사이클릴기 및 $-C_{0-6}$알킬렌-3 내지 14원 헤테로사이클릴기는 하나 이상의 H, 할로겐, CN, $-NO_2$, OH, NH_2, -COOH, 옥소, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}할로알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, C_{1-6}알콕시기, C_{1-6}할로알콕시기, $-NH(C_{1-6}$알킬), $-N(C_{1-6}$알킬)$_2$, $-COO(C_{1-6}$알킬), $-CONH(C_{1-6}$알킬), $-C_{0-6}$알킬렌-$NHC(=O)C_{1-6}$알킬기, $-C_{0-6}$알킬렌-$NHC(=O)C_{1-6}$할로알킬기, $-C_{0-6}$알킬렌-$NHC(=O)C_{2-6}$알케닐기, $-CON(C_{1-6}$알킬)$_2$로 선택적으로 치환되는, 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

X는 CH 또는 N로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

W는 O, N, S, NH 또는 CH로부터 선택되고; 바람직하게는, W는 CH로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

Z는 N, NR_b 또는 CR_c로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

Z는 N, NH 또는 CH로부터 선택되고; 바람직하게는, Z는 NH로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

R_d는 H, OH, 할로겐, 아미노기, CN, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}할로알킬기, C_{1-6}알콕시기 또는 $-NHS(=O)_2-C_{1-6}$알킬기, 상기 C_{1-6}알킬기, C_{1-6}할로알킬기, C_{1-6}알콕시기, $-NHS(=O)_2-C_{1-6}$알킬기는 하나 이상의 할로겐, CN, OH, NH_2, $-NH(C_{1-6}$알킬), $-N(C_{1-6}$알킬$)_2$로 선택적으로 치환되는 것을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

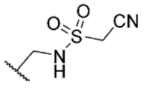
청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

R_1은 H 또는 C_{1-4}알킬기로부터 선택되고, 상기 C_{1-4}알킬기는 하나 이상의 CN, C_{1-6}알콕시기, $-S-C_{1-6}$알킬기 또는 $-NHS(=O)_2C_{1-6}$알킬기-CN로 선택적으로 치환되는 것을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

R_1은 H, $-CH_2-CN$, $-CH_2-S-CH_3$ 또는  로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

R_1'은 H 또는 C_{1-3}알킬기로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

R_1'은 H 또는 CH_3로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

R_e는 H, 아미노기, C_{1-4}알킬기, C_{1-4}할로알킬기 또는 C_{1-4}알콕시기로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

R_e는 H, 메틸기, 에틸기, n-프로필기 또는 이소프로필기로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능

한 염.

청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서,

L_1은 부재이거나 C_{1-14}(바람직하게는 C_{1-4}임)의 2가 포화 또는 불포화 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소기로부터 선택되고, 상기 탄화수소기 중의 1개, 2개 또는 3개의 메틸렌기는 $-CH(R_e)-$, $-C(R_e)_2-$, C_{3-5}사이클로알킬렌기, $-N(R_e)-$, $-N(R_e)C(=O)-$, $-C(=O)N(R_e)-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)O-$로 선택적으로 또한 독립적으로 대체될 수 있는 것을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

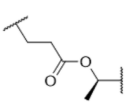
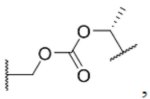
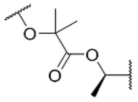
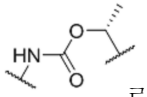
청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서,

L_1은 부재, $-C_{1-6}$알킬렌-, $-C_{1-6}$알킬렌-O-C_{1-6}알킬렌-, $-C_{1-6}$알킬렌-OC(=O)C_{1-6}알킬렌-, $-C_{1-6}$알킬렌-OC(=O)OC_{1-6}알킬렌-, $-C_{1-6}$알킬렌-OC(=O)C_{1-6}알킬렌-O-, $-C_{1-6}$알킬렌-OC(=O)-NR_aC_{1-6}알킬렌- 또는 $-C_{1-6}$알킬렌-OC(=O)-NR_a-로부터 선택되고; 상기 C_{1-6}알킬렌기는 1 내지 6개의 R_e로 선택적으로 치환되는 것을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 15

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서,

L_1은 부재, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, , , , ,  또는 로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 16

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

R_g, R_h는 각각 H, C_{1-6}알킬기, 아미노기 또는 -COOH로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

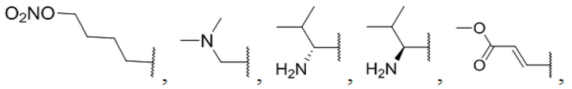
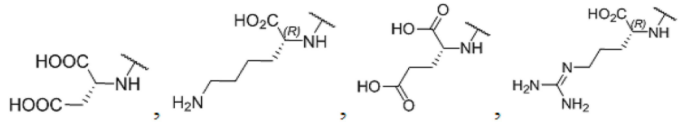
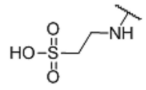
청구항 17

제 1 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서,

L_2는 수소, OH, C_{1-6}알킬기, C_{2-6}알케닐기, $-C_{0-6}$알킬렌-NH(C_{1-6}알킬) 또는 $-C_{0-6}$알킬렌-N(C_{1-6}알킬)$_2$로부터 선택되고; 상기 C_{1-6}알킬기, C_{2-6}알케닐기, $-C_{0-6}$알킬렌-NH(C_{1-6}알킬) 및 $-C_{0-6}$알킬렌-N(C_{1-6}알킬)$_2$는 하나 이상의 수소, 할로겐, CN, OH, NH_2, $-ONO_2$, -COOH, $-S(=O)_2OH$, $-N=C(NH_2)_2$, C_{1-6}알킬기 또는 $-COO(C_{1-6}$알킬)로 선택적으로 치환되는 것을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 18

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서,

L_2는 OH, CH_3, ,  또는  로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

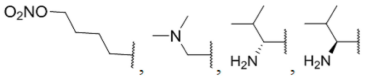
청구항 19

제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서,

L_2는 OH로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

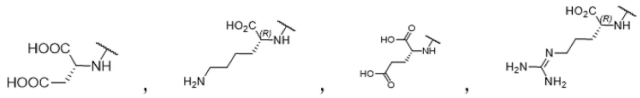
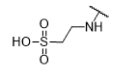
청구항 20

제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서,

L_2는 CH_3,  또는  로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 21

제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서,

L_2는  또는  로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 22

제 1 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서,

R_f는 H, C_{1-3}알킬기로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 23

제 1 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항에 있어서,

고리 A는 부재이거나 C_{6-14}아릴기로부터 선택되고; 상기 C_{6-14}아릴기는 하나 이상의 R_f로 선택적으로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 24

제 1 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에 있어서,

R_f는 H, C_{1-3}알킬기로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 25

제 1 항 내지 제 24 항 중 어느 한 항에 있어서,

고리 A는 부재이거나 C_{6-10}아릴기로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 26

제 1 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서,

고리 A는 부재이거나 벤젠고리로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 27

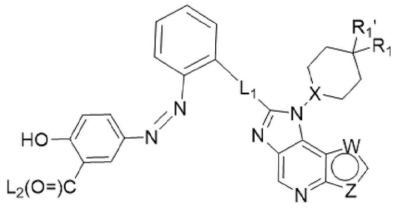
제 1 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 있어서,

고리 A는 부재이거나  또는  로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 28

제 1 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 식 I의 화합물은 하기로 표시되는 식 III의 화합물로부터 선택되고,



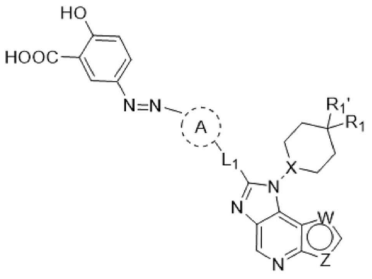
식 III

식 III의 화합물 중의 X, W, Z, R_1, R_1', L_1 및 L_2의 정의는 제 1 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 것을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 29

제 1 항 내지 제 28 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 식 I의 화합물은 하기로 표시되는 식 IV의 화합물로부터 선택되고,



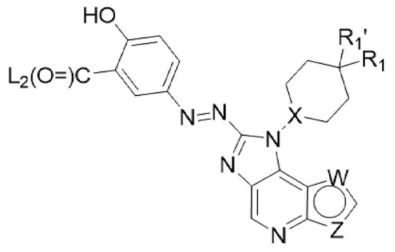
식 IV

식 IV의 화합물 중의 X, W, Z, R_1, R_1', L_1 및 고리 A의 정의는 제 1 항 내지 제 28 항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 것을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 30

제 1 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 식 I의 화합물은 하기로 표시되는 식 V의 화합물로부터 선택되고,



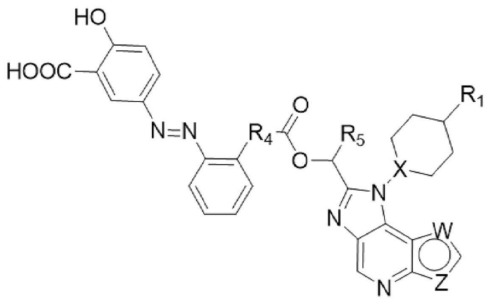
식 V

식 V의 화합물 중의 X, W, Z, R_1, R_1' 및 L_2의 정의는 제 1 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 것을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 31

제 1 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 식 I의 화합물은 하기로 표시되는 식 VI의 화합물로부터 선택되고,



식 VI

R_4는 C_{1-3}알킬렌기 또는 C_{1-3}알킬렌옥시기이고;

R_5는 수소 또는 C_{1-3}알킬기이며;

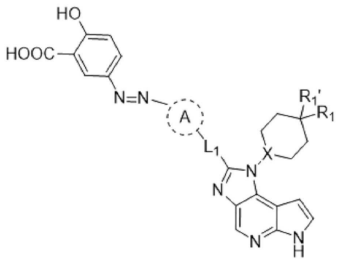
여기서, R_4, R_5는 하나 이상의 R_e로 선택적으로 치환되고; R_e는 제 1 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같고;

식 VI의 화합물 중의 X, W, Z 및 R_1의 정의는 제 1 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 것을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 32

제 1 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 식 I의 화합물은 하기로 표시되는 식 IX의 화합물로부터 선택되고 ,



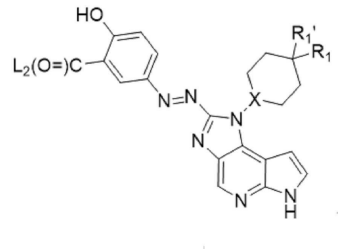
식 IX

식 IX화합물 중의 X, R_1, R_1', L_1 및 고리 A의 정의는 제 1 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항의 식 I에서 정의된 바와 같은 것을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 33

제 1 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 식 I의 화합물은 하기로 표시되는 식 X의 화합물로부터 선택되고,



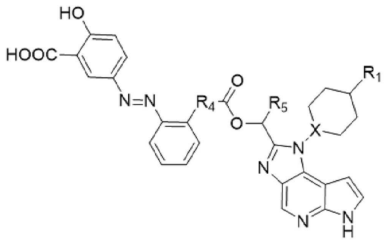
식 X

식 X의 화합물 중의 X, R_1, R_1'및 L_2의 정의는 제 1 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항의 식 I에서 정의된 바와 같은 것을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 34

제 1 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 식 I의 화합물은 하기로 표시되는 식 XI의 화합물로부터 선택되고,



식 XI

R_4는 C_{1-3}알킬렌기 또는 C_{1-3}알킬렌옥시기이고;

R_5는 수소 또는 C_{1-3}알킬기이며;

여기서, R_4, R_5는 하나 이상의 R_e로 선택적으로 치환되고, R_e는 상기 식 I에서 정의된 바와 같고;

식 XI의 화합물 중의 X와 R_1의 정의는 제 1 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항의 식 I에서 정의된 바와 같은 것을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 35

제 1 항에 있어서,

상기 화합물은,

(R,E)-5-((2-(3-(1-(1-(4-(시아노메틸)피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-b]피리딘-2-일)에톡시)-3-옥소프로필)페닐)디아제닐)-2-하이드록시벤조산;

(*R,E*)-5-((4-((((1-(1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)에톡시)카르보닐)옥시)메틸)페닐)디아제닐)-2-하이드록시벤조산;

(*R,E*)-5-((2-((1-(1-(1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)에톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)페닐)디아제닐)-2-하이드록시벤조산;

(*R,E*)-5-((2-((1-(1-(4-(시아노메틸)피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)에톡시)카르보닐)아미노)페닐)디아제닐)-2-하이드록시벤조산;

(*R*)-1-(1-(4-(시아노메틸)피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)에틸 디메틸글리시네이트;

(*R*)-1-(1-(4-(시아노메틸)피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)에틸 D-발리네이트;

(*R*)-1-(1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)에틸 *L*-발리네이트;

5-((*E*)-(1-((1*r*,4r)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조산;

(*E*)-5-((1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조산;

(5-((*E*)-(1-((1*r*,4R)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조일)-*D*-아스파르트산;

(5-((*E*)-(1-((1*r*,4R)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조일)-*D*-라이신;

(5-((*E*)-(1-((1*r*,4R)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조일)-*D*-글루타민산;

(*R*)-2-(5-((*E*)-(1-((1*r*,4R)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤즈아미도)-5-((디아미노메틸렌)아미노)펜탄산;

2-(5-((*E*)-(1-((1*r*,4r)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤즈아미도)에탄-1-설폰산;

(E)-2-하이드록시-5-((1-(피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)디아제닐)벤조산;

(E)-5-((1-(4-(((시아노메틸)설폰아미도)메틸)피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조산;

5-((E)-(1-((1r,4r)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1*H*-이미다조[4,5-*d*]티에노[3,2-*b*]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조산; 또는

5-((E)-(1-((1r,4r)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1*H*-푸로[3,2-*b*]이미다조[4,5-*d*]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조산으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 36

약물 조성물에 있어서,

치료적 유효 용량의 제 1 항 내지 제 35 항 중 어느 한 항로 표시되는 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염과, 1종 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는, 약물 조성물.

청구항 37

제 1 항 내지 제 35 항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 제 36 항에 따른 약물 조성물이 JAK 억제제 전구체 약물의 약물 제조에서의 응용.

청구항 38

제 1 항 내지 제 35 항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 제 36 항에 따른 약물 조성물이 JAK 억제제 약물 제조에서의 응용.

청구항 39

제 1 항 내지 제 35 항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 제 36 항에 따른 약물 조성물이 염증성 질환 및/또는 종양성 질환의 치료 관련 약물 제조에서의 응용.

청구항 40

제 39 항에 있어서,

상기 염증성 질환 및/또는 종양성 질환은 JAK에 의해 유도되는 질환인 것을 특징으로 하는, 응용.

청구항 41

제 39 항 또는 제 40 항에 있어서,

상기 염증성 질환은 류마티스 관절염, 피부염, 건선 및 염증성 장 질환로부터 선택되고; 상기 종양성 질환은 골수섬유증, 진성 적혈구 증가증과 본태성 혈소판 증가증, 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 유관암 및 비소세포 폐암로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 응용.

청구항 42

제 41 항에 있어서,

상기 염증성 장 질환은 만성 염증성 장 질환이고, 더 바람직하게는 궤양성 결장염 및 크론병인 것을 특징으로 하는, 응용.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 약물화학 분야에 속하며, 상세하게는, 본 발명은 JAK 키나아제 억제제 전구체 약물 및 이의 제조 방법과 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 궤양성 결장염(Ulcerative Colitis, UC)과 크론병(Crohn's Disease, CD)과 같은 염증성 장 질환(Inflammatory Bowel Disease, IBD)은 환자의 삶의 질에 심각한 악영향을 미친다. 질환의 발병 단계에서, 일반적인 IBD 증상에는 설사, 직장 출혈, 복부 출혈 통증, 체중 감소, 피로, 오심 및 구토가 포함된다. 2018년에, 전 세계적으로 궤양성 결장염 감염 병례가 1,260만 건이고, 크론병 감염 병례 610만 건이었는데, 이 숫자는 2027년까지 각각 1,350만 건과 650만 건으로 증가될 것으로 예상된다.

[0003] IBD 환자의 질환 완화를 유도하고 유지하기 위한 다양한 치료 옵션이 존재하지만 모두 한계가 있다. 아미노살리실산염류 약물은 일반적으로 경증 질환에 효과가 있으나 중등도 및 중증 질환에는 효과가 현저하지 않으며, 장기간 스테로이드를 사용하는 유지요법에는 안전성 문제(예를 들어, 골다공증, 근육위축, 신경정신장애 등과 같은 문제임)가 있다. 아자티오프린, 메르캅토퓨린, 메토트렉세이트 등과 같은 전신 면역억제제는 중등도 및 중증 환자에게만 중간 정도의 효과를 보이며, 장기간 사용하면 감염 및 림프종 증가의 위험이 있다. 항종양괴사인자(TNF) 항체(예를 들면, 인플릭시맙 및 아달리무맙)는 피하 또는 정맥 주사로 투여해야 하고, 최초의 사용자 중, 1/3에 달하는 많은 환자들은 충분한 응답이 없었고, 이 외에 응답이 있는 1/3의 환자는 약물에 대한 내성으로 인해 응답을 잃게 된다.

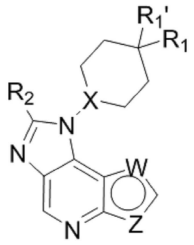
[0004] 현재의 임상적 요구 사항은 여전히 만족되지 못한 상태이고, IBD의 완화를 유도 및 유지하고, 만성 체계적 면역억제에 기인한 안전성 문제를 회피하기 위해서는, 유효한 경구 요법이 시급히 필요하다. 장 점막에 직접 작용시키는 약물 요법은 이 목표를 달성하는 일종 방법이다. 적절한 물리화학적 성질을 가진 화합물 또는 제제는 장에 대한 표적화 약물 전달을 달성할 수 있고, 비활성적인 전구체 약물이 위장관에서의 운반 과정에서 효소 분해를 통해 활성적인 모약을 생성하는 것은 또 다른 일종의 옵션이다. 궤양성 결장염(예를 들면, IL-6, IL-13, IL-15, IL-23 및 IFNɣ임)과 크론병(예를 들면, IL-13, IL-15, IL-22, IL-24 및 IL-27임) 중 수많은 염증성 사이토 카인의 상승은 Janus키나아제(JAK)의 티로신 키나아제 패미리의 신호 전달에 의존하므로, JAK를 억제하면 궤양성 결장염과 크론병의 치료에 도움이 될 수 있다. 현재, FDA와 EMA는 토파시티닙(tofacitinib)을 중등도 내지 중증 활동성 궤양성 결장염 치료제로 승인하였고, 2022년 3월에 유파다시티닙(Upadacitinib)도 중등도 내지 중증 활동성 궤양성 결장염의 치료제로 승인 받아, 임상 실험에서 크론병에 대해 비교적 좋은 치료 효과를 보여주었다. 그러나 이러한 약물은 암, 혈전, 심각한 심장 사건 및 사망 위험을 증가시키기 때문에, FDA는 이러한 JAK 억제제에 대해 블랙박스 경고를 발포하였다. 만약, 선택적 장관 JAK억제가 임상 치료 효과 수준에 달할 만큼 효과가 있으면, JAK 억제제의 유익한 항염증성 활성과 잠재적으로 해로운 체계 노출을 갈라놓을 수 있을 것이다.

[0005] 따라서, 임상에서는, 국소성 염증 또는 국소성 면역 질환의 치료에 적용되어 아주 좋은 치료 효과를 달성할 수 있는 동시에, 체계 노출로 인한 상기 독성을 회피할 수 있는 새로운 JAK 억제제의 개발이 시급히 필요하다. 구체적으로, 경구 투여로 표적화 약물 전달을 구현하고, 또한, 최소화한 전신 노출로 염증성 장염(크론병, 궤양성 결장염)에 대한 치료를 구현하는 JAK 억제제의 개발이 매우 필요하다.

발명의 내용

[0006] 본 발명은 JAK 억제제의 전구체 약물을 제공하는 바, 상기 전구체 약물은 위장관 중의 미생물에 의해 생성된 효소에 의해 분해된다. 이러한 분해에 의해 JAK 억제제를 위장관에서 표적화 방출 또는 국소 방출함으로써, 위장관 염증 부위에서의 JAK 억제제 수준을 높여, 치료 효과를 향상시켰고, 기타 부위에 대한 최소화한 체계적 노출로 부작용을 감소시켰다.

[0007] 일 측면에서, 본 발명은 식 I로 표시되는 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하는 바,



[0008]

[0009] 식 I

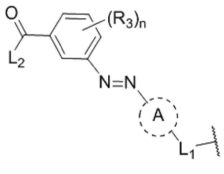
[0010] 여기서,

[0011] X는 CR_a 또는 N로부터 선택되고;

[0012] W, Z는 각각 O, N, S, NR_b 또는 CR_c로부터 독립적으로 선택되며; W와 Z는 동시에 CR_c일 수 없으며;

[0013] R_1은 H, 할로겐, CN, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기 또는 C_{1-6}할로알킬기로부터 선택되고; 상기 C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기 및 C_{1-6}할로알킬기는 하나 이상의 R_d로 선택적으로 치환되며;

[0014] R_1'은 H, 할로겐, 아미노기, 하이드록시기, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}할로알킬기, C_{1-6}알콕시기 또는 C_{1-6}할로알콕시기로부터 선택되고;

[0015] R_2는 $-L_1-ONO_2$, $-L_1-NHC(=O)-L_2$, $-L_1-OC(=O)-L_2$, $-L_1-C(=O)O-L_2$ 또는  로부터 선택되고; 여기서,

[0016] L_1은 부재이거나 C_{1-14}(바람직하게는 C_{1-7}임)의 2가 포화 또는 불포화 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소기, 상기 탄화수소기 중의 1개, 2개 또는 3개의 메틸렌기는 $-CH(R_e)-$, $-C(R_e)_2-$, C_{3-5}사이클로알킬렌기, $-N(R_e)-$, $-N(R_e)C(=O)-$, $-C(=O)N(R_e)-$, $-N(R_e)S(=O)_2-$, $-S(=O)_2N(R_e)-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-S-$, $-S(=O)-$ 또는 $-S(=O)_2-$로 선택적으로 또한 독립적으로 대체될 수 있고;

[0017] 고리 A는 부재, C_{6-14}아릴기, 5-14원 헤테로아릴기, 3 내지 14원 헤테로사이클릴기 또는 3 내지 14원 카르보사이클릴기로부터 선택되고; 상기 C_{6-14}아릴기, 5-14원 헤테로아릴기, 3 내지 14원 헤테로사이클릴기 및 3 내지 14원 카르보사이클릴기는 하나 이상의 R_f로 선택적으로 치환될 수 있으며;

[0018] L_2는 H, OH, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, C_{2-6}알케닐기, $-C_{0-6}$알킬렌$-NH(C_{1-6}$알킬) 또는 $-C_{0-6}$알킬렌$-N(C_{1-6}$알킬$)_2$로부터 선택되고; 상기 C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, C_{2-6}알케닐기, $-C_{0-6}$알킬렌$-NH(C_{1-6}$알킬) 및 $-C_{0-6}$알킬렌$-N(C_{1-6}$알킬$)_2$는 하나 이상의 수소, 할로겐, -CN, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}할로알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, C_{1-6}알콕시기, C_{1-6}할로알콕시기, $-OR_g$, $-NR_gR_h$, $-ONO_2$, $-NO_2$, $-S(=O)_2OR_g$, $-N=CR_gR_h$, $-COOR_g$, $-CONHR_g$, $-C_{0-6}$알킬렌$-NHC(=O)R_g$, $-C_{0-6}$알킬렌$-C(=O)NHR_g$ 또는 $-C(=O)NR_gR_h$로 선택적으로 치환되며;

[0019] R_3은 H, OH, 할로겐, 아미노기, $-NR_gR_h$, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}할로알킬기, C_{1-6}알콕시기 또는 C_{1-6}할로알콕시기로부터 독립적으로 선택되고;

[0020] R_a, R_b, R_c는 각각 H, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}할로알킬기, C_{1-6}알콕시기 또는 C_{1-6}할로알콕시기로부터 독립적으로 선택되며;

[0021] R_d는 H, 할로겐, CN, $-NO_2$, OH, NH_2, $-NH(C_{1-6}$알킬), $-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, 옥소, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, $-S-C_{1-6}$알킬기, $-S(=O)-C_{1-6}$알킬기, $-S(=O)_2-C_{1-6}$알킬기, $-S(=O)NH_2$, $-S(=O)NHC_{1-6}$알킬기, $-S(=O)N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-C_{0-6}$알킬렌$-NHS(=O)_2-C_{1-6}$알킬기, $-C(=O)-C_{1-6}$알킬기, $-C(=O)-C_{2-6}$알케닐기, $-C_{0-6}$알킬렌$-C_{6-14}$아릴기, $-C_{0-6}$알킬렌-5-14원 헤테로아릴기, $-C_{0-6}$알킬렌$-C_{3-14}$카르보사이클릴기 또는 $-C_{0-6}$알킬렌-3 내지 14원 헤테로사이클릴기로부터 독립적으로 선택되고; 상기 -OH, NH_2, $-NH(C_{1-6}$알킬), $-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, $-S-C_{1-6}$알킬기, $-S(=O)-C_{1-6}$알킬기, $-S(=O)_2-C_{1-6}$알킬기, $-S(=O)NH_2$, $-S(=O)NHC_{1-6}$알킬기, $-S(=O)N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-C_{0-6}$알킬렌$-NHS(=O)_2-C_{1-6}$알킬기, $-C(=O)-C_{1-6}$알킬기, $-C(=O)-C_{2-6}$알케닐기, $-C_{0-6}$알킬렌$-C_{6-14}$아릴기, $-C_{0-6}$알킬렌-5-14원 헤테로아릴기, $-C_{0-6}$알킬렌$-C_{3-14}$카르보사이클릴기 및 $-C_{0-6}$알킬렌-3 내지 14원 헤테로사이클릴기는 하나 이상의 H, 할로겐, CN, $-NO_2$, OH, NH_2, -COOH, 옥소, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}할로알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, C_{1-6}알콕시기, C_{1-6}할로알콕시기, $-NH(C_{1-6}$알킬), $-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-COO(C_{1-6}$알킬), $-CONH(C_{1-6}$알킬), $-C_{0-6}$알킬렌$-NHC(=O)C_{1-6}$알킬기, $-C_{0-6}$알킬렌$-NHC(=O)C_{1-6}$할로알킬기, $-C_{0-6}$알킬렌$-NHC(=O)C_{2-6}$알케닐기, $-CON(C_{1-6}$알킬$)_2$로 선택적으로 치환되며;

[0022] R_e, R_f, R_g 및 R_h는 각각 H, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, $-C_{0-6}$알킬렌$-NHS(=O)_2-C_{1-6}$알킬기, $-C(=O)-C_{1-6}$알킬기, $-C(=O)-C_{2-6}$알케닐기, $-C_{0-6}$알킬렌$-C_{6-14}$아릴기, $-C_{0-6}$알킬렌-5-14원 헤테로아릴기, $-C_{0-6}$알킬렌$-C_{3-14}$카르보사이클릴기 또는 $-C_{0-6}$알킬렌-3 내지 14원 헤테로사이클릴기로부터 독립적으로 선택되고; 여기서, 상기 C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, $-C_{0-6}$알킬렌$-NHS(=O)_2-C_{1-6}$알킬기, $-C(=O)-C_{1-6}$알킬기, $-C(=O)-C_{2-6}$알케닐기, $-C_{0-6}$알킬렌$-C_{6-14}$아릴기, $-C_{0-6}$알킬렌-5-14원 헤테로아릴기, $-C_{0-6}$알킬렌$-C_{3-14}$카르보사이클릴기 및 $-C_{0-6}$알킬렌-3 내지 14원 헤테로사이클릴기는 하나 이상의 H, 할로겐, CN, $-NO_2$, OH, NH_2, -COOH, 옥소, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}할로알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, C_{1-6}알콕시기, C_{1-6}할로알콕시기, $-NH(C_{1-6}$알킬), $-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-COO(C_{1-6}$알킬), $-CONH(C_{1-6}$알킬), $-C_{0-6}$알킬렌$-NHC(=O)C_{1-6}$알킬기, $-C_{0-6}$알킬렌$-NHC(=O)C_{1-6}$할로알킬기, $-C_{0-6}$알킬렌$-NHC(=O)C_{2-6}$알케닐기, $-CON(C_{1-6}$알킬$)_2$로 선택적으로 치환되며;

[0023] n은 0, 1, 2, 3 또는 4로부터 선택된다.

[0024] 어떤 실시형태에서, X는 CH 또는 N로부터 선택된다.

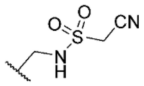
[0025] 어떤 실시형태에서, W는 O, N, S, NH 또는 CH로부터 선택되고; 바람직하게는, W는 CH로부터 선택된다.

[0026] 어떤 실시형태에서, Z는 N, NR_b 또는 CR_c로부터 선택된다.

[0027] 어떤 실시형태에서, Z는 N, NH 또는 CH로부터 선택되고; 바람직하게는, Z는 NH로부터 선택된다.

[0028] 어떤 실시형태에서, R_d는 H, OH, 할로겐, 아미노기, CN, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}할로알킬기, C_{1-6}알콕시기 또는 $-NHS(=O)_2-C_{1-6}$알킬기로부터 선택되고; 상기 C_{1-6}알킬기, C_{1-6}할로알킬기, C_{1-6}알콕시기, $-NHS(=O)_2-C_{1-6}$알킬기는 하나 이상의 할로겐, CN, OH, NH_2, $-NH(C_{1-6}$알킬), $-N(C_{1-6}$알킬$)_2$로 선택적으로 치환된다.

[0029] 어떤 실시형태에서, R_1은 H 또는 C_{1-4}알킬기로부터 선택되고; 상기 C_{1-4}알킬기는 하나 이상의 CN, C_{1-6}알콕시기, $-S-C_{1-6}$알킬기 또는 $-NHS(=O)_2C_{1-6}$알킬기-CN로 선택적으로 치환된다.

[0030] 어떤 실시형태에서, R_1은 H, $-CH_2-CN$, $-CH_2-S-CH_3$ 또는  로부터 선택된다.

[0031] 어떤 실시형태에서, R_1'은 H 또는 C_{1-3}알킬기로부터 선택된다.

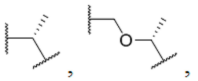
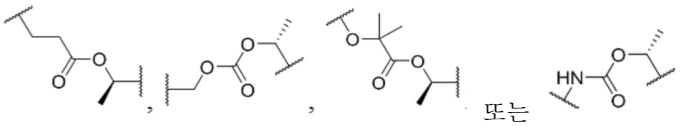
[0032] 어떤 실시형태에서, R_1'은 H 또는 CH_3로부터 선택된다.

[0033] 어떤 실시형태에서, R_e는 H, 아미노기, C_{1-4}알킬기, C_{1-4}할로알킬기 또는 C_{1-4}알콕시기로부터 선택된다.

[0034] 어떤 실시형태에서, R_e는 H, 메틸기, 에틸기, n-프로필기 또는 이소프로필로부터 선택된다.

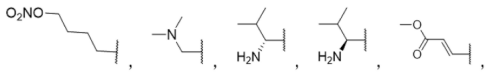
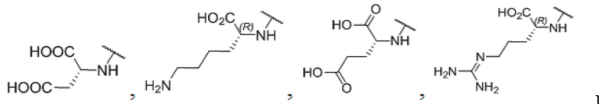
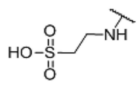
[0035] 어떤 실시형태에서, L_1은 부재이거나 C_{1-14}(바람직하게는 C_{1-4}임)의 2가 포화 또는 불포화 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소기로부터 선택되고; 상기 탄화수소기 중의 1개, 2개 또는 3개의 메틸렌기는 $-CH(R_e)-$, $-C(R_e)_2-$, C_{3-5}사이클로알킬렌기, $-N(R_e)-$, $-N(R_e)C(=O)-$, $-C(=O)N(R_e)-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)O-$로 선택적으로 또한 독립적으로 대체될 수 있다.

[0036] 어떤 실시형태에서, L_1은 부재, $-C_{1-6}$알킬렌-, $-C_{1-6}$알킬렌-O-C_{1-6}알킬렌-, $-C_{1-6}$알킬렌-OC(=O)C_{1-6}알킬렌-, $-C_{1-6}$알킬렌-OC(=O)OC_{1-6}알킬렌-, $-C_{1-6}$알킬렌-OC(=O)C_{1-6}알킬렌-O-, $-C_{1-6}$알킬렌-OC(=O)-NR_aC_{1-6}알킬렌- 또는 $-C_{1-6}$알킬렌-OC(=O)-NR_a-로부터 선택되고; 상기 C_{1-6}알킬렌기는 1 내지 6개의 R_e로 선택적으로 치환된다.

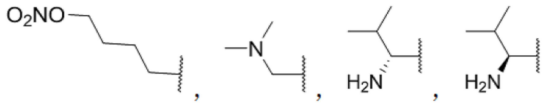
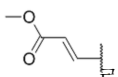
[0037] 어떤 실시형태에서, L_1은 부재, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, ,  또는 로부터 선택된다.

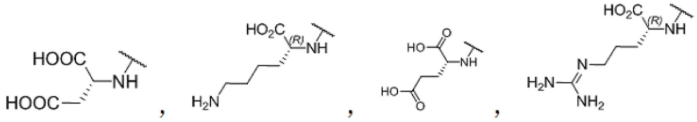
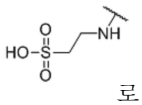
[0038] 어떤 실시형태에서, R_g, R_h는 각각 H, C_{1-6}알킬기, 아미노기 또는 -COOH로부터 독립적으로 선택된다.

[0039] 어떤 실시형태에서, L_2는 수소, OH, C_{1-6}알킬기, C_{2-6}알케닐기, $-C_{0-6}$알킬렌-NH(C_{1-6}알킬) 또는 $-C_{0-6}$알킬렌-N(C_{1-6}알킬)$_2$로부터 선택되고; 상기 C_{1-6}알킬기, C_{2-6}알케닐기, $-C_{0-6}$알킬렌-NH(C_{1-6}알킬) 및 $-C_{0-6}$알킬렌-N(C_{1-6}알킬)$_2$는 하나 이상의 수소, 할로겐, CN, OH, NH_2, $-ONO_2$, -COOH, $-S(=O)_2OH$, $-N=C(NH_2)_2$, C_{1-6}알킬기 또는 $-COO(C_{1-6}$알킬)로 선택적으로 치환된다.

[0040] 어떤 실시형태에서, L_2는 OH, CH_3,   또는  로부터 선택된다.

[0041] 어떤 실시형태에서, L_2는 OH로부터 선택된다.

[0042] 어떤 실시형태에서, L_2는 CH_3,  또는  로부터 선택된다.

[0043] 어떤 실시형태에서, L_2는  또는  로부터 선택된다.

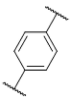
[0044] 어떤 실시형태에서, R_f는 H, C_{1-3}알킬기로부터 선택된다.

[0045] 어떤 실시형태에서, 고리 A는 부재이거나 C_{6-14}아릴기로부터 선택되고; 상기 C_{6-14}아릴기는 하나 이상의 R_f로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0046] 어떤 실시형태에서, R_f는 H, C_{1-3}알킬기로부터 선택된다.

[0047] 어떤 실시형태에서, 고리 A는 부재이거나 C_{6-10}아릴기로부터 선택된다.

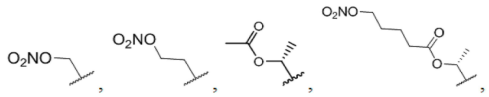
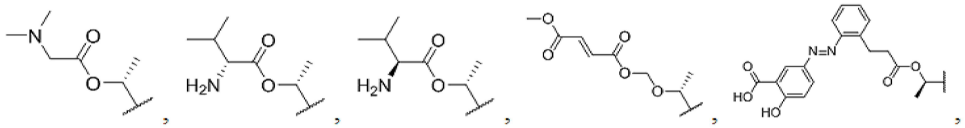
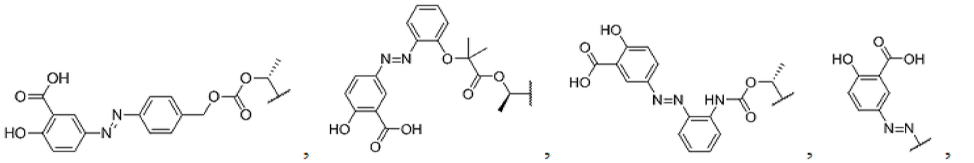
[0048] 어떤 실시형태에서, 고리 A는 부재이거나 벤젠고리로부터 선택된다.

[0049] 어떤 실시형태에서, 고리 A는 부재이거나  또는  로부터 선택된다.

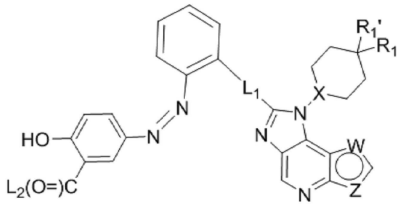
[0050] 어떤 실시형태에서, R_3은 H, 하이드록시기, 할로겐, 아미노기, C_{1-3}알킬기, C_{1-3}할로알킬기, C_{1-3}할로알콕시기 또는 C_{1-3}알콕시기로부터 선택된다.

[0051] 어떤 실시형태에서, R_3은 H 또는 OH로부터 선택된다.

[0052] 어떤 실시형태에서, n은 1 또는 2로부터 선택된다.

[0053] 어떤 실시형태에서, R_2는 , , ,

[0058] 어떤 실시형태에서, 상기 식 I의 화합물은 하기로 표시되는 식 III의 화합물로부터 선택되고,

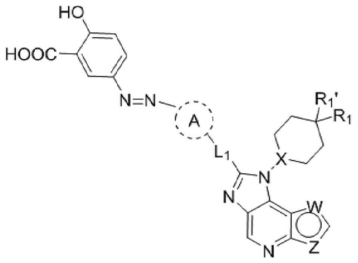


[0059]

[0060] 식 III

[0061] 식 III의 화합물 중의 X, W, Z, R_1, R_1', L_1 및 L_2의 정의는 상기 식 I에서 정의된 바와 같다.

[0062] 어떤 실시형태에서, 상기 식 I의 화합물은 하기로 표시되는 식 IV의 화합물로부터 선택되고,

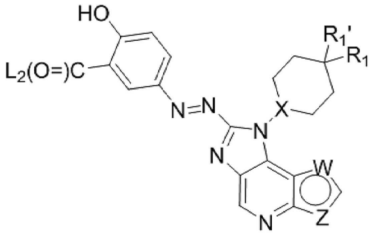


[0063]

[0064] 식 IV

[0065] 식 IV의 화합물 중의 X, W, Z, R_1, R_1', L_1 및 고리 A의 정의는 상기 식 I에서 정의된 바와 같다.

[0066] 어떤 실시형태에서, 상기 식 I의 화합물은 하기로 표시되는 식 V의 화합물로부터 선택되고,

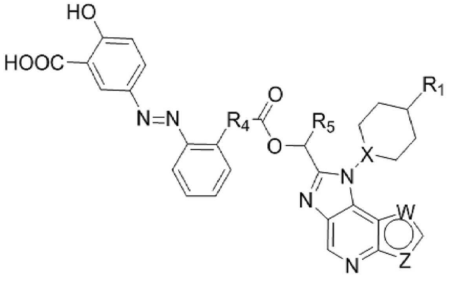


[0067]

[0068] 식 V

[0069] 식 V의 화합물 중의 X, W, Z, R_1, R_1' 및 L_2의 정의는 상기 식 I에서 정의된 바와 같다.

[0070] 어떤 실시형태에서, 상기 식 I의 화합물은 하기로 표시되는 식 VI의 화합물로부터 선택되고,



[0071]

[0072] 식 VI

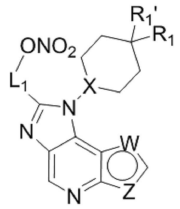
[0073] R_4는 C_{1-3}알킬렌기 또는 C_{1-3}알킬렌옥시기이고;

[0074] R_5는 수소 또는 C_{1-3}알킬기이며;

[0075] 여기서, R_4, R_5는 하나 이상의 R_e로 선택적으로 치환되고, R_e는 상기 식 I에서 정의된 바와 같으며;

[0076] 식 VI의 화합물 중의 X, W, Z 및 R_1의 정의는 상기 식 I에서 정의된 바와 같다.

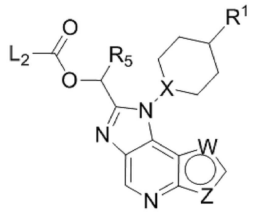
[0077] 어떤 실시형태에서, 상기 식 I의 화합물은 하기로 표시되는 식 VII화합물로부터 선택되고,

[0078] 

[0079] 식 VII

[0080] 식 VII화합물 중의 X, W, Z, R_1, R_1' 및 L_1의 정의는 상기 식 I에서 정의된 바와 같다.

[0081] 어떤 실시형태에서, 상기 식 I의 화합물은 하기로 표시되는 식 VIII의 화합물로부터 선택되고,

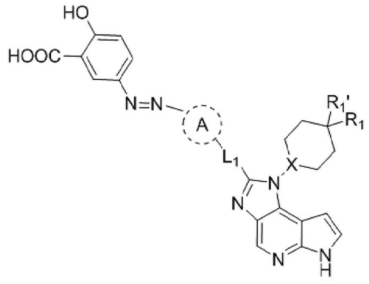
[0082] 

[0083] 식 VIII

[0084] R_5는 수소 또는 C_{1-3}알킬기이고; 상기 C_{1-3}알킬기는 1 내지 6개의 R_e로 선택적으로 치환되며, R_e는 상기 식 I에서 정의된 바와 같고;

[0085] 식 VIII화합물 중의 X, W, Z, R_1 및 L_2의 정의는 상기 식 I에서 정의된 바와 같다.

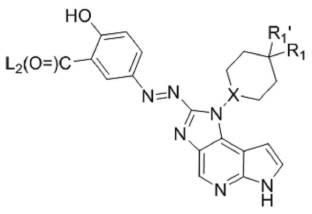
[0086] 어떤 실시형태에서, 상기 식 I의 화합물은 하기로 표시되는 식 IX의 화합물로부터 선택되고,

[0087] 

[0088] 식 IX

[0089] 식 IX화합물 중의 X, R_1, R_1', L_1 및 고리 A의 정의는 상기 식 I에서 정의된 바와 같다.

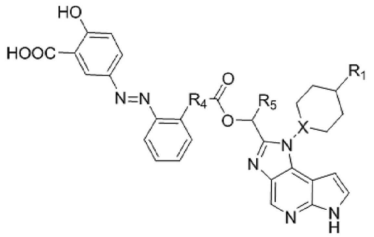
[0090] 어떤 실시형태에서, 상기 식 I의 화합물은 하기로 표시되는 식 X의 화합물로부터 선택되고,

[0091] 

[0092] 식 X

[0093] 식 X의 화합물 중의 X, R_1, R_1' 및 L_2의 정의는 상기 식 I에서 정의된 바와 같다.

[0094] 어떤 실시형태에서, 상기 식 I의 화합물은 하기로 표시되는 식 XI의 화합물로부터 선택되고,



[0095]

[0096] 식 XI

[0097] R_4는 C_{1-3}알킬렌기 또는 C_{1-3}알킬렌옥시기이고;

[0098] R_5는 수소 또는 C_{1-3}알킬기이며;

[0099] 여기서, R_4, R_5는 하나 이상의 R_e로 선택적으로 치환되고, R_e는 상기 식 I에서 정의된 바와 같으며;

[0100] 식 XI의 화합물 중의 X와 R_1의 정의는 상기 식 I에서 정의된 바와 같다.

[0101] 일부 실시형태에서, 상기 식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, 상기 식 I의 화합물은,

[0102] (*R,E*)-5-((2-(3-(1-(1-(4-(시아노메틸)피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)에톡시)-3-옥소프로필)페닐)디아제닐)-2-하이드록시벤조산;

[0103] (*R,E*)-5-((4-((((1-(1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)에톡시)카르보닐)옥시)메틸)페닐)디아제닐)-2-하이드록시벤조산;

[0104] (*R,E*)-5-((2-((1-(1-(1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)에톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)페닐)디아제닐)-2-하이드록시벤조산;

[0105] (*R,E*)-5-((2-((1-(1-(4-(시아노메틸)피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)에톡시)카르보닐)아미노)페닐)디아제닐)-2-하이드록시벤조산;

[0106] (*R*)-1-(1-(4-(시아노메틸)피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일) 아세트산 에틸 에스테르;

[0107] (*R*)-1-(1-(4-(시아노메틸)피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)에틸 5-(니트로옥시)발레레이트;

[0108] (*R*)-1-(1-(4-(시아노메틸)피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)에틸 디메틸글리시네이트;

[0109] (*R*)-1-(1-(4-(시아노메틸)피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)에틸 *D*-발리네이트;

[0110] (*R*)-1-(1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)에틸 *L*-발리네이트;

[0111] (*R*)-(1-(1-(4-(시아노메틸)피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)에톡시)메틸 푸마르산 모노메틸 에스테르;

[0112] (1-(4-메틸-4-((메틸티오)메틸)피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일) 질산 메틸 에스테르;

[0113] 2-(1-(4-메틸-4-((메틸티오)메틸)피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일) 질산

에틸 에스테르;

[0114] 5-((*E*)-(1-((1*r*,4r)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조산;

[0115] (*E*)-5-((1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조산;

[0116] (5-((*E*)-(1-((1*r*,4R)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조일)-*D*-아스파르트산;

[0117] (5-((*E*)-(1-((1*r*,4R)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조일)-*D*-라이신;

[0118] (5-((*E*)-(1-((1*r*,4R)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조일)-*D*-글루타민산;

[0119] (*R*)-2-(5-((*E*)-(1-((1*r*,4R)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤즈아미도)-5-((디아미노메틸렌)아미노)펜탄산;

[0120] 2-(5-((*E*)-(1-((1*r*,4r)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤즈아미도)에탄-1-설폰산;

[0121] (*E*)-2-하이드록시-5-((1-(피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-b]피리딘-2-일)디아제닐)벤조산;

[0122] (*E*)-5-((1-(4-(((시아노메틸)설폰아미도)메틸)피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-b]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조산;

[0123] 5-((*E*)-(1-((1*r*,4r)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1*H*-이미다조[4,5-*d*]티에노[3,2-*b*]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조산;

[0124] 5-((*E*)-(1-((1r,4r)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1H-푸로[3,2-b]이미다조[4,5-*d*]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조산;

[0125] 1-(피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-아민;

[0126] *N*-((1-(2-아미노이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-1(6*H*)-일)-피페리딘-4-일)메틸)-1-시아노메탄설폰아미드;

[0127] 2-((1*R*,4R)-4-(2-아미노이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-1(6*H*)-에틸)사이클로헥실)아세토니트릴;

[0128] 2-(1-(2-아미노-1*H*-이미다조[4,5-*d*]티에노[3,2-*b*]피리딘-1-일)피페리딘-4-일)아세토니트릴; 또는

[0129] 2-((1*R*,4R)-4-(2-아미노-1*H*-푸로[3,2-*b*]이미다조[4,5-*d*]피리딘-1-일)사이클로헥실)아세토니트릴로부터 선택된다.

[0130] 본 발명은 약물 조성물을 더 제공하는 바, 약물 조성물은 치료적 유효량의 적어도 1종의 상기 식 I로 표시되는 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염과, 1종 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함한다.

[0131] 나아가, 본 발명은 추가 치료제를 더 포함하는 약물 조성물을 더 제공하는 바, 상기 추가 치료제는 항염증제, 면역조절제 또는 면역억제제, 신경영양인자, 신혈관 질환을 치료하기 위한 활성제, 당뇨병을 치료하기 위한 활성제, 설사를 치료하기 위한 활성제 및/또는 자가면역 질환을 치료하기 위한 활성제인 것이 바람직하다.

[0132] 본 발명은 또한 상기 식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 상기 약물 조성물이 JAK 억제제 약물 제조에서의 응용에 관한 것이다. 구체적으로 말하면, 상기 응용에서, JAK 억제제 전구체 약물을 포함하고, 상기 전구체 약물은 장내 효소에 의해 JAK 억제제, 바람직하게는 JAK1 및/또는 JAK2억제제를 방출한다.

[0133] 본 발명은 또한 상기 식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 상기 약물 조성물의 염증성 질환 및/또는 종양 질환의 치료 관련 약물의 제조에서의 응용에 관한 것이다.

[0134] 본 발명은 또한 염증성 질환 및/또는 종양성 질환의 치료 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 환자에게 치료적 유효 용량의 상기 식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 상기 약물 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0135] 어떤 실시형태에서, 상기 염증성 질환 및/또는 종양성 질환은 JAK에 의해 유도되는 질환이다.

[0136] 어떤 실시형태에서, 상기 염증성 질환은 류마티스 관절염, 피부염, 건선, 염증성 장 질환; 상기 종양성 질환은 골수섬유증, 진성 적혈구 증가증과 본태성 혈소판 증가증, 골수성 백혈병(AML), 급성 림프구성 백혈병(ALL), 유관암 및 비소세포 폐암 (NSCLC)로부터 선택된다. 여기서, 염증성 장 질환은 만성 염증성 장 질환이고, 더 바람직하게는 궤양성 결장염 및 크론병이다.

[0137] **정의와 설명**

[0138] 상기 구조 일반식에서 사용되는 일반 화학 용어는 통상적인 의미를 갖는다.

[0139] 예를 들면, 본 발명에서 사용되는 용어 "할로겐화" 및 “할로겐”은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 지칭한다. 바람직한 할로겐기는 플루오로, 클로로 및 브로모를 포함한다.

[0140] 본 발명에서, 용어 “탄화수소 사슬” 또는 “탄화수소기”는 알킬기, 알케닐기 및 알키닐기과 같은 포화 또는 불포화, 직쇄 또는 분지쇄 탄소 사슬을 지칭한다. 바람직한 탄화수소 사슬은 1 내지 14개의 탄소 원자로 구성되고, 더 바람직하게는 1 내지 7개의 탄소 원조로 구성되며, 가장 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원조로 구성되고, 예를 들면 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, 부틸기, 알릴기 등과 같다. 여기서, 2가 “탄화수소 사슬” 또는 “탄화수소기”는 알킬렌기를 포함하고, 비제한적인 예로는 메틸렌($-CH_2-$), 1,1-에틸렌($-CH(CH_3)-$), 1,2-에틸렌($-CH_2CH_2-$), 1,1-프로필렌($-CH(CH_2CH_3)-$), 1,2-프로필렌($-CH_2CH(CH_3)-$), 1,3-프로필렌($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,4-부틸렌($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$), 1,7-헵틸리덴($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$) 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0141] 본 발명에서, 용어 “알킬기”는 직쇄 또는 분지쇄 1가 포화 탄화수소기, 바람직하게는 “C_{1-8}알킬기”, 더 바람직하게는 “C_{1-6}알킬기”를 포함하는 것을 의미한다. 본 명세서에서 사용되는 알킬기 그룹은 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다. 알킬기 그룹의 비제한적인 예로는 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, 이소부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, n-펜틸기, 3-(2-메틸)부틸기, 2-펜틸기, 2-메틸부틸기, 네오펜틸, n-헥실기, 2-헥실기, 2-메틸펜틸기 등을 포함한다. 유사하게, "C_{1-6}알킬기" 중의 "C_{1-6}"은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자가 포함된 직쇄, 분지쇄 또는 고리 형태로 배열된 그룹을 의미한다.

[0142] 용어 “알케닐기"과 "알키닐기"는 직쇄 또는 분지쇄 알케닐기와 알키닐기, 바람직하게는 “C_{2-8}알케닐기” 또는 “C_{2-8}알키닐기”, 더 바람직하게는 “C_{2-6}알케닐기” 또는 “C_{2-6}알키닐기”를 포함하는 것을 의미한다. 마찬가지로, “C_{2-6}알케닐기”와 “C_{2-6}알키닐기”는 2, 3, 4, 5, 6개의 탄소 원자가 함유되고, 직쇄 또는 분지쇄 형태로 배열된 알케닐기 또는 알키닐기를 지칭한다.

[0143] 용어 “알콕시기”는 상기 직쇄 또는 분지쇄 알킬기의 산소 에테르 형태를 지칭한다.

[0144] 용어 “할로알킬기”는 상기 “알킬기”가 하나 이상의 할로겐으로 치환된 것을 지칭한다.

[0145] 본 발명에서, “일”, “하나”, “해당”, “적어도 하나” 및 “하나 이상”은 호환 가능하게 사용된다. 따라서, 예를 들면, “일종” 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 조성물은, 해당 조성물에 “1종 이상”의 약학적으로 허용 가능한 부형제가 포함되어 있음을 나타내는 것으로 해석될 수 있다.

[0146] 본 발명에서, 일반식 구조의 고리에서 나타나는 은 해당 고리가 방향성을 갖고 있음을 의미한다.

[0147] 본 발명에서, 달리 명시되지 않은 한, 용어 “아릴기”는 미치환 또는 치환된 탄소 원자를 포함하는 단일환, 융합환 또는 축합환식 방향족 그룹(Aromatic group)을 지칭하고, 상기 아릴기는 바람직하게는 C_{6-14}아릴기이고, 상기 C_{6-14}아릴기는 더 바람직하게는 C_{6-10}아릴기이며, 상기 C_{6-10}아릴기는 더 바람직하게는 페닐이다.

[0148] 용어 “헤테로아릴기"는 적어도 하나의 헤테로원자 고리 구성원(예를 들면, 1 내지 4개의 헤테로원자, 또는 바람직하게는 1 내지 3개의 헤테로원자임)을 가지는 단일환 또는 다환(예를 들면, 축합이환임) 방향족 헤테로고리를 지칭하고, 상기 헤테로원자는 N, O 및/또는 S로부터 선택된다. 또한, 이 중의 질소 또는 황 헤테로원자는 임

의로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 임의적으로 4차 암모늄화(quaternization)될 수도 있다. 헤테로아릴기는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에 연결되어 안정한 구조를 형성할 수 있다. 상기 헤테로아릴기는 바람직하게는 5 내지 10원 헤테로아릴기이고, 상기 5 내지 10원 헤테로아릴기는 더 바람직하게는 5 내지 6원 헤테로아릴기이다. 헤테로아릴기의 예로는, 티오펜기, 푸라닐기, 이미다졸릴기, 이속사졸릴기, 옥사졸릴기, 피라졸릴기, 피롤릴기, 티아졸릴기, 티아디아졸릴기, 트리아졸릴기, 피리딜기, 피리다지닐기, 인돌릴기, 아자인돌릴기, 인다졸릴기, 벤즈이미다졸릴기, 벤조푸라닐기, 벤조티오펜기, 벤즈이속사졸릴기, 벤족사졸릴기, 벤조피라졸릴기, 벤조티아졸릴기, 벤조티아디아졸릴기, 벤조트리아졸릴아데닐기, 퀴놀릴기 또는 이소퀴놀릴기를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0149] 용어 “카르보사이클릴기"는 포화 또는 불포화인 방향성을 구비하지 않는 고리형 그룹을 지칭한다. 이의 포화도 특정 수준에 따라 "사이클로알킬기", "사이클로알케닐기" 또는 "사이클로알키닐기"라는 용어를 각각 사용한다. 단일환식 카르보사이클릴기 그룹은 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥산 또는 사이클로헥센 등에 유사한 그룹을 포함하지만 이에 제한되지 않고; 다환식 카르보사이클릴기는 스피로환, 축합환, 가교환식 카르보사이클릴기를 포함한다. 상기 카르보사이클릴기는 C_{3-14}카르보사이클릴기인 것이 바람직하고, 상기 C_{3-14}카르보사이클릴기는 C_{3-8}카르보사이클릴기인 것이 더 바람직하며, 상기 C_{3-8}카르보사이클릴기는 C_{3-6}카르보사이클릴기인 것이 보다 더 바람직하게는, 상기 C_{3-8}카르보사이클릴기는 C_{5-6}카르보사이클릴기인 것이 보다 더 바람직하다.

[0150] 용어 “사이클로알킬기”는 고리 중에 탄소 원자만이 함유되는 포화 단일환 및 다환식 고리계를 지칭하고, 이는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다. 다환식 “사이클로알킬기” 그룹은 가교환, 축합환 및 스피로환식 고리계를 포함한다. 사이클로알킬기의 비제한적인 예로는, 예를 들어 사이클로프로필기, 사이클로부틸기, 사이클로펜틸기, 사이클로헥실기, 사이클로헥세닐기, 스피로[3.4]옥틸기, 비사이클로[2.2.1]헵탄 등을 포함한다. 상기 사이클로알킬기는 C_{3-14}사이클로알킬기인 것이 바람직하고, 상기 C_{3-14}사이클로알킬기는 C_{3-8}사이클로알킬기인 것이 더 바람직하며, 상기 C_{3-8}사이클로알킬기는 C_{3-6}사이클로알킬기인 것이 보다 더 바람직하고, 상기 C_{3-8}사이클로알킬기는 C_{5-6}사이클로알킬기인 것이 보다 더 바람직하다.

[0151] 본 발명에서, 달리 명시되지 않은 한, 용어 “헤테로사이클릴기”는 탄소 원자와, N, O 또는 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자로 구성된 미치환 또는 치환된 단일환 및 다환식 고리계를 지칭하고, 포화 또는 불포화 고리계와 불포화 부분 및/또는 방향족 부분를 가지는 다환 고리계를 포함한다. 이 중의 질소 또는 황 헤테로원자는 선택적으로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 선택적으로 4차 암모늄화될 수 있다. 상기 헤테로사이클릴기는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에 연결되어 안정한 구조를 형성할 수 있다. 이해할 수 있듯이, 다환식 헤테로사이클로알킬 그룹은 축합환, 가교환 및 스피로환식 고리계를 포함한다. 상기 헤테로사이클릴기는 3 내지 14원 헤테로사이클릴기인 것이 바람직하고, 상기 3 내지 14원 헤테로사이클릴기는 3 내지 8원 헤테로사이클릴기 또는 5 내지 10원 헤테로사이클릴기인 것이 더 바람직하며, 상기 3 내지 8원 헤테로사이클릴기는 3 내지 6원 헤테로사이클릴기인 것이 보다 더 바람직하고, 상기 3 내지 6원 헤테로사이클릴기는 5 내지 6원 헤테로사이클릴기인 것이 보다 더 바람직하다. 본 명세서에서 사용되는 헤테로사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다. 이러한 헤테로사이클릴기의 예로는 아제티디닐기, 피롤리디닐기, 피페리디닐기, 피페라지닐기, 옥소피페라지닐기, 옥소피페리디닐기, 테트라히드로푸라닐기, 디옥솔란기, 테트라히드로이미다졸릴기, 테트라히드로티아졸릴기, 테트라히드로옥사졸릴기, 테트라히드로피라닐기, 모르폴리닐기, 티오모르폴리닐기, 티오모르폴리닐 술폭사이드, 티오모르폴리닐 술폰 및 테트라히드로옥사디아졸릴기를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0152] 그러나, 헤테로사이클릴기와 카르보사이클릴기는 어떤 상황에서도 서로 교차되거나 서로 포함되지 않는다. 따라서, 상술 정의에 의하면, 만약 적어도 하나의 전부가 탄소인 사이클릴기와 하나의 헤테로사이클릴기가 축합하여 하나의 이환, 다환 또는 스피로환을 형성한 경우에는, 여전히 헤테로사이클릴기로 정의한다.

[0153] 또한, 만약 하나의 헤테로아릴기와 하나의 헤테로사이클릴기가 축합하여 하나의 이환, 다환 또는 스피로환을 형성한 경우에는, 헤테로아릴기가 아니라 헤테로사이클릴기로 정의한다.

[0154] 용어 “치환된"이란, 그룹 중의 하나 이상의 수소 원자가 각각 동일하거나 상이한 치환기로 치환된 것을 지칭한다. 대표적인 치환기로는, 할로겐(F, Cl, Br 또는 I), C_{1-8}알킬기, C_{3-12}사이클로알킬기, $-OR^1$, $-SR^1$, =O, =S,

$-C(O)R^1$, $-C(S)R^1$, $=NR^1$, $-C(O)OR^1$, $-C(S)OR^1$, $-NR^1R^2$, $-C(O)NR^1R^2$, CN, 니트로기, $-S(O)_2R^1$, $-O-S(O_2)OR^1$, $-O-S(O)_2R^1$, $-OP(O)(OR^1)(OR^2)$를 포함하지만 이에 제한되지 않으며; 이 중의, R^1과 R^2는 -H, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}할로알킬기로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시예에서, 치환기는 -F, -Cl, -Br, -I, -OH, 트리플루오로메톡시기, 에톡시기, 프로폭시기, 이소프로폭시기, n-부톡시기, 이소부톡시기, tert-부톡시, $-SCH_3$, $-SC_2H_5$, 포름알데히드기, $-C(OCH_3)$, CN, 니트로기, $-CF_3$, $-OCF_3$, 아미노기, 디메틸아미노기, 메틸티오기, 설포닐기 및 아세틸기를 포함하는 그룹로부터 독립적으로 선택된다.

[0155] 용어 “약학적으로 허용 가능한 염"은 약학적으로 허용 가능한 무독성 염기 또는 산으로 제조된 염을 지칭한다. 본 발명에서 제공되는 화합물이 산인 경우, 무기염기와 유기염기를 포함한 약학적으로 허용 가능한 무독성 염기로부터 상응하는 염을 용이하게 제조될 수 있다.

[0156] 식 I로 표시되는 화합물은 약물 용도로 사용되기 때문에, 일정한 순도, 예를 들면, 적어도 60%의 순도로 사용하는 것이 보다 바람직하며, 순도가 적어도 75%인 것이 비교적 적절하며, 순도가 적어도 98%(%는 중량비)인 것이 특히 적절하다.

[0157] 한 분자 중 임의의 치환기 또는 특정 위치의 변수의 정의는 분자 중 다른 위치의 것과 서로 독립되는 것은 분명하다. 본 발명이 속하는 분야의 통상의 지식을 가진 자라면, 기존 기술적 수단과 본 발명에 기재된 방법을 통해 본 발명의 화합물의 치환기 또는 치환 형태를 선택하여 화학적으로 안정하고 합성이 용이한 화합물을 얻을 수 있음을 쉽게 이해할 수 있을 것이다.

[0158] 본 발명에 기재된 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 이에 의해 부분입체 이성질체와 광학이성질체가 생성될 수 있다. 본 발명은 모든 가능한 부분입체 이성질체와 이들의 라세미 혼합물, 이들의 실질적으로 순수한 분할된 거울상이성질체, 모든 가능한 기하학적 이성질체 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0159] 상기 식 I의 화합물은 해당 화합물의 특정 위치의 입체 구조를 명확히 정의하지 않는다. 본 발명은 식 I로 표시되는 화합물의 모든 입체 이성질체와 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 나아가, 입체 이성질체의 혼합물 및 분리된 특정 입체 이성질체도 본 발명에 포함된다. 이러한 화합물을 제조하는 합성 과정에서, 또는 본 발명이 속하는 분야의 통상의 지식을 가진 자에게 공지된 라세미화 또는 에피머화(epimerization) 공정에서, 제조된 제품은 입체 이성질체의 혼합물일 수 있다.

[0160] 식 I로 표시되는 화합물에 호변 이성질체가 존재하는 경우, 달리 명시하지 않는 한, 본 발명은 임의의 가능한 호변 이성질체와 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0161] 식 I로 표시되는 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 용매화물 또는 다결정형이 존재하는 경우, 본 발명은 임의의 가능한 용매화물과 다결정형을 포함한다. 용매화물을 형성하는 용매의 종류에 대해서는, 해당 용매가 약학적으로 허용 가능한 것이라면 특별히 제한되지 않는다. 본 발명에서, 용어 "조성물"은 지정 양의 각 지정 성분을 포함하는 제품, 소정 양의 각 소정 성분을 직접 또는 간접적으로 조합하여 생산한 임의의 제품을 포함한다. 따라서, 본 발명의 화합물을 활성 성분으로 함유하는 약물 조성물 및 본 발명의 화합물을 제조하는 방법도 본 발명의 일부이다. 또한, 화합물의 일부 결정 형태는 다결정형으로 존재할 수 있고, 이러한 다결정형도 본 발명에 포함된다. 또한, 일부 화합물은 물(즉, 수화물) 또는 일반적인 유기용매와 함께 용매화물을 형성할 수 있고, 이러한 용매화물도 본 발명의 범위 내에 있다.

[0162] 본 발명에서 제공되는 약물 조성물은 활성 성분으로서의 식 I로 표시되는 화합물(또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염), 약학적으로 허용 가능한 부형제 및 기타 선택적인 치료 성분 또는 보조료를 포함한다. 비록 임의의 주어진 상황에서, 가장 적절한 활성 성분의 투여 방식은 투여 받는 특정 주체, 주체의 성질과 병세의 중증도에 의존되지만, 본 발명의 약물 조성물은 경구 투여, 직장 투여, 국소 투여 및 장관을 거치지 않는 투여(피하 투여, 근육 주사, 정맥 투여를 포함함)에 적용되는 약물 조성물이다. 본 발명의 약물 조성물은 본 발명이 속하는 분야에서 공지된 단위 제형으로 존재하고 약학 분야에서 공지된 임의의 제조 방법에 의해 용의하게 제조될 수 있다.

[0163] 본 발명의 약물 조성물은 임의의 제약학적 방법으로 제조될 수 있다. 일반 상황에서, 이러한 방법은 활성 성분과 하나 이상의 필요 성분으로 구성되는 담체와의 결합 단계를 포함한다. 일반 상황에서, 상기 약물 조성물은 활성 성분과 액체 담체 또는 세밀하게 분할된 고체 담체 또는 양자의 혼합물을 통일적이고 밀접하게 혼합하는

것에 의해 제조된다. 또한, 상기 제품은 원하는 겉모양으로 용이하게 제조될 수 있다.

[0164] 따라서, 본 발명의 약물 조성물은 학적으로 허용 가능한 담체와 식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과, 기타 1종 이상의 치료 활성을 가진 화합물과의 병용 투여도 본 발명의 약물 조성물에 포함된다.

[0165] 본 발명에서 사용되는 약물 담체는 예를 들면, 고체 담체, 액체 담체 또는 기체 담체일 수 있다.

도면의 간단한 설명

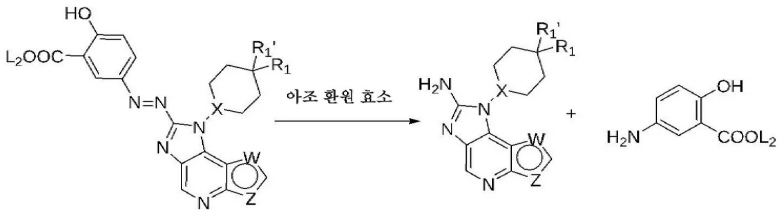
[0166] 도 1은 화합물 A3, A13을 각각 투여한 후, 레트 체내 활성 성분 A13의 혈장과 결장 조직에서의 AUC 대조도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0167] **전구체 약물의 분해**

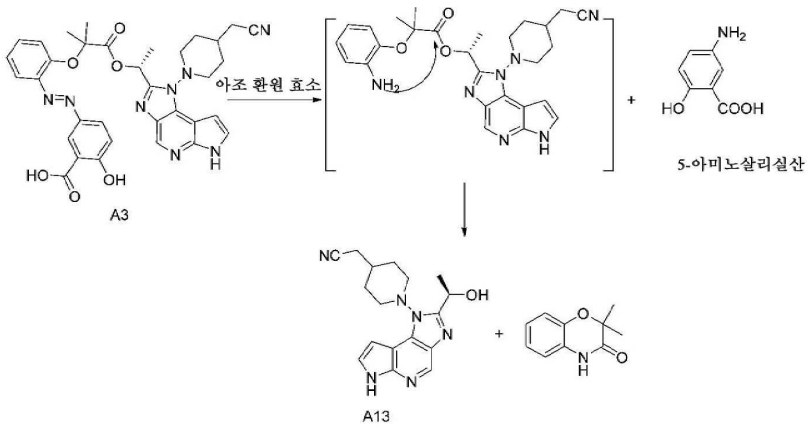
[0168] 위장관에서 아조 환원 효소와 접촉할 때, 본 발명의 화합물 중의 아조 결합은 아조 환원 효소에 의해 분해되어, JAK 억제제를 방출하는 바, 분해의 예시는 아래와 같다.

[0169] 예시 1



[0170]

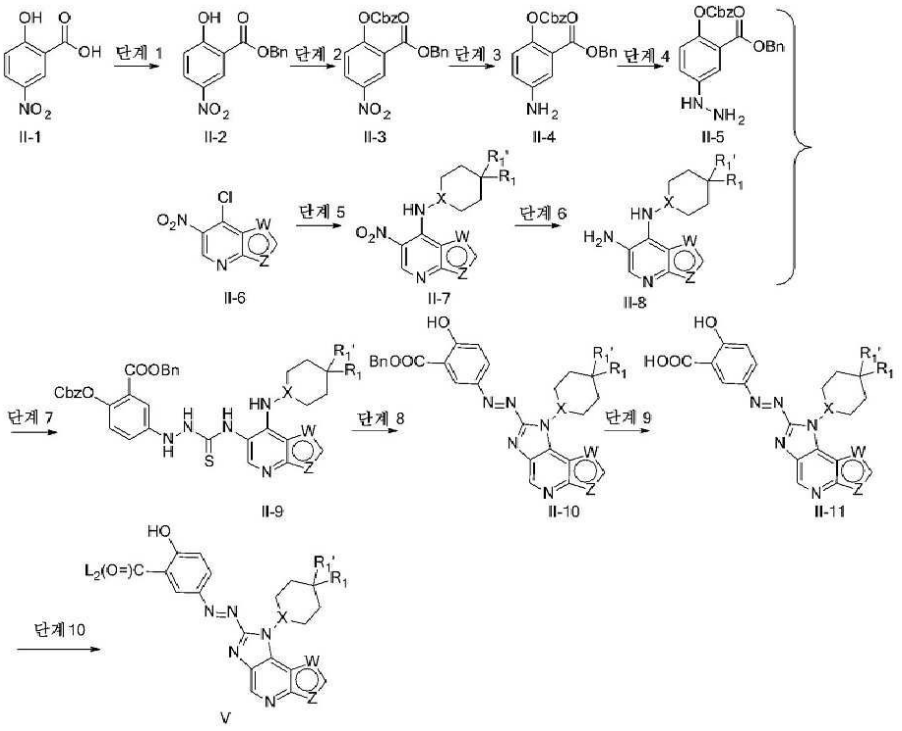
[0171] 예시 2



[0172]

[0173] 화합물 A3의 분해 방식과 유사하게, 화합물 A1, A2(실시예를 참조함)는 장내 효소(예를 들면, 아조 환원 효소임)를 이용하여 화합물 A13을 방출할 수 있다.

[0174] 본 발명의 화합물은 문헌에서 이미 기지된 많은 제조 경로에 따라 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물을 제조하는 합성 방법의 예에 대해서는, 하기 방안에 의해 제공되고, 하기 방안은 예시적인 범용 합성 방안이다.



[0175]

[0176] 구체적으로는 하기 공정 단계에 의해 제조된다.

[0177] 단계 S1에서, II-1을 원료로 하여, II-1 상의 카르복실기 그룹을 벤질기로 보호하여 화합물II-2를 생성하고;

[0178] 단계 S2에서, 화합물II-2의 페놀성 수산기를 Cbz로 보호하여 화합물II-3을 생성하며;

[0179] 단계 S3에서, 화합물II-3 중의 니트로기를 아민기로 환원시켜 화합물II-4를 얻고;

[0180] 단계 S4에서, 화합물II-4 중의 아민기를 니트로소화시킨 후 환원시켜 화합물II-5를 얻으며;

[0181] 단계 S5에서, 화합물II-6을 별도의 원료로 하여, 부가 반응(예를 들어, 히드라진과 반응)을 통해 화합물II-7을 얻고;

[0182] 단계 S6에서, 화합물II-7 중의 니토로기를 아민기로 환원시켜 화합물II-8을 얻으며;

[0183] 단계 S7에서,화합물II-5와 화합물II-8이 티오카르보닐기 결합을 통해 화합물II-9를 형성하고;

[0184] 단계 S8에서, 화합물II-9를 폐환시키는 동시에, 페놀성 수산기의 보호기를 제거하여 화합물II-10을 얻으며;

[0185] 단계 S9에서, 화합물II-10의 카르복실기 보호기를 제거하여 화합물II-11을 얻는 바, 이는 최종 생성물로 사용될 수도 있고, 중간체로서 계속 반응시킬 수도 있으며;

[0186] 단계 S10에서, 화합물II-11은 아민기 또는 하이드록실기 화합물과 축합되어 화합물V을 얻을 수 있다.

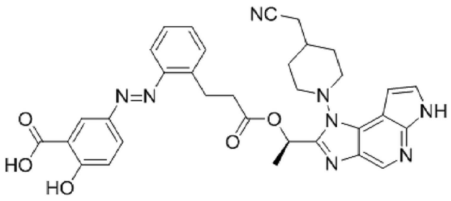
[0187] 상기 반응의 구체 과정은 하기와 같다. 즉, 식 II-1의 화합물은 직접 구매하거나 기지된 일반적인 합성 방법을 통해 획득될 수 있다. 식 II-1의 카르복실산과 페놀성 수산기를 보호기로 보호시킨 후 II-3이 얻어지고, 철 분말, 아연 분말, 촉매 수소화, 염화제1주석 등의 환원제를 통해 생성물II-3의 니트로기를 환원시켜, 중간 생성물 II-3을 II-4로 전환시킬 수 있으며, HNO_2($NaNO_2$에 산을 첨가하여 획득됨)을 통해, II-4는 니트로소화될 수 있고, 이어서, 염화주석의 작용에 의해 II-5로 환원될 수 있다. 화합물II-6은 직접 구매되거나 기지된 일반적인 합성 방법을 통해 획득될 수 있다. II-6에 히드라진을 부가 반응시킴에 따라 화합물II-7을 얻을 수 있고, 니토로기가 철 분말, 아연 분말, 촉매 수소화, 염화제1주석 등의 수단에 의해 환원됨에 따라 II-8이 얻어질 수 있다. 화합물II-5와 II-8은 티오카르보닐디이미다졸 또는 티오포스겐의 작용에 의해 티오카르보닐기에 연결되어 화합물II-9로 얻어지고, 화합물II-9는 축합제의 작용에 의해(예를 들면 EDCI, DCC등) 폐환하는 동시에 페놀성 수산기의 보호기를 제거하여 화합물II-10로 얻어지며, 그런 후, 화합물II-10은 카르복실기 보호기를 제거하여 화합물II-11로 얻어지고, 화합물II-11의 카르복실산 그룹은 아민기 또는 하이드록실기 화합물과 축합되어 식 V로 표시되는 화합물을 생성할 수 있다.

[0188] 본 발명은 상기 내용을 보다 뚜렷하고 명확하게 하기 위해 하기 실시예를 사용하여 본 발명의 기술적 해결방안을 더 상세하게 설명할 것이다. 하기 실시예는 본 발명이 속하는 분야의 통상의 지식을 가진 자가 본 발명을 이해할 수 있도록 본 발명의 구체적인 실시예를 예시하기 위한 것일 뿐이고, 본 발명의 보호 범위를 제한하기 위해 사용된 것은 아니다. 본 발명의 구체적인 실시예에 있어서, 특별히 설명되지 않은 기술적 수단 또는 방법 등은 본 발명이 속하는 분야의 통상적인 기술적 수단 또는 방법이다.

[0189] 달리 명시되지 않은 한, 본 발명의 모든 부분 및 백분율은 중량을 기준으로 계산된 것이고, 모든 온도는 섭씨도를 지칭한다.

[0190] 실시예에서 사용되는 원료, 시약은 모두 상품 구매를 통해 획득되거나 본 발명이 속하는 분야의 통상적인 방법을 통해 제조된다.

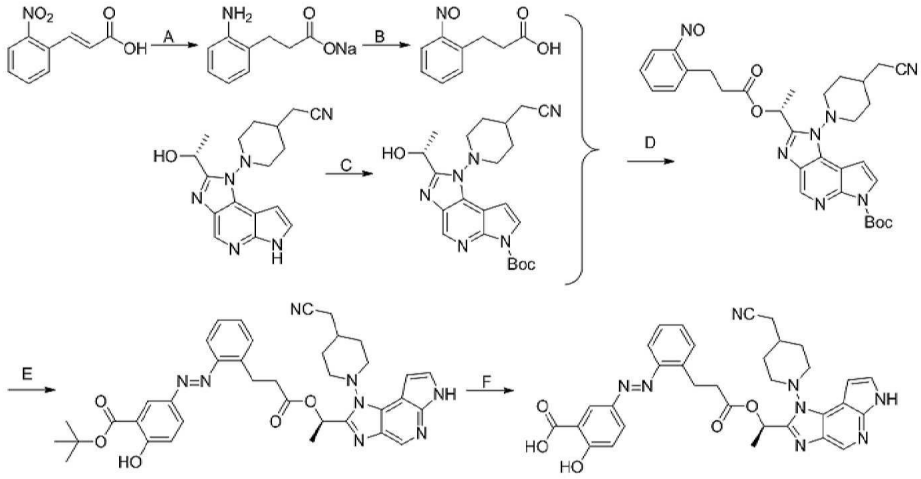
[0191] **실시예 1: 화합물 A1의 합성**



[0192]

[0193] (*R,E*)-5-((2-(3-(1-(1-(4-(시아노메틸)피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)에톡시)-3-옥소프로필)페닐)디아제닐)-2-하이드록시벤조산

[0194] 구체적인 실시형태는 하기에 표시된 바와 같다.



[0195]

[0196] 단계 A:

[0197] 2-니토로신남산(5.0 g)을 100 mL의 물과 103 mL의 2% NaOH에 용해시키고, 그런 후 10% Pd/C(500 mg)을 첨가한다. 수소 가스 분위기에서, 반응액을 실온에서 64시간 동안 교반한다. 반응이 종료된 후, 여과하고, 회전 건조시키며, 조제품 화합물 o-아미노페닐프로피온산나트륨(6.8 g)을 얻는다.

[0198] 단계 B:

[0199] 화합물 o-아미노페닐프로피온산나트륨(2.0 g)을 20 mL의 물과 60 mL디클로로메탄에 용해시키고, 0℃에서 모노과황산칼륨(9.862 g)을 천천히 첨가하며, 실온에서 2시간 동안 교반한다. 반응액을 디클로로메탄으로 추출하고(2 X20 mL), 유기상을 합병하며, 무수 황산나트륨으로 건조시켜 조제품 화합물 o-니트로소페닐프로피온산(1.8g)을 얻는다.

[0200] 단계 C:

[0201] 화합물 (*R*)-2-(1-(2-(1-(하이드록시에틸))이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-1(6*H*)-일)피페리딘-4-일)아세토니트릴(10.0 g), 4-디메틸아미노피리딘(377 mg) 및 트리에틸아민(9.352 g)을 100 mL 디클로로메탄에

용해시키고, 질소 가스 보호 하에, 0℃에서 디-tert-부틸 디카르보네이트(6.728 g)을 천천히 첨가한다. 반응이 종료된 후, 회전 건조시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 (*R*)-1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)-2-(1-하이드록시에틸)이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-1(6*H*)-카르복실산 tert-부틸 에스테르(11.6 g, 수율 88%)를 얻는다. LC-MS: m/z 425.0 $[M + H]^+$.

[0202] 단계 D:

[0203] 화합물 (*R*)-1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)-2-(1-하이드록시에틸)이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-1(6*H*)-카르복실산 tert-부틸 에스테르(1.13 g), 조제품 화합물 o-니트로소페닐프로피온산(1.8 g), 디사이클로헥실카보디이미드(1.104 g) 및 4-디메틸아미노피리딘(33 mg)을 50 mL의 디클로로메탄에 용해시키고, 질소 가스 보호 하에, 실온에서 16시간 동안 교반한다. 반응이 종료된 후, 여과하고, 회전 건조시키며, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 (*R*)-1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)-2-(1-((3-(2-니트로소페닐)프로피오닐)옥시)에틸)이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-6(1*H*)-카르복실산 tert-부틸 에스테르(568 mg, 수율 37%)를 얻는다. LC-MS: m/z 586.4 $[M + H]^+$.

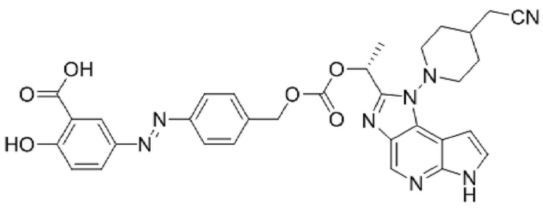
[0204] 단계 E:

[0205] 화합물 tert-부틸 5-아미노살리실레이트(568 mg)와 화합물 (*R*)-1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)-2-(1-((3-(2-니트로소페닐)프로피오닐)옥시)에틸)이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-6(1*H*)-카르복실산 tert-부틸 에스테르(305 mg)를 10 mL의 아세트산에 용해시킨다. 질소 가스 보호 하에, 실온 조건에서 16시간 동안 교반한다. 반응이 종료된 후, 회전 건조시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 (*R,E*)-5-((2-(3-(1-(1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)에톡시)-2-프로피오닐)페닐)디아제닐)-2-하이드록시벤조산 tert-부틸 에스테르(695 mg)를 얻는다. LC-MS: m/z 677.4 $[M + H]^+$.

[0206] 단계 F:

[0207] 화합물 (*R,E*)-5-((2-(3-(1-(1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)에톡시)-2-프로피오닐)페닐)디아제닐)-2-하이드록시벤조산 tert-부틸 에스테르(695 mg)을 20 mL의 디클로로메탄에 용해시키고, 3 mL의 트리플루오로아세트산을 첨가한다. 질소 가스 보호 하에, 실온 조건에서 3시간 동안 교반한다. 반응이 종료된 후, 회전 건조시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 (*R,E*)-5-((2-(3-(1-(1-(4-(시아노메틸)피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)에톡시)-3-옥소프로필)페닐)디아제닐)-2-하이드록시벤조산(379 mg, 수율 59%)을 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.56 (m, 1H), 7.52 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.45 (m, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.35- 7.31 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 3.6, 1.9 Hz, 1H), 6.30 - 6.25 (m, 1H), 3.56 - 3.47 (m, 3H), 3.44 - 3.32 (m, 2H), 3.14 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.01 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.76 - 2.71 (m, 2H), 2.55 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.97-1.81 (m, 2H), 1.60 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.55- 1.32 (m, 2H). LC-MS: m/z 621.4 $[M + H]^+$.

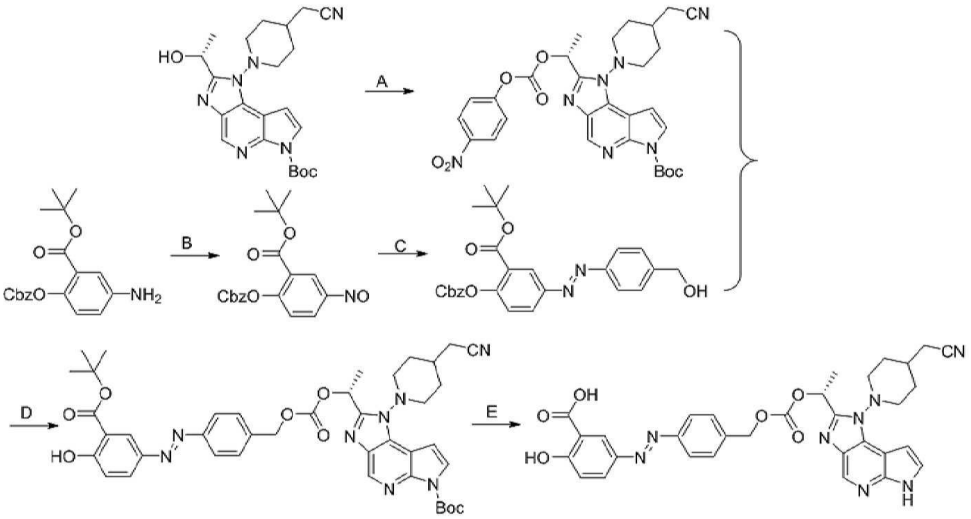
[0208] **실시예 2: 화합물 A2의 합성**



[0209]

[0210] (*R,E*)-5-((4-((((1-(1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)에톡시)카르보닐)옥시)메틸)페닐)디아제닐)-2-하이드록시벤조산

[0211] 구체적인 실시형태는 하기에 표시된 바와 같다.

[0212] 

[0213] 단계 A:

[0214] (*R*)-1-(4-(시아노메틸)피페리딘-1-일)-2-(1-하이드록시에틸)이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-6(1*H*))-카르복실산 tert-부틸 에스테르(500 mg)를 20 mL의 디클로로메탄에 용해시키고, 피리딘(279 mg)과 4-니토로페닐 클로로포르메이트(594 mg)를 첨가한다. 반응액을 20℃에서 3시간 동안 교반한다. 반응이 종료된 후, 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨다. 여과하고, 회전 건조시키며, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 (*R*)-1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)-2-(1-(((4-니토로페녹시)카르보닐)옥시)에틸)이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-b]피리딘-6(1*H*)-카르복실산 tert-부틸 에스테르(639 mg, 수율 92%)를 얻는다.

[0215] 단계 B:

[0216] 화합물 5-아미노-2-((벤질옥시카르보닐)옥시)벤조산 tert-부틸 에스테르(1.7 g)를 40 mL의 디클로로메탄에 용해시키고, 메타-클로로퍼옥시벤조산(1.709 g)의 디클로로메탄(20 mL) 용액을 천천히 적하 첨가하며, 실온 조건에서 16시간 동안 교반한다. 반응이 종료된 후, 반응액을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키며, 여과하고, 회전 건조시키며, 컬럼으로 정제하여 화합물 5-니토로소-2-((벤질옥시카르보닐)옥시)벤조산 tert-부틸 에스테르(1.238 g, 수율 70%)를 얻는다.

[0217] 단계 C:

[0218] 화합물 5-니토로소-2-((벤질옥시카르보닐)옥시)벤조산 tert-부틸 에스테르(1.238 g)와 p-아미노벤질알코올(950 mg)을 10 mL 초산에 용해시키고, 실온에서 1시간 동안 교반한다. 반응이 종료된 후, 반응액을 회전 건조시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 (*E*)-2-((벤질옥시카르보닐)옥시)-5-((4-(하이드록시메틸)페닐)디아제닐)벤조산 tert-부틸 에스테르(1.167 g, 수율 72.8%)를 얻는다. LC-MS: m/z 463.1 $[M + H]^+$.

[0219] 단계 D:

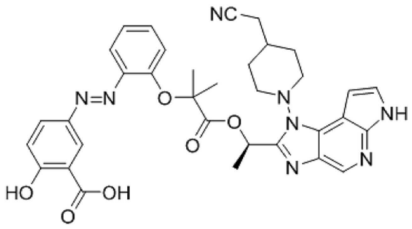
[0220] 화합물 (*E*)-2-((벤질옥시카르보닐)옥시)-5-((4-(하이드록시메틸)페닐)디아제닐)벤조산 tert-부틸 에스테르(500 mg), 4-디메틸아미노피리딘(311 mg), 트리에틸아민(257 mg) 및 화합물 (*R*)-1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)-2-(1-(((4-니토로페녹시)카르보닐)옥시)에틸)이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-b]피리딘-6(1*H*)-카르복실산 tert-부틸 에스테르(784 mg)를 10 mL의 디클로로메탄에 용해시키고, 질소 가스 보호 하에, 30℃에서 16시간 동안 교반한다. 반응이 종료된 후, 반응액을 회전 건조시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 (*R,E*)-2-(1-((((4-((3-(tert-부톡시카르보닐)-4-하이드록시페닐)디아제닐)벤질기)옥시)카르보닐)에틸)-1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)이미다조피라졸[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-6(1*H*)-카르복실산 tert-부틸 에스테르(414 mg, 수율 64%)를 얻는다. LC-MS: m/z 779.4 $[M + H]^+$.

[0221] 단계 E:

[0222] 화합물 (*R,E*)-2-(1-((((4-((3-(tert-부톡시카르보닐)-4-하이드록시페닐)디아제닐)벤질기)옥시)카르보닐)에틸)-

1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)이미다조피라졸[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-6(1*H*)-카르복실산 tert-부틸 에스테르(410 mg)를 10 mL의 디클로로메탄에 용해시키고, 트리플루오로아세트산(3 mL)을 첨가한다. 35 ℃에서 16시간 동안 교반한다. 반응이 종료된 후, 회전 건조시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 (*R*,*E*)-5-((4-((((1-(1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)에톡시)카르보닐)옥시)메틸)페닐)디아제닐)-2-하이드록시벤조산(318 mg, 수율 97%)을 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.05 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.53 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 3.6, 1.9 Hz, 1H), 6.22 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 3.61 - 3.50 (m, 3H), 3.25-3.18 (m, 1H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.57 (dd, *J* = 6.3, 2.8 Hz, 2H), 2.14 - 2.03 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.74 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.60-1.49 (m, 1H), 1.45-1.32 (m, 1H). LC-MS: m/z 623.1 [M + H]$^+$.

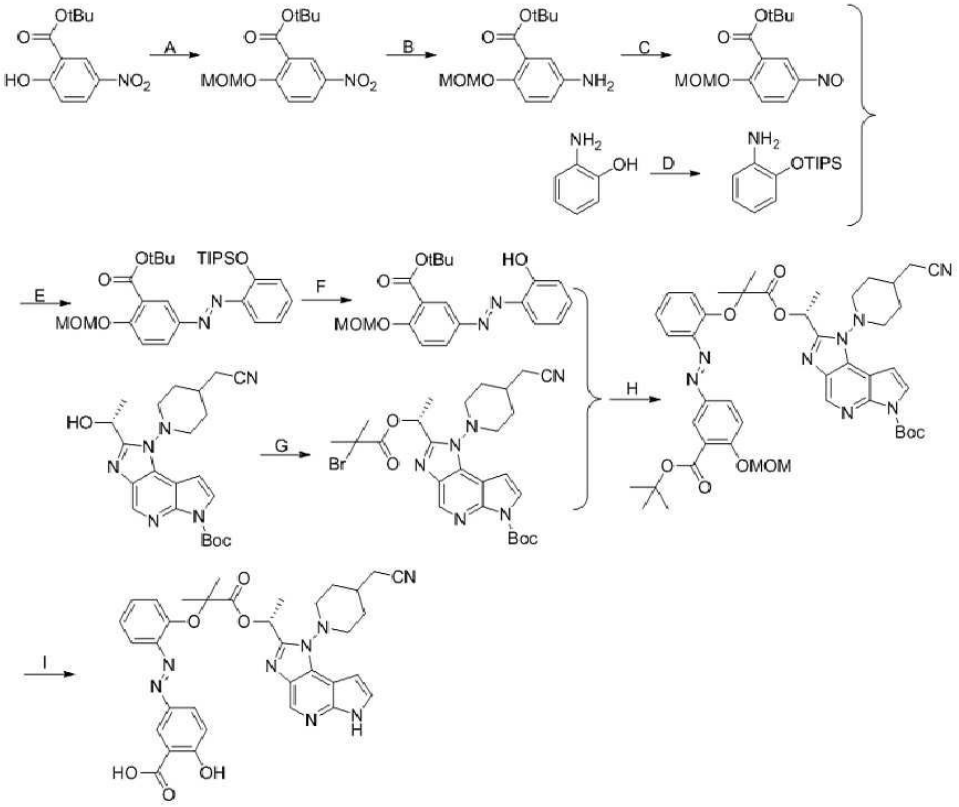
[0223] **실시예 3: 화합물 A3의 합성**



[0224]

[0225] (*R*,*E*)-5-((2-((1-(1-(1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)에톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)페닐)디아제닐)-2-하이드록시벤조산

[0226] 구체적인 실시형태는 하기에 표시된 바와 같다.



[0227]

[0228] 단계 A:

[0229] 화합물 tert-부틸 5-니트로살리실레이트(5.6 g)를 50 mL의 *N*,*N*-디메틸포름아미드에 용해시키고, 0℃ 에서 수소

화나트륨(730 mg)을 천천히 첨가하며, 그런 후 브로모메틸 메틸 에테르(4.095 g)를 첨가하고, 첨가가 완료되면, 반응액을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 반응이 종료된 후, 50 mL의 물을 첨가하고, 에틸아세테이트(2X50 mL)로 추출하며, 유기상을 합병하고, 포화 식염수로 세척하며, 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시킨다. 여과하고, 회전 건조시키며, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 2-메톡시메톡시-5-니토로벤조산 tert-부틸 에스테르(3.5 g, 수율 52.8%)를 얻는다.

[0230] 단계 B:

[0231] 화합물 2-메톡시메톡시-5-니토로벤조산 tert-부틸 에스테르(3.5 g)를 50 mL의 메탄올에 용해시키고, 10% 팔라듐/카본(350 mg)을 첨가하며, 수소 가스 분위기 및 실온에서 16시간 동안 교반한다. 반응이 종료된 후, 반응액을 여과하고, 회전 건조시키며, 컬럼으로 정제하여 화합물 2-메톡시메톡시-5-아미노벤조산 tert-부틸 에스테르(2.753 g, 수율 89.2%)를 얻는다.

[0232] 단계 C:

[0233] 화합물 2-메톡시메톡시-5-아미노벤조산 tert-부틸 에스테르(900 mg)를 30 mL의 디클로로메탄에 용해시키고, 0℃에서 메타-클로로퍼옥시벤조산(1.165 g)의 디클로로메탄(30 mL) 용액을 천천히 첨가하며, 반응액을 0℃에서 1.5시간 동안 교반한다. 반응이 종료된 후, 여과하고, 회전 건조시키며, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 2-메톡시메톡시-5-니토로소벤조산 tert-부틸 에스테르(439 mg, 수율 33.6%)를 얻는다.

[0234] 단계 D:

[0235] 화합물 2-하이드록시아닐린(2.0 g)을 30 mL의 N,N-디메틸포름아미드에 용해시키고, 0℃에서 이미다졸(1.872 g)과 트리이소프로필실릴 클로라이드(4.593 g)를 천천히 첨가하며, 질소 가스 분위기에서, 반응액을 실온에서 16시간 동안 교반한다. 반응이 종료된 후, 0℃에서 물(30 mL)을 첨가하고, 에틸아세테이트로 추출하며(3X50 mL), 유기상을 합병하고, 포화 식염수로 세척하며, 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시킨다. 여과하고, 회전 건조시키며, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 2-((트리이소프로필실릴)옥시)아닐린(3.87 g, 수율 79.5%)을 얻는다.

[0236] 단계 E:

[0237] 화합물 2-메톡시메톡시-5-니토로소벤조산 tert-부틸 에스테르(439 mg)와 화합물 2-((트리이소프로필실릴)옥시)아닐린(566 mg)을 아세트산(10 mL)에 용해시키고, 반응액을 실온에서 16시간 동안 교반한다. 반응이 종료된 후, 회전 건조시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물(*E*)-2-(메톡시메톡시)-5-((2-((트리이소프로필실릴)옥시)페닐)디아제닐)벤조산 tert-부틸 에스테르(341 mg, 수율 40.3%)를 얻는다.

[0238] 단계 F:

[0239] 화합물 (*E*)-2-(메톡시메톡시)-5-((2-((트리이소프로필실릴)옥시)페닐)디아제닐)벤조산 tert-부틸 에스테르(340 mg)와 불화세슘(301 mg)을 아세토니트릴(6 mL)에 첨가하고, 반응액을 60 ℃에서 1시간 동안 교반한다. 반응이 종료된 후, 여과하고, 회전 건조시키며, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 (*E*)-5-((2-하이드록시페닐)디아제닐)2-(메톡시메톡시)-벤조산 tert-부틸 에스테르(211 mg, 수율 89.1%)를 얻는다.

[0240] 단계 G:

[0241] 화합물 (*R*)-1-(4-(시아노메틸)피페리딘-1-일)-2-(1-하이드록시에틸)이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-6(1*H*))카르복실산 tert-부틸 에스테르(1.0 g), 1,3-디사이클로헥실카보디이미드(2.634 g), 4-(디메틸아미노)피리딘(78 mg) 및 2-브롬-2-메틸프로피온산(1.18 g)을 50 mL의 디클로로메탄에 첨가하고, 질소 가스 분위기에서, 반응액을 실온에서 16시간 동안 교반한다. 반응이 종료된 후, 여과하고, 회전 건조시키며, 컬럼에 통과시켜 정제하여 화합물 (*R*)-2-(1-((2-브롬-2-메틸피루브산)옥시)에틸)-1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-6(1*H*)-카르복실산 tert-부틸 에스테르(1.134 g, 수율 83.9%)를 얻는다.

[0242] 단계 H:

[0243] 화합물 (*E*)-5-((2-하이드록시페닐)디아제닐)2-(메톡시메톡시)-벤조에이트(200 mg), 화합물 (*R*)-2-(1-((2-브롬-2-메틸피루브산)옥시)에틸)-1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-6(1*H*)-카르복실산 tert-부틸 에스테르(959 mg) 및 탄산칼륨(231 mg)을 10 mL의 N,N-디메틸포름아미드에 첨가하고, 질소 가스 분위기에서, 반응액을 80 ℃에서 4시간 동안 교반한다. 반응이 종료된 후, 여과하고, 회전 건조시키며, 컬럼에 통과시켜 정제하여 화합물 (*R,E*)-2-(1-((2-(2-((3-(tert-부톡시카르보닐)-4-(메톡시메톡시)페닐)디아제닐)페녹

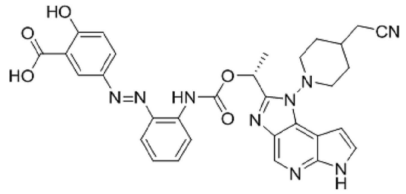
시)2-메틸피루브산)옥시)에틸)-1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-6(1*H*)-카르복실산 tert-부틸 에스테르(446 mg, 수율 93.9%)를 얻는다. LC-MS: m/z 851.6 $[M + H]^+$.

[0244] 단계 I:

[0245] 화합물 (*R,E*)-2-(1-((2-(2-((3-(tert-부톡시카르보닐)-4-(메톡시메톡시)페닐)디아제닐)페녹시)2-메틸피루브산)옥시)에틸)-1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-6(1*H*)-카르복실산 tert-부틸 에스테르(200 mg)를 10 mL의 디클로로메탄에 용해시키고, 트리플루오로아세트산(1.0 mL)을 첨가한다. 60 ℃에서 16시간 동안 교반한다. 반응이 종료된 후, 회전 건조시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 (*R,E*)-5-((2-((1-(1-(1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)에톡시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)페닐)디아제닐)-2-하이드록시벤조산(55 mg, 수율 36%)을 얻는다.

[0246] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.21-7.06 (m, 3H), 6.75 (dd, *J* = 3.6, 1.9 Hz, 1H), 6.35 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.81-3.54 (m, 2H), 3.20 - 3.12 (m, 2H), 2.61 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.17-2.06 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 2H), 1.69 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.61-1.52 (m, 8H). LC-MS: m/z 651.3 $[M + H]^+$.

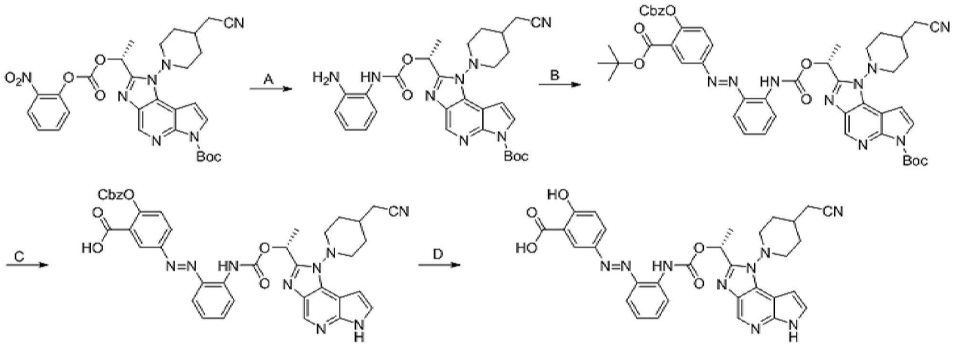
[0247] **실시예 4: 화합물 A4의 합성**



[0248]

[0249] (*R,E*)-5-((2-((1-(1-(4-(시아노메틸)피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)에톡시)카르보닐)아미노)페닐)디아제닐)-2-하이드록시벤조산

[0250] 구체적인 실시형태는 하기에 표시된 바와 같다.



[0251]

[0252] 단계 A:

[0253] 화합물 (*R*)-1-(4-(시아노메틸)피페리딘-1-일)-2-(1-(2-니토로페녹시)카르보닐)옥시)에틸)이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-6(1*H*)-카르복실산 tert-부틸 에스테르(368 mg)와 페닐렌디아민(337 mg)을 5 mL의 N,N-디메틸포름아미드에 용해시키고, 수소 가스 보호 하에, 반응액을 80℃에서 16시간 동안 교반한다. 반응이 종료된 후, 회전 건조시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 (*R*)-2-(1-((2-아미노벤즈아미드)옥시)에틸)-1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-6(1*H*)-카르복실산 tert-부틸 에스테르(300 mg, 수율 86%)를 얻는다.

[0254] 단계 B:

[0255] 화합물 (*R*)-2-(1-((2-아미노벤즈아미드)옥시)에틸)-1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-6(1*H*)-카르복실산 tert-부틸 에스테르(150 mg)와 화합물 tert-부틸 5-니토로소-2-((벤질옥시카르보

닐)옥시)벤조에이트(144 mg)를 10 mL의 초산에 용해시키고, 20℃에서 16시간 동안 교반한다. 반응이 종료된 후, 반응액을 회전 건조시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 (*R,E*)-2-(1-(((2-((4-((벤질옥시카르보닐)옥시)-3-(tert-부톡시카르보닐)페닐)디아제닐)페닐)카르바모일)옥시)에틸)-1-(4-(시아노메틸피페리딘-1-일)이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-6(1*H*)-카르복실산 tert-부틸 에스테르(84 mg, 수율 34.8%)를 얻는다. LC-MS: m/z 898.4 $[M + H]^+$.

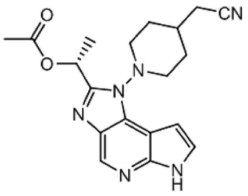
[0256] 단계 C:

[0257] 화합물 (*R,E*)-2-(1-(((2-((4-((벤질옥시카르보닐)옥시)-3-(tert-부톡시카르보닐)페닐)디아제닐)페닐)카르바모일)옥시)에틸)-1-(4-(시아노메틸피페리딘-1-일)이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-6(1*H*)-카르복실산 tert-부틸 에스테르(75 mg)를 10 mL의 디클로로메탄에 용해시키고, 트리플루오로아세트산(0.5 mL)을 첨가한다. 45 ℃에서 16시간 동안 교반한다. 반응이 종료된 후, 회전 건조시키고, 조제품 화합물 (*R,E*)-2-(((벤질옥시카르보닐)옥시)-5-((2-(((1-(1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)에톡시)카르보닐)아미노)페닐)디아제닐)벤조산(61 mg, 수율 99%)을 얻는다.

[0258] 단계 D:

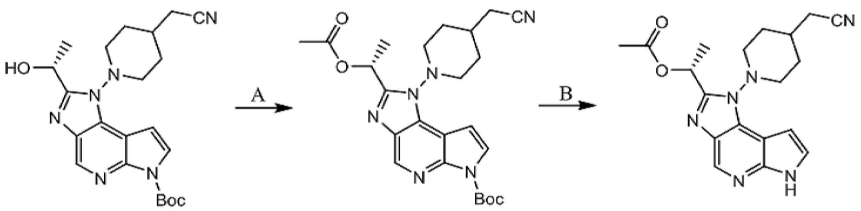
[0259] 화합물 (*R,E*)-2-(((벤질옥시카르보닐)옥시)-5-((2-(((1-(1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)에톡시)카르보닐)아미노)페닐)디아제닐)벤조산(61 mg)을 6 mL의 디클로로메탄에 용해시키고, 트리에틸아민(3.0 mL)을 첨가한다. 35 ℃에서 72시간 동안 교반한다. 반응이 종료된 후, 회전 건조시켜, 화합물 (*R,E*)-5-((2-((1-(1-(4-(시아노메틸)피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)에톡시)카르보닐)아미노)페닐)디아제닐)-2-하이드록시벤조산(18 mg, 수율 36%)를 제조한다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.06 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 3.6, 1.9 Hz, 1H), 6.37 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.62-3.50 (m, 2H), 3.28 - 3.21 (m, 2H), 2.50-2.45 (m, 1H), 2.12-1.91 (m, 2H), 1.79-1.73 (m, 3H), 1.62 - 1.43 (m, 2H). LC-MS: m/z 608.3 $[M + H]^+$.

[0260] **실시예 5: 화합물 A5의 합성**

[0261] 

[0262] (*R*)-1-(1-(4-(시아노메틸)피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일) 아세트산 에틸 에스테르

[0263] 구체적인 실시형태는 하기에 표시된 바와 같다.

[0264] 

[0265] 단계 A:

[0266] 화합물 (*R*)-1-(4-(시아노메틸)피페리딘-1-일)-2-(1-하이드록시에틸)이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-6(1*H*))카르복실산 tert-부틸 에스테르(50 mg), 아세트산 무수물(120 mg), 트리에틸아민(238 mg) 및 4-디메틸아미노피리딘(1 mg)을 5 mL의 디클로로메탄에 용해시키고, 반응액을 실온에서 0.5시간 동안 교반한다. 반응이 종료된

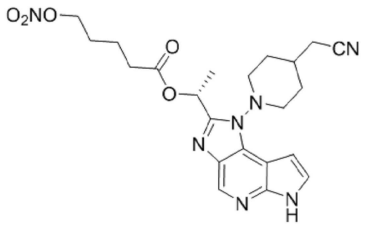
후, 회전 건조시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 (*R*)-2-(1-아세톡시에틸)-1-(4-(시아노메틸)피페리딘-1-일)-이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-6(1*H*))-카르복실산 tert-부틸 에스테르(55 mg, 수율 100%)를 얻는다.

[0267] 단계 B:

[0268] 화합물 (*R*)-2-(1-아세톡시에틸)-1-(4-(시아노메틸)피페리딘-1-일)-이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-6(1*H*))-카르복실산 tert-부틸 에스테르(55 mg)를 6 mL의 디클로로메탄에 용해시키고, 트리플루오로아세트산(0.3 mL)을 첨가하며, 반응액을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 반응이 종료된 후, 반응액을 포화 탄산수소나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키며, 정제하여, 화합물 (*R*)-1-(1-(4-(시아노메틸)피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일) 아세트산 에틸 에스테르(32 mg, 수율 74.1%)를 얻는다.

[0269] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.80 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 3.1, 2.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.41 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.82-3.59 (m, 2H), 3.32 - 3.29 (m, 1H), 3.19-3.17 (m, 1H), 2.46 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.15- 1.67 (m, 11H). LC-MS: m/z 367.2 $[M + H]^+$.

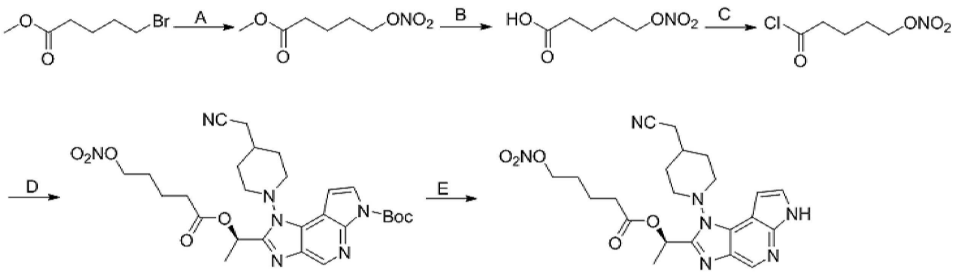
[0270] **실시예 6: 화합물 A6의 합성**



[0271]

[0272] (*R*)-1-(1-(4-(시아노메틸)피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)에틸5-(니트로옥시)발레레이트

[0273] 구체적인 실시형태는 하기에 표시된 바와 같다.



[0274]

[0275] 단계 A:

[0276] 화합물 메틸 5-브로모펜타노에이트(2.00 g)를 10 mL의 아세토니트릴에 용해시키고, 질소 가스 분위기에서 질산은(2.61g)을 첨가하며, 70℃에서 2시간 동안 교반한다. 감압 하에 흡입 여과하고, 여과액을 수집하며, 감압 증발로 용매를 제거한다. 잔여물을 실리카겔 컬럼 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 대 에틸아세테이트는 4: 1임)를 수행하여, 화합물 5-나이트로옥시펜탄산 메틸 에스테르(1.8 g, 수율 96%)를 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.52 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.37 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.73-1.54 (m, 4H).

[0277] 단계 B:

[0278] 화합물 5-나이트로옥시펜탄산 메틸 에스테르(1.90 g)를 20 mL의 아세토니트릴에 용해시키고, 빙수조에서, 질소 가스 보호 하에, LiOH(10 mL)을 적하 첨가하며, 실온에서 2시간 동안 교반한다. 1N 염산으로 pH = 3까지 중화시키고, 에틸아세테이트로 3번 추출하며, 유기상을 합병하며, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 흡입 여과하며, 감압 증발로 용매를 제거한다. 잔여물을 실리카겔 컬럼 컬럼 크로마토그래피(PE 대 EA는 4 대 1임)을 수행하고, 화합물 5-나이트로옥시펜탄산(1.7 g, 수율 96%)을 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.05 (s, 1H), 4.52

(t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.35-2.10 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.62-1.51 (m, 2H).

[0279] 단계 C:

[0280] 화합물 5-나이트로옥시펜탄산(64 mg)을 6 mL의 디클로로메탄에 용해시키고, 질소 가스 보호 하에, 염화티오닐(0.2 mL)을 첨가하며, 실온에서 3시간 동안 교반한다. 감압 증발로 용매를 제거하고, 5-나이트로옥시펜타노일 클로라이드 조생성물 화합물(626 mg)를 얻는다.

[0281] 단계 D:

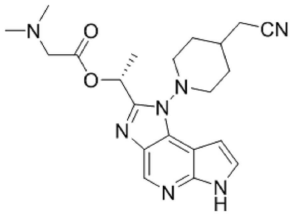
[0282] 화합물 5-나이트로옥시펜타노일 클로라이드(500 mg)를 10 mL의 디클로로메탄에 용해시키고, 질소 가스 보호 하에, 화합물 tert-부틸 (*R*)-1-(4-(시아노메틸)피페리딘-1-일)-2-(1-하이드록시에틸)이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-6(1*H*))카보네이트(50 mg), DMAP(2 mg), TEA(36 mg)를 첨가하고, 실온에서 3시간 동안 교반한다. 감압 증발로 용매를 제거하고, 실리카겔 컬럼 컬럼 크로마토그래피(메탄올 대 디클로로메탄은 1 대 10임)를 수행하며, 화합물 tert-부틸 (*R*)-1-(4-(시아노메틸)피페리딘-1-일)-2-(1-((5-나이트로옥시펜타노일)옥시)에틸)이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-b]피리딘-6(1*H*)-카르복실레이트(70 mg, 수율 34%)를 얻는다.

[0283] 단계 E:

[0284] 화합물 (*R*)-1-(4-(시아노메틸)피페리딘-1-일)-2-(1-((5-나이트로옥시펜타노일)옥시)에틸)이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-b]피리딘-6(1*H*)-카르복실산 tert-부틸 에스테르(70 mg)를 8 mL의 디클로로메탄에 용해시키고, 질소 가스 보호 하에, 트리플루오로아세트산(0.2 mL)을 첨가하며, 실온에서 3시간 동안 교반한다. 반응이 종료되면, 황산수소나트륨 용액을 첨가한다. 디클로로메탄으로 추출하고, 유기상을 합병하며, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하며, 여과액을 농축시키고, 실리카겔 컬럼 컬럼 크로마토그래피(메탄올 대 디클로로메탄은 1 대 10임)를 수행하여, 화합물 (*R*)-1-(1-(4-(시아노메틸)피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)에틸5-나이트로옥시발레레이트(17 mg, 수율 30%)를 얻는다.

[0285] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.30 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.52 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.58 (t, *J* = 11.4 Hz, 2H), 3.18 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.10 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 2.62 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.41 (dd, *J* = 13.1, 7.1 Hz, 2H), 2.11 (s, 1H), 1.95 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 1.74-1.56 (m, 8H). LCMS ESI(+)m/z: 470.3(M+1).

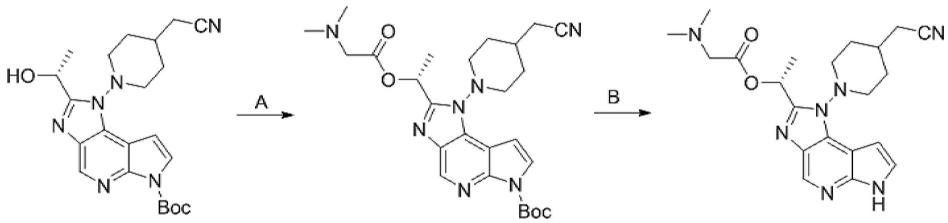
[0286] **실시예 7: 화합물 A7의 합성**



[0287]

[0288] (*R*)-1-(1-(4-(시아노메틸)피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)에틸 디메틸글리시네이트

[0289] 구체적인 실시형태는 하기에 표시된 바와 같다.



[0290]

[0291] 단계 A:

[0292] 디메틸글리신(화합물1.2, 1.093 g), 1,3-디사이클로헥실카보디이미드(2.187 g) 및 4-(디메틸아미노)피리딘(43

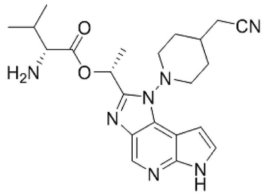
mg)을 10 mL의 디클로로메탄에 첨가하고, 질소 가스 분위기에서, 반응액을 실온에서 1.5시간 동안 교반하고, 그런 후 화합물 (*R*)-1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)-2-(1-하이드록시에틸)이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-6(1*H*)) 카르복실산 tert-부틸 에스테르(1.5 g)를 첨가하며, 실온에서 16h 동안 교반한다. 반응이 종료된 후, 여과하고, 회전 건조시키며, 컬럼에 통과시켜 정제하여 화합물 (*R*)-1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)-2-(1-(디메틸글리신에틸에스테르)이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-6(1*H*)-카르복실산 tert-부틸 에스테르(1.2 g, 수율 66.7%)를 얻는다. LC-MS: m/z 510.1 $[M + H]^+$.

[0293] 단계 B:

[0294] 화합물 (*R*)-1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)-2-(1-(디메틸글리신에틸에스테르)이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-6(1*H*)-카르복실산 tert-부틸 에스테르(1.5 g)를 10 mL의 디클로로메탄에 첨가하고, 트리플루오로아세트산(2.5 mL)을 첨가하며, 반응액을 실온에서 16시간 동안 교반한다. 반응이 종료된 후, 포화 탄산수소나트륨으로 용액을 세척하고, 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키며, 여과하고, 회전 건조시켜, 화합물 (*R*)-1-(1-(4-(시아노메틸)피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)에틸 디메틸글리시네이트(911 mg, 수율 75.5%)를 제조한다.

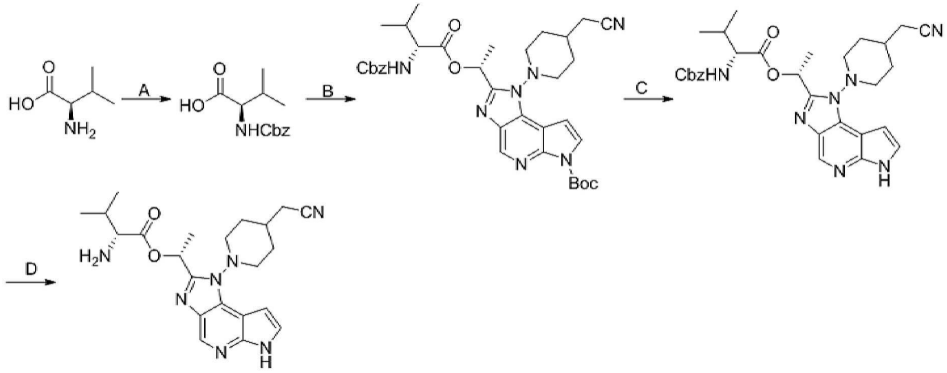
[0295] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 14.17 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.38 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.79 - 3.64 (m, 2H), 3.43 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.22 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.93 (s, 6H), 2.62-2.43 (m, 2H), 2.27-1.96 (m, 3H), 1.86 - 1.72 (m, 5H). LC-MS: m/z 410.2 $[M + H]^+$.

[0296] **실시예 8: 화합물 A8의 합성**

[0297] 

[0298] (*R*)-1-(1-(4-(시아노메틸)피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)에틸 *D*-발리네이트

[0299] 구체적인 실시형태는 하기에 표시된 바와 같다.

[0300] 

[0301] 단계 A:

[0302] *D*-발린(화합물1, 5.0 g)을 물(30 mL)에 첨가하고, 그런 후 수산화나트륨(1.707 g)과 벤질 클로로포메이트(8.01 g)를 추가하며, 질소 가스 분위기에서, 반응액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 반응이 종료된 후, 반응액을 디클로로메탄(30 mL×2)으로, 유기상을 합병하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키며, 여과하고, 회전 건조시키며, 화합물 Cbz-*D*-발린(9.6 g, 수율 89.5%)을 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.26 (m, 6H), 5.37-5.22 (m, 1H), 5.20-5.02 (m, 2H), 4.47-4.25 (m, 1H), 2.33-2.07 (m, 1H), 1.12-0.79 (m, 6H).

[0303] 단계 B:

[0304] 화합물 Cbz-*D*-발린(4.44 g), 1,3-디사이클로헥실카보디이미드(3.645 g) 및 4-(디메틸아미노)피리딘(86 mg)을

60 mL의 디클로로메탄에 첨가하고, 질소 가스 분위기에서, 반응액을 실온에서 1.5시간 동안 교반하며, 그런 후 화합물 (*R*)-1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)-2-(1-하이드록시에틸)이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-6(1*H*)) 카르복실산 tert-부틸 에스테르(3.0 g)를 첨가하고, 실온에서 16h 동안 교반한다. 반응이 종료된 후, 여과하고, 회전 건조시키며, 컬럼에 통과시켜 정제하여 화합물 2-((*R*)-1-(Cbz-D-발린아세테이트)-1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)-이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-6(1*H*)) 카르복실산 tert-부틸 에스테르(1.96 g, 수율 42.2%)를 얻는다. LC-MS: m/z 658.3 $[M + H]^+$.

[0305] 단계 C:

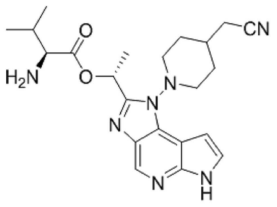
[0306] 화합물 2-((*R*)-1-(Cbz-D-발린아세테이트)-1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)-이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-6(1*H*)) 카르복실산 tert-부틸 에스테르(1.96 g)를 20 mL의 디클로로메탄에 첨가하고, 여기에 트리플루오로아세트산(4.0 mL)을 추가하며, 반응액을 실온에서 3시간 동안 교반한다. 반응이 종료된 후, 포화 탄산수소나트륨으로 용액을 세척하고, 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키며, 여과하고, 회전 건조하며, 컬럼에 통과시켜 화합물 (*R*)-1-(1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)-Cbz-*D*-발린 에틸 에스테르(1.36 g, 수율 81.8%)를 얻는다. LC-MS: m/z 558.3 $[M + H]^+$.

[0307] 단계 D:

[0308] 화합물 (*R*)-1-(1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)-Cbz-*L*-발린 에틸 에스테르(1.36 g)와 팔라듐/카본(200 mg, 10%)을 20 mL의 메탄올에 첨가하고, 수소 가스 분위기에서, 반응액을 3시간 동안 교반한다. 반응이 종료된 후, 여과하고, 회전 건조시키며, 컬럼에 통과시켜 정제하여 화합물 (*R*)-1-(1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)에틸 *D*-발리네이트(989 mg, 수율 95.7%)를 얻는다.

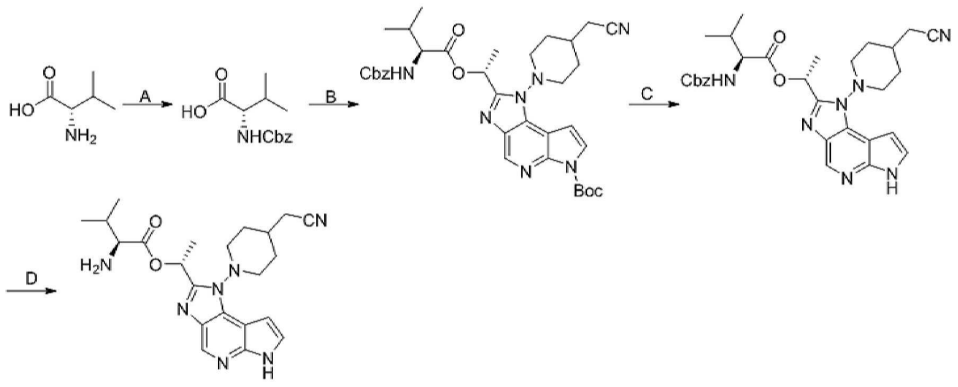
[0309] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.20 -9.47 (m, 1H), 8.82 (d, *J* = 31.1 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.65- 6.64 (m, 1H), 6.51-6.39 (m, 1H), 3.80 - 3.66 (m, 2H), 3.43-3.32 (m, 2H), 3.21 -3.15 (m, 1H), 2.46 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.17-2.04 (m, 4H), 1.85-1.70 (m, 4H), 1.26 - 1.22 (m, 1H), 1.03 - 0.85 (m, 6H).LC-MS: m/z 424.2 $[M + H]^+$.

[0310] **실시예 9: 화합물 A9의 합성**

[0311] 

[0312] (*R*)-1-(1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)에틸 *L*-발리네이트

[0313] 구체적인 실시형태는 하기에 표시된 바와 같다.

[0314] 

[0315] 단계 A:

[0316] *L*-발린(3.0 g)을 물(20 mL)에 첨가하고, 그런 후 수산화나트륨(1.024 g)과 벤질 클로로포메이트(4.81 g)를 추가하며, 질소 가스 분위기에서, 반응액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 반응이 종료된 후, 반응액을 디클로로메탄(30 mL×2)으로, 유기상을 합병하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키며, 여과하고, 회전 건조시키며, 화합물 Cbz-*L*-발린(5.232 g, 수율 81.3%)을 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.27 (m, 6H), 5.11 (s, 2H), 4.44-4.31 (m, 1H), 2.31-2.13 (m, 1H), 1.06-0.83 (m, 6H).

[0317] 단계 B:

[0318] 화합물 Cbz-*L*-발린(3.208 g), 1,3-디사이클로헥실카보디이미드(2.634 g) 및 4-(디메틸아미노)피리딘(78 mg)을 30 mL의 디클로로메탄에 첨가하고, 질소 가스 분위기에서, 반응액을 실온에서 1.5시간 동안 교반하며, 그런 후 화합물 (*R*)-1-(4-(시아노메틸)피페리딘-1-일)-2-(1-하이드록시에틸)이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-6(1*H*)) 카르복실산 tert-부틸 에스테르(2.71 g)를 첨가하고, 실온에서 16h 동안 교반한다. 반응이 종료된 후, 여과하고, 회전 건조시키며, 컬럼에 통과시켜 정제하여 화합물 2-((*R*)-1-(Cbz-*L*-발린 아세틸)-1-(4-(시아노메틸)피페리딘-1-일)-이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-6(1*H*)) 카르복실산 tert-부틸 에스테르(2.1 g, 수율 50%)를 얻는다. LC-MS: m/z 658.3 $[M + H]^+$.

[0319] 단계 C:

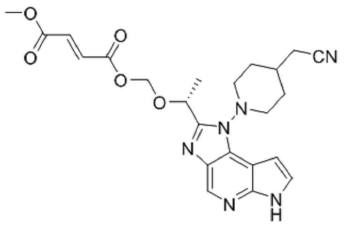
[0320] 화합물 2-((*R*)-1-(Cbz-*L*-발린 아세틸)-1-(4-(시아노메틸)피페리딘-1-일)-이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-6(1*H*)) 카르복실산 tert-부틸 에스테르(2.1 g)를 10 mL의 디클로로메탄에 첨가하고, 트리플루오로아세트산(4.0 mL)을 추가하며, 반응액을 실온에서 3시간 동안 교반한다. 반응이 종료된 후, 포화 탄산수소나트륨으로 용액을 세척하고, 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키며, 여과하고, 회전 건조하며, 컬럼에 통과시켜 화합물 (*R*)-1-(1-(4-(시아노메틸)피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)-Cbz-*L*-발린 에틸 에스테르(1.622 g, 수율 91.1%)를 얻는다. LC-MS: m/z 558.3 $[M + H]^+$.

[0321] 단계 D:

[0322] 화합물 (*R*)-1-(1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)-Cbz-*L*-발린 에틸 에스테르(1.62 g)와 팔라듐/카본(200 mg, 10%)을 20 mL의 메탄올에 첨가하고, 수소 가스 분위기에서, 반응액을 3시간 동안 교반한다. 반응이 종료된 후, 여과하고, 회전 건조시키며, 컬럼에 통과시켜 정제하여 화합물 (*R*)-1-(1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)에틸 *L*-발리네이트(960 mg, 수율 78.0%)를 얻는다.

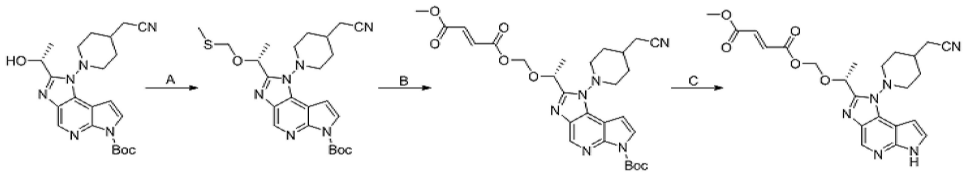
[0323] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.55 (s, 1H), 8.82 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 6.50 - 6.42 (m, 1H), 3.81 - 3.57 (m, 2H), 3.43 - 3.32 (m, 2H), 3.19-3.16 (m, 1H), 2.47 - 2.44 (m, 2H), 2.17 - 2.01 (m, 4H), 1.82-1.72 (m, 8H), 1.02 - 0.85 (m, 6H). LC-MS: m/z 424.2 $[M + H]^+$.

[0324] **실시예 10: 화합물 A10의 합성**

[0325] 

[0326] **(*R*)-(1-(1-(4-(시아노메틸)피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)에톡시)메틸 푸마르산 모노메틸 에스테르**

[0327] 구체적인 실시형태는 하기에 표시된 바와 같다.

[0328] 

[0329] **단계 A:**

[0330] 화합물 (*R*)-1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)-2-(1-하이드록시에틸)이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-6(1*H*)) 카르복실산 tert-부틸 에스테르(300 mg)와 수산화나트륨(85 mg)을 *N,N*-디메틸포름아미드(10 mL)에 첨가하고, 그런 후 클로로메틸 메틸 설파이드(205 mg)를 추가하며, 질소 가스 분위기에서, 반응액을 실온에서 3시간 동안 교반한다, 반응이 종료된 후, 반응액에 물(30 mL)을 첨가하고, 에틸아세테이트(30 mL)로 추출하며, 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하며, 회전 건조시키고, 컬럼에 통과시켜 정제하여 화합물 (*R*)-1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)-2-(1-(메틸티오)메톡시)에틸)이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-6(1*H*)) 카르복실산 tert-부틸 에스테르(262 mg, 수율 76.5%)를 얻는다. LC-MS: m/z 485.1 $[M + H]^+$.

[0331] **단계 B:**

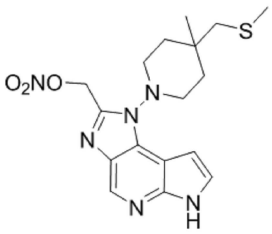
[0332] 화합물 (*R*)-1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)-2-(1-(메틸티오)메톡시)에틸)이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-6(1*H*)) 카르복실산 tert-부틸 에스테르(200 mg), 염화티오닐(0.8 mL)을 10 mL의 디클로로메탄에 첨가하고, 질소 가스 분위기에서, 반응액을 55 ℃에서 5시간 동안 교반한 후 회전 건조시키고, 그런 후 회전 건조된 화합물과 *N,N*-디이소프로필에틸아민(213 mg)을 디클로로메탄(10 mL)에 용해시키고, 그런 후 모노메틸푸마레이트(107 mg)를 첨가하며, 실온에서 16h 동안 교반한다. 반응이 종료된 후, 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키며, 여과하고, 회전 건조시키며, 컬럼에 통과시켜 정제하여 화합물 (*R*)-(1-(6-*Boc*-1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)에톡시)메틸 푸마르산 모노메틸 에스테르(89 mg, 수율 38.1%)를 얻는다. LC-MS: m/z 567.2 $[M + H]^+$.

[0333] **단계 C:**

[0334] 화합물 (*R*)-(1-(6-*Boc*-1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)에톡시)메틸 푸마르산 모노메틸 에스테르(84 mg)를 5 mL의 디클로로메탄에 첨가하고, 트리플루오로아세트산(0.3 mL)을 첨가하며, 반응액을 실온에서 3시간 동안 교반한다. 반응이 종료된 후, 포화 탄산수소나트륨으로 용액을 세척하고, 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키며, 여과하고, 회전 건조하며, 컬럼에 통과시켜 화합물 (*R*)-(1-(1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)에톡시)메틸 푸마르산 모노메틸 에스테르(8 mg, 수율 11.6%)를 얻는다.

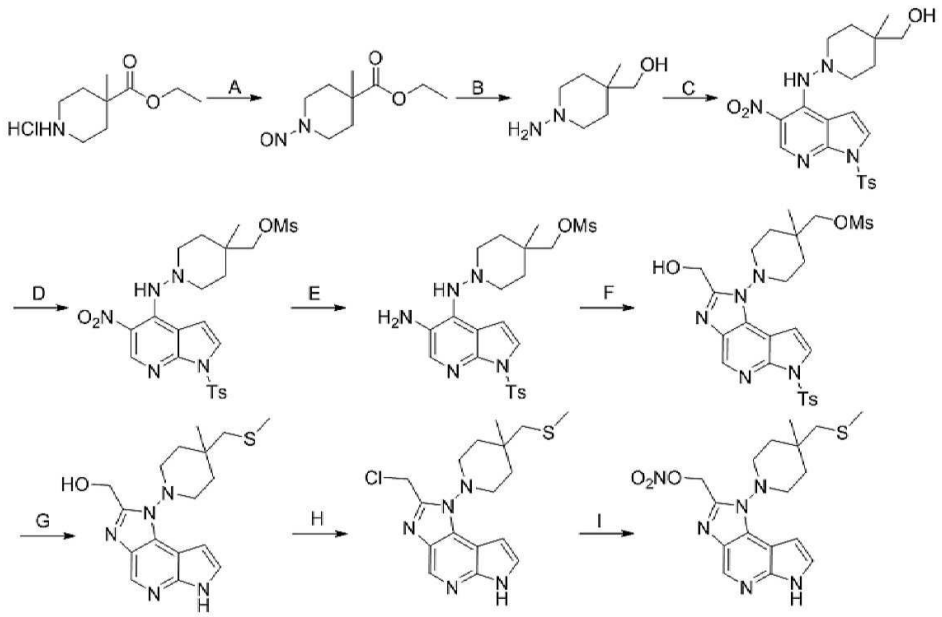
[0335] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (s, 1H), 7.59 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.86 (q, J = 15.8 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 5.36-5.26 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77 - 3.67 (m, 2H), 3.32 - 3.23 (m, 2H), 2.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.18 - 1.97 (m, 2H), 1.73 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.35- 1.19 (m, 2H). LC-MS: m/z 467.2$[M + H]^+$.

[0336] **실시예 11: 화합물 A11의 합성**

[0337] 

[0338] (1-(4-메틸-4-((메틸티오)메틸)피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일) 질산 메틸 에스테르

[0339] 구체적인 실시형태는 하기에 표시된 바와 같다.



[0340]

[0341] 단계 A:

[0342] 4-메틸피페리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르 염산염(5.0 g)과 아질산나트륨(4.153 g)을 100 mL의 물에 용해시키고, 0 ℃에서 아세트산(2.891 g)을 천천히 적하하여 첨가하며, 적하 첨가가 완료된 후 반응액을 실온에서 16시간 동안 교반한다. 반응이 종료된 후, 에틸아세테이트(3 X 100 mL)로 추출하고, 유기상을 합병하며, 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨다. 여과하고, 회전 건조시키며, 조제품 화합물 4-메틸-1-니트로소피페리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르(5.944 g, 수율 100%)을 얻는다.

[0343] 단계 B:

[0344] 화합물 4-메틸-1-니트로소피페리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르(5.944 g)를 200 mL의 테트라히드로푸란에 용해시키고, 0 ℃에서 2.5 N 리튬 알루미늄 테트라하이드라이드 용액(39 mL)을 천천히 적하하여 첨가하며, 적하 첨가가 완료된 후, 질소 가스 보호 하에, 실온에서 3시간 동안 교반한다. 반응이 종료된 후, 반응액을 0 ℃까지 냉각시킨 후 물(3.9 mL)을 천천히 첨가하여 퀀칭하고, 그런 후 2N 수산화나트륨(3.9 mL), 물(11.7 mL)을 차례로 첨가하며, 용액을 실온에서 0.5시간 동안 교반하고, 여과하며, 회전 건조시켜 조제품 화합물 4-메틸-1-아미노피페리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르(6.6 g, 수율 100%)을 얻는다.

[0345] 단계 C:

[0346] 화합물 4-클로로-5-니토로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘(6.96 g), 조제품 화합물 4-메틸-1-니트로소피페리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르(6.6 g) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(15.346 g)을 100 mL의 이소프로판올에 용해시키고, 질소 가스 보호 하에, 85℃에서 16시간 동안 교반하며, 반응이 종료된 후, 반응액을 실온까지 냉각시키고, 여과하며, 회전 건조하여, 화합물 (4-메틸-1-((5-니토로-1-p-톨루엔설포닐-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)아미노)피페리딘-4-일)메탄올(6.496 g, 수율 71.5%)을 얻는다.

[0347] 단계 D:

[0348] 화합물 (4-메틸-1-((5-니토로-1-p-톨루엔설포닐-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)아미노)피페리딘-4-일)메탄올(6.496 g)을 200 mL의 디클로로메탄에 용해시키고, 0℃에서 트리에틸아민(3.239 g)과 메탄설포닐 클로라이드(1.86 g)를 첨가하며, 적하 첨가가 완료된 후, 실온에서 2시간 동안 교반한다, 반응이 종료된 후, 반응액을 포화 식염수(3 X 100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키며, 여과하고, 회전 건조시키며, 조제품 화합물 (4-메틸-1-((5-니토로-1-p-톨루엔설포닐-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)아미노)피페리딘-4-일)메틸 메탄설폰산 메틸 에스테르(7.3 g, 수율 99%)을 얻는다.

[0349] 단계 E:

[0350] 화합물 (4-메틸-1-((5-니토로-1-p-톨루엔설포닐-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)아미노)피페리딘-4-일)메틸 메탄설폰산 메틸 에스테르(2.7 g)를 60 mL의 에탄올에 용해시키고, 그런 후 철 분말(2.333 g)과 염화암모늄(1.117

g)의 물(6 mL) 용액을 첨가하며, 80 ℃에서 1시간 동안 교반하고, 반응이 종료된 후, 반응액을 여과하고, 회전 건조시키며, 정제하여 화합물 (4-메틸-1-((5-아미노-1-p-톨루엔설포닐-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)아미노)피페리딘-4-일)메틸 메탄설폰산 메틸 에스테르(2.14 g, 수율 84%)를 얻는다.

[0351] 단계 F:

[0352] 하이드록시아세트아마이드(799 mg)와 트리에틸옥소늄 테트라플루오로보레이트(2.021 g)을 20 mL의 무수 테트라히드로푸란에 용해시키고, 35 ℃에서 0.5시간 동안 교반하며, 회전 건조시키고, 그런 후 회전 건조를 통해 얻어진 화합물과 화합물 (4-메틸-1-((5-아미노-1-p-톨루엔설포닐-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)아미노)피페리딘-4-일) 메틸 메탄설폰산 메틸 에스테르(600 mg)를 30 mL의 에탄올에 용해시키고, 75 ℃에서 1시간 동안 교반하며, 반응이 종료된 후, 반응액을 회전 건조시키고, 정제하여 조제품 화합물 (4-(2-하이드록시메틸-6-p-톨루엔설포닐이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-1(6*H*)-일)-1-메틸사이클로헥실) 메틸 메탄설폰산 메틸 에스테르(647 mg, 수율 100%)를 얻는다.

[0353] 단계 G:

[0354] 화합물 (4-(2-하이드록시메틸-6-p-톨루엔설포닐이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-1(6*H*)-일)-1-메틸사이클로헥실)메틸 메탄설폰산 메틸 에스테르(647 mg)와 20% 소듐 티오메톡사이드(2.5 mL) 수용액을 10 mL의 N,N-디메틸포름아미드에 용해시키고, 100 ℃에서 1시간 동안 교반하며, 반응이 종료된 후, 반응액에 60 mL의 물을 첨가하고, 디클로로메탄(2 X 60 mL)으로 추출하며, 유기상을 합병하고, 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조시킨다. 여과하고, 회전 건조시키며, 정제하여 화합물 (1-(4-메틸-4-((메틸티오)메틸)피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)메탄올(126 mg, 수율 30.8%)을 얻는다.

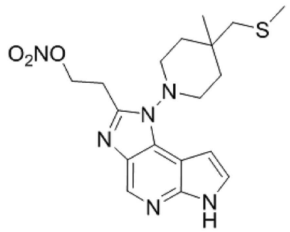
[0355] 단계 H:

[0356] 화합물 (1-(4-메틸-4-((메틸티오)메틸)피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)메탄올(65 mg)과 염화티오닐(0.5 mL)을 50 mL의 디클로로메탄에 용해시키고, 실온에서 16시간 동안 교반하며, 반응이 종료된 후, 반응액을 먼저 포화 탄산수소나트륨으로 세척하고, 그런 후 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조시킨다. 여과하고, 회전 건조시켜, 화합물 2-클로로메틸-1-(4-메틸-4-((메틸티오)메틸)피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘(68 mg, 수율 99%)을 얻는다.

[0357] 단계 I:

[0358] 화합물 2-클로로메틸-1-(4-메틸-4-((메틸티오)메틸)피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘(68 mg)과 질산은(327 mg)을 10 mL의 아세토니트릴에 첨가하고, 50 ℃에서 16시간 동안 교반하며, 반응이 종료된 후, 반응액을 여과하고, 회전 건조시켜 화합물 (1-(4-메틸-4-((메틸티오)메틸)피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일) 질산 메틸 에스테르(18 mg, 수율 24.5%)를 제조한다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.09 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.84 - 6.76 (m, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.82-3.66 (m, 2H), 3.06 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.59 (s, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.01-1.68 (m, 4H), 1.38 (s, 3H).LC-MS: m/z 391.2 $[M + H]^+$.

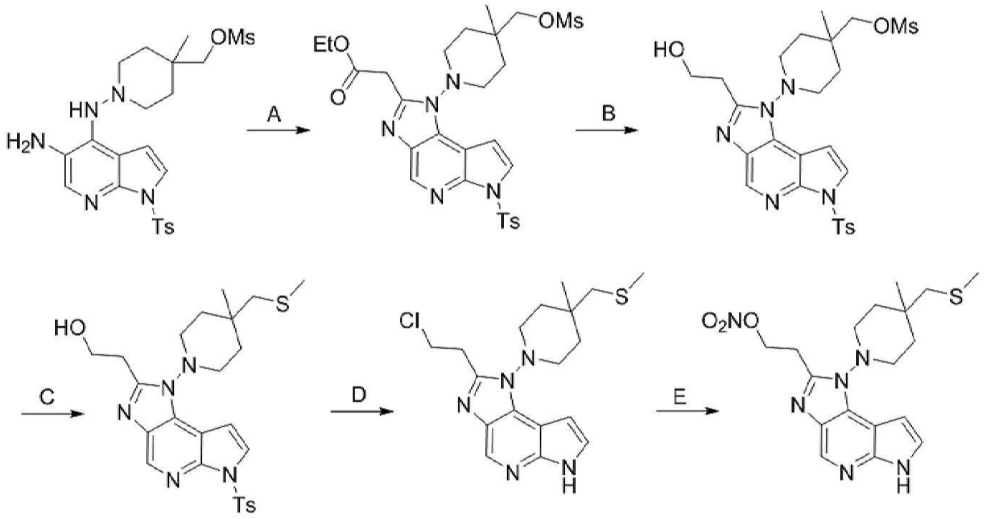
[0359] **실시예 12: 화합물 A12의 합성**



[0360]

[0361] 2-(1-(4-메틸-4-((메틸티오)메틸)피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일) 질산 에틸 에스테르

[0362] 구체적인 실시형태는 하기에 표시된 바와 같다.



[0363]

[0364] 단계 A:

[0365] 석시나믹산 에틸 에스테르(ethyl succinamate, 2.067 g)과 트리에틸옥소늄 테트라플루오로보레이트(2.994 g)를 40 mL의 무수 테트라히드로푸란에 용해시키고, 35 ℃에서 2시간 동안 교반하며, 회전 건조시키고, 그런 후 회전 건조를 통해 얻어진 화합물과 화합물 (4-메틸-1-((5-아미노-1-p-톨루엔설포닐-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)아미노)피페리딘-4-일) 메틸 메탄설폰산 메틸 에스테르(800 mg)를 80 mL의 에탄올에 용해시키고, 75 ℃에서 0.5시간 동안 교반한다, 반응이 종료된 후, 반응액을 회전 건조시키고, 정제하여 조제품 화합물 2-(1-(4-메틸-4-(((메탄설포닐)옥시)메틸)사이클로헥실)-6-p-톨루엔설포닐-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일) 아세트산 에틸 에스테르(3.6 g, 수율 100%)를 얻는다.

[0366] 단계 B:

[0367] 화합물2-(1-(4-메틸-4-(((메탄설포닐)옥시)메틸)사이클로헥실)-6-p-톨루엔설포닐-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일) 아세트산 에틸 에스테르(1.0 g)를 30 mL의 에탄올에 용해시키고, 수소화붕소나트륨(1.253 g)을 천천히 첨가한다. 그런 후 반응액을 50 ℃에서 6시간 동안 교반한다. 반응이 종료된 후, 여과하고, 회전 건조시키며, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 2-(1-(4-메틸-4-((메틸티오)메틸)피페리딘-1-일)-6-p-톨루엔설포닐-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)-1-에탄올(352 mg, 수율 37.8%)을 얻는다.

[0368] 단계 C:

[0369] 화합물 2-(1-(4-메틸-4-((메틸티오)메틸)피페리딘-1-일)-6-p-톨루엔설포닐-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)-1-에탄올(351 mg)과 소듐 티오메톡사이드(3 mL)를 10 mL의 N,N-디메틸포름아미드에 용해시킨다. 그런 후 반응액을 80 ℃에서 2시간 동안 교반한다. 반응이 종료된 후, 반응액에 60 mL의 물을 첨가하고, 디클로로메탄(2X60 mL)으로 추출하며, 유기상을 합병하고, 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조시킨다. 여과하고, 회전 건조시키며, 정제하여 화합물 2-(1-(4-메틸-4-((메틸티오)메틸)피페리딘-1-일)-6-p-톨루엔설포닐-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)-1-에탄올(79 mg, 수율 35.2%)을 얻는다.

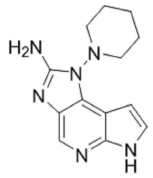
[0370] 단계 D:

[0371] 화합물 2-(1-(4-메틸-4-((메틸티오)메틸)피페리딘-1-일)-6-p-톨루엔설포닐-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)-1-에탄올(79 mg)과 염화티오닐(0.5 mL)을 50 mL의 디클로로메탄에 용해시키고, 실온에서 2시간 동안 교반하며, 반응이 종료된 후, 반응액을 먼저 포화 탄산수소나트륨으로 세척하고, 그런 후 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조시킨다. 여과하고, 회전 건조시켜, 화합물 2-(2-클로로에틸)-1-(4-메틸-4-((메틸티오)메틸)피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘(45 mg, 수율 54.2%)을 얻는다.

[0372] 단계 E:

[0373] 화합물 2-(2-클로로에틸)-1-(4-메틸-4-((메틸티오)메틸)피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘(45 mg)과 질산은(405 mg)을 30 mL의 아세토니트릴에 용해시키고, 50 ℃에서 16시간 동안 교반하며, 반응이 종료된 후, 반응액을 여과하고, 회전 건조시켜, 화합물 2-(1-(4-메틸-4-((메틸티오)메틸)피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일) 질산 에틸 에스테르(10 mg, 수율 10%)를 제조한다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.00 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.79 - 6.71 (m, 1H), 5.05-4.93 (m, 2H), 3.82 - 3.68 (m, 2H), 3.46 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.01 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.21 (s, 2H), 1.95-1.66 (m, 4H), 1.38 (s, 2H), 1.22 (d, J = 28.5 Hz, 2H). LC-MS: m/z 405.2 [M + H]$^+$.

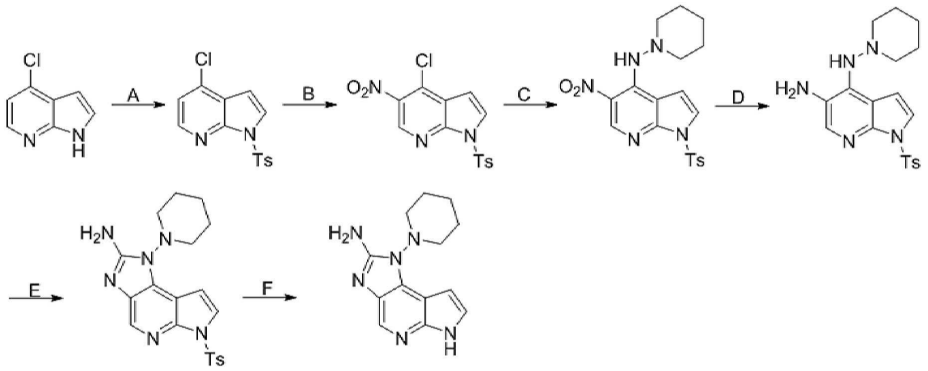
[0374] **실시예 13:화합물 B1의 합성**



[0375]

[0376] 1-(피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-아민

[0377] 구체적인 실시형태는 하기에 표시된 바와 같다.



[0378] 단계 A:

[0379] 4-클로로-7-아자인돌(50.01 g)을 1 L의 디클로로메탄에 용해시키고, 트리에틸아민(66.34 g)을 첨가한다. 그런 후 0 É에서, p-톨루엔설포닐 클로라이드(64.36 g)와 4-디메틸아미노피리딘(0.4 g)을 각각 첨가하고, 그런 후 실온으로 승온시키며 16시간 동안 교반한다. 반응이 종료된 후, 감압 증발로 용매를 제거한다. 조제품 화합물 4-클로로-1-p-톨루엔설포닐-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘(99.8 g, 조제품 수율 99%)을 얻는다.

[0380] 단계 B:

[0381] 화합물 4-클로로-1-p-톨루엔설포닐-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘(50.0 g)을 600 mL의 디클로로메탄에 용해시킨다. 0 ℃에서, 테트라부틸암모늄 나이트레이트(74.44g)와 트리플루오로아세트산 무수물(53.05g)을 각각 첨가한다. 그런 후 질소 가스 보호 하에, 실온에서 반응시키고, 20시간 교반한다. 반응이 종료된 후, 500 mL의 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 퀀칭하고, 유기상을 분리시키며, 1.2L의 디클로로메탄으로 2번 나눠서 수상을 추출한다. 유기상을 합병하고, 적당 양의 물과 포화 염화나트륨 수용액으로 각각 세척한다. 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하며, 회전 증발시킨다. 회전 증발 후 얻어진 슬러리 형태의 물질을 80 mL의 에틸아세테이트를 사용하여 초음파로 분쇄(Trituration)시키고, 여과하며, 또한 여과 케이크를 100 mL의 에틸아세테이트와 석유 에테르의 혼합 용매(부피 비가 3 : 7임)로 세척하고, 건조시켜, 화합물 4-클로로-5-니토로-1-p-톨루엔설포닐-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘(30.1 g, 수율 52%)을 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.26 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H).

[0382] 단계 C:

[0383] 화합물 4-클로로-5-니토로-1-p-톨루엔설포닐-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘(6.78 g), *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(5.40 g) 및 1-아미노피페리딘(2.28 g)을 250 mL의 이소프로판올에 첨가한다(현탁액). 95 ℃에서, 16시간 동안 교반하면서 반응시킨다. 반응이 완료된 후, 실온까지 냉각시키고, 500 mL의 물을 첨가하며, 750mL의 에틸아세테이트로 3번 나눠서 추출한다. 유기상을 합병하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키며, 여과하고, 회전 증발로 정제하여(디클로로메탄 대 메탄올의 부피 비가 40:1임), 화합물 5-니토로-*N*-(피페리딘-1-일)-1-p-톨루엔설포닐-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-아민(5.02 g, 수율 64%)을 얻는다. LCMS ESI(+)m/z: 416.1(M+1).

[0384] 단계 D:

[0385] 화합물 5-니토로-*N*-(피페리딘-1-일)-1-p-톨루엔설포닐-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-아민(4.88 g)을 30 mL의 에탄올과 10 mL의 물의 혼합 용액(현탁액)에 첨가하고, 그런 후 염화암모늄 고체(1.88 g)와 철 분말(1.96 g)을 차례로 첨가한다. 80 ℃까지 승온시키고, 3시간 동안 교반한다. 반응이 완료된 후, 반응액을 여과하고, 여과 잔여물을 50 mL의 에틸아세테이트로 세척한다. 여과액에 50 mL의 물을 첨가하고, 240 mL의 에틸아세테이트로 3번 나눠서 추출한다. 유기상을 합병하고, 100 mL의 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조시킨다. 흡입 여과하고, 여과액을 감압 농축시켜, 조제품 화합물 N^4-(피페리딘-1-일)-1-p-톨루엔설포닐-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4,5-디아민(4.01g, 조제품 수율 88%)을 얻는다. LCMS ESI(+)m/z: 386.1(M+1).

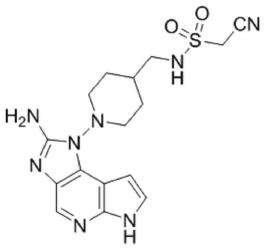
[0386] 단계 E:

[0387] 화합물N^4-(피페리딘-1-일)-1-p-톨루엔설포닐-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4,5-디아민(150 mg)을 3 mL의 메탄올에 용해시키고, 시아노겐 브로마이드 디클로로메탄 용액(3.0 M, 0.19 mL)을 첨가하며, 실온에서 16시간 동안 교반한다. 1N 수산화나트륨 용액 10 mL를 첨가하고, 30분 동안 교반하며, 45 mL의 에틸아세테이트로 3번 나눠서 추출한다. 유기상을 합병하며, 30 mL의 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조시킨다. 흡입 여과하고, 여과액을 감압 농축시키며, 실리카겔 컬럼 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄 대 메탄올의 부피 비가 20 : 1임)를 수행하여 화합물 1-(피페리딘-1-일)-6-p-톨루엔설포닐-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-아민(102 mg, 수율 64%)을 얻는다. LCMS ESI(+)m/z: 411.1(M+1).

[0388] 단계 F:

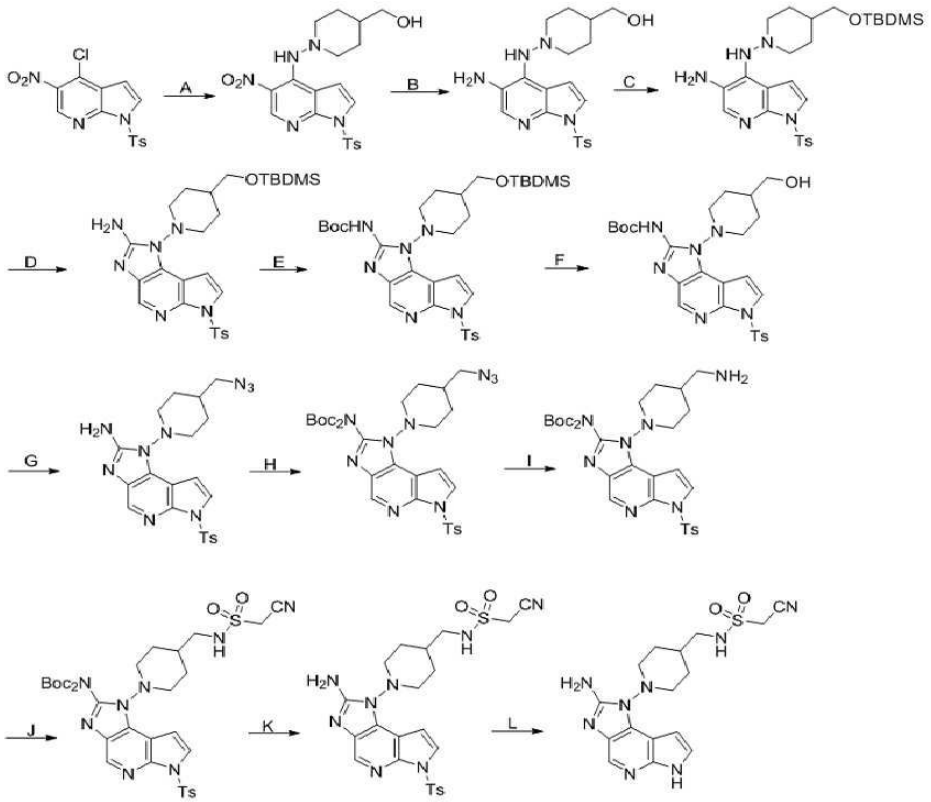
[0389] 화합물1-(피페리딘-1-일)-6-p-톨루엔설포닐-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-아민(102 mg)을 3 mL의 아세토니트릴에 용해시키고, 수산화나트륨(25 mg)을 첨가하며, 60℃ 조건에서 5시간 동안 교반하면서 반응시킨다. 반응액에 20 mL의 물을 첨가하고, 45 mL의 에틸아세테이트로 3번 나눠서 추출한다. 유기상을 합병하며, 50 mL포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조시킨다. 감압 하에 농축시키고, 실리카겔 컬럼 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄 대 메탄올부피 비가 15 : 1임)와 고성능 액체 크로마토그래피로 정제하여 화합물1-(피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-아민(17 mg, 수율 26%)을 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.16 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.68 (t, 1H), 6.71 (dd, J = 3.3, 1.7 Hz, 1H), 3.47-3.36 (m, 2H), 3.24-3.13 (m, 2H), 1.91-1.74 (m, 5H), 1.57-1.46 (m, 1H). LCMS ESI(+)m/z: 257.1(M+1).

[0390] **실시예 14:화합물 B2의 합성**

[0391] 

[0392] *N*-((1-(2-아미노이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-1(6*H*)-일)-피페리딘-4-일)메틸)-1-시아노메탄설폰아미드

[0393] 구체적인 실시형태는 하기에 표시된 바와 같다.



[0394]

[0395] 단계 A:

[0396] 4-클로로-5-니토로-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘(22 g)을 200 mL의 이소프로판올에 용해시키고, 그런 후 DIEA(48.5 g)와 (1-아미노피페리딘-4-일)메탄올(6.35 g)을 첨가한다. 반응액을 88℃ 에서 16시간 동안 교반한다. 반응이 종료된 후, 반응액을 회전 건조시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 (1-((5-니토로-1-p-톨루엔설포닐-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)아미노)피페리딘-4-일)메탄올(27.8 g, 수율 100%)을 얻는다. LC-MS: m/z 446.30 $[M + H]^+$.

[0397] 단계 B:

[0398] (1-((5-니토로-1-p-톨루엔설포닐-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)아미노)피페리딘-4-일)메탄올(12 g)을 400 mL의 에탄올과 80 mL의 물에 용해시키고, 그런 후 철 분말(12.1 g)과 염화암모늄(2890 mg)을 첨가한다. 반응액을 75℃에서 반시간 동안 교반한다. 반응이 종료된 후, 여과하고, 여과액을 회전 건조시키며, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 N^4-(피페리딘-1-일)-1-p-톨루엔설포닐-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4,5-디아민(10 g, 수율 89%)을 얻는다. LC-MS: m/z 415.3 $[M + H]^+$.

[0399] 단계 C:

[0400] 화합물 N^4-(피페리딘-1-일)-1-p-톨루엔설포닐-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4,5-디아민(3.00 g)을 10 mL의 DMF에 용해시키고, 빙수조에서 질소 가스 보호 하에, 이미다졸(1.47 g)과 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드(1.63 g)를 차례로 첨가한다. 적하 첨가가 완료된 후, 0℃ 에서 2시간 동안 교반한다. 반응액을 100 mL의 물에 부어넣고, 50 mL의 에틸아세테이트로 3번 추출한다. 유기상을 합병하고, 10 mL의 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시키며, 실리카겔 컬럼 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트 대 석유 에테르가 1 대 2임)를 수행하여 화합물 N^4-(4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)피페리딘-1-일)-1-p-톨루엔설포닐-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4,5-디아민(3.70 g, 수율 97%)을 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.43 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.48 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.24 - 3.16 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.33 - 2.24 (m, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.47 - 1.35 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s, 6H). LCMS ESI(+)m/z: 530.0(M+1).

[0401] 단계 D:

[0402] 화합물 N^4-(4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)피페리딘-1-일)-1-p-톨루엔설포닐-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4,5-디아민(3.70 g)을 200 mL의 메탄올에 현탁시키고, 실온 및 가스 보호 하에 시아노겐 브로마이드(814 mg)를 차례로 첨가한다. 실온에서 16시간 동안 교반한다. 감압 증발로 용매를 제거하고, 포화 탄산수소나트륨 용액(15 mL), 포화 티오황산나트륨(15 mL) 및 메탄올과 에틸아세테이트의 혼합 용매(부피 비가 1 대 10임, 100 mL)를 첨가하며, 실온에서 15분 동안 교반한다. 유기상을 분리시키며, 메탄올과 에틸아세테이트의 혼합 용매(50 mL)로 수상을 3번 추출한다. 유기상을 합병하고, 포화 식염수(20 mL)로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 증발로 용매를 제거하여, 화합물 1-(4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)피페리딘-1-일)-6-p-톨루엔설포닐-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-아민 조생성물(3.87g, 수율 100%)을 얻는다. LCMS ESI(+)m/z: 555.2(M+1).

[0403] 단계 E:

[0404] 화합물 1-(4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)피페리딘-1-일)-6-p-톨루엔설포닐-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-아민(3.87 g)을 200 mL의 메탄올에 용해시키고, 실온에서 트리에틸아민(3.90 mL)과 디-tert-부틸 디카보네이트(1.83 g)를 첨가한다. 질소 가스 보호 하에, 실온에서 16시간 동안 교반한다. 감압 하에 농축시키고, 실리카겔 컬럼 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트 대 석유 에테르가 1 대 7임)를 수행하여 화합물 1-(4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)피페리딘-1-일)-6-p-톨루엔설포닐-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-아민(3.03 g, 수율 66%)을 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.62 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.08 - 3.95 (m, 2H), 3.51 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.11 - 3.02 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.69 (s, 9H), 1.54 - 1.37 (m, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).

[0405] 단계 F:

[0406] 화합물 1-(4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)피페리딘-1-일)-6-p-톨루엔설포닐-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-아민(3.03 g)을 120 mL의 테트라히드로푸란에 용해시키고, 실온에서 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드 삼수화물(5.84 g)을 첨가한다. 실온에서 2시간 동안 교반한다. 250 mL의 에틸아세테이트를 첨가하고, 100 mL의 물로 3번 세척한다. 유기상을 합병하고, 포화 식염수(30 mL)로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 증발로 용매를 제거하며, 실리카겔 컬럼 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트 대 석유 에테르가 3 대 1임)를 수행하여 화합물 tert-부틸 (1-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)-6-p-톨루엔설포닐-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)카르바메이트(1.14 g, 수율 46%)를 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (s, 1H), 8.08-8.01 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.62 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.29-7.22 (m, 2H), 6.95 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.09-3.99 (m, 2H), 3.63-3.54 (m, 2H), 3.13-3.04 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.69 (s, 9H), 1.63-1.54 (m, 1H), 1.54-1.41 (m, 2H), 1.41-1.32 (m, 1H). LCMS ESI(+)m/z: 555.2(M+1).

[0407] 단계 G:

[0408] 빙수조 냉각과 질소 가스 보호 하에, 50 mL의 톨루엔에 화합물 tert-부틸 (1-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)-6-p-톨루엔설포닐-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)카르바메이트(1.10 g), DPPA(2.24 g) 및 DBU(2.48 g)를 첨가한다. 100 ℃까지 승온시키고, 2시간 동안 교반한다. 반응액을 감압 하에 농축시키고, 얻어진 잔여물에 대해 실리카겔 컬럼 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트)를 수행하여, 화합물 1-(4-(메틸아지도)피페리딘-1-일)-6-p-톨루엔설포닐-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-아민(647 mg, 수율 68%)을 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.52 - 3.42 (m, 2H), 3.34 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.20 - 3.12 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.04 - 1.97 (m, 2H), 1.67 - 1.54 (m, 3H). LCMS ESI(+)m/z: 466.2(M+1).

[0409] 단계 H:

[0410] 화합물 1-(4-(메틸아지도)피페리딘-1-일)-6-p-톨루엔설포닐-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-아민(525 mg)을 30 mL의 디클로로에탄에 용해시키고, 디-tert-부틸 디카보네이트(1.23 g), 트리에틸아민(571

mg) 및 4,4-디메틸아미노피리딘(138 mg)을 첨가한다. 실온에서 1시간 동안 교반한다. 반응액을 감압 하에 농축시키고, 얻어진 잔여물에 대해 실리카겔 컬럼 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 대 에틸아세테이트가 4 대 1임)를 수행하여, 화합물 tert-부틸 (1-(4-(메틸아지도)피페리딘-1-일)-6-p-톨루엔설포닐-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)(tert-부톡시카르보닐)카르바메이트(647 mg, 수율 68%)를 얻는다. LCMS ESI(+)m/z: 666.2(M+1).

[0411] 단계 I:

[0412] 화합물 tert-부틸 (1-(4-(메틸아지도)피페리딘-1-일)-6-p-톨루엔설포닐-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)(tert-부톡시카르보닐)카르바메이트(235 mg)를 25 mL의 메탄올에 용해시키고, 질소 가스 보호 하에, 10% 팔라듐 카본(40 mg)을 첨가한다. 수소 가스를 대체한다. 실온에서 수소 가스 분위기에서 16시간 동안 교반한다. 흡입 여과하고, 5 mL의 메탄올로 세척한다. 여과액을 감압 하에 농축시켜, 화합물 tert-부틸 (1-(4-아미노메틸피페리딘-1-일)-6-p-톨루엔설포닐-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)(tert-부톡시카르보닐)카르바메이트 조생성물(145 mg, 수율 64%)을 얻는다. LCMS ESI(+)m/z: 640.3(M+1).

[0413] 단계 J:

[0414] 화합물 tert-부틸 (1-(4-아미노메틸피페리딘-1-일)-6-p-톨루엔설포닐-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)(tert-부톡시카르보닐)카르바메이트(70 mg)를 5 mL의 디클로로메탄에 용해시키고, 0 ℃에서, 질소 가스 보호 하에, 트리에틸아민(33 mg)과 시아노메탄설포닐 클로라이드(23 mg)를 차례로 첨가한다. 0 ℃에서 2시간 동안 교반한다. 반응액에 대해 실리카겔 컬럼 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 대 에틸아세테이트가 1 대 1임)를 수행하여, 화합물 tert-부틸 (tert-부톡시카르보닐)(1-(4-(((시아노메틸)설포닐아미노)메틸)피페리딘-1-일)-6-p-톨루엔설포닐-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)카르바메이트(70 mg, 수율 89%)를 얻는다. LCMS ESI(+)m/z: 718.2(M+1).

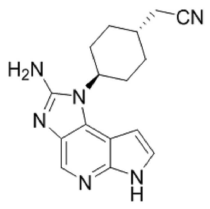
[0415] 단계 K:

[0416] 화합물 tert-부틸 (tert-부톡시카르보닐)(1-(4-(((시아노메틸)설포닐아미노)메틸)피페리딘-1-일)-6-p-톨루엔설포닐-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)카르바메이트(70 mg)를 3 mL의 디클로로메탄에 용해시키고, 0 ℃에서, 질소 가스 보호 하에, 4 N의 디옥산 염산염 용액(2.5 mL)을 첨가한다. 실온에서 3시간 동안 교반한다. 반응액을 감압 하에 농축시켜, 화합물 *N*-((1-(2-아미노-6-실릴이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-1(6*H*)-일)-피페리딘-4-일)메틸)-1-시아노메탄설폰아미드 조생성물을 얻어 직접 다음 단계에 사용된다.

[0417] 단계 L:

[0418] 화합물 *N*-((1-(2-아미노-6-실릴이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-1(6*H*)-일)-피페리딘-4-일)메틸)-1-시아노메탄설폰아미드 조생성물을 3 mL 메탄올에 현탁시키고, 2 N 수산화나트륨 용액(1 mL)을 첨가한다. 35 ℃에서 16시간 동안 교반한다. 1 N HCl으로 pH = 7까지 조정한다. 감압 증발로 메탄올을 제거한다. 잔여물을 분취용 박층 크로마토그래피(메탄올 대 디클로로메탄이 1 대 10임)로 정제하여, 화합물 *N*-((1-(2-아미노이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-1(6*H*)-일)-피페리딘-4-일)메틸)-1-시아노메탄설폰아미드(2 mg, 수율 5%)를 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.51 (s, 1H), 8.29-8.01 (m, 2H), 7.46-7.34 (m, 1H), 6.47 (dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 6.24 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.53-3.42 (m, 2H), 3.11-2.97 (m, 4H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 2H), 1.60-1.49 (m, 2H). LCMS ESI(+)m/z: 389.0(M+1).

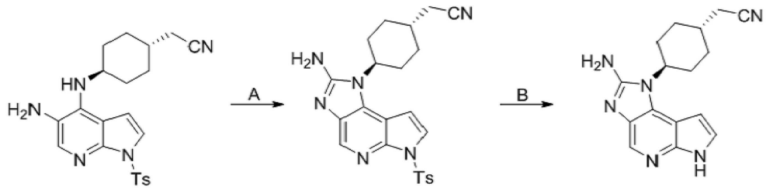
[0419] **실시예 15:화합물 B3의 합성**



[0420]

[0421] 2-((1*R*,4r)-4-(2-아미노이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-1(6*H*)-에틸)사이클로헥실)아세토니트릴

[0422] 구체적인 실시형태는 하기에 표시된 바와 같다.

[0423] 

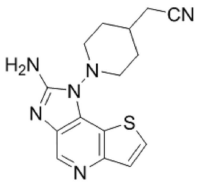
[0424] 단계 A:

[0425] 화합물 N^4-(피페리딘-1-일)-1-p-톨루엔설포닐-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4,5-디아민(700 mg)을 메탄올(100 mL)에 현탁시키고, 실온 및 가스 보호 하에 시아노겐 브로마이드(199 mg)를 차례로 첨가한다. 실온에서 16시간 동안 교반한다. 감압 증발로 용매를 제거하고, 포화 탄산수소나트륨 용액(10 mL), 포화 티오황산나트륨용액(10 mL) 및 메탄올과 에틸아세테이트의 혼합 용매(부피 비가 1 대 10임, 40 mL)를 첨가하며, 실온에서 15분 동안 교반한다. 유기상을 분리시키며, 메탄올과 에틸아세테이트의 혼합 용매(20 mL)로 수상을 3번 추출한다. 유기상을 합병하고, 포화 식염수(10 mL)로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 증발로 용매를 제거하여, 화합물 2-((1*R*,4r)-4-(2-아미노-6-(페닐설포닐)이미다조[4,5-*d*]피롤로[4,5-*b*](6*H*)-에틸)사이클로헥실)아세토니트릴 조생성물(740 mg, 수율 100%)을 얻는다. LCMS ESI(+)m/z: 435.2(M+1).

[0426] 단계 B:

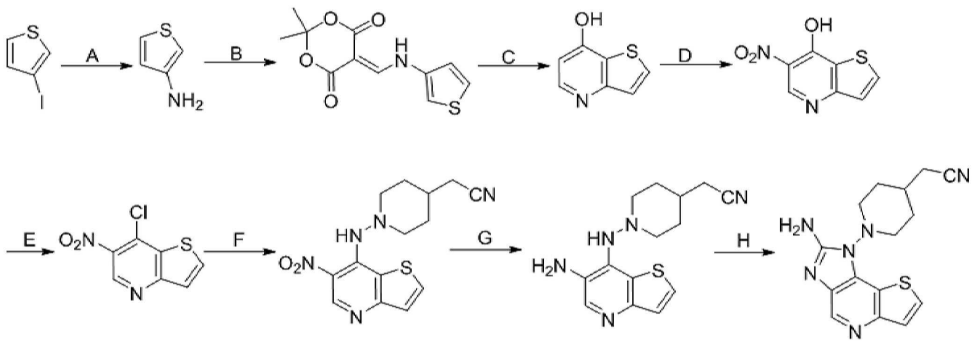
[0427] 화합물 2-((1*R*,4r)-4-(2-아미노-6-(페닐설포닐)이미다조[4,5-*d*]피롤로[4,5-*b*](6*H*)-에틸)사이클로헥실)아세토니트릴(100 mg)을 6 mL의 메탄올에 현탁시키고, 2 N 수산화나트륨 용액(1.5 mL)을 첨가한다. 실온에서 16시간 동안 교반한다. 1 N HCl으로 pH = 7까지 조정한다. 감압 증발로 메탄올을 제거하고, 역상 고성능 액체 크로마토그래피로 분취하여, 화합물 2-((1*R*,4r)-4-(2-아미노이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-1(6*H*)-에틸)사이클로헥실)아세토니트릴(35 mg, 수율 52%)을 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.47 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.44-7.26 (m, 1H), 6.55 (dd, *J* = 3.3, 1.6 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 4.49-4.26 (m, 1H), 2.59 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.40-2.25 (m, 2H), 2.06-1.92 (m, 3H), 1.89-1.79 (m, 2H), 1.47-1.31 (m, 2H).LCMS ESI(+)m/z: 295.2(M+1).

[0428] **실시예 16: 화합물 B4의 합성**

[0429] 

[0430] 2-(1-(2-아미노-1*H*-이미다조[4,5-*d*]티에노[3,2-*b*]피리딘-1-일)피페리딘-4-일)아세토니트릴

[0431] 구체적인 실시형태는 하기에 표시된 바와 같다.

[0432] 

[0433] 단계 A:

[0434] 250 mL의 삼구 플라스크에 CuI(3.6 g), L-프롤린(4.4 g), 탄산칼륨(39.6 g), 화합물 3-요오드티오펜(20 g), 농암모니아수(8.7 g)를 차례로 첨가한다. 질소 가스에서, 실온에서 24시간 동안 교반한다. 반응액을 여과하고, 여과액을 디클로로메탄으로 추출하며, 유기상을 합병하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키며, 회전 건조시키고, 얻어진 잔여물에 대해 실리카겔 컬럼 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트와 석유 에테르=15%)를 수행하여, 화합물 3-아미노티오펜(9 g, 95%)을 얻는다.

[0435] 단계 B:

[0436] 2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온(14.4 g)을 200 mL의 이소프로판올에 용해시키고, 그런 후 트리에틸 오르토포르메이트(45 mL.400 mmol)를 첨가하며, 100℃ 에서 교반하면서 1시간 동안 반응시키고, 실온까지 냉각시켜 백색 고체가 석출되면, 다음 단계에 직접 투입한다. 화합물 3-아미노티오펜(10 g)을 첨가하고, 이소프로판올을 첨가하며, 반시간 동안 환류시킨다. 실온까지 냉각시켜 백색 고체가 석출되면, 여과하여 화합물 2,2-디메틸-5-((티오펜-3-일아미노)메틸렌)-1,3-디옥산-4,6-디온(3 g, 수율 12%)을 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.38 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 3.2, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 5.2, 3.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 1.66 (s, 6H). LCMS ESI(+)m/z: 196.0 (M+1-58)

[0437] 단계 C:

[0438] 50 mL의 둥근바닥 플라스크에 디페닐 에테르를 첨가하고, 반응 용매를 250℃까지 가열시키며, 화합물 2,2-디메틸-5-((티오펜-3-일아미노)메틸렌)-1,3-디옥산-4,6-디온(3.00 g)을 체계에 첨가하고, 250 ℃에서 30분 동안 반응시키며, 실온까지 냉각시키고, 여과하여, 백색 고체 화합물 티에노[3,2-b]피리딘-7-올(1.2 g, 수율 68%)을 얻는다. LCMS ESI(+)m/z: 152.0(M+1)

[0439] 단계 D:

[0440] 화합물 티에노[3,2-b]피리딘-7-올(900 mg)을 프로피온산(20 mL)에 용해시키고, 질소 가스 분위기에서 110 ℃까지 가열시키며, 그런 후 4.8 ml발연 질산을 첨가하고, 150℃ 에서 1시간 반응시키며, 실온까지 냉각시키고, 디에틸 에테르를 첨가하며, 여과하여 고체를 얻고, 그런 후 물로 세척하며, 감압 하에 건조시켜, 화합물 6-니토로티에노[3,2-b]피리딘-7-올(700 mg, 수율 60%)을 얻는다. LCMS ESI(+)m/z: 197.0(M+1).

[0441] 단계 E:

[0442] 화합물 6-니토로티에노[3,2-b]피리딘-7-올(600 mg)을 포스포러스 옥시트리클로라이드(25 mL)에 첨가하고, 질소 가스 분위기에서 110 ℃까지 가열시키며, 1시간 동안 반응시키고, 감압 증발로 용매를 제거하며, 그런 후 디클로로메탄과 포화 탄산수소나트륨 용액을 첨가하고, 유기상을 분리시키며, 유기상을 합병하고, 유기상을 물로 3번 세척하며, 그런 후 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하며, 감압 증발로 용매를 제거하여, 화합물 7-클로로-6-니토로티에노[3,2-b]피리딘(483 mg, 수율 75%)을 얻는다. LCMS ESI(+)m/z: 215.0(M+1).

[0443] 단계 F:

[0444] 화합물 7-클로로-6-니토로티에노[3,2-b]피리딘(480 mg)을 이소프로판올(15 mL)에 용해시키고, 2-(1-아미노피페리딘-4-일)아세토니트릴(471 mg)과 디이소프로필에틸아민(1 mL)을 첨가하며, 90 ℃에서 2시간 동안 반응시킨 후, 실온으로 냉각시켜 다량의 고체가 석출되면, 여과하여 노란색 고체를 얻고, 감압 하에 건조시켜, 화합물 2-(1-((6-니토로티에노[3,2-b]피리딘-7-일)아미노)피페리딘-4-일)아세토니트릴(600 mg, 수율 85%)을 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (s, 1H), 9.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.21 (m, J = 14.9, 7.3 Hz, 1H), 2.39 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.05 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.91-1.73 (m, 1H), 1.52 (ddd, J = 41.0, 19.4, 8.4 Hz, 5H).

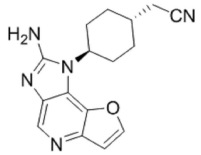
[0445] 단계 G:

[0446] 화합물 2-(1-((6-니토로티에노[3,2-b]피리딘-7-일)아미노)피페리딘-4-일)아세토니트릴(200 mg)을 에탄올(100 ml)에 용해시키고, 포화염화암모늄 용액과 Fe(353 mg)을 첨가하며, 질소 가스 조건에서, 75 ℃로 30분 동안 반응시키고, 반응이 종료된 후, 뜨거울 때 여과하며, 여과액을 농축시키고, 얻어진 잔여물에 대해 실리카겔 컬럼 컬럼 크로마토그래피(메탄올 대 디클로로메탄은 1 대 10임)를 수행하여 화합물 2-(1-((6-아미노티에노[3,2-b]피리딘-7-일)아미노)피페리딘-4-일)아세토니트릴(180 mg, 수율 98%)을 얻는다. LCMS ESI(+)m/z: 288.2(M+1)

[0447] 단계 H:

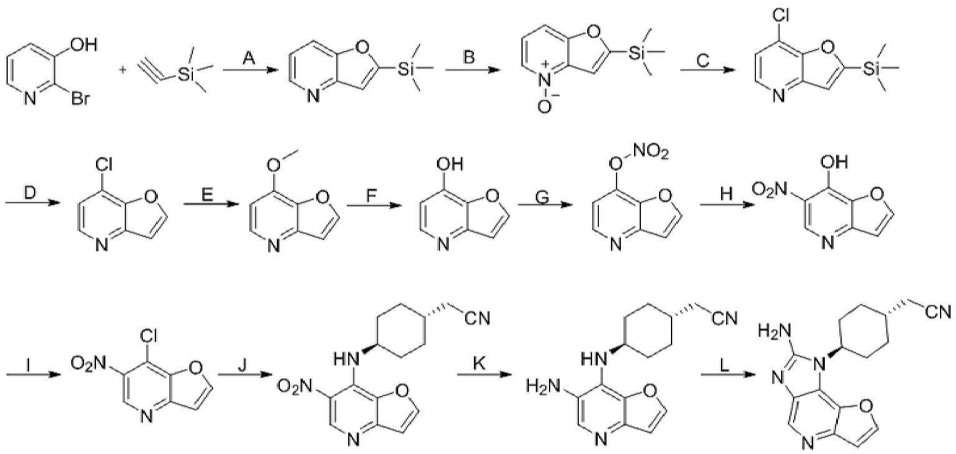
[0448] 화합물 2-(1-((6-아미노티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일)아미노)피페리딘-4-일)아세토니트릴(72 mg)을 메탄올(5 ml)에 용해시키고, 시아노겐 브로마이드(53 mg)를 첨가한다. 질소 가스 분위기에서 실온 하에 16시간 동안 교반한다. 감압 증발로 용매를 제거하고, 포화 탄산수소나트륨 용액(5 mL), 포화 티오황산나트륨(5 mL) 및 메탄올과 에틸 아세테이트의 혼합 용매(부피 비가 1 대 10임, 10 mL)를 첨가하며, 실온에서 15분 동안 교반한다. 유기상을 분리시키며, 메탄올과 에틸아세테이트의 혼합 용매(10 mL)로 수상을 3번 추출한다. 유기상을 합병하고, 포화 식염수(10 mL)로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 증발로 용매를 제거한다. 얻어진 잔여물에 대해 실리카겔 컬럼 컬럼 크로마토그래피(메탄올 대 디클로로메탄은 1 대 10임)를 수행하여 생성물 2-(1-(2-아미노-1H-이미다조[4,5-*d*]티에노[3,2-*b*]피리딘-1-일)피페리딘-4-일)아세토니트릴(11 mg, 수율 15%)을 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 7.78 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 4.59-4.33 (m, 1H), 2.61 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.44-2.32 (m, 2H), 2.00 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.92 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.48-1.32 (m, 2H). LCMS ESI(+)m/z: 313.2(M+1).

[0449] **실시예 17:화합물 B5의 합성**

[0450] 

[0451] 2-((1*R*,4r)-4-(2-아미노-1*H*-푸로[3,2-*b*]이미다조[4,5-*d*]피리딘-1-일)사이클로헥실)아세토니트릴

[0452] 구체적인 실시형태는 하기에 표시된 바와 같다.

[0453] 

[0454] 단계 A:

[0455] 건조하고 깨끗한 하나의 500 ml 일구 플라스크에, 2-브롬-3-하이드록시피리딘(25 g), 트리메틸에티닐실리콘(17 g), 요오드화 제1구리(2.74 g, 14.4 mmol), 비스(트리페닐포스핀) 팔라듐 디클로라이드(2.0 g) 및 1,4-디옥산(200 ml)을 첨가하고, 질소 가스로 체계를 3번 대체한 후, 실온에서 30min 동안 교반하며, 트리에틸아민(43.6 g)을 첨가하고, 65 ℃에서 질소 가스 보호 하에, 체계를 6시간 동안 반응시킨다. 실온까지 냉각시키고, 감압 하에 흡입 여과하며, 여과 케이크를 30 ml의 메틸 tert-부틸 에테르로 세척하고, 여과액을 400 ml의 물로 세척하며, 수상을 400 ml의 메틸 tert-부틸 에테르로 2번 추출하고, 합병된 유기상을 1L의 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하며, 여과액을 회전 건조시켜, 조제품을 얻고, 얻어진 조제품을 200 ml의 석유 에테르에 첨가하여, 30min 동안 분쇄하고, 여과하며, 여과 케이크를 30 ml의 석유 에테르로 2번 세척하고, 여과액을 회전 건조시켜 화합물 2-(트리메틸실릴)푸로[3,2-*b*]피리딘(23.3 g, 수율: 85%)을 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (dd, J = 4.7, 1.1 Hz, 1H), 7.75 (dt, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 0.38 (s, 9H).

[0456] 단계 B:

[0457] 건조하고 깨끗한 하나의 1L 일구 플라스크에, 화합물 2-(트리메틸실릴)푸로[3,2-*b*]피리딘(36.6 g)과 디클로로메

탄(400 ml)을 첨가하고, 실온에서 (70%)메타-클로로퍼옥시벤조산(76.9 g)을 첨가하며, 실온에서 밤새 반응시킨다. 반응이 종료되면, 여과하고, 여과 케이크를 20 ml의 디클로로메탄로 2번 세척하며, 합병된 여과액을 포화 탄산수소나트륨 용액과 포화 식염수로 각각 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키며, 여과하고, 여과액을 회전 건조시켜, 화합물 2-(트리메틸실릴)푸로[3,2-*b*]피리딘4-옥사이드(41.4 g, 조제품)를 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.4, 6.3 Hz, 1H), 0.38 (s, 9H).

[0458] 단계 C:

[0459] 건조하고 깨끗한 하나의 500 ml의 일구 플라스크에, 화합물2-(트리메틸실릴)푸로[3,2-*b*]피리딘4-옥사이드 조제품(41.4 g)과 톨루엔 (150 ml)을 첨가하고, 0℃에서 150 ml의 포스포러스 옥시트리클로라이드를 천천히 적하하여 첨가하며, 적하가 완료된 후, 체계를 95 ℃까지 승온시키고 3시간 동안 반응시킨다. 반응이 종료되면, 체계를 실온까지 냉각시키고, 회전 건조시키며, 얻어진 잔여물에 300 ml의 물로 희석하고, 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 pH=8까지 조정하며, 체계를 각각 500 ml의 메틸 tert-부틸 에테르로 3번 추출하고, 합병된 여과액을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키며, 여과하고, 여과액을 회전 건조시켜 조제품을 얻는다. 조제품을 실리카겔 컬럼으로 정제하여(용리액은 에틸아세테이트 : 석유 에테르=1 : 10임), 화합물 2-(트리메틸실릴)-7-클로로푸로[3,2-*b*]피리딘(20.7 g, 수율: 46%)을 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 0.40 (s, 9H).

[0460] 단계 D:

[0461] 건조하고 깨끗한 하나의 500 ml 일구 플라스크에, 화합물 2-(트리메틸실릴)-7-클로로푸로[3,2-*b*]피리딘(20.7 g)과 테트라히드로푸란(150 ml)을 첨가하고, 실온에서 150 ml의 수산화나트륨(18 g) 수용액을 첨가하며, 첨가가 완료된 후, 체계를 50 ℃까지 승온시키고, 1시간 동안 반응시킨다. 반응이 종료되면, 체계를 실온까지 냉각시키고, 용매를 회전 건조시키며, 얻어진 수용액을 각각 200 ml의 메틸 tert-부틸 에테르로 3번 추출하고, 합병된 여과액을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키며, 여과하고, 여과액을 회전 건조시켜 화합물 7-클로로푸로[3,2-*b*]피리딘(11.8 g, 수율: 84%)을 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H).

[0462] 단계 E:

[0463] 건조하고 깨끗한 하나의 500 ml 일구 플라스크에, 화합물 5(10.8 g)와 메탄올(200 ml)을 첨가하고, 실온에서 100 ml의 수산화나트륨(42.6 g) 수용액을 첨가하며, 첨가가 완료된 후, 체계를 75 ℃까지 승온시키고 밤새 반응시킨다. 반응이 종료되면, 체계를 실온까지 냉각시키고, 용매를 회전 건조시키며, 얻어진 용액에 100 ml의 물을 첨가하여 희석하고, 각각 200 ml의 디클로로메탄으로 2번 추출하며, 합병된 여과액을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키며, 여과하고, 여과액을 회전 건조시켜 화합물 7-메톡시푸로[3,2-*b*]피리딘(5.6 g, 수율: 53.3%)을 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H).

[0464] 단계 F:

[0465] 건조하고 깨끗한 하나의 25 ml 일구 플라스크에, 화합물 7-메톡시푸로[3,2-*b*]피리딘(5.0 g), 브롬화수소산의 초산 용액(10 ml) 및 물(4 ml)을 첨가하고, 125℃에서 밤새 반응시킨다. 반응이 종료되면, 체계를 실온까지 냉각시키고, 용매를 회전 건조시키며, 얻어진 잔여물에 50 ml의 톨루엔을 첨가하여 용해시킨 다음, 다시 회전 건조시키고, 3번 반복하여, 7.2 g의 조제품을 얻고, 조제품을 C18 역상 컬럼으로 정제하며, 용리액 : 메탄올 : 물(0.1% 암모니아수) 체계, 100% 물로 용리하여 화합물 7-하이드록시푸로[3,2-*b*]피리딘(3.1 g, 수율: 46.5%)을 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 6.8 Hz, 1H).

[0466] 단계 G:

[0467] 건조하고 깨끗한 하나의 50 ml 일구 플라스크에, 화합물 7-하이드록시푸로[3,2-*b*]피리딘(1.5 g)과 디클로로메탄(15 ml)을 첨가하고, 0 ℃에서 테트라부틸암모늄 나이트레이트(10 g)와 트리플루오로아세트산 무수물(11.6 g)을

첨가하며, 체계를 실온에서 밤새 반응시킨다. 반응이 종료되면, 체계에 50 ml의 물을 첨가하여 희석하고, 각각 50 ml의 에틸아세테이트로 2번 추출하며, 합병된 여과액을 각각 포화 탄산수소나트륨 수용액과 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키며, 여과하고, 여과액을 회전 건조시켜 조제품를 얻으며, 조제품을 순상 컬럼으로 분리하여(에틸아세테이트 : 석유 에테르=50%), 화합물 푸로[3,2-*b*]피리딘-7-일니트레이트(540 mg, 수율: 27%)를 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H).

[0468] 단계 H:

[0469] 건조하고 깨끗한 하나의 50 ml 일구 플라스크에, 화합물 푸로[3,2-*b*]피리딘-7-일니트레이트(430 mg)와 프로피온산(15 ml)을 첨가하고, 실온에서 발연 질산(551 mg)을 첨가하며, 125 ℃에서 30분 동안 반응시킨다. 반응이 종료되면, 체계를 실온까지 냉각시키고, 50 ml의 메틸 tert-부틸 에테르를 첨가하여 희석하며, 여과하고, 고체를 각각 3 ml의 메틸 tert-부틸 에테르로 2번 세척하며, 화합물 6-니토로푸로[3,2-*b*]피리딘-7-올(220 mg, 수율: 37.5%)을 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.12 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H).

[0470] 단계 I:

[0471] 건조하고 깨끗한 하나의 25 ml 일구 플라스크에, 화합물 6-니토로푸로[3,2-*b*]피리딘-7-올(356 mg)과 DCE(12 ml)를 첨가하고, 실온에서 포스포러스 옥시트리클로라이드(4.2 ml)를 첨가하며, 체계를 95℃에서 2시간 동안 반응시킨다. 반응이 종료되면, 체계를 실온까지 냉각시키고, 용매를 회전 건조시키며, 10 ml의 물을 첨가하여 희석하고, 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 pH = 7 내지 8까지 조정하며, 수상을 각각 50 ml의 메틸 tert-부틸 에테르로 3번 추출하고, 합병된 여과액을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키며, 여과하고, 여과액을 회전 건조시켜 노란색 고체 화합물7-클로로-6-니토로푸로[3,2-*b*]피리딘(287 mg, 수율: 73.2%)을 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.22 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.2 Hz, 1H).

[0472] 단계 J:

[0473] 건조하고 깨끗한 하나의 10 ml 일구 플라스크에, 화합물 7-클로로-6-니토로푸로[3,2-*b*]피리딘(70 mg), 2-((1*r*,4r)-4-아미노사이클로헥실)아세토니트릴(74.4 mg) 및 tert-부탄올(5 ml)을 첨가하고, 실온에서 DIPEA(100 mg)를 첨가하며, 체계를 135℃에서 밤새 반응시킨다. 반응이 종료되면, 반응액을 회전 건조시켜 조제품을 얻고, 조제품을 순상 컬럼으로 분리하여(에틸아세테이트 : 석유 에테르=50%), 노란색 고체 화합물 2-((1*r*,4r)-4-((6-니토로푸로[3,2-*b*]피리딘-7-일)아미노)사이클로헥실)아세토니트릴(55 mg, 수율: 51.8%)을 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.49-8.39 (m, 2H), 7.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.33-4.21 (m, 1H), 2.53 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.11 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 1.87 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.61-1.49 (m, 2H), 1.33-1.25 (m, 2H).

[0474] 단계 K:

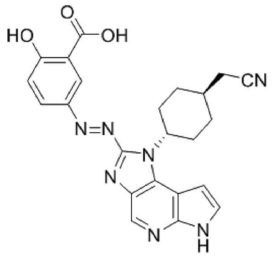
[0475] 건조하고 깨끗한 하나의 50 ml 일구 플라스크에, 화합물 2-((1*r*,4r)-4-((6-니토로푸로[3,2-*b*]피리딘-7-일)아미노)사이클로헥실)아세토니트릴(55 mg)과 메탄올(10 ml)을 첨가하고, 실온에서 팔라듐 카본(25 mg, 함량60%)을 첨가하며, 수소 가스로 체계를 3번 대체하고, 하나의 수소 가스 풍선 압력 하에 30분 동안 반응시킨다. 반응이 종료되면, 반응액을 규조토 여과 보조 하에 여과하고, 여과 케이크를 3ml의 메탄올로 세척하며, 합병된 여과액을 회전 건조시켜, 화합물 2-((1*r*,4r)-4-((6-아미노푸로[3,2-*b*]피리딘-7-일)아미노)사이클로헥실)아세토니트릴(43 mg, 수율: 86.5%)을 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.97-3.85 (m, 1H), 2.00 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 1.83 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.67-1.59 (m, 1H), 1.37-1.16 (m, 6H).

[0476] 단계 L:

[0477] 건조하고 깨끗한 하나의 25 ml 작은 병에, 화합물 2-((1*r*,4r)-4-((6-아미노푸로[3,2-*b*]피리딘-7-일)아미노)사이클로헥실)아세토니트릴(33 mg)과 메탄올(5 ml)을 첨가하고, 실온에서 시아노겐 브로마이드(14.3 mg)를 첨가하며, 체계를 실온에서 밤새 반응시킨다. 반응이 종료되면, 반응액에 20 ml의 물을 첨가하고, 수상을 각각

30 ml의 디클로로메탄로 3번 추출하며, 합병된 여과액을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키며, 여과하고, 여과액을 회전 건조시켜 조제품 40 mg을 얻으며, 조제품을 고압 액체 크로마토그래피(0.05% 암모니아수 체계)로 분취하여, 백색 고체 화합물 2-((1*R*,4r)-4-(2-아미노-1*H*-푸로[3,2-*b*]이미다조[4,5-*d*]피리딘-1-일)사이클로헥실)아세토니트릴(3.8 mg, 수율: 10.5%)을 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.17-4.03 (m, 1H), 2.54-2.44 (m, 2H), 2.43 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.16-2.02 (m, 5H), 1.47 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H). ESI(+)m/z: 296.7 (M+1).

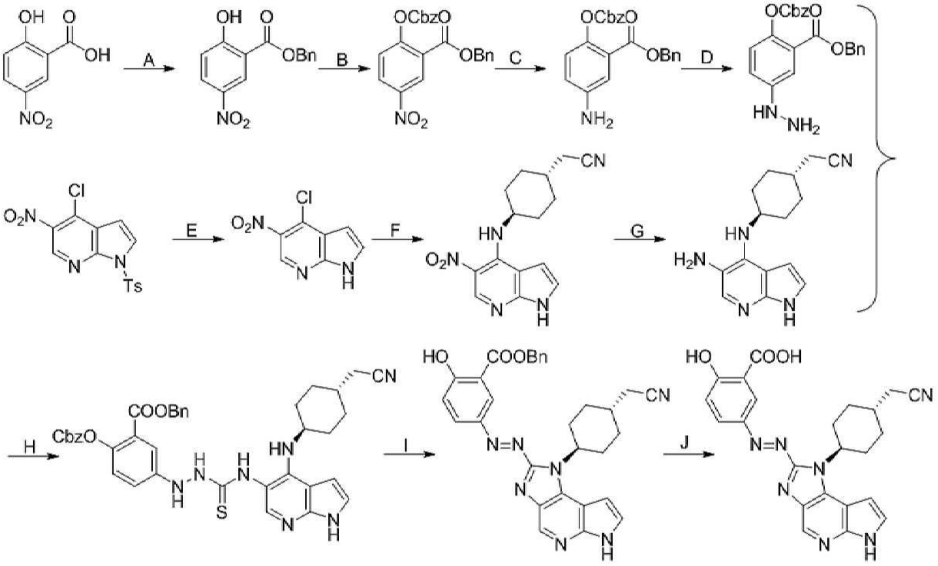
[0478] **실시예 18:화합물 B6의 합성**



[0479]

[0480] 5-((*E*)-(1-((1*r*,4r)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조산

[0481] 구체적인 실시형태는 하기에 표시된 바와 같다.



[0482]

[0483] 단계 A:

[0484] 5-니토로살리실산(5.00 g)을 60 mL의 DMF에 용해시키고, 실온에서 $KHCO_3$(3.01 g)과 벤질 브로마이드(5.14 g)를 첨가한다. 실온에서 16시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축시킨다. 물(50 mL)에 부어넣고, 에틸아세테이트(100 mL)로 유기상을 분리시킨다. 에틸아세테이트(30 mL)로 2번 추출한다. 유기상을 합병하고, 포화 식염수(10 mL)로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 흡입 여과하며, 감압 하에 농축시키고, 실리카겔 컬럼 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트 대 석유 에테르가 1 대 9임)를 수행하여, 화합물 2-하이드록시-5-니토로벤조산 벤질 에스테르(5.84 g, 수율 78%)을 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.60 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 9.2, 3.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 2H), 7.47-7.34 (m, 3H), 7.18 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H).

[0485] 단계 B:

[0486] 2-하이드록시-5-니토로벤조산 벤질 에스테르(5.84 g)를 디클로로메탄(100 mL)에 용해시키고, 빙수조 및 질소 가스 보호 하에, 트리에틸아민(3.24 g)과 벤질 클로로포메이트(4.38 g)를 차례로 첨가한다. 질소 가스 보호 하에,

실온에서 16시간 동안 교반한다. 감압 하에 농축시키고, 실리카겔 컬럼 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트 대 석유 에테르가 1 대 10임)를 수행하여, 화합물 2-((벤질옥시카르보닐)옥시)-5-니토로벤조산 벤질 에스테르(6.56 g, 수율 75%)를 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 7.46-7.31 (m, 11H), 5.30 (s, 2H), 5.15 (s, 2H).

[0487] 단계 C:

[0488] 화합물 2-((벤질옥시카르보닐)옥시)-5-니토로벤조산 벤질 에스테르(1.20 g)를 에탄올(10 mL)과 아세토니트릴(10 mL)에 용해시키고, 실온에서 물(0.5 mL)과 염화제1주석 이수화물(3.32 g)을 첨가한다. 80℃에서 2시간 동안 교반한다. 반응액을 실온까지 냉각시키고, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 이용하여 염기성으로 조정하고, 15분 동안 교반한다. 에틸아세테이트(50 mL)를 첨가하고, 규조토로 흡입 여과하며, 에틸아세테이트(50 mL)로 여과 케이크를 세척한다. 유기상을 분리시키며, 에틸아세테이트(20 mL)로 2번 추출한다. 유기상을 합병하고, 포화 식염수(10 mL)로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 흡입 여과하며, 감압 하에 농축시키고, 실리카겔 컬럼 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트 대 석유 에테르가 1 대 4임)를 수행하여, 화합물 2-((벤질옥시카르보닐)옥시)-5-아미노벤조산 벤질 에스테르(662 mg, 수율 60%)를 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.43-7.33 (m, 11H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.99 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.11 (s, 2H). LCMS ESI(+)m/z: 378.2(M+1).

[0489] 단계 D:

[0490] 화합물 2-((벤질옥시카르보닐)옥시)-5-아미노벤조산 벤질 에스테르(2.00 g)를 아세토니트릴(20 mL)에 용해시키고, 반응액 온도를 -10 ℃까지 낮추며, 그런 후 농염산(3 mL)과 아질산나트륨(366 mg)의 수용액(0.6 mL)을 첨가하고, 15분 동안 교반한다. 염화제1주석 이수화물(3.59 g)을 더 첨가하고, 1시간 동안 교반한다. 2 N의 수산화나트륨 수용액으로 pH = 8까지 조정한다. 에틸아세테이트(100 mL)를 첨가하고, 규조토로 흡입 여과하며, 에틸아세테이트(100 mL)로 여과 케이크를 세척한다. 유기상을 분리시키고, 에틸아세테이트(20 mL)로 2번 추출한다. 유기상을 합병하고, 포화 식염수(10 mL)로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 흡입 여과하며, 감압 하에 농축시키고, 실리카겔 컬럼 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트 대 석유 에테르가 1 대 1임)를 수행하여, 화합물 2-((벤질옥시카르보닐)옥시)-5-히드라지노벤조산 벤질 에스테르(1.3 g, 수율 63%)를 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.43-7.33 (m, 11H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.99 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.11 (s, 2H). LCMS ESI(+)m/z: 393.2(M+1).

[0491] 단계 E:

[0492] 4-클로로-5-니토로-1-(p-톨루엔설포닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘(5.15 g)을 tert-부탄올(80 mL)에 현탁시키고, 1 N 수산화나트륨 수용액(38.1 mL)을 첨가하며, 실온에서 16시간 동안 교반한다. 물(200 mL)과 에틸아세테이트(300 mL)를 첨가하고, 유기상을 분리시키며, 에틸아세테이트(200 mL)로 2번 추출한다. 유기상을 합병하고, 포화 식염수(50 mL)로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 흡입 여과하며, 감압 하에 농축시켜, 화합물 4-클로로-5-니토로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘(3.01 g, 수율 100%)을 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (s, 1H), 7.72 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.11-7.02 (m, 2H), 6.77-6.66 (m, 2H), 6.61 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 6.42-6.34 (m, 1H), 3.71-3.51 (m, 3H), 3.45-3.36 (m, 1H), 3.16-3.09 (m, 1H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.36 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.98-1.82 (m, 2H), 1.79 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.75-1.63 (m, 11H), 1.36-1.23 (m, 1H).

[0493] 단계 F:

[0494] 화합물 4-클로로-5-니토로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘(3.22 g)을 100 mL의 이소프로판올에 현탁시키고, *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(6.32 mL)과 2-((1*r*,4r)-4-아미노사이클로헥실)아세토니트릴 염산염(3.70 g)을 차례로 첨가하며, 질소 가스 보호 하에, 90 ℃까지 가열하고, 16시간 동안 교반하면서 반응시킨다. 실온까지 냉각시키고, 감압 하에 흡입 여과하며, 20 mL의 이소프로판올로 세척한다. 여과 케이크를 감압 하에 건조시켜, 화합물 2-((1*r*,4r)-4-((5-니토로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)아미노)사이클로헥실)아세토니트릴(4.88 g, 수율 100%)을 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.18 (s, 1H), 9.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.33 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.13-4.01 (m, 1H), 2.54-2.51 (m, 2H), 2.21-2.12 (m,

2H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.56-1.45 (m, 2H), 1.42-1.30 (m, 2H).

[0495] 단계 G:

[0496] 화합물 2-((1*r*,4r)-4-((5-니토로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)아미노)사이클로헥실)아세토니트릴(4.98 g)을 200 mL의 에탄올에 첨가하고, 실온에서 철 분말(18.6 g)과 포화염화암모늄(19 mL)을 차례로 첨가하며, 75 ℃에서 40분 동안 교반하면서 반응시킨다. 뜨거울 때 규조토로 흡입 여과하고, 40 mL의 에탄올로 세척하며, 여과액을 농축시킨다. 실리카겔 컬럼 컬럼 크로마토그래피(메탄올 대 디클로로메탄은 1 대 9임)를 수행하여, 화합물 2-((1*r*,4r)-4-((5-아미노-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)아미노)사이클로헥실)아세토니트릴(4.33 mg, 수율 97%)을 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.06-3.91 (m, 1H), 3.34 (s, 2H), 2.50-2.41 (m, 2H), 2.14-2.02 (m, 2H), 1.86 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.75-1.61 (m, 1H), 1.59-1.46 (m, 2H), 1.40-1.28 (m, 2H). LCMS ESI(+)m/z: 270.2(M+1).

[0497] 단계 H:

[0498] 티오카르보닐디이미다졸(744 mg)을 THF(50 mL)에 용해시키고, 실온에서 화합물5(1.64 g)의 THF(10 mL) 용액을 첨가하며, 질소 가스 보호 하에, 실온에서 15분 동안 교반한다. 화합물 2-((1*r*,4r)-4-((5-아미노-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)아미노)사이클로헥실)아세토니트릴(865 mg)의 DMF(30 mL) 용액과 트리에틸아민(422 mg)을 첨가하고, 질소 가스 보호 하에, 60 ℃에서 2.5시간 동안 반응시킨다. 감압 하에 농축시키고, 실리카겔 컬럼 컬럼 크로마토그래피(메탄올 대 디클로로메탄은 1 대 19임)를 수행하여, 화합물 2-((벤질옥시카르보닐)옥시)-5-(2-((4-(((1*r*,4r)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)아미노메틸티오)히드라지노)벤조산 벤질 에스테르(1.43 mg, 수율 63%)를 얻는다. LCMS ESI(+)m/z: 704.2(M+1).

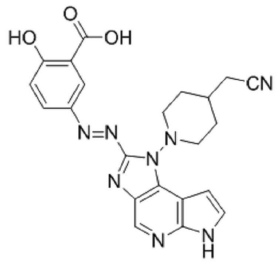
[0499] 단계 I:

[0500] 질소 가스에서, 화합물 2-((벤질옥시카르보닐)옥시)-5-(2-((4-(((1*r*,4r)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)아미노메틸티오)히드라지노)벤조산 벤질 에스테르(1.43 g)를 50 mL의 건조한 THF에 용해시키고, EDCI(584 mg)와 트리에틸아민(616 mg)에 차례로 첨가하며, 실온에서 16시간 동안 교반한다. 반응액을 감압 하에 농축시키고, C18 역상 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(메탄올 대 0.1% 포름산 수용액=75%)를 수행하여, 화합물 벤질 5-((*E*)-(1-(((1*r*,4r)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-)디아제닐)-2-하이드록시벤조에이트(318 mg, 수율 29%)를 얻는다. LCMS ESI(+)m/z: 534.2(M+1).

[0501] 단계 J:

[0502] 화합물 벤질 5-((*E*)-(1-(((1*r*,4r)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-)디아제닐)-2-하이드록시벤조에이트(661 mg)를 60 mL의 이소프로판올에 현탁시키고, 3.5 N 수산화나트륨 용액(12 mL)을 첨가한다. 실온에서 16시간 동안 교반한다. 1 N HCl으로 pH = 5까지 조정한다. 감압 증발로 이소프로판올을 제거하고, 감압 하에 흡입 여과하며, 물(30 mL)로 세척하고, 아세토니트릴(30 mL)로 세척하며, 동결건조시켜, 화합물 (5-((*E*)-(1-(((1*r*,4r)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조산(415 mg, 수율 76%)을 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.16 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 2.60 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.44 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 2.15 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 2.04 (d, *J* = 11.5 Hz, 3H), 1.61-1.45 (m, 2H).LCMS ESI(+)m/z: 444.2(M+1).

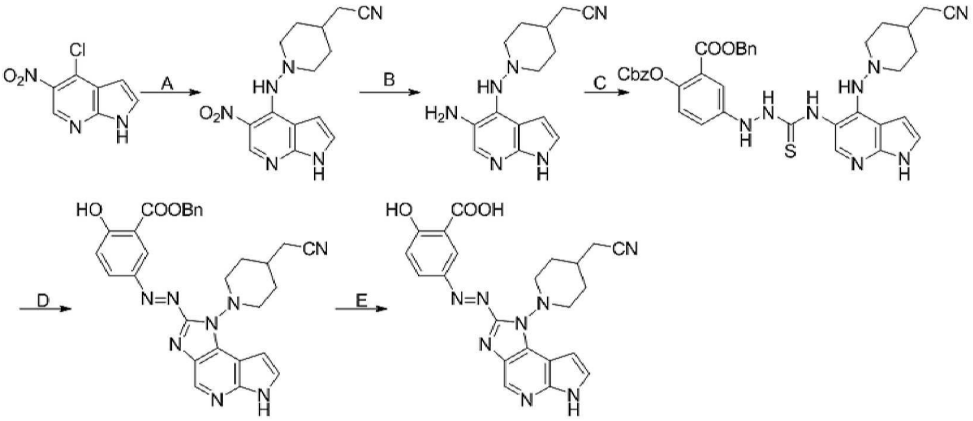
[0503] **실시예 19:화합물 B7의 합성**



[0504]

[0505] (*E*)-5-((1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조산

[0506] 구체적인 실시형태는 하기에 표시된 바와 같다.



[0507] 단계 A:

[0508] 화합물 4-클로로-5-니토로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘(3.22 g)을 100 mL의 이소프로판올에 현탁시키고, *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(6.32 mL)과 2-((1*r*,4r)-4-아미노사이클로헥실)아세토니트릴 염산염(3.70 g)을 첨가하며, 질소 가스 보호 하에, 90 ℃까지 가열시키고, 16시간 동안 교반하면서 반응시킨다. 실온까지 냉각시키고, 감압 하에 흡입 여과하며, 20 mL의 이소프로판올로 세척한다. 여과 케이크를 감압 하에 건조시켜, 화합물 2-(4-((5-니토로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)아미노)사이클로헥실)아세토니트릴(4.88 g, 수율 100%)을 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.18 (s, 1H), 9.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.33 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.13-4.01 (m, 1H), 2.54-2.51 (m, 2H), 2.21-2.12 (m, 2H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.56-1.45 (m, 2H), 1.42-1.30 (m, 2H).

[0509] 단계 B:

[0510] 화합물 2-(4-((5-니토로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)아미노)사이클로헥실)아세토니트릴(3.20 g)을 100 mL의 에탄올에 첨가하고, 실온에서 염화제1주석 이수화물(12.0 g)을 첨가한다. 45 ℃에서 2시간 동안 교반하면서 반응시킨다. 실온까지 냉각시키고, 빙수조에서 2 N NaOH용액을 첨가하여 pH를 8 내지 9로 조정하며, 실온에서 15분 동안 교반한다. 300 mL의 에틸아세테이트와 규조토를 첨가하고, 규조토로 흡입 여과하며, 30 mL의 에틸아세테이트로 세척한다. 유기상을 분리시키며, 50 mL의 에틸아세테이트로 2번 추출한다. 유기상을 합병하고, 50 mL의 포화 식염수로 유기상을 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 흡입 여과하며, 여과액을 농축시킨다. 실리카겔 컬럼 컬럼 크로마토그래피(메탄올 대 디클로로메탄=1 대 20임)를 수행하여, 화합물 2-(4-((5-아미노-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)아미노)사이클로헥실)아세토니트릴(1.23 g, 수율 43%)을 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.00 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.08 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.48-2.40 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 2H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.53-1.39 (m, 2H). LCMS ESI(+)m/z: 271.2(M+1).

[0511] 단계 C:

[0512] 티오카르보닐디이미다졸(923 mg)을 THF(100 mL)에 용해시키고, 실온에서 화합물 2-(4-((5-아미노-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)아미노)사이클로헥실)아세토니트릴(2.03 g)의 THF(15 mL) 용액을 첨가하며, 질소 가스 보호 하에, 실온에서 15분 동안 교반한다. 화합물9(1.00 g)의 DMF(30 mL) 용액과 트리에틸아민(524 mg)을 첨가하고, 질소 가스 보호 하에, 60 ℃에서 2시간 동안 반응시킨다. 감압 하에 농축시키고, 실리카겔 컬럼 컬럼 크로마토그래피(메탄올 대 디클로로메탄=1 대 30임)를 수행하여, 화합물 2-((1-((5-아미노-1*H*-피롤리디놀[2,3-*b*]피리딘-4-일)아미노)피페리딘-4-일)아세토니트릴(2.13 g)을 얻는다. LCMS ESI(+)m/z: 705.2 (M+1).

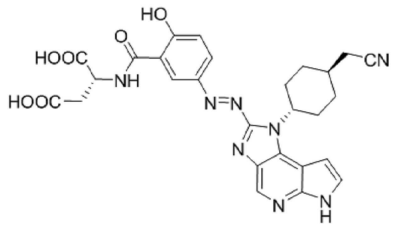
[0513] 단계 D:

[0514] 질소 가스에서, 화합물 2-((1-((5-아미노-1*H*-피롤리디놀[2,3-*b*]피리딘-4-일)아미노)피페리딘-4-일)아세토니트릴(2.13 g)을 150 mL의 건조한 THF에 용해시키고, EDCI(1.16 g)와 트리에틸아민(917 mg)을 천천히 차례로 첨가하며, 실온에서 48시간 동안 교반한다. 반응액을 감압 하에 농축시키고, C18 역상 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(메탄올 대 0.1% 포름산 수용액=70%)를 수행하여, 화합물 벤질 (*E*)-5-((1-(4-(시아노메틸)피조티펜-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조에이트(102 mg, 수율 6%)를 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.97 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.45 (m, 2H), 8.19-8.12 (m, 2H), 7.57-7.49 (m, 4H), 7.50-7.34 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.93-6.88 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.41 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 2.63 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.95-1.87 (m, 2H), 1.86-1.65 (m, 3H). LCMS ESI(+)m/z: 534.2(M+1).

[0515] 단계 E:

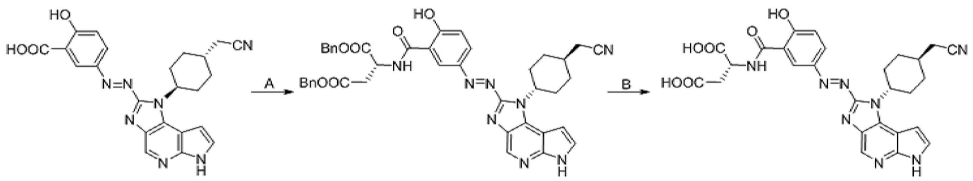
[0516] 화합물 벤질 (*E*)-5-((1-(4-(시아노메틸)피조티펜-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조에이트(100 mg)를 9 mL 의 이소프로판올에 현탁시키고, 3 N 수산화나트륨 용액(1.5 mL)을 첨가한다. 25℃에서 16시간 동안 교반한다. 1 N HCl으로 pH = 3까지 조정한다. 감압 증발로 이소프로판올을 제거하고, 감압 하에 흡입 여과하며, 물(30 mL)로 세척하고, 아세토니트릴(30 mL)을 세척하며, 동결 건조시켜, 화합물 (*E*)-5-((1-(4-시아노메틸피페리딘-1-일)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-b]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조산(82 mg, 수율 99%)을 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.19 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 3.73-3.64 (m, 2H), 3.51-3.44 (m, 2H), 2.69 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.05-1.85 (m, 3H), 1.82-1.66 (m, 2H). LCMS ESI(+)m/z: 445.2(M+1).

[0517] **실시예 20:화합물 B8의 합성**

[0518] 

[0519] (5-((*E*)-(1-((1*r*,4r)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조일)-*D*-아스파르트산

[0520] 구체적인 실시형태는 하기에 표시된 바와 같다.

[0521] 

[0522] 단계 A:

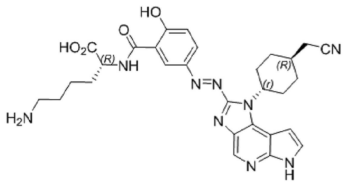
[0523] 화합물 5-((*E*)-(1-(((1*r*,4r)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-

2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조산(147 mg)을 DMF(8 mL)에 용해시키고, 실온 및 가스 보호 하에 화합물 *D*-아스파르트산 디벤질 에스테르(260 mg), DCC(171 mg) 및 피리딘(157 mg)을 차례로 첨가한다. 질소 가스 보호 하에, 실온에서 48시간 동안 교반한다. C18 역상 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(아세토니트릴 대 0.1%의 포름산 수용액은 60%)를 수행하여, 화합물 디벤질 (5-((*E*)-(1-((1*r*,4r)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2)-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조일)-*D*-아스파르테이트(73 mg, 수율 30%)를 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.13 (s, 1H), 8.77-8.62 (m, 2H), 8.10 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.39-7.25 (m, 10H), 7.17 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.11-5.04 (m, 1H), 3.17-3.02 (m, 2H), 2.59 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.48-2.38 (m, 2H), 2.19-2.08 (m, 2H), 2.08-1.94 (m, 3H), 1.60-1.45 (m, 2H). LCMS ESI(+)m/z: 444.2(M+1). LCMS ESI(+)m/z: 739.2(M+1).

[0524] 단계 B:

[0525] 화합물 디벤질 (5-((*E*)-(1-((1*r*,4r)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2)-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조일)-*D*-아스파르테이트(69 mg)를 12 mL의 이소프로판올에 현탁시키고, 3.5 N 수산화나트륨 용액(3 mL)을 첨가한다. 실온에서 16시간 동안 교반한다. 1 N HCl으로 pH = 5까지 조정한다. 감압 증발로 이소프로판올을 제거하고, 감압 하에 흡입 여과하며, 동결 건조시킨다. 물(12 mL)을 첨가하고, 원심 분리한다. 물(12 mL)을 첨가하고, 원심 분리한다. 동결 건조시켜, 화합물 (5-((*E*)-(1-((1*r*,4r)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2)-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조일)-D-아스파르트산(45 mg, 수율 86%)을 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.98 (s, 1H), 12.57 (s, 1H), 12.17 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.83-8.63 (m, 2H), 8.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.86 (dd, *J* = 13.4, 5.9 Hz, 1H), 2.89 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.69-2.56 (m, 2H), 2.48-2.37 (m, 2H), 2.20- 2.09 (m, 2H), 2.09-1.99 (m, 3H), 1.59-1.46 (m, 2H). LCMS ESI(+)m/z: 559.2(M+1).

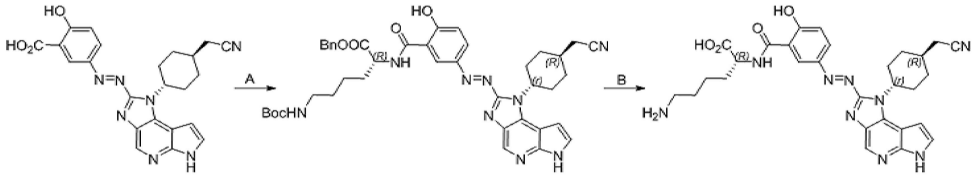
[0526] **실시예 21:화합물 B9의 합성**



[0527]

[0528] (5-((*E*)-(1-((1*r*,4r)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조일)-*D*-라이신

[0529] 구체적인 실시형태는 하기에 표시된 바와 같다.



[0530]

[0531] 단계 A:

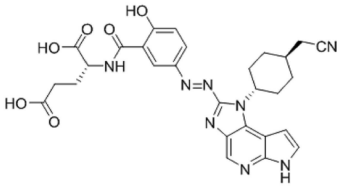
[0532] 화합물 5-((*E*)-(1-((1*r*,4r)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조산(285 mg)을 DMF(15 mL)에 용해시키고, 실온 및 가스 보호 하에 화합물 N^6-Boc-*D*-라이신 벤질 에스테르(540 mg), DCC(332 mg) 및 피리딘(305 mg)을 천천히 첨가한다. 질소 가스 보호 하에, 실온에서 18시간 동안 교반한다. C18 역상 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(아세토니트릴 대 0.1%의 포름산 수용액은 50%)를 수행하여, 화합물 N^6-Boc-N^2-(5-((*E*)-(1-((1*r*,4r)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조일)-*D*-라이신 벤질 에스테르(120 mg, 수율 25%)를 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.61 (s, 1H), 12.05 (s, 1H), 8.77 - 8.62 (m, 2H), 8.13 (s,

1H), 7.95 (s, 1H), 7.54(t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 5H), 6.98 - 6.77 (m, 3H), 5.19-5.13 (m, 3H), 4.57-4.55 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.59 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.48 - 2.38 (m, 2H), 2.19-1.94 (m, 5H), 1.87-1.75 (m, 2H), 1.52-1.48 (m, 2H), 1.45-1.41 (m, 10H). LCMS ESI(+)m/z: 762.2(M+1).

[0533] 단계 B:

[0534] 화합물 벤질 N^6-Boc-N^2-(5-((*E*)-(1-((1*r*,4r)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조일)-*D*-라이신 벤질 에스테르(110 mg)를 10 mL의 이소프로판올에 현탁시키고, 3.5 N 수산화나트륨 용액(2.4 mL)을 첨가한다. 실온에서 16시간 동안 교반한다. 1 N HCl으로 pH = 5까지 조정한다. 감압 증발로 이소프로판올을 제거하고, 감압 하에 흡입 여과하며, 물(12 mL)을 첨가하고, 원심 분리하며, 동결 건조시켜, 화합물 (5-((*E*)-(1-((1*r*,4r)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조일)-*D*-라이신(73 mg, 수율 89%)을 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.26 (s, 1H), 9.33 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.12-8.09 (m, 1H), 7.95- 7.89 (m, 3H), 7.60 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.21 - 5.12 (m, 1H), 4.51 - 4.47 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.67-2.56 (m, 2H), 2.48-2.37 (m, 1H), 2.20-2.09 (m, 2H), 2.09-1.99 (m, 4H), 1.74-1.38 (m, 7H). LCMS ESI(+)m/z: 572.2(M+1).

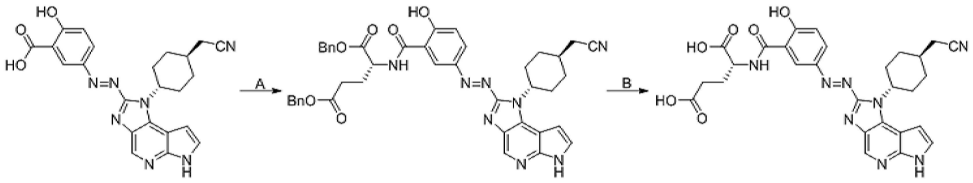
[0535] **실시예 22:화합물 B10의 합성**



[0536]

[0537] (5-((*E*)-(1-((1*r*,4r)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조일)-*D*-글루타민산

[0538] 구체적인 실시형태는 하기에 표시된 바와 같다.



[0539]

[0540] 단계 A:

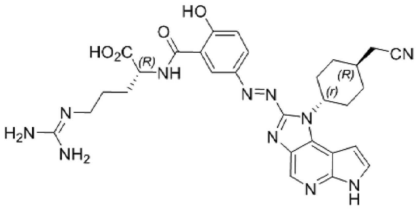
[0541] 화합물 5-((*E*)-(1-((1*r*,4r)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조산(140 mg)과 디벤질 *D*-글루타메이트(246 mg)를 5 mL의 N,N-디메틸포름아미드에 용해시키고, 그런 후 디사이클로헥실카보디이미드(163 mg)와 피리딘(55 mg)을 첨가하며, 질소 가스 보호 하에, 반응액을 실온에서 16시간 동안 교반한다. 반응이 종료된 후, 회전 건조시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 디벤질 (5-((*E*)-(1-((1*r*,4r)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조일)-*D*-글루타메이트(135 mg, 수율 56.8%)를 얻는다.

[0542] 단계 B:

[0543] 화합물 디벤질 (5-((*E*)-(1-((1*r*,4r)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조일)-*D*-글루타메이트(135 mg)를 24 mL의 이소프로판올에 용해시키고, 그런 후 3.5 N 수산화나트륨(6.0 mL)을 첨가하며, 반응액을 실온에서 16시간 동안 교반한다. 반응이 종료된 후, 1N 염산을 첨가하고, 용액을 pH = 7까지 조정하며, 감압 증발로 이소프로판올을 제거한 후 1 N염산 용액으로 pH = 3까지 조정하고, 동결 건조시키며, 얻어진 고체에 물을 첨가하여 2번 원심 분리하고, 상등액을 제거한 후, 동결 건조시켜, 화합물 (5-((*E*)-(1-((1*r*,4r)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조일)-*D*-글루타민산(95 mg, 수율 92.5%)을 얻는다. ^{1}H NMR (400

MHz, DMSO-d_6) δ 13.38-12.51 (s, 2H), 12.23-12.09 (m, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 7.60 -7.55 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.33-5.08 (m, 1H), 4.56 -4.49 (m, 1H), 2.59 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.47-2.44 (m, 1H), 2.41 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.22-1.98 (m, 8H), 1.58 - 1.48 (m, 2H). LC-MS: m/z 573.2 $[M + H]^+$.

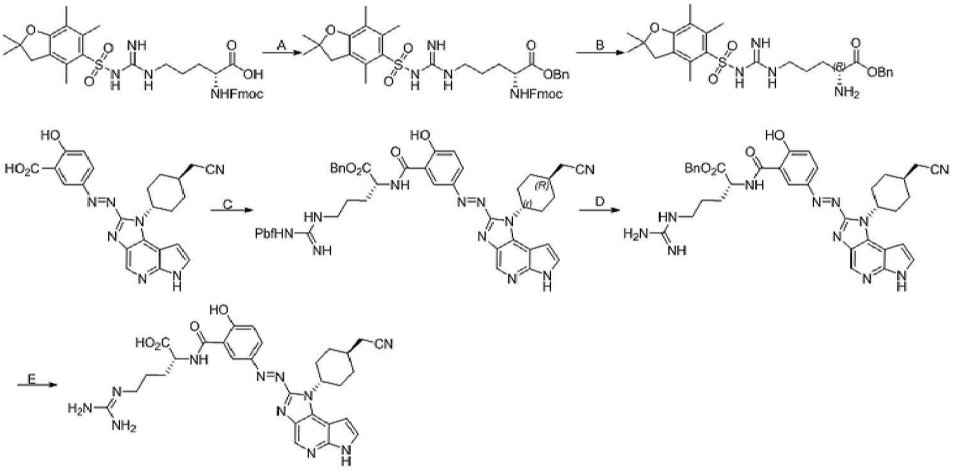
[0544] **실시예23:화합물 B11의 합성**



[0545]

[0546] (*R*)-2-(5-((*E*)-(1-((1*r*,4r)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤즈아미도)-5-((디아미노메틸렌)아미노)펜탄산

[0547] 구체적인 실시형태는 하기에 표시된 바와 같다.



[0548]

[0549] 단계 A:

[0550] N^2-(((9*H*-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-N^{ω}-((2,2,4,6,7-펜타메틸-2,3-디히드로벤조푸란-5-일)설포닐)-*D*-아르기닌산(1.60 g)을 *N,N*-디메틸포름아미드(100 mL)에 용해시키고, 실온에서 탄산칼륨(0.408 g)과 벤질 브로마이드(0.506 g)를 첨가한다. 질소 가스 보호 하에, 실온에서 16시간 동안 교반한다. 반응이 완료된 후, 흡입 여과한다. 감압 하에 농축시키고, 컬럼에 통과시켜 정제하여 화합물 벤질 N^2-(((9*H*-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-N^{ω}-((2,2,4,6,7-펜타메틸-2,3-디히드로벤조푸란-5-일)설포닐)-*D*-아르기닌산(1.76 g, 수율 96%)을 얻는다. LCMS ESI(+)m/z: 739.2(M+1).

[0551] 단계 B:

[0552] 화합물 벤질 N^2-(((9*H*-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-N^{ω}-((2,2,4,6,7-펜타메틸-2,3-디히드로벤조푸란-5-일)설포닐)-*D*-아르기닌산(1.66 g)에 화합물 피페리딘(8 mL의 *N,N*-디메틸포름아미드에 용해된 2 mL의 용액)을 첨가한다. 질소 가스 보호 하에, 실온에서 1시간 동안 교반한다. 반응이 완료된 후, 용매를 회전 건조시키고, 컬럼에 통과시켜 정제하여 화합물 N^{ω}-((2,2,4,6,7-펜타메틸-2,3-디히드로벤조푸란-5-일)설포닐)-*D*-아르기닌산(928 mg, 수율 80%)을 얻는다. LCMS ESI(+)m/z: 517.2(M+1).

[0553] 단계 C:

[0554] 화합물 5-((*E*)-(1-((1*r*,4r)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조산(260 mg)을 DMF(15 mL)에 용해시키고, 실온 및 가스 보호 하에 화합물 N^{ω}-

((2,2,4,6,7-펜타메틸-2,3-디히드로벤조푸란-5-일)설포닐)-*D*-아르기닌산(757 mg), HOBT(119 mg), DCC(181 mg) 및 4-메틸모르폴린(356 mg)을 차례로 첨가한다. 질소 가스 보호 하에, 40 ℃에서 18시간 동안 교반한다. C18 역상 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여, 화합물 벤질 N^2-(5-((*E*)-(1-((1*r*,4r)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘)-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조일)-N^{ω}-((2,2,4,6,7-펜타메틸-2,3-디히드로벤조푸란-5-일)설포닐)-*D*-아르기닌산(280 mg, 수율 50%)을 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.03 (s, 1H), 12.11 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.37-7.30 (m, 5H), 7.11 - 6.77 (m, 3H), 6.42 (s, 1H), 5.21-5.13 (m, 3H), 4.58-4.56 (m, 1H), 3.11 - 3.08 (m, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.59 - 2.51 (m, 2H), 2.46-2.40 (m, 8H), 2.12-1.88 (m, 10H), 1.52-1.23 (m, 10H). LCMS ESI(+)m/z: 943.2(M+1).

[0555] 단계 D:

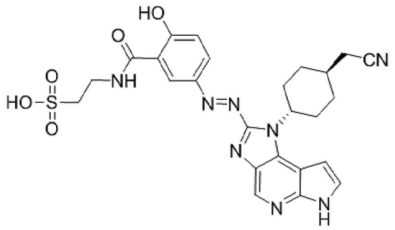
[0556] 화합물 벤질 N^2-(5-((*E*)-(1-((1*r*,4r)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘)-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조일)-N^{ω}-((2,2,4,6,7-펜타메틸-2,3-디히드로벤조푸란-5-일)설포닐)-*D*-아르기닌산(0.27 g)을 10 mL의 디클로로메탄에 용해시키고, 빙수조에서, 10 mL의 트리플루오로아세트산을 적하하여 첨가하며, 그런 후 실온에서 2시간 동안 반응시킨다. 반응이 완료된 후, 용매를 회전 건조시키고, 컬럼에 통과시켜 정제하여 화합물 벤질 (5-((*E*)-(1-((1*r*,4r)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘)-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조일)-*D*-아르기닌산(180 mg, 수율 91%)을 얻는다. LCMS ESI(+)m/z: 590.2(M+1).

[0557] 단계 E:

[0558] 화합물 벤질 (5-((*E*)-(1-((1*r*,4r)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘)-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조일)-*D*-아르기닌산(160 mg)을 30 mL의 이소프로판올에 현탁시키고, 4 N 수산화나트륨 용액(5 mL)을 첨가한다. 실온에서 16시간 동안 교반한다. 1 N HCl으로 pH = 5까지 조정한다. 감압 증발로 이소프로판올을 제거하고, 감압 하에 흡입 여과하며, 동결 건조시킨다. 물(12 mL)을 첨가하고, 원심 분리하며, 동결 건조시키고, 마지막에 역상 컬럼으로 정제하여 화합물 (*R*)-2-(5-((*E*)-(1-((1*r*,4r)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘)-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조일)-*D*-아르기닌산(69.1 mg, 수율 50%)을 얻는다.

[0559] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.91 (s, 1H), 11.34 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.82 - 6.77 (m, 8H), 6.54 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.12 (q, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.18-3.17 (m, 2H), 2.61-2.60 (m, 2H), 2.48-2.44 (m, 1H), 2.05-1.73 (m, 8H), 1.58-1.47 (m, 4H). LCMS ESI(+)m/z: 600.2(M+1).

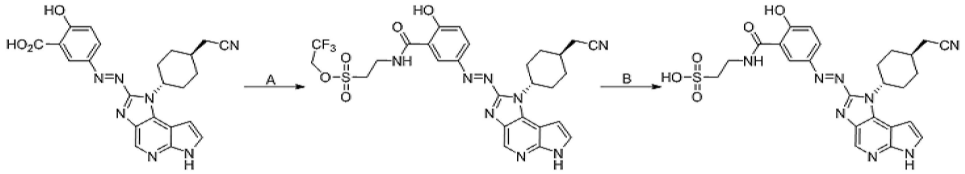
[0560] **실시예24:화합물 B12의 합성**



[0561]

[0562] 2-(5-((*E*)-(1-((1*r*,4r)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤즈아미도)에탄-1-설폰산

[0563] 구체적인 실시형태는 하기에 표시된 바와 같다.

[0564] 

[0565] 단계 A:

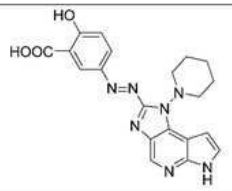
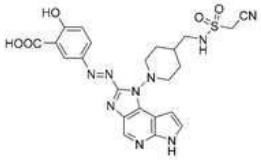
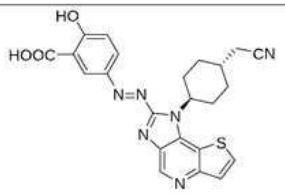
[0566] 화합물5-((*E*)-(1-(((1*r*,4r)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조산(236 mg)을 DMF(10 mL)에 용해시키고, 실온 및 가스 보호 하에 화합물 2,2,2-트리플루오로에틸 2-아미노에탄-1-설포네이트(276 mg), DCC(275 mg)와 피리딘(253 mg)을 차례로 첨가하며, 질소 가스 보호 하에, 35℃에서 16시간 동안 교반한다. 컬럼 크로마토그래피(아세토니트릴 대 0.1%의 포름산 수용액은 50%임)를 수행하여, 화합물 2,2,2-트리플루오로에틸 2-(5-((*E*)-(1-((1*r*,4r)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)디페닐렌)-2-하이드록시페닐아닐라이드)에탄-1-설포네이트(141 mg, 수율 42%)를 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.04 (s, 1H), 12.08 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 8.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.00 (q, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.83 (m, 4H), 2.60 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.08 (m, 5H), 1.54 (m, 2H). LCMS ESI(+)m/z: 663.4(M+1).

[0567] 단계 B:

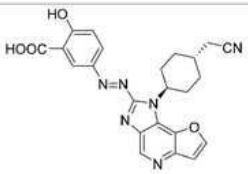
[0568] 화합물 2,2,2-트리플루오로에틸 2-(5-((*E*)-(1-((1*r*,4r)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)디페닐렌)-2-하이드록시페닐아닐라이드)에탄-1-설포네이트(110 mg)을 12 mL의 이소프로판올에 현탁시키고, 4 N 수산화나트륨 용액(6 mL)을 첨가한다. 80℃에서 16시간 동안 교반한다. 1 N HCl으로 pH = 3까지 조정한다. 감압 증발로 이소프로판올을 제거하고, 감압 하에 흡입 여과하며, 동결 건조시킨다. 물(12 mL)을 첨가하고, 원심 분리한다. C18 역상 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(메탄올 대 0.1%의 포름산 수용액은 20%임)를 수행하여, 화합물 2-(5-((*E*)-(1-((1*r*,4r)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1,6-디히드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)디페닐렌)-2-하이드록시페닐아닐라이드)에탄-1-설폰산(25 mg, 수율 26%)을 얻는다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.25-4.98 (m, 1H), 3.62 (dd, *J* = 12.1,6.2 Hz, 2H), 2.75 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.61 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.48-2.42 (m, 2H), 2.07-1.93 (m, 5H), 1.57-1.42 (m, 2H). LCMS ESI(+)m/z: 551.4(M+1).

[0569] 상기 실시예(예를 들면, 실시예 18과 19임)에 유사한 방법을 사용하여 상이한 반응 출발 원료와 적절한 시약을 통해 표 1 중의 화합물을 제조한다.

[0570] 표 1

실시예	화합물 번호	화학 구조	화합물 명칭	LCMS ESI(+) m/z
25	B13		(E)-2-하이드록시-5-((1-(피페리딘-1-일)-1,6-디하이드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)디아제닐)벤조산	406.2
26	B14		(E)-5-((1-(4-(((시아노메틸)설폰아미도)메틸)피페리딘-1-일)-1,6-디하이드로이미다조[4,5-*d*]피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조산	538.2
27	B15		5-((E)-(1-((1r,4r)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1*H*-이미다조[4,5-*d*]티에노[3,2-*b*]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조산	461.1

[0571]

실시예	화합물 번호	화학 구조	화합물 명칭	LCMS ESI(+) m/z
28	B16		5-((E)-(1-((1r,4r)-4-(시아노메틸)사이클로헥실)-1*H*-푸로[3,2-*b*]이미다조[4,5-*d*]피리딘-2-일)디아제닐)-2-하이드록시벤조산	445.2

[0572]

[0573] **실시예 A: JAK 키나아제 소분자 억제제의 활성 검출**

[0574] 실험 방안

[0575] 1.시약의 준비

[0576] (1)키나아제 반응 완충액

[0577] 성분이 50 mM HEPES, pH 7.5, 1 mM EGTA, 10 mM $MgCl_2$, 2 mM DTT, 0.01% Tween20인 키나아제 반응 완충액을 조제한다.

[0578] (2)1× 검출 완충액

[0579] 검출 완충액을 조제하고, 탈이온수를 사용하여 9 : 1로 10X검출 완충액을 1X검출 완충액으로 희석한다.

[0580] (3)4X 키나아제 용액

[0581] 키나아제 반응 완충액을 사용하여 JAK키나아제를 4X최종 농도(JAK1: 40 nM, JAK2: 0.5 nM)로 희석한다.

[0582] (4)4X 기질 용액

[0583] 키나아제 반응 완충액을 사용하여 ULight제-JAK-1 (Tyr1023) 기질을 200nM(최종 농도: 50 nM)로 희석한다.

[0584] (5)4X ATP 용액

[0585] 키나아제 반응 완충액을 사용하여 ATP를 4X최종 농도(JAK1: 160μM, JAK2: 40μM)로 희석한다.

[0586] (6)4X 테스트 화합물 용액

[0587] DMSO를 사용하여 테스트용 화합물을 용해시켜 10 mM 저장액으로 만들고, 3배씩 계단 희석하여 원하는 농도로 조제하며, 각각의 화합물에 대해 10개의 농도 포인트를 설치하고, 테스트 화합물의 최종 농도 범위는 10μM 내지 0.5 nM이다.

[0588] (7)4X 효소 반응 정지액:

[0589] 1X 검출 완충액을 사용하여 EDTA를 40 mM(EDTA 최종 농도: 10 mM)로 용해시킨다.

[0590] (8)4X 검출 항체 용액

[0591] 1X 검출 완충액을 사용하여 Eu표지된 검출 항체(anti-phosphotyrosine (PT66))를 8 nM(항체 최종 농도: 2 nM)로 희석한다.

[0592] 2.실험 과정

[0593] (1)384웰 마이크로플레이트에 2.5μL의 4X키나아제 용액과 2.5μL의 상이한 농도로 희석된 4X테스트 화합물 용액을 차례로 첨가하되, 각 농도에 2개의 중복 웰을 설치하고, 동시에 효소 용액 컨트롤 대조군과 음성 대조군(DMSO군)을 설치한다.

[0594] (2)384웰 마이크로플레이트를 진탕하여, 효소와 화합물을 균일하게 혼합시키고, 1,000rpm로 1분 동안 원심 분리하며, 실온에서 60분 동안 배양한다.

[0595] (3)384웰 마이크로플레이트에 2.5μL의 4X 기질 용액을 첨가하고, 1,000rpm로 1분 동안 원심 분리한다.

[0596] (4)384웰 마이크로플레이트에 2.5μL의 4X ATP 용액을 첨가하고, 1,000rpm로 1분 동안 원심 분리하며, 효소 반응을 시작한다.

[0597] (5)JAK1을 실온에서 2시간 반응시키고, JAK2를 실온에서 1시간 반응시킨다.

[0598] (6)JAK1 반응의 각 성분의 최종 농도는 각각 JAK1: 10 nM, 기질: 50 nM, ATP: 40uM이고, 테스트 화합물의 최종 농도 범위는 10μM-0.5 nM이며,

[0599] JAK2 반응의 각 성분의 최종 농도는 각각 JAK2: 0.125 nM, 기질: 50 nM, ATP: 10μM이고, 테스트 화합물의 최종 농도 범위는 10μM 내지 0.5 nM이다.

[0600] (7)효소 반응이 완료된 후, 384웰 마이크로플레이트의 각 웰에 5μL의 4X효소 반응 정지액을 첨가하고, 1,000rpm로 1분 동안 원심 분리하며, 실온에서 5분 동안 배양한다.

[0601] (8)384웰 마이크로플레이트의 각 웰에 5μL의 4X 검출 항체 용액(검출 항체의 최종 농도는 2 nM임)을 첨가하고, 1,000rpm로 1분 동안 원심 분리하며, 실온 조건에서 1시간 동안 배양한다.

[0602] (9)항체 배양이 완료된 후, Envision마이크로플레이트 리더에서 각 웰의 신호 값을 측정한다.

[0603] 3.데이터 분석

[0604] (1)효소 용액 컨트롤 대조군을 100% 억제율로 하고, 음성 대조군(DMSO군)을 0% 억제율로 하여, 검출 화합물의 각 농도에 대응하는 백분율 억제율을 계산한다.

[0605] (2)GraphPad Prism 소프트웨어에서 검출 화합물 농도의 로그 값과 대응하는 백분율 억제율에 대해 비선형 회귀 분석을 수행하여, 검출 화합물의 절반 억제 농도(IC_{50})를 얻고, 얻어진 실험 결과는 표2에 열거된다.

표2 화합물의 절반 억제 농도IC_{50}

실시예	JAK1 (IC_{50},nM)	JAK2 (IC_{50},nM)	실시예	JAK1 (IC_{50},nM)	JAK2 (IC_{50},nM)
A1	133	536.1	B1	2.15	38.7
A2	5.94	27.0	B2	0.045	0.1
A3	7.04	101.9	B3	0.04	0.37
A4	105	100.1	B4	0.47	1.74
A5	1.83	4.04	B5	1.33	7.15
A6	31.3	40.3	B6	0.45	0.81
A7	3.85	57.8	B7	1.0	0.27
A8	5.86	72.0	B8	1.75	4.26
A9	3.05	56.4	B9	2.52	6.62
A10	96.7	21.1	B10	1.34	0.28
A11	5.62	4.19	B11	1.6	3.38
A12	38.9	37.9	B12	1.02	0.47

[0606]

[0607] 상기 결과에서 볼 수 있듯이, 본 발명의 화합물은 JAK1과 JAK2에 대해 양호한 키나아제 억제 활성을 가진다.

[0608] **실시예 B 레트 체내 약동학 및 대변 배설 연구**

[0609] 1.실험 방안

[0610] SD레트에게 화합물 A1, A2, A3, B3, B6, B3을 일회 위내 투여하고, 상이한 시점에 따른 혈장 중의 약물 및 이의 대사 산물의 농도를 수집하고 측정하며, 각 화합물의 약동학 파라미터를 계산하고, 화합물의 SD레트 체내에서의 약동학 특징을 연구한다. 8시간과 24시간의 분변 시료를 동시에 수집하고, 전구체 약물과 분해 생성물의 농도를 검출하며, 배설물 중 회수율을 검토한다.

[0611] 2.실험 과정

[0612] 각 군에 레트 3마리씩 나누고, 실험 전날에 모든 SD레트를 밤새(12 h 이상) 금식시킨다. 실험 당일에 체중을 칭량한 후 화합물 A1, A2, A3, B3, B6, B3을 각각 일회 위내 투여하고, 시험액을 위내 투여하며, 약물 투여량은 표 3에 표시된 바와 같다. SD레트는 약물 투여 후 4 h에 급식을 회복할 수 있고, 실험 과정에서 물을 자유롭게 마실 수 있다. 약물 투여 전 및 투여 후 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 및 24 h에 경정맥에서 0.20 mL의 혈액을 채취하여 EDTA-K2 항응고 튜브에 넣는다. 모든 전혈 샘플은 수집후 30분 이내에 1500 내지 1600g에서 10분 동안 원심분리한 후 혈장을 분리하여, 샘플 분석을 위해 -90 내지 -60 ℃의 냉장고에 보관한다. 24h에 대사 케이지 밑 쟁반의 분변을 전부 꺼내어 중량을 정확하게 칭량하고, 1:10의 중량 대 부피 비율로 원하는 부피의 균질액(20%메탄올을 함유하는 수용액)를 첨가하여 균질화하고, 분석을 진행한다.

[0613] 3.데이터 분석

표 3 전구체 약물 및 대사 산물 분변 중 24h 누적 회수율

투여군	용량(mg/kg)	분석물	24h 누적 회수율(%)
화합물A1	50	화합물A1(전구체 약물)	83
		화합물A13(대사 산물)	11.6
화합물A2	50	화합물A2(전구체 약물)	7.2
		화합물A13(대사 산물)	24.8
화합물A3	40	화합물A3(전구체 약물)	0.78
		화합물A13(대사 산물)	34.3
화합물B6	50	화합물B6(전구체 약물)	5.1
		화합물B3(대사 산물)	82.1
화합물B3	33 (B6과 등몰량임)	화합물B3	71.2

[0614]

표 4 전구체 약물 및 대사 산물의 레트 체내에서의 PK 파라미터

투여군	용량 (mg/kg)	분석 대상	T_{max} (h)	C_{max} ($ng \cdot mL^{-1}$)	AUC_{0-t} ($ng \cdot h \cdot g^{-1}$)
화합물 A1	50	화합물A1(전구체 약물)	NA	BLOQ	NA
		화합물A13(대사 산물)	12	9.1	NA
화합물 B2	50	화합물A2(전구체 약물)	NA	BLOQ	NA
		화합물A13(대사 산물)	4	80.6	972
화합물 A3	40	화합물A3(전구체 약물)	4	2.08	8.92
		화합물A13(대사 산물)	12	69.9	836
화합물 B6	50	화합물B6(전구체 약물)	4	0.7	NA
		화합물B3(대사 산물)	12	4.8	69.1
화합물 B3	33(B6과 등몰량임)	화합물B3	1.2	126	324

"-": 적용되지 않음;
BLOQ : 정량한계보다 낮음;
NA: 적용되지 않음.
(비고 : 화합물A1에 의해 생성된 대사 산물A13은 단지 12h에 소량의 흡수가 있어 AUC를 계산할 수 없음. 화합물B6은 단지 4h에 소량의 흡수가 있어 AUC를 계산할 수 없음.)

[0615]

[0616] 표 3에서 볼 수 있듯이, 전구체 약물은 장 내에서 분해되어 활성 대사 산물을 방출할 수 있다.

[0617] 표 4에서 볼 수 있듯이, 활성 대사 산물의 T_{max}는 일반적으로 4시간 후, 많은 경우는 12시간에 나타나고, 이는 대사 산물의 분해 흡수가 소화관의 소화관의 뒤끝, 즉 결장 부위에서 발생한다는 것을 보여준다. 한편, 활성물 B3을 직접 경구 투여할 때, T_{max}는 1.2시간에 나타나고, 이는 전구체 약물이 활성 성분의 방출을 늦추고, 활성 성분을 소화관의 뒤끝에 전달될 수 있음을 설명한다. 또한, 전구체 약물로서의 화합물 A1, A2, A3, B6은 혈장에 존재하지 않거나 거의 존재하지 않음으로부터 볼 때, 이들은 혈액 체계에 의해 거의 흡수되지 않고; 이들은 장 내에서 활성 대사 산물로 분해되며, 대응하는 활성 대사 산물도 아주 적은 일부 만이 혈액 체계에 의해 흡수됨을 설명한다. 등몰량의 활성 대사 산물 B3을 직접 경구 투여하는 것과 비교하여 볼 때, 전구체 약물 B6을 경구 투여함에 따라 활성 대사 산물 B3의 혈액 체계 흡수(AUC_{0-t})가 크게 감소되었고, 이는 전구체 약물을 설계함에 따라 활성 대사 산물의 체내에서의 노출을 크게 감소시킬 수 있고, 체계에 대한 부작용을 낮출 수 있다.

[0618] **실시예 C 레트 체내 약동학 연구**

[0619] 1.실험 방안

[0620] SD레트에게 레트 체중에 대비하여 등몰량의 화합물 A3, A13을 일회 위내 투여하고, 상이한 시점에 따른 혈장 및

결장 조직 중의 약물 및 이의 대사 산물의 농도를 수집하고 측정하며, 각 화합물의 약동학 파라미터를 계산하고, 전구체 약물과 활성 대사 산물이 SD레트 체내에서의 약동학 특징과 비교한다.

[0621] 2.실험 과정

[0622] 각 군에 레트 27마리씩 나누고, 실험 전날에 모든 SD레트를 밤새(12 h 이상) 금식시킨다. 실험 당일에 체중을 칭량한 후, 화합물 A3(30mg/kg)과 A13(15mg/kg)을 각각 일회 위내 투여하고, 시험액을 위내 투여하며, 약물 투여량은 표 3에 표시된 바와 같다. SD레트는 약물 투여 후 4 h에 급식을 회복할 수 있고, 실험 과정에서 물을 자유롭게 마실 수 있다. 투여 후 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 및 48 h의 혈장과 결장 조직을 채취하고, 혈장과 결장 조직 균질액 중의 A13의 농도를 검출한다.

[0623] 3. 데이터 분석은 도 1을 참조한다.

[0624] 도 1에서 볼 수 있듯이, 레트에게 등체중 몰량의 전구체 약물 A3 또는 화합물 A13을 투여한 결과, 전구체 약물 A3을 투여할 때, 활성 대사 산물 A13의 양은 혈액 중에서 더 적고, 결장 조직 중에서 더 많다. 이는 전구체 약물 A3이 화합물 A13의 체계에서의 노출을 감소시키고, 체계에 대한 부작용을 낮출 수 있을 뿐만 아니라, 그의 표적 치료 부위에서의 농도를 증가시켜, 치료 효과를 향상시킬 수 있음을 보여준다.

[0625] 본 발명은 실시형태를 통해 전반적으로 설명되었지만, 본 발명이 속하는 분야의 통상의 지식을 가진 자에 의해 다양한 변경 및 수정이 있을 수 있음이 명백하다는 점에 유의해야 한다. 이러한 변경 및 수정은 모두 본 발명의 첨부된 청구범위의 범위 내에 포함되어야 한다.

도면

도면1

