



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년05월02일
 (11) 등록번호 10-1391900
 (24) 등록일자 2014년04월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 C07D 471/04 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
 A61K 31/437 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2012-7024525(분할)
 (22) 출원일자(국제) 2006년12월12일
 심사청구일자 2012년09월19일
 (85) 번역문제출일자 2012년09월19일
 (65) 공개번호 10-2012-0120463
 (43) 공개일자 2012년11월01일
 (62) 원출원 특허 10-2011-7029741
 원출원일자(국제) 2006년12월12일
 심사청구일자 2011년12월12일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2006/047369
 (87) 국제공개번호 WO 2007/070514
 국제공개일자 2007년06월21일
 (30) 우선권주장
 60/749,905 2005년12월13일 미국(US)
 (뒷면에 계속)
 (56) 선행기술조사문헌
 WO1999065909 A1
 WO2005013986 A1
 전체 청구항 수 : 총 5 항

(73) 특허권자
인사이트 코포레이션
 미국 델라웨어주 19880 윌밍톤 루트 141 앤드 헨리 클레이 로드 빌딩 336 엑스페리멘탈 스테이션
 (72) 발명자
로저스 제임스 디
 미국 펜실베이니아주 19350 란덴버그 힐사이드 레인 2
세퍼드 스테이시
 미국 뉴저지주 08043 보히즈 아발론 코트 3407
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
장훈

심사관 : 정명주

(54) 발명의 명칭 **야누스 키나아제 억제제로서의 헤테로아릴 치환된 피롤로 [2,3-b] 피리딘 및 피롤로 [2,3-b] 피리미딘**

(57) 요약

본 발명은 헤테로아릴 치환된 피롤로[2,3-b]피리딘 및 헤테로아릴 치환된 피롤로[2,3-b]피리미딘을 제공하며, 이들은 야누스 키나아제의 활성을 조절하며, 예를 들면, 면역 관련된 질환, 피부 장애, 골수 증식성 장애, 암 및 기타 질환을 포함하는 야누스 키나아제의 활성과 관련된 질환의 치료에 유용하다.

(72) 발명자

매두스퀴 토마스 피

미국 델라웨어주 19803 월밍톤 폴크스톤 로드 613

왕 하이셴

미국 델라웨어주 19707 하크썬 하크썬 서클 207

팔라하트피쉴호 니쿠

미국 델라웨어주 19810 월밍톤 폴크 로드 1822

라팔스키 마리아

미국 델라웨어주 19807 그린빌 페어슨 애브뉴 908

알마니티스 알지리오스 지

미국 펜실베이니아주 19348 켄네트 스퀘어 윌로우
글렌 드라이브 101

스토레이스 루이스

미국 델라웨어주 19709 미들타운 보헤미아 밀 로드
1409

젤루리 래비 쿠마

미국 펜실베이니아주 19311 아본달 허니 로쿠스트
드라이브 234

프리드맨 조단 에스

미국 델라웨어주 19711 뉴워크 윌로우 크릭 레인
50

바디 그리쉬나

미국 델라웨어주 19707 하크썬 스톤브릿지 드라이
브 7

(30) 우선권주장

60/810,231 2006년06월02일 미국(US)

60/850,625 2006년10월10일 미국(US)

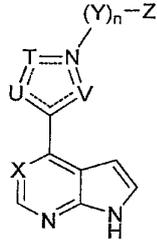
60/856,872 2006년11월03일 미국(US)

60/859,404 2006년11월16일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

다음 화학식의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 건선 치료용 약제학적 조성물.



위의 화학식에서,

T, U 및 V는 O, S, N, CR⁵ 및 NR⁶으로부터 독립적으로 선택되고;

여기서, 탄소원자, 질소원자, U, T 및 V에 의해 형성된 5원 환은 방향족이고;

X는 N 또는 CR⁴이고;

n은 0이고,

Z는 C₆₋₂₀ 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 3 내지 14원 헤테로아릴 또는 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬이고, 이들 각각은 치환되지 않거나, 할로, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 하이드록시알킬, C₁₋₄ 시아노알킬, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b 및 S(O)₂NR^cR^d로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 치환체로 치환되고;

Cy¹은 C₆₋₂₀ 아릴, 3 내지 14원 헤테로아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬 및 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 이들 각각은 치환되지 않거나, 할로, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₁₋₄ 할로알킬, CN, NO₂, OR^{a''}, SR^{a''}, C(O)R^{b''}, C(O)NR^{c''}R^{d''}, C(O)OR^{a''}, OC(O)R^{b''}, OC(O)NR^{c''}R^{d''}, NR^{c''}R^{d''}, NR^{c''}C(O)R^{b''}, NR^{c''}C(O)OR^{a''}, S(O)R^{b''}, S(O)NR^{c''}R^{d''}, S(O)₂R^{b''} 및 S(O)₂NR^{c''}R^{d''}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 치환되고;

R⁴는 H이고;

R⁵는 H, 할로, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₁₋₄ 할로알킬, CN, NO₂, OR⁷, SR⁷, C(O)R⁸, C(O)NR⁹R¹⁰, C(O)OR⁷, OC(O)R⁸, OC(O)NR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, NR⁹C(O)R⁸, NR⁹C(O)OR⁷, S(O)R⁸, S(O)NR⁹R¹⁰, S(O)₂R⁸, NR⁹S(O)₂R⁸ 또는 S(O)₂NR⁹R¹⁰이고;

R⁶은 H, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₁₋₄ 할로알킬, OR⁷, C(O)R⁸, C(O)NR⁹R¹⁰, C(O)OR⁷, S(O)R⁸, S(O)NR⁹R¹⁰, S(O)₂R⁸ 또는 S(O)₂NR⁹R¹⁰이고;

R⁷은 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₆₋₂₀ 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 3 내지 14원 헤테로아릴, 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬, C₆₋₂₀ 아릴-C₁₋₆ 알킬, 3 내지 14원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 사이클로

알킬-C₁₋₆ 알킬 또는 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬이고;

R⁸은 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₆₋₂₀ 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 3 내지 14원 헤테로아릴, 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬, C₆₋₂₀ 아릴-C₁₋₆ 알킬, 3 내지 14원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬 또는 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬이고;

R⁹ 및 R¹⁰은 H, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 알킬카보닐, C₆₋₂₀ 아릴카보닐, C₁₋₆ 알킬설포닐, C₆₋₂₀ 아릴설포닐, C₆₋₂₀ 아릴, 3 내지 14원 헤테로아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬, C₆₋₂₀ 아릴-C₁₋₆ 알킬, 3 내지 14원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬 및 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬로부터 독립적으로 선택되거나;

R⁹ 및 R¹⁰은, 이들이 부착된 N 원자와 함께, 4, 5, 6 또는 7원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고;

R^a 및 R^{a'}는 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₆₋₂₀ 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 3 내지 14원 헤테로아릴, 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬, C₆₋₂₀ 아릴-C₁₋₆ 알킬, 3 내지 14원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬 및 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, 상기 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₆₋₂₀ 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 3 내지 14원 헤테로아릴, 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬, C₆₋₂₀ 아릴-C₁₋₆ 알킬, 3 내지 14원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬 또는 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬은 치환되지 않거나, OH, CN, 아미노, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₆₋₂₀ 아릴, C₆₋₂₀ 아릴-C₁₋₆ 알킬, 3 내지 14원 헤테로아릴, 3 내지 14원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 사이클로알킬 및 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환되고;

R^b 및 R^{b'}는 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₆₋₂₀ 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 3 내지 14원 헤테로아릴, 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬, C₆₋₂₀ 아릴-C₁₋₆ 알킬, 3 내지 14원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬 및 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, 상기 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₆₋₂₀ 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 3 내지 14원 헤테로아릴, 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬, C₆₋₂₀ 아릴-C₁₋₆ 알킬, 3 내지 14원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬 또는 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬은 치환되지 않거나, OH, CN, 아미노, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₆₋₂₀ 아릴, C₆₋₂₀ 아릴-C₁₋₆ 알킬, 3 내지 14원 헤테로아릴, 3 내지 14원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 사이클로알킬 및 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환되고;

R^c 및 R^d은 H, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₆₋₂₀ 아릴, 3 내지 14원 헤테로아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬, C₆₋₂₀ 아릴-C₁₋₆ 알킬, 3 내지 14원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬 및 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, 상기 C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₆₋₂₀ 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 3 내지 14원 헤테로아릴, 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬, C₆₋₂₀ 아릴-C₁₋₆ 알킬, 3 내지 14원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬 또는 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬은 치환되지 않거나, OH, CN, 아미노, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₆₋₂₀ 아릴, C₆₋₂₀ 아릴-C₁₋₆ 알킬, 3 내지 14원 헤테로아릴, 3 내지 14원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 사이클로알킬 및 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환되거나;

R^c 및 R^d는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, 치환되지 않거나 OH, CN, 아미노, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₆₋₂₀ 아릴, C₆₋₂₀ 아릴-C₁₋₆ 알킬, 3 내지 14원 헤테로아릴, 3 내지 14원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 사이클로알킬 및 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환된 4, 5, 6 또는 7

원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고;

R^c 및 R^d 는 H, C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-20} 아릴, 3 내지 14원 헤테로아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬, C_{6-20} 아릴- C_{1-6} 알킬, 3 내지 14원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬 및 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, 상기 C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-20} 아릴, 3 내지 14원 헤테로아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬, C_{6-20} 아릴- C_{1-6} 알킬, 3 내지 14원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬 또는 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬은 치환되지 않거나, OH, CN, 아미노, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{6-20} 아릴, C_{6-20} 아릴- C_{1-6} 알킬, 3 내지 14원 헤테로아릴, 3 내지 14원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬 및 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환되거나;

R^c 및 R^d 는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, 치환되지 않거나 OH, CN, 아미노, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{6-20} 아릴, C_{6-20} 아릴- C_{1-6} 알킬, 3 내지 14원 헤테로아릴, 3 내지 14원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬 및 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환된 4, 5, 6 또는 7 원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고;

여기서, 상기 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 O, N 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유한다.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

제1항에 있어서, Z가, 치환되지 않거나 할로, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 하이드록시알킬, C₁₋₄ 시아노알킬, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b 및 S(O)₂NR^cR^d로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 치환체로 치환된 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬이고, 이때 상기 헤테로사이클로알킬은 O, N 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는, 약제학적 조성물.

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

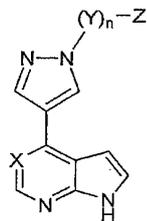
삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

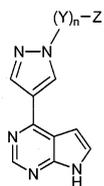
제1항에 있어서, 상기 화합물이 다음 화학식의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염인, 약제학적 조성물.



청구항 17

제1항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IV의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염인, 약제학적 조성물.

화학식 IV



청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

제1항, 제11항, 제16항 및 제17항 중의 어느 한 항에 있어서, 경구 또는 국소 투여에 적합한, 약제학적 조성물.

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

- 청구항 37
삭제
- 청구항 38
삭제
- 청구항 39
삭제
- 청구항 40
삭제
- 청구항 41
삭제
- 청구항 42
삭제
- 청구항 43
삭제
- 청구항 44
삭제
- 청구항 45
삭제
- 청구항 46
삭제
- 청구항 47
삭제
- 청구항 48
삭제
- 청구항 49
삭제
- 청구항 50
삭제
- 청구항 51
삭제
- 청구항 52
삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 야누스 키나아제의 활성을 조절하고, 예를 들면, 면역 관련된 질환, 피부 장애, 골수 증식성 장애, 암 및 기타 질환을 포함하는 야누스 키나아제의 활성과 관련된 질환의 치료에 유용한 헤테로아릴 치환된 피롤로 [2,3-b]피리딘 및 헤테로아릴 치환된 피롤로[2,3-b]피리미딘을 제공한다.

배경기술

[0002] 단백질 키나아제(PK: protein kinase)는 세포 성장, 생존 및 분화, 기관 형성 및 형태발생(morphogenesis), 혈관신생, 조직 복구 및 재생 등을 포함하는 각종 중요한 생물학적 과정을 조절하는 효소의 그룹이다. 단백질 키나아제는, 단백질(또는 기제)의 인산화에서 촉매로서 작용하고 이에 따라 각종 생물학적 상황에서 기제의 세포 활성을 조절하는 것을 통하여, 이의 생리학적 기능을 나타낸다. 정상 조직/기관의 기능 이외에도, 다수의 단백질 키나아제는 암을 포함하는 사람 질환의 숙주에서 더욱 특성화된 역할을 한다. 단백질 키나아제의 서브셋(암유발성(oncogenic) 단백질 키나아제라고도 한다)이 조절되지 않는 경우, 이는 종양 형성 및 성장을 유발시킬 수 있으며, 추가로 종양 유지 및 발달에 기여할 수도 있다[참조: Blume-Jensen P et al, Nature 2001, 411(6835):355-365]. 따라서, 암유발성 단백질 키나아제는 암 시술 및 약물 개발에 관한 약물 표적의 가장 크고 가장 흥미로운 그룹 중의 하나이다.

[0003] 단백질 키나아제는 수용체 타입 및 비수용체 타입으로 분류될 수 있다. 수용체 티로신 키나아제(RTK: receptor tyrosine kinase)는 세포외 부분, 막을 관통하는 부위(transmembrane domain) 및 세포내 부분을 가지며, 비수용체 티로신 키나아제는 전체가 세포내이다. RTK 중재된 신호 전달은 통상적으로 특정 성장 인자(리간드)와의 세포외 상호작용에 의해 개시되며, 이어서 통상적으로 수용체 이량체화, 내재하는 단백질 티로신 키나아제 활성의 자극, 및 수용체 인간 전달 반응(transphosphorylation)에 의해 개시된다. 이에 따라, 결합 부위는 세포외 신호 전달 분자에 대해 생성되며, 세포 분열, 분화, 대사 효과, 및 세포외 미소환경(microenvironment)의 변화

와 같은 적절한 세포 반응을 촉진시키는 세포질 신호화 분자 연속체와의 착물을 형성시킨다.

- [0004] 현재, 19개 이상의 상이한 RTK 서브패밀리(subfamily)가 확인되어 있다. 하나의 RTK 서브패밀리인 HER 서브패밀리는 EGFR, HER2, HER3 및 HER4를 포함하며, 상피 성장 인자(EGF: epithelial growth factor), TGF-알파, 암피레굴린, HB-EGF, 베타셀룰린 및 헤레굴린으로서 이와 같은 리간드를 결합한다. RTK의 제2 패밀리인 인슐린 서브패밀리는 INS-R, IGF-1R 및 IR-R를 포함한다. 제3 패밀리인 "PDGF" 서브패밀리는 PDGF 알파 및 베타 수용체, CSFIR, c-kit 및 FLK-II를 포함한다. RTK의 또 다른 서브패밀리인 FLK 서브패밀리는 키나아제 삽입 도메인-수용체 태아 간 키나아제-1(KDR/FLK-1: Kinase insert Domain-Receptor fetal liver kinase-1), 태아 간 키나아제 4(FLK-4) 및 fms형 티로신 키나아제1(flt-1: fms-like tyrosine kinase)를 포함한다. RTK의 두 가지 다른 서브패밀리는 FGF 수용체 패밀리(FGFR1, FGFR2, FGFR3 및 FGFR4) 및 Met 서브패밀리(c-Met, Ron 및 Sea)로서 지칭되고 있다. 단백질 키나아제에 관한 상세한 논의는 문헌[참조: Blume-Jensen, P. et al., Nature. 2001, 411(6835): 355-365, and Manning, G. et al., Science. 2002, 298(5600):1912-1934]을 참고한다.
- [0005] 또한, 티로신 키나아제의 비수용체 타입은 Src, Btk, Abl, Fak 및 Jak를 포함하는 다수의 서브패밀리로 이루어진다. 이들 각각의 서브패밀리는, 종종 발암(oncogenesis)과 연결되어 오고 있는 다수의 구성원들로 추가로 하위구분될 수 있다. Src 패밀리는, 예를 들면, 가장 크며, Src, Fyn, Lck 및 Fgr 등을 포함한다. 이들 키나아제에 관한 상세한 논의는 문헌[참조: Bolen JB. Nonreceptor tyrosine protein kinases. Oncogene. 1993, 8(8):2025-31]을 참고한다.
- [0006] 상당 수의 티로신 키나아제(수용체 및 비수용체 둘 다)는 암과 관련된다[참조: Madhusudan S, Ganesan TS. Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. Clin Biochem. 2004, 37(7):618-35]. 임상학적 연구는, 티로신 키나아제의 과발현 또는 비조절 또한 예후 값일 수 있음을 제안한다. 예를 들면, RTK의 HER과의 구성원은 유방암, 결장암, 두부 및 경부암 및 폐암의 불량한 예후와 관련되어 왔다. c-Kit 티로신 키나아제의 돌연변이는, 위장관 간질 종양에서의 감소하는 생존과 관련된다. 급성 골수성 백혈병에서, Flt-3 돌연변이는 무 질병 생존(disease free survival)이 더 짧은 것으로 예측된다. 종양 혈관신생에 중요한 VEGFR 발현은 폐암시 더욱 긴 생존률과 관련된다. Tie-1 키나아제 발현은 위암시 생존률과 역으로 관련된다. BCR-Abl 발현은 만성 골수성 백혈병에서 반응의 중요한 예보제(predictor)이며, Src 티로신 키나아제는 결장 암의 모든 단계에서 불량한 예후의 지시제이다.
- [0007] 면역 시스템은 병원체로부터의 손상 및 상해에 대해 반응한다. 사이토킨은 실질적으로 모든 세포 타입에 대한 생물학적 반응을 촉진시키는 저분자량 폴리펩티드 또는 당단백질이다. 예를 들면, 사이토킨은 폐혈증에 대한 숙주 염증성 반응에 포함된 다수의 경로를 조절한다. 사이토킨은 세포 분화, 증식 및 활성화에 영향을 주며, 숙주가 병원체에 적절하게 반응하도록 하는 전염증성 및 항염증 반응 둘 다를 조절할 수 있다.
- [0008] 사이토킨의 이의 세포 표면 수용체에 대한 결합은, 세포의 신호를 핵에 변환시키고 결국 유전자 발현을 변화시키는 세포내 신호화 연쇄반응을 개시한다. 단백질 키나아제의 야누스 키나아제 패밀리(JAK) 및 신호 변환체 및 전사의 활성체(STAT: Signal Transducers and Activators of Transcription)를 포함하는 경로는 광범위한 사이토킨의 신호화에 관여한다. 일반적으로, 사이토킨 수용체는 고유의 티로신 키나아제 활성을 갖지 않으며, 이에 따라, 인산화 연쇄반응을 증식시키기 위한 수용체-관련된 키나아제를 요구한다. JAK는 이러한 기능을 충족시킨다. 사이토킨은 이의 수용체에 결합하여, 수용체 이량체화를 유발시키며, JAK가 서로 뿐만 아니라 사이토킨 수용체내에서의 특정한 티로신 모티프를 인산화시킬 수 있도록 한다. 이들 포스포티로신 모티프를 인지하는 STAT는 수용체에 대해 보충되어, 이어서 JAK-의존적 티로신 인산화 작용에 의해 자체적으로 활성화된다. 활성화되면, STAT는 수용체로부터 분리되고, 이량체화되고, 핵에 대해 이동하여 특정한 DNA 부위에 결합되고, 전사를 변형시킨다[참조: Scott, M. J., C. J. Godshall, et al. (2002). "JAK, STATs, Cytokines and Sepsis." *Clin Diagn Lab Immunol* 9(6): 1153-9].
- [0009] JAK 패밀리는 증식의 사이토킨-의존성 조절 및 면역 반응 관련된 세포의 기능에서 역할을 한다. 현재, 4가지 공지된 포유류 JAK 패밀리 구성원인 JAK1(야누스 키나아제-1), JAK2(야누스 키나아제-2), JAK3(야누스 키나아제, 백혈구; JAKL; L-JAK 및 야누스 키나아제-3) 및 TYK2(단백질-티로신 키나아제 2)가 존재한다. JAK 단백질은 크기가 120 내지 140kDa 범위이고, 7개의 보존된 JAK 상동(JH: JAK homology) 영역을 포함하며, 이들 중의 하나는 기능성 촉매 키나아제 영역이고, 또 다른 하나는 조절 기능을 잠재적으로 제공하고/하거나 STAT에 대한 결합 부위(docking site)로서 제공하는 슈도키나아제(pseudokinase) 영역이다[참조: Scott, Godshall et al. 2002, supra].
- [0010] JAK1, JAK2 및 TYK2가 보편적으로 발현되는 한편, JAK3은 자연 살해(NK: natural killer) 세포에서 우선적으로

발현되며 T 세포를 남겨놓지 않는 것으로 보고되어 있는데, 이는 림프구 활성화에서의 역할을 암시한다[참조: Kawamura, M., D. W. McVicar, *et al.*(1994). "Molecular cloning of L-JAK, a Janus family protein-tyrosine kinase expressed in natural killer cells and activated leukocytes." *Proc Natl Acad Sci USA* 91(14): 6374-8].

[0011] 사이토킨-촉진된 면역 및 염증성 반응은 정상적인 숙주 방어에 기여할 뿐만 아니라 질환의 발병기전에서도 역할을 하며; 중증 합병 면역결핍증(SCID: severe combined immunodeficiency)과 같은 병인은 면역 시스템의 과소 활동 또는 억제로부터 기인하고, 과대활동 또는 부적절한 면역/염증성 반응은 류머티즘 관절염, 건선 관절염, 천식 및 전신 홍반성 루프스, 염증성 장 질환, 다발성 경화증, I형 당뇨병, 중증 근무력증, 갑상선염, 면역글로불린 신장병, 심근염과 같은 자가면역 질환 뿐만 아니라 경피증 및 골관절염과 같은 질병의 병인에 기여한다[참조: Ortmann, R. A., T. Cheng, *et al.* (2000). "Janus kinases and signal transducers and activators of transcription: their roles in cytokine signaling, development and immunoregulation." *Arthritis Res* 2(1): 16-32]. 추가로, 자가면역 및 면역결핍 질환의 혼합된 태위(presentation)를 갖는 증후군이 매우 일반적이다[참조: Candotti, F., L. Notarangelo, *et al.* (2002). "Molecular aspects of primary immunodeficiencies: lessons from cytokine and other signaling pathway" *J Clin Invest* 109(10): 1261-9]. 따라서, 치료제는 통상적으로 면역 및 염증성 경로의 증대 또는 억제를 목적으로 한다.

[0012] JAK 패밀리의 구성원의 발현의 결핍은 질환 상태에 관계된다. Jak1 -/- 마우스는 출생시 허약하며(runt), 간호받지 않아 주산기에(perinatally) 사망한다[참조: Rodig, S. J., M. A. Meraz, *et al.*(1998). "Disruption of JAK1 gene demonstrates obligatory and nonredundant roles of JAK in cytokine-induced biologic responses." *Cell* 93(3): 373-83]. Jak2-/- 마우스 배아(embryo)는 빈혈이며, 명확한 적혈구생성의 부재로 인하여 태어난지 약 12.5일만에 사망한다. IFN알파/베타 및 IL-6에 대한 반응이 변동되지 않더라도, JAK2-결핍 섬유아세포는 IFN 감마에 반응하지 않는다. JAK2는 명확한 적혈구생성에 요구되는 사이토킨 수용체의 특정 그룹의 신호 전달에서 작용한다[참조: Neubauer, H., A. Cumano, *et al.*(1998). *Cell* 93(3): 397-409; Parganas, E., D. Wang, *et al.*(1998). *Cell* 93(3): 385-95]. JAK3은 B 및 T 림프구의 정상 발달 및 기능에 역할을 하는 것으로 보인다. JAK3의 돌연변이는 사람의 상염색체 퇴행성 중증 합병 면역결핍증(SCID)을 초래하는 것으로 보고되어 있다[참조: Candotti, F., S. A. Oakes, *et al.*(1997). "Structural and functional basis for JAK3-deficient severe combined immunodeficiency" *Blood* 90(10): 3996-4003].

[0013] JAK/STAT 경로, 특히 JAK 패밀리의 모든 4개 구성원은 천식 반응의 발병기전, 만성 폐쇄성 폐 질환, 기관지염, 및 기타 관련된 하부 호흡기관 염증성 질환에서 역할을 하는 것으로 사료된다. 예를 들면, 천식으로 특징되는 부적절한 면역 반응은, 조력제 2(Th2: T helper 2) 세포로 불리는 CD4+ T 조력제 세포(helper cell)의 서브셋에 의해 조정된다. 사이토킨 수용체 IL-4를 통한 신호화는 STAT6을 활성화시키기 위한 JAK1 및 JAK3을 자극하며, IL-12를 통한 신호화는 JAK2 및 TYK2의 활성화 및 후속적으로 STAT4의 인산화를 자극한다. STAT4 및 STAT6은 CD4+ T 조력제 세포 분화의 복합적인 측면을 조절한다[참조: Pernis, A. B. and P. B. Rothman(2002). "JAK-STAT signaling in asthma." *J Clin Invest* 109(10): 1279-83]. 추가로, TYK2-결핍 마우스는 증대된 Th2 세포-매개된 알러지성 호흡기관 염증을 갖는 것으로 밝혀졌다[참조: Seto, Y., H. Nakajima, *et al.* (2003). "Enhanced Th2 cell-mediated allergic inflammation in Tyk2-deficient mice." *J Immunol* 170(2): 1077-83]. 게다가, 전형적인 알러지 반응의 유무와 관계없이, JAK 키나아제를 통해 신호를 보내는 다중 사이토킨은, 코 및 공동에 영향을 끼치는 상태와 같은, 상부 호흡기관의 염증성 질환 또는 상태(예를 들면, 비염, 부비동염)와 연관되고 있다.

[0014] 또한, JAK/STAT 경로는 홍채염, 포도막염, 공막염, 결막염 및 만성 알러지 반응을 비제한적으로 포함하는 눈의 염증성 질환/상태에 역할을 하도록 관련되어 있다. 따라서, JAK 키나아제의 억제제는 이들 질환의 치료학적 처리에 유리한 역할을 할 수 있다.

[0015] JAK/STAT 경로, 특히 JAK3은 면역 시스템의 암에서도 역할을 한다. 성인 T 세포 백혈병/림프종(ATLL: adult T cell leukemia/lymphoma)에서, 사람 CD4+ T 세포는 변형된 표현형(JAK 및 STAT의 구조적 인산화의 획득과 관련된 성과)을 취득한다. 추가로, JAK3 및 STAT-1 사이의 연관성, STAT-3 및 STAT-5 활성화 및 세포 주기 진행은, 4명의 ATLL 시험 환자의 세포에서의 프로피디움 요오다이드 염색(staining) 및 브로모덱시우리딘(bromodeoxyuridine) 혼입 둘 다에 의해 입증되었다. 이들 결과는, JAK/STAT 활성화는 백혈병 세포의 복제와 연관됨을 의미하며, JAK/STAT 억제를 목표로 하는 치료학적 접근은 신생물 성장을 정체시킴을 의미한다[참조:

Takemoto, S., J. C. Mulloy, *et al.* (1997). "Proliferation of adult T cell leukemia/lymphoma cells is associated with the constitutive activation of JAK/STAT proteins." *Proc Natl Acad Sci U S A* 94(25): 13897-902].

[0016] JAK 키나아제의 레벨에서의 신호 전달의 차단은, 사람 암의 발달 치료를 확증한다. 신호 전달체 gp130을 활성화시키는 인터류킨 6(IL-6: interleukin 6) 패밀리의 사이토킨은 사람 다발성 골수종(MM: multiple myeloma) 세포의 주요 생존 및 성장 인자이다. gp130의 신호 전달은 JAK1, JAK2 및 Tyk2 및 다운스트림 작용제 STAT3 및 미토겐-활성화 단백질 키나아제(MAPK: mitogen-activated protein kinase) 경로를 포함하는 것으로 사료된다. JAK2 억제제 티르포스틴(tyrphostin) AG490으로 처리된 IL-6-의존성 MM 세포주에서, JAK2 키나아제 활성화 및 ERK2 및 STAT3 인산화가 억제된다. 추가로, 세포 증식이 억제되며 아포토시스가 유발된다[참조: De Vos, J., M. Jourdan, *et al.*(2000). "JAK2 tyrosine kinase inhibitor tyrphostin AG490 downregulates the mitogen-activated protein kinase (MAPK) and signal transducer and activator of transcription (STAT) pathways and induces apoptosis in myeloma cells." *Br J Haematol* 109(4): 823-8]. 그러나, 몇 가지 경우, AG490은 종양 세포의 휴면을 유발시켜 실질적으로 당해 세포를 사멸로부터 보호할 수 있다.

[0017] 암에서의 JAK/STAT의 활성화는, 사이토킨 자극(예를 들면, IL-6 또는 GM-CSF)을 포함하는 다중 메커니즘에 의해 또는 SOCS(suppressor or cytokine signaling: 억제제 또는 사이토킨 신호화) 또는 PIAS(protein inhibitor of activated STAT: 활성화 STAT의 단백질 억제제)와 같은 JAK 신호화의 내부 억제제에서의 환원에 의해 발생할 수 있다[참조: Boudny, V., and Kovarik, J., *Neoplasia*. 49:349-355, 2002]. 중요하게는, STAT 신호화의 활성화, 및 JAK의 다른 경로 다운스트림(예를 들면, Akt)은 다수의 암 형태에서의 불량한 예후와 관련되어 왔다[참조: Bowman, T., *et al.* *Oncogene* 19:2474-2488, 2000]. 게다가, JAK/STAT를 통해 신호를 보내는 사이토킨의 순환 레벨의 증가는 환자의 건강에 부정적인 영향을 끼칠 수 있는데, 그 이유는, 악액질(cachexia) 및/또는 만성 피로의 원인이 되는 것으로 사료되기 때문이다. 그 자체로, JAK 억제는 암 환자의 치료에 유효할 수 있는데, 그 이유는, 잠재적인 항종양 활성화에 영향을 미치지 때문이다. 악액질 징후는, 포만 인자 렙틴이 JAK를 통해 신호를 보냄을 인지함으로써 추가의 기계적 지지체를 획득할 수 있다.

[0018] 야누스 키나아제 3(JAK3)의 약리학적 표적화는 동종이식 거부 및 이식편 대 숙주 질환(GVHD: graft versus host disease)을 제어하는 데에 성공적으로 사용되어 왔다. 사이토킨 수용체의 신호화에 대한 이의 연관성 이외에도, JAK3은 말초 혈관 단핵세포의 CD40 신호화 경로에도 관여된다. 골수성 수지상 세포(DC: dendritic cell)의 CD40-유발된 성숙 과정에서, JAK3 활성이 유도되며, 공동자극 분자 발현, IL-12 제조, 및 유효한 동종 자극 용량의 증가가 관찰된다. 미성숙 단계에서 DC를 저지하는 효과가 방지되고, 티로신 키나아제 JAK3를 목표로 하는 면역억제 치료를 암시하는 합리적으로 고안된 JAK3 억제제 WHI-P-154는, 골수 세포의 기능에 영향을 끼칠 수 있다[참조: Saemann, M. D., C. Diakos, *et al.*(2003). "Prevention of CD40-triggered dendritic cell maturation and induction of T-cell hyporeactivity by targeting of Janus kinase 3." *Am J Transplant* 3(11): 1341-9]. 마우스 모델 시스템에서, JAK3은 자가면역 인슐린-의존성(1형) 당뇨병의 치료를 위한 중요한 분자 표적인 것으로도 보인다. 합리적으로 고안된 JAK3 억제제 JANEX-1는 유효한 면역조절 활성을 나타내었으며 자가면역 1형 당뇨병의 NOD 마우스 모델에서 당뇨병의 발병을 지연시켰다[참조: Cetkovic-Cvrlje, M., A. L. Dragt, *et al.*(2003). "Targeting JAK3 with JANEX-1 for prevention of autoimmune type 1 diabetes in NOD mice." *Clin Immunol* 106(3): 213-25].

[0019] JAK2 티로신 키나아제의 억제가 골수증식성 장애를 앓는 환자에게 유리할 수 있다는 것이 제안되어 왔다[참조: Levin, *et al.*, *Cancer Cell*, vol. 7, 2005: 387-397]. 골수증식성 장애(MPD: myeloproliferative disorder)로는 적혈구 증가증(PV: polycythemia vera), 본태성 혈소판증가증(ET: essential thrombocythemia), 골수섬유증을 동반한 골수 화생(MMM: myeloid metaplasia with myelofibrosis), 만성 골수성 백혈병(CML: chronic myelogenous leukemia), 만성 골수단구성 백혈병(CMML: chronic myelomonocytic leukemia), 과호산구 증후군(HES: hypereosinophilic syndrome) 및 전신 비만 세포 질환(SMCD: systemic mast cell disease)이 포함된다. 골수증식성 장애(예를 들면, PV, ET 및 MMM)가 조혈 원종(hematopoietic progenitor)의 취득된 신체 돌연변이에 의해 발생하는 것으로 사료되지만, 이들 질환의 유전학적 기본은 알려져 있지 않다. 그러나, PV를 앓는 환자의 대부분 및 ET 및 MMM를 앓는 환자의 상당수로부터의 조혈 세포(hematopoietic cell)가, JAK2 티로신 키나아제에, 재발하는 신체의 활성화 돌연변이를 보유하는 것으로 보고되어 있다. 또한, JAK2V617F 키나아제를 저분자 억제제로 억제함으로써 조혈 세포의 증식을 억제하는 것이 보고되어 있는데, 이는 JAK2 티로신 키나아제가 PV, ET 및 MMM를 앓는 환자의 약리학적 억제의 잠재적 표적임을 암시한다.

[0020] 또한, JAK 키나아제의 억제는 건선과 같은 피부 면역 장애 및 피부 감각(sensitization)을 앓는 환자에게 치료

학적 이점을 제공하도록 기획된다. 가장 일반적인 건선 형태인 심상성 건선(psoriasis vulgaris)에서, 활성화된 T 림프구가 당해 질환 및 이의 관련된 건선 플라크의 유지에 중요하다는 것이 일반적으로 인정되어 왔다[참조: Gottlieb, A.B., et al, *Nat Rev Drug Disc.*, 4:19-34]. 건선 플라크는 백혈구 및 단핵세포를 포함하는 상당한 면역 침윤물, 뿐만 아니라 각질세포 증식이 증가된 다중 표피층을 함유할 수 있다. 건선에서 면역 세포의 최초 활성화가 질병 규정된 메커니즘에 의해 발생하는 한편, 당해 유지는 각종 케모카인 및 성장 인자 이외에도 다수의 염증성 사이토키네 의존하는 것으로 사료된다[참조: JCI, 113:1664-1675]. 인터류킨 -2, -4, -6, -7, -12, -15, -18 및 -23 뿐만 아니라 GM-CSF 및 IFN γ 를 포함하는, 이들 중 다수는 야누스(JAK) 키나아제를 통해 신호를 보낸다[참조: *Adv Pharmacol.* 2000;47:113-74]. 이와 같이, JAK 키나아제의 레벨에서의 신호 전달의 차단은, 건선 또는 기타 피부 면역 장애를 앓는 환자에게 치료학적 이점을 제공할 수 있다.

[0021] 특정 치료가 일부 환자들에게 피부 발진 또는 설사와 같은 면역 반응을 유발시킬 수 있는 것으로 알려져 있다. 예를 들면, 이레사(Iressa), 어비텍스(Erbix) 및 타세바(Tarceva)와 같은 신규한 표적화된 항암제 중의 일부의 투여는 일부 환자들에게 여드름형 발진을 유발시켜 왔다. 또 다른 예는 통상적으로 사용되는 몇 가지 치료제가 피부 자극, 피부 발진, 접촉 피부염 또는 알러지성 접촉 감작을 유발시키는 것이다. 일부 환자들에 있어서, 이와 같은 면역 반응은 성가신 것일 수 있으나, 다른 환자들에 있어서, 발진 또는 설사와 같은 면역 반응으로 인해 치료를 계속할 수 없을 수도 있다. 이들 면역 반응의 추진력은 현재 완전하게 해명되지 않았지만, 이들 면역 반응은 면역 침윤물에 연계될 수 있다.

[0022] 야누스 키나아제 또는 관련된 키나아제의 억제제가 광범위하게 탐색되고 있으며, 여러 문헌에서 효과적인 화합물 종류가 보고되어 있다. 예를 들면, 특정 억제제가 WO 제99/65909호, US 제2004/0198737호, WO 제2004/099204호, WO 제2004/099205호 및 WO 제01/42246호에 보고되어 있다. 헤테로아릴 치환된 피롤 및 기타 화합물이 WO 제2004/72063호 및 WO 제99/62908호에 보고되어 있다.

발명의 내용

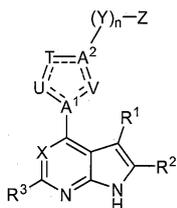
해결하려는 과제

[0023] 따라서, 기관 이식용 면역억제제 뿐만 아니라, 예를 들면, 자가면역 질환(예를 들면, 다발성 경화증, 류머티즘 관절염, 천식, I형 당뇨병, 염증성 장 질환, 크론병, 자가면역 갑상선 장애, 알츠하이머병), 및 과잉반응성 염증성 반응(예를 들면, 습진), 알러지, 암(예를 들면, 전립선, 백혈병, 다발성 골수종), 및 다른 치료로 인해 발생하는 몇 가지 면역 반응(예를 들면, 피부 발진 또는 접촉 피부염 또는 설사)을 포함하는 질환의 예방 또는 치료용 제제로서 작용하기 위한, 야누스 키나아제와 같은 키나아제를 억제하는 신규의 중요한 제제가 지속적으로 요구된다. 본원에 기재된 화합물, 조성물 및 방법은 이들 및 기타 필요성에 의한 것이다.

과제의 해결 수단

[0024] 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 형태 또는 이의 프로드럭을 제공한다.

[0025] 화학식 I



[0026]

[0027] 위의 화학식 I에서,

[0028] 각 구성요소는 본원에 정의되어 있다.

[0029] 추가로 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0030] 추가로 본 발명은 JAK를 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 접촉시킴을 포함하는, JAK의 활성을 조절하는 방법을 제공한다.

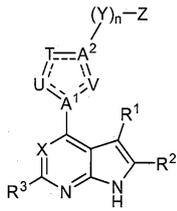
[0031] 추가로 본 발명은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여함을 포함하는, 환자의 JAK 활성과 관련된 질환의 치료 방법을 제공한다.

[0032] 추가로 본 발명은 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0033] 추가로 본 발명은 치료에 사용하기 위한 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0034] 특히, 본 발명은 하나 이상의 JAK의 활성을 조절하며, 예를 들면, JAK 발현 또는 활성과 관련된 질환의 치료에 유용한 화합물을 제공한다. 본 발명의 화합물은 화학식 I의 화합물, 약제학적으로 허용되는 이의 염 형태 또는 이의 프로드럭이다.

[0035] [화학식 I]



[0036]
[0037] 위의 화학식 I에서,

[0038] A¹ 및 A²는 독립적으로 C 및 N으로부터 선택되고;

[0039] T, U 및 V는 독립적으로 O, S, N, CR⁵ 및 NR⁶으로부터 선택되고;

[0040] 여기서, A¹, A², U, T 및 V에 의해 형성된 5원 환은 방향족이고;

[0041] X는 N 또는 CR⁴이고;

[0042] Y는 C₁₋₈ 알킬렌, C₂₋₈ 알케닐렌, C₂₋₈ 알키닐렌, (CR^{11,12})_p-(C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌)-(CR^{11,12})_q, (CR^{11,12})_p-(아릴렌)-(CR^{11,12})_q, (CR^{11,12})_p-(C₁₋₁₀ 헤테로사이클로알킬렌)-(CR^{11,12})_q, (CR^{11,12})_p-(헤테로아릴렌)-(CR^{11,12})_q, (CR^{11,12})_pO(CR^{11,12})_q, (CR^{11,12})_pS(CR^{11,12})_q, (CR^{11,12})_pC(O)(CR^{11,12})_q, (CR^{11,12})_pC(O)NR^c(CR^{11,12})_q, (CR^{11,12})_pC(O)O(CR^{11,12})_q, (CR^{11,12})_pOC(O)(CR^{11,12})_q, (CR^{11,12})_pOC(O)NR^c(CR^{11,12})_q, (CR^{11,12})_pNR^cC(O)NR^c(CR^{11,12})_q, (CR^{11,12})_pS(O)(CR^{11,12})_q, (CR^{11,12})_pS(O)NR^c(CR^{11,12})_q, (CR^{11,12})_pS(O)₂(CR^{11,12})_q 또는 (CR^{11,12})_pS(O)₂NR^c(CR^{11,12})_q이고, 여기서, 당해 C₁₋₈ 알킬렌, C₂₋₈ 알케닐렌, C₂₋₈ 알키닐렌, 사이클로알킬렌, 아릴렌, 헤테로사이클로알킬렌 또는 헤테로아릴렌은 -D¹-D²-D³-D⁴로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환되고;

[0043] Z는 H, 할로, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₁₋₄ 할로알킬, 할로설펜, C₁₋₄ 하이드록시알킬, C₁₋₄ 시아노알킬, =C-Rⁱ, =N-Rⁱ, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NRⁱ)NR^cR^d, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b, C(=NOH)R^b, C(=NO(C₁₋₆ 알킬)R^b 및 S(O)₂NR^cR^d이고, 여기서, 당해 C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐 또는 C₂₋₈ 알키닐은 할로, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₁₋₄ 할로알킬, 할로설펜, C₁₋₄ 하이드록시알킬, C₁₋₄ 시아노알킬, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a,

$C(=NR^i)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $C(=NOH)R^b$, $C(=NO(C_{1-6} \text{ 알킬}))R^b$ 및 $S(O)_2NR^cR^d$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 치환체로 임의로 치환되고;

[0044] 여기서, Z가 H인 경우, n은 1이거나;

[0045] $-(Y)_n-Z$ 잔기는, i) 당해 잔기가 부착된 A^2 , ii) T 또는 V의 R^5 또는 R^6 및 iii) T 또는 V의 R^5 또는 R^6 이 부착된 C 또는 N 원자와 함께, A^1 , A^2 , U, T 및 V에 의해 형성된 5원 환에 융합된 4 내지 20원 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 환을 형성하고, 여기서, 당해 4 내지 20원 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 환은 $-(W)_m-Q$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체에 의해 임의로 치환되며;

[0046] W는 C_{1-8} 알킬레닐, C_{2-8} 알케닐에닐, C_{2-8} 알키닐에닐, O, S, C(O), C(O)NR^{c'}, C(O)O, OC(O), OC(O)NR^{c'}, NR^{c'}, NR^{c'}C(O)NR^{d'}, S(O), S(O)NR^{c'}, S(O)₂ 또는 S(O)₂NR^{c'}이고;

[0047] Q는 H, 할로, CN, NO₂, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, C_{1-8} 할로알킬, 할로설펜닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, 여기서, 당해 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, C_{1-8} 할로알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬은 할로, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 할로알킬, 할로설펜닐, C_{1-4} 하이드록시알킬, C_{1-4} 시아노알킬, Cy^2 , CN, NO₂, OR^{a'}, SR^{a'}, C(O)R^{b'}, C(O)NR^{c'}R^{d'}, C(O)OR^{a'}, OC(O)R^{b'}, OC(O)NR^{c'}R^{d'}, NR^{c'}R^{d'}, NR^{c'}C(O)R^{b'}, NR^{c'}C(O)NR^{c'}R^{d'}, NR^{c'}C(O)OR^{a'}, S(O)R^{b'}, S(O)NR^{c'}R^{d'}, S(O)₂R^{b'}, NR^{c'}S(O)₂R^{b'} 및 S(O)₂NR^{c'}R^{d'}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환체로 임의로 치환되고;

[0048] Cy^1 및 Cy^2 는 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 이들은 각각 할로, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 할로알킬, 할로설펜닐, C_{1-4} 하이드록시알킬, C_{1-4} 시아노알킬, CN, NO₂, OR^{a''}, SR^{a''}, C(O)R^{b''}, C(O)NR^{c''}R^{d''}, C(O)OR^{a''}, OC(O)R^{b''}, OC(O)NR^{c''}R^{d''}, NR^{c''}R^{d''}, NR^{c''}C(O)R^{b''}, NR^{c''}C(O)OR^{a''}, NR^{c''}S(O)R^{b''}, NR^{c''}S(O)₂R^{b''}, S(O)R^{b''}, S(O)NR^{c''}R^{d''}, S(O)₂R^{b''} 및 S(O)₂NR^{c''}R^{d''}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 임의로 치환되고;

[0049] R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 H, 할로, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 할로알킬, 할로설펜닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, CN, NO₂, OR⁷, SR⁷, C(O)R⁸, C(O)NR⁹R¹⁰, C(O)OR⁷OC(O)R⁸, OC(O)NR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, NR⁹C(O)R⁸, NR^cC(O)OR⁷, S(O)R⁸, S(O)NR⁹R¹⁰, S(O)₂R⁸, NR⁹S(O)₂R⁸ 및 S(O)₂NR⁹R¹⁰으로부터 독립적으로 선택되고;

[0050] R^5 는 H, 할로, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 할로알킬, 할로설펜닐, CN, NO₂, OR⁷, SR⁷, C(O)R⁸, C(O)NR⁹R¹⁰, C(O)OR⁷, OC(O)R⁸, OC(O)NR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, NR⁹C(O)R⁸, NR^cC(O)OR⁷, S(O)R⁸, S(O)NR⁹R¹⁰, S(O)₂R⁸, NR⁹S(O)₂R⁸ 또는 S(O)₂NR⁹R¹⁰이고;

[0051] R^6 는 H, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 할로알킬, OR⁷, C(O)R⁸, C(O)NR⁹R¹⁰, C(O)OR⁷, S(O)R⁸, S(O)NR⁹R¹⁰, S(O)₂R⁸ 또는 S(O)₂NR⁹R¹⁰이고;

[0052] R^7 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로사이클로알킬알킬이고;

- [0053] R^8 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로사이클로알킬알킬이고;
- [0054] R^9 및 R^{10} 은 H, C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알킬카보닐, 아릴카보닐, C_{1-6} 알킬설폰닐, 아릴설폰닐, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 및 헤테로사이클로알킬알킬로부터 독립적으로 선택되거나;
- [0055] R^9 및 R^{10} 은, 이들이 부착된 N 원자와 함께, 4, 5, 6 또는 7원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고;
- [0056] R^{11} 및 R^{12} 은 H 및 $-E^1-E^2-E^3-E^4$ 로부터 독립적으로 선택되고;
- [0057] D^1 및 E^1 은 독립적으로 부재하거나, C_{1-6} 알킬렌, C_{2-6} 알케닐렌, C_{2-6} 알키닐렌, 아릴렌, 사이클로알킬렌, 헤테로아릴렌 및 헤테로사이클로알킬렌으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, C_{1-6} 알킬렌, C_{2-6} 알케닐렌, C_{2-6} 알키닐렌, 아릴렌, 사이클로알킬렌, 헤테로아릴렌 및 헤테로사이클로알킬렌은 각각 할로, CN, NO_2 , N_3 , SCN, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-8} 알콕시알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노 및 C_{2-8} 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 임의로 치환되고;
- [0058] D^2 및 E^2 는 독립적으로 부재하거나, C_{1-6} 알킬렌, C_{2-6} 알케닐렌, C_{2-6} 알키닐렌, $(C_{1-6} 알킬렌)_r-O-(C_{1-6} 알킬렌)_s$, $(C_{1-6} 알킬렌)_r-S-(C_{1-6} 알킬렌)_s$, $(C_{1-6} 알킬렌)_r-NR^e-(C_{1-6} 알킬렌)_s$, $(C_{1-6} 알킬렌)_r-CO-(C_{1-6} 알킬렌)_s$, $(C_{1-6} 알킬렌)_r-COO-(C_{1-6} 알킬렌)_s$, $(C_{1-6} 알킬렌)_r-CONR^e-(C_{1-6} 알킬렌)_s$, $(C_{1-6} 알킬렌)_r-SO-(C_{1-6} 알킬렌)_s$, $(C_{1-6} 알킬렌)_r-SO_2-(C_{1-6} 알킬렌)_s$, $(C_{1-6} 알킬렌)_r-SONR^e-(C_{1-6} 알킬렌)_s$ 및 $(C_{1-6} 알킬렌)_r-NR^eCONR^f-(C_{1-6} 알킬렌)_s$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, C_{1-6} 알킬렌, C_{2-6} 알케닐렌 및 C_{2-6} 알키닐렌은 각각 할로, CN, NO_2 , N_3 , SCN, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-8} 알콕시알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노 및 C_{2-8} 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 임의로 치환되고;
- [0059] D^3 및 E^3 은 독립적으로 부재하거나, C_{1-6} 알킬렌, C_{2-6} 알케닐렌, C_{2-6} 알키닐렌, 아릴렌, 사이클로알킬렌, 헤테로아릴렌 및 헤테로사이클로알킬렌으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, C_{1-6} 알킬렌, C_{2-6} 알케닐렌, C_{2-6} 알키닐렌, 아릴렌, 사이클로알킬렌, 헤테로아릴렌 및 헤테로사이클로알킬렌은 각각 할로, CN, NO_2 , N_3 , SCN, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-8} 알콕시알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노 및 C_{2-8} 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 임의로 치환되고;
- [0060] D^4 및 E^4 은 H, 할로, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 할로알킬, 할로설파닐, C_{1-4} 하이드록시알킬, C_{1-4} 시아노알킬, Cy^1 , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^i)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $C(=NOH)R^b$, $C(=NO(C_{1-6} 알킬))R^b$ 및 $S(O)_2NR^cR^d$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, 당해 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐 또는 C_{2-8} 알키닐은 할로, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 할로알킬, 할로설파닐, C_{1-4} 하이드록시알킬, C_{1-4} 시아노알킬, Cy^1 , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^i)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $C(=NOH)R^b$, $C(=NO(C_{1-6} 알킬))R^b$ 및 $S(O)_2NR^cR^d$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 치환체로 임의로 치환되고;
- [0061] R^a 는 H, Cy^1 , $-(C_{1-6} 알킬)-Cy^1$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐이고, 여기서, 당해 C_{1-6} 알

킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐 또는 C₂₋₆ 알키닐은 OH, CN, 아미노, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, 할로설펜, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환되고;

[0062] R^b는 H, Cy¹, -(C₁₋₆ 알킬)-Cy¹, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐 또는 C₂₋₆ 알키닐이고, 여기서, 당해 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐 또는 C₂₋₆ 알키닐은 OH, CN, 아미노, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 할로알킬, 할로설펜, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환되고;

[0063] R^{a'} 및 R^{a''}는 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 및 헤테로사이클로알킬알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, 당해 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로사이클로알킬알킬은 OH, CN, 아미노, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, 할로설펜, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환되고;

[0064] R^{b'} 및 R^{b''}는 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 및 헤테로사이클로알킬알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, 당해 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로사이클로알킬알킬은 OH, CN, 아미노, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 할로알킬, 할로설펜, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환되고;

[0065] R^c 및 R^d는 H, Cy¹, -(C₁₋₆ 알킬)-Cy¹, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐 및 C₂₋₆ 알키닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, 당해 C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐 또는 C₂₋₆ 알키닐은 Cy¹, -(C₁₋₆ 알킬)-Cy¹, OH, CN, 아미노, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 할로알킬 및 할로설펜로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환되거나;

[0066] R^c 및 R^d는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, Cy¹, -(C₁₋₆ 알킬)-Cy¹, OH, CN, 아미노, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 할로알킬 및 할로설펜로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환된 4, 5, 6 또는 7원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고;

[0067] R^{c'} 및 R^{d'}는 H, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 및 헤테로사이클로알킬알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, 당해 C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로사이클로알킬알킬은 OH, CN, 아미노, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 할로알킬, 할로설펜, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환되거나;

[0068] R^{c'} 및 R^{d'}는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, OH, CN, 아미노, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 할로알킬, 할로설펜, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환된 4, 5, 6 또는 7원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고;

[0069] R^{c''} 및 R^{d''}는 H, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 및 헤테로사이클로알킬알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, 당해 C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로사이클로알킬알킬은 OH, CN, 아미노,

할로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, 할로설펜, C₁₋₆ 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환되거나;

[0070] R^c 및 R^d는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, OH, CN, 아미노, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 할로알킬, 할로설펜, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환된 4, 5, 6 또는 7원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고;

[0071] Rⁱ는 H, CN, NO₂ 또는 C₁₋₆ 알킬이고;

[0072] R^e 및 R^f는 H 및 C₁₋₆ 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0073] R^g는 H, CN 또는 NO₂이고;

[0074] m은 0 또는 1이고;

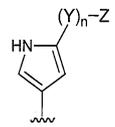
[0075] n은 0 또는 1이고;

[0076] p는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0077] q는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0078] r은 0 또는 1이고;

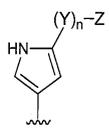
[0079] s는 0 또는 1이다.



[0080] 몇 가지 양태에서, X가 N이고, N이 1이고, A¹, A², U, T, V 및 -(Y)_n-Z에 의해 형성된 잔기가 화학식 인 경우, Y는 (CR¹¹R¹²)_pC(O)NR^c(CR¹¹R¹²)_q 이외의 것이다.

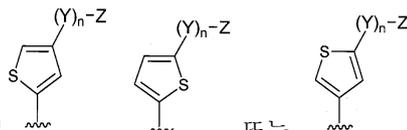
[0081] 몇 가지 양태에서, X가 N인 경우, A¹, A², U, T 및 V에 의해 형성된 5원 환은 피롤린이 아니다.

[0082] 몇 가지 양태에서, X가 CH이고, n이 1이고, A¹, A², U, T, V 및 -(Y)_n-Z에 의해 형성된 잔기가 화학식



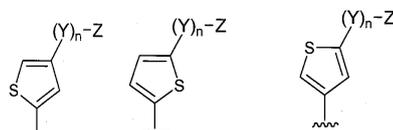
인 경우, -(Y)_n-Z는 COOH 이외의 것이다.

[0083] 몇 가지 양태에서, X가 CH 또는 C-할로이고, R¹, R² 및 R³이 각각 H이고, n이 1이고, A¹, A², U, T, V 및 -(Y)_n-



Z에 의해 형성된 잔기가 화학식 , 또는 인 경우, Y는 (CR¹¹R¹²)_pC(O)NR^c(CR¹¹R¹²)_q 또는 (CR¹¹R¹²)_pC(O)(CR¹¹R¹²)_q 이외의 것이다.

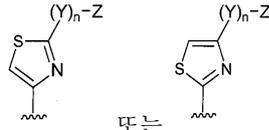
[0084] 몇 가지 양태에서, X가 CH 또는 C-할로이고, R¹, R² 및 R³이 각각 H이고, n이 0이고, A¹, A², U, T, V 및 -(Y)_n-



Z에 의해 형성된 잔기가 화학식 , 또는 인 경우, Z는 CN, 할로 또는 C₁₋₄ 알킬 이외

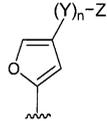
의 것이다.

[0085] 몇 가지 양태에서, X가 CH 또는 C-할로이고, R¹, R² 및 R³이 각각 H이고, n이 1이고, A¹, A², U, T, V 및 -(Y)_n-



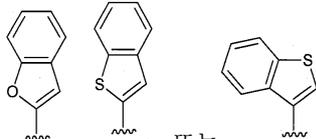
Z에 의해 형성된 잔기가 화학식 $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ 또는 $(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$ 이외의 것이다.

[0086] 몇 가지 양태에서, X가 CH 또는 C-할로이고, R¹, R² 및 R³이 각각 H이고, n이 1이고, A¹, A², U, T, V 및 -(Y)_n-



Z에 의해 형성된 잔기가 화학식 $(CR^{11}R^{12})_pNR^c(CR^{11}R^{12})_q$ 이외의 것이다.

[0087] 몇 가지 양태에서, X가 CH 또는 C-할로이고, R¹, R² 및 R³이 각각 H인 경우, A¹, A², U, T, V 및 -(Y)_n-Z에 의해



형성된 잔기는 화학식 $(CR^{11}R^{12})_pNR^c(CR^{11}R^{12})_q$ 이외의 것이다.

[0088] 몇 가지 양태에서,

[0089] Z는 H, 할로, CN, NO₂, C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, C₁₋₈ 할로알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, 여기서, 당해 C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, C₁₋₈ 할로알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬은 할로, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 하이드록시알킬, C₁₋₄ 시아노알킬, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NRⁱ)NR^cR^d, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b 및 S(O)₂NR^cR^d로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 치환체로 임의로 치환되고;

[0090] Q는 H, 할로, CN, NO₂, C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, C₁₋₈ 할로알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, 여기서, 당해 C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, C₁₋₈ 할로알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬은 할로, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 하이드록시-알킬, C₁₋₄ 시아노알킬, Cy², CN, NO₂, OR^{a'}, SR^{a'}, C(O)R^{b'}, C(O)NR^{c'}R^{d'}, C(O)OR^{a'}, OC(O)R^{b'}, OC(O)NR^{c'}R^{d'}, NR^{c'}R^{d'}, NR^{c'}C(O)R^{b'}, NR^{c'}C(O)NR^{c'}R^{d'}, NR^{c'}C(O)OR^{a'}, S(O)R^{b'}, S(O)NR^{c'}R^{d'}, S(O)₂R^{b'}, NR^{c'}S(O)₂R^{b'} 및 S(O)₂NR^{c'}R^{d'}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환체로 임의로 치환되고;

[0091] Cy¹ 및 Cy²는 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 이들은 각각 할로, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 하이드록시알킬, C₁₋₄ 시아노알킬, CN, NO₂, OR^{a''}, SR^{a''}, C(O)R^{b''}, C(O)NR^{c''}R^{d''}, C(O)OR^{a''}, OC(O)R^{b''}, OC(O)NR^{c''}R^{d''}, NR^{c''}R^{d''}, NR^{c''}C(O)R^{b''}, NR^{c''}C(O)OR^{a''}, NR^{c''}S(O)R^{b''}, NR^{c''}S(O)₂R^{b''}, S(O)R^{b''}, S(O)NR^{c''}R^{d''}, S(O)₂R^{b''} 및 S(O)₂NR^{c''}R^{d''}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 임의로 치환되고;

[0092] R¹, R², R³ 및 R⁴는 H, 할로, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₁₋₄ 할로알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아

릴, 헤테로사이클로알킬, CN, NO₂, OR⁷, SR⁷, C(O)R⁸, C(O)NR⁹R¹⁰, C(O)OR⁷OC(O)R⁸, OC(O)NR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, NR⁹C(O)R⁸, NR⁹C(O)OR⁷, S(O)R⁸, S(O)NR⁹R¹⁰, S(O)₂R⁸, NR⁹S(O)₂R⁸ 및 S(O)₂NR⁹R¹⁰으로부터 독립적으로 선택되고;

[0093] R⁵는 H, 할로, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₁₋₄ 할로알킬, CN, NO₂, OR⁷, SR⁷, C(O)R⁸, C(O)NR⁹R¹⁰, C(O)OR⁷, OC(O)R⁸, OC(O)NR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, NR⁹C(O)R⁸, NR⁹C(O)OR⁷, S(O)R⁸, S(O)NR⁹R¹⁰, S(O)₂R⁸, NR⁹S(O)₂R⁸ 또는 S(O)₂NR⁹R¹⁰이고;

[0094] R⁶은 H, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₁₋₄ 할로알킬, OR⁷, C(O)R⁸, C(O)NR⁹R¹⁰, C(O)OR⁷, S(O)R⁸, S(O)NR⁹R¹⁰, S(O)₂R⁸ 또는 S(O)₂NR⁹R¹⁰이고;

[0095] R⁷은 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로사이클로알킬알킬이고;

[0096] R⁸은 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로사이클로알킬알킬이고;

[0097] R⁹ 및 R¹⁰은 H, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 알킬카보닐, 아릴카보닐, C₁₋₆ 알킬설폰, 아릴설폰, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 및 헤테로사이클로알킬알킬로부터 독립적으로 선택되거나;

[0098] R⁹ 및 R¹⁰은, 이들이 부착된 N 원자와 함께, 4, 5, 6 또는 7원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고;

[0099] R¹¹ 및 R¹²는 H, 할로, OH, CN, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₁₋₄ 하이드록시알킬, C₁₋₄ 시아노알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0100] R^a, R^{a'} 및 R^{a''}는 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 및 헤테로사이클로알킬알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, 당해 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 아릴, 사이클로-알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로사이클로-알킬알킬은 OH, CN, 아미노, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환되고;

[0101] R^b, R^{b'} 및 R^{b''}는 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 및 헤테로사이클로알킬알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, 당해 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 아릴, 사이클로-알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로사이클로알킬알킬은 OH, CN, 아미노, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환되고;

[0102] R^c 및 R^d는 H, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 및 헤테로사이클로알킬알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, 당해 C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 아릴, 헤테로-아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로사이클로알킬알킬은 OH, CN, 아미노, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환되거나;

[0103] R^c 및 R^d 는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, OH, CN, 아미노, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환된 4, 5, 6 또는 7원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고;

[0104] $R^{c'}$ 및 $R^{d'}$ 는 H, C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 및 헤테로사이클로알킬알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, 당해 C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 헤테로-아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로사이클로알킬알킬은 OH, CN, 아미노, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환되거나;

[0105] $R^{c''}$ 및 $R^{d''}$ 는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, OH, CN, 아미노, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환된 4, 5, 6 또는 7원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고;

[0106] $R^{c''}$ 및 $R^{d''}$ 는 H, C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 및 헤테로사이클로알킬알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, 당해 C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 헤테로-아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로사이클로알킬알킬은 OH, CN, 아미노, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환되거나;

[0107] $R^{c''}$ 및 $R^{d''}$ 는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, OH, CN, 아미노, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환된 4, 5, 6 또는 7원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성한다.

[0108] 몇 가지 양태에서, X는 N이다.

[0109] 몇 가지 양태에서, X는 CR^4 이다.

[0110] 몇 가지 양태에서, A^1 은 C이다.

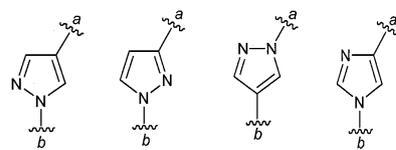
[0111] 몇 가지 양태에서, A^1 은 N이다.

[0112] 몇 가지 양태에서, A^2 은 C이다.

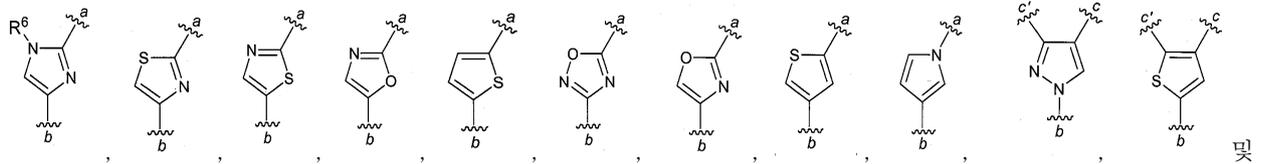
[0113] 몇 가지 양태에서, A^2 은 N이다.

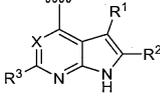
[0114] 몇 가지 양태에서, A^1 , A^2 , U, T 및 V 중의 하나 이상은 N이다.

[0115] 몇 가지 양태에서, A^1 , A^2 , U, T 및 V에 의해 형성된 5원 환은 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴 또는 옥사디아졸릴이다.



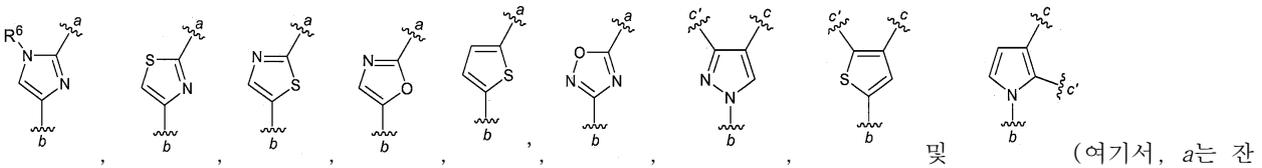
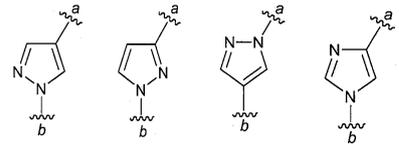
[0116] 몇 가지 양태에서, A^1 , A^2 , U, T 및 V에 의해 형성된 5원 환은 화학식

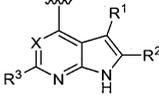


(여기서, a 는 잔기 $-(Y)_n-Z$ 의 부착 지점이고, b 는 코어 잔기 의 부착 지점이고, c 및 c' 는 융합된 4 내지 20원 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 환의 2개의 부착 지점이다)으로부터 선택된다.

[0117]

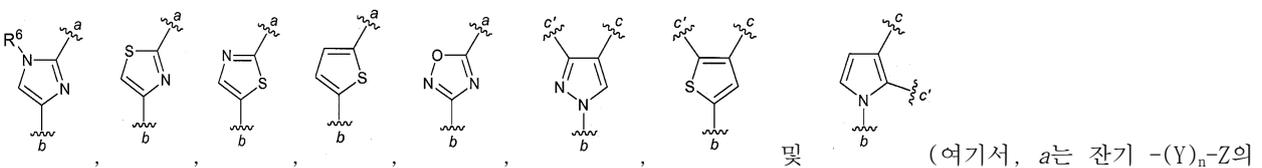
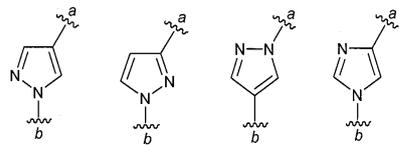
몇 가지 양태에서, A^1 , A^2 , U, T 및 V에 의해 형성된 5원 환은 화학식

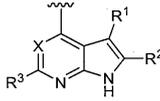


(여기서, a 는 잔기 $-(Y)_n-Z$ 의 부착 지점이고, b 는 코어 잔기 의 부착 지점이고, c 및 c' 는 융합된 4 내지 20원 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 환의 2개의 부착 지점이다)으로부터 선택된다.

[0118]

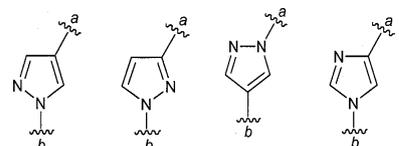
몇 가지 양태에서, A^1 , A^2 , U, T 및 V에 의해 형성된 5원 환은 화학식

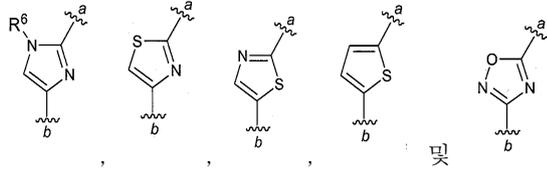


(여기서, a 는 잔기 $-(Y)_n-Z$ 의 부착 지점이고, b 는 코어 잔기 의 부착 지점이고, c 및 c' 는 융합된 4 내지 20원 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 환의 2개의 부착 지점이다)으로부터 선택된다.

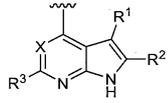
[0119]

몇 가지 양태에서, A^1 , A^2 , U, T 및 V에 의해 형성된 5원 환은 화학식



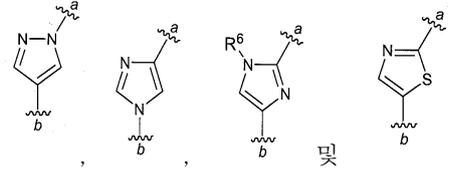


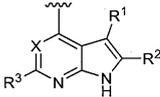
및 (여기서, a 는 잔기 $-(Y)_n-Z$ 의 부착 지점이고, b 는 코어 잔기



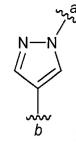
의 부착 지점이다)으로부터 선택된다.

[0120] 몇 가지 양태에서, A^1 , A^2 , U, T 및 V에 의해 형성된 5원 환은 화학식

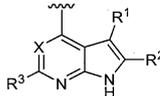


(여기서, a 는 잔기 $-(Y)_n-Z$ 의 부착 지점이고, b 는 코어 잔기 의 부착 지점이다)으로부터 선택된다.

[0121] 몇 가지 양태에서, A^1 , A^2 , U, T 및 V에 의해 형성된 5원 환은 화학식



(여기서, a 는 잔기 $-(Y)_n-Z$ 의 부착

지점이고, b 는 코어 잔기 의 부착 지점이다)으로부터 선택된다.

[0122] 몇 가지 양태에서, n 는 0이다.

[0123] 몇 가지 양태에서, n 는 1이다.

[0124] 몇 가지 양태에서, n 은 1이고, Y 는 C_{1-8} 알킬렌, C_{2-8} 알케닐렌, $(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pC(O)O(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pOC(O)(CR^{11}R^{12})_q$ 이며, 여기서, 당해 C_{1-8} 알킬렌 또는 C_{2-8} 알케닐렌은 1, 2 또는 3개의 할로, OH, CN, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노 또는 C_{2-8} 디알킬아미노에 의해 임의로 치환된다.

[0125] 몇 가지 양태에서, n 은 1이고, Y 는 C_{1-8} 알킬렌, $(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pC(O)O(CR^{11}R^{12})_q$ 이며, 여기서, 당해 C_{1-8} 알킬렌은 1, 2 또는 3개의 할로, OH, CN, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노 또는 C_{2-8} 디알킬아미노에 의해 임의로 치환된다.

[0126] 몇 가지 양태에서, n 은 1이고, Y 는 1, 2 또는 3개의 할로, OH, CN, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노 또는 C_{2-8} 디알킬아미노에 의해 임의로 치환된 C_{1-8} 알킬렌이다.

[0127] 몇 가지 양태에서, n 은 1이고, Y 는 1, 2 또는 3개의 할로, OH, CN, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노 또는 C_{2-8} 디알킬아미노에 의해 임의로 치환된 에틸렌이다.

[0128] 몇 가지 양태에서, n 은 1이고, Y 는 $(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ 또는 $(CR^{11}R^{12})_pC(O)O(CR^{11}R^{12})_q$ 이다.

- [0129] 몇 가지 양태에서, Y는 C₁₋₈ 알킬렌, C₂₋₈ 알케닐렌, C₂₋₈ 알키닐렌, (CR¹¹R¹²)_p-(C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌)-(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_p-(아릴렌)-(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_p-(C₁₋₁₀ 헤테로사이클로알킬렌)-(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_p-(헤테로아릴렌)-(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pO(CR¹¹R¹²)_q 또는 (CR¹¹R¹²)_pS(CR¹¹R¹²)_q이고, 여기서, 당해 C₁₋₈ 알킬렌, C₂₋₈ 알케닐렌, C₂₋₈ 알키닐렌, 사이클로알킬렌, 아릴렌, 헤테로사이클로알킬렌 또는 헤테로아릴렌은 -D¹-D²-D³-D⁴로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환된다.
- [0130] 몇 가지 양태에서, Y는 C₁₋₈ 알킬렌, C₂₋₈ 알케닐렌, C₂₋₈ 알키닐렌, (CR¹¹R¹²)_p-(C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌)-(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_p-(아릴렌)-(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_p-(C₁₋₁₀ 헤테로사이클로알킬렌)-(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_p-(헤테로아릴렌)-(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pO(CR¹¹R¹²)_q 또는 (CR¹¹R¹²)_pS(CR¹¹R¹²)_q이고, 여기서, 당해 C₁₋₈ 알킬렌, C₂₋₈ 알케닐렌, C₂₋₈ 알키닐렌, 사이클로알킬렌, 아릴렌, 헤테로사이클로알킬렌 또는 헤테로아릴렌은 D⁴로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환된다.
- [0131] 몇 가지 양태에서, Y는 C₁₋₈ 알킬렌, C₂₋₈ 알케닐렌, C₂₋₈ 알키닐렌 또는 (CR¹¹R¹²)_p-(C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌)-(CR¹¹R¹²)_q이고, 여기서, 당해 C₁₋₈ 알킬렌, C₂₋₈ 알케닐렌, C₂₋₈ 알키닐렌 또는 사이클로알킬렌은 -D¹-D²-D³-D⁴로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환된다.
- [0132] 몇 가지 양태에서, Y는 C₁₋₈ 알킬렌, C₂₋₈ 알케닐렌, C₂₋₈ 알키닐렌 또는 (CR¹¹R¹²)_p-(C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌)-(CR¹¹R¹²)_q이고, 여기서, 당해 C₁₋₈ 알킬렌, C₂₋₈ 알케닐렌, C₂₋₈ 알키닐렌 또는 사이클로알킬렌은 D⁴로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환된다.
- [0133] 몇 가지 양태에서, Y는 C₁₋₈ 알킬렌, C₂₋₈ 알케닐렌 또는 C₂₋₈ 알키닐렌이고, 이들은 각각 -D¹-D²-D³-D⁴로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환된다.
- [0134] 몇 가지 양태에서, Y는 -D¹-D²-D³-D⁴로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환된 C₁₋₈ 알킬렌이다.
- [0135] 몇 가지 양태에서, Y는 D⁴로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환된 C₁₋₈ 알킬렌이다.
- [0136] 몇 가지 양태에서, Y는 C₁₋₈ 알킬렌, C₂₋₈ 알케닐렌, C₂₋₈ 알키닐렌, (CR¹¹R¹²)_pO-(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pS(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pC(O)(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pC(O)NR^c(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pC(O)O(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pOC(O)(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pOC(O)NR^c(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pNR^c(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pNR^cC(O)NR^d(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pS(O)(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pS(O)NR^c(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pS(O)₂(CR¹¹R¹²)_q 또는 (CR¹¹R¹²)_pS(O)₂NR^c(CR¹¹R¹²)_q이고, 여기서, 당해 C₁₋₈ 알킬렌, C₂₋₈ 알케닐렌, C₂₋₈ 알키닐렌은 할로, OH, CN, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노 및 C₂₋₈ 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환된다.
- [0137] 몇 가지 양태에서, Y는 C₁₋₈ 알킬렌, C₂₋₈ 알케닐렌, C₂₋₈ 알키닐렌, (CR¹¹R¹²)_p-(C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌)-(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_p-(아릴렌)-(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_p-(C₁₋₁₀ 헤테로사이클로알킬렌)-(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_p-(헤테로아릴렌)-(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pO(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pS(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pC(O)(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pC(O)NR^c(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pC(O)O(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pOC(O)(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pOC(O)NR^c(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pNR^c(CR¹¹R¹²)_q,

$(CR^{11}R^{12})_pNR^cC(O)NR^d(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pS(O)(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pS(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pS(O)_2(CR^{11}R^{12})_q$ 또는 $(CR^{11}R^{12})_pS(O)_2NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ 이고, 여기서, 당해 C₁₋₈ 알킬렌, C₂₋₈ 알케닐렌, C₂₋₈ 알키닐렌, 사이클로알킬렌, 아릴렌, 헤테로사이클로알킬렌 또는 헤테로아릴렌은 할로, OH, CN, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노 및 C₂₋₈ 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환된다.

- [0138] 몇 가지 양태에서, p는 0이다.
- [0139] 몇 가지 양태에서, p는 1이다.
- [0140] 몇 가지 양태에서, p는 2이다.
- [0141] 몇 가지 양태에서, q는 0이다.
- [0142] 몇 가지 양태에서, q는 1이다.
- [0143] 몇 가지 양태에서, q는 2이다.
- [0144] 몇 가지 양태에서, p 및 q 중의 하나는 0이고 나머지 하나는 1, 2 또는 3이다.
- [0145] 몇 가지 양태에서, Z는 H, 할로, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₁₋₄ 할로알킬, 할로설펜, C₁₋₄ 하이드록시알킬, C₁₋₄ 시아노알킬, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NRⁱ)NR^cR^d, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b, C(=NOH)R^b, C(=NO(C₁₋₆ 알킬))R^b 및 S(O)₂NR^cR^d이고, 여기서, 당해 C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐 또는 C₂₋₈ 알키닐은 할로, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₁₋₄ 할로알킬, 할로설펜, C₁₋₄ 하이드록시알킬, C₁₋₄ 시아노알킬, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NRⁱ)NR^cR^d, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b, C(=NOH)R^b, C(=NO(C₁₋₆ 알킬))R^b 및 S(O)₂NR^cR^d로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 치환체로 임의로 치환된다.
- [0146] 몇 가지 양태에서, Z는 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, 이들은 할로, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₁₋₄ 할로알킬, 할로설펜, C₁₋₄ 하이드록시알킬, C₁₋₄ 시아노알킬, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NRⁱ)NR^cR^d, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b 및 S(O)₂NR^cR^d로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 치환체로 각각 임의로 치환된다.
- [0147] 몇 가지 양태에서, Z는 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, 이들은 할로, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 하이드록시알킬, C₁₋₄ 시아노알킬, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NRⁱ)NR^cR^d, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b 및 S(O)₂NR^cR^d로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 치환체로 각각 임의로 치환된다.
- [0148] 몇 가지 양태에서, Z는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이들은 할로, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₁₋₄ 할로알킬, 할로설펜, C₁₋₄ 하이드록시알킬, C₁₋₄ 시아노알킬, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NRⁱ)NR^cR^d, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b 및 S(O)₂NR^cR^d로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 치환체로 각각 임의로 치환된다.

- [0149] 몇 가지 양태에서, Z는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이들은 할로, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 하이드록시알킬, C₁₋₄ 시아노알킬, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NRⁱ)NR^cR^d, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b 및 S(O)₂NR^cR^d로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 치환체로 각각 임의로 치환된다.
- [0150] 몇 가지 양태에서, Z는 페닐 또는 5 또는 6원 헤테로아릴이고, 이들은 할로, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₁₋₄ 할로알킬, 할로설펜, C₁₋₄ 하이드록시알킬, C₁₋₄ 시아노알킬, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NRⁱ)NR^cR^d, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b 및 S(O)₂NR^cR^d로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 치환체로 각각 임의로 치환된다.
- [0151] 몇 가지 양태에서, Z는 페닐 또는 5 또는 6원 헤테로아릴이고, 이들은 할로, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 하이드록시알킬, C₁₋₄ 시아노알킬, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NRⁱ)NR^cR^d, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b 및 S(O)₂NR^cR^d로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 치환체로 각각 임의로 치환된다.
- [0152] 몇 가지 양태에서, Z는 할로, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₁₋₄ 할로알킬, 할로설펜, C₁₋₄ 하이드록시알킬, C₁₋₄ 시아노알킬, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NRⁱ)NR^cR^d, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b 및 S(O)₂NR^cR^d로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 치환체로 임의로 치환된 페닐이다.
- [0153] 몇 가지 양태에서, Z는 할로, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 하이드록시알킬, C₁₋₄ 시아노알킬, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NRⁱ)NR^cR^d, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b 및 S(O)₂NR^cR^d로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 치환체로 임의로 치환된 페닐이다.
- [0154] 몇 가지 양태에서, Z는 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이고, 이들은 할로, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₁₋₄ 할로알킬, 할로설펜, C₁₋₄ 하이드록시알킬, C₁₋₄ 시아노알킬, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NRⁱ)NR^cR^d, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b 및 S(O)₂NR^cR^d로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 치환체로 각각 임의로 치환된다.
- [0155] 몇 가지 양태에서, Z는 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이고, 이들은 할로, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 하이드록시알킬, C₁₋₄ 시아노알킬, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NRⁱ)NR^cR^d, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b 및 S(O)₂NR^cR^d로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 치환체로 각각 임의로 치환된다.
- [0156] 몇 가지 양태에서, Z는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헵틸이고, 이들은 할로, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₁₋₄ 할로알킬, 할로설펜, C₁₋₄ 하이드록시알킬, C₁₋₄ 시아노알

킬, Cy^1 , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^i)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$ 및 $S(O)_2NR^cR^d$ 로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 치환체로 각각 임의로 치환된다.

[0157] 몇 가지 양태에서, Z는 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐 또는 C_{2-8} 알키닐이고, 이들은 할로, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 할로알킬, 할로설펜, C_{1-4} 하이드록시알킬, C_{1-4} 시아노알킬, Cy^1 , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^i)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$ 및 $S(O)_2NR^cR^d$ 로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 치환체로 각각 임의로 치환된다.

[0158] 몇 가지 양태에서, Z는 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐 또는 C_{2-8} 알키닐이고, 이들은 할로, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 하이드록시알킬, C_{1-4} 시아노알킬, Cy^1 , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^i)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$ 및 $S(O)_2NR^cR^d$ 로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 치환체로 각각 임의로 치환된다.

[0159] 몇 가지 양태에서, Z는 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, 이들은 할로, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 할로알킬, 할로설펜, C_{1-4} 하이드록시알킬, C_{1-4} 시아노알킬, Cy^1 , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$ 및 $S(O)_2NR^cR^d$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 치환체로 임의로 치환된다.

[0160] 몇 가지 양태에서, Z는 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, 이들은 할로, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 하이드록시알킬, C_{1-4} 시아노알킬, Cy^1 , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$ 및 $S(O)_2NR^cR^d$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 치환체로 임의로 치환된다.

[0161] 몇 가지 양태에서, Z는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이들은 할로, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 할로알킬, 할로설펜, C_{1-4} 하이드록시알킬, C_{1-4} 시아노알킬, Cy^1 , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$ 및 $S(O)_2NR^cR^d$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 치환체로 각각 임의로 치환된다.

[0162] 몇 가지 양태에서, Z는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이들은 할로, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 하이드록시알킬, C_{1-4} 시아노알킬, Cy^1 , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$ 및 $S(O)_2NR^cR^d$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 치환체로 각각 임의로 치환된다.

[0163] 몇 가지 양태에서, Z는 페닐 또는 5 또는 6원 헤테로아릴이고, 이들은 할로, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 할로알킬, 할로설펜, C_{1-4} 하이드록시알킬, C_{1-4} 시아노알킬, Cy^1 , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$,

$S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$ 및 $S(O)_2NR^cR^d$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 치환체로 각각 임의로 치환된다.

[0164] 몇 가지 양태에서, Z는 페닐 또는 5 또는 6원 헤테로아릴이고, 이들은 할로, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 하이드록시알킬, C_{1-4} 시아노알킬, Cy^1 , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$ 및 $S(O)_2NR^cR^d$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 치환체로 각각 임의로 치환된다.

[0165] 몇 가지 양태에서, Z는 할로, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 할로알킬, 할로설펜, C_{1-4} 하이드록시알킬, C_{1-4} 시아노알킬, Cy^1 , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$ 및 $S(O)_2NR^cR^d$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 치환체로 임의로 치환된 페닐이다.

[0166] 몇 가지 양태에서, Z는 할로, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 하이드록시알킬, C_{1-4} 시아노알킬, Cy^1 , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$ 및 $S(O)_2NR^cR^d$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 치환체로 임의로 치환된 페닐이다.

[0167] 몇 가지 양태에서, Z는 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이고, 이들은 할로, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 할로알킬, 할로설펜, C_{1-4} 하이드록시알킬, C_{1-4} 시아노알킬, Cy^1 , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$ 및 $S(O)_2NR^cR^d$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 치환체로 임의로 치환된다.

[0168] 몇 가지 양태에서, Z는 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이고, 이들은 할로, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 하이드록시알킬, C_{1-4} 시아노알킬, Cy^1 , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$ 및 $S(O)_2NR^cR^d$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 치환체로 임의로 치환된다.

[0169] 몇 가지 양태에서, Z는 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐 또는 C_{2-8} 알키닐이고, 이들은 할로, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 할로알킬, 할로설펜, C_{1-4} 하이드록시알킬, C_{1-4} 시아노알킬, Cy^1 , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$ 및 $S(O)_2NR^cR^d$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 치환체로 각각 임의로 치환된다.

[0170] 몇 가지 양태에서, Z는 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐 또는 C_{2-8} 알키닐이고, 이들은 할로, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 하이드록시알킬, C_{1-4} 시아노알킬, Cy^1 , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$ 및 $S(O)_2NR^cR^d$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 치환체로 각각 임의로 치환된다.

[0171] 몇 가지 양태에서, Z는 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클

로알킬이고, 이들은 할로, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, 할로설펜, C₁₋₄ 하이드록시알킬, C₁₋₄ 시아노알킬, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b 및 S(O)₂R^b로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 개의 치환체로 임의로 치환된다.

[0172] 몇 가지 양태에서, Z는 C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, 이들은 할로, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 하이드록시알킬, C₁₋₄ 시아노알킬, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b 및 S(O)₂R^b로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 치환체로 임의로 치환된다.

[0173] 몇 가지 양태에서, Z는 C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, 이들은 할로, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, 할로설펜, C₁₋₄ 하이드록시알킬, C₁₋₄ 시아노알킬, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b 및 S(O)₂R^b로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 각각 임의로 치환된다.

[0174] 몇 가지 양태에서, Z는 C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, 이들은 할로, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 하이드록시알킬, C₁₋₄ 시아노알킬, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b 및 S(O)₂R^b로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 각각 임의로 치환된다.

[0175] 몇 가지 양태에서, Z는 하나 이상의 CN 그룹을 포함하는 하나 이상의 치환체로 치환된다.

[0176] 몇 가지 양태에서, Z는 C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이며, 이들은 하나 이상의 CN 또는 C₁₋₄ 시아노알킬에 의해 각각 치환되고, 할로, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₁₋₄ 할로알킬, 할로설펜, C₁₋₄ 하이드록시알킬, C₁₋₄ 시아노알킬, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b 및 S(O)₂NR^cR^d로부터 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 추가의 치환체로 임의로 치환된다.

[0177] 몇 가지 양태에서, Z는 C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이며, 이들은 하나 이상의 CN 또는 C₁₋₄ 시아노알킬에 의해 각각 치환되고, 할로, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 하이드록시알킬, C₁₋₄ 시아노알킬, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b 및 S(O)₂NR^cR^d로부터 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 추가의 치환체로 임의로 치환된다.

[0178] 몇 가지 양태에서, -(Y)_n-Z 잔기는, i) 당해 잔기가 부착된 A², ii) T 또는 V의 R⁵ 또는 R⁶ 및 iii) T 또는 V의 R⁵ 또는 R⁶이 부착된 C 또는 N 원자와 함께, A¹, A², U, T 및 V에 의해 형성된 5원 환에 융합된 4 내지 20원 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 환을 형성하고, 여기서, 당해 4 내지 20원 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 환은 -(W)_n-Q로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 임의로 치환된다.

[0179] 몇 가지 양태에서, -(Y)_n-Z 잔기는, i) 당해 잔기가 부착된 A², ii) T 또는 V의 R⁵ 또는 R⁶ 및 iii) T 또는 V의 R⁵ 또는 R⁶이 부착된 C 또는 N 원자와 함께, A¹, A², U, T 및 V에 의해 형성된 5원 환에 융합된 4 내지 8원 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 환을 형성하고, 여기서, 당해 4 내지 8원 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 환은 -(W)_n-Q로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 임의로 치환된다.

클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 환은 $-(W)_m-Q$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 임의로 치환된다.

[0180] 몇 가지 양태에서, $-(Y)_n-Z$ 잔기는, i) 당해 잔기가 부착된 A^2 , ii) T 또는 V의 R^5 또는 R^6 및 iii) T 또는 V의 R^5 또는 R^6 이 부착된 C 또는 N 원자와 함께, A^1 , A^2 , U, T 및 V에 의해 형성된 5원 환에 융합된 6원 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 환을 형성하며, 여기서, 당해 6원 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 환은 할로, CN, NO_2 , C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, C_{1-8} 할로알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 임의로 치환되고, 여기서, 당해 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, C_{1-8} 할로알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬은 1, 2 또는 3개의 CN에 의해 임의로 치환된다.

[0181] 몇 가지 양태에서, Cy^1 및 Cy^2 는 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 이들은 각각 할로, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 하이드록시알킬, C_{1-4} 시아노알킬, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ 및 $S(O)_2NR^cR^d$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 임의로 치환된다.

[0182] 몇 가지 양태에서, Cy^1 및 Cy^2 는 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 이들은 각각 할로, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 할로알킬, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ 및 $S(O)_2NR^cR^d$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 임의로 치환된다.

[0183] 몇 가지 양태에서, Cy^1 및 Cy^2 는 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 이들은 할로, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 할로알킬, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ 및 $S(O)_2NR^cR^d$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 각각 임의로 치환된다.

[0184] 몇 가지 양태에서, Cy^1 및 Cy^2 는 할로, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 할로알킬, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ 및 $S(O)_2NR^cR^d$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 임의로 치환된 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0185] 몇 가지 양태에서, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 H, 할로, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 할로알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, CN, NO_2 , OR^7 , SR^7 , $C(O)R^8$, $C(O)NR^9R^{10}$, $C(O)OR^7$, $OC(O)R^8$, $OC(O)NR^9R^{10}$, NR^9R^{10} , $NR^9C(O)R^8$, $NR^9C(O)OR^7$, $S(O)R^8$, $S(O)NR^9R^{10}$, $S(O)_2R^8$, $NR^9S(O)_2R^8$ 및 $S(O)_2NR^9R^{10}$ 으로부터 독립적으로 선택된다.

[0186] 몇 가지 양태에서, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 H, 할로 및 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0187] 몇 가지 양태에서, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 각각 H이다.

[0188] 몇 가지 양태에서, R^1 은 H, 할로 또는 C_{1-4} 알킬이다.

[0189] 몇 가지 양태에서, R⁵는 H, 할로, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₁₋₄ 할로알킬, CN, NO₂, OR⁷, SR⁷, C(O)R⁸, C(O)NR⁹R¹⁰, C(O)OR⁷, OC(O)R⁸, OC(O)NR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, NR⁹C(O)R⁸, NR⁹C(O)OR⁷, S(O)R⁸, S(O)NR⁹R¹⁰, S(O)₂R⁸, NR⁹S(O)₂R⁸ 또는 S(O)₂NR⁹R¹⁰이다.

[0190] 몇 가지 양태에서, R⁵는 H, 할로, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, 할로설펜, CN 또는 NR⁹R¹⁰이다.

[0191] 몇 가지 양태에서, R⁵는 H, 할로, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, CN 또는 NR⁹R¹⁰이다.

[0192] 몇 가지 양태에서, R⁵는 H이다.

[0193] 몇 가지 양태에서, R⁶는 H 또는 C₁₋₄ 알킬이다.

[0194] 몇 가지 양태에서, R⁶는 H이다.

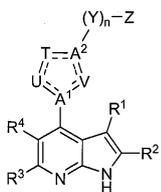
[0195] 몇 가지 양태에서, R¹¹ 및 R¹²는 H, 할로, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₁₋₄ 할로알킬, 할로설펜, C₁₋₄ 하이드록시알킬, C₁₋₄ 시아노알킬, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NRⁱ)NR^cR^d, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b, C(=NOH)R^b, C(=NO(C₁₋₆ 알킬))R^b 및 S(O)₂NR^cR^d로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, 당해 C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐 또는 C₂₋₈ 알키닐은 할로, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₁₋₄ 할로알킬, 할로설펜, C₁₋₄ 하이드록시알킬, C₁₋₄ 시아노알킬, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NRⁱ)NR^cR^d, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b, C(=NOH)R^b, C(=NO(C₁₋₆ 알킬))R^b 및 S(O)₂NR^cR^d로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 치환체로 임의로 치환된다.

[0196] 몇 가지 양태에서, R¹¹ 및 R¹²는 H, 할로, OH, CN, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, 할로설펜, SCN, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₁₋₄ 하이드록시알킬, C₁₋₄ 시아노알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0197] 몇 가지 양태에서, R¹¹ 및 R¹²는 H, 할로, OH, CN, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₁₋₄ 하이드록시알킬, C₁₋₄ 시아노알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

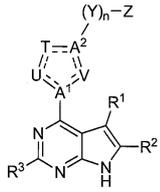
[0198] 몇 가지 양태에서, 당해 화합물은 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물이다.

[0199] [화학식 Ia]



[0200]

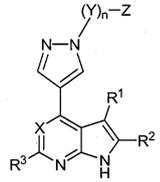
[0201] [화학식 Ib]



[0202]

[0203] 몇 가지 양태에서, 당해 화합물은 화학식 II의 화합물이다.

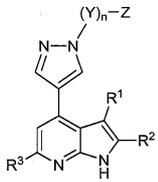
[0204] [화학식 II]



[0205]

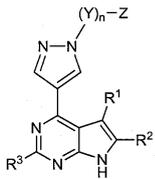
[0206] 몇 가지 양태에서, 당해 화합물은 화학식 IIIa 또는 IIIb의 화합물이다.

[0207] [화학식 IIIa]



[0208]

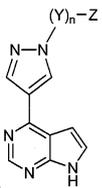
[0209] [화학식 IIIb]



[0210]

[0211] 몇 가지 양태에서, 당해 화합물은 화학식 IV의 화합물이다.

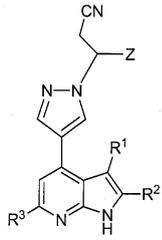
[0212] [화학식 IV]



[0213]

[0214] 몇 가지 양태에서, 당해 화합물은 화학식 Va의 화합물이다.

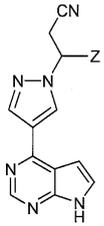
[0215] [화학식 Va]



[0216]

몇 가지 양태에서, 당해 화합물은 화학식 Vb의 화합물이다.

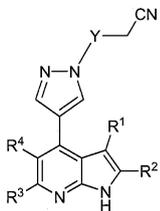
[0218] [화학식 Vb]



[0219]

몇 가지 양태에서, 당해 화합물은 화학식 VIa의 화합물이다.

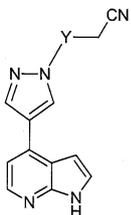
[0221] [화학식 VIa]



[0222]

몇 가지 양태에서, 당해 화합물은 화학식 VIb의 화합물이다.

[0224] [화학식 VIb]



[0225]

[0226] 본원 명세서의 각종 부분에서, 본 발명의 화합물의 치환체는 그룹 또는 범위로서 기술된다. 구체적으로는, 본원 발명은 이러한 그룹 및 범위의 구성원의 각각의 및 모든 개별적 하위조합을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들면, "C₁₋₆ 알킬"은 구체적으로는 메틸, 에틸, C₃ 알킬, C₄ 알킬, C₅ 알킬 및 C₆ 알킬을 개별적으로 기술하기 위함이다.

[0227] 추가로, 명료화를 위해서 개별적 양태의 맥락에서 기술된 본 발명의 특정한 특성들은 하나의 양태로 조합해서 제공될 수도 있다. 반대로, 간략화를 위해 하나의 양태의 맥락에서 기술된 본 발명의 다수의 특성들은 개별적으로 또는 임의의 적합한 하위 조합들에 의해 제공될 수도 있다.

[0228] 본원 명세서의 각종 부분에, 결합 치환체가 기재되어 있다. 이는 각각의 결합 치환체가 결합 치환체의 전면 형태 및 배면 형태를 둘 다 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들면, -NR(CR'R'')_n-는 NR(CR'R'')_n 및 -(CR'R'')_nNR-

를 둘 다 포함한다. 당해 구조가 결합 그룹(linking group)을 명백하게 요구하는 경우, 당해 그룹이 열거된 마쿠쉬 변수(Markush variable)가 결합 그룹인 것으로 이해된다. 예를 들면, 당해 구조가 결합 그룹을 요구하며 당해 변수에 대한 마쿠쉬 그룹 정의가 "알킬" 또는 "아릴"을 열거하는 경우, "알킬" 또는 "아릴"이 각각 결합 알킬렌 그룹 또는 아릴렌 그룹인 것으로 이해된다.

- [0229] "n원"(여기서, n은 정수이다)은 통상적으로 잔기 중의 환 형성 원자의 개수이며, 여기서 환 형성 원자의 개수는 n이다. 예를 들면, 피페리딘은 6원 헤테로사이클로알킬 환의 예이며 1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌은 10원 사이클로알킬 그룹의 예이다.
- [0230] 본원에서 사용되는 "알킬"은 직쇄 또는 측쇄의 포화 탄화수소 그룹을 의미한다. 알킬 그룹의 예로는 메틸(Me), 에틸(Et), 프로필(예를 들면, n-프로필 및 이소프로필), 부틸(예를 들면, n-부틸, 이소부틸, t-부틸), 펜틸(예를 들면, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸) 등이 포함된다. 알킬 그룹은 탄소수가 1 내지 약 20, 2 내지 약 20, 1 내지 약 10, 1 내지 약 8, 1 내지 약 6, 1 내지 약 4 또는 1 내지 약 3일 수 있다. 본원에서 결합 알킬 그룹은 "알킬렌"이다.
- [0231] 본원에서 사용되는 "알케닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 알킬 그룹이다. 알케닐 그룹의 예로는 에테닐, 프로페닐, 사이클로헥세닐 등이 포함된다. 본원에서 결합 알케닐 그룹은 "알케닐렌"이다.
- [0232] 본원에서 사용되는 "알키닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 알킬 그룹이다. 알키닐 그룹의 예로는 에티닐, 프로피닐 등이 포함된다. 본원에서 결합 알키닐 그룹은 "알키닐렌"이다.
- [0233] 본원에서 사용되는 "할로알킬"은 하나 이상의 할로젠 치환체를 갖는 알킬 그룹이다. 할로알킬 그룹의 예로는 CF₃, C₂F₅, CHF₂, CCl₃, CHCl₂, C₂Cl₅ 등이 포함된다.
- [0234] 본원에서 사용되는 "할로설파닐"은 하나 이상의 할로젠 치환체를 갖는 황 그룹이다. 할로설파닐 그룹의 예로는 SF₅와 같은 펜타할로설파닐 그룹이 포함된다.
- [0235] 본원에서 사용되는 "아릴"은 (예를 들면, 2, 3 또는 4개의 융합 환을 갖는) 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 방향족 탄화수소, 예를 들면, 페닐, 나프틸, 안트라세닐, 페난트레닐, 인다닐, 인데닐 등이다. 몇 가지 양태에서, 아릴 그룹은 탄소수가 6 내지 약 20이다. 본원에서 결합 아릴 그룹은 "아릴렌"이다.
- [0236] 본원에서 사용되는 "사이클로알킬"은 사이클화된 알킬, 알케닐 및 알키닐 그룹을 포함하는 비방향족 사이클릭 탄화수소이다. 사이클로알킬 그룹은 모노사이클릭 또는 (예를 들면, 2, 3 또는 4개의 융합 환을 갖는) 폴리사이클릭 그룹 및 스피로사이클을 포함할 수 있다. 사이클로알킬 그룹의 환 형성 탄소 원자는 옥소 또는 설피도에 의해 임의로 치환될 수 있다. 또한, 사이클로알킬 그룹으로는 사이클로알킬리덴이 포함된다. 사이클로알킬 그룹의 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헥사디에닐, 사이클로헵타트리에닐, 노보닐, 노피닐, 노카닐, 아다만틸 등이 포함된다. 사이클로알킬의 정의에 또한 포함될 수 있는 것으로는, 사이클로알킬 환에 융합된(즉, 하나의 결합을 공동으로 갖는) 하나 이상의 방향족 환을 갖는 잔기, 예를 들면, 펜탄, 펜텐, 헥산 등의 벤조 또는 티에닐 유도체가 있다. 융합된 방향족 환을 함유한 사이클로알킬 그룹은, 융합된 방향족 환의 환 형성 원자를 포함하는 임의의 환 형성 원자를 통해 부착될 수 있다. 본원에서 결합 사이클로알킬 그룹은 "사이클로알킬렌"이다.
- [0237] 본원에서 사용되는 "헤테로아릴"은 황, 산소 또는 질소와 같은 하나 이상의 헤테로원자 환 구성원을 갖는 방향족 헤테로 사이클이다. 헤테로아릴 그룹으로는 모노사이클릭 및 (예를 들면, 2, 3 또는 4개의 융합 환을 갖는) 폴리사이클릭 시스템이 포함된다. 헤테로아릴 그룹의 예로는 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 푸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 티에닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 인돌릴, 피릴, 옥사졸릴, 벤조푸릴, 벤조티에닐, 벤즈티아졸릴, 이소옥사졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 인다졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 벤조티에닐, 푸리닐, 카바졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌리닐 등이 비제한적으로 포함된다. 몇 가지 양태에서, 헤테로아릴 그룹은 탄소수가 1 내지 약 20이고, 추가의 양태에서 약 3 내지 약 20이다. 몇 가지 양태에서, 헤테로아릴 그룹은 환 형성 원자를 3 내지 약 14개, 4 내지 약 14개, 3 내지 약 7개 또는 5 내지 6개 함유한다. 몇 가지 양태에서, 헤테로아릴 그룹은 헤테로원자를 1 내지 약 4개, 1 내지 약 3개 또는 1 내지 2개 함유한다. 결합 헤테로아릴 그룹은 본원에서 "헤테로아릴렌"이다.
- [0238] 본원에서 사용되는 "헤테로사이클로알킬"은 사이클화된 알킬, 알케닐 및 알키닐 그룹을 포함하는 비방향족 헤테로사이클이며, 여기서, 하나 이상의 환 형성 탄소 원자는 O, N 또는 S 원자와 같은 헤테로원자에 의해 대체된다. 헤테로사이클로알킬 그룹으로는 모노사이클릭 및 (예를 들면, 2, 3 또는 4개의 융합 환을 갖는) 폴리사이클릭

시스템 및 스피로사이클이 포함된다. "헤테로사이클로알킬" 그룹의 예로는 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피페라지닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 2,3-디하이드로벤조푸릴, 1,3-벤조디옥솔, 벤조-1,4-디옥산, 피페리디닐, 피롤리디닐, 이소옥사졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 피라졸리디닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 이미다졸리디닐 등이 포함된다. 헤테로사이클로알킬 그룹의 환 형성 탄소 원자 및 헤테로원자는 옥소 또는 설피도에 의해 임의로 치환될 수 있다. 헤테로사이클로알킬의 정의에 또한 포함될 수 있는 것으로는, 비방향족 헤테로사이클릭 환에 융합된(즉, 하나의 결합을 공동으로 갖는) 하나 이상의 방향족 환을 갖는 잔기, 예를 들면, 프탈이미딜, 나프탈이미딜, 및 헤테로사이클의 벤조 유도체가 있다. 헤테로사이클로알킬 그룹은 환 형성 탄소 원자 또는 환 형성 헤테로원자를 통해 부착될 수 있다. 융합된 방향족 환을 함유하는 헤테로사이클로알킬 그룹은 융합된 방향족 환의 환 형성 원자를 포함하는 임의의 환 형성 원자를 통해 부착될 수 있다. 몇 가지 양태에서, 헤테로사이클로알킬 그룹은 탄소수가 1 내지 약 20이고, 추가의 양태에서 약 3 내지 약 20이다. 몇 가지 양태에서, 헤테로사이클로알킬 그룹은 환 형성 원자를 3 내지 약 14개, 4 내지 약 14개, 3 내지 약 7개 또는 5 내지 6개 함유한다. 몇 가지 양태에서, 헤테로사이클로알킬 그룹은 헤테로원자를 1 내지 약 4개, 1 내지 약 3개 또는 1 내지 2개 갖는다. 몇 가지 양태에서, 헤테로사이클로알킬 그룹은 이중 또는 삼중 결합을 0 내지 3개 함유한다. 몇 가지 양태에서, 헤테로사이클로알킬 그룹은 이중 또는 삼중 결합을 0 내지 2개 함유한다. 결합 헤테로사이클로알킬 그룹은 본원에서 "헤테로사이클로알킬렌"이다.

- [0239] 본원에서 사용되는 "할로" 또는 "할로젠"으로는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오드가 포함된다.
- [0240] 본원에서 사용되는 "아릴알킬"은 아릴에 의해 치환된 알킬이고, "사이클로알킬알킬"은 사이클로알킬에 의해 치환된 알킬이다. 아릴알킬 그룹의 예로는 벤질이 있다.
- [0241] 본원에서 사용되는 "헤테로아릴알킬"은 헤테로아릴에 의해 치환된 알킬이고, "헤테로사이클로알킬알킬"은 헤테로사이클로알킬에 의해 치환된 알킬이다.
- [0242] 본원에서 사용되는 "아미노"는 NH₂이다.
- [0243] 본원에서 사용되는 "알킬아미노"는 알킬 그룹에 의해 치환된 아미노 그룹이다.
- [0244] 본원에서 사용되는 "디아킬아미노"는 2개의 알킬 그룹에 의해 치환된 아미노 그룹이다.
- [0245] 본원에서 사용되는 "하이드록실알킬"은 하이드록실에 의해 치환된 알킬 그룹이다.
- [0246] 본원에서 사용되는 "시아노알킬"은 시아노에 의해 치환된 알킬 그룹이다. 탄소 계수가 당해 용어를 선행하는 경우, 통상적으로 시아노 그룹의 탄소는 계수되지 않는다. 예를 들면, 시아노메틸은 본원에서 C₁ 시아노알킬 그룹으로 간주된다.
- [0247] 본원에 기술된 화합물은 비대칭일 수 있다(예를 들면, 1개 이상의 입체 중심을 가질 수 있다). 달리 언급하지 않는 한, 에난티오머 및 부분입체이성체와 같은 모든 입체 이성체들도 본 발명에 포함된다. 비대칭으로 치환된 탄소원자를 함유한 본 발명의 화합물은 광학 활성 또는 라세미 형태로 분리될 수 있다. 광학 활성의 출발 물질로부터 광학 활성 형태로 제조하는 방법, 예를 들면 라세미 혼합물의 분해(resolution) 또는 입체선택적 합성은 당해 분야에 공지되어 있다. 올레핀, C=N 이중 결합 등의 다수의 기하 이성체도 본원에 기술된 화합물에 존재할 수 있으며, 이러한 모든 안정한 이성체들은 본 발명에 포함된다. 본 발명의 화합물의 시스(cis) 및 트랜스(trans) 기하이성체가 기술되며, 이성체의 혼합물 또는 별개의 이성체 형태로서 분리될 수 있다.
- [0248] 화합물의 라세믹 혼합물의 분해는 당해 기술분야에 공지된 다수의 방법으로 수행할 수 있다. 예시적인 방법으로는, 임의로 활성인 염 형성 유기산인 키랄 분해 산을 사용하는 분별 재결정이 포함된다. 분별 재결정법에 적합한 분해제(resolving agent)로는, 예를 들면, 임의의 활성 산, 예를 들면, 타르타르산의 D 및 L 형태, 디아세틸타르타르산, 디벤졸타르타르산, 만델산, 말산, 락트산, 또는 β-감포설폰산과 같은 각종 임의의 활성 감포설폰산이 있다. 분별 결정 방법에 적합한 다른 분해제로는 α-메틸-벤질-아민의 입체이성체적으로 순수한 형태(예를 들면, S 및 R 형태 또는 부분입체이성체적으로 순수한 형태), 2-페닐글리시놀, 노레페드린, 에페드린, N-메틸에페드린, 사이클로헥실에틸아민, 1,2-디아미노사이클로헥산 등이 포함된다.
- [0249] 또한, 라세믹 혼합물의 분해는 임의의 활성 분해제(예를 들면, 디니트로벤졸페닐글리신)으로 충전된 컬럼에서 용리시킴으로써 수행할 수 있다. 적합한 용리 용매 조성은 당해 기술분야의 숙련가들에 의해 평가될 수 있다.
- [0250] 본 발명의 화합물은 호변이성체 형태(tautomeric form)를 포함할 수도 있다. 호변이성체 형태는, 동시에 발생하는 양자의 이동과 함께, 단일 결합이 인접한 이중 결합과 교환됨으로써 형성된다. 호변이성체 형태는, 동일

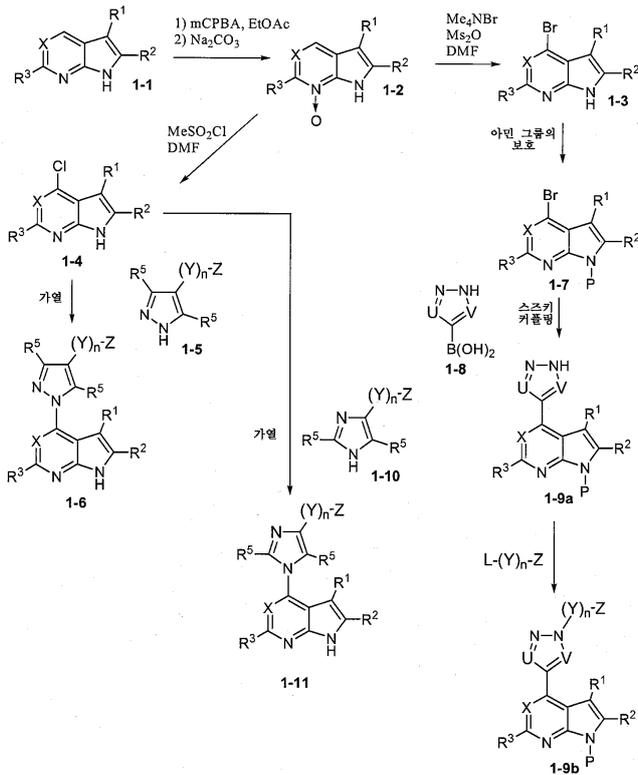
한 실험식 및 총 전하량을 갖는 이성체 양자화 상태인 양성자성 호변이성체를 포함한다. 양성자성 호변이성체의 예로는 케톤-엔올(enol) 쌍, 아마이드-이미드 산 쌍, 락탐-락탐 쌍, 아마이드-이미드 산 쌍, 에나민-이민 쌍, 및 양자가 헤테로사이클릭 시스템의 2개 이상의 위치를 차지할 수 있는 환형 형태, 예를 들면, 1H-이미다졸, 3H-이미다졸, 1H-1,2,4-트리아졸, 2H-1,2,4-트리아졸, 4H-1,2,4-트리아졸, 1H-이소인돌, 2H-이소인돌, 1H-피라졸 및 2H-피라졸이 포함된다. 호변이성체 형태는 평형 상태에 존재하거나, 적절한 치환에 의해 하나의 형태 속에 입체적으로 갇혀 있을 수 있다.

- [0251] 본 발명의 화합물은 수화물 및 용매화물 뿐만 아니라 무수 및 비용매화 형태를 추가로 포함한다.
- [0252] 또한, 본 발명의 화합물은 중간체 또는 최종 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함할 수 있다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 질량수가 상이한 원자들을 포함한다. 예를 들면, 수소의 동위원소는 중수소 및 삼중수소를 포함한다.
- [0253] 몇 가지 양태에서, 본 발명의 화합물 및 이의 염은 거의 분리된다. "실질적으로 분리된다"는 형성되거나 검출된 환경으로부터 적어도 부분적으로 또는 실질적으로 분리된 화합물을 의미한다. 부분적인 분리는, 예를 들면, 본 발명의 화합물에 농축된 조성물이다. 실질적인 분리는 본 발명의 화합물 또는 이의 염을 약 50중량% 이상, 약 60중량% 이상, 약 70중량% 이상, 약 80중량% 이상, 약 90중량% 이상, 약 95중량% 이상, 약 97중량% 이상 또는 약 99중량% 이상 함유하는 조성물을 포함할 수 있다. 화합물 및 이의 염의 분리 방법은 당해 기술분야에서 일반적이다.
- [0254] 본원에 사용된 바와 같이, "상온" 및 "실온"은 당해 기술분야에서 이해되며, 온도, 예를 들면, 반응이 수행되는 실내의 온도인 반응 온도, 예를 들면, 약 20 내지 약 30℃의 온도를 의미한다.
- [0255] 본원에서, "약제학적으로 허용되는"은 정상적인 의학적 판단의 범위 내에서, 합당한 이익/위험 비를 갖고, 과도한 독성, 자극, 알러지 반응, 또는 기타 문제점 또는 합병증 없이 사람 및 동물의 조직에 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 의미하는 것으로 사용된다.
- [0256] 본 발명은 또한 본원에 기술된 화합물의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 본원에서 사용되는 "약제학적으로 허용되는 염"은 모 화합물이 산 또는 염기성 잔기를 이의 염 형태로 전환됨으로써 변형되는 유도체를 의미한다. 약제학적으로 허용되는 염의 예로는 염기성 잔사의 무기산 또는 유기산 염, 예를 들면, 아민; 산성 잔사의 알칼리 또는 유기 염, 예를 들면, 카복실산 등이 포함된다. 본 발명의 약제학적으로 허용되는 염은, 예를 들면, 비독성 무기 또는 유기산으로부터 형성된 모 화합물의 통상적인 비독성 염을 포함한다. 본 발명의 약제학적으로 허용되는 염은 염기성 또는 산성 잔기를 포함하는 모 화합물로부터 통상적인 화학적 방법을 사용하여 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이러한 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 화학양론적 양의 적합한 염기 또는 산과 물 또는 유기 용매 중에 또는 2개의 유기 용매의 혼합물 중에 반응시켜 제조할 수 있고, 일반적으로, 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴(MeCN)과 같은 비수성 매질이 바람직하다. 적합한 염의 목록은 각각 본원에서 참조로 인용된 문헌[참조: Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 and Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)]에서 찾아볼 수 있다.
- [0257] 본 발명은 또한 본원에 기술된 화합물의 프로드럭을 포함한다. 본원에서 사용되는 "프로드럭"은, 포유동물 피험체에게 투여되는 경우 활성 모 약물을 방출시키는 공유결합된 임의의 담체를 의미한다. 프로드럭은 화합물 내에 존재하는 작용성 그룹을 변형시켜서 통상의 처리에 의해 또는 변형이 생체내에서 모 화합물로 분해되게 함으로써 제조할 수 있다. 프로드럭은 하이드록실, 아미노, 설피드릴 또는 카복실 그룹이 화합물의 임의의 그룹에 결합되어 있고, 포유동물 피험체에게 투여되는 경우 분해되어 유리 하이드록실, 아미노, 설피드릴 또는 카복실 그룹을 각각 형성하는 화합물을 포함한다. 프로드럭의 예로는 본 발명의 화합물내 알콜 및 아민 작용성 그룹의 아세테이트, 포르메이트 및 벤조에이트 유도체가 비제한적으로 포함된다. 프로드럭의 제조 방법 및 사용은 전문이 본원에 참조로서 인용된 문헌[참조: T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 논의되어 있다.
- [0258] **합성**
- [0259] 본 발명의 화합물 및 이의 염은 공지된 유기 합성 기술을 사용하여 제조할 수 있으며, 다수의 가능한 합성 방법

중의 임의의 것에 따라 합성할 수 있다.

- [0260] 본 발명의 화합물의 제조를 위한 반응을 적합한 용매 중에서 수행할 수 있고, 이는 유기 합성 분야의 숙련가에 의해 용이하게 선택될 수 있다. 적합한 용매는 반응이 수행되는 온도, 예를 들면, 용매의 동결 온도 내지 용매의 비점의 범위의 온도에서 출발 물질(반응물), 중간체 또는 생성물과 실질적으로 비반응성일 수 있다. 주어진 반응은 1종의 용매 또는 1종을 초과하는 용매의 혼합물 중에서 수행될 수 있다. 당해 기술분야의 숙련가는, 특정 반응 단계에 따라 특정 반응 단계에 적합한 용매를 선택할 수 있다.
- [0261] 본 발명의 화합물의 제조는 각종 화학 그룹의 보호 및 탈보호와 연관될 수 있다. 보호 및 탈보호의 필요성 및 적절한 보호 그룹의 선택은 당해 기술분야의 숙련가에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 보호 그룹의 화학은 본원에 이의 전문이 참조로 인용된 문헌[참조: T.W. Green and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd. Ed., Wiley & Sons, Inc., New York(1999)]에서 찾을 수 있다.
- [0262] 반응은 당해 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 따라 모니터링될 수 있다. 예를 들면, 생성물의 형성은 핵 자기 공명 분광법(예를 들면, ^1H 또는 ^{13}C), 적외선 분광법, 분광분석법(예를 들면, UV-가시선), 또는 질량 분석과 같은 분광학적 수단에 의해, 또는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 또는 박층 크로마토그래피와 같은 크로마토그래피에 의해 모니터링될 수 있다.
- [0263] 본 발명의 화합물은 문헌에 알려진 다수의 제조 방법에 따라 제조할 수 있다. 본 발명의 화합물의 합성 방법의 예가 아래의 반응식들에 제공되어 있다.
- [0264] 반응식 1에 나타낸 바와 같이, 피라졸 함유 코어 1-9 및 1-6을, 피롤로[2,3-b]피리딘 또는 피롤로[2,3-b]피리미딘 1-1로 출발하여 합성할 수 있다. 화합물 1-1은, m-CPBA와 같은 산화제를 사용하여, N-옥사이드 동족체(1-2)와 같은 활성 종으로 전환시킬 수 있다. N-옥사이드 1-2를 테트라메틸암모늄 브로마이드와 메탄설폰산 무수물의 배합물과 같은 할로겐화제를 사용하여 할로겐화시켜, 4-브로모 화합물과 같은 4-할로 화합물 1-3을 제조할 수 있으며, 이와 동시에 N-옥사이드는 환원된다. 화합물 1-3의 아민 그룹은 적합한 아민 보호 그룹에 의해 보호되어 보호된 화합물 1-7을 수득할 수 있으며, 후속적으로 붕소산 1-8에 의해 스즈키 커플링반응(Suzuki coupling)하여 피라졸 함유 코어 1-9a를 수득하고, 이는 시약 L-(Y)n-Z(여기서, L은 이탈 그룹이다)와 추가로 반응하여, 본 발명의 화합물 1-9b가 수득된다. 그렇지 않으면, N-옥사이드 1-2가, MeSO_2Cl 와 같은 할로겐화제에 의해 할로겐화되어, 4-클로로 화합물과 같은 4-할로 화합물 1-4가 제조되며, 이와 동시에 N-옥사이드는 환원된다. 4-할로 화합물 1-4는 가열 등의 적합한 조건하에 브로모-치환된 피라졸 화합물 1-5로 커플링되어, 피라졸 함유 코어 1-6을 수득할 수 있으며, 이는 추가의 화학 변형에 적합한 브로모 또는 시아노와 같은 몇 가지 관능 그룹을 함유할 수 있다.
- [0265] 유사하게, 이미다졸 코어 1-11는, 가열과 같은 적합한 조건하에 4-할로 화합물 1-4을 이미다졸 유도체 1-10로 커플링하여 이미다졸 함유 코어 1-11를 수득함으로써 합성할 수 있으며, 이는 추가의 화학 변형에 적합한 브로모 또는 시아노와 같은 몇 가지 관능 그룹을 함유할 수 있다.

[0266] [반응식 1]

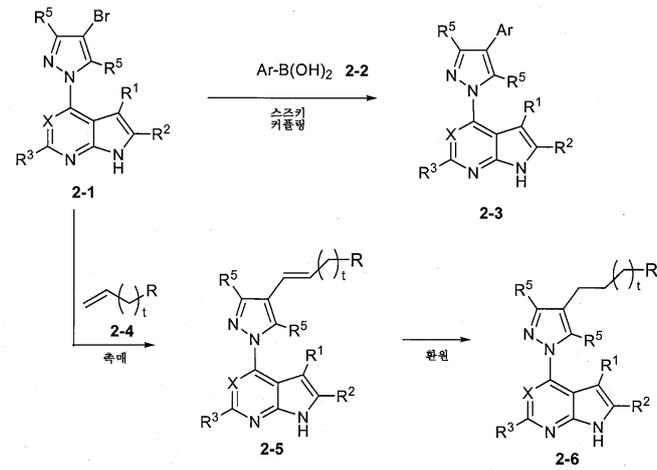


[0267]

[0268]

반응식 2에 나타난 바와 같이, 피라졸 함유 코어 2-3, 2-5 및 2-6을, 브로모-치환된 피라졸 유도체 2-1(R⁵가 Br 인, 반응식 1의 화합물 1-6)로 출발하여 합성할 수 있다. 브로모-치환된 피라졸 유도체 2-1은 스즈키 커플링반응을 사용하여 방향족 붕소산 2-2와 같은 붕소 함유 방향족(여기서, Ar은 아릴 또는 헤테로아릴이다)으로 커플링시킬 수 있으며, 이는 각각 알킬, 아릴, CN, 니트로, 알콕시 등과 같은 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있다. 그렇지 않으면, 브로모-치환된 피라졸 유도체 2-1를 비스(트리페닐-포스핀)팔라듐 (II) 클로라이드와 같은 금속 촉매의 존재하에 알켄 2-4와 같은 불포화 화합물에 커플링시킴으로써, 알켄을 함유한 2-5(여기서, t는 0, 1, 2 등일 수 있고, R은 알킬, 아릴, CN, 니트로, 알콕시 등과 같은 치환체일 수 있다)와 같은 알켄 또는 알킬 함유 화합물을 수득할 수 있다. 화합물 2-5의 알켄 그룹을 수소화에 의해 환원시켜, 상응하는 화합물 2-6을 수득할 수 있다.

[0269] [반응식 2]



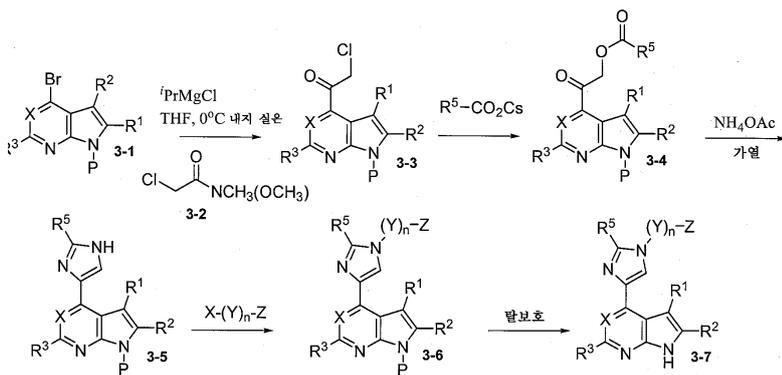
[0270]

[0271]

반응식 3에 나타난 바와 같이, 이미다졸 함유 코어 3-7은 N-보호된 4-브로모-피롤로[2,3-b]피리딘 또는 N-보호된 4-브로모-피롤로[2,3-b]피리미딘 3-1(여기서, P는 {[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}(SEM)과 같은 적합한 아민

보호 그룹이다)으로 출발하여 합성할 수 있다. 화합물 3-1은 이소프로필 마그네슘 클로라이드와 같은 그라냐르 시약과 반응하여, 이온 교환을 통해 방향족 음이온이 생성될 수 있다. 2-클로로-N-메톡시-N-메틸아세트아미드 3-2와 같은 클로로아세틸 함유 화합물을 음이온에 후속적으로 첨가하여, 통상적으로 클로로아세틸 유도체 3-3을 수득할 것이다. 유도체 3-3은 세슘 염 R⁵CO₂Cs와 같은 유기산 염과 반응하여 화합물 3-4를 수득할 수 있다. 아세트산암모늄과 같은 적합한 암모니아 공급원의 존재하에, 화합물 3-4가 고온과 같은 적합한 조건하에 암모니아와 반응하여, 화합물 3-5의 이미다졸 환이 제조될 수 있다. 이미다졸 유도체 3-5의 자유 아민 질소는 화합물 X-(Y)_n-Z(여기서, X는 클로로, 브로모 또는 요오드와 같은 이탈 그룹이다)과 반응하는 등으로 추가로 변형되어, 화합물 3-6이 수득될 수 있다. 화합물 3-6의 보호 그룹은 보호 그룹의 성질에 따라 적절한 방법으로 제거되어 화합물 3-7이 수득될 수 있다. R, R⁵ 및 -(Y)_n-Z 그룹에 관능 그룹이 존재하는 경우, 추가의 변형이 발생할 수 있음을 인지해야 한다. 예를 들면, CN 그룹이 가수분해되어 아미드 그룹이 수득될 수 있으며; 카복실산이 에스테르로 전환되고, 이는 알코올로 추가로 환원되고, 이는 추가로 변형될 수 있다. 당해 기술분야의 숙련가들은 적절한 추가의 변형을 이해할 것이다.

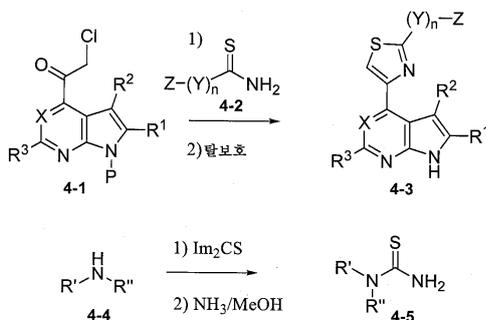
[0272] [반응식 3]



[0273]

반응식 4에 나타낸 바와 같이, 티아졸 함유 코어 4-3은 N-보호된 클로로아세틸 유도체 4-1(여기서, P는 SEM과 같은 적합한 아민 보호 그룹이다)로 출발하여 합성될 수 있다. 화합물 4-1을 티오아미드 4-2와 반응시켜 티아졸 환을 형성하고, 이어서, P 그룹을 제거함으로써 피롤 환의 아민 질소를 탈보호시킴으로써 화합물 4-3을 수득할 수 있다. 티아졸 화합물 4-3의 제조에 적합한 각종 티오우레아 4-5(-Y)_n-Z가 NR'R''이고, R' 및 R''가 H, 알킬, 아릴 등이거나, R' 및 R''가, 이들이 부착된 N 원자와 함께, 헤테로사이클로알킬을 형성하는 화합물 402와 동등하다)를 2급 아민 4-4로부터 제조할 수 있다. 2급 아민 4-4는 1,1'-티오카보닐디이미다졸과 반응할 수 있으며, 생성된 중간체는 암모니아와 추가로 반응하여 티오우레아 4-5를 수득할 수 있다.

[0275] [반응식 4]

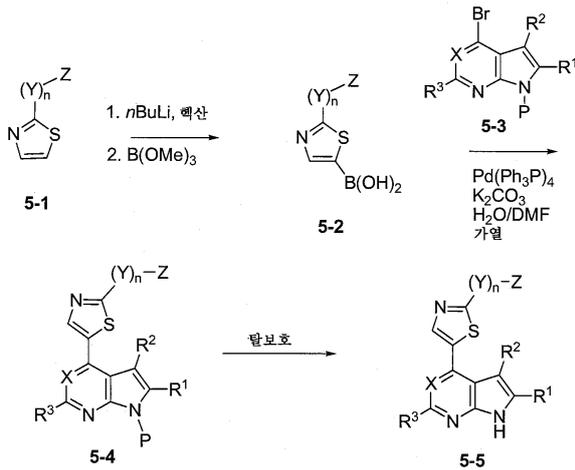


[0276]

반응식 5에 나타낸 바와 같이, 티아졸 함유 코어 5-5는 티아졸 화합물 5-1로 출발하여 합성할 수 있다. 화합물 5-1는 이온 교환을 통해 n-부틸 리튬과 같은 금속 알킬과 반응하여 동일 반응계에서 방향족 음이온을 제조할 수 있다. 붕산 트리메틸 에스테르의 후속적인 반응 및 가수분해에 의해 통상적으로 붕산 5-2가 수득될 것이다. 붕산 5-2는 N-보호된 4-브로모-피롤로[2,3-b]피리딘 또는 N-보호된 4-브로모-피롤로[2,3-b]피리미딘 5-3(여기서, P는 SEM과 같은 적합한 아민 보호 그룹이다)과 스즈키 커플링반응시킬 수 있다. 커플링 생성물 5-4의 보호 그룹 P를 보호 그룹의 성질에 따라 적절한 방법으로 제거하여 본 발명의 화합물 5-5를 수득할 수

있다.

[0278] [반응식 5]



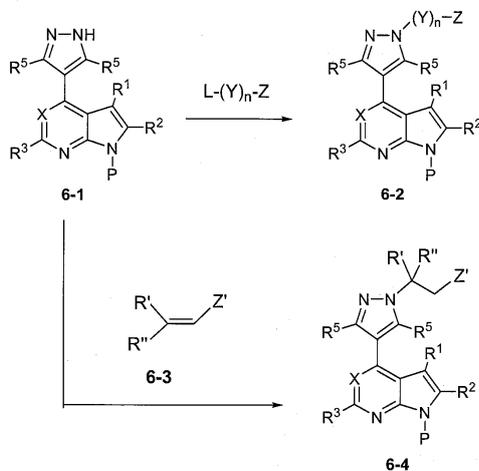
[0279]

[0280] 반응식 6에 나타난 바와 같이, 피라졸 함유 화합물 6-1은 피라졸 NH 그룹 위에서 적절한 시약으로 치환시킴으로써 추가로 변형시킬 수 있다. 예를 들면, P가 SEM과 같은 적합한 아민 보호 그룹인 화합물 6-1은 L-(Y)_n-Z(여기서, L은 할로, 트리플레이트(triflate) 등과 같은 이탈 그룹이다)과 반응하여 염기 조건하에 화합물 6-2를 수득할 수 있다. 몇 가지 관능 그룹이 Y 및/또는 Z 그룹에 존재하는 경우, 추가의 변형이 발생할 수 있다. 예를 들면, CN 그룹이 가수분해되어 아마이드 그룹이 수득될 수 있고, 카복실산은 에스테르로 전환될 수 있으며, 이는 이어서 알코올로 추가로 환원될 수 있다. 당해 기술분야의 숙련가들은 적절한 경우의 추가의 변형을 인지할 것이다.

[0281] 또한, 화합물 6-1은 알켄 6-3(여기서, R' 및 R''는 H, 알킬, 사이클로알킬 등일 수 있고, Z'는 에스테르 또는 CN과 같은 전자 끄는 그룹일 수 있다)과 반응하여 화합물 6-4를 수득할 수 있다. 추가로, 알파 위치(Z'에 대해 알파)에서 알켄 6-3에서 치환이 발생하여, 화합물 6-4의 치환된 유도체가 생성될 수 있다(실시예 68 참고).

[0282] 화합물 6-2 및 6-4는 사용되는 보호 그룹의 성질에 따라 적절한 방법으로 탈보호되어, 이의 상응하는 탈보호 카운터파트(counterpart)가 수득될 수 있다.

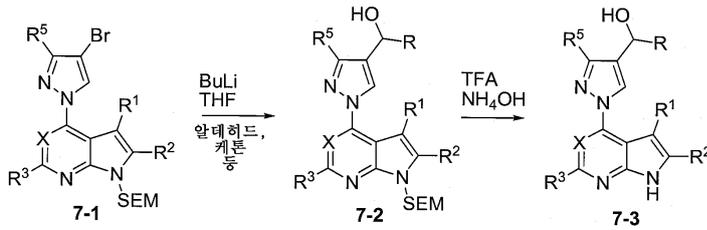
[0283] [반응식 6]



[0284]

[0285] 반응식 7에 나타난 바와 같이, 브로모 피라졸 함유 화합물 7-1은 부틸 리튬과 같은 시약으로 금속화함으로써 추가로 변형될 수 있으며, 알데히드와 같은 친전자체와 반응하여 알코올 함유 화합물 7-2를 수득할 수 있고, 이는 탈보호되어 화학식 7-3의 본 발명의 화합물을 수득할 수 있다. 당해 기술분야의 숙련가들은 적절한 경우 추가로 변형될 수 있음을 인지할 것이다.

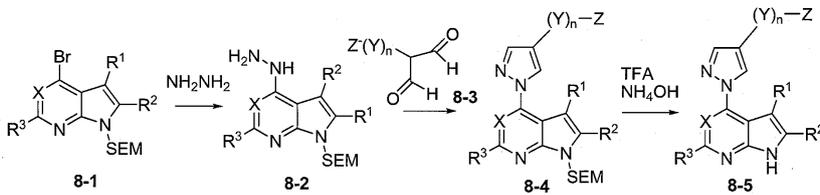
[0286] [반응식 7]



[0287]

[0288] 반응식 8에 나타난 바와 같이, 피라졸 함유 화합물 8-4 및 8-5는, N-보호된 브로모 화합물 8-1을 N,N-디메틸포름아미드(DMF)와 같은 적절한 용매 중에서 하이드라진과 반응시켜, 하이드라진 중간체 8-2를 제공함으로써 제조할 수 있다. 하이드라진도 중간체 8-2는 8-3과 같은 적절하게 치환된 1,3 비스-알데히드와 반응하여, 피라졸 함유 화합물 8-4가 제공된다. 몇 가지 관능 그룹이 Y 및/또는 Z 그룹에 존재하는 경우, 추가의 변형이 발생할 수 있다. 예를 들면, CN 그룹이 가수분해되어 아미드 그룹이 수득될 수 있고, 카복실산은 에스테르로 전환될 수 있으며, 이는 이어서 알코올로 추가로 환원될 수 있다. 당해 기술분야의 숙련가들은 추가로 변형될 수 있음을 인지할 것이다.

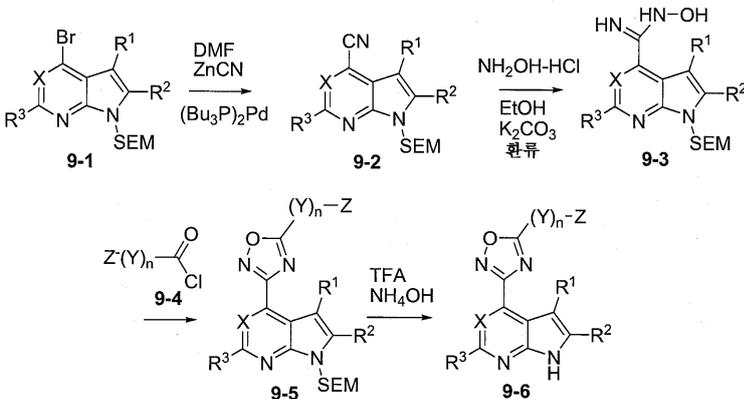
[0289] [반응식 8]



[0290]

[0291] 반응식 9에 나타난 바와 같이, 1,2,4-옥사디아졸 화합물 9-6은 N-보호된 브로모 화합물 9-1을 비스(트리부틸)팔라듐과 같은 촉매의 존재하에 DMF 중에서 시안화아연으로 처리하여 N-보호된 시아노 화합물 9-2를 수득함으로써 제조할 수 있다. N-하이드록시 카복시이미드아미드 화합물 9-3은, N-보호된 시아노 화합물 9-2를 에탄올과 같은 적절한 용매 및 탄산칼륨과 같은 염기 중에서, 용매의 비점보다 낮은 온도에서, 하이드록실아민 하이드로클로라이드와 가열함으로써 제조할 수 있다. N-보호된 1,2,4-옥사디아졸 화합물은, N-하이드록시 카복시이미드아미드 화합물 9-3을, 피리딘과 같은 용매 중에서, 완전히 폐환시키기에 충분한 온도에서, 적절하게 치환된 산 클로라이드 화합물 9-4로 처리함으로써 제조할 수 있다. 몇 가지 관능 그룹이 Y 및/또는 Z 그룹에 존재하는 경우, 추가의 변형이 발생할 수 있다. 예를 들면, CN 그룹이 가수분해되어 아미드 그룹이 수득될 수 있고, 카복실산은 에스테르로 전환될 수 있고, 이어서 이는 알코올로 추가로 환원될 수 있다. 당해 기술분야의 숙련가들은 적절한 경우 추가로 변형될 수 있음을 인지할 것이다.

[0292] [반응식 9]



[0293]

[0294] 반응식 10에 나타난 바와 같이, 3- 및 4-아릴피라졸로 화합물 10-9는, 위에서 기재한 바와 같이 각각의 3-아릴 피라졸로 화합물 10-4 또는 4-아릴 피라졸로 화합물 10-7을 적절하게 치환된 브로모 화합물 10-8과 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 3-아릴 피라졸로 화합물 10-4는, 문헌에 알려진 스텝 조건하에, 브로모 또는 트리플레

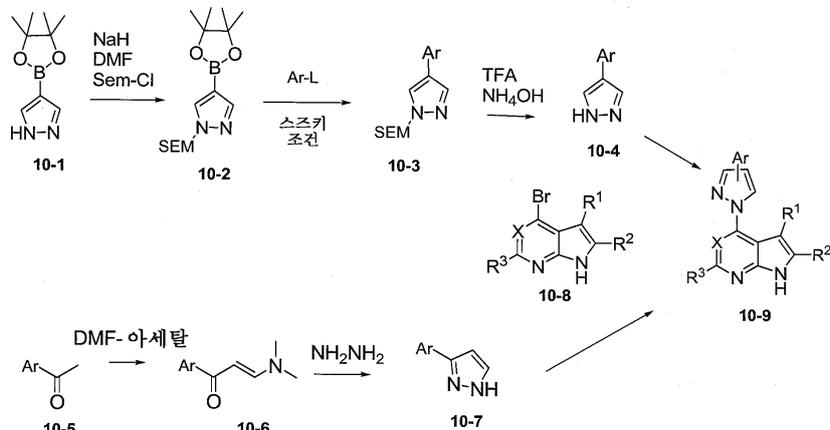
이트와 같은 할로젠을 함유하는 적절하게 치환된 아릴 그룹을 N-보호된 붕소산 또는 붕소산 에스테르 피라졸 화합물 10-2과 반응시켜 제조할 수 있다. 화합물 10-3의 N-보호 그룹은, SEM과 같은 그룹의 제거를 위해 위에서 기재하고 문헌에 알려진 조건에 의해 제거될 수 있다.

[0295]

4-아릴피라졸로 화합물 10-7은 적절하게 치환된 아세트페논 화합물 10-5를 DMF 중에서 승온하에 DMF 아세탈과 반응시켜 디메틸아미노 화합물 10-6을 제공함으로써 제조할 수 있다. 4-아릴피라졸로 화합물 10-7은 디메틸아미노 화합물 10-6을 에탄올과 같은 용매 중에서 하이드라진으로 처리하여 제조할 수 있다.

[0296]

[반응식 10]

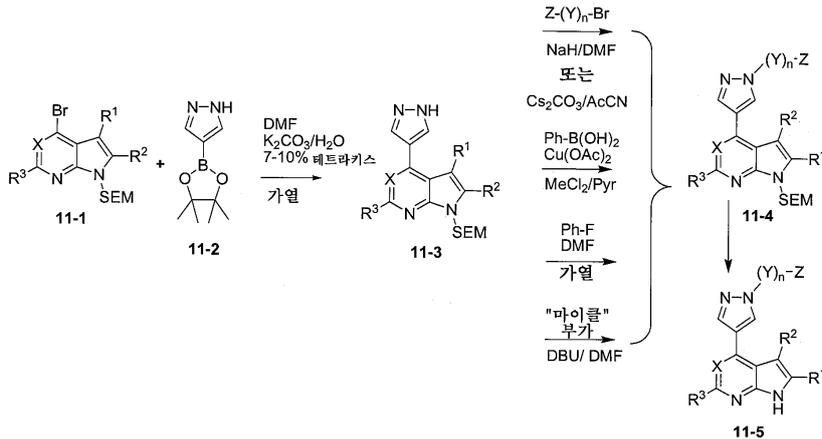


[0297]

[0298]

반응식 11에 나타난 바와 같이, 치환된 피라졸 화합물 11-5는 각종 방법에 의해, 위에 기재한 조건하에 보호 그룹, 예를 들면, SEM을 화합물 11-4로부터 제거함으로써 제조할 수 있다. 예를 들면, 중간체 피라졸 N-보호된 화합물 11-3을, MeCN, DMF 또는 테트라하이드로푸란(THF)과 같은 적절한 용매 중에서 수소화나트륨 또는 탄산세슘과 같은 염기의 존재하에, 적절하게 치환된 알킬 할라이드, 벤질 할라이드, 알킬 설포네이트, 예를 들면, 메실레이트 또는 토실레이트, 또는 다른 이탈 그룹 L과 반응시킴으로, 치환된 피라졸 N-보호된 화합물 11-4를 제조할 수 있다. 구리 아세테이트 및 피리딘을 갖는 디클로로메탄(DCM)과 같은 용매 중에서, 중간체 피라졸 11-3을 적절하게 치환된 아릴 붕소산과 반응시킴으로써, N-아릴 피라졸 11-4(여기서, Y는 방향족이다)를 제조할 수 있다. 그렇지 않으면, 중간체 피라졸 11-3을 DMF와 같은 용매 중에서 승온하에 적절하게 치환된 아릴-플루오라이드와 반응시킴으로써, N-아릴 피라졸 11-4(여기서, Y는 방향족이다)를 제조할 수 있다. 그렇지 않으면, DMF와 같은 용매 중에서 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크7-엔(DBU) 또는 트리에틸아민(TEA)과 같은 염기의 존재하에 용매의 비점보다 낮은 온도에서 중간체 피라졸 11-3을 적절하게 치환된 아크릴레이트, 아크릴로니트릴 또는 기타 마이클(Michael)형 수용체와 반응시킴으로써, 치환된 피라졸 화합물 11-4(여기서, Z는 니트릴 또는 에스테르와 같은 그룹이고, Y는 2개 이상의 탄소이다)를 제조할 수 있다. 몇 가지 관능 그룹이 Y 및/또는 Z 그룹에 존재하는 경우, 추가의 변형이 발생할 수 있다. 예를 들면, CN 그룹이 가수분해되어 아미드 그룹이 수득될 수 있고, 카복실산은 에스테르로 전환될 수 있으며, 이는 이어서 알코올로 추가로 환원될 수 있다. 당해 기술 분야의 숙련자들은 적절한 경우의 추가의 변형을 인지할 것이다.

[0299] [반응식 11]



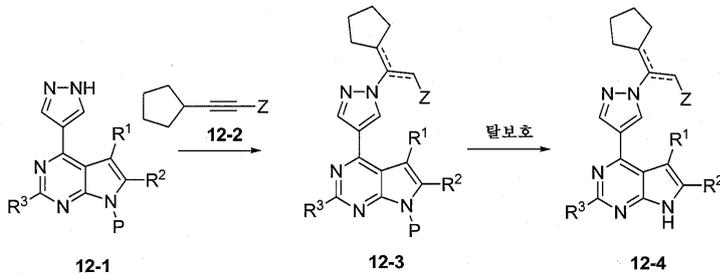
[0300]

[0301]

반응식 12에 나타낸 바와 같이, 임의로 염기(DBU 또는 K₂CO₃ 등)의 존재하에 DMF 또는 MeCN과 같은 용매 중에서 다양한 시간 동안, 피라졸 12-1(여기서, P는 SEM과 같은 적합한 아민 보호 그룹이다)을 화합물 12-2(여기서, Z는 전자를 끄는 그룹, 예를 들면, -CN이다)와 같은 알킨 함유 공액 수용체와 반응시켜 올레핀 함유 부가물 12-3을 제조할 수 있다. 화학식 12-3의 화합물은 사용되는 보호 그룹의 성질에 따라 적절한 방법으로 탈보호시켜, 본 발명의 화합물 12-4를 획득할 수 있다.

[0302]

[반응식 12]

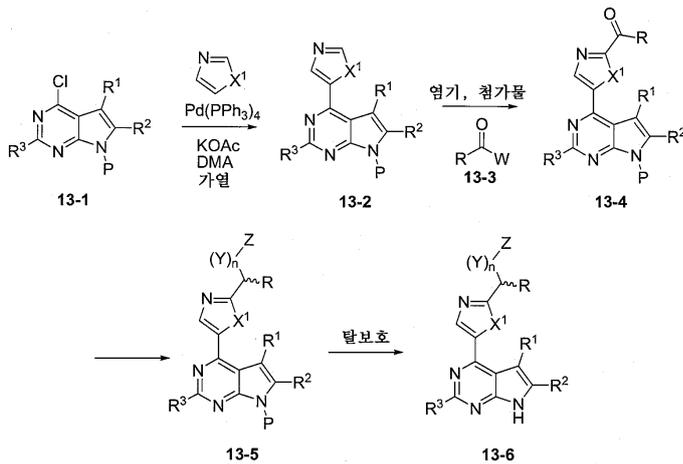


[0303]

[0304]

반응식 13에 나타낸 바와 같이, 옥사졸 또는 티아졸 함유 화합물 13-6은, N-보호된 4-클로로-피롤로[2,3-b]피리미딘 13-1(여기서, P는 SEM과 같은 적합한 아민 보호 그룹이다)으로 출발하여 제조할 수 있다. 화학식 13-2의 옥사졸 또는 티아졸 함유 생성물은, 화합물 13-1을 옥사졸 또는 티아졸로 팔라듐-촉매화된 커플링시켜 제조할 수 있다. 화합물 13-2를 n-부틸리튬과 같은 금속 알킬과 반응시켜 동일 반응계에서 방향족 음이온을 획득하고, 여기에, 저온(바람직하게는 -78 내지 0°C)에서, X¹이 0인 경우 염화아연 및 요오드화구리(I)와 같은 기타 첨가물의 존재하에, THF와 같은 적합한 용매 중에서 카복실산 13-3의 유도체(여기서, X¹이 S인 경우 W는 N(Me)(OMe)이고, X¹이 0인 경우 W는 Cl이다)를 첨가하여, 각종 케톤 13-4를 획득한다. 케톤 13-4는, 칼륨 3급-부톡사이드와 같은 염기의 존재하에 디에틸 (시아노메틸)포스포네이트 또는 트리에틸포스포노아세테이트와 같은 각종 시약과 반응한 다음에 환원(수소화구리 촉매된 공액 환원을 포함한다)되거나, 토실메틸 이소시아나이드와 같은 시약과 반응하여, 화학식 13-5의 생성물(여기서, Z는 에스테르 또는 -CN과 같은 전자를 끄는 그룹이다)을 제공할 수 있다. R 그룹에 존재하거나 Z 그룹에 의해 포함되는 관능 그룹이 존재하는 경우, 추가의 변형이 발생할 수 있으며, 이와 같은 적절한 추가의 변형은 당해 기술분야의 숙련자들에게 인지될 수 있다. 화합물 13-5는 적절한 방법 사용되는 보호 그룹의 성질에 따라 적절한 방법으로 탈보호되어, 이의 상응하는 탈보호 카운터파트 13-6을 획득할 수 있다.

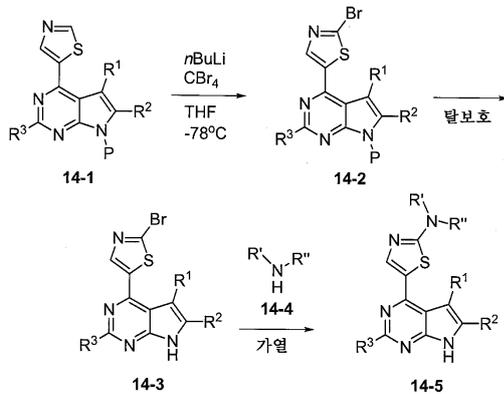
[0305] [반응식 13]



[0306]

[0307] 반응식 14에 나타낸 바와 같이, 아미노티아졸 함유 코어 14-5는 티아졸 함유 코어 14-1(여기서, P는 SEM과 같은 적합한 아민 보호 그룹이다)로 출발하여 합성될 수 있다. 화합물 14-1을 n-부틸리튬과 같은 금속 알킬로 처리하여 동일 반응계에서 방향족 음이온을 획득하고, 여기에 삼브롬화탄소와 같은 친전자성 할로겐의 적합한 공급원을 첨가하여, 할로겐화 유도체 14-2를 획득할 수 있다. 14-2의 보호 그룹 P는 보호 그룹의 성질에 따라 적절한 방법으로 제거하여, 생성물 14-3을 획득할 수 있다. 화합물 14-3을 승온하에 DMF와 같은 적합한 용매 중에서 아민 14-4와 반응시켜 본 발명의 화합물 14-5를 획득할 수 있다.

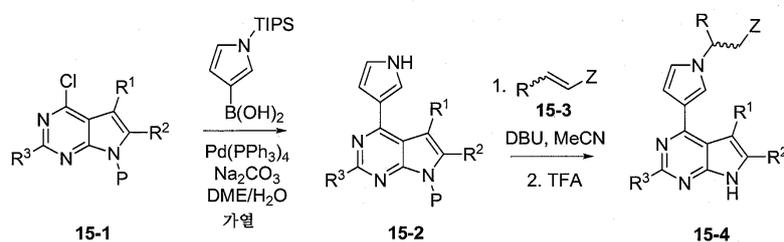
[0308] [반응식 14]



[0309]

[0310] 반응식 15에 나타낸 바와 같이, 피롤 함유 코어 15-4는 N-보호된 4-클로로-피롤로[2,3-b]피리미딘 15-1(여기서, P는 DEM(디에톡시메틸)과 같은 적합한 아민 보호 그룹이다)로 출발하여 합성할 수 있다. 화합물 15-1은 스크리커플링 조건하에 1-(트리이소프로필실릴)피롤-3-붕소산과 반응하여, 동시에 피롤-탈보호된 코어 15-2를 획득할 수 있다. 피롤 함유 화합물 15-2를 적절한 염기(예를 들면, DBU)의 존재하에 각종 온도(예를 들면, 실온 내지 40°C)에서 전자 끌 그룹 Z(예를 들면, -CN)를 함유하는 알켄 15-3과 반응시키고, 선택되는 보호 그룹에 적합한 동일 반응계 또는 별도의 탈보호 단계를 거쳐, 본 발명의 화합물 15-4를 획득할 수 있다.

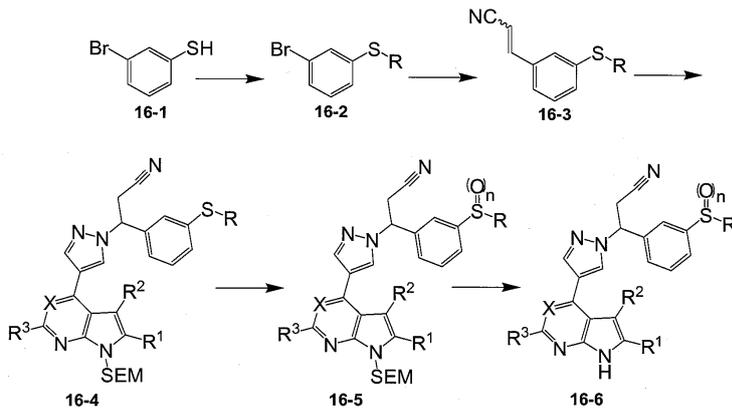
[0311] [반응식 15]



[0312]

[0313] 반응식 16에 나타난 바와 같이, 16-6에서와 같이 설포닐 또는 설포사이드 관능성이 함유된 치환된 피라졸 화합물을, 각종 방법에 의해, 적절하게 치환된 브로모 티오펜일 에테르 16-2로 출발하여 제조할 수 있다. DBU, 탄산칼륨 또는 수소화나트륨과 같은 염기를 사용하여, 티오펜올 16-1을 알킬 할라이드, 메실레이트 등과 알킬화시켜, 티오에테르(16-2)를 제조할 수 있다. 신나밀 니트릴 16-3을, 헤크 화학(Heck chemistry) 등에 의해, DMF 중의 팔라듐 아세테이트 및 트리페닐포스핀을 적절한 온도에서 아크릴로니트릴과 사용하여 제조할 수 있다. SEM 보호 중간체 16-4를, 화합물 16-3과 같은 적절하게 치환된 α - β 불포화 니트릴에 피라졸 코어를 첨가하는 마이클형 첨가를 수행하기 위한 위에 기재한 방법으로 제조할 수 있다. 설포사이드 16-5(여기서, n은 1이다) 및 설포닐 16-5(여기서, n은 2이다)를, DCM 중의 m-클로로퍼벤조산(MCPBA)과 같은 티오 에테르 16-4의 산화를 위한 문헌에 잘 알려진 방법에 의해 제조할 수 있다. 최종 화합물 16-6(여기서, n은 0, 1 또는 2이다)을, SEM 보호 그룹의 제거를 위한 위에 기재한 방법으로 제조할 수 있다. 그렇지 않으면, 합성 반응식에서의 치환의 혼화성에 따라, 화합물 16-2 또는 16-3에 대해 황 산화를 수행할 수 있다.

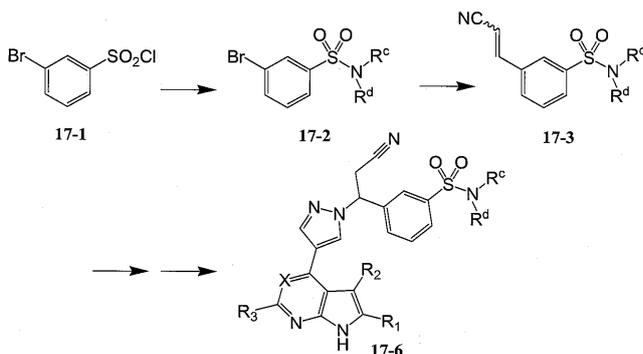
[0314] [반응식 16]



[0315]

[0316] 또한, 반응식 17에 나타난 바와 같이, 설포나미드 관능기를 함유하는 치환된 피라졸 화합물, 예를 들면, 17-6을 각종 방법에 의해 제조할 수 있다. 예를 들면, 적절하게 치환된 브로모 페닐 설포나미드 17-2(여기서, R^c 및 R^d는 적합한 치환체이다)로 출발할 수 있다. 브로모 페닐 설포닐 클로라이드 17-1 및 아닐린, 1차 아민 또는 2차 아민과 같은 적절하게 치환된 아민을 DCM, THF 또는 피리딘과 같은 적합한 용매 중에서 반응시킴으로써 화합물 17-2를 용이하게 제조할 수 있다. 헤크 화학 등에 의해, DMF 중에서 팔라듐 아세테이트 및 트리페닐포스핀을 적절한 온도에서 아크릴로니트릴과 사용함으로써 신나밀 니트릴 17-3을 제조할 수 있다. 반응식 16에 기재된 바와 유사한 방법으로, 신나밀 니트릴 17-3으로 출발하여, 최종 화합물 17-6(여기서, R^c 및 R^d는 설포나미드 관능 그룹의 일부이다)을 제조할 수 있다.

[0317] [반응식 17]

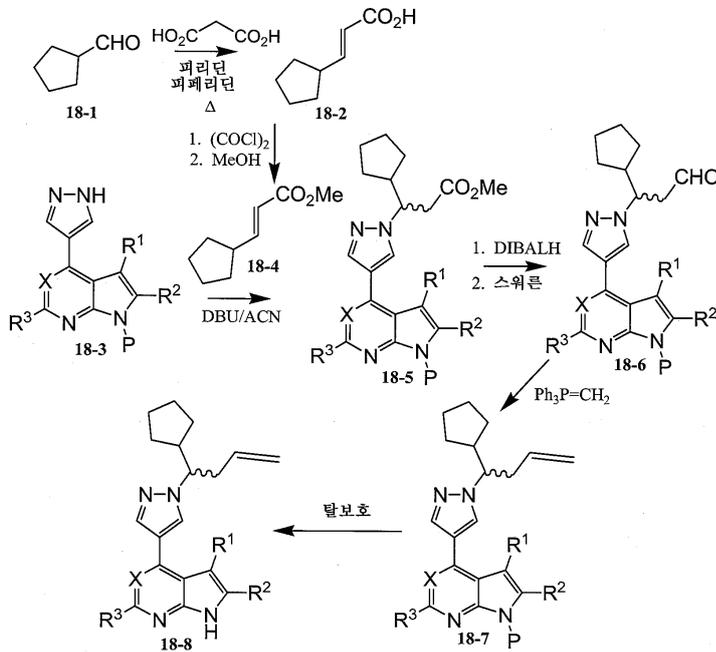


[0318] *

[0319] 또한, 반응식 18에 나타난 바와 같이, 알파-알릴 사이클로펜틸메틸렌 관능기를 함유하는 치환된 피라졸 화합물, 예를 들면, 화합물 18-8을, 예를 들면, 피라졸 18-3(여기서, P는 SEM과 같은 적합한 아민 보호 그룹이고, X는 N

또는 C이다)을 사이클로-펜틸-아크릴레이트 에스테르 18-4과 반응시켜 에스테르 18-5를 형성시킴으로써 제조할 수 있다. 예를 들면, 알코올을 환원시키고 중간체 알코올을, 예를 들면, 스워른 산화(Swern oxidation)를 통해 알데히드로 선택적으로 산화시키는 2단계 방법에 의해, 에스테르 18-5를 상응하는 알데히드 18-6으로 환원시킬 수 있다. 예를 들면, Wittig 시약(Wittig reagent)와의 반응에 의해, 알데히드 18-6을 상응하는 올레핀 18-7로 전환시킬 수 있다. 위에 기재한 바와 같이 올레핀 18-7을 탈보호시켜 화학식 18-7의 화합물을 제조할 수 있다. 중간체 18-4는, 예를 들면, 반응식 18에 나타낸 바와 같이, 사이클로펜틸알데히드로 출발하여 제조할 수 있다.

[0320] [반응식 18]

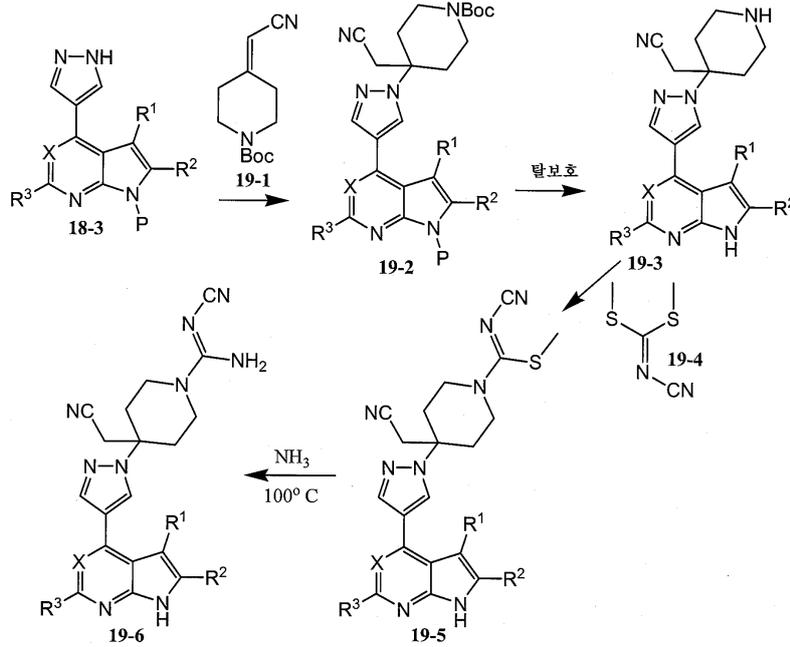


[0321]

[0322]

또한, 반응식 19에 나타낸 바와 같이, 시아노구아나이드 유도체 19-6는, 피라졸 18-3(여기서, P는 SEM과 같은 적합한 보호 그룹이고 X는 N 또는 C이다)과 같은 치환된 피라졸 화합물로부터 출발하여 제조할 수 있다. 적합한 용매 중에서 적합한 염기성 촉매의 존재하에, 화합물 18-3은, 예를 들면, 올레핀 19-1(상응하는 Boc-보호된 피페리돈의 호너-워즈워스 에몬스 반응(Horner-Wadsworth Emmons reaction)에 의해 생성됨)과 반응하여, 화합물 19-2를 제조할 수 있다. 중간체 19-2는 적합한 탈보호 반응을 사용하여 탈보호되어 아민 화합물 19-3을 제공할 수 있으며, 이어서, 이는 화합물 19-4와 같은 시아노이미도카보네이트 시약과 극성 용매 중에서 적합한 온도, 예를 들면, 약 20°C에서 선택적으로 반응하여, 화합물 19-5와 같은 시아노이미도카바메이트를 제공하며, 이어서, 이는 임의의 각종 아민과 승온하에 반응하여 생성물 19-6를 수득할 수 있다.

[0323] [반응식 19]

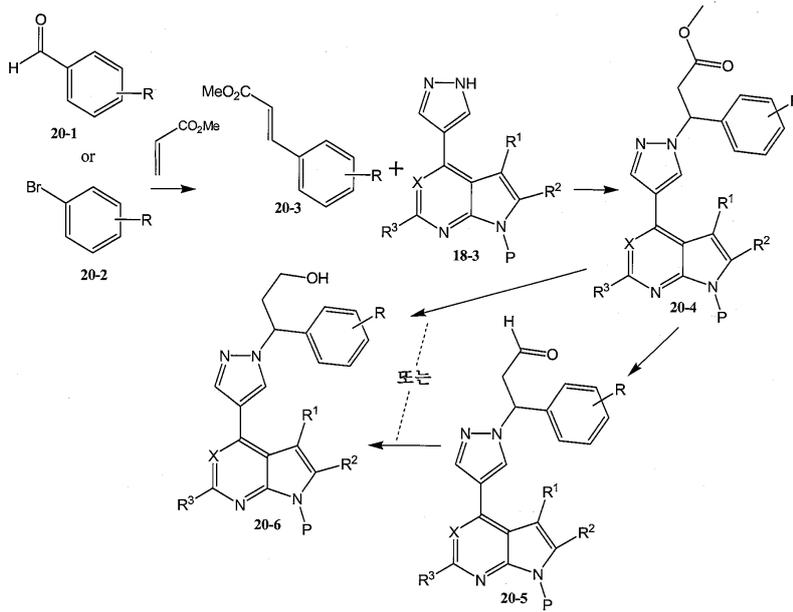


[0324]

[0325]

중간체 화합물 20-5 및 20-6은 문헌상의 각종 방법에 의해, 예를 들면, 반응식 20에 나타낸 바와 같이 제조할 수 있다. 중간체 화합물 20-3은, 알데히드 화합물 20-1을 적절하게 치환된 위티그 시약 또는 호너 에몬스 시약과 반응시켜 α-β 비치환된 에스테르 20-3을 제공함으로써 제조할 수 있다. 그렇지 않으면, 팔라듐 시약의 존재하에 승온에서 적절하게 치환된 아릴 브로마이드 20-2 및 아크릴산 에스테르와의 Heck형 반응에 의해, 화합물 20-3을 제조할 수 있다. 화합물 20-4은, α-β 불포화 에스테르 화합물 20-3에 대해 적절하게 치환된 피롤 18-3을 마이클형 첨가하기 위한 위에 기재한 방법으로 제조할 수 있다. 저온, 예를 들면, 약 -78°C에서 적절한 용매 중에서, 디이소부틸 알루미늄 수소화물과 같은 시약으로 에스테르 화합물 20-4를 환원시킴으로써, 알데히드 화합물 20-5를 제조할 수 있다. 메탄올 중에서 수소화붕소나트륨과 같은 시약으로, 알데히드 화합물 20-5를 상응하는 알코올 화합물 20-6로 추가로 환원시킬 수 있다. 그렇지 않으면, 적절한 용매 중에서 적절한 온도에서, 수소화 리튬 알루미늄과 같은 시약으로 에스테르 20-4를 환원시킴으로써, 알코올 화합물 20-6을 제조할 수 있다.

[0326] [반응식 20]

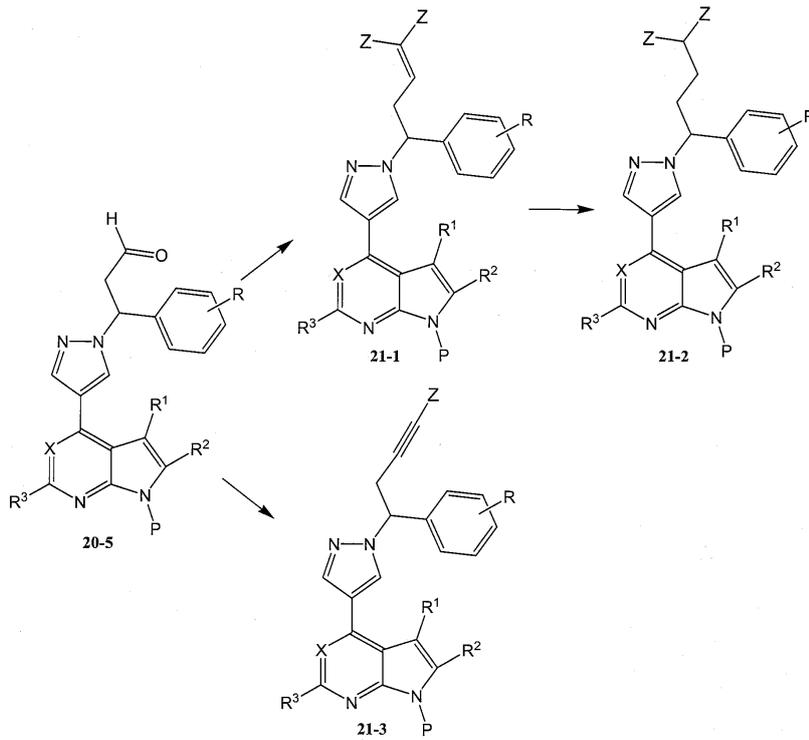


[0327]

[0328]

문헌에 기재된 각종 방법, 예를 들면, 반응식 21에 나타낸 방법을 사용하여 화합물 21-2 및 21-3을 제조할 수 있다. 수소화나트륨 또는 칼륨 t-부톡사이드와 같은 염기를 적절한 용매 중에서 사용하여, 알데히드 화합물 20-5를 적절하게 치환된 위티그 시약 또는 호너 에몬스 시약과 반응시키고, 특정 온도로 농축시킴으로써, 올레핀 화합물 21-1을 제조할 수 있다. 예를 들면, 문헌에 잘 알려진 수소화 조건, 예를 들면, 메탄올과 같은 용매 중에서 탄소 상의 팔라듐의 존재하에서의 수소를 사용하여, 올레핀 화합물 화합물 21-1을 포화 화합물 21-2로 환원시킬 수 있다. 아세틸렌성 화합물 21-3을 위에 기재한 방법으로, 또는 문헌에 기재된 바와 같이 알데히드 20-5를 베스트만-오히라 시약(estmann-Ohira reagent)과 반응시킴으로써[참조: E. Quesada *et al*, *Tetrahedron*, 62(2006) 6673-6680)] 제조할 수 있다. 그렇지 않으면, 반응식 20의 알코올 화합물 20-6을 문헌에 잘 알려진 방법, 예를 들면, 스위른 산화 조건으로 알데히드 20-5로 산화시키고, 이어서 베스트만-오히라 시약과 반응시킬 수 있으며, 여기서, 당해 일련의 반응은 1포트 2단계의 일련의 반응 또는 2개의 일련의 반응 단계로서 수행될 수 있다.

[0329] [반응식 21]



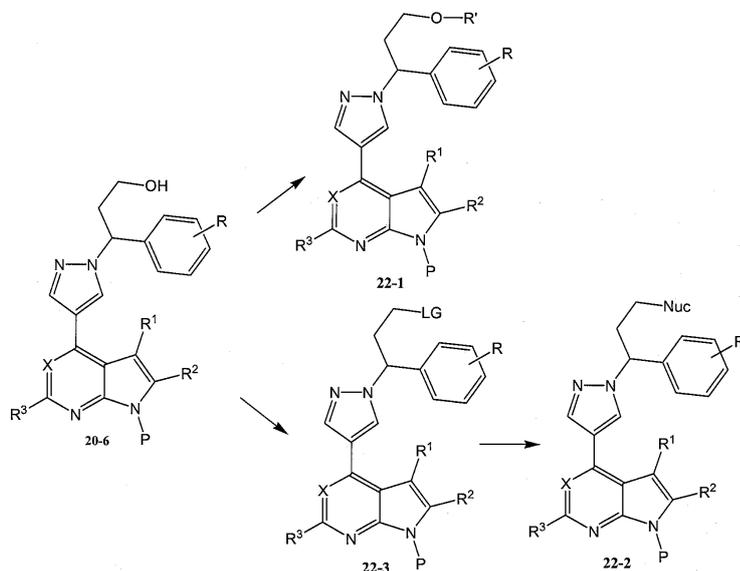
[0330]

[0331]

화합물 22-1 및 22-3은 문헌에 기재된 각종 방법을 사용하여, 예를 들면, 반응식 22에 나타난 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 예를 들면, 적절하게 치환된 알코올 20-6(반응식 20)(여기서, X는 N 또는 C이고, P는 보호 그룹이다)을 수소화나트륨과 같은 염기 및 알킬 요오다이드, 카보네이트 또는 이소시아네이트와 같은 적절한 제제와 적합한 용매 중에서 적절한 온도에서 반응시킴으로써, 산소 치환된 화합물 22-1을 제조할 수 있다. 그렇지 않으면, 화합물 20-6의 알코올 그룹은 화합물 22-2(여기서, 이탈 그룹은, 예를 들면, 브로마이드 또는 메실레이트일 수 있다)에 나타난 바와 같이 이탈 그룹 LG로 전환될 수 있다. 화합물 22-2는, 예를 들면, 에톡시화나트륨(여기서, Nuc는 에톡시이다)과 같은 친핵체와 후속적으로 반응하기 위한 물질을 제공한다.

[0332]

[반응식 22]



[0333]

- [0334] 본원에 기재된 모든 반응식에서, Y, Z, R, R¹, R², R⁵ 등과 같이 치환 그룹에 존재하는 관능 그룹이 존재하는 경우, 적절하고 필요한 경우, 추가의 변형이 발생할 수 있음을 주지해야 한다. 예를 들면, CN 그룹이 가수분해되어 아미드 그룹이 수득될 수 있고, 카복실산은 에스테르로 전환될 수 있으며, 이어서 이는 알코올로 환원될 수 있고, 이어서 이는 추가로 변형될 수 있다. 또 다른 예에서, OH 그룹은 메실레이트와 같은 더욱 양호한 이탈 그룹으로 전환될 수 있으며, 이어서 이는, 예를 들면, CN에 의한 친핵성 치환에 적합하다. 당해 기술분야의 숙련가들은 이와 같은 추가의 변형을 인지할 것이다.
- [0335] 방법
- [0336] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 야누스 키나아제(JAK)의 활성을 조절할 수 있다. "조절하다(modulate)"는 키나아제의 JAK 패밀리 중의 하나 이상의 구성원의 활성을 증가 또는 감소시키는 능력을 의미한다. 따라서, JAK를 본원에 기재된 화합물 또는 조성물 중의 임의의 하나 이상과 접촉시킴으로써, 본 발명의 화합물을 JAK의 조절 방법에서 사용할 수 있다. 몇 가지 양태에서, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 JAK의 억제제로서 작용할 수 있다. 몇 가지 양태에서, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 JAK의 활성을 자극하는 작용을 할 수 있다. 추가의 양태에서, 본 발명의 화합물은, 화학식 Ia의 화합물, Ib 또는 Ic의 화합물을 조절량으로 첨가함으로써, 수용체의 조절을 필요로 하는 개체의 JAK의 활성을 조절하는 데 사용할 수 있다.
- [0337] 본 발명의 화합물이 결합 및/또는 조절되는 JAK는 JAK 패밀리의 임의의 구성원에 포함된다. 몇 가지 양태에서, JAK는 JAK1, JAK2, JAK3 또는 TYK2이다. 몇 가지 양태에서, JAK는 JAK1 또는 JAK2이다. 몇 가지 양태에서, JAK는 JAK2이다. 몇 가지 양태에서, JAK는 JAK3이다.
- [0338] 본 발명의 화합물은 선택적일 수 있다. "선택적"은 화합물이 하나 이상의 다른 JAK에 비해 더욱 큰 친화도 또는 효능으로 하나의 JAK를 결합 또는 억제함을 의미한다. 몇 가지 양태에서, 본 발명의 화합물은 JAK3 및/또는 TYK2에 비해 JAK1 또는 JAK2에 대한 선택적 억제제이다. 몇 가지 양태에서, 본 발명의 화합물은 (예를 들면, JAK1, JAK3 및 TYK2에 비해) JAK2의 선택적 억제제이다. 이론에 한정시키지 않으면서, JAK3의 억제제는 면역억제 효과를 가질 수 있기 때문에, JAK3에 비해 JAK2에 대해 선택적이며 암(예를 들면, 다발성 골수종)의 치료에 유용한 화합물은 면역억제 부작용을 다소 갖는 추가의 이점을 제공할 수 있다. 선택도는 약 5배 이상, 10배, 약 20배 이상, 약 50배 이상, 약 100배 이상, 약 200배 이상, 약 500배 이상 또는 약 1000배 이상일 수 있다. 선택도는 당해 기술분야에서 일반적인 방법으로 측정할 수 있다. 몇 가지 양태에서, 선택도는 각각의 효소의 Km에서 시험할 수 있다. 몇 가지 양태에서, JAK3 보다는 JAK2에 대한 본 발명의 화합물의 선택도는 세포 ATP 농도에 의해 결정할 수 있다.
- [0339] 본 발명의 또 다른 측면은, JAK-관련된 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 개체(예를 들면, 환자)에게 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료학적 유효량으로 투여함으로써, 개체의 JAK-관련된 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. JAK-관련된 질환은 과대 발현 및/또는 비정상적 활성 수준을 포함하는, JAK의 발현 또는 활성과 직접 또는 간접적으로 연관된 임의의 질환, 장애 또는 상태를 포함할 수 있다. 또한, JAK-관련된 질환은 JAK 활성을 조절함으로써 예방, 개선 또는 치유할 수 있는 임의의 질환, 장애 또는 상태를 포함할 수 있다.
- [0340] JAK-관련된 질환의 예는, 예를 들면, 기관 이식 거부(예를 들면, 동종이식 거부 및 이식편 대 숙주 질환)를 포함하는, 면역 시스템과 연관된 질환을 포함한다.
- [0341] JAK-관련된 질환의 추가의 예는 다발성 경화증, 류머티즘 관절염, 소아 관절염, I형 당뇨병, 루푸스, 건선, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 크론병, 중증 근무력증, 면역글로불린 신장병, 자가면역 갑상선 장애 등과 같은 자가면역 질환을 포함한다. 몇 가지 양태에서, 자가면역 질환은 심상성 천포창(PV: pemphigus vulgaris) 또는 수포성 유사천포창(BP: bullous pemphigoid)과 같은 자가면역 수포성 피부 장애이다.
- [0342] JAK-관련된 질환의 추가의 예는 천식, 음식 알러지, 아토피 피부염 및 비염과 같은 알러지 상태를 포함한다. JAK-관련된 질환의 추가의 예는 엡스타인 바 바이러스(EBV: Epstein Barr Virus), B형 간염, C형 간염, HIV, HTLV 1, 수두 대상포진 바이러스(VZV: Varicella-Zoster Virus) 및 사람 유두종 바이러스(HPV: Human Papilloma Virus)와 같은 바이러스 질환을 포함한다.
- [0343] JAK-관련된 질환 또는 상태의 추가의 예는 건선(예를 들면, 심상성 건선), 아토피 피부염, 피부 발진, 피부 자극, 피부 감각(예를 들면, 접촉 피부염 또는 알러지성 접촉 피부염)과 같은 피부 장애를 포함한다. 예를 들면, 몇 가지 약제를 포함하는 특정 물질을 국소 투여하는 경우, 피부 감각이 발생할 수 있다. 몇 가지 양태에서, 본 발명의 하나 이상의 JAK 억제제를 원치않는 감각을 일으키는 제제와 함께 공동투여 또는 연속투여하는 것은 이

러한 원치않는 감각 또는 피부염의 치료를 도울 수 있다. 몇 가지 양태에서, 피부 장애는 본 발명의 하나 이상의 JAK 억제제를 국소 투여함으로써 치료한다.

- [0344] 추가의 양태에서, JAK-관련된 질환은 고형 종양에 의해 특성화되는 암을 포함하는 암(예를 들면, 전립선암, 신장암, 간암, 췌장암, 위암, 유방암, 폐암, 두부 및 경부암, 갑상선암, 악성신경교종(glioblastoma), 카포시 육종, 케슬만병, 흑색종 등), 혈액암(예를 들면, 림프종, 급성 림프구성 백혈병과 같은 백혈병, 또는 다발성 골수종), 및 피부 T-세포 림프종(CTCL: cutaneous T-cell lymphoma) 및 피부 B-세포 림프종과 같은 피부암이다. 피부 T-세포 림프종의 예로는 세자리 증후군 및 균상 식육종(mycosis fungoide)이 포함된다.
- [0345] JAK-관련된 질환은 돌연변이 JAK2, 예를 들면, 위장키나아제 영역에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는 돌연변이 JAK2의 발현으로 특성화되는 질환을 추가로 포함할 수 있다(예를 들면, JAK2V617F).
- [0346] JAK-관련된 질환은 적혈구 증가증(PV), 본태성 혈소판증가증(ET), 골수섬유증을 동반한 골수 화생(MMM), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 골수단구성 백혈병(CMML), 과호산구 증후군 (HES), 전신 비만 세포 질환 (SMCD) 등과 같은 골수증식성 장애(MPD)를 추가로 포함할 수 있다.
- [0347] 추가로 JAK-관련된 질환은 염증 및 염증성 질환을 포함한다. 염증성 질환의 예로는 눈의 염증성 질환(예를 들면, 홍채염, 포도막염, 공막염, 결막염 또는 관련 질환), 호흡기관의 염증성 질환(예를 들면, 비염 또는 부비강염과 같은 코와 공동을 포함하는 상부 호흡기관 질환; 또는 기관지염, 만성 폐쇄성 폐 질환 등과 같은 하부 호흡기관 질환), 심근염과 같은 염증성 근병증, 및 기타 염증성 질환이 포함된다.
- [0348] 추가로, 본원에 기재된 JAK 억제제는 허혈 재관류 손상, 또는 발작 또는 심장 마비와 같은 염증성 허혈과 연관된 질환 또는 상태의 치료에 사용될 수 있다. 추가로, 본원에 기재된 JAK 억제제는 암으로부터 비롯되거나 암과 연관된 식욕감퇴, 악액질 또는 피로의 치료에 사용될 수 있다. 본원에 기재된 JAK 억제제는 재협착증, 경피증(sclerodermitis) 또는 섬유증의 치료에 사용될 수 있다. 추가로, 본원에 기재된 JAK 억제제는, 예를 들면, 당뇨병성 망막증, 암 또는 신경퇴화와 같은 저산소증 또는 정상교세포증(astrogliosis)과 연관된 상태의 치료에 사용될 수 있다[참조: Dudley, A.C. *et al. Biochem. J.* 2005, 390(Pt 2):427-36 and Sriram, K. *et al. J. Biol. Chem.* 2004, 279(19):19936-47. Epub 2004 Mar 2].
- [0349] 본원에서 사용되는 "접촉"은 시험관내 시스템 또는 생체내 시스템에서 명시된 잔기를 함께 모이도록 함을 의미한다. 예를 들면, JAK를 본 발명의 화합물과 "접촉"시키는 것은, 본 발명의 화합물을 JAK를 갖는 개체 또는 환자에게 투여하는 것을 포함할 뿐만 아니라, 예를 들면, 본 발명의 화합물을 JAK 함유 세포성 또는 정제된 체제를 함유하는 샘플 속으로 도입시키는 것을 포함한다.
- [0350] 본원에서 사용되는 "개체" 또는 "환자"는 상호교환적으로 사용되고, 포유동물을 포함하는 동물, 바람직하게는 마우스, 랫트, 기타 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말 또는 영장류, 가장 바람직하게는 사람이다.
- [0351] 본원에서 사용되는 "치료학적 유효량"은 연구자, 수의사, 의사 또는 다른 임상에 의해 탐색되는, 조직, 시스템, 동물, 개체 또는 사람에게서 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는 활성 화합물 또는 약제학적 체제의 양이며, 다음 중의 하나 이상을 포함한다.
- [0352] (1) 질환의 예방: 예를 들면, 질환, 상태 또는 장애에 걸리기 쉽지만 아직 질환의 병인 또는 증상을 경험하지 않거나 나타내지 않은 개체의 질환, 상태 또는 장애의 예방.
- [0353] (2) 질환의 억제: 예를 들면, 질환, 상태 또는 장애의 병인 또는 증상을 경험하고 있거나 나타내는 개체의 질환, 상태 또는 장애의 억제(즉, 병인 및/또는 증상의 추가의 발달의 정지).
- [0354] (3) 질환의 호전: 예를 들면, 질환, 상태 또는 장애의 병인 또는 증상을 경험하고 있거나 나타내는 개체의 질환, 상태 또는 장애의 개선(즉, 병인 및/또는 증상의 회복).
- [0355] **병용 치료**
- [0356] 예를 들면, 화학요법제, 항염증제, 소염제, 면역억제제; 예를 들면, WO 제2006/056399호에 기재된 바와 같은 Bcr-Abl, Flt-3, RAF 및 FAK 키나아제 억제제, 또는 기타 체제와 같은 하나 이상의 추가의 약제학적 체제를 본 발명의 화합물과 배합하여 JAK-관련된 질환, 장애 또는 상태의 치료에 사용할 수 있다. 하나 이상의 추가의 약

제학적 제제는 환자에게 동시에 또는 연속적으로 투여할 수 있다.

- [0357] 화학요법제의 예로는 프로테오솜(proteasome) 억제제(예를 들면, 보르테조미브), 탈리도마이드, 레브리미드; 및 벨팔란, 독소루비신, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 에토포시드, 카무스틴 등과 같은 DNA-손상제가 포함된다.
- [0358] 소염제의 예로는 텍사메타손 또는 프레드니손과 같은 코르티코스테로이드이 포함된다.
- [0359] Bcr-Ab1 억제제의 예로는 US 제5,521,184호, WO 제04/005281호, EP 제2005/009967호, EP 제2005/010408호 및 US 제60/578,491호에 기재된 바와 같은 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이 포함된다.
- [0360] 적합한 F1t-3 억제제의 예로는 WO 제03/037347, WO 제03/099771호 및 WO 제04/046120호에 기재된 바와 같은 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이 포함된다.
- [0361] 적합한 RAF 억제제의 예로는 WO 제00/09495호 및 WO 제05/028444호에 기재된 바와 같은 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이 포함된다.
- [0362] 적합한 FAK 억제제의 예로는 WO 제04/080980호, WO 제04/056786호, WO 제03/024967호, WO 제01/064655호, WO 제00/053595호 및 WO 제01/014402호에 기재된 바와 같은 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이 포함된다.
- [0363] 몇 가지 양태에서, 본 발명의 하나 이상의 JAK 억제제는 화학요법제와 배합하여 다발성 골수종과 같은 암의 치료에 사용될 수 있으며, 이의 독성 효과의 악화 없이, 화학요법제만의 반응에 비해 치료 반응을 향상시킬 수 있다. 다발성 골수종의 치료에 사용되는 추가의 약제학적 제제의 예로는, 예를 들면, 벨팔란, 벨팔란+프레드니손 [MP], 독소루비신, 텍사메타손 및 벨케이드(Velcade)(보르테조미브)가 비제한적으로 포함될 수 있다. 추가로, 다발성 골수종의 치료에 사용되는 추가의 제제는 Bcr-Ab1, F1t-3, RAF 및 FAK 키나아제 억제제를 포함한다. 부가 또는 상승 효과는, 본 발명의 JAK 억제제를 추가의 제제와 배합한 바람직한 결과이다. 추가로, 텍사메타손과 같은 제제에 대한 다발성 골수종 세포의 내성은, 본 발명의 JAK 억제제로 치료함으로써 복귀될 수 있다. 당해 제제는 단일 또는 연속 투여 형태로 본 발명의 화합물과 배합될 수 있거나, 당해 제제는 별도의 투여 형태로서 동시에 또는 연속적으로 투여될 수 있다.
- [0364] 몇 가지 양태에서, 텍사메타손과 같은 코르티코스테로이드는 하나 이상의 JAK 억제제와 배합되어 투여되며, 여기서 텍사메타손은 연속적으로 투여되지 않고 간헐적으로 투여된다.
- [0365] 몇 가지 추가의 양태에서, 본 발명의 하나 이상의 JAK 억제제의 다른 치료제와의 배합물은, 골수 이식 또는 줄기 세포 이식 전에, 이식 과정에서, 및/또는 이식 후에 환자에게 투여될 수 있다.
- [0366] *약제학적 제형 및 투여 형태*
- [0367] 약제로서 사용되는 경우, 본 발명의 화합물은 약제학적 조성물의 형태로 투여할 수 있다. 이들 조성물은 약제학적 기술분야에 익히 공지된 방법으로 제조할 수 있고, 국소 치료 또는 전신 치료가 요망되는지 여부에 따라서 및 치료되는 영역에 따라서 다양한 경로로 투여할 수 있다. 투여는 국소(경피, 상피, 안내, 및 비강내, 질 및 직장 전달을 포함하는 점막을 포함), 폐(예를 들면, 분무제를 포함하는 산제 또는 에어로졸의 흡입 또는 통기; 기관내 또는 비강내), 경구 또는 비경구 투여일 수 있다. 비경구 투여는 정맥내, 동맥내, 피하, 복강내 또는 근육내 주사 또는 주입; 또는 두개내, 예를 들면 척수강내 또는 뇌실내 투여를 포함한다. 비경구 투여는 단일 일시(bolus) 투여 형태이거나, 예를 들면 연속적 관류 펌프에 의해 이루어질 수 있다. 국소 투여용 약제학적 조성물 및 제형은 경피 패치, 연고, 로션, 크림, 젤, 점적제, 좌제, 분무제, 액제 및 산제를 포함할 수 있다. 통상의 약제학적 담체, 수성 분말 또는 유성 기재, 증점제 등이 필요하거나 바람직할 수 있다. 피복된 콘돔, 장갑 등도 유용할 수 있다.
- [0368] 본 발명은 활성 성분으로서 상기 본 발명의 화합물 하나 이상과 함께 약제학적으로 허용되는 담체(부형제) 하나 이상을 함유하는 약제학적 조성물을 또한 포함한다. 본 발명의 조성물의 제조시 활성 성분은 전형적으로는 부형제와 함께 혼합되거나 부형제에 의해 희석되거나, 예를 들면, 캡슐, 사세제(sachets), 종이 또는 기타 용기 형태의 담체 내에 봉입된다. 부형제가 희석제로서 사용되는 경우, 이는 활성 성분을 위한 부형제, 담체 또는 매질로서 작용하는 고체, 반고체 또는 액체 물질일 수 있다. 따라서, 조성물은 정제, 환제, 산제, 로젠지, 사세, 카세제(cachets), 엘릭서제, 현탁제, 에멀전, 용제, 시럽, 에어로졸(고체 또는 액체 매질), 예를 들면, 10 중량% 이하의 활성 화합물을 함유한 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 좌제, 멸균 주사액 및 멸균 포장 분말 형

태일 수 있다.

- [0369] 제형의 제조시, 활성 화합물은 다른 성분들과 배합되기 전에 적합한 입도로 분쇄될 수 있다. 활성 화합물이 실질적으로 불용성인 경우에는 200메쉬 미만의 입도로 분쇄될 수 있다. 활성 화합물이 실질적으로 수용성인 경우에는 조성물 내에서 실질적으로 균일한 분포를 제공하기 위하여 입도를 예를 들면 약 40메쉬로 조절하여 분쇄할 수 있다.
- [0370] 적합한 부형제의 일부 예로는 락토스, 텍스트로스, 슈크로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 검, 인산칼슘, 알기네이트, 트라가칸트, 젤라틴, 칼슘 실리케이트, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽 및 메틸 셀룰로스가 포함된다. 제형은 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광유와 같은 윤활제; 습윤제; 유화제 및 현탁제; 메틸- 및 프로필하이드록실-벤조에이트와 같은 방부제; 감미제; 및 풍미제를 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물은 당해 분야에 공지된 방법을 사용하여, 환자에게 투여된 후에 활성 성분의 신속하고 지연 또는 지체된 방출을 제공하도록 제조될 수 있다.
- [0371] 조성물은 각각의 용량이 약 5 내지 약 1000mg, 더욱 일반적으로는 약 100 내지 약 500mg의 활성 성분을 함유하는 단위 투여형으로 제형화될 수 있다. "단위 투여형"은 사람 피험체 및 다른 포유류에 대한 단위 투여에 적합한 물리적으로 분리된 단위이며, 각각의 단위는 적합한 약제학적 부형제와 관련하여 목적하는 치료학적 효과를 제공하기 위해 계산된 소정량의 활성 물질을 함유한다.
- [0372] 활성 화합물은 광범위한 투여 범위에서 효과적일 수 있고, 일반적으로 약제학적 유효량으로 투여된다. 그러나, 실제 투여되는 화합물의 양은 통상 임상적이 치료될 조건, 선택된 투여 경로, 투여되는 실제 화합물, 연령, 체중 및 개별적인 환자의 반응, 환자의 징후의 중증도 등을 포함하는 관련 상황에 따라 결정할 수 있다.
- [0373] 고체 조성물, 예를 들면, 정제를 제조하기 위해, 주요 활성 성분을 약제학적 부형제와 혼합하여 본 발명의 화합물의 균질한 혼합물을 포함하는 고체 예비제형 조성물을 형성시킨다. 예비제형 조성물을 균질하다고 언급하는 경우, 활성 성분은 통상적으로 완전히 균일하게 조성물에 분산되어 조성물은 용이하게 동량의 유효한 단위 투여형, 예를 들면, 정제, 환제 및 캡슐제로 분리될 수 있다. 이러한 고체 예비제형을, 예를 들면, 본 발명의 활성 성분 0.1 내지 약 1000mg을 포함하는 상기한 형태의 단위 투여형으로 분할한다.
- [0374] 본 발명의 정제 또는 환제는 피복되거나 그밖에 합성되어 연장된 작용 이점을 제공하는 투여형을 제공할 수 있다. 예를 들면, 정제 또는 환제는 내부 투여 및 외부 투여 성분을 포함할 수 있고, 외부 투여 성분은 내부 투여 성분을 덮는 외피 형태이다. 2개의 성분은 위에서 분해되는 것을 억제하고 내부 성분이 십이지장으로 온전한 상태로 통과되거나 방출 지연되도록 하는 장(enteric) 층으로 분리될 수 있다. 다양한 물질은 이러한 장 층 또는 피복물로 사용될 수 있고, 이러한 물질은 다수의 중합체산 및 중합체산의 혼합물을 셀락, 세틸 알콜 및 셀룰로스 아세테이트와 함께 포함한다.
- [0375] 본 발명의 화합물 및 조성물이 경구 투여 또는 주사용으로 혼입될 수 있는 액체 형태는 수용액, 적합한 향미 시럽, 수성 또는 유성 현탁제 및 향미 에멀전을 식용 오일, 예를 들면, 면실유, 참기름, 코코넛유 또는 땅콩유, 뿐만 아니라, 엘릭서제 및 유사한 약제학적 비히클을 포함한다.
- [0376] 흡입 또는 통기용 조성물은 약제학적으로 허용되는 수성 또는 유기 용매, 또는 이의 혼합물 중의 용액 및 현탁제, 및 산제를 포함한다. 액체 또는 고체 조성물은 상기한 적합한 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 조성물은 경구 또는 코 호흡 경로로 국소 또는 전신 효과를 위해 투여된다. 조성물은 불활성 기체를 사용하여 분무될 수 있다. 분무된 용액은 분무 장치로부터 직접적으로 호흡할 수 있거나, 분무 장치는 안면 마스크 텐트 또는 간헐적 양압 호흡 기계에 부착될 수 있다. 용액, 현탁제 또는 분말 조성물을 제형을 적합한 방법으로 전달하는 장치로부터 경구 또는 비강 투여할 수 있다.
- [0377] 환자에게 투여되는 화합물 또는 조성물의 양은 투여될 물질, 투여 목적, 예를 들면, 예방 또는 치료, 환자의 상태, 투여 방법 등에 따라서 가변적일 수 있다. 치료학적 적용에서, 조성물을 이미 질환을 앓고 있는 환자에게 적어도 부분적으로는 당해 질환 및 이의 합병증의 증상을 치료하거나 정지시키는데 충분한 양으로 투여할 수 있다. 유효 투여량은 요인, 예를 들면, 질환의 중증도, 환자의 연령, 체중 및 전반적 상태 등에 따라서, 치료되는 질환 상태 뿐만 아니라, 담당 주치의의 판단에 의해 좌우될 수 있다.
- [0378] 환자에게 투여되는 조성물은 상기한 약제학적 조성물의 형태일 수 있다. 이들 조성물은 통상적인 멸균 기술로 멸균될 수 있거나, 멸균 여과될 수 있다. 수용액을 사용하기 위해 패킹하거나, 동결건조시킬 수 있고, 동결건조 제형은 투여 전에 멸균 수성 담체와 배합할 수 있다. 화합물 제형의 pH는 통상적으로 3 내지 11, 보다 바람직하게는 5 내지 9, 가장 바람직하게는 7 내지 8일 수 있다. 특정한 상기한 부형제, 담체 또는 안정화제의 사

용은 약제학적 염을 형성할 수 있다는 것으로 이해된다.

[0379] 본 발명의 화합물의 치료학적 투여량은, 예를 들면, 특정 치료방법, 화합물의 투여 방법, 환자의 건강 및 상태, 및 처방하는 의사의 판단에 따라 다양할 수 있다. 약제학적 조성물 중 본 발명의 화합물의 비율 또는 농도는 투여량, 화학적 특성(예를 들면, 소수성) 및 투여 경로를 포함하는 다수의 요인에 따라서 가변적일 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 비경구 투여로 화합물 약 0.1 내지 약 10% w/v를 포함하는 생리학적인 수성 완충 용액 중에 제조될 수 있다. 몇 가지 통상적인 투여량 범위는 체중 1kg당 약 1 μ g/kg/day 내지 약 1g/kg/day이다. 일부 양태에서, 투여 범위는 체중 1kg당 약 0.01 내지 약 100mg/kg/day이다. 투여량은 질환 또는 질병의 형태 및 진행 정도, 특정 환자의 전반적 건강 상태, 선택된 화합물의 상대적 생물학적 효능, 부형제의 제형 및 이의 투여 경로와 같은 변수에 따라 좌우될 수 있다. 효과적인 투여량은 시험관내 또는 동물 모델 시험 시스템으로부터 유도된 투여-반응 곡선으로부터 외삽할 수 있다.

[0380] 본 발명의 조성물은 위에서 예시된 바와 같은 화학요법제, 소염제, 항염증 화합물 또는 면역억제제와 같은 하나 이상의 추가의 약제학적 제제를 추가로 포함할 수 있다.

[0381] 표지된 화합물 및 검정 방법

[0382] 본 발명의 또 다른 측면은, 영상화 기술에서 뿐만 아니라 시험관내 및 생체내 검정 둘 다에서, 사람을 포함하는 조직 샘플에서 JAK를 국소화 및 정량화하고, 표지된 화합물의 억제 결합에 의해 JAK 리간드를 동정하는데 유용할 수 있는, 표지된 본 발명의 화합물(방사성-표지된, 형광-표지된, 등)에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 이러한 표지된 화합물을 포함하는 JAK 검정을 포함한다.

[0383] 추가로 본 발명은 동위원소-표지된 본 발명의 화합물을 포함한다. "동위원소" 또는 "방사성-표지된" 화합물은 여기서, 하나 이상의 원자가 전형적으로 천연에서 발견되는(즉, 천연 발생적) 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체되거나 치환된 본 발명의 화합물이다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 적합한 방사선택종은 ²H(또한 중수소로 D로 기재됨), ³H(또한 삼중수소로 T로 기재됨), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³⁵S, ³⁶Cl, ⁸²Br, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I 및 ¹³¹I를 비제한적으로 포함한다. 당해 방사성-표지된 화합물내에 혼입되는 방사선택종은 이러한 방사성-표지된 화합물의 특수한 적용에 따라 좌우될 수 있다. 예를 들면, 시험관내 메탈로프로테아제(metalloprotease) 표지 및 경쟁 검정에서, ³H, ¹⁴C, ⁸²Br, ¹²⁵I, ¹³¹I 또는 ³⁵S가 혼입된 화합물이 일반적으로 가장 유용할 수 있다. 방사성-영상화 적용을 위해, ¹¹C, ¹⁸F, ¹²⁵I, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹³¹I, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br 또는 ⁷⁷Br이 일반적으로 가장 유용할 수 있다.

[0384] "방사성-표지된" 또는 "표지된 화합물"은 하나 이상의 방사선택종이 혼입된 화합물인 것으로 이해된다. 일부 양태에서, 방사선택종은 ³H, ¹⁴C, ¹²⁵I, ³⁵S 및 ⁸²Br로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0385] 본 발명은 방사성 동위원소를 본 발명의 화합물에 혼입하기 위한 합성 방법을 추가로 포함한다. 방사성 동위원소를 유기 화합물에 혼입하기 위한 합성 방법은 당해 기술분야에 널리 공지되어 있으며, 당해 기술분야의 숙련가는 본 발명의 화합물에 적용되는 방법을 용이하게 인지할 것이다.

[0386] 본 발명의 방사성-표지된 화합물은 화합물을 동정/평가하기 위한 스크리닝 검정에서 사용될 수 있다. 일반적인 측면에서, 표지되는 새로 합성되거나 동정된 화합물(즉, 시험 화합물)은, 표지를 추적함으로써, JAK와 접촉하는 경우의 당해 화합물의 농도 변화를 모니터링함으로써, JAK의 결합 능력을 평가할 수 있다. 예를 들면, (표지된) 시험 화합물은 JAK에 결합된 것으로 공지된 또 다른 화합물(즉, 표준 화합물)의 결합 감소능을 평가할 수 있다. 따라서, JAK에 결합하기 위해 시험 화합물이 표준 화합물과 경쟁하는 능력은, 결합 친화력과 직접적으로 연관된다. 반대로, 몇 가지 다른 스크리닝 검정에서, 표준 화합물이 표지되고 시험 화합물이 표지되지 않는다. 따라서, 표지된 표준 화합물의 농도를 모니터링하여 표준 화합물과 시험 화합물 사이의 경쟁을 평가하며, 이에 따라 시험 화합물의 상대적인 결합 친화력을 확인한다.

[0387] 키트

[0388] 본 발명은, 본 발명의 화합물을 치료학적 유효량으로 포함하는 약제학적 조성물을 함유하는 아하 이상의 용기를 포함하는, 압과 같은 JAK-관련된 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 유용한 약제학적 키트를 포함한다. 이리

한 키트는 추가로, 경우에 따라, 당해 기술 분야의 숙련가가 쉽게 인지할 수 있는 하나 이상의 다양한 통상적인 약제학적 키트 성분, 예를 들면, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 갖는 용기, 추가의 용기 등을 포함할 수 있다. 투여되는 성분의 양, 투여 지침, 및/또는 성분 혼합 지침을 나타내는 삽입물 또는 라벨과 같은 지침서가 키트에 포함될 수도 있다.

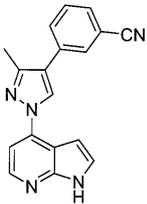
[0389] 본 발명은 구체적인 실시예에 의해 보다 상세하게 기술될 수 있다. 다음의 실시예는 예시적인 목적으로 제공되며, 어떠한 방식으로든 본 발명을 한정시키지 않는다. 당해 분야의 숙련가는 본질적으로 동일한 결과를 수득하기 위해 변경되거나 변형되는 각종 비필수적 파라미터를 용이하게 인지할 수 있다. 본원에 제공된 하나 이상의 검정에 따라, 실시예의 화합물은 JAK 억제제인 것으로 밝혀졌다.

발명의 효과

[0391] 본원 발명의 화합물은 야누스 키나아제 억제제로서 면역 관련된 질환, 피부 장애, 골수 증식성 장애, 암 및 기타 질환을 포함하는 야누스 키나아제의 활성과 관련된 질환의 치료에 유용하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0391] 실시예 1: 3-[3-메틸-1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]벤조니트릴



[0392]

단계 1. 1H-피롤로[2,3-b]피리딘 7-옥사이드

[0394] 0°C에서, 에틸 아세테이트(41ml, 0.42mol) 중의 1H-피롤로[2,3-b]피리딘(4.90g, 0.0415mol)에, 에틸 아세테이트(27ml, 0.28mol) 중의 메타-클로로퍼벤조산(MCPBA)(9.3g, 0.054mol)의 용액을 첨가하였다. MCPBA 용액(약 20ml)을 첨가할 때 반응 혼합물이 고체화되었다. 추가의 에틸 아세테이트(약 10ml)를 첨가하여 용액을 수득하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하고, 0°C에서 냉각시키고, 여과하고, 에틸 아세테이트 3회 세척하여, 습식 고형물(10.94g)을 수득하였다. 습식 고형물(8.45g)을 물(35ml)에 현탁시키고, 당해 현탁액에 포화 Na₂CO₃(13ml)를 적가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 당해 혼합물을 0°C에서 냉각시키고, 여과하고, 물(×4)로 세척하여 얻은 자주색 고형물(3.55g)을 수득하였으며, 이를 40°C에서 밤새 건조시켜, 목적하는 생성물(2.47g, 44.4% 수율)을 수득하였다.

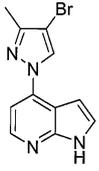
[0395] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.2(1H, d); 7.95(1H, d); 7.5(1H, d); 7.2(1H, m); 6.65(1H, d). MS (M+H)⁺: 136.

[0396] 단계 2. 4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[0397] 50°C에서, 디메틸포름아미드(DMF)(13.3ml, 0.172mol) 중의 1H-피롤로[2,3-b]피리딘 7-옥사이드(2.47g, 0.0184mol)의 분홍색 용액에 메탄설포닐 클로라이드(4.0ml, 0.052mol)를 첨가하여, 분홍색이 오렌지색으로 변화하였다. 반응 혼합물을 73°C에서 2시간 동안 가열하고, 40°C로 냉각시켰다. 물(35ml)을 첨가하고, 생성된 현탁액을 0°C에서 냉각시켰다. NaOH를 첨가하여 혼합물의 pH를 약 7로 조절하였다. 당해 혼합물을 여과하고, 물(×3)로 세척하여 오렌지색 습윤 고형물(3.8g)을 수득하고, 40°C에서 밤새 건조시켜, 생성물(2.35g, 82.2% 수율)을 수득하였다.

[0398] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 10.8(1H, br); 8.21(1H, d); 7.41(1H, d); 7.18(1H, d); 6.61(1H, d). MS (M+H)⁺: 153.

[0399] 단계 3. 4-(4-브로모-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘



[0400]

[0401] 4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.050g, 0.00033mol)과 4-브로모-3-메틸-1H-피라졸(0.10g, 0.00066mol)의 혼합물을 130℃에서 밤새 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 상에서 5% MeOH/DCM, 0.5% NH₄OH로 용리시킨다)로 정제하여 담황색 고형물(80mg)을 수득하고, 이를 MeOH(1.5ml)로 분쇄하여, 담황색 고형물로서의 생성물(44mg, 44% 수율)을 수득하였다.

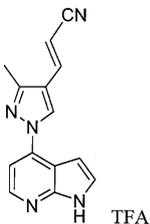
[0402] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.32(1H, s); 8.25(1H, d); 7.6(1H, s); 7.45(1H, d); 7.37(1H, d); 6.96(1H, d); 2.4(3H, s). MS (M+H)⁺: 276.

[0403] 단계 4. 3-[3-메틸-1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]벤조니트릴

[0404] 1,2-디메톡시에탄(0.3ml, 0.003mol)과 물(0.3ml, 0.02mol) 중의 4-(4-브로모-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.032g, 0.00012mol), (3-시아노페닐)붕소산(0.027g, 0.00018mol), 탄산나트륨(0.032g, 0.00030mol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(7.0mg, 0.0000060mol)의 혼합물을 130℃에서(액체가 생성되지만, 2개 층이 존재함) 4시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 물(×2)과 디메틸 에테르(DME)(×2)로 세척하여, 옅은 오렌지색 고형물로서의 생성물(15mg, 44% 수율)을 수득하였다.

[0405] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.57(1H, s); 8.31(1H, d); 7.8(2H, m); 7.75(2H, m); 7.55(1H, s); 7.45(2H, m); 7.01(1H, d); 2.6(3H, s). MS (M+H)⁺: 299.

[0406] 실시예 2: (2E)-3-[3-메틸-1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]아크릴로니트릴 트리플루오로아세트레이트 염



[0407]

[0408] 단계 1. 4-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[0409] 0℃에서, DMF(100ml, 1mol) 중의 실시예 1의 단계 1의 방법에 의해 제조된 1H-피롤로[2,3-b]피리딘 7-옥사이드(8.0g, 0.060mol)의 용액에 메탄설폰산 무수물(20.8g, 0.119mol, 4개 분획으로)을 첨가하였다. 당해 혼합물을 0℃에서 추가의 20분 동안 교반하고, 테트라메틸암모늄 브로마이드(23.0g, 0.149mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 교반하였다. 물(0.1L)을 첨가하고, 약간의 발열이 관찰되었다. 물(12.5M, 12ml) 중의 수산화나트륨 용액을 첨가하여 혼합물의 pH를 약 8로 조절하고, 물(약 0.25L)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 추가의 2시간 동안 교반하고 여과하였다. 수득된 고형물을 물(×3)로 세척하여 적색 고형물(6.72g)을 수득하였으며, 이를 50℃에서 1주일에 걸쳐 건조시켜, 생성물(5.75g, 49% 수율)을 수득하였다.

[0410] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 10.8(1H, br); 8.2(1H, d); 7.41(1H, d); 7.19(1H, d); 6.61(1H, d). MS (M+H)⁺:

196.

[0411] 단계 2. 4-브로모-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[0412] 0℃에서 DMF(62ml, 0.80mol) 중의 4-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(6.2g, 0.031mol) 및 [β -(트리메틸실릴)에톡시]메틸 클로라이드(6.7ml, 0.038mol)의 용액에 수소화나트륨(1.5g, 0.038mol)을 첨가하여, 생성된 용액이 불투명해졌다. 당해 혼합물을 추가의 4시간 동안 교반하고, 메틸 3급-부틸 에테르(MTBE)로 희석시켰다. 유기층을 분리시키고, 물($\times 2$)과 염수 수용액으로 순서대로 세척하였다. 유기상을 건조시키고, 진공하에 농축시켜, 옅은 오렌지색 오일로서의 생성물(14.1g)을 수득하였다. 당해 오일을 5 내지 20% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시키는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일로서의 정제된 생성물(9.66g, 94% 수율)을 수득하였다.

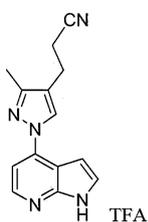
[0413] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.2(1H, d); 7.49(1H, d); 7.19(1H, d); 6.62(1H, d); 5.78(2H, s); 3.6(2H, t); 0.98(2H, t); 0.0(9H, s). MS (M+H) $^+$: 326.

[0414] 단계 3. (2E)-3-[3-메틸-1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]아크릴로니트릴

[0415] DMF(0.15ml, 0.0019mol) 중의 2-프로판니트릴(0.043ml, 0.00065mol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(0.0091g, 0.00013mol), 4-(4-브로모-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.036g, 0.00013mol) 및 테트라에틸아민(TEA)(0.15ml, 0.0011mol)의 용액을 120℃에서 2시간 동안 마이크로웨이브 조사하였다. 이어서, 당해 용액을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물($\times 2$)과 염수로 순서대로 세척하였다. 유기상을 건조시키고, 진공하에 농축시켜 오렌지색 고형물로서의 생성물(62mg)을 수득하였다. 당해 오렌지색 고형물을 제조용-LCMS로 정제하여 트리플루오로아세트산(TFA) 염으로서의 오프 화이트색 고형물(12mg)을 수득하고, 이를 MTBE(1ml)로 처리하여, 옅은 녹색 고형물로서의 정제된 생성물(60℃에서 4시간 동안 건조시킴, 9mg, 28% 수율)을 수득하였다.

[0416] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): 트랜스:시스 이성체(2:1)에 대한 것임. 트랜스에 대해: δ 8.95 (NH, 1H, s); 7.75 (올레핀, 1H, d); 6.1 (올레핀, 1H, d); 2.45 (Me, 3H, s). MS (M+H) $^+$: 249.

[0417] 실시예 3: 3-[3-메틸-1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]프로판니트릴, 트리플루오로-아세테이트 염

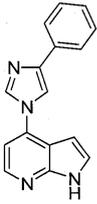


[0418]

[0419] 메탄올(1ml, 0.02mol)과 1,2-디클로로에탄(1ml, 0.01mol) 중의 (2E)-3-[3-메틸-1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]아크릴로-니트릴, TFA 염(0.0050g, 0.000020mol)(실시예 2에 따라 제조됨) 및 팔라듐(5.8mg, 0.0000054mol)의 혼합물을 탈기시키고, 수소 분위기하에 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공하에 농축시켜 오프화이트색 고형물로서의 생성물(8mg)을 수득하였다. 당해 조약한 물질을 제조용-LCMS로 정제하여 TFA 염으로서의 백색 고형물(5.1mg)을 수득하고, 이를 MTBE(1ml)로 분쇄하여, 백색 고형물로서의 생성물(1.7mg, 34% 수율)을 수득하였다.

[0420] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.52(1H, s); 8.35(1H, d); 7.72(1H, d); 7.6(1H, s); 7.38(1H, d); 6.96(1H, d); 2.7-2.9 (4H, m); 2.4(3H, s). MS (M+H) $^+$: 251.

[0421] 실시예 13: 4-(4-페닐-1H-이미다졸-1-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

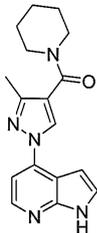


[0422]

[0423] 4-페닐-1H-이미다졸(0.24g, 0.0016mol) 중의 4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.050g, 0.00033mol)의 용융물을 200°C에서 밤새 가열하였다. 반응물을 에틸 아세테이트와 포화 NaHCO₃ 사이에 분배시키고, 분리시키고, 유기상을 염수로 세척하였다. 이어서, 유기층을 건조시키고, 증발시켜, 오렌지색 오일(250mg)을 수득하였다. 당해 오일을 7% MeOH/DCM, 0.7% NH₄OH로, 용매 시스템 중의 샘플로서 크로마투그래피하였다. 생성물(74mg)을 오렌지색 유리로서 수집하였다. 당해 유리를 뜨거운 DCE(1.5ml)로 분쇄하여 갈색 고형물(51mg)을 수득하였으며, 이를 60°C에서 4시간 동안 건조시켜, 목적하는 생성물(50mg, 59% 수율)을 수득하였다.

[0424] ¹H NMR (400MHz, 디메틸설폭사이드(DMSO)): δ 12.5 (1H, s); 8.5(1H, s); 8.4(1H, s); 8.38(1H, d); 7.8(2H, m); 7.62(1H, d); 7.4(3H, m); 7.3(1H, m); 6.81(1H, d). MS (M+H)⁺: 260

[0425] 실시예 14: [3-메틸-1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-피페리딘-1-일-메탄온



[0426]

[0427] 단계 1. 3-메틸-1-(1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-카복실산

[0428] -70°C에서 THF(1ml, 0.01mol) 중의 4-(4-브로모-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.107g, 0.000263mol) 및 헥산 중의 n-부틸리튬 (0.23ml, 1.6M)의 용액에, CO₂ 고형물 (0.5g)을 첨가하였다. 15분 후에, NH₄Cl로 반응을 정지시켰다. 에틸 아세테이트와 물을 첨가하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 이를 증발시켜, 오프화이트 유리/고형물(84mg)을 수득하였다. 당해 고형물을 50% 에틸 아세테이트/헥산, 0.5% AcOH으로, 실리카 겔 상의 샘플로서 크로마투그래피하여, 백색 고형물로서의 정제된 생성물 (40mg)(37% 수율)을 수득하였다.

[0429] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.5(1H, d); 7.45(1H, d); 7.25(1H, d); 7.02(1H, s); 6.6(1H, d); 5.75(2H, s); 3.6(2H, t); 2.48(3H, s); 0.98(3H, t); 0.0(9H, s). MS (M+H)⁺: 372.

[0430] 단계 2. 4-[3-메틸-4-(피페리딘-1-일카보닐)-1H-피라졸-1-일]-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[0431] THF(1ml, 0.01mol) 중의 3-메틸-1-(1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-카복실산(0.040g, 0.00011mol)(1:1 of AcOH) 및 N,N-카보닐디이미다졸(0.035g, 0.00021mol)의 용액을 1.2시간 동안 교반하고, 이어서 피페리딘(32μl, 0.00032mol)를 첨가하였다. 또 다른 2시간 후에, 피페리딘(15μl)의 또 다른 분획을 첨가하고, 생성된 혼합물을 밤새 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시키고, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 순서대로 세척하였다. 유기상을 건조시키고, 증발시켜, 오렌지색 오일/유리로서의 조 생성물(49mg)을 수득하였다. 당해 조 생성물을 75 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산으로, DCM

중의 샘플로서 크로마토그래피하였다. 무색 유리/오일로서의 정제된 생성물(25mg)(50% 수율)을 수집하였다.

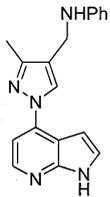
[0432] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.45(1H, d); 8.23(1H, s); 7.5(1H, d); 7.4(1H, d); 7.05(1H, d); 5.8(2H, s); 3.7 (4H, br); 3.6(2H, t); 2.55(3H, s); 1.7(6H, br); 1.0(3H, t); 0.0(9H, s). MS (M+H) $^+$: 439.

[0433] 단계 3. 3-메틸-1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-피페리딘-1-일-메탄올

[0434] TFA(1ml, 0.01mol) 중의 4-[3-메틸-4-(피페리딘-1-일카보닐)-1H-피라졸-1-일]-1-[2-(트리메틸실릴)-에톡시]-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.025g, 0.000057mol)의 용액을 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축시키고, DCM 및 포화 $\text{NaHCO}_3(\times 2)$ 및 염수 사이에 분배시켰다. 이어서, 유기층을 건조시키고, 농축시켜, 백색 발포체로서의 생성물(28mg)을 수득하였다. 당해 발포체를 메탄올(1ml, 0.02mol)에 용해시키고, 물(8.0M, 1ml) 중의 수산화암모늄으로 1.5시간 동안 처리하였다. 회전 증발기를 사용하여 당해 반응물을 농축시켜 담황색 유리(24mg)를 수득하였다. 당해 유리를 메틸 t-부틸 에테르(MTBE)로 분쇄시켜 백색 고형물(13mg)을 수득하였으며, 이를 실온에서 1주일에 걸쳐 건조시켰다. 건조시킨 후에 생성물(45% 수율)을 총 8mg 수득하였다.

[0435] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 9.7(1H, s); 8.4(1H, d); 8.2(1H, s); 7.42(1H, d); 7.4(1H, d); 6.99(1H, d); 3.4-3.8 (4H, br); 2.47(3H, s); 1.5-1.8(6H, br). MS (M+H) $^+$: 309.

[0436] 실시예 15: [3-메틸-1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일메틸]-페닐-아민



[0437]

[0438] 단계 1. 3-메틸-1-(1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-카브알데히드

[0439] THF(2ml, 0.03mol) 중의 4-(4-브로모-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-1-[2-(트리메틸실릴)-에톡시]-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.25g, 0.00061mol)의 -70°C 용액에, 헥산(0.54ml) 중의 1.6M n-부틸리튬을 첨가하였다. 10분 후에, DMF(120 μl , 0.0015mol)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 이어서, NH_4Cl 로 반응을 정지시켰다. 에틸 아세테이트/물을 첨가하였다. 유기상을 분리시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켜, 오렌지색 오일(180mg)을 수득하였다. 당해 조 생성물을 25% 에틸 아세테이트/헥산으로, DCM에서 샘플로서 크로마토그래피하였다. 담황색 오일(40mg)(18% 수율)을 수집하였다.

[0440] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 10.15(1H, s); 8.7(1H, s); 8.47(1H, d); 7.58(1H, d); 7.5(1H, d); 7.05(1H, d); 5.8(2H, s); 3.63(2H, t); 2.7(3H, s); 0.98(3H, t); 0.0(9H, s). MS (M+H) $^+$: 356.

[0441] 단계 2. N-[3-메틸-1-(1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]메틸아닐린

[0442] DCM(1ml, 0.02mol) 중의 3-메틸-1-(1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-카브알데히드(0.025g, 0.000070mol) 및 아닐린(DCM 중의 1M 용액 0.070ml)의 용액을 1분 동안 교반하였다. 아세트산(20 μl , 0.0004mol), 아닐린(DCM 중의 1M 용액 140 μl) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(0.022g, 0.00010mol)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하고, DCM 및 포화 NaHCO_3 사이에 분배시키고, 염수로 세척하였다. 유기상을 건조시키고, 증발시켜, 옅은 오렌지색 유리로서의 생성물(21mg)(70% 수율)을 수득하였다.

[0443] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.4(1H, d); 8.15(1H, s); 7.65(1H, d); 7.35(3H, m); 7.09(1H, d); 6.82(1H,

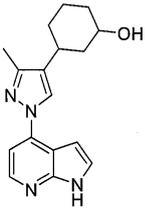
m); 6.89(2H, m); 5.8(2H, s); 4.35(2H, s); 3.6(2H, t); 2.5(3H, s); 0.99(3H, t); 0.0(9H, s). MS (M+H)⁺: 433.

[0444] 단계 3. 3-[3-메틸-1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일메틸]-페닐-아민

[0445] N-[3-메틸-1-(1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]메틸아닐린의 탈 보호를 실시예 14의 단계 3의 방법에 따라 수행하여, 목적하는 생성물(58% 수율)을 수득하였다.

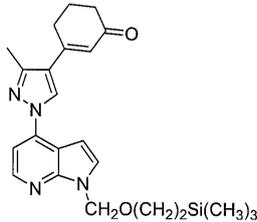
[0446] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 9.9(1H, s); 8.38(1H, d); 8.1(1H, s); 7.4(1H, d); 7.35(1H, d); 7.3(2H, m); 7.0(1H, d); 6.79(1H, m); 6.77(2H, m); 4.25(2H, s); 3.81(1H, s); 2.41(3H, s). MS (M+H)⁺: 303.

[0447] 실시예 25: 3-[3-메틸-1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-사이클로헥산올



[0448]

[0449] 단계 1. 3-에톡시-1-[3-메틸-1-(1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]사이클로헥스-2-엔-1-올



[0450]

[0451] THF(1.5ml, 0.018mol) 중의 4-(4-브로모-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-1-[2-(트리메틸실릴)-에톡시]-메틸-1H-피롤로 [2,3-b]피리딘(0.11g, 0.00027mol)의 -75℃ 용액에 hexan(0.22ml) 중의 1.6M n-부틸리튬을 첨가하였다. 반응 혼합물이 짙은 오렌지색이 되었다. 약 10분 후에, 에테르(0.35ml) 중의 1.0M 마그네슘 디브로마이드를 첨가하였다. 또 다른 50분 후에, THF(약 0.3ml) 중의 3-에톡시-2-사이클로헥센-1-온(41.5μl, 0.000308mol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 약 1시간에 걸쳐 -40℃로 가온하고, NH₄Cl로 정지시켰다. 이어서, 에틸 아세테이트/물을 첨가하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 농축시켜, 오렌지색 오일(145mg)을 수득하였다. 당해 조 생성물을 0 내지 50% 에틸 아세테이트/hexan 구배로, DCM 중에서 샘플로서 크로마토그래피하였다. 오일로서의 생성물(35mg)(30% 수율)을 수집하였다.

[0452] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.49(1H, d); 8.38(1H, s); 7.55(1H, d); 7.4(1H, d); 7.1(1H, d); 6.0(2H, s); 3.6(2H, t); 2.81(2H, m); 2.62(3H, s); 2.58(2H, m); 2.27(2H, m); 1.0(3H, t); 0.0(9H, s). MS (M+H)⁺: 422.

[0453] 단계 2. 3-[3-메틸-1-(1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]사이클로 헥산올

[0454] 메탄올(2ml, 0.05mol) 중의 3-[3-메틸-1-(1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]사이클로헥스-2-엔-1-온(0.019g, 0.000045mol) 및 탄소상의 팔라듐(Pd/C)(0.018g, 0.000017mol)의 혼합물을 탈기시키고, 수소 분위기하에 밤새 교반하였다. 추가의 10% Pd/C(48mg)를 첨가하고, 수소 분위기하에 8시간 동안 교반하였다. 팔라듐을 여과하고, 여액을 나트륨 테트라하이드로보레이트(0.032g,

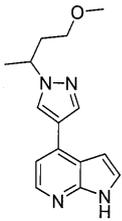
0.00084mol)에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 제조용-HPLC로 정제하여 목적하는 생성물(5mg)을 수득하였다. MS (M+H)⁺: 426.

[0455] 단계 3. 3-[3-메틸-1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-사이클로헥산올

[0456] 3-[3-메틸-1-(1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]사이클로헥산올의 탈보호를 실시예 14의 단계 3의 방법에 따라 수행하여, 목적하는 생성물(40% 수율)을 수득하였다.

[0457] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 9.72(1H, s); 8.35(1H, d); 7.95(1H, s); 7.41(1H, d); 7.35(1H, d); 7.02(1H, d); 3.78(1H, m); 2.6(1H, m); 2.4(3H, s); 1.2-2.4(8H, m). MS (M+H)⁺: 296.

[0458] 실시예 40: 4-[1-(3-메톡시-1-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘



[0459]

[0460] 단계 1. 4-[1-(3-메톡시-1-메틸프로필)-1H-피라졸-4-일]-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[0461] DMF(1ml, 0.01mol) 중의 3-[4-(1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부탄-1-올(알코올은 실시예 58에서의 에스테르의 DIBAL 환원에 의해 제조하였다)(0.056g, 0.00014mol)의 0℃ 용액에 수소화나트륨(0.0107g, 0.000268mol). 5분 후에, 메틸 요오다이드(18μl, 0.00029mol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 1주일에 걸쳐 교반하였다. 이어서, 당해 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시키고, 분리시키고, 유기상을 염수로 세척하였다. 유기상을 농축시켜 엷은 오렌지색 오일을 수득하였다.

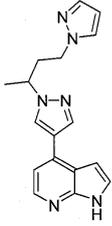
[0462] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.4(1H, d); 8.3(1H, s); 8.0(1H, s); 7.65(1H, d); 7.27(1H, d); 6.8(1H, d); 5.8(2H, s); 4.7(1H, m); 3.63(2H, t); 3.2-3.4(2H, m); 3.38(3H, s); 2.1-2.3(2H, m); 1.7(3H, d); 1.0(2H, t); 0.0(9H, s). MS (M+H)⁺: 400.

[0463] 단계 2. 4-[1-(3-메톡시-1-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[0464] 4-[1-(3-메톡시-1-메틸프로필)-1H-피라졸-4-일]-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 탈보호를 실시예 14의 단계 3의 방법에 따라 수행하여 목적하는 생성물(25% 수율)을 수득하였다.

[0465] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 10.0(1H, s); 8.35(1H, d); 8.18(1H, s); 7.95(1H, s); 7.41(1H, d); 7.21(1H, d); 6.75(1H, d); 4.63(1H, m); 3.15-3.4(2H, m); 3.35(3H, s); 2.21-2.05(2H, m); 1.6(3H, d). MS (M+H)⁺: 270.

[0466] 실시예 42: 4-[1-(1-메틸-3-피라졸-1-일-프로필)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘



[0467]

[0468] 단계 1. 4-1-[1-메틸-3-(1H-피라졸-1-일)프로필]-1H-피라졸-4-일-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[0469] DMF(1ml, 0.01mol) 중의 3-[4-(1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부틸 메탄설포네이트(실시예 59, 단계 1에 기재된 바와 같은 알코올의 메실화에 의해 제조됨)(0.055g, 0.00012mol) 및 1H-피라졸(0.025g, 0.00036mol)의 0°C 용액에 수소화나트륨(0.014g, 0.00036mol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 밤새 교반하고, 에틸 아세테이트 및 0.1N HCl, 물 사이에 분배하였다. 유기상을 분리시키고, 염수로 세척하였다. 이어서, 유기층을 농축시켜 얻은 오렌지색 유리(49mg)(87% 수율)를 수득하였다.

[0470] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.4(1H, d); 8.18(1H, s); 7.99(1H, s); 7.6(1H, t); 7.5(1H, d); 7.4(1H, t); 7.27(1H, d); 6.8(1H, d); 6.3(1H, m); 5.8(2H, s); 4.2(1H, m); 4.0-4.2(2H, m); 3.61(2H, t); 2.58(2H, m); 1.65(3H, d); 1.0(2H, t); 0.0(9H, s). MS (M+H)⁺: 436.

[0471] 단계 2. 4-[1-(1-메틸-3-피라졸-1-일-프로필)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[0472] 4-1-[1-메틸-3-(1H-피라졸-1-일)프로필]-1H-피라졸-4-일-1-[2-(트리메틸-실릴)-에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 탈보호를 실시예 14의 단계 3의 방법에 따라 수행하여 목적하는 생성물(38% 수율)을 수득하였다.

[0473] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 9.7(1H, s); 8.38(1H, d); 8.1(1H, s); 7.7(1H, s); 7.59(1H, t); 7.4(1H, d); 7.35(1H, t); 7.21(1H, d); 6.75(1H, d); 6.25(1H, m); 4.4(1H, m); 3.9-4.15(2H, m); 2.55(2H, m); 1.63(3H, d). MS (M+H)⁺: 306.

[0474] 표 1의 화합물 위에 기재된 방법과 유사한 방법으로 제조하였다. "정제 A"는, 탈보호 이후의 생성물이 다음과 같은 조건하에 제조용 HPLC에 의해 정제되었음을 의미한다.

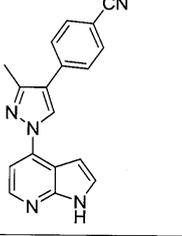
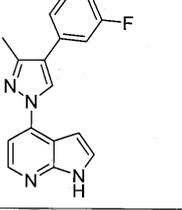
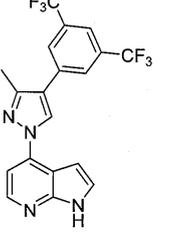
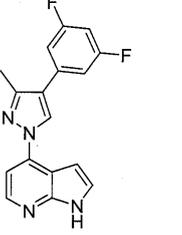
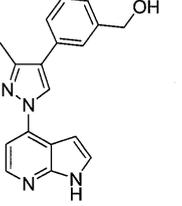
[0475] 0.15% NH₄OH를 함유하는 MeCN/H₂O의 구배로 C18 용리함.

[0476]

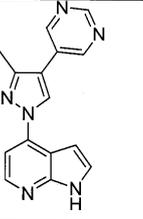
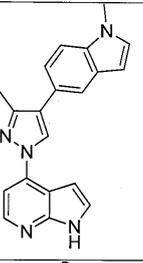
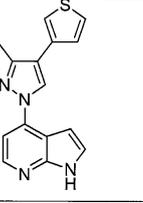
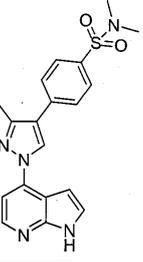
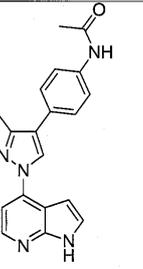
[표 1]

실시에 번호	구조	화합물명	MS (M+H)	제조용 실시에 번호
4		1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-카복실산 에틸 에스테르	256	1
5		4-(3-메틸-4-페닐-피라졸-1-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	274	1
6		4-(3-페닐-피라졸-1-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	260	1
7		4-(4-브로모-이미다졸-1-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	262	13
8		4-(4-브로모-3-메틸-피라졸-1-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	262	1
9		3-[3-메틸-1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-벤조니트릴	299	1

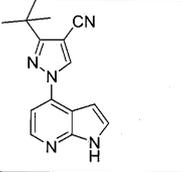
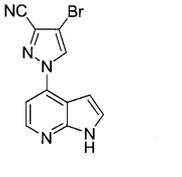
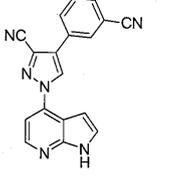
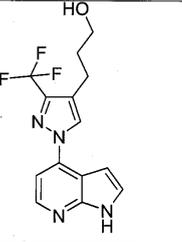
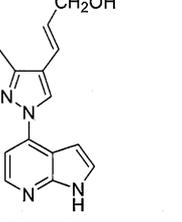
[0477]

<p>10</p>		<p>4-[3-메틸-1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-벤조니트릴</p>	<p>299</p>	<p>1</p>
<p>16</p>		<p>4-[4-(3-플루오로-페닐)-3-메틸-피라졸-1-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘</p>	<p>292</p>	<p>1</p>
<p>17</p>		<p>4-[4-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-3-메틸-피라졸-1-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘</p>	<p>410</p>	<p>1</p>
<p>18</p>		<p>4-[4-(3,5-디플루오로-페닐)-3-메틸-피라졸-1-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘</p>	<p>310</p>	<p>1</p>
<p>19</p>		<p>{3-[3-메틸-1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-페닐}-메탄올</p>	<p>304</p>	<p>1</p>

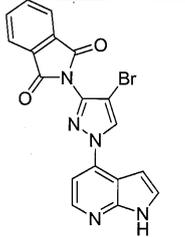
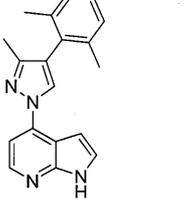
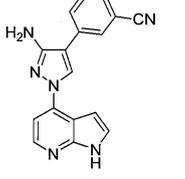
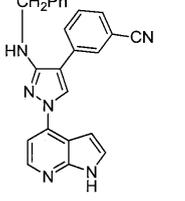
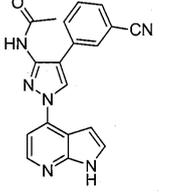
[0478]

20		4-(3-메틸-4-피리미딘-5-일-피라졸-1-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	276	1
21		4-[3-메틸-4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-피라졸-1-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	327	1
22		4-(3-메틸-4-티오펜-3-일-피라졸-1-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	280	1
23		N,N-디메틸-4-[3-메틸-1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-벤젠설포나미드	381	1
24		N-(4-[3-메틸-1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-페닐)-아세트아미드	331	1

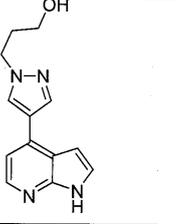
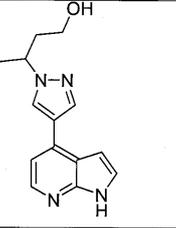
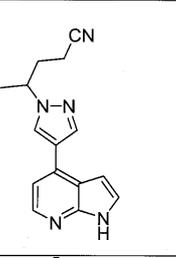
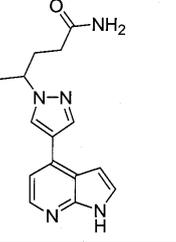
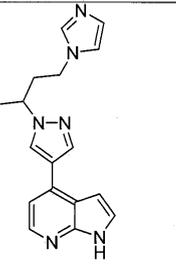
[0479]

26		3-3급-부틸-1-(1H-피롤로[2,3-b]- 피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-카보니트릴	265	1
27		4-브로모-1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4- 일)-1H-피라졸-3-카보니트릴	287	1
28		4-(3-시아노-페닐)-1-(1H-피롤로[2,3- b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-3- 카보니트릴	310	1
29		3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-3- 트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-일]- 프로판-1-올	254	1
30		3-[3-메틸-1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘- 4-일)-1H-피라졸-4-일]-프로프-2-엔-1- 올	310	1

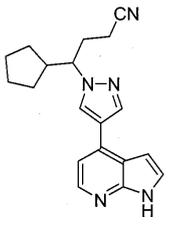
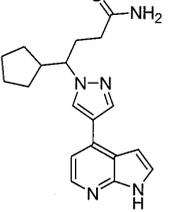
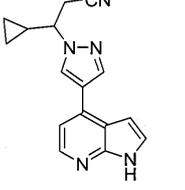
[0480]

31		2-[4-브로모-1-(1H-피롤로[2,3-b]- 피리딘-4-일)-1H-피라졸-3-일]- 이소인돌-1,3-디온	408	1
32		4-[4-(2,6-디메틸-페닐)-3-메틸-피라졸- 1-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	302	1
33		3-[3-아미노-1-(1H-피롤로[2,3- b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]- 벤조트리azol	300	1
34		3-[3-벤질아미노-1-(1H-피롤로[2,3- b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]- 벤조트리azol	390	1, 15
35		N-[4-(3-시아노-페닐)-1-(1H- 피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸- 3-일]-아세트아미드	342	1, 14

[0481]

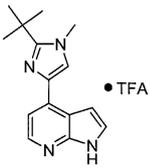
36		3-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-피라졸-1-일]-프로판-1-올	242	58 정제 A
37		3-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-피라졸-1-일]-부탄-1-올	256	58 정제 A
38		4-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-피라졸-1-일]-펜탄니트릴	265	59 정제 A
39		4-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-피라졸-1-일]-펜탄산아미드	283	60 정제 A
41		4-[1-(3-이미다졸-1-일-1-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	306	42

[0482]

43		4-사이클로펜틸-4-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-피라졸-1-일]-부티로니트릴	319	59 정제 A
44		4-사이클로펜틸-4-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-피라졸-1-일]-부티르아미드	337	60 정제 A
45		3-사이클로프로필-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피라졸-1-일]-프로피오니트릴	278	61 정제 A

[0483]

[0484] 실시예 46: 4-(2-3급-부틸-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 트리플루오로-아세테이트 염



[0485]

[0486] 단계 1. 4-(2-3급-부틸-1H-이미다졸-5-일)-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[0487] 에탄올(6ml, 0.1mol) 중의 트리메틸아세트산(0.169ml, 0.00147mol) 용액에 탄산세슘(0.24g, 0.00073mol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하여 피발산세슘을 수득하였다.

[0488] DMF(1.8ml, 0.023mol) 중의 2-클로로-1-(1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-에탄올(예를 들면, 실시예 50, 단계 1에 기재된 바와 같이 제조됨)(0.054g, 0.00017mol) 용액에 피발산세슘(0.0389g, 0.000166mol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 아세트산암모늄(0.45g, 0.0058mol)을 첨가하고, 반응물을 마이크로파에서 170℃로 5분 동안 가열하였다. 물을 첨가하고, 당해 생성물을 MTBE로 추출하였다. 배합한 유기 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조약한 잔류물을 섬광 컬럼 크로마토그래피(2.5% MeOH/DCM)로 정제하여 4-(2-3급-부틸-1H-이미다졸-5-일)-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(32mg, 52%)을 수득하였다.

[0489] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.31 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.52 (dd, 2H), 1.46 (s, 9H), 0.90 (dd, 2H), -0.08 (s, 9H); MS (ES): 371(M+1).

[0490] 단계 2. 4-(2-3급-부틸-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로-[2,3-b]-피리딘

[0491] DMF(3ml, 0.04mol) 중의 4-(2-3급-부틸-1H-이미다졸-5-일)-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.019g, 0.000051mol) 및 탄산칼륨(0.15g, 0.0011mol)의 혼합물에 2 분획으로 메틸 요오다이드(0.01ml, 0.00015mol)를 48시간에 걸쳐 첨가하였다. 물을 첨가하고, 생성물을 MTBE로 추출하였다. 배합한 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(20% 에틸 아세테이트/

헥산)로 정제하여 4-(2-3급-부틸-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1-[2-(트리메틸-실릴)-에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(10mg, 51%)을 수득하였다.

[0492] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.37 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.44-7.22 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 5.78 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.60 (dd, 2H), 1.61 (s, 9H), 0.98 (dd, 2H), 0.00 (s, 9H); MS (ES): 385(M+1).

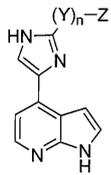
[0493] 단계 3.

[0494] TFA(3ml, 0.04mol) 중의 4-(2-3급-부틸-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1-[2-(트리메틸실릴)-에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.010g, 0.000026mol)의 용액을 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 과량의 TFA을 증발시키고, 잔류물을 메탄올(3ml, 0.07mol) 및 NH₄OH(1ml) 중에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 당해 생성물을 제조용 HPLC(0.1% TFA를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 C18 용리함)로 정제하여, 4-(2-3급-부틸-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘, 트리플루오로아세트레이트 염(9mg, 90%)을 수득하였다.

[0495] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): δ 12.24 (s, 1H), 8.38 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.08 (br s, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.51 (s, 9H); MS (ES): 255(M+1).

[0496] 단계 1에서 또 다른 카복실산과 같은, 상이한 출발 물질을 사용하여, 실시예 46에 기재된 바와 유사한 방법을 사용하여, 표 2에 나타난 바와 같은 추가의 유사체들을 제조하였다. 유사체들을 자유 염기로서 수득하는 경우, 당해 생성물은 제조용 HPLC(0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 C18 용리함)에 의해 수득한다. 결과는 표 2에 정리되어 있다.

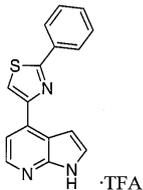
[0497] [표 2]



실시예 번호	화합물명	-(Y) _n -Z	MS(ES)(M+1)
47	4-(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘		261
48	4-(2-벤질-1H-이미다졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 트리플루오로아세트레이트 염		275
49	4-[2-(1-페닐에틸)-1H-이미다졸-5-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 트리플루오로아세트레이트 염		289

[0498]

[0499] 실시예 50: 4-(2-페닐-1,3-티아졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 트리플루오로아세트레이트 염



[0500]

[0501] 단계 1. 2-클로로-1-(1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)에탄온

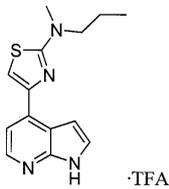
[0502] THF(10ml, 0.123mol) 중의 4-브로모-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(2.05g, 0.00626mol)의 용액에, 에탄올(2.0M, 9.4ml) 중의 이소프로필마그네슘 클로라이드의 용액을 0℃에서 적가하였다. 당해 혼합물을 실온으로 가온하고, 4시간 동안 교반하였다. 당해 혼합물을 캐놀러 THF(10ml) 중의 2-클로로-N-메톡시-N-메틸아세트아미드(2.84g, 0.0207mol)의 용액에 옮겨담았다. 30분의 반응 시간 후에, 당해 용액을, 염화암모늄 포화 수용액을 첨가하여 정지시켰다. 당해 생성물을 에틸 아세트이트로 추출하고, 배

합된 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조약한 잔류물을 섬광 컬럼 크로마토그래피(0 내지 20% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 2-클로로-1-(1-[2-(트리메틸실릴)-에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)에탄온(711mg, 35%)을 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.56 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.60 (dd, 2H), 0.98 (dd, 2H), 0.01 (s, 9H); MS (ES): 325(M+1).

[0503] 단계 2. 4-(2-페닐-1,3-티아졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 트리플루오로아세테이트 염

[0504] 에탄올(2ml, 0.03mol) 중의 2-클로로-1-(1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-에탄온 (0.050g, 0.00015mol) 및 벤젠카보티오아미드(0.031g, 0.00022mol)의 용액을 1시간 동안 환류 가열하였다. 용매를 진공하에 제거하였다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 생성된 고형물을 여과하여 분리하였다. 조약한 고형물을 TFA와 1시간 동안 교반하고, 이어서, 과량의 TFA를 진공하에 제거하였다. 조약한 잔류물을 수성 NH₄OH 및 MeOH와 16시간 동안 교반하였다. 용액을 제거하고, 당해 생성물을 제조용 HPLC(0.1% TFA를 함유하는 ACN/H₂O의 구배를 사용한 C18 용리)로 정제하여 4-(2-페닐-1,3-티아졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 트리플루오로아세테이트 염(11mg, 18%)으로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): δ 12.01 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.39 (br s, 1H), 8.13-8.07 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.62-7.52 (m, 3H), 7.22 (d, 1H); MS (ES): 278(M+1).

[0505] 실시예 51: N-메틸-N-프로필-4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1,3-티아졸-2-아민, 트리플루오로-아세테이트 염



[0506]

[0507] 단계 1. N-메틸-N-프로필티오우레아

[0508] N-메틸-N-프로필아민(0.501ml, 0.00488mol)을 THF(9ml, 0.1mol) 중의 1,1'-티오카보닐-디이미다졸(0.957g, 0.00537mol)의 용액에 첨가하고, 생성된 용액을 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물로부터 중간체를 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중의 5% MeOH)에 의해 분리시키고, 당해 중간체를 암모니아(MeOH 중의 7M 용액)(6ml)와 48시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하였다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(DCM 중의 4% MeOH)에 의해 N-메틸-N-프로필티오우레아를 수득하였다.

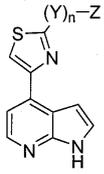
[0509] 단계 2.

[0510] 에탄올(2ml, 0.03mol) 중의 2-클로로-1-(1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-에탄온 (0.050g, 0.00015mol) 및 N-메틸-N-프로필티오우레아(0.030g, 0.00022mol)의 용액을 2시간 동안 환류 가열하였다. 이어서, 에탄올을 진공하에 제거하고, 잔류물을 TFA(2ml)에 용해시키고, 40분 동안 교반하였다. 과량의 TFA를 진공하에 제거하고, 잔류물을 MeOH(3ml)에 용해시켰다. 여기에 NH₄OH(0.5ml) 및 에틸렌디아민(100μl)을 첨가하고, 생성된 용액을 16시간 동안 교반하였다. 용액을 제거하고, 물을 첨가하여 백색 침전을 수득하고, 이를 제조용 HPLC(0.1% TFA를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 C18 용리함)로 정제하여 N-메틸-N-프로필-4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1,3-티아졸-2-아민을 트리플루오로아세테이트 염(39mg, 67%)으로서 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, CD₃OD): δ 8.46-8.12 (br s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.45 (br s, 1H), 3.56 (t, 2H), 3.20 (s, 3H), 1.78 (dq, 2H), 1.00 (t, 3H); MS (ES): 273(M+1).

[0511] 단계 2의 또 다른 티오우레아와 같은 상이한 출발 물질을 사용하여, 추가의 아미노티아졸 유사체를 실시예 51에 기재된 바와 유사한 방법으로 제조하였다. 실시예 52 및 53에서, 실시예 51에서 수득한 백색 침전을 여과하여

분리하고, 물로 세척하고, 고진공하에 건조시켜, 자유 아민으로서의 유사체를 수득하였다. 결과는 표 3에 정리되어 있다.

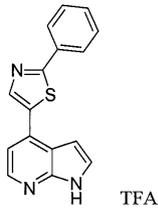
[0512] [표 3]



실시에 번호	화합물명	R	MS(ES)(M+1)
52	N-페닐-4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1,3-티아졸-2-아민		293
53	N-메틸-N-페닐-4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1,3-티아졸-2-아민		307

[0513]

[0514] 실시예 54: 4-(2-페닐-1,3-티아졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 트리플루오로아세테이트 염



[0515]

[0516] 단계 1. (2-페닐-1,3-티아졸-5-일)붕소산

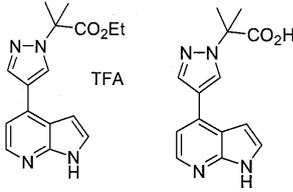
[0517] -78℃에서, 에테르(20ml) 및 헥산(1.6M, 2.1ml) 중의 n-부틸리튬에, 에테르(5ml) 중의 2-페닐-1,3-티아졸(449mg, 0.00278mol)의 용액을 적가하였다. 당해 혼합물을 1시간 동안 -78℃에서 교반하고, 붕산 트리메틸 에스테르(0.949ml, 0.00835mol)를 첨가하였다. 당해 혼합물을 -78℃에서 15분 동안 교반하고, 실온으로 가온하고, 추가의 40분 동안 교반하였다. 포화 NH₄Cl 수용액을 첨가하고, 1.0N 수성 HCl을 첨가하였다. 산성화된 혼합물을 15분 동안 교반하고, 목적하는 생성물을 15% 이소프로판올 함유 DCM의 4분획으로 추출하였다. 배합한 유기 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜, 목적하는 (2-페닐-1,3-티아졸-5-일)붕소산을 2-페닐-1,3-티아졸과의 혼합물로서 함유하는 백색 고형물(566mg)을 수득하였다. 당해 혼합물을 추가의 정제없이 단계 2에서 사용하였다. MS (ES): 206(M+1).

[0518] 단계 2.

[0519] DMF(4ml, 0.0516mol) 중의 (2-페닐-1,3-티아졸-5-일)붕소산(75.0mg, 0.000366mol) 및 4-브로모-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(80mg, 0.000244mol)의 혼합물에, 물(1ml, 0.0555mol) 중의 탄산칼륨(101mg, 0.000732mol)의 용액을 첨가하였다. 당해 혼합물을 일정한 질소 스트림으로 15분 동안 퍼징시켰다.

[0520] 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(20mg, 0.000018mol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 125℃로 30분 동안 가열하였다. 당해 생성물을 제조용 HPLC(0.1% TFA를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 C18 용리함)로 정제하여, 목적하는 생성물을 주요 성분으로서 함유하는 황색 고형물(12mg)을 수득하였다. 당해 혼합물을 TFA(1ml) 중에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 과량의 TFA를 진공하에 제거하고, 생성된 잔류물을 MeOH(2ml), NH₄OH(0.5ml) 및 에틸렌디아민(100μl)과 16시간 동안 교반하였다. 당해 생성물을 제조용 HPLC(0.1% TFA를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 C18 용리함)로 분리하여 4-(2-페닐-1,3-티아졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 트리플루오로아세테이트 염(5mg, 5%)을 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.64 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.10-8.04 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.56-7.51 (m, 3H), 7.14 (d, 1H); MS (ES): 278(M+1).

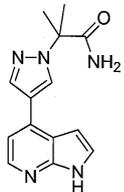
[0521] 실시예 55: 에틸 2-메틸-2-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로파노에이트 트리플루오로아세테이트 염(55a) 및 2-메틸-2-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판산 (55b)



[0522]

[0523] 4-(1H-피라졸-4-일)-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(60mg, 0.00019mol)을 DMF(1.5 ml)에 용해시키고, 당해 용액을 빙욕에서 0℃로 냉각시켰다. 수소화나트륨(15mg, 0.00038mol)를 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후에, 2-브로모-2-메틸-프로판산 에틸 에스테르(42 μ l, 0.00028mol)를 첨가하였다. 빙욕을 제거하고, 반응 혼합물을 1시간에 걸쳐 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 정지시켰다. 물을 더 첨가하고, 생성물을 MTBE로 추출하였다. 배합한 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 TFA(2ml)에 용해시키고, 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 과량의 TFA를 진공하에 제거하고, 생성된 잔류물을 NH₄OH(0.6ml) 용액 함유한 EtOH(2ml) 중에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발 성분을 제거하고, 제조용 HPLC(0.1% TFA를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 C18 용리함)로 혼합물을 정제하여 에틸 2-메틸-2-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로파노에이트 트리플루오로아세테이트 염(13mg, 17%)(¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO): δ 12.03 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.31-8.19 (m, 2H), 7.59 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 6.98 (br s, 1H), 4.10 (q, 2H), 1.84 (s, 6H), 1.12 (t, 3H); MS (ES): 299(M+1) 및 2-메틸-2-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판산(27mg, 53%)(¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO): δ 12.04 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.26 (s, 2H), 7.59 (br s, 1H), 7.48 (d, 1H), 6.99 (br s, 1H), 1.83 (s, 6H); MS (ES): 271(M+H)을 획득하였다.

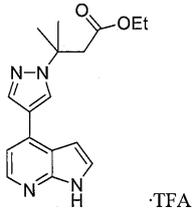
[0524] 실시예 56: 2-메틸-2-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판아미드



[0525]

[0526] DMF(2ml) 중의 2-메틸-2-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판산(23mg, 0.000085mol) 및 N,N-카보닐디이미다졸(CDI)(21mg, 0.00013mol)의 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 과량의 고형 NH₄Cl 및 TEA를 혼합물에 첨가하고, 이를 3시간 동안 교반하였다. 용매의 대부분을 진공하에 제거하고, 조약한 잔류물을 제조용 HPLC(0.1% TFA를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 C18 용리함)로 정제하고, 제조용 HPLC(0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 C18 용리함)로 다시 정제하여, 2-메틸-2-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판아미드(6mg, 26%)를 획득하였다. ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): δ 11.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.80 (dd, 1H), 1.77 (s, 6H); MS (ES): 270(M+1).

[0527] 실시예 57: 에틸 3-메틸-3-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부타노에이트 트리플루오로아세테이트 염



[0528]

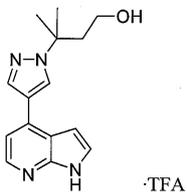
[0529] 단계 1. 에틸 3-메틸-3-[4-(1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부타노에이트

[0530] 4-(1H-피라졸-4-일)-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(220mg, 0.0006996mol) 및 3-메틸-2-부텐산 에틸 에스테르(292 μ l, 0.00210mol)를 DMF(10ml)에 용해시켰다. 탄산세슘(912mg, 0.00280mol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 생성물을 MTBE로 수회 추출하였다. 배합한 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 조약한 잔류물을 섬광 컬럼 크로마토그래피(0 내지 60% EtOAc/헥산)으로 정제하여 에틸 3-메틸-3-[4-(1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부타노에이트(244mg, 79%)를 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.37 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 3.62 (dd, 2H), 3.04 (s, 2H), 1.88 (s, 6H), 1.20 (t, 3H), 0.98 (dd, 2H), 0.00 (s, 9H); MS (ES): 443(M+1).

[0531] 단계 2.

[0532] 에틸 3-메틸-3-[4-(1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부타노에이트(20mg, 0.0000452mol)를 TFA(1ml) 중에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 과량의 TFA를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 NH₄OH(0.5ml) 함유 MeOH(2ml) 중에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발 성분을 증발시키고 제조용 HPLC(0.1% TFA를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 C18 용리함)로 정제하여, 에틸 3-메틸-3-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부타노에이트, 트리플루오로아세테이트 염(5mg, 26%)을 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): δ 12.19 (s, 1H), 8.61 (br s, 1H), 8.34-8.22 (br m, 2H), 7.62 (br s, 1H), 7.51 (br d, 1H), 7.02 (br s, 1H), 3.91 (q, 2H), 2.96 (s, 2H), 1.70 (s, 6H), 1.02 (t, 3H); MS (ES): 313(M+1).

[0533] 실시예 58: 3-메틸-3-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부탄-1-올 트리플루오로아세테이트 염

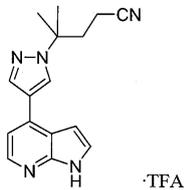


[0534]

[0535] -78°C에서, THF(5ml, 0.0616mol) 중의 에틸 3-메틸-3-[4-(1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부타노에이트(213mg, 0.000481mol)의 용액에 DCM(1.00M, 1.1ml) 중의 디이소부틸알루미늄 수화물을 적가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였으며, 그 동안 반응물을 -10°C로 천천히 가온하였다. -10°C에서 당해 혼합물에 물 중의 K/Na 타르트산염 4수화물을 조심스럽게 첨가하였다. 당해 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 3분획으로 추출하였다. 배합한 유기 추출물을 물 2분획과 염수 1분획으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 3-메틸-3-[4-(1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부탄-1-올(185mg, 96%)을 수득하고, 이를 추가의 정제없이 사용하였다. 그 결과 수득한 알코올 1분획(15mg, 0.000037mol)을 TFA(1ml) 중에서 2시간 동안 교반하였다. TFA를 진공하에 제거하고, 잔류물을 NH₄OH(0.5ml) 함유 MeOH(2ml)과 16시간 동안 교반하였다. 휘발 성분

을 제거하고, 당해 생성물을 제조용 HPLC(0.1% TFA를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 C18 용리함)로 정제하여 3-메틸-3-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부탄-1-올을 트리플루오로아세테이트 염(8.0mg, 57%)으로서 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO): δ 12.17 (s, 1H), 8.58 (br s, 1H), 8.32-8.22 (br m, 2H), 7.62 (br s, 1H), 7.53 (br d, 1H), 7.03 (br s, 1H), 3.25 (t, 2H), 2.07 (t, 2H), 1.62 (s, 6H); MS (ES): 271(M+1).

[0536] 실시예 59: 4-메틸-4-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄니트릴 트리플루오로아세테이트 염



[0537]

[0538] 단계 1. 4-메틸-4-[4-(1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄니트릴

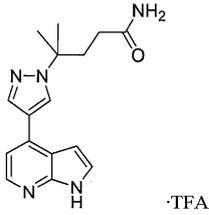
[0539] 0℃에서, DCM(4ml, 0.05mol) 중의 3-메틸-3-[4-(1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부탄-1-올(실시예 58에 기재된 바와 같이 제조함)(81mg, 0.00020mol)의 용액에 TEA(38.0 μl, 0.000273mol) 및 메탄설폰닐 클로라이드(21.1 μl, 0.000273mol)를 순서대로 첨가하였다. 반응 혼합물을 해당 온도에 1.5시간 동안 고정시키고, 물을 첨가하여 정지시켰다. 반응 혼합물을 DCM으로 4회 추출하였다. 배합한 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 조악한 3-메틸-3-[4-(1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-부틸 메탄설폰네이트(87mg)를 수득하였다. MS (ES): 479(M+1).

[0540] DMF(1ml) 중의 3-메틸-3-[4-(1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부틸 메탄설폰네이트(42mg, 0.000088mol) 및 시안화칼륨(46mg, 0.000702mol)의 혼합물을 125℃ 마이크로파 반응기에서 30분 동안 가열하고, 추가의 30분 동안 135℃에서 가열하였다. 이어서, 당해 혼합물을 물로 희석시키고, 당해 생성물을 MTBE 3분획으로 추출하였다. 배합한 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 조악한 4-메틸-4-[4-(1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄니트릴(61mg)을 수득하였으며, 이를 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ES): 410(M+1).

[0541] 단계 2.

[0542] 4-메틸-4-[4-(1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄니트릴(57mg, 0.00014mol)을 DCM(4ml)과 TFA(1ml) 중에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 에틸렌디아민(0.2ml) 함유 MeOH(2ml) 중에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발 성분을 증발시키고, 당해 생성물을 제조용 HPLC(0.1% TFA를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 C18 용리함)에 의해 반응 혼합물로부터 분리시켜 4-메틸-4-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄니트릴을 트리플루오로아세테이트 염(10mg, 18%)으로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): δ 12.09 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.00 (br s, 1H), 2.33-2.21 (m, 4H), 1.61 (s, 6H); MS (ES): 280(M+1).

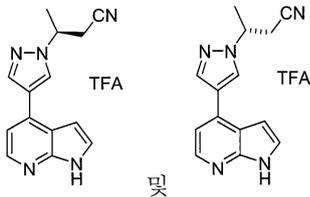
[0543] 실시예 60: 4-메틸-4-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄아미드 트리플루오로아세테이트 염



[0544]

[0545] 조약한 4-메틸-4-[4-(1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄니트릴(36mg, 0.000088mol)(실시예 59의 제조방법 참조)을 TFA(2ml) 중에서 1시간 동안 교반하였다. 당해 혼합물을 농축시켜 과량의 TFA를 제거하고, 생성된 잔류물을 NH₄OH(0.5ml) 함유 메탄올(2ml)에서 16시간 동안 교반하였다. 당해 생성물을 제조용 HPLC(0.1% TFA를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 C18 용리함)로 정제하여 4-메틸-4-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄아미드를 트리플루오로-아세테이트 염(21mg, 58%)으로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): δ 12.18 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.33-8.21 (m, 2H), 7.62 (br s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.22 (br s, 1H), 7.04 (br s, 1H), 6.71 (br s, 1H), 2.14-2.07 (m, 2H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.58 (s, 6H); MS (ES): 298(M+1).

[0546] 실시예 61: (3S)-3-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부탄니트릴 트리플루오로-아세테이트 염 및 (3R)-3-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부탄니트릴 트리플루오로아세테이트 염



[0547]

[0548] ACN 중의 4-(1H-피라졸-4-일)-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.050g, 0.00016mol)의 용액에 2-부텐니트릴(0.014ml, 0.00017mol) 및 DBU(0.029ml, 0.00020mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 휘발 성분을 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 생성된 용액을 1.0N HCl, 물, 및 염수로 순서대로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 에난티오머를 실질적으로 순수한 형태로 수득하기 위해, 방법 A(하기 참조)를 사용하였다.

[0549] 조약한 잔류물을 TFA(7ml, 0.09mol)에 용해시키고, 당해 용액을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 과량의 TFA를 증발시키고, 잔류물을 메탄올(4ml, 0.09mol) 중의 에틸렌디아민(0.1ml, 0.001mol)과 16시간 동안 교반하였다. 당해 혼합물을 농축시키고, 당해 생성물을 제조용 HPLC(0.1% TFA를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 C18 용리함)로 정제하여 3-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부탄니트릴 트리플루오로-아세테이트 염(35mg, 61%)을 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO): δ 12.16 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.48 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.86 (q, 1H), 3.17 (d, 2H), 1.57 (d, 3H); MS (ES): 252(M+1).

[0550] 피라졸 환의 알킬화를 위한 상이한 출발 물질을 사용하여, 추가의 유사체를 실시예 61에 기재된 바와 유사한 방법으로 제조하였다. 예를 들면, α,β-불포화 니트릴을, 다음과 같이 (2E)- 및 (2Z)-헥센니트릴에 대해 예시된 바와 유사한 방법으로 제조하였다.

[0551] 0°C에서 THF(24.2ml) 중의 1.00M 칼륨 3급-부톡사이드의 용액에, THF(30ml) 중의 디에틸 시아노메틸포스포네이트(4.10 ml, 0.025mol)의 용액을 적가하였다. 당해 용액을 제거하고, 당해 용액을 실온으로 가온하였다. 실온에 도달한 후에, 당해 용액을 0°C로 다시 냉각시키고, THF(7ml) 중의 부탄알(2.00ml, 0.023mol) 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 당해 혼합물을 에틸 아세테이트와 물로 희석하였다. 이들 층을 분리시키고, 수성 층을 에틸 아세테이트 3분획으로 추출하였다. 배합한 유기 추출물을

염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. (2E)- 및 (2Z)-헥센니트릴을 둘 다 함유한 조악한 혼합물(1.6g)을 수득하고, 후속적인 알킬화 단계에서 이를 추가의 정제없이 사용하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 6.72 (dt, 1H 트랜스 올레핀), 6.48 (dt, 1H 시스 올레핀), 5.34 (dt, 1H 트랜스 올레핀), 5.31-5.30 (m, 1H 시스 올레핀).

[0552] 에난티오머를 실질적으로 순수한 형태로 수득하기 위해, 키랄 분리를 다음의 방법들 중의 하나의 방법으로 수행하였다.

[0553] A) 제조용 키랄 HPLC(OD-H 컬럼, 헥산 중의 15% 에탄올로 용리함)에 의한 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산) 이후에, SEM-보호된 중간체 상에서 분리를 수행함;

[0554] B) 제조용 키랄 HPLC(OD-H 컬럼, 헥산 중의 15% 에탄올로 용리함)에 의해 탈보호된 자유 염기 상에서 분리를 수행함;

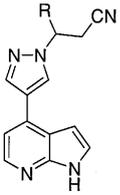
[0555] C) 제조용 키랄 HPLC(AD-H 컬럼, 헥산 중의 10% 에탄올로 용리함)에 의한 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산) 이후에, SEM-보호된 중간체 상에서 분리를 수행함;

[0556] D) 제조용 키랄 HPLC(AD-H 컬럼, 헥산 중의 15% 에탄올로 용리함)에 의한 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산) 이후에, SEM-보호된 중간체 상에서 분리를 수행함;

[0557] E) 제조용 키랄 HPLC(OD-H 컬럼, 헥산 중의 20% 에탄올로 용리함)에 의한 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산) 이후에, SEM-보호된 중간체 상에서 분리를 수행함; 또는

[0558] F) 제조용 키랄 HPLC(OD-H 컬럼, 헥산 중의 30% 에탄올로 용리함)에 의한 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산) 이후에, SEM-보호된 중간체 상에서 분리를 수행함. OD-H 컬럼은 키랄셀 테크놀로지스 인코포레이티드(Chiralcel Technologies, Inc)에서 제조한 Chiralcel OD-H(3×25cm, 5 μ m)이다. AD-H 컬럼은 키랄 테크놀로지스 인코포레이티드에서 제조한 ChiralPak AD-H (2×25cm, 5 μ m)이다. 결과는 표 4에 정리되어 있다.

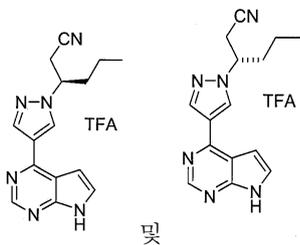
[0559] [표 4]



실시예 번호	화합물명	R	MS (ES)(M+1)	제조 방법 및 키랄 분리
62	3-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트 염	H	238	실시예 61
63	(3S)-3-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]헥산니트릴 트리플루오로아세테이트 염 및 (3R)-3-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]헥산니트릴 트리플루오로아세테이트 염	Pr	280	실시예 61 방법 B
64	(3S)-3-사이클로펜틸-3-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트 염 및 (3R)-3-사이클로펜틸-3-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트 염		306	실시예 61 방법 C
64a	(3S)-3-사이클로헥실-3-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 및 (3R)-3-사이클로헥실-3-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴		320	실시예 61 방법 D

[0560]

[0561] 실시예 65: (3R)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]헥산니트릴 트리플루오로아세테이트 염 및 (3S)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]헥산니트릴 트리플루오로아세테이트 염



[0562]

[0563] 단계 1. 4-클로로-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

[0564] 0°C에서 DMF(20ml, 0.2mol) 중의 4-클로로피롤로[2,3-d]피리미딘(0.86g, 0.0056mol)의 용액에 수소화나트륨(0.27g, 0.0067mol)을 여러 개의 분획으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가의 45분 동안 교반하고, β-(트리메틸실릴)-에톡시]-메틸 클로라이드(1.2ml, 0.0067mol)를 적가하였다. 생성된 반응 혼합물을 0°C에서 45분 동안 교반하고, 물로 정지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 물과 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 오일을 수득한다. 조약한 잔류물을 섬광 컬럼 크로마토그래피(0-15% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 4-클로로-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(1.40g, 88%)을 수득하였다.

[0565] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.71 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.59 (dd, 2H), 0.97 (dd, 2H), 0.00 (s, 9H); MS (ES): 284(M+1).

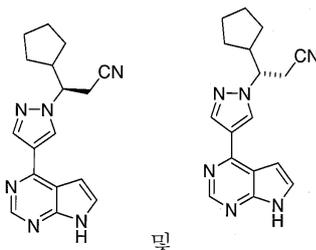
[0566] 단계 2. 4-(1H-피라졸-4-일)-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

[0567] DMF(40ml, 0.5mol) 중의 4-클로로-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(1.4g, 0.0049mol) 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(1.4g, 0.0074mol)의 혼합물에 물(15ml) 중의 탄산칼륨(2.0g, 0.015mol)을 첨가하였다. 당해 혼합물을 일정한 질소 스트림으로 15분 동안 퍼징하였다. 테트라키스(트리페닐-포스핀)-팔라듐(0)(0.41g, 0.00036mol)을 첨가하고, 반응물을 125℃로 30분 동안 가열하였다. 당해 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 희석된 반응 혼합물을 물과 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축시켜, 적은 용적의 DMF(약 2 내지 3ml) 중의 용액을 수득하였다. 물을 첨가하여, 물질이 플라스크의 벽 위에 겹으로 형성되었다. 이어서, 물을 경사여과하고, 고형물을 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 당해 용액을 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공하에 농축시켜, 황색 고형물을 수득하였다. 당해 생성물을 에틸 에테르로 분쇄하여 4-(1H-피라졸-4-일)-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 백색 분말로서 수득하였으며, 이를 진공하에 건조시켰다(1g, 60%). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 10.80 (br s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 7.46 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.61 (dd, 2H), 0.98 (dd, 2H), 0.00 (s, 9H); MS (ES): 316(M+1).

[0568] 단계 3.

[0569] ACN(1ml, 0.02mol) 중의 4-(1H-피라졸-4-일)-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(0.050g, 0.00016mol)의 용액에 헥스-2-엔리트리(0.100g, 0.00105mol)(시스 및 트랜스 이성체의 혼합물로서)을 첨가한 다음에 DBU(60μl, 0.0004mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. ACN를 진공하에 제거하였다. 조약한 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 1.0N HCl과 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조약한 잔류물을 섬광 컬럼 크로마토그래피(0 내지 70% EtOAc/헥산)로 정제하여 생성물(56mg)을 수득하였으며, 이를 1:1 TFA/DCM과 1시간 동안 교반하고 용매를 증발시켰다. 생성된 생성물을 에틸렌디아민(0.1ml, 0.001mol) 함유 메탄올(4ml, 0.1mol)과 밤새 교반하였다. 용액을 증발시키고, 당해 생성물을 제조용 HPLC(0.1% TFA를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 C18 용리함)로 정제하여 3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]헥산니트리(유기 추출물아세테이트 염으로서) 수득하였다. 필요한 경우, 에난티오머를 실시예 61에 기재된 방법 A에 의해 실질적으로 순수한 형태로 분리하였다. ¹H NMR (300MHz, CD₃OD): δ 8.93 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.87-4.77 (m, 1H), 3.26-3.05 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 1H), 2.00-1.86 (m, 1H), 1.40-1.10 (m, 2H), 0.95 (t, 3H); MS (ES): 281(M+1).

[0570] 실시예 67: (3R)- 및 (3S)-3-사이클로펜틸-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트리



[0571] 및

[0572] 단계 1. (2E)- 및 (2Z)-3-사이클로펜틸아크릴로니트리

[0573] THF(235ml) 중의 1.0M 칼륨 3급-부톡사이드의 용액에 0℃에서 THF(300ml) 중의 디에틸 시아노메틸포스페이트(39.9ml, 0.246mol)의 용액을 적가하였다. 빙욕을 제거하고, 반응물을 실온으로 가온한 다음, 0℃로 다시 냉각시키고, 이 시점에서, THF(60ml) 중의 사이클로펜탄카브알데히드(22.0g, 0.224mol)의 용액을 적가하였다. 당해 용을 제거하고, 반응물을 상온으로 가온하고, 64시간 동안 교반하였다. 당해 혼합물을 디에틸 에테르와 물 사이에 분배시키고, 수성 성분을 3분획의 에테르로 추출하고, 2분획의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 배합한 추

출물을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜, 올레핀 이성체(24.4g) 함유 혼합물을 수득하였으며, 이를 추가의 정제없이 사용하였다(89%).

[0574] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 6.69 (dd, 1H, 트랜스 올레핀), 6.37 (t, 1H, 시스 올레핀), 5.29 (dd, 1H, 트랜스 올레핀), 5.20 (d, 1H, 시스 올레핀), 3.07-2.95 (m, 1H, 시스 생성물), 2.64-2.52 (m, 1H, 트랜스 생성물), 1.98-1.26 (m, 16H).

[0575] 단계 2. (3R)- 및 (3S)-3-사이클로펜틸-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]-피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[0576] ACN(300ml) 중의 4-(1H-피라졸-4-일)-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]-피리미딘(15.0g, 0.0476mol)의 용액에 3-사이클로펜틸아크릴로니트릴(15g, 0.12mol)(시스 및 트랜스 이성체의 혼합물로서)을 첨가하고, DBU(15ml, 0.10mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. ACN을 증발시켰다. 당해 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 당해 용액을 1.0N HCl로 세척하였다. 수성층을 에틸 아세테이트 3분획으로 다시 추출하였다. 배합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 당해 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산의 구배)로 정제하여 점성의 투명한 시럽을 수득하였으며, 이를 에탄올에 용해시키고, 수 회 증발시켜 에틸 아세테이트를 제거하여, 라세믹 부가물(19.4g, 93%)을 수득하였다. 에난티오머를 제조용 HPLC(OD-H, 15% 에탄올/헥산)에 의해 제거하고 다음 단계에서 사용하여, 이의 상응하는 최종 생성물을 생성시켰다. 분리된 에난티오머의 각각으로부터 유래된 최종 생성물(단계 3 참조)은 활성 JAK 억제제인 것으로 밝혀졌으나, 제조용 HPLC로부터 용리된 제2 피크로부터 유래된 최종 생성물은 이의 에난티오머보다 활성이었다.

[0577] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8.85 (s, 1H), 8.32 (s, 2H), 7.39 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.26 (dt, 1H), 3.54 (t, 2H), 3.14 (dd, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.67-2.50 (m, 1H), 2.03-1.88 (m, 1H), 1.80-1.15 (m, 7H), 0.92 (t, 2H), -0.06 (s, 9H); MS (ES): 437 (M+1).

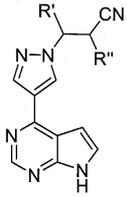
[0578] 단계 3.

[0579] DCM(40ml) 중의 3-사이클로펜틸-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]-피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴(6.5g, 0.015mol)(위에 기재한 바와 같이 분리된 R 또는 S 에난티오머)의 용액에 TFA(16ml)를 첨가하고, 6시간 동안 교반하였다. 용액과 TFA를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 DCM에 용해시키고, 회전 증발기를 사용하여 추가로 2회 농축시켜 가능한 많은 TFA를 제거하였다. 이어서, 잔류물을 메탄올(30ml) 중의 에틸렌디아민(4ml, 0.06mol)과 밤새 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 물을 첨가하고, 당해 생성물을 에틸 아세테이트 3분획으로 추출하였다. 배합한 추출물을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 경사여과하고 농축시켜, 조 생성물을 수득하였으며, 이를 섬광 컬럼 크로마토그래피(메탄올/DCM의 구배로 용리함)로 정제하였다. 생성된 혼합물을 제조용 HPLC/MS(0.15% NH_4OH 를 함유하는 ACN/ H_2O 의 구배로 C18 용리함)로 추가로 정제하여, 생성물(2.68g, 58%)을 수득하였다.

[0580] ^1H NMR (400MHz, D_6 -DMSO): δ 12.11 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.53 (dt, 1H), 3.27 (dd, 1H), 3.19 (dd, 1H), 2.48-2.36 (m, 1H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.68-1.13 (m, 7H); MS (ES): 307(M+1).

[0581] 표 5에 제공된 추가의 유사체를, 단계 3에서 상이한 α, β -불포화 니트릴과 같은 상이한 출발 물질을 사용하여, 예를 들면, 실시예 61 및 65에 기재된 바와 유사한 방법으로 제조하였다. 에난티오머를 실질적으로 순수한 형태로 분리하는 것은, 표 4의 상기한 키랄 분리 방법(A-F)에 기재된 바에 의해 달성하였다. 당해 생성물이 자유아민으로서 분리되는 경우, 탈분리되는 생성물을 제조용 HPLC(0.1% TFA를 함유하는 ACN/ H_2O 의 구배로 C18 용리함) 대신 제조용 HPLC(0.15% NH_4OH 를 함유하는 ACN/ H_2O 의 구배로 C18 용리함)에 의해 정제하였다. 이는 "변형 G"로서 기재되어 있다. 결과는 다음의 구조에 따라 표 5에 정리되어 있다.

[0582] [표 5]



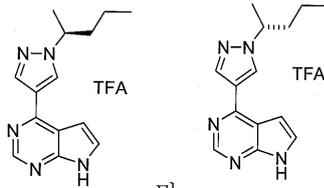
실시예 번호	화합물명	R', R''	MS (ES)(M+1)	제조 방법 및 키랄 분리
66	(3R)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부탄니트릴 트리플루오로아세테이트 염 및 (3S)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부탄니트릴 트리플루오로아세테이트 염	Me, H	253	실시예 65, 방법 A
67	(3R)-3-사이클로펜틸-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 및 (3S)-3-사이클로펜틸-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴	 , H	307	실시예 67
68	2-메틸-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트 염	H, Me	253	실시예 65, 분리되지 않음
68a	(3R)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄니트릴 및 (3S)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄니트릴	Et, H	267	실시예 65, 변형 G, 방법 E

[0583]

68b	(3R)-5-메틸-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]헥산니트릴 및 (3S)-5-메틸-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]헥산니트릴	 , H	295	실시예 65, 변형, 방법 A
68c	(3R)-3-사이클로헥실-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 및 (3S)-3-사이클로헥실-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴	 , H	321	실시예 65, 변형, 방법 A
68d	(3R)-4-사이클로프로필-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부탄니트릴 및 (3S)-4-사이클로프로필-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부탄니트릴	 , H	279	실시예 65, 변형, 방법 F

[0584]

[0585] 실시예 69: 4-{1-[(1S)-1-메틸부틸]-1H-피라졸-4-일}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 트리플루오로아세테이트 염 및 4-{1-[(1R)-1-메틸부틸]-1H-피라졸-4-일}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 트리플루오로아세테이트 염

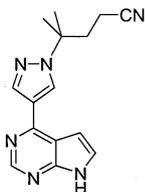


[0586] 및

[0587] DMF(2ml, 0.02mol) 중의 4-(1H-피라졸-4-일)-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]-피리미딘 (0.050g, 0.00016mol)의 용액을 병속에서 냉각시키고, 수소화나트륨(0.013g, 0.00032mol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 10분 동안 교반하고, 2-브로모펜탄(0.030ml, 0.00024mol)을 첨가하였다. 냉각 욱을 제거하고, 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하며, 이 시점에서, 추가 분획의 2-브로모펜탄(0.015ml, 0.00012mol)을 첨가하였다. 45분 후에, 물을 첨가하고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 3분획으로 추출하였다. 배합한 추출물을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 TFA(3ml, 0.04mol) 및 DCM(3ml, 0.05mol)과 3.5시간 동안 교반하고, 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 MeOH(4ml) 중의 NH₄OH(1.5ml)와 16시간 동안 교반하였다. 용액을 증발시키고, 당해 생성물을 제조용 HPLC(0.1% TFA를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 C18 용리함)로 정제하여 4-[1-(1-메틸부틸)-1H-피라졸-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 트리플루오로아세테이트 염(25mg, 44%)으로서 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, CD₃OD): δ 8.83 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 4.63-4.50 (m, 1H), 2.07-1.91 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 1H), 1.58 (d, 3H), 1.38-1.09 (m, 2H), 0.93 (t, 3H); MS (ES): 256(M+1).

[0588] 에난티오머를 실질적으로 순수한 형태로 분리하는 것은, HPLC(OD-H, 5% 이소프로판올/헥산으로 용리함)를 사용하여 라세믹 자유 염기를 분리함으로써 달성된다(탈보호 후에 섬광 컬럼 크로마토그래피로 분리함, MeOH/DCM 구배로 용리함).

[0589] 실시예 69a: 4-메틸-4-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄니트릴



[0590]

[0591] 단계 1. 에틸 3-메틸-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부타노에이트

[0592] ACN(100ml) 중의 4-(1H-피라졸-4-일)-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]-피리미딘(12.1g, 0.0384mol), 2-부텐산, 3-메틸-, 에틸 에스테르(16.0ml, 0.115mol) 및 DBU(14.3ml, 0.0959mol)의 용액을 3.5시간 동안 환류하에 가열하였다. 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 배합된 유기 추출물을 포화 염화암모늄으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 조악한 잔류물을 섬광 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 목적하는 생성물(15.5g, 91%)을 수득하였다.

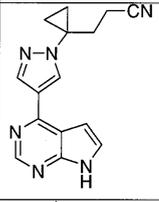
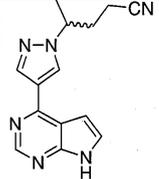
[0593] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.83 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.03 (q, 2H), 3.54 (dd, 2H), 2.98 (s, 2H), 1.80 (s, 6H), 1.13 (t, 3H), 0.91 (dd, 2H), -0.07 (s, 9H); MS (ES): 444(M+1).

[0594] 단계 2. 3-메틸-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부탄-

1-올

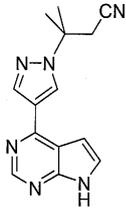
- [0595] THF(151ml) 중의 에틸 3-메틸-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]-피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부타노에이트(15.4g, 0.0347mol)의 용액에 -78℃에서 DCM(84.5ml) 중의 1.00M 디소부틸알루미늄 수화물을 적가하였다. 반응물을 -10℃로 천천히 가온하면서 2시간 동안 교반하였다. 당해 혼합물을 물로 정지시키고, 타르트산 칼륨 나트륨 4수화물 및 물로 처리하였다. 당해 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 조약한 잔류물을 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 생성물(13.8g, 99%)을 수득하였다.
- [0596] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8.83 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.65 (dd, 2H), 3.54 (dd, 2H), 2.21 (t, 2H), 1.72 (s, 6H), 0.91 (dd, 2H), -0.07 (s, 9H); MS (ES): 402(M+1).
- [0597] 단계 3. 3-메틸-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부탄-1-올
- [0598] TFA(20ml) 중의 3-메틸-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부탄-1-올(13.8g, 0.0344mol)의 용액을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 당해 혼합물을 진공하에 농축시키고, 메탄올(30ml), 수산화암모늄(30ml) 및 에틸렌디아민(8ml)의 혼합물 중에서 잔류물을 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 당해 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 물로 희석시키고, 수 분획의 15% IPA/ CH_2Cl_2 로 추출하였다. 배합한 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켜, 백색 고형물(20g)을 수득하였다. 당해 고형물을 에테르로 분쇄시키고, 당해 생성물을 여과하여 분리하여 백색 고형물로서의 생성물(7.75g, 83%)을 수득하였다.
- [0599] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 9.99 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.38 (dd, 1H), 6.80 (dd, 1H), 3.66 (t, 2H), 2.72 (br s, 1H), 2.22 (t, 2H), 1.74 (s, 6H); MS (ES): 272(M+1).
- [0600] 단계 4. 3-메틸-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부틸 메탄설포네이트
- [0601] DCM(300ml) 중의 3-메틸-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부탄-1-올(6.61g, 0.0244mol)의 용액을 0℃에서 TEA(3.74ml, 0.0268mol)로 처리하고, 메탄설포닐 클로라이드(2.07ml, 0.0268mol)로 처리하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하고, 진공하에 농축시켰다. 조약한 잔류물을 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 생성물(4.9g, 57%)을 수득하였다.
- [0602] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO): δ 12.45 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.11 (dd, 1H), 4.75 (t, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.85 (t, 1H), 1.75 (s, 6H); MS (ES): 254(M- $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}+1$).
- [0603] 단계 5. 4-메틸-4-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄니트릴
- [0604] 3-메틸-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부틸 메탄설포네이트(2.97g, 8.50mmol), DMF(120ml) 및 시안화나트륨(6.21g, 0.127mol)을 6개의 20ml 마이크로파 용기 속에 균일하게 분포시키고, 이들 각각을 마이크로파 반응기에서 4000초 동안 125℃에서 가열하였다. 바이알의 내용물들을 배합하고, 물 400ml로 희석시키고, 150ml의 5분획의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 배합한 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 조약한 잔류물을 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 생성물(1.40g, 59%)을 수득하였다.
- [0605] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 9.52 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 6.81 (dd, 1H), 2.38 (dd, 2H), 2.16 (dd, 2H), 1.73 (s, 6H); MS (ES): 281(M+1).
- [0606] 표 5a에서 유사체를 실시예 69a에 기재된 방법에 따라 제조하였다. 실시예 69b에 있어서, 공액 수용체를 사용하였으며, 문헌[참조: *Perkin Trans. 1*, 2000,(17), 2968-2976]에 기재된 바와 같이 제조하였으며, 단계 4 및 5를 상기한 단계 3에서 수행하였다.

[0607] [표 5a]

실시예 번호	구조	화합물명	MS (ES)(M+1)
69b		3-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로프로필프로판니트릴	279
69c		(4S)- 및 (4R)-4-[4(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄니트릴	267

[0608]

[0609] 실시예 69d: 3-메틸-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부탄니트릴



[0610]

[0611] 단계 1. 세네시오니트릴(Senecionitrile)

[0612] 0℃에서, THF(2.0ml) 중의 1.0M 칼륨 3급-부톡사이드의 용액을 THF(4ml) 중의 디에틸 시아노메틸포스페이트 (0.33ml, 2.06mmol)의 용액을 적가하였다. 빙욕을 제거하고, 반응물을 실온으로 가온하였다. 이어서, 반응물을 0℃로 다시 냉각시키고 아세톤(0.20ml, 2.81mmol)을 적가하였다. 냉각 욱을 제거하고, 반응물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 반응물을 물로 희석시키고, 층을 분리시키고, 수성 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 당해 생성물 (339mg, 67%)을 추가의 정제없이 사용하였다.

[0613] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 5.10 (br s, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.92 (s, 3H).

[0614] 단계 2. 3-메틸-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부탄니트릴

[0615] ACN(4ml, 0.08mol) 중의 4-(1H-피라졸-4-일)-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (0.216g, 0.684mmol)의 용액에 조약한 세네시오니트릴(0.111g, 1.37mmol)을 첨가한 다음에 DBU(200μl, 0.002mol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 23시간 동안 60℃로 가열하였다. 당해 혼합물을 실온으로 냉각시키고, ACN을 증발시켰다. 당해 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 희석 HCl 및 염수로 세척하였다. 유기 용액을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산)로 정제 하여 목적하는 생성물을 수득하였다.

[0616] ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO): δ 8.83 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.54 (dd, 2H), 3.08 (s, 2H), 1.84 (s, 6H), 0.91 (dd, 2H), -0.07 (s, 9H); MS (ES): 397(M+1).

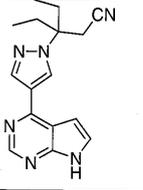
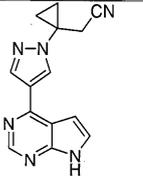
[0617] DCM 중의 당해 생성물의 용액에 0℃에서 TFA를, 총 용적의 20%가 되기에 충분한 양으로 첨가하였다. 당해 용액을 해당 온도에서 30분 동안 교반하고, 상온에서 2시간 동안 및 15분 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거 하고, 잔류물을 메탄올(10ml) 및 에틸렌디아민(0.4ml, 0.006mol)과 밤새 교반하였다. 용액을 증발시키고, 당해

생성물을 제조용 HPLC/MS(0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 C18 컬럼 용리함)로 정제하여 생성물(25mg, 14%)을 수득하였다.

[0618] ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO): δ 12.08 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 3.32 (s, 2H), 1.73 (s, 6H); MS (ES): 267(M+1).

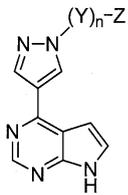
[0619] 표 5b의 실시예 69e 및 69f를, 문헌에 기재된 방법에 따라 또는 단계 1의 방법으로 제조된 불포화 니트릴을 사용하여, 실시예 69d에 기재된 바와 유사한 방법으로, 제조하였다.

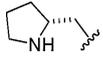
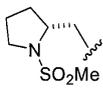
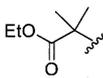
[0620] [표 5b]

실시예 번호	구조	화합물명	MS (ES)(M+1)
69e		3-에틸-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜타니트릴	295
69f		1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로프로필아세토니트릴	265

[0621] 추가의 유사체를, 실시예 69에 기재된 바와 유사한 방법으로, 친핵성 치환체 단계를 위한 또 다른 브로마이드 또는 메실레이트 화합물과 같은 출발 물질을 사용하여 제조하였다. 자유 아민이 수득되는 경우, 당해 생성물을 탈보호 후에 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중에서 5% 메탄올로 용리함) 또는 제조용 HPLC(0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 C18 용리함)에 의해 정제하였다. 결과는 표 6에 정리된 화합물로 요약된다.

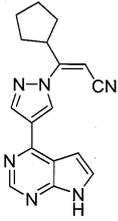
[0623] [표 6]



실시예 번호	화합물명	-(Y) _n -Z	MS (ES)(M+1)
70	4-1-[(2R)-피롤리딘-2-일메틸]-1H-피라졸-4-일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘		269
71	4-(1-[(2R)-1-(메틸설포닐)피롤리딘-2-일]메틸-1H-피라졸-4-72yl)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘		347
73	에틸 2-메틸-2-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로파노에이트 트리플루오로아세테이트 염		300

[0624]

[0625] 실시예 74: (2Z)-3-사이클로펜틸-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-아크릴로-니트릴



[0626]

[0627] 단계 1. 3-사이클로펜틸프로프-2-인니트릴

[0628] -78℃에서 THF(5ml) 중의 사이클로펜틸아세틸렌(0.50g, 5.3mmol)의 용액에 헥산(2.23Ml) 중의 2.5M n-부틸리튬을 첨가하였다. 당해 혼합물을 15분 동안 교반하고, THF(3ml) 중의 페닐 시아네이트(0.70g, 5.8mmol)를 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물에게 6N NaOH를 붓고, 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 당해 생성물을 디에틸 에테르로 추출하였다. 추출물을 6N NaOH과 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 경사여과하고, 용매를 진공하에 제거하여 생성물(600mg, 95%)을 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 2.81-2.68 (m, 1H), 2.07-1.54 (m, 8H).

[0629] 단계 2. (2Z)-3-사이클로펜틸-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]아크릴로니트릴

[0630] DMF(8ml) 중의 4-(1H-피라졸-4-일)-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(0.40g, 1.2mmol) 및 3-사이클로펜틸프로프-2-인니트릴(0.30g, 2.5mmol)의 혼합물에 탄산칼륨(0.09g, 0.6mmol)을 첨가하였다. 당해 혼합물을 35분 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 및 염수로 희석하고, 수성 분획을 3용적의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 배합한 유기 추출물을 염수로 다시 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 경사여과하고, 진공하에 농축시켰다. 조약한 잔류물을 섬광 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 목적하는 생성물(290mg, 53%)을 수득하였다.

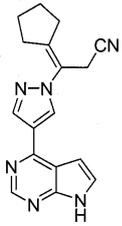
[0631] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.98 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.21 (s, 1H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.53 (t, 2H), 2.13-2.01 (m, 2H), 1.83-1.66 (m, 4H), 1.57-1.46 (m, 2H), 0.91 (t, 2H), -0.07 (s, 9H); MS (ES): 435(M+1).

[0632] 단계 3. (2Z)-3-사이클로펜틸-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]아크릴로니트릴

[0633] DCM(3ml)과 TFA(2ml) 중의 (2Z)-3-사이클로펜틸-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]아크릴로니트릴(0.030g, 0.069mol)의 용액을 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 당해 생성물을 THF(1.5ml), 수산화나트륨, 50% 수용액(0.75ml) 및 물(0.75ml)과 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을, 농축 HCl을 적가하여 중화시켰다. 당해 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 배합한 유기 성분을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 조약한 잔류물을 제조용 HPLC/MS(0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 C18 컬럼 용리함)로 정제하여 목적하는 생성물(16mg, 76%)을 수득하였다.

[0634] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): δ 9.08 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 5.82 (d, 1H), 3.62-3.54 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.76-1.48 (m, 6H); MS (ES): 305(M+1).

[0635] 실시예 75: 3-사이클로펜틸리덴-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴



[0636]

[0637] 단계 1. 3-사이클로펜틸리덴-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[0638] ACN(10ml) 중의 3-사이클로펜틸프로프-2-인니트릴(0.4g, 0.003mol)의 현탁액에 4-(1H-피라졸-4-일)-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(0.53g, 1.7mmol) 및 DBU(0.33ml, 2.2mmol)를 첨가하였다. 당해 혼합물을 실온에서 50분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 희석 HCl 사이에 분배시켰다. 수성 분획을 분리시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 배합한 유기 추출물을 희석 HCl 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 조약한 잔류물을 섬광 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 목적하는 생성물(540mg, 74%)을 수득하였다.

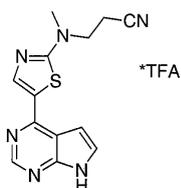
[0639] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.85 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.54 (dd, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.45 (t, 2h), 1.85 (dddd, 2H), 1.73 (dddd, 2H), 0.91 (dd, 2H), -0.06 (s, 9H); MS (ES): 435(M+1).

[0640] 단계 2. 3-사이클로펜틸리덴-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[0641] DCM(3ml)과 TFA(2ml) 중의 3-사이클로펜틸리덴-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴(0.030g, 0.069mmol)의 용액을 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시키고, 당해 생성물을 수산화나트륨 50% 수용액(0.75ml) 및 물(0.75ml) 및 THF(1.5ml)와 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을, 농축 HCl을 적가하여 중화시켰다. 당해 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 배합한 유기 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 조약한 잔류물을 제조용 HPLC/MS(0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 C18 컬럼 용리함)로 정제하여 목적하는 생성물(7mg, 33%)을 수득하였다.

[0642] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): δ 12.23-12.01 (br s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 3.95 (s, 2H), 2.53 (t, 2H), 2.42 (t, 2H), 1.76 (dddd, 2H), 1.65 (dddd, 2H); MS (ES): 305(M+1).

[0643] 실시예 76: 3-메틸[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-티아졸-2-일]아미노프로판니트릴 트리플루오로아세테이트 염



[0644]

[0645] 단계 1. 4-(1,3-티아졸-5-일)-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

[0646] 4-클로로-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(3.00g, 0.0106mol) 및 1,3-티아졸(7.50ml, 0.106mol)을 N,N-디메틸아세트아미드(40.0ml)에 용해시켰다. 당해 용액을 4개의 20ml 마이크로 용기 속에 각각 분배시켰다. 각각의 반응 용기에 칼륨 아세테이트(0.777g, 7.93mmol)를 첨가한 후에 테

트라키스(트리페닐-포스핀)-팔라듐(0)(0.60g, 2.1mmol)을 첨가하였다. 각각의 용기를 200℃ 마이크로파 반응기에서 30분 동안 가열하였다. 반응물을 배합하고, 대부분의 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 DCM으로 희석시키고, 여과하고, 농축시켰다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 목적하는 생성물(2.25g, 64%)을 수득하였다.

[0647] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8.99 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.56 (dd, 2H), 0.93 (dd, 2H), -0.05 (s, 9H); MS (ES): 333(M+1).

[0648] 단계 2. 4-(2-브로모-1,3-티아졸-5-일)-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

[0649] -78℃에서 헥산(0.860ml) 중의 2.5M n-부틸리튬을, THF(20ml) 중의 4-(1,3-티아졸-5-일)-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(550mg, 0.0016mol)의 용액에 적가하였다. 당해 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하고, 4브롬화탄소(658mg, 0.00198mol)를 THF(10ml) 중의 용액으로서 천천히 첨가하였다. 30분 후에, 혼합물을 소량의 포화 염화암모늄으로 정지시키고, 에테르로 희석하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 농축 후에 수득된 잔류물을 섬광 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 목적하는 생성물(387mg, 57%)을 수득하였다.

[0650] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8.85 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.55 (dd, 2H), 0.92 (dd, 2H), -0.05 (s, 9H); MS (ES): 411, 413(M+1).

[0651] 단계 3. 4-(2-브로모-1,3-티아졸-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

[0652] DCM(5.0ml) 및 TFA(1.0ml) 중의 4-(2-브로모-1,3-티아졸-5-일)-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(370mg, 0.90mmol)의 용액을 실온에서 7시간 동안 교반하였다. 이어서, 당해 혼합물을 농축시키고, 메탄올(2ml)에 다시 용해시키고, 에틸렌디아민(0.5ml)를 첨가하였다. 당해 혼합물을 6시간 동안 실온에서 교반하였다. 당해 혼합물을 DCM(10ml)으로 희석하고, 침전을 여과하여 분리하고 소량의 DCM으로 세척하여 목적하는 생성물(182mg, 72%)을 수득하였다.

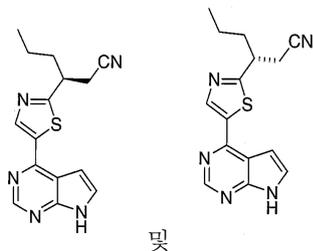
[0653] ^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO): δ 8.74 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.15 (d, 1H); MS (ES): 281, 283(M+1).

[0654] 단계 4. 3-메틸[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-티아졸-2-일]아미노프로판니트릴

[0655] DMF(1.0ml, 0.013mol) 중의 4-(2-브로모-1,3-티아졸-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(31mg, 0.11mmol) 및 3-(메틸아미노)프로피오니트릴(103 μl , 0.00110mol)의 용액을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 조악한 반응 혼합물을 제조용 HPLC/MS(0.15% NH_4OH 를 함유하는 ACN/ H_2O 의 구배로 C18 컬럼 용리함)로 정제하고 제조용 HPLC/MS(0.1% TFA를 함유하는 ACN/ H_2O 의 구배로 C18 컬럼 용리함)로 다시 정제하여 목적하는 생성물을 트리플루오로아세테이트 염(30mg, 68%)으로서 수득하였다.

[0656] ^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO): δ 12.25 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.00 (dd, 1H), 3.89 (t, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.94 (t, 2H); MS (ES): 285(M+1).

[0657] 실시예 77: (3S)- 및 (3R)-3-[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-티아졸-2-일]헥산-니트릴



[0658]

및

[0659]

단계 1. N-메톡시-N-메틸부탄아미드

[0660]

DCM(50ml) 중의 부탄산(1.01g, 0.0115mol) 및 N,O-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(1.12g, 0.0115mol)의 혼합물에 벤조트리아졸-1-일옥시트리스-(디메틸-아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트(5.6g, 0.013mol) 및 TEA(3.2ml, 0.023mol)를 첨가하였다. 당해 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 이어서, 당해 용액을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 당해 조 생성물을 섬광 컬럼 크로마토그래피(에테르/헥산)로 정제하였다. 용액을 제거하여(235mbar/40℃) 생성물(1.33g, 88%)을 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 3.68 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.40 (t, 2H), 1.74-1.59 (m, 2H), 0.96 (t, 3H).

[0661]

단계 2. 1-[5-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-티아졸-2-일]-부탄-1-온

[0662]

헥산(878μl) 중의 2.5M n-부틸리튬을 -78℃에서 THF(20ml) 중의 4-(1,3-티아졸-5-일)-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(501mg, 1.37mmol)의 용액에 천천히 적가하였다. 45분 후에, N-메톡시-N-메틸부탄아미드(0.360g, 2.74mmol)를 첨가하였다. 반응을 -78℃에서 30분 동안 지속시키고, 실온에 도달시켰다. 반응을 포화 염화암모늄으로 정지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 생성물(235mg, 42%)을 수득하였다.

[0663]

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.93 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.56 (dd, 2H), 3.19 (t, 2H), 1.92-1.77 (m, 2H), 1.05 (t, 3H), 0.93 (dd, 2H), -0.05 (s, 9H); MS (ES): 403(M+1).

[0664]

단계 3. (2E)- 및 (2Z)-3-[5-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-티아졸-2-일]헥스-2-엔티르

[0665]

0℃에서 THF(4.0ml) 중의 THF(0.605ml) 중의 1.0M 칼륨 3급-부톡사이드의 용액에 디에틸 시아노메틸포스페이트(0.102ml, 0.634mmol)를 적가하였다. 냉각 욕을 제거하고, 반응물을 실온으로 가온하였다. 30분 후에, THF(3.0ml) 중의 1-[5-(7-[2-(트리메틸-실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-티아졸-2-일]-부탄-1-온(232mg, 0.576mmol)의 용액을 적가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반하고, 당해 조 혼합물을 실리카 겔에 흡착시키고 섬광 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산TFA)로 정제하여 생성물을 올레핀 이성체(225mg, 92%)의 혼합물로서 수득하였다.

[0666]

¹H NMR (300MHz, CDCl₃), 주요 이성체: δ 8.89 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.56 (dd, 2H), 2.96 (t, 2H), 1.88-1.72 (m, 2H), 1.08 (t, 3H), 0.93 (dd, 2H), -0.07 (s, 9H); MS (ES): 426(M+1).

[0667]

단계 4. (3S)- 및 (3R)-3-[5-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-티아졸-2-일]헥산니르

[0668]

아세트산구리 일수화물(0.7mg, 0.004mmol) 및 (옥시디-2,1-페닐렌)-비스(디페닐-포스핀)(2mg, 0.004mol)을 톨루엔(0.24ml)과 혼합하였다. PMHS(30μl)를 첨가하였다. 당해 혼합물을 25분 동안 실온에서 교반하고, 톨루엔(0.24ml) 중의

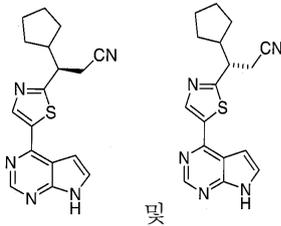
(2E)-3-[5-(7-[2-(트리메틸-실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-티아졸-2-일]헥스-2-엔니 트릴(51mg, 0.12mol)을 첨가하고, 마지막으로 3급-부틸 알코올(0.043ml)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 교반하였다. 조약한 혼합물을 섬광 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산)로 직접 정제하여, 목적하는 생성물(39mg, 76%)을 수득하였다.

[0669] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8.87 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.60-3.46 (m, 3H), 2.99-2.82 (m, 2H), 2.05-1.89 (m, 2H), 1.50-1.34 (m, 2H), 0.97 (t, 3H), 0.92 (t, 2H), -0.06 (s, 9H); MS (ES): 428(M+1).

[0670] 단계 5. (3S)- 및 (3R)-3-[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-티아졸-2-일]헥산니트릴

[0671] DCM(4.0ml) 중의 3-[5-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-티아졸-2-일]헥산니트릴(36mg, 0.084mmol)의 용액에 TFA(1.0ml)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한다. 당해 혼합물을 농축시키고, 메탄올(3ml)에 다시 용해시키고, 에틸렌디아민(0.1ml)을 첨가하였다. 2시간의 반응 시간 후에, 혼합물을 농축시키고, 제조용 HPLC/MS(0.15% NH_4OH 를 함유하는 ACN/ H_2O 의 구배로 C18 컬럼 용리함)로 직접 정제하여 목적하는 생성물(10mg, 40%)을 수득하였다. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 9.96 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 3.59-3.44 (m, 1H), 3.01-2.82 (m, 2H), 2.06-1.87 (m, 2H), 1.51-1.34 (m, 2H), 0.98 (t, 3H); MS (ES): 298(M+1).

[0672] 실시예 78: (3R)- 및 (3S)-3-사이클로펜틸-3-[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-티아졸-2-일]프로판니트릴



[0673]

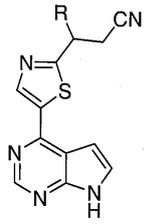
[0674] 에탄올(10ml)과 에틸 아세테이트(10ml) 중의 (2E)- 및 (2Z)-3-사이클로펜틸-3-[5-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-티아졸-2-일]아크릴로니트릴(199mg, 0.440mmol)(예를 들면, 실시예 77의 단계 1 내지 3에 기재된 바와 같이 제조됨)의 용액에 촉매량의 탄소 상의 10% 팔라듐을 첨가하였다. 당해 혼합물을 수소 1기압하에 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응이 완결될 때 까지 50PSI H_2 하에 두었다. 여 과하고 용매를 제거하여 오일을 수득하였으며, 이를 DCM(4ml) 및 TFA(1ml)에 용해시켰다. 출발 물질을 소비하면서 당해 용액을 교반하고, 혼합물을 농축시키고, 메탄올(3ml)에 다시 용해시키고, 에틸렌디아민(0.4ml)을 첨가하였다. 당해 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 진공하에 농축시켰다. 조약한 혼합물을 제조용 HPLC/MS(0.15% NH_4OH 를 함유하는 ACN/ H_2O 의 구배로 C18 컬럼 용리함)로 정제하여 목적하는 생성물(36mg, 25%)을 수득하였다.

[0675] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 10.44 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.50 (dd, 1H), 6.89 (dd, 1H), 3.34 (dt, 1H), 2.98 (dd, 1H), 2.89 (dd, 1H), 2.44-2.31 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.80-1.52 (m, 5H), 1.40-1.24 (m, 2H); MS (ES): 324(M+1).

[0676] 표 5c의 화합물을, 표 5c에 기재된 바와 같이, 상이한 와인랩(Weinreb) 아마이드(실시예 77의 단계 1에 기재된 바와 같음)를 사용하여, 실시예 77, 78 또는 86에 기재된 바와 같이 (라세믹 혼합물로서) 제조하였다.

[0677]

[표 5c]



실시예 번호	화합물명	R	MS (ES)(M+1)	제조 방법
79	5-메틸-3-[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-티아졸-2-일]헥산니트릴		312	실시예 77
80	3-피리딘-3-일-3-[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-티아졸-2-일]프로판니트릴		333	실시예 78
81	3-(5-브로모피리딘-3-일)-3-[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-티아졸-2-일]프로판니트릴		411,413	실시예 77
82	5-2-시아노-1-[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-티아졸-2-일]-에틸니코티노니트릴		358	실시예 77 내지 단계 4 / 실시예 431 (정제는 제외) / 실시예 77, 단계 5
83	3-[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-티아졸-2-일]부탄니트릴	Me	270	실시예 86, 단계 3 (실시예 77, 단계 4 및 5의 조건하에)
83A	3-피리딘-4-일-3-[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-티아졸-2-일]프로판니트릴		333	실시예 78

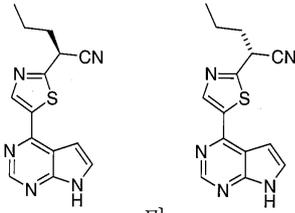
[0678]

83B	4-2-시아노-1-[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-티아졸-2-일]에틸피리딘-2-카보니트릴 트리플루오로아세트레이트 염		358	실시예 77 내지 단계 3 / 실시예 431 (정제 제외) / 실시예 78 (H ₂ O/0.1% TFA 함유 ACN를 사용하여 제조용 HPLC/MS로 정제함)
83C	3-피리딘-2-일-3-[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-티아졸-2-일]프로판니트릴		333	실시예 78

[0679]

[0680]

실시예 84: (2S)- 및 (2R)-2-[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-티아졸-2-일]펜탄-니트릴



[0681]

및

[0682]

단계 1. (2S)- 및 (2R)-2-[5-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-티아졸-2-일]펜탄니트릴

[0683]

DMSO(5.0ml)와 에탄올(61 μ l)의 혼합물 중의 1-[5-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-티아졸-2-일]부탄-1-온(실시예 77에 기재된 바와 같이 제조함)(101mg, 0.251mmol)과 p-톨릴설포닐-메틸 이소시아나이드(147mg, 0.753mmol)의 혼합물에 THF(753 μ l) 중의 1.0M 칼륨 3급-부톡사이드를 첨가하였다. 이어서, 당해 혼합물을 45 $^{\circ}$ C로 2시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각하여, 포화 염화암모늄을 첨가한 다음에 물을 첨가하여 혼합물을 정지시켰다. 당해 생성물을 에테르로 추출하고, 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 생성물(39mg, 25%)을 수득하였다.

[0684]

1 H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 8.88 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.32 (dd, 1H), 3.55 (dd, 2H), 2.20-2.11 (m, 2H), 1.71-1.57 (m, 2H), 1.03 (t, 3H), 0.93 (dd, 2H); MS (ES): 414(M+1).

[0685]

단계 2. (2S)- 및 (2R)-2-[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-티아졸-2-일]펜탄니트릴

[0686]

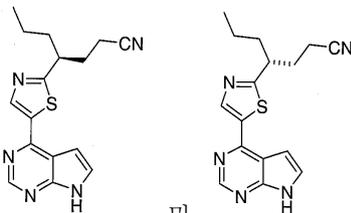
DCM(3ml)과 TFA(0.5ml) 중의 2-[5-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-티아졸-2-일]펜탄니트릴(59mg, 0.093mmol)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 당해 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 메탄올(3ml)에 용해시키고, 에틸렌디아민(0.3ml)을 첨가하였다. 당해 용액을 실온에서 40분 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 조약한 혼합물을 제조용 HPLC/MS(0.15% NH_4OH 를 함유하는 ACN/ H_2O 의 구배로 C18 컬럼 용리함)로 정제하여 목적하는 생성물(20mg, 76%)을 수득하였다.

[0687]

1 H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 9.66 (br s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.49 (dd, 1H), 6.88 (dd, 1H), 4.33 (dd, 1H), 2.23-2.12 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.04 (t, 3H); MS (ES): 284(M+1).

[0688]

실시예 85: (4S)- 및 (4R)-4-[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-티아졸-2-일]-헵탄-니트릴



[0689]

및

[0690]

THF(6.0ml) 중의 트리에틸 포스포노아세테이트(188mg, 0.838mmol)의 용액에 0 $^{\circ}$ C에서 THF(840 μ l) 중의 1.0M 칼륨 3급-부톡사이드를 첨가하였다. 이어서, 당해 혼합물을 실온으로 가운하고 0 $^{\circ}$ C로 다시 냉각시키고, 이 시점에서, THF(4.0ml) 중의 1-[5-(7-[2-(트리메틸실릴)-에톡시]-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-티아졸-2-일]부탄-1-온(실시예 77에 기재된 바와 같이 제조함)(225mg, 0.559mmol)을 첨가하였다. 당해 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하고, 이 시점에서, 물로 정지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 배합한 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 올레핀 이성체의 혼합물로서 생성물(222mg, 84%)을 수득하였다. MS (ES): 473(M+1).

[0691]

(2E)- 및 (2Z)- 이성체의 혼합물로서의 에틸 3-[5-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-

4-일)-1,3-티아졸-2-일]-헥스-2-에노에이트(222mg, 0.470mmol)를 에탄올(10ml)에 용해시키고, 촉매량의 10% Pd-C를 첨가하였다. 당해 혼합물을 수소 분위기하에 교반하여, 16시간 동안 풍선(balloon)에 의해 제공되었다. 여과하고 진공하에 농축시켜 목적하는 생성물(201mg, 90%)을 수득하였다. MS (ES): 475(M+1).

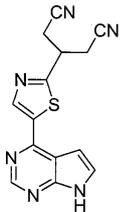
[0692] THF(5.0ml) 중의 에틸 3-[5-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-티아졸-2-일]헥사노에이트(201mg, 0.423mmol)의 용액에 -78℃에서 DCM(1.06ml) 중의 1.00M 디이소부틸알루미늄 수화물을 첨가하였다. 당해 혼합물을 -10℃로 천천히 1.5시간에 걸쳐 가온하고, 타르트산 칼륨 나트륨 4수화물, 물 및 에테르를 첨가하였다. 당해 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 추가로 추출하였다. 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켜, 목적하는 생성물(176mg, 96%)을 수득하였다. MS (ES): 433(M+1).

[0693] TFA(2ml) 중의 3-[5-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-티아졸-2-일]헥산-1-올(88mg, 0.20mmol)의 용액을 30분 동안 교반하였다. TFA를 증발시키고, 잔류물을 에틸렌디아민(0.2ml) 함유 메탄올(2ml) 및 1액적의 물에서 30분 동안 교반하였다. 제조용 HPLC/MS(0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 C18 용리함)로 정제하여 목적하는 생성물(36mg, 58%)을 수득하였다. MS (ES): 303(M+1).

[0694] 0℃에서 DCM(5ml) 중의 3-[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-티아졸-2-일]헥산-1-올(36mg, 0.12mmol) 및 TEA(19.9μl, 0.143mmol)의 혼합물에 메탄설폰닐 클로라이드(11.0μl, 0.143mmol)를 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후에, 당해 용액을 농축시키고, DMSO(1.6ml)에 용해시키고, 시안화나트륨(23mg, 0.48mmol)를 첨가하였다. 이어서, 당해 혼합물을 125℃ 마이크로파에서 30분 동안 가열하였다. 이어서, 당해 혼합물을 제조용 HPLC/MS(0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 C18 용리함)를 사용하여 직접 정제하여 목적하는 생성물(10mg, 27%)을 수득하였다.

[0695] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 9.37 (br s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 6.88 (dd, 1H), 3.34-3.25 (m, 1H), 2.47-2.30 (m, 2H), 2.22-2.12 (m, 2H), 1.95-1.71 (m, 2H), 1.44-1.31 (m, 2H), 0.94 (t, 3H); MS (ES): 312(M+1).

[0696] 실시예 86: 3-[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-티아졸-2-일]펜탄디니트릴



[0697]

[0698] 단계 1. N-메톡시-2-[(4-메톡시벤질)옥시]-N-메틸아세트아미드

[0699] DCM(100ml) 중의 [(4-메톡시벤질)옥시]아세트산[참조: *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2001, pp. 2837-2841](6.86g, 0.0350mol) 및 N,0-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(3.41g, 0.0350mol)의 혼합물에 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트(17g, 0.038mol)를 첨가한 다음에 TEA(9.7ml, 0.070mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 이어서, 당해 용액을 물, 0.5M HCl, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(에테르/헥산)로 정제하여 목적하는 생성물(5.75g, 69%)을 수득하였다.

[0700] 단계 2. 2-[(4-메톡시벤질)옥시]-1-[5-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-티아졸-2-일]에탄올

[0701] THF(70ml) 중의 4-(1,3-티아졸-5-일)-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(2.12g, 6.38mmol)의 용액에 -78℃에서 헥산(3.06ml) 중의 2.5M n-부틸리튬을 천천히 적가하였다. 30분 동안 교반한 후에, N-메톡시-2-[(4-메톡시-벤질옥시)-N-메틸아세트아미드(2.29g, 9.56mmol)를 첨가하였다. 반응을 30분 동안 지속시키고, 첨가하고, -78℃에서, 냉각 욕을 제거하고, 반응을 포화 염화암모늄으로 정지시키고, 에테르로 추

출하였다. 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 조악한 혼합물을 섬광 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산TFA)로 정제하여 목적하는 생성물(2.16g, 66%)을 수득하였다.

[0702] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8.93 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.89 (d, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.56 (dd, 2h), 0.93 (dd, 2H), -0.05 (s, 9H); MS (ES): 511(M+1).

[0703] 단계 3. (2E)- 및 (2Z)-4-[(4-메톡시벤질)옥시]-3-[5-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-티아졸-2-일]부트-2-엔이트릴

[0704] 0°C에서, THF(30ml) 중의 THF(4.44ml) 중의 1M 칼륨 3급-부톡사이드의 용액에 디에틸 시아노메틸포스페이트(820mg, 0.0046mol)를 적가하였다. 당해 옥을 제거하고, 반응물을 실온으로 가온하였다. 30분 후에, THF(20ml) 중의 2-[(4-메톡시-벤질옥시)-1-[5-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-티아졸-2-일]-에탄온(2.16g, 0.00423mol)의 용액을 적가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하고, 소량의 포화 염화암모늄으로 정지시키고, 에테르로 희석하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(0 내지 35% 에틸 아세테이트/헥산의 구배로 용리함)로 정제하여, 목적하는 생성물(1.76g, 78%)을 거의 동량의 올레핀 이성체의 혼합물로서 수득하였다.

[0705] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.90 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.35 (dd, 2H), 7.31 (dd, 2H), 6.92 (dd, 2H), 6.90 (dd, 2H), 6.86 (d, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.10 (t, 1H), 5.70 (s, 4H), 4.75 (s, 2H), 4.72 (d, 2H), 4.64 (s, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.56 (dd, 2H), 3.55 (dd, 2H), 0.96-0.90 (m, 4H), -0.05 (s, 9H), -0.054 (s, 9H); MS (ES): 534(M+1).

[0706] 단계 4. 4-[(4-메톡시벤질)옥시]-3-[5-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]-피리미딘-4-일)-1,3-티아졸-2-일]부탄니트릴

[0707] (2E)-4-[(4-메톡시벤질)옥시]-3-[5-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-4-일)-1,3-티아졸-2-일]부트-2-엔이트릴 및 (2Z)-4-[(4-메톡시벤질)옥시]-3-[5-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-4-일)-1,3-티아졸-2-일]부트-2-엔이트릴(880mg, 1.6mmol)을, 에탄올(20ml)과 에틸 아세테이트(20ml)의 혼합물에 용해시켰다. 촉매량의 10% Pd-C를 첨가하였다. 당해 혼합물을 50PSI 수소하에 진탕하였다. 당해 혼합물을 여과하고, 진공하에 농축시켜, 목적하는 생성물(0.85g, 99%)을 수득하였다. MS (ES): 536(M+1).

[0708] 단계 5. 3-[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-티아졸-2-일]펜탄디니트릴

[0709] DCM(10ml) 중의 4-[(4-메톡시벤질)옥시]-3-[5-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]-피리미딘-4-일)-1,3-티아졸-2-일]부탄니트릴(251mg, 0.468mmol)을 디클로로디시아노퀴논(DDQ)(434mg, 1.87mmol)으로 처리하고, 물(376 μ l)로 처리하였다. 1.5시간 후에, 포화 중탄산나트륨과 물을 첨가하고, 반응물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 추출물을 물과 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜, 조 생성물 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

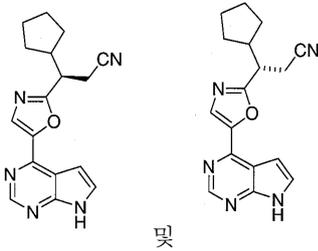
[0710] 후속적으로, DCM(12ml) 중의 위에서 제조한 4-하이드록시-3-[5-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-티아졸-2-일]부탄니트릴의 용액을 0°C에서 TEA(130 μ l, 0.94mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드(73 μ l, 0.94mmol)로 처리하였다. 1시간의 반응 시간 후에, 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO(5ml)에 용해시키고, 시안화나트륨(110mg, 2.3mmol)을 첨가하였다. 30분 후에, 혼합물을 물로 희석시키고, 에테르로 추출하고, 물과 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시키고 섬광 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 목적하는 생성물(14mg, 7%)을 수득하였다. MS (ES): 425(M+1).

[0711] TFA(0.6ml) 함유 DCM(3ml) 중의 3-[5-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-티아졸-2-일]펜탄디니트릴(14mg, 0.033mmol)의 용액을 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 당해 혼합물을 농

측시시키고, 잔류물을 메탄올(2ml)에 용해시키고, 에틸렌디아민(0.4ml)을 첨가하였다. 1시간의 반응 시간 후에, 당해 생성물을 제조용 HPLC/MS(0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 C18 용리함)로 정제하여 목적하는 생성물(6mg, 62%)을 수득하였다.

[0712] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): δ 12.27 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.17 (d, 4H); MS (ES): 295(M+1).

[0713] 실시예 87: (3R)-3-사이클로펜틸-3-[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-옥사졸-2-일]프로판니트릴 및 (3S)-3-사이클로펜틸-3-[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-옥사졸-2-일]프로판니트릴



[0714] 및
[0715] 단계 1. 4-(1,3-옥사졸-5-일)-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

[0716] N,N-디메틸아세트아미드(8.0ml) 중의 4-클로로-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (0.440g, 1.55mmol), 1,3-옥사졸(0.306ml, 4.65mmol), 칼륨 아세테이트(0.456g, 4.65mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.179g, 0.155mmol)의 혼합물을 200℃ 마이크로파 반응기에서 30분 동안 가열하였다. 대부분의 용매를 진공하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 DCM으로 희석하고, 여과하고, 농축시켰다. 설팅 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 생성물(330mg, 67%)을 수득하였다.

[0717] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.96 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.60 (t, 2H), 0.98 (t, 2H), 0.00 (s, 9H); MS (ES): 317(M+1).

[0718] 단계 2. 사이클로펜틸[5-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-옥사졸-2-일]메탄온

[0719] -78℃에서 THF(10.0ml) 중의 4-(1,3-옥사졸-5-일)-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (140.0mg, 0.44mmol)의 용액에 헥산(1.6M, 0.30ml) 중의 n-부틸리튬을 천천히 적가하였다. 20분 후에, 에테르(0.53ml) 중의 1.0M 2염화아연을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0℃에서 60분 동안 교반하였다. 이어서, 요오드화구리(1)(84mg, 0.44mmol)를 첨가하고, 당해 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 사이클로펜탄카보닐 클로라이드(108μl, 0.885mmol)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 추가의 1시간 동안 교반하고, 이 시점에서, 이를 실온으로 가온하였다. 포화 NH₄Cl 용액을 첨가하여 반응을 정지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 설팅 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 생성물(97mg, 53%)을 수득하였다.

[0720] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.96 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.56 (t, 1H), 2.23-1.56 (m, 8H), 0.98 (t, 2H), 0.00 (s, 9H); MS (ES): 413(M+1).

[0721] 단계 3. (3R)- 및 (3S)-3-사이클로펜틸-3-[5-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-옥사졸-2-일]프로판니트릴

[0722] 0℃에서 THF(0.355ml) 및 THF(3ml) 중의 1.0M 칼륨 3급-부톡사이드의 용액에 디에틸 시아노메틸포스페이트(66mg, 0.37mmol)를 적가하였다. 빙욕을 제거하고, 반응물을 실온으로 가온하였다. 30분 후에, THF(2.0ml) 중의 사이클로펜틸[5-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-옥사졸-2-일]메탄온

(1.40E2mg, 0.338mmol)의 용액을 적가하였다. 3시간의 반응 시간 후에, 혼합물을 실리카 겔에 흡착시키고, 설파 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 목적하는 생성물(89mg, 60%)을 이성체의 혼합물로서 수득하였다. MS (ES): 436(M+1).

[0723] 톨루엔(0.40ml, 0.0038mol) 중의 아세트산구리 일수화물(4.0mg, 0.020mmol) 및 (옥시디-2,1-페닐렌)-비스(디페닐포스핀)(11mg, 0.020mmol)의 혼합물에 PMHS(50 μ l)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25분 동안 실온에서 교반하고, 톨루엔(0.40ml) 중의 (2E)- 및 (2Z)-3-사이클로펜틸-3-[5-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-4-일)-1,3-옥사졸-2-일]아크릴로니트릴(88mg, 0.20mmol)을 첨가하고, 3급-부틸 알코올(0.072 ml)을 첨가하였다. 실온에서 16시간에 걸쳐 반응하는 것이 실패한 후에, 추가의 아세트산구리 일수화물과 (옥시디-2,1-페닐렌)비스(디페닐포스핀)(각각 0.10mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 60 $^{\circ}$ C에서 16시간 동안 가열하였다. 조약한 혼합물을 설파 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 목적하는 생성물(21mg, 23%)을 수득하였다.

[0724] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.96 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.38-3.30 (m, 1H), 3.03 (dd, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.60-2.40 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.85-1.15 (m, 7H), 0.98 (t, 2H), 0.00 (s, 9H); MS (ES): 438(M+1).

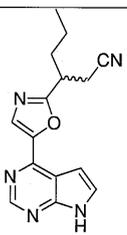
[0725] 단계 4. (3R)- 및 (3S)-3-사이클로펜틸-3-[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-옥사졸-2-일]프로판니트릴

[0726] 3-사이클로펜틸-3-[5-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]-피리미딘-4-일)-1,3-옥사졸-2-일]프로판니트릴(20.0mg, 0.0457mmol)의 용액을 DCM(0.2ml) 중의 TFA(0.1ml)와 6시간 동안 교반하였다. 용액을 제거하고, 생성된 잔류물을 메탄올(0.2ml) 중의 에틸렌디아민(0.1ml)과 밤새 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하였다. 목적하는 생성물(5.3mg, 38%)을 제조용 HPLC/MS(0.15% NH_4OH 를 함유하는 ACN/ H_2O 의 구배로 C18 컬럼 용리함)로 수득하였다.

[0727] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 10.25 (br s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 3.36-3.28 (m, 1H), 2.98 (dd, 1H), 2.90 (dd, 1H), 2.51-2.38 (m, 1H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.80-1.51 (m, 5H), 1.44-1.30 (m, 2H); MS (ES): 308(M+1).

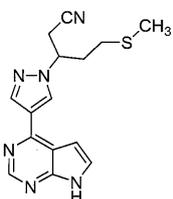
[0728] 표 5d의 화합물을 실시예 87의 방법에 따라 라세믹 혼합물로서 제조하였다.

[0729] [표 5d]

실시예 번호	구조	화합물명	R	MS (ES)(M+1)
88		3-[5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,3-옥사졸-2-일]헥산니트릴	Pr	282

[0730]

[0731] 실시예 90: 5-(메틸티오)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄-니트릴



[0732]

[0733] 단계 1. (2E)-5-(메틸티오)펜트-2-엔니트릴

[0734] THF(10ml, 0.1mol) 중의 [클로로(트리페닐)포스포라닐]ACN(2.5g, 0.0073mol)의 0℃ 혼합물에 TEA(2.0ml, 0.014mol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 빙욕을 30분 동안 제거하고, 혼합물을 0℃로 다시 냉각시켰다. THF(1ml, 0.02mol) 중의 3-(메틸티오)-프로판올(0.68ml, 0.0072mol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 물을 첨가하고, 당해 혼합물을 여과하였다. 여액을 물(×3)과 염수로 세척하였다. 유기상을 건조시키고, 용액을 회전 증발시켜 제거하여 오프화이트색 고형물(2.1g)을 수득하였다. 당해 고형물을 MTBE로 분쇄하고 여과하였다. 여액을 1N HCl, 물, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 유기상을 건조시키고, 회전 증발기를 사용하여 농축시켜, 오렌지색 오일(0.62g, 44% 수율, 트랜스:시스 약 2: 1)을 수득하였다.

[0735] 트랜스에 대한 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 6.68(1H, m); 5.14(1H, d); 2.6(2H, m); 2.55(2H, t); 2.1(3H, s).

[0736] 단계 2. 5-(메틸티오)-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄니트릴

[0737] ACN(3ml, 0.06mol) 중의 4-(1H-피라졸-4-일)-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(0.30g, 0.00095mol), (2E)-5-(메틸티오)펜트-2-엔니트릴(0.28g, 0.0016mol) 및 DBU(45μl, 0.00030mol)의 혼합물을 실온에서 5일 동안 교반하였다. 용액을 회전 증발시켜 제거하여 오렌지색 오일을 수득하였다. 조악한 오일을 크로마토그래피하여(30 내지 70 에틸 아세테이트/헥스), 무색 오일(0.35g, 83% 수율)을 수득하였다.

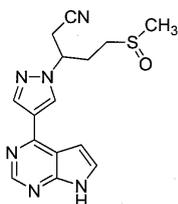
[0738] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.95(1H, s); 8.41(1H, s); 8.4(1H, s); 7.48(1H, d); 6.84(1H, d); 5.75(2H, s); 4.95(1H, br); 3.6(2H, t); 3.1(2H, m); 2.58(2H, m); 2.28(2H, m); 2.1(3H, s); 1.99(2H, t); 0.0(9H, s). MS (M+H): 443.

[0739] 단계 3. 5-(메틸티오)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄니트릴

[0740] THF(4ml, 0.05mol) 중의 5-(메틸티오)-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄니트릴(0.35g, 0.00079mol)의 용액 및 물(4ml) 중의 3.0M HCl (HCl)을 밤새 환류시켰다. 용액을 회전 증발시켜 제거하여 얻은 오렌지색 오일을 수득하였다. 당해 오일을 에탄올(3ml, 0.05mol)에서 및 물(1ml) 중의 8.0M 수산화암모늄에서 밤새 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 제조용 LCMS(0.15% NH₄OH를 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 C18 컬럼 용리함)로 정제하여 백색 발포체(125mg)를 수득하였다. 당해 백색 발포체를 MTBE(약 1.5ml)로 분쇄하였다. 생성된 고형물을 여과하고, 세척하고 건조시켜 생성물(80mg, 32% 수율)을 수득하였다.

[0741] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 10.38(1H, s); 8.88(1H, s); 8.39(1H, s); 8.38(1H, s); 7.44(1H, d); 6.8(1H, d); 5.75(2H, s); 4.9(1H, br); 3.05(2H, m); 2.5(2H, m); 2.23(2H, d); 2.1(3H, s). MS (M+H): 313.

[0742] 실시예 91: 5-(메틸설피닐)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-펜탄-니트릴

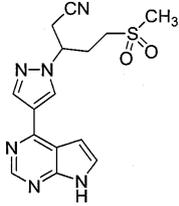


[0743] [0744] ACN(1ml, 0.02mol) 중의 5-(메틸티오)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-펜탄-니트릴(0.065g, 0.00021mol) 및 과산화수소(0.022ml, 0.00023mol)의 용액을 밤새 교반하였다. 반응물을 농축시키고, HPLC로 정제하여 고형물(21mg)을 수득하였다. 당해 고형물을 MTBE(1ml)/DCM(10 액적)으로 분쇄하였다. 당해

고형물을 여과하고 세척하여, 백색 고형물(13mg, 20% 수율)을 수득하였으며, 이를 실온 내지 50℃에서 2시간 동안 건조시켰다.

[0745] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 9.95(1H, s); 8.85(1H, s); 8.4(2H, m); 7.4(1H, d); 6.8(1H, s); 4.9(1H, br); 3.15(2H, m); 3.0(2H, m); 2.8-2.5(2H, m); 2.6(3H, s). MS (M+H): 329.

[0746] 실시예 92: 5-(메틸설폰닐)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-펜탄-니트릴



[0747]

[0748] ACN(1ml, 0.02mol) 중의 5-(메틸티오)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-펜탄-니트릴 (0.040g, 0.00013mol) 및 과산화수소(0.5ml, 0.005mol)의 용액을 밤새 환류하였다. 반응물을 HPLC로 정제하여 백색 유리/고형물(16mg)을 수득하였으며, 이를 EtOH(약 0.8ml)로 분쇄하여, 백색 고형물(13mg, 30% 수율)을 수득하였다.

[0749] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.75(1H, s); 8.48(1H, d); 8.4(1H, d); 7.43(1H, d); 6.8(1H, s); 5.0(1H, br); 3.4(2H, m); 3.2-3.0(2H, m); 2.8-2.5(2H, m); 2.95(3H, s). MS (M+H): 345.

[0750] 실시예 93: 4,4,4-트리플루오로-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피라졸-1-일]-부티로니트릴



[0751]

[0752] 단계 1. 4,4,4-트리플루오로-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부탄니트릴

[0753] ACN(70ml, 1mol) 중의 4-(1H-피라졸-4-일)-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(6.9g, 0.022mol), (2E)-4,4,4-트리플루오로부트-2-엔니트릴(2.8g, 0.023mol) 및 DBU(0.18ml, 0.0012mol)의 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 여액을 회전 증발시켜 제거하여 오렌지색 오일을 수득하였다. 조악한 오일을 크로마토그래피하여(20 내지 50% 에틸 아세테이트/헥스), 고형물/오일(9.1g, 96% 수율)을 수득하였다. 단일 에난티오머(피크 2)를 키랄 컬럼 크로마토그래피(OD-H 컬럼, 30%EtOH/헥스)로 녹색 고형물/유리(3.3g, 32% 수율)로서 분리하였다.

[0754] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.93(1H, s); 8.46(1H, s); 8.45(1H, s); 7.5(1H, d); 6.85(1H, d); 5.75(2H, s); 5.2(1H, m); 3.6(2H, t); 3.7-3.3(2H, m); 1.99(2H, t); 0.0(9H, s). MS (M+H): 438.

[0755] 단계 2. 4,4,4-트리플루오로-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피라졸-1-일]-부티로니트릴

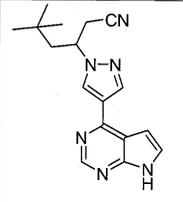
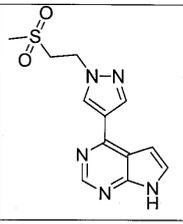
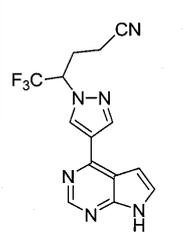
[0756] THF(35ml, 0.43mol) 중의 단계 1로부터의 4,4,4-트리플루오로-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부탄니트릴(3.1g, 0.0071mol)의 용액 및 물(35ml) 중의 3.0M HCl을 밤새 환류시켰다. 용액을 회전 증발시켜 제거하여 녹색 오렌지색 오일/유리를 수득하였다. 당해 오일을 에틸 아세테이트 및 포화 NaHCO_3 (50ml)과 교반하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 회전 증발에 의해 감소시켜, 오일/유리 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 에탄올(20ml, 0.3mol)에서

및 물(10ml) 중의 8.0M 수산화암모늄에서 1주일에 걸쳐 교반하였다. 용액을 회전 증발시켜 제거하여 얻은 오렌지색 발포체/고형물을 수득하였다. 조악한 생성물을 크로마토그래피하여(0 내지 7% MeOH/DCM, 0 내지 0.7% NH4OH) 얻은 오렌지색 페이스트/고형물(3g)을 수득하였다. 당해 고형물을 EtOH로부터 재결정시켜 오프화이트 결정(1.6g, 74% 수율)을 수득하였다.

[0757] ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 12.2(1H, s); 8.95(1H, s); 8.7(1H, s); 8.5(1H, s); 7.63(1H, d); 6.96(1H, d); 6.01(1H, m); 3.7(2H, m). MS (M+H): 306.

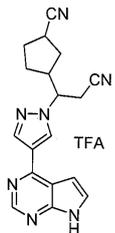
[0758] "제조용 실시예 번호"로 표기된 바와 같이 표 5e의 화합물을 제조하였다.

[0759] [표 5e]

실시예 번호	구조	화합물명	MS (M+H)	제조용 실시예 번호
94		5,5-디메틸-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피라졸-1-일]-헥산니트릴	308	61 변형 G
95		4-[1-(2-메탄설폰닐-에틸)-1H-피리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	291	61 변형 G
96		5,5,5-트리플루오로-4-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피라졸-1-일]-펜탄니트릴	320	59 변형 G

[0760]

[0761] 실시예 97: 3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)-사이클로-펜탄-카보니트릴 트리플루오로아세테이트



[0762]

[0763] 단계 1: 3-(디메톡시메틸)사이클로펜탄카보알데히드

[0764] 3구 환저 플라스크 속에서 2-노보넨(5.500g, 0.05841mol)을 DCM(198.0ml)과 메탄올(38.5ml)에 용해시키고, -78℃에서 냉각시켰다. 반응물이 청색으로 변할 때까지 반응물에 오존을 통과시키고, -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 질소를 20분 동안 통과시키고 p-톨루엔설폰산(0.95g, 0.0055mol)을 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 가온하고, 90분 동안 교반하였다. 반응물 속에 중탄산나트륨(1.67g, 0.0199mol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 20℃에서 30분 동안 교반하고, 디메틸 설페이드(9.4ml, 0.13mol)를 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 교

반하고, 회전 증발에 의해 약 50ml로 감소시키고, 반응물을 DCM으로 추출하고, 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 진공하에 스트리핑하였다. 반응물을 135°C(벤티 온도)에서 펌프 고진공하에 증류하여 생성물(7.5g)을 부분입체이성체의 약 2:1 혼합물로서 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 9.64 & 9.62 (d, 1H), 4.15 & 4.12 (s, 1H), 3.35 & 3.34 (s, 6H), 2.77 m, 1H), 2.34 (m, 1H), 1.35-2.00 (m, 6H).

[0765] 단계 2. (2E,Z)-3-[3-(디메톡시메틸)사이클로펜틸]아크릴로니트릴

[0766] THF(1.0M, 6,10ml) 중의 t-BuOK의 0°C 용액을 함유한 플라스크 속에 THF(8Ml) 중의 디에틸 시아노메틸포스페이트(1.1g, 6.4mmol)의 용액을 첨가하였다. 냉각 욕을 제거하고, 반응물을 상온으로 가온하고, THF(2ml) 중의 3-(디메톡시-메틸)-사이클로펜탄카브알데히드(1.00g, 5.81mmol)의 용액을 적가하였다. 첨가가 완료된 직후에 오렌지색 겔형 입자가 형성되기 시작하였으며, 약 1시간 후에 반응물이 겔화되었다. 반응물을 상온에서 16시간 동안 교반 상태로 두고, 이 시점에서, TLC로 반응이 완결됨을 확인하였다. 반응물을 물과 EtOAc 사이에 분배시키고, 수성 상을 추가의 EtOAc로 세척하였다. 배합된 유기상을 물로 세척한 다음 포화 NaCl로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 진공하에 감소시키고, 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(6:1 헥산:EtOAc + 1% TEA)로 정제하여 E/Z 이성체(760mg, 61%)를 1:1 혼합물로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 6.69 (m, 0.5H), 6.37 (m, 0.5H), 5.32 (m, 0.5H), 5.23 (m, 0.5H)에서 비닐성 양자; 4.14 (m, 1H)에서 아세탈 메틴 양자; 3.34 (s, 6H)에서 메틸 양자.

[0767] 단계 3. 3-[3-(디메톡시메틸)사이클로펜틸]-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[0768] ACN(5ml) 중의 4-(1H-피라졸-4-일)-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(230mg, 0.74mmol)의 용액에 (2E,Z)-3-[3-(디메톡시메틸)-사이클로-펜틸]아크릴로니트릴(289mg, 1.48mmol)을 첨가하고, DBU(300μl, 2.0mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 16시간 동안 교반하였으며, 이 시점에서 LCMS 및 TLC로 반응이 완결됨을 확인하였다. 반응물을 진공하에 감소시켜 건조시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 부분입체이성체의 혼합물로서 생성물(293mg, 77%)을 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.85 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 7.40 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.54 (t, 2H), 3.36 (s, 1.5H), 3.34 (s, 1.5H), 3.30 (s, 1.5H), 3.26 (s, 1.5H), 3.12 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.0-1.0 (m, 6H), 0.92 (t, 2H), -0.56 (s, 9H). MS (EI) m/z = 511.3 (M+H).

[0769] 단계 4. 3-(3-포밀사이클로펜틸)-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]-피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[0770] THF(4.5ml) 중의 3-[3-(디메톡시메틸)사이클로펜틸]-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴(293mg, 0.574mmol)의 용액에 수성 HCl(1.0M, 1.5ml)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 2.5시간 동안 고정시키고, 이 시점에서 TLC 및 LCMS로 상응하는 알데히드의 탈보호가 완결됨을 확인하였다. 반응물을 물과 EtOAc 사이에 분배시키고, 수성 상을 추가의 EtOAc로 추출하였다. 배합된 유기상을 물, 포화 NaHCO₃ 및 포화 NaCl로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 스트리핑하여 건조시켜, 조 생성물을 부분입체이성체의 혼합물로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 9.69 (d, 0.5H), 9.64 (d, 0.5H), 8.85 (s, 0.5H), 8.84 (s, 0.5H), 8.35 (s, 0.5H), 8.34 (s, 0.5H), 8.32 (s, 0.5H), 8.30 (s, 0.5H), 7.41 (d, 0.5H), 7.40 (d, 0.5H), 6.80 (d, 0.5H), 6.79 (d, 0.5H), 5.68 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 2.96 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.1-1.1 (m, 6H), 0.92 (m, 2H), -0.058 (s, 9H). MS (EI) m/z = 465.1 (M+H).

[0771] 단계 5. 3-3-[(E,Z)-(하이드록시이미노)메틸]사이클로펜틸-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[0772] CH₃OH(5.0ml, 0.12mol) 중의 3-(3-포밀사이클로펜틸)-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴(336mg, 0.000723mol)의 용액에 하이드록실아민 하이드로클로라이드(60mg, 0.00087mol) 및 KHCO₃(110mg, 0.0011mol)를 첨가하고, 반응물을 상온에서 16시간 동안 고정시키고, 이 시점에서, LCMS로 반응이 완결됨을 확인하였다. 반응물을 진공하에 감소시켜 건조시키고, 잔류물을 물과 EtOAc 사이에 분배시키고, 수성 상을 추가의 EtOAc로 추출하였다. 배합된 유기상을 물로 세척한 다음 포화 NaCl로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 정제하지 않고 후속적인 반응에 사용하였다. NMR은, 알데하이드성 양자의 부재를 나타내었다. MS (EI) m/z = 480.2 (M+H).

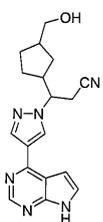
[0773] 단계 6. 3-(2-시아노-1-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)사이클로펜탄카보니트릴

[0774] 피리딘(1.2ml) 중의 3-3-[(E,Z)-(하이드록시이미노)메틸]사이클로펜틸-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴(324mg, 0.67mmol)의 용액에 메탄설폰닐 클로라이드(210 μ l, 2.7mmol)를 첨가하였다. 반응물을 60°C로 2.5시간 동안 가열하였으며, 이 시점에서, LCMS로 반응이 완결됨을 확인하였다. 반응물을 물과 EtOAc 사이에 분배시키고, 수성 상을 추가의 EtOAc로 추출하였다. 배합된 유기상을 물, 0.1N HCl 및 포화 NaCl로 세척하고, MgSO₄로 건조시켰다. 당해 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 부분입체이성체의 혼합물로서 생성물(164mg, 52%)을 수득하였다. 부분입체이성체를 키랄 HPLC에 의해 분리하여, 4개의 개별적인 부분입체이성체를 수득하였으며, 이들은 탈보호 단계에서 직접적으로 취하였다. MS (EI) m/z = 462.1 (M+H).

[0775] 단계 7. 3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)-사이클로펜탄-카보니트릴 트리플루오로아세테이트

[0776] 이어서, 당해 대표적인 방법에서, 4개의 부분입체이성체를 개별적으로 탈보호시켰다. CH₂Cl₂(2.0ml)에 용해된 3-2-시아노-1-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-에틸사이클로펜탄카보니트릴(35mg, 0.076mmol)에 TFA(1.0ml)를 첨가하고, 반응물을 상온에서 2시간 동안 교반하였으며, 이 시점에서, LCMS로 N-하이드록시메틸 중간체가 완전히 개열(cleavage)됨을 확인하였다. 용액을 제거하고, 잔류물에 메탄올(1.0ml)을 첨가한 다음 에틸렌디아민(40 μ l, 0.61mmol)을 첨가하고, 반응물을 16시간 동안 교반하였으며, 이 시점에서, LCMS로 반응이 완결됨을 확인하였다. 용액을 제거하고, 잔류물을 제조용 LCMS로 정제하여 생성물을 TFA 염으로서 수득하였다. NOE 실험 결과, 모든 이성체가 사이클로펜틸 환 위에서 시스 형태를 갖는 것으로 확인된다. 이성체 1 및 2: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.95 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.2-1.9 (m, 4H), 1.67 (m, 2H). 이성체 3 및 4: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.95 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.58 (m, 2H).MS (EI) m/z = 332.2 (M+H).

[0777] 실시예 98: 3-[3-(하이드록시메틸)사이클로펜틸]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴



[0778]

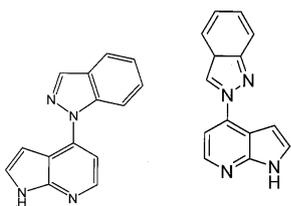
[0779] 단계 1: 3-[3-(하이드록시메틸)사이클로펜틸]-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[0780] 메탄올(280 μ l) 중의 3-(3-포밀사이클로펜틸)-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴(50.0mg, 0.108mmol)의 용액을 0 $^{\circ}$ C로 냉각시키고, 나트륨 테트라하이드로보레이트(14mg, 0.37mmol)를 첨가하였다. 반응물을 0 $^{\circ}$ C에서 10분 동안 고정시키고, 이 시점에서, LCMS 및 TLC로 반응이 완결됨을 확인하였다. 1N HCl(3 액적) 및 메탄올(1ml)을 조심스럽게 첨가한 다음에 수성 NaHCO₃과 CHCl₃를 첨가하여, 반응을 정지시켰다. 당해 상을 분리시키고, 수성 상을 추가의 CHCl₃로 세척하였다. 배합된 유기상을 포화 NaCl로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 건조시켜 감소시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 부분입체이성체의 혼합물로서 생성물(37.4mg, 74%)을 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.84 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 7.40 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.29 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.53 (t, 2H), 3.14 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.2-1.0 (m, 9H), 0.92 (t, 2H), -0.059 (s, 9H). MS (EI) m/z = 467.2 (M+H).

[0781] 단계 2. 3-[3-(하이드록시메틸)사이클로펜틸]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[0782] CH₂Cl₂(2.0ml)가 용해된 3-[3-(하이드록시메틸)사이클로펜틸]-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴(60.4mg, 0.129mmol)에 TFA(1.0ml)를 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 교반하고, 이 시점에서, LCMS로 N-하이드록시메틸 중간체(m/z = 367)가 완전히 개열됨을 확인하였다. 사이클로펜틸 환의 하이드록시메틸의 트리플루오로아세테이트 에스테르 또한 관찰되었다(m/z = 463). 용액을 제거하고, 당해 잔류물에 메탄올(1.0ml)을 첨가한 다음 에틸렌디아민(80 μ l, 1.19mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 16시간 동안 교반하였으며, 이 시점에서, LCMS로 반응이 목적하는 생성물에 대해 완결됨을 확인하였다. 용액을 제거하고, 잔류물을 키랄 HPLC로 정제하여, 4개의 개별적인 부분입체이성체(4개 이성체 총 20.2mg, 46%)를 수득하였다. NOE 실험 결과, 모든 이성체가 사이클로펜틸 환 위에서 시스 형태를 갖는 것으로 확인된다. 이성체 1 및 2: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.65 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.6-1.4 (m, 3H), 1.03 (m, 1H). 이성체 3 및 4: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.66 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.55-1.25 (m, 3H), 1.04 (m, 1H). MS (EI) m/z = 337.1 (M+H).

[0783] 실시예 100: 1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-인다졸(100a) 및 2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-2H-인다졸(100b)

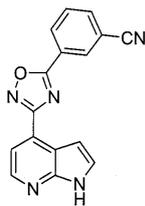


[0784]

[0785] 4-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.078g, 0.00040mol) 및 1H-인다졸(0.283g, 0.00240mol)을 200 $^{\circ}$ C에서(오일 욕) 밤새 교반하에 밀봉된 튜브 속에서 순수하게 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 당해 조 생성물을 제조용 LC-MS에 의해 0.2% TFA를 함유하는 물/ACN 구배로 용리하는 C-18 컬럼 상에서 정제하여, 표제 화합물(0.015g, 15%)을 무정형 백색 고형물로서 수득하였다. LC /MS (M+H)⁺ 235, ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.01 (bs, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.73(d, 1H, J=9.0), 7.67 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.07 (m, 2H).

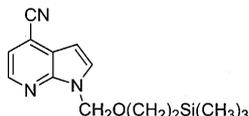
[0786]

[0787] 실시예 106: 3-[3-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]벤조니트릴



[0788]

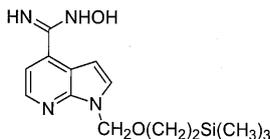
[0789] 단계 1. 1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카보니트릴



[0790]

[0791] 4-브로모-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.300g, 0.000917mol)을 DMF(6.5ml, 0.084mol)에 용해시키고, 시안화아연(0.30g, 0.0026mol)를 첨가하였다. 당해 용액을 질소로 탈기시키고, 비스(트리-*t*-부틸포스핀)팔라듐(0.1g, 0.0002mol)을 첨가하였다. 반응물을 밀봉하고, 마이크로파에서 100℃로 30분 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 취하고, 물, 포화 탄산나트륨, 염소로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 농축시켜, 오일을 수득하였다. 당해 조 생성물을 헥산:에틸 아세테이트 구배로 용리하는 실리카 겔 상의 설파트 컬럼 크로마토그래피(FCC)로 정제하여, 생성물(0.25g)을 무색 오일로서 수득하였다. LC/MS (M+H)⁺ 274, ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.22 (d, 1H), 7.53(d, 1H), 7.40(d, 1H), 6.73(d, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.50 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 0.0 (s, 9H).

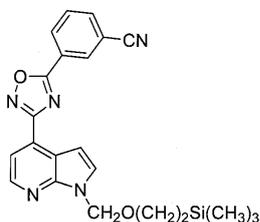
[0792] 단계 2. N-하이드록시-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카복시미드아미드



[0793]

[0794] 1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카보니트릴(0.05g, 0.0002mol)을 에탄올(2.0ml, 0.034mol)에 용해시키고, 하이드록실아민 하이드로클로라이드(0.023g, 0.00033mol) 및 탄산칼륨(0.10g, 0.00073mol)을 첨가하였다. 반응물을 5시간 동안 환류 가열하고, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 고형물을 제거하였다. 여액을 농축시켜, 황색 오일 잔류물로서의 생성물(0.06g)을 수득하였다. LC/MS (M+H)⁺ 307.

[0795] 단계 3. 3-[3-(1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]벤조니트릴



[0796]

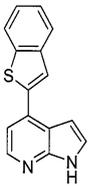
[0797] 조 생성물 N-하이드록시-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카복시미드아미드(0.06g,

0.0002mol)를 피리딘(1.0ml, 0.012mol)에 용해시키고, 3-시아노벤졸 클로라이드(0.040g, 0.00024mol)를 실온에서 첨가하였다. 당해 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 오일 욕에서 80℃로 가열하였다. 18시간 동안 교반한 후에, 반응물을 실온으로 냉각시키고, ACN으로 희석시키고, 진공하에 농축시켜, 3-[3-(1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]벤조니트릴(0.08g)을 오프화이트색 잔류물로서 수득하였다. LC/M S (M+H)⁺ 418.

[0798] 단계 4. 3-[3-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]벤조니트릴

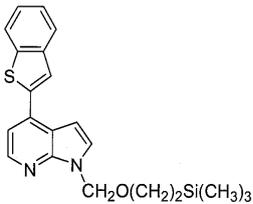
[0799] 조약한 3-[3-(1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]벤조니트릴(0.08g, 0.0002mol)을 질소하에 TFA(3.0ml, 0.039mol)에 용해시키고, 60℃로 가열하였다. 2시간 동안 가열한 후에, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 메탄올에서 취하고, 농축시켜 되도록 많은 양의 TFA를 제거하였다. 잔류물을 메탄올(2.0ml, 0.049mol) 및 수산화암모늄(1ml)에서 취하였다. 당해 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하여 반응을 완결시켰다. 반응물을 진공하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 C-18 컬럼 상에서 0.2% TFA를 함유하는 ACN:물 구배로 용리하는 제조용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(0.025g, 43%)을 수득하였다. (M+H)⁺ 288. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.1 (bs, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.48(d, 1H, J=6.4), 8.39(d, 1H, J=4.8), 8.16(d, 1H, J=6.4), 7.84(t, 1H, J=6.4), 7.75(d, 1H, J=4.8), 7.68 (m, 1H), 6.99 (m, 1H).

[0800] 실시예 107: 4-(1-벤조티엔-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘



[0801]

[0802] 단계 1. 4-(1-벤조티엔-2-일)-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]-피리딘



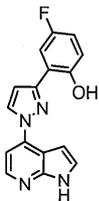
[0803]

[0804] 1-벤조티엔-2-일붕소산(0.05g, 0.0003mol) 및 4-브로모-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.10g, 0.00031mol)을 톨루엔(3.0ml, 0.028mol)과 에탄올(1.0ml, 0.017mol) 중에서 배합하였다. 물(1.0ml)에 용해된 탄산칼륨(0.085g, 0.00062mol)을 첨가하고, 반응물을 질소로 탈기시켰다. 이어서, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.05g, 0.00004mol)을 첨가하고, 밀봉된 튜브 속에서 반응물을 마이크로파에서 120℃로 60분 동안 가열하였다. 이를 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트에서 취하고, 물(2x)과 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 농축시켜, 4-(1-벤조티엔-2-일)-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]-피리딘(0.10g)을 오일로서 수득하였다. LC /MS (M+H)⁺ 381.

[0805] 단계 2. 4-(1-벤조티엔-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[0806] 실시예 106의 단계 4와 유사한 방법을 사용하지만, 4-(1-벤조티엔-2-일)-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 사용하여, 표제 화합물을 황색 분말(0.015g, 18%)로서 제조하였다. LC /MS (M+H)⁺: 251, ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.95 (bs, 1H), 8.28(d, 1H, J=5.4), 8.15 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.39(d, 1H, J=5.4), 6.95 (m, 1H).

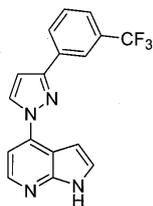
[0807] 실시예 120: 4-플루오로-2-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-3-일]페놀



[0808]

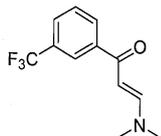
[0809] 4-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.050g, 0.00025mol) 및 4-플루오로-2-(1H-피라졸-3-일)페놀(0.150g, 0.000842mol)을 160℃로 5시간 동안 순수하게 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 잔류물을 C-18 컬럼 상에서 0.2% TFA를 함유하는 물/ACN 구배로 용리하는 제조용 LC-MS로 정제하여, 표제 화합물(0.052g, 20%)을 무정형 백색 고형물로서 수득하였다. LC/MS (M+H)⁺ 295, ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.01 (bs, 1H), 10.25(bs, 1H), 8.81(s, 1H), 8.35(d, 1H, J= 5.5), 7.77(d, 1H, J=9.5), 7.64 (m, 1H), 7.59(d, 1H, J=5.5), 7.32 (s, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.01 (m, 1H).

[0810] 실시예 127: 4-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-피라졸-1-일-1H-피롤로[2,3-b]피리딘



[0811]

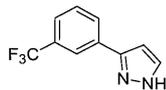
[0812] 단계 1: (2E)-3-(디메틸아미노)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]프로프-2-엔-1-온



[0813]

[0814] 1-[5-(트리플루오로메틸)페닐]에탄올(0.20ml, 0.0013mol) 및 1,1-디메톡시-N,N-디메틸-메탄아민(0.17ml, 0.0013mol)을 밀봉된 튜브에서 배합하고, 마이크로파에서 120℃로 15분 동안 가열하고, 반응물을 냉각시키고 농축시켜 잔류 DMF 아세탈을 제거하여, (2E)-3-(디메틸아미노)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]프로프-2-엔-1-온(0.32g)을 적색 오일로서 수득하였다. LC /MS (M+H)⁺: 244.

[0815] 단계 2: 3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-피라졸



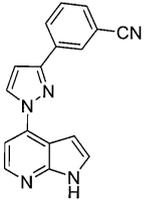
[0816]

[0817] (2E)-3-(디메틸아미노)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]프로프-2-엔-1-온(0.32g, 0.0013mol)을 질소하에 에탄올(10.0ml, 0.171mol) 및 하이드라진(0.24ml, 0.0078mol)에 용해시키고, 환류 가열하였다. 반응을 HPLC로 모니터링하여 거의 즉시 완결시켰다. 당해 혼합물을 실온으로 냉각시키고 조 생성물 오일로서 농축시켰다. 당해 생성물을 실리카 겔 상에서 헥산:에틸 아세테이트 구배로 용리하는 FCC로 정제하여, 3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-피라졸(0.25g, 89%)을 오일로서 수득하였다. LC /MS (M+H)⁺: 213, ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 7.99(d, 1H, J=7.5), 7.66(d, 1H, J= 2.4), 7.57 (m, 1H), 7.55(d, 1H, J=7.5), 6.69(d, 1H, J= 2.4).

[0818] 단계 3: 4-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-피라졸-1-일-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[0819] 4-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.028g, 0.00014mol) 및 3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-피라졸(0.03g, 0.0001mol)을 순수하게 합하였다. 반응물을 오일 욕 중의 밀봉된 튜브에서 175℃로 20분 동안 가열하여, 흑색 점성 검 형태의 조 생성물을 수득하였다. 당해 조 생성물을 C-18 컬럼 상에서 0.2% TFA를 함유하는 물:ACN 구배로 용리하는 HPLC로 정제하여, 표제 생성물(0.025g, 50%)을 백색 무정형 고형물로서 수득하였다. LC /MS (M+H)⁺: 329, ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.95 (bs, 1H), 8.83(d, 1H, J=2.7), 8.31 (m, 3H), 7.75 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.35(d, 1H, J=2.7), 7.14 (m, 1H).

[0820] 실시예 128: 3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-3-일]벤조니트릴



[0821] 단계 1. 3-[(2E)-3-(디메틸아미노)프로프-2-에노일]벤조니트릴

[0823] 3-아세틸벤조니트릴(0.435g, 0.00300mol) 및 1,1-디메톡시-N,N-디메틸메탄아민(0.400ml, 0.00301mol)을 합하고, 밀봉된 튜브에서 마이크로파에서 15분 동안 120℃로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켜, 3-[(2E)-3-(디메틸아미노)프로프-2-에노일]-벤조니트릴을 적색-오렌지색 결정질 물질로서 수득하였다. LC /MS (M+H)⁺: 201.

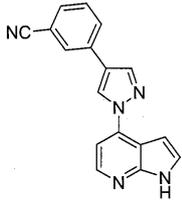
[0824] 단계 2. 3-(1H-피라졸-3-일)벤조니트릴

[0825] 질소 대기하에 3-[(2E)-3-(디메틸아미노)프로프-2-에노일]벤조니트릴(0.600g, 0.00300mol)을 에탄올(20.0ml, 0.342mol) 및 하이드라진(0.56ml, 0.018mol)에 용해시키고, 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공하에 농축시켜 짙은 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 상에서 에틸 아세테이트-헥산(1:1)으로 용리하는 FCC로 정제하여, 3-(1H-피라졸-3-일)벤조니트릴(0.430g, 84%)을 오일로서 수득하였다. LC /MS (M+H)⁺: 170.

[0826] 단계 3. 3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-3-일]벤조니트릴

[0827] 4-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.075g, 0.00038mol) 및 3-(1H-피라졸-3-일)-벤조니트릴(0.161g, 0.000952mol)을 밀봉된 튜브에서 160℃로 18시간 동안 가열하였다. 짙은 점성 검 형태로 생성된 수득물을 C-18 컬럼 상에서 0.2% TFA를 함유하는 물:ACN 구배로 용리하는 HPLC로 정제하여 표제 생성물(0.030g, 27%)을 백색 무정형 고형물로서 수득하였다. LC /MS (M+H)⁺: 286, ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.95 (bs, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.29(d, 1H, J=7.5), 8.25(d, 1H, J=5.0), 7.79(d, 1H, J= 7.5), 7.62(t, 1H, J= 7.5), 7.53 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.11 (m, 1H).

[0828] 실시예 153: 3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]벤조니트릴



[0829]

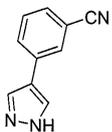
[0830] 단계 1. 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]-메틸-1H-피라졸

[0831] 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(2.0g, 0.010mol) 및 DMF(30.0ml, 0.387mol)의 용액을 0°C로 냉각시켰다. 수소화나트륨(320mg, 0.013mol)(오일 중의 60%)을 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. [β-(트리메틸실릴)에톡시]메틸 클로라이드(2.4ml, 0.013mol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 20분 동안 0°C에서 교반하고, 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켜, 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-[2-(트리메틸실릴)-에톡시]-메틸-1H-피라졸을 조약한 물질로서 수득하였다. LC/MS (M+H)⁺: 325, ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.85 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.55(t, 2H), 1.35 (s, 12H), 0.95(t, 2H), 0.0 (s, 9H).

[0832] 단계 2. 3-(1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피라졸-4-일)벤조니트릴

[0833] 톨루엔(2.0ml, 0.019mol) 및 에탄올(0.3ml, 0.005mol) 중의 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-[2-(트리메틸실릴)-에톡시]-메틸-1H-피라졸(150.0mg, 0.0004625mol) 및 3-브로모벤조니트릴(0.10g, 0.00056mol)의 혼합물을 물(0.5ml, 0.03mol) 중의 탄산나트륨(98mg, 0.00092mol)으로 처리하였다. 질소를 버블링시켜 혼합물을 탈기시켰다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(53mg, 0.000046mol)을 첨가하고, 질소를 3분 동안 버블링시켰다. 반응물을 마이크로파에서 80°C에서 30분 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 물과 에틸 아세테이트로 취하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 상에서 EtOAc/헥산(1:5)으로 용리하는 FCC로 정제하여, 3-(1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피라졸-4-일)벤조니트릴을 오일로서 수득하였다. LC /MS (M+H)⁺: 300.

[0834] 단계 3. 3-(1H-피라졸-4-일)벤조니트릴 트리플루오로아세테이트



[0835]

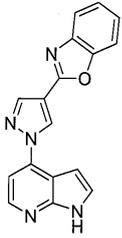
[0836] 3-(1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피라졸-4-일)벤조니트릴(110.0mg, 0.0003673mol)의 용액을 TFA(3.0ml, 0.039mol)에서 취하고, 혼합물을 마이크로파에서 120°C에서 3분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켜, 조약한 잔류물을 수득하였다. 당해 생성물을 C-18 컬럼 상에서 0.2% TFA를 함유하는 물/ACN 구배로 용리하는 HPLC로 정제하여 3-(1H-피라졸-4-일)벤조니트릴 트리플루오로아세테이트를 무정형 백색 고형물로서 수득하였다. LC /MS (M+H)⁺: 170.

[0837] 단계 4. 3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]벤조니트릴

[0838] 4-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(25.0mg, 0.000127mol) 및 3-(1H-피라졸-4-일)벤조니트릴 트리플루오로아세테이트(23.6mg, 0.0000833mol)의 혼합물을 180°C에서 거의 순수하게 가열하였다. 조약한 잔류물을 C-18 컬럼 상에서 0.2% TFA 함유 물/ACN 구배로 용리하는 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 무정형 백색 고형물로서 수득하였

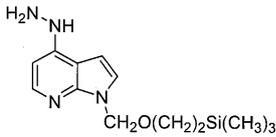
다. LC/MS (M+H)⁺: 286, ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.85 (bs, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.25(d, 1H, J=5.0), 8.07(d, 1H, J=7.0), 7.64(d, 1H, J=7.0), 7.56(t, 1H, J= 7.0), 7.51 (m, 1H), 7.47(d, 1H, J=5.0), 7.03(m, 1H).

[0839] 실시예 170: 2-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-1,3-벤즈옥사졸



[0840]

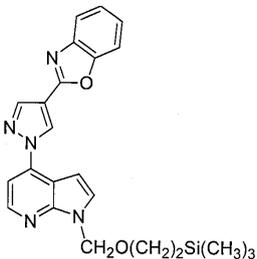
[0841] 단계 1. 4-하이드라지노-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘



[0842]

[0843] 4-브로모-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(1.98g, 0.00605mol)에 하이드라진(11.0ml, 0.350mol)을 첨가한 다음에 메탄올(1.0ml, 0.025mol)(가용성의 향상을 위해)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉된 튜브에서 97°C(오일 욕)로 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 오프화이트색 고형물 침전이 형성되었다. 당해 고형물을 여과하여 제거하고, 빙수로 세정하고 건조시켜, 4-하이드라지노-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(1.55g)을 담황색 고형물로서 수득하였다. LC/MS (M+H)⁺:279, ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.98(d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.28(d, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.61(d, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.56(t, 2H), 0.90(t, 2H), 0.0 (s, 9H).

[0844] 단계 2. 2-[1-(1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-1,3-벤즈옥사졸



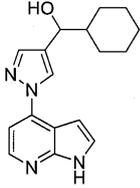
[0845]

[0846] 톨루엔(1.5ml, 0.014mol) 중의 4-하이드라지노-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.083g, 0.00030mol) 3782-117-1 및 1,3-벤즈옥사졸-2-일말론알데히드(0.056g, 0.00030mol)에 분자 채를 첨가하였다. 당해 혼합물을 밀봉된 튜브에서 70°C(오일 욕)에서 교반하에 2시간 동안 가열하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 당해 조 생성물을 실리카 상에서 에틸 아세테이트:헥산(3:7)을 사용하는 FCC로 정제하여, 2-[1-(1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-1,3-벤즈옥사졸(0.090g)을 오일로서 수득하였다. LC/MS (M+H)⁺: 432.

[0847] 단계 3.

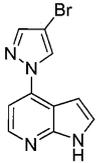
[0848] 실시예 106의 단계 4와 유사한 방법을 사용하지만, 2-[1-(1-[2-(트리메틸실릴)-에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-1,3-벤즈옥사졸을 사용하여, 표제 화합물(0.015g, 18%)을 백색 무정형 분말로서 제조하였다. LC /MS (M+H)⁺:302, ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.85 (bs, 1H), 9.45(s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.36(bs, 1H), 7.7-7.6 (m, 2H), 7.65(d, 1H), 7.56(bs, 1H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.01(d, 1H).

[0849] 실시예 172: 사이클로헥실[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]메탄올



[0850]

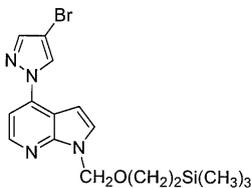
[0851] 단계 1. 4-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘



[0852]

[0853] 4-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(1.10g, 0.00558mol) 및 4-브로모-1H-피라졸(1.2g, 0.0084mol)의 혼합물을 순수하게 150°C로 2시간 동안 가열하였다. DMF를 첨가하여 조악한 잔류물을 용해시켰다. 당해 잔류물을 EtOAc에서 취하고, 1N NaOH로 세척하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 조악한 4-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 잔류물을 수득하였다. LC /MS (M+H)⁺: 263,265.

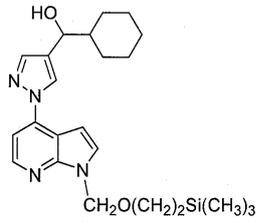
[0854] 단계 2. 4-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로-[2,3-b]피리딘



[0855]

[0856] 4-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸 클로라이드(1.4ml, 0.0079mol)의 용액을 첨가하고, 20분 동안 0°C에서 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켜, 당해 조악한 물질을 수득하였다. 당해 생성물을 실리카 겔 상에서 FCC로 정제하여(EtOAc/헥산, 1/10), 4-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 고형물로서 수득하였다. LC /MS (M+H)⁺: 393, 394, ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.47(d, 1H, J=7.0), 8.27 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.52(d, 1H, J=4.5), 7.39(d, 1H, J=7.0), 7.069(d, 1H, J=4.5), 5.80 (s, 2H), 3.6(t, 2H), 1.95(t, 2H), 0.0 (s, 9H).

[0857] 단계 3. 사이클로헥실[1-(1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]메탄올



[0858]

[0859]

THF(2.0ml, 0.025mol) 중의 4-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(50.0mg, 0.000127mol)의 혼합물을 질소 분위기하에 -78℃로 냉각시키고, 물(1.00ml, 0.0555mol) 중의 1.6M n-부틸리튬. 당해 혼합물을 3분 동안 교반하였다. 반응물을 물과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 사이클로헥실[1-(1:5) to give 4-일]-1H-피라졸-4-일]메탄올을 조약한 잔류물로서 수득하였다. LC /MS (M+H)⁺: 417.

[0860]

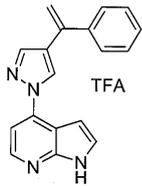
단계 4. 사이클로헥실[1-페닐비닐]-1H-피라졸-4-일]메탄올

[0861]

실시예 106의 단계 4와 유사한 방법을 사용하지만, 사이클로헥실[1-(1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘)을 사용하여, 표제 화합물(0.015g, 18%)을 백색 무정형 분말로서 제조하였다. LC /MS (M+H)⁺: 297. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.85 (bs, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.44(d, 1H, J=6.5.70 (s, 1H), 5.37 (s, 1H).

[0862]

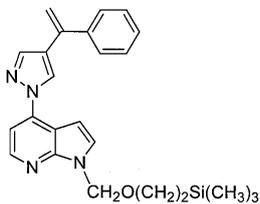
실시예 173: 4-[4-(1-페닐비닐)-1H-피라졸-1-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘



[0863]

[0864]

단계 1. 4-[4-(1-페닐비닐)-1H-피라졸-1-일]-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘



[0865]

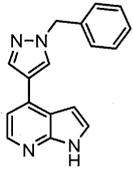
[0866]

톨루엔(2.00ml, 0.0188mol) 및 에탄올(0.50ml, 0.0086mol) 중의 (1-페닐비닐)붕소산(24.0mg, 0.000162mol) 및 4-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(50.0mg, 0.000127mol)의 혼합물을 물(1.00ml, 0.0555mol) 중의 탄산칼륨(35mg, 0.00025mol)으로 처리하였다. 당해 혼합물을 질소를 버블링시켜 탈기시켰다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(10mg, 0.00001mol)을 첨가하고, 질소를 3분 동안 버블링시켰다. 반응물을 밀봉된 튜브에서 마이크로파에서 100℃에서 30분 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 배합된 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 당해 조약한 물질을 당해 조 생성물을 실리카 겔 상에서 EtOAc/헥산(1:5)으로 용리하는 FCC로 정제하여 4-[4-(1-페닐비닐)-1H-피라졸-1-일]-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]-피리딘을 고형물 잔류물로서 수득하였다. LC /MS (M+H)⁺: 417.

[0867] 단계 2.

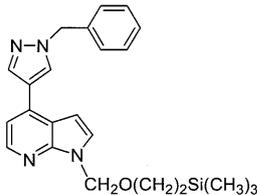
[0868] 실시예 106의 단계 4와 유사한 방법을 사용하지만, 4-[4-(1-페닐비닐)-1H-피라졸-1-일]-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 사용하여, 표제 화합물(0.015g, 31%)을 백색 무정형 분말로서 제조하였다. LC /MS (M+H)⁺: 287, ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.85 (bs, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.55(bs, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 5H), 7.01(m, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.37 (s, 1H).

[0869] 실시예 200: 4-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘



[0870]

[0871] 단계 1. 4-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘



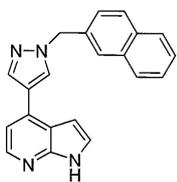
[0872]

[0873] 4-브로모-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.100g, 0.000306mol)을 톨루엔(3.0ml, 0.028mol) 및 에탄올(0.5ml, 0.008mol) 중의 1-벤질-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(0.113g, 0.000398mol)과 배합하였다. 물(1.0ml, 0.056mol)에 용해된 탄산칼륨(0.084g, 0.00061mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 질소로 탈기시켰다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.080g, 0.000069mol)을 첨가하고, 혼합물을 다시 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 반응물을 밀봉된 튜브에서 마이크로파에서 30분 동안 100℃로 가열하였다. 반응물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 물과 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 농축시켜, 조약한 잔류물을 수득하였다. 당해 생성물을 실리카 겔 상에서 에틸 아세테이트:헥산(3:7)을 사용하는 FCC로 정제하여, 4-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로-[2,3-b]피리딘(0.092g)을 반고형 잔류물로서 수득하였다. LC /MS (M+H)⁺: 405.

[0874] 단계 2. 4-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[0875] 실시예 106의 단계 4와 유사한 방법을 사용하지만, 4-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 사용하여, 표제 화합물(0.054g)을 백색 무정형 분말로서 제조하였다. LC /MS (M+H)⁺: 275, ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.21 (bs, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.25 (vbs, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (bs, 1H), 7.4-7.2 (m, 5H), 6.99 (s, 1H), 5.42 (s, 2H).

[0876] 실시예 201: 4-[1-(2-나프틸메틸)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

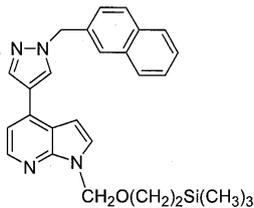


[0877]

[0878] 단계 1. 1-(2-나프틸메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸

[0879] 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(0.10g, 0.00052mol)을 질소하에 실온에서 ACN(3.0 ml, 0.057mol) 중의 나프탈렌, 2-(브로모메틸)-(0.12g, 0.00057mol)과 배합하였다. 이어서, 탄산세슘(0.50g, 0.0015mol)을 첨가하고, 1시간 동안 교반한 후에 반응을 완결시켰다. 이를 에틸 아세테이트 및 염수 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 농축시켜, 1-(2-나프틸메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(0.17g)을 오일로서 수득하였다. LC/MS (M+H)⁺: 335, ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.79-7.84 (m, 3H), 7.69(bs, 2H), 7.49-7.4 (m, 2H), 7.46-7.33 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 1.31 (s, 12H).

[0880] 단계 2. 4-[1-(2-나프틸메틸)-1H-피라졸-4-일]-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘



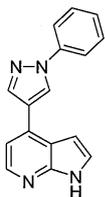
[0881]

[0882] 4-브로모-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.06g, 0.0002mol) 및 1-(2-나프틸메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(0.074g, 0.00022mol)을 톨루엔(2.0ml, 0.019mol) 및 에탄올(1.0ml, 0.017mol)과 배합하고, 탄산칼륨(0.063g, 0.00046mol, 물 중의 1ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 탈기시키고, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.02g, 0.00002mol)을 첨가하고, 튜브에 밀봉시키고, 마이크로파에서 30분 동안 120℃로 가열하였다. 이를 냉각시키고, 에틸 아세테이트 및 염수 사이에 분배시켰다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 농축시켜, 4-[1-(2-나프틸메틸)-1H-피라졸-4-일]-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.08g)을 오일 잔류물로서 수득하였다. LC /MS (M+H)⁺: 455.

[0883] 단계 3

[0884] 실시예 106의 단계 4와 유사한 방법을 사용하지만, 4-[1-(2-나프틸메틸)-1H-피라졸-4-일]-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 사용하여, 표제 화합물(0.053g, 88%)을 백색 무정형 분말로서 제조하였다. LC /MS (M+H)⁺: 325, ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.0(bs, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, J=5.7), 7.82 (m, 4H), 7.56 (m, 1H), 7.43 (m, 4H), 6.92 (m, 1H), 5.54 (s, 2H).

[0885] 실시예 219: 4-(1-페닐-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘



[0886]

[0887] 단계 1. 1-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸

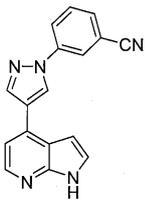
[0888] 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(0.07g, 0.0003mol) 및 페닐붕소산(0.083g, 0.00068mol)을 DMF(1.50ml, 0.0194mol) 중에서 배합하였다. 이어서, 구리(II) 디아세테이트(0.010g, 0.000055mol) 및 피리딘(0.069ml, 0.00085mol)을 첨가하였다. 반응물을 개방된 튜브에서 80℃로 40분 동안 가

열하였다. 반응물을 HPLC에 의해 완결시키고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트에서 취하고, 물과 포화 탄산나트륨으로 세척하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 농축시켜, 1-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라조(0.09g)을 오일성 잔류물로서 수득하였다. LC/MS (M+H)⁺: 271.

[0889] 단계 2. 4-(1-페닐-1H-피라졸-4-일)-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

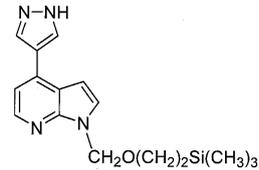
[0890] 실시예 201의 단계 B 및 C와 유사한 방법을 사용하지만, 1-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라조를 사용하여, 표제 화합물(0.015g, 18%)을 백색 무정형 분말로서 제조하였다. LC/MS (M+H)⁺: 261, ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.05 (bs, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 3H), 7.36 (m, 1H), 7.13 (m, 1H).

[0891] 실시예 231: 3-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]벤조니트릴



[0892]

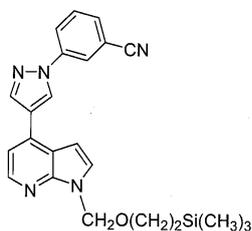
[0893] 단계 1. 4-(1H-피라졸-4-일)-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘



[0894]

[0895] 4-브로모-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.20g, 0.00061mol) 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(0.15g, 0.00079mol)을 DMF(5.0ml, 0.064mol)에 배합하고, 물(1ml) 중의 탄산칼륨(0.25g, 0.0018mol)을 첨가하였다. 반응물을 질소로 탈기시키고, 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0)(0.08g, 0.00007mol)을 첨가하고, 밀봉된 튜브에서 반응물을 120℃로 오일 욕에서 가열하였다. 반응물을 30분 동안 가열하고, 냉각시키고, 에틸 아세테이트에서 취하였다. 반응 혼합물을 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 농축시켜, 오일을 수득하였다. 당해 생성물을 실리카 겔 상에서 헥산:에틸 아세테이트 구배로 용리시키는 FCC로 정제하여 4-(1H-피라졸-4-일)-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.13g, 70%)을 결정질 백색 분말로서 수득하였다. LC /MS (M+H)⁺: 315, ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.35 (bs, 1H), 8.59 (bs, 1H), 8.32 (d, 1H, J=8.5), 8.26 (bs, 1H), 7.76 (d, 1H, J=6.0), 7.45 (d, 1H, J=8.5), 7.01(d, 1H, J=6.0), 5.73 (s, 2H), 3.61 (t, 2H), 0.92 (t, 2H), 0.0 (s, 9H).

[0896] 단계 2. 3-[4-(1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]벤조니트릴



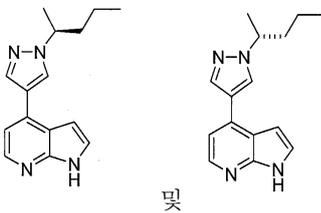
[0897]

[0898] 4-(1H-피라졸-4-일)-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.025g, 0.000080mol) 및 (3-시아노페닐)붕소산(0.023g, 0.00016mol)을 DMF(1.50ml, 0.0194mol)에서 배합하였다. 이어서, 구리(II) 디아세테이트(0.002g, 0.00001mol) 및 피리딘(0.019ml, 0.00024mol)을 첨가하였다. 반응물을 개방된 튜브에서 125℃로 40분 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트에서 취하고, 물과 포화 탄산나트륨으로 세척하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 농축시켜, 3-[4-(1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-벤조니트릴(0.025g, 92%)을 오일상 잔류물로서 수득하였다. LC /MS (M+H)⁺: 316.

[0899] 단계 3

[0900] 실시예 106의 단계 4와 유사한 방법을 사용하지만, 3-[4-(1-[2-(트리메틸-실릴)-에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]벤조니트릴을 사용하여, 표제 화합물(0.012g, 60%)을 백색 결정질 분말로서 제조하였다. LC/MS (M+H)⁺: 286, ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.05 (bs, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.30(d, 1H, J=5.2), 7.83 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.51(d, 1H, J=5.2), 7.12 (m, 1H).

[0901] 실시예 250: 4-{1-[(1R)-1-메틸부틸]-1H-피라졸-4-일}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(250a) 및 4-{1-[(1S)-1-메틸부틸]-1H-피라졸-4-일}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(250b)



[0902] 및

[0903] 단계 1. 4-[1-(1-메틸부틸)-1H-피라졸-4-일]-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[0904] 4-(1H-피라졸-4-일)-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(50mg, 0.0002mol)(실시예 231의 단계 1 참조)을 DMF(2ml, 0.02mol)에 용해시키고, 0℃에서 냉각시켰다. 당해 용액을 수소화나트륨(7.0mg, 0.00029mol)(오일 중의 60%)으로 처리하고 15분 동안 교반하였다. 이어서, 당해 혼합물을 2-브로모펜탄(40mg, 0.0002mol)으로 처리하고 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 조 생성물 4-[1-(1-메틸-부틸)-1H-피라졸-4-일]-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 오일로서 수득하였다. LC/MS (M+H)⁺: 286.

[0905] 단계 2. 4-[1-(1-메틸부틸)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

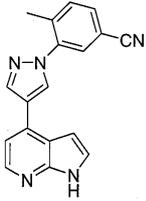
[0906] 실시예 106의 단계 4와 유사한 방법을 사용하지만, 4-[1-(1-메틸부틸)-1H-피라졸-4-일]-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 사용하여, 표제 화합물(0.025g, 60%)을 백색 무정형 분말로서 제조하였다. LC /MS (M+H)⁺: 255, ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.21 (bs, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.27(bs, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 1.9-1.8 (m, 1H), 1.7-1.6 (m, 1H), 1.47 (d, 3H), 1.2-1.0 (m, 2H), 0.83 (t, 3H).

[0907] 단계 3. 에난티오머의 분리

[0908] 단계 2로부터의 4-[1-(1-메틸부틸)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 에난티오머의 분리를, 이소프로판올:헥산 구배로 용리하는 OD-H 컬럼을 사용하는 키랄 컬럼 제조용 HPLC 분리를 사용하여 수행하여, 표제 화합물을 무정형 백색 잔류물로서 수득하였다. LC /MS (M+H)⁺: 255, ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.21 (bs, 1H), 8.66 (s,

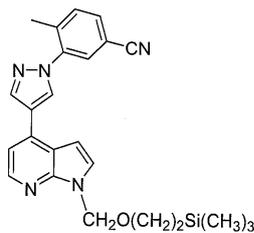
1H), 8.27(bs, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 1.9-1.8 (m, 1H), 1.7-1.6 (m, 1H), 1.47(d, 3H), 1.2-1.0 (m, 2H), 0.83(t, 3H).

[0909] 실시예 286: 4-메틸-3-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]벤조니트릴



[0910]

[0911] 단계 1. 4-메틸-3-[4-(1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]벤조니트릴



[0912]

[0913] 건조 DMF(1.0ml, 0.013mol) 중의 4-(1H-피라졸-4-일)-1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.050g, 0.00016mol)(실시예 231의 단계 1 참조) 및 탄산세슘(0.10g, 0.00032mol)의 혼합물에 3-플루오로-4-메틸벤조니트릴(0.043g, 0.00032mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉된 튜브에서 120℃로 5.5시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 물과 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 4-메틸-3-[4-(1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]벤조니트릴을 조 생성물로서 수득하였다. LC /MS (M+H)⁺: 430.

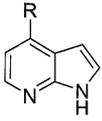
[0914] 단계 2. 4-메틸-3-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]벤조니트릴

[0915] 실시예 106의 단계 4와 유사한 방법을 사용하지만, -메틸-3-[4-(1-[2-(트리메틸-실릴)에톡시]메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]벤조니트릴을 사용하여, 표제 화합물(0.037g, 88%)을 백색 무정형 분말로서 제조하였다. LC /MS (M+H)⁺: 300, ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.19 (bs, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.31(d, 1H, J=7.0), 8.08 (s, 1H), 7.89(d, 1H, J=10), 7.66(d, 1H, J=10), 7.63 (m, 1H), 7.55(d, 1H), 7.07 (m, 1H), 2.4 (s, 3H).

[0916] 본 발명의 화합물의 추가의 예가 표 7, 8, 9, 10 및 11에 제공되어 있다. 표 7, 8, 9, 10 및 11에 기재된 화합물은, 에난티오머가 별도로 지칭되지 않는 한, 라세믹이다.

[0917]

[표 7]

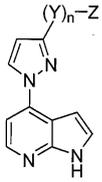


실시예 번호	R	MS (M+H) ⁺	화합물명	제조
101		239	2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)- 4,5,6,7-테트라하이드로-2H-인다졸	실시예 100
102		280	5-니트로-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘- 4-일)-2H-인다졸	실시예 100
103		280	6-니트로-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘- 4-일)-2H-인다졸	실시예 100
104		286	3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)- 1H-이미다졸-4-일]벤조니트릴	실시예 100
105		291	4-[4-(3-메톡시페닐)-1H-이미다졸-1- 일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시예 100
108		277	4-(5-페닐-2-티에닐)-1H-피롤로[2,3- b]피리딘	실시예 107

[0918]

[0919]

[표 8]

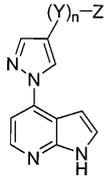


실시예 번호	-(Y) _n -Z	MS (M+H) ⁺	화합물명	제조
121		279	4-[3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-1-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시예 120
122		306	4-[3-(3-니트로페닐)-1H-피라졸-1-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시예 120
123		295	4-[3-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-1-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시예 120
124		291	4-[3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시예 120
125		286	4-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-3-일]벤조니트릴	실시예 120
126		276	3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-3-일]아닐린	실시예 120
129		291	4-[3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시예 128
130		316	{3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-3-일]페녹시}아세트니트릴	실시예 128
131		343	2-시아노-N-{3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-3-일]-페닐}아세트아미드	실시예 128
132		405	3-시아노-N-{3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-3-일]-페닐}벤즈아미드	실시예 128

[0920]

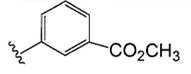
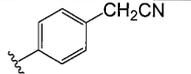
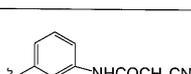
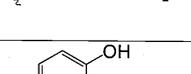
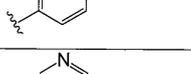
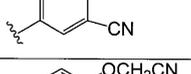
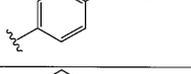
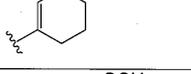
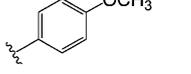
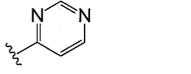
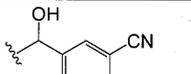
[0921]

[표 9]



실시예 번호	-(Y) _n -Z	MS (M+H) ⁺	화합물명	제조
150		306	4-[4-(4-니트로페닐)-1H-피라졸-1-일]- 1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시예 153
151		276	4-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)- 1H-피라졸-4-일]아닐린	실시예 153
152		261	4-(4-페닐-1H-피라졸-1-일)-1H- 피롤로[2,3-b]피리딘	실시예 153
154		262	4-(4-피리딘-3-일-1H-피라졸-1-일)-1H- 피롤로[2,3-b]피리딘	실시예 153
155		286	2-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)- 1H-피라졸-4-일]벤조니트릴	실시예 153
156		300	{2-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)- 1H-피라졸-4-일]페닐}아세토니트릴	실시예 153
157		306	4-[4-(3-니트로페닐)-1H-피라졸-1-일]- 1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시예 153
158		276	3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)- 1H-피라졸-4-일]아닐린	실시예 153
159		300	{3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)- 1H-피라졸-4-일]페닐}아세토니트릴	실시예 153
160		286	4-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)- 1H-피라졸-4-일]벤조니트릴	실시예 153
161		277	3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)- 1H-피라졸-4-일]페놀	실시예 153

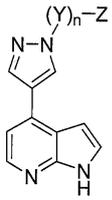
[0922]

162		319	메틸 3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]벤조에이트	실시에 153
163		300	{4-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]페닐}아세토니트릴	실시에 153
164		343	2-시아노-N-{3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-페닐}아세트아미드	실시에 153
165		277	4-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]페놀	실시에 153
166		287	5-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]니코티노니트릴	실시에 153
167		316	{4-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]페녹시}아세토니트릴	실시에 153
168		265	4-(4-사이클로헥스-1-엔-1-일-1H-피라졸-1-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시에 172
169		291	4-[4-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시에 153
171		263	4-(4-피리미딘-4-일-1H-피라졸-1-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시에 171
174		316	3-{하이드록시[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-메틸}벤조니트릴	실시에 172
175		279	4-[4-(4-사이클로헥스-1-엔-1-일메틸)-1H-피라졸-1-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시에 172

[0923]

[0924]

[표 10]

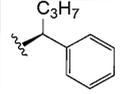
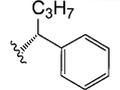
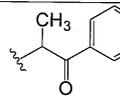
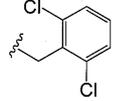
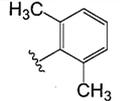
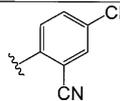
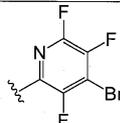
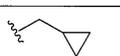
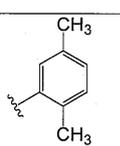
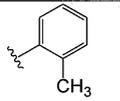
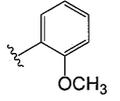


실시예 번호	MS (M+H) ⁺	-(Y) _n -Z	화합물명	제조
202	335		4-[1-(3,5-디메톡시벤질)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시예 201
203	289		4-[1-(1-페닐에틸)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시예 201
204	281		4-[1-(사이클로헥실메틸)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시예 201
205	300		3-[[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]메틸]벤조니트릴	실시예 201
206	300		2-[[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]메틸]벤조니트릴	실시예 201
207	300		4-[[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]메틸]벤조니트릴	실시예 201
208	303		1-페닐-2-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에탄온	실시예 201
209	283		3,3-디메틸-1-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부탄-2-온	실시예 201
210	280		4-[1-[(5-메틸이소옥사졸-3-일)메틸]-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시예 201
211	283		4-[1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일메틸)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시예 201

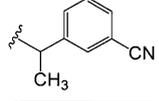
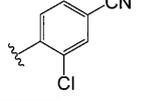
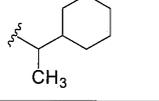
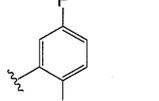
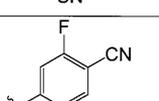
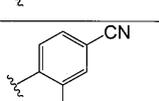
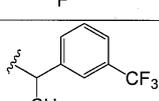
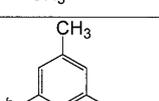
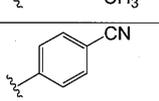
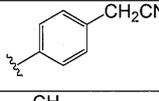
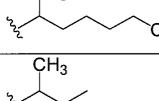
[0925]

212	265		4-(1-사이클로헥스-2-엔-1-일-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시에 201
213	255		4-[1-(1-에틸프로필)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시에 201
214	267		4-(1-사이클로헥실-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시에 201
215	242		2-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]아세트아미드	실시에 201
216	376		4'-[[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]메틸]비페닐-2-카보니트릴	실시에 201
217	320		4-[1-(2-니트로벤질)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시에 201
218	397, 399		4-{1-[2,6-디클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-피라졸-4-일}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시에 201
220	320		4-[1-(3-니트로벤질)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시에 201
221	353, 355		4-[1-(2-브로모벤질)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시에 201
222	332		N-페닐-2-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판아미드	실시에 201
223	359		4-[1-[3-(트리플루오로메톡시)벤질]-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시에 201
224	361		4-[1-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질]-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시에 201
225	343		4-[1-[3-(트리플루오로메틸)벤질]-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시에 201
226	276		4-[1-(피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시에 201

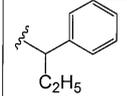
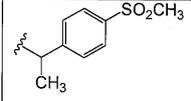
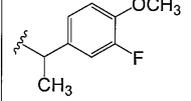
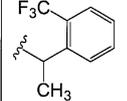
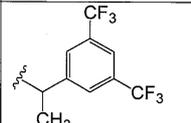
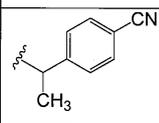
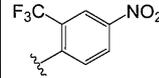
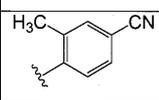
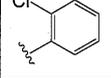
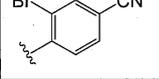
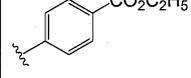
[0926]

227	317		4-{1-[(1S)-1-페닐부틸]-1H-피라졸-4-일}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시예 201
228	317		4-{1-[(1R)-1-페닐부틸]-1H-피라졸-4-일}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시예 201
229	317		1-페닐-2-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판-1-온	실시예 201
230	343, 345		4-[1-(2,6-디클로로벤질)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시예 201
232	289		4-[1-(2,6-디메틸페닐)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시예 231
233	354		2-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-5-(트리플루오로메틸)-벤조니트릴	실시예 286
234	393, 395		4-[1-(4-브로모-3,5,6-트리플루오로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시예 286
235	239		4-[1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시예 201
236	289		4-[1-(2,5-디메틸페닐)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시예 231
237	275		4-[1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시예 231
238	291		4-[1-(2-메톡시페닐)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시예 231

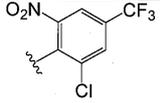
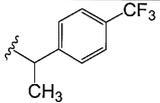
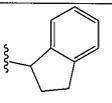
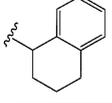
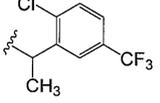
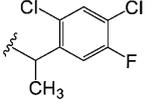
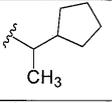
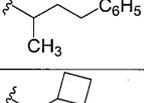
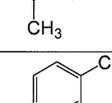
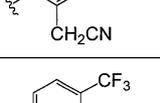
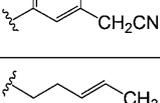
[0927]

239	314		3-(1-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)벤조트리플	실시예 250
240	320		3-클로로-4-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]벤조트리플	실시예 286
241	295		4-[1-(1-사이클로헥실에틸)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시예 250
242	304		4-플루오로-2-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]벤조트리플	실시예 286
243	304		2-플루오로-4-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]벤조트리플	실시예 286
244	304		3-플루오로-4-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]벤조트리플	실시예 286
245	357		4-(1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시예 250
246	289		4-[1-(3,5-디메틸페닐)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시예 231
247	286		4-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]벤조트리플	실시예 231
248	300		{4-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]페닐}아세토트리플	실시예 231
249	283		4-[1-(1-메틸헥실)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시예 250
251	241		4-(1-2급부틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시예 250

[0928]

252	303		4-[1-(1-페닐프로필)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시예 250
253	367		4-(1-{4-(메틸설포닐)페닐}에틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시예 250
254	337		4-[1-(1-(3-플루오로-4-메톡시페닐)에틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시예 250
255	357		4-(1-(1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시예 250
256	425		4-(1-(1-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]에틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시예 250
257	314		4-[1-(4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)에틸]벤조니트릴	실시예 250
258	374		4-(1-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시예 286
259	300		3-메틸-4-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]벤조니트릴	실시예 286
260	295, 297		4-[1-(2-클로로페닐)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시예 231
261	364, 366		3-브로모-4-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]벤조니트릴	실시예 286
262	333		에틸 4-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]벤조에이트	실시예 286

[0929]

263	408, 410		4-{1-[2-클로로-6-니트로-4-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-피라졸-4-일}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시에 286
264	357		4-(1-{1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시에 250
265	301		4-[1-(2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시에 250
266	315		4-[1-(1,2,3,4-테트라하이드로프탈렌-1-일)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시에 250
267	391		4-(1-{1-[2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시에 250
268	375		4-{1-[1-(2,4-디클로로-5-플루오로페닐)에틸]-1H-피라졸-4-일}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시에 250
269	281		4-[1-(1-사이클로펜틸에틸)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시에 250
270	317		4-[1-(1-메틸-3-페닐프로필)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시에 250
271	267		4-[1-(1-사이클로부틸에틸)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시에 250
272	368		[2-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-5-(트리플루오로메틸)페닐]아세토니트릴	실시에 286
273	368		[5-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-2-(트리플루오로메틸)페닐]아세토니트릴	실시에 286
274	253		4-{1-[(3E)-펜트-3-엔-1-일]-1H-피라졸-4-일}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시에 250

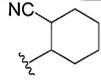
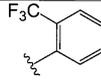
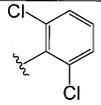
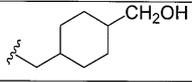
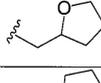
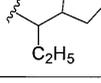
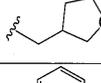
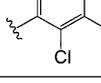
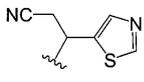
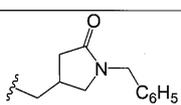
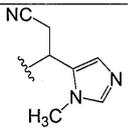
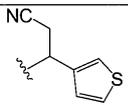
[0930]

275	238		2-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴	실시에 250
276	315		4-[1-[(3E)-4-페닐부트-3-엔-1-일]-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시에 250
277	280		6-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]헥산니트릴	실시에 250
278	314		에틸 3-아미노-2-[[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸]-프로파노에이트	실시에 250
279	285		에틸 2-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로파노에이트	실시에 250
280	283		4-[1-(1-프로필부틸)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시에 250
281	252		4-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부탄니트릴	실시에 250
282	402, 404		[3-클로로-2-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-5-(트리플루오로메틸)페닐]아세토니트릴	실시에 286
283	354		5-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-2-(트리플루오로메틸)-벤조니트릴	실시에 286
284	363, 365		4-[1-[2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시에 286
285	354		4-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-2-(트리플루오로메틸)-벤조니트릴	실시에 286
287	286		2-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]벤조니트릴	실시에 286
288	320, 322		3-클로로-2-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]벤조니트릴	실시에 286

[0931]

289	362		4-아미노-5,6-디플루오로-2-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]이소프탈로니트릴	실시예 286
290	264		1-[[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]메틸]-사이클로프로판카보니트릴	실시예 250
291	280		5-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]헥산니트릴	실시예 250
292	308		2,2-디메틸-6-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]헥산니트릴	실시예 250
293	269		4-[1-(1-에틸-2-메틸프로필)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시예 250
294	364, 366		5-브로모-2-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]벤조니트릴	실시예 286
295	354		3-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-4-(트리플루오로메틸)-벤조니트릴	실시예 286
296	354		2-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-3-(트리플루오로메틸)-벤조니트릴	실시예 286
297	372		3-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-4-(트리플루오로메틸)-벤즈아미드	실시예 286
298	281		3-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산온	실시예 61
299	283		2-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산올	실시예 250
300	360		4-(1-[[1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일]메틸]-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시예 250

[0932]

301	292		2-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산카보니트릴	실시에 61
302	329		4-[1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시에 286
303	329, 331		4-[1-(2,6-디클로로페닐)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시에 286
304	311		(4-[[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]메틸]사이클로헥실)메탄올	Ex 250
305	269		4-[1-(테트라하이드로푸란-2-일메틸)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시에 250
306	295		4-[1-(1-사이클로펜틸프로필)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시에 250
307	269		4-[1-(테트라하이드로푸란-3-일메틸)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시에 250
308	320		2-클로로-3-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]벤조니트릴	실시에 286
309	321		3-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-3-(1,3-티아졸-5-일)-프로판니트릴	실시에 61
310	372		1-벤질-4-[[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]메틸]피롤리딘-2-온	실시에 250
311	318		3-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)-3-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴	실시에 61
312	320		3-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-3-(3-티에닐)프로판니트릴	실시에 61

[0933]

313	292		{1-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로펜틸}아세토니트릴	실시에 61
314	320, 322		4-클로로-3-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]벤조니트릴	실시에 286
315	311		4-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프탈로니트릴	실시에 286
316	303		3-메틸-4-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]벤즈알데히드	실시에 286
317	320		4-[1-(2-메틸-4-니트로페닐)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시에 286
318	267		3-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로펜탄온	실시에 201
319	265		4-[1-(3-푸릴메틸)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시에 201
320	265		4-[1-(2-푸릴메틸)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	실시에 201
321	339		3-(2-시아노-1-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)-벤조니트릴	실시에 61
322	305		{3-메틸-4-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]페닐}메탄올	실시에 286
323	283		4-메틸-4-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄-2-온	실시에 61
324	354		3-(1-벤조푸란-2-일)-3-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-프로판니트릴 트리플루오로아세테이트	실시에 61

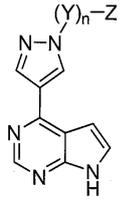
[0934]

325	304		3-(3-푸릴)-3-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴	실시에 61
326	314		{3-메틸-4-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]페닐}아세토니트릴	실시에 286

[0935]

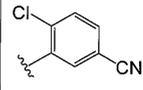
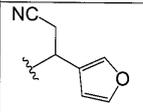
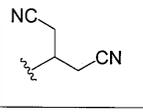
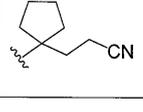
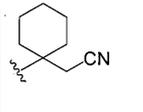
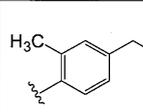
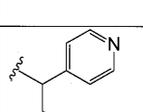
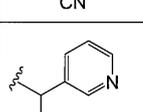
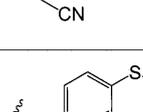
[0936]

[표 11]

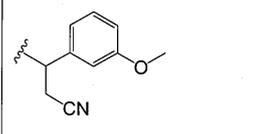
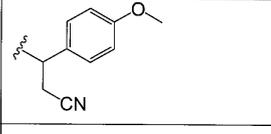
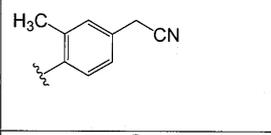
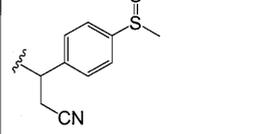
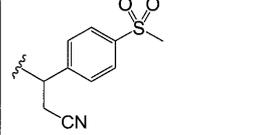
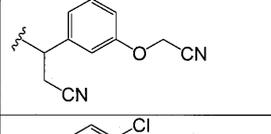
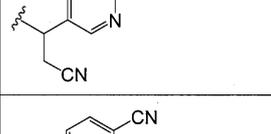
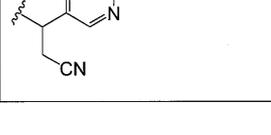


실시예 번호	-(Y) _n -Z	MS (M+H) ⁺	화합물명	제조
400		301	4-메틸-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]- 피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]- 벤조니트릴 트리플루오로아세테이트	실시예 286
401		296	4-[1-(1-사이클로펜틸프로필)-1H- 피라졸-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]- 피리미딘 트리플루오로아세테이트	실시예 201
402		293	{1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘- 4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로- 펜틸}아세토니트릴 트리플루오로아세테이트	실시예 61
403R		340	3-((1R)-2-시아노-1-[4-(7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H- 피라졸-1-일]에틸)벤조니트릴 트리플루오로아세테이트	실시예 61
403S		340	3-((1S)-2-시아노-1-[4-(7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H- 피라졸-1-일]에틸)벤조니트릴 트리플루오로아세테이트	실시예 61
404		321	3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘- 4-일)-1H-피라졸-1-일]-3-(3- 티에닐)프로판니트릴 트리플루오로아세테이트	실시예 61

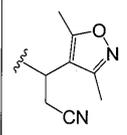
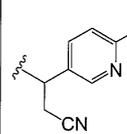
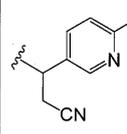
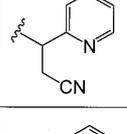
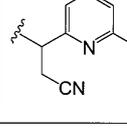
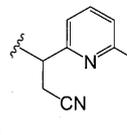
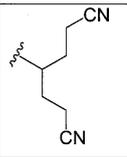
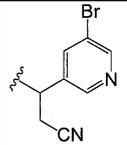
[0937]

405		321, 323	4-클로로-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]- 피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]- 벤조니트릴	실시에 286
406		305	3-(3-푸릴)-3-[4-(7H-피롤로[2,3- d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1- 일]프로판니트릴	실시에 61
407		278	3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘- 4-일)-1H-피라졸-1-일]- 펜탄디니트릴	실시에 407
408		307	3-{1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]- 피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]- 사이클로펜틸}프로판니트릴	실시에 61
409		307	{1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘- 4-일)-1H-피라졸-1-일]- 사이클로헥실}아세트니트릴	실시에 61
410		306	{3-메틸-4-[4-(7H-피롤로[2,3-d]- 피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]- 페닐}메탄올	실시에 286
411		316	3-피리딘-4-일-3-[4-(7H-피롤로- [2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸- 1-일]프로판니트릴	실시에 61
412		316	3-피리딘-3-일-3-[4-(7H-피롤로- [2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸- 1-일]프로판니트릴	실시에 61
413		360	3-[4-(메틸티오)페닐]-3-[4-(7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H- 피라졸-1-일]프로판니트릴	실시에 61

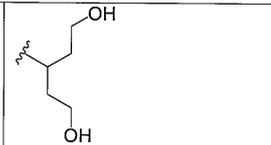
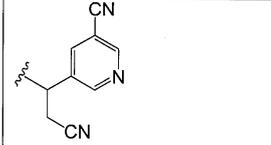
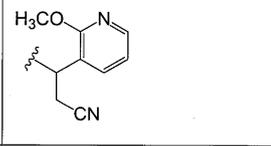
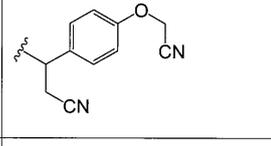
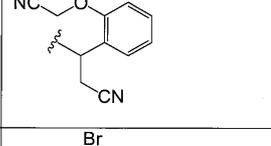
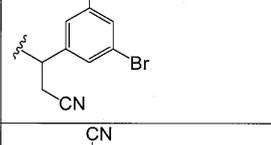
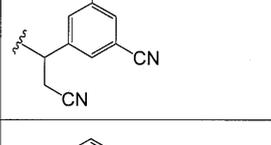
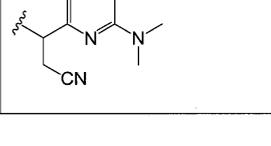
[0938]

414		345	3-(3-메톡시페닐)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트	실시에 61
415		345	3-(4-메톡시페닐)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트	실시에 61
416		314	{3-메틸-4-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]페닐}아세토니트릴 트리플루오로아세테이트	실시에 153
417		376	3-[4-(메틸설포닐)페닐]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트	실시에 61
418		392	3-[4-(메틸설포닐)페닐]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트	실시에 61
419		369	3-[3-(시아노메톡시)페닐]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트	실시에 61
420		349 351	3-(6-클로로피리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트	실시에 61
421		340	5-[2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸]피리딘-2-카보니트릴 트리플루오로아세테이트	실시에 421

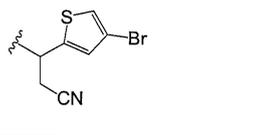
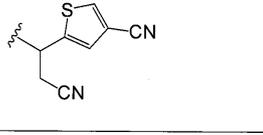
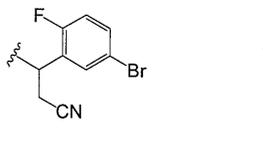
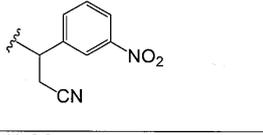
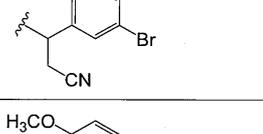
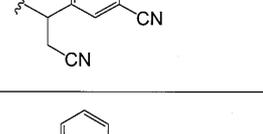
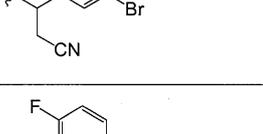
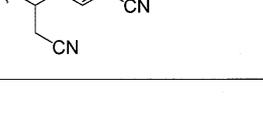
[0939]

422		334	3-(3,5-디메틸이소옥사졸-4-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트	실시에 61
423		384	3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-3-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-프로판니트릴 트리플루오로아세테이트	실시에 61
424		345	3-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트	실시에 61
425		316	3-피리딘-2-일-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트	실시에 61
426		394 396	3-(6-브로모피리딘-2-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트	실시에 61
427		341	6-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)피리딘-2-카보니트릴 트리플루오로아세테이트	실시에 421
428		306	4-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-헵탄디니트릴	실시에 428
429		393 395	3-(5-브로모피리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트	실시에 429

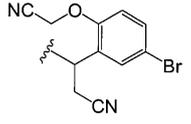
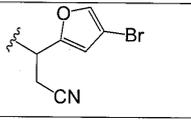
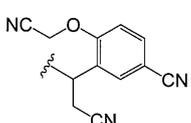
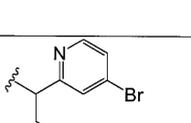
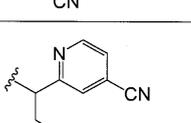
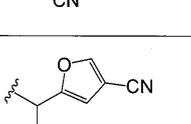
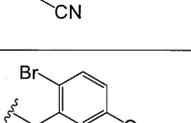
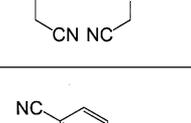
[0940]

430		288	4-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-헵탄디디트릴	실시예 430
431		340	5-[2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸]니코티노니트릴 트리플루오로아세테이트	실시예 431
432		345	3-(2-메톡시피리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트	실시예 61
433		369	3-[4-(시아노메톡시)페닐]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트	실시예 61
434		369	3-[2-(시아노메톡시)페닐]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트	실시예 61
435		473	3-(3,5-디브로모페닐)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴	실시예 61
436		365	5-[2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸]이소프탈로니트릴 트리플루오로아세테이트	실시예 431
437		359	3-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트	실시예 421

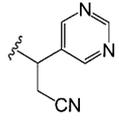
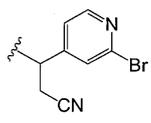
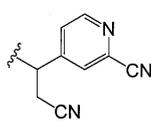
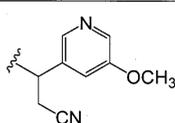
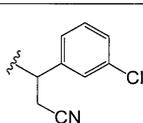
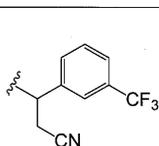
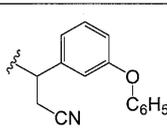
[0941]

438		401 399	3-(4-브로모-2-티에닐)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트	실시에 61
439		346	5-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로- [2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸- 1-일]에틸)티오펜-3-카보니트릴 트리플루오로아세테이트	실시에 431
440		410 412	3-(5-브로모-2-플루오로페닐)-3- [4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4- 일)-1H-피라졸-1- 일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트	실시에 61
441		359	3-(3-니트로페닐)-3-[4-(7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H- 피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트	실시에 61
442		422 424	3-(5-브로모-2-메톡시페닐)-3-[4- (7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)- 1H-피라졸-1-일]프로판니트릴	실시에 61
443		369	3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로- [2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸- 1-일]에틸}-4-메톡시벤조니트릴 트리플루오로아세테이트	실시에 61
444		392 394	3-(3-브로모페닐)-3-[4-(7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H- 피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트	실시에 61
445		357	3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로- [2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸- 1-일]에틸}-4-플루오로벤조니트릴 트리플루오로아세테이트	실시에 61

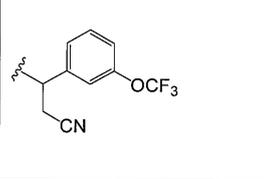
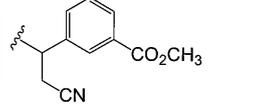
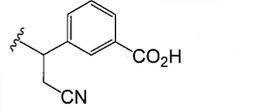
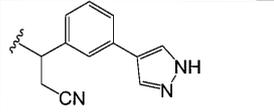
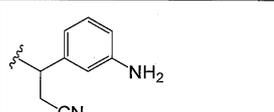
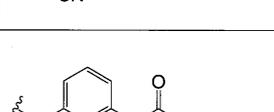
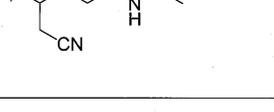
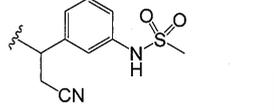
[0942]

446		447 449	3-[5-브로모-2-(시아노메톡시)-페닐]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]-피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-프로판니트릴	실시에 61
447		385 383	3-(4-브로모-2-푸릴)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴	실시에 61
448		394	4-(시아노메톡시)-3-[2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸]-벤조니트릴 트리플루오로아세테이트	실시에 61
449		396 394	3-(4-브로모피리딘-2-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴	실시에 61
450		341	2-[2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸]이소니코티노니트릴 트리플루오로아세테이트	실시에 431
451		330	5-[2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸]-3-플루오로니트릴 트리플루오로아세테이트	실시에 431
452		447 449	3-[2-브로모-5-(시아노메톡시)-페닐]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-프로판니트릴	실시에 61
453		394	4-(시아노메톡시)-2-[2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸]-벤조니트릴 트리플루오로아세테이트	실시에 61

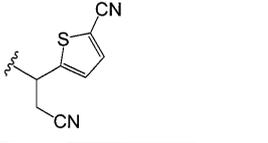
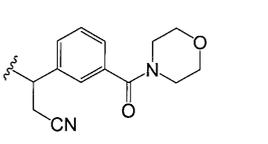
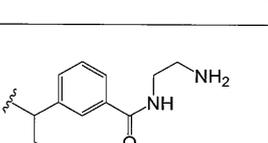
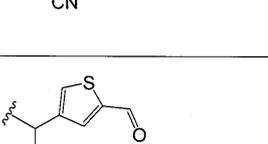
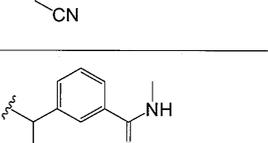
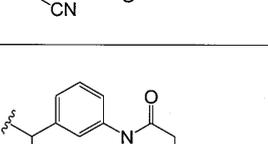
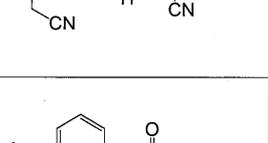
[0943]

454		317	3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트	실시예 61
455		396 394	3-(2-브로모피리딘-4-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트	실시예 61
456		341	4-[2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸]피리딘-2-카보니트릴 트리플루오로아세테이트	실시예 421
457		346	3-(5-메톡시피리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트	실시예 61
458		348	3-(3-클로로피리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트	실시예 61
459		382	3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-프로판니트릴 트리플루오로아세테이트	실시예 61
460		406	3-(3-페녹시피리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트	실시예 61

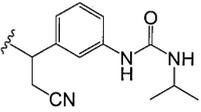
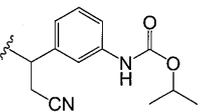
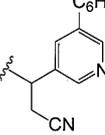
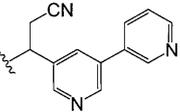
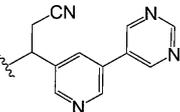
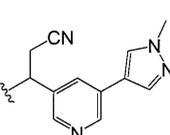
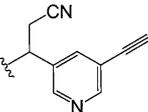
[0944]

461		398	3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-3-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트	실시예 61
462		373	메틸 3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}벤조에이트	실시예 61
463		359	3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}벤조산	실시예 61
464		380	3-[3-(1H-피라졸-4-일)페닐]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴	실시예 482
467		329	3-(3-아미노페닐)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 비스 트리플루오로아세테이트	실시예 467
468		371	N-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}페닐)-아세트아미드 트리플루오로아세테이트	실시예 468
469		407	N-(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}페닐)-메탄설폰아미드	실시예 468
470		346	4-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}티오펜-2-카보니트릴 트리플루오로아세테이트	실시예 470

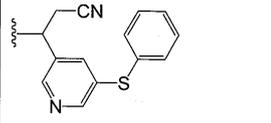
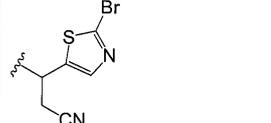
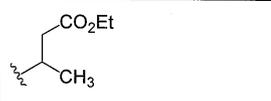
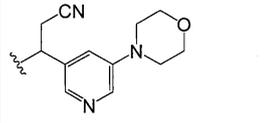
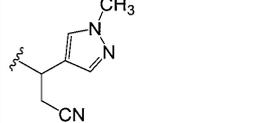
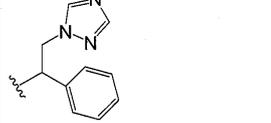
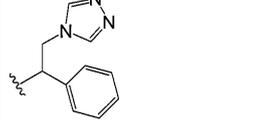
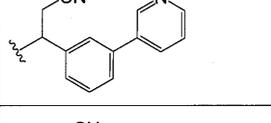
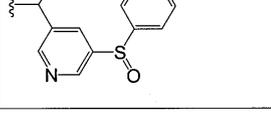
[0945]

471		346	5-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로- [2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸- 1-일]에틸)티오펜-2-카보니트릴 트리플루오로아세테이트	실시예 471
472		428	3-[3-(모르폴린-4-일카보닐)페닐]- 3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘- 4-일)-1H-피라졸-1-일]- 프로판니트릴 트리플루오로아세테이트	실시예 472
475		401	N-(2-아미노에틸)-3-(2-시아노-1- [4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4- 일)-1H-피라졸-1- 일]에틸)벤즈아미드 비스 트리플루오로아세테이트	실시예 472
476		349	3-(5-포말-3-티에닐)-3-[4-(7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H- 피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트	실시예 61
477		372	3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로- [2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸- 1-일]에틸)-N-메틸벤즈아미드 트리플루오로아세테이트	실시예 472
478		396	2-시아노-N-(3-(2-시아노-1-[4- (7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)- 1H-피라졸-1-일]에틸)페닐)- 아세트아미드 트리플루오로아세테이트	실시예 472
479		434	N-(3-(2-시아노-1-[4-(7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H- 피라졸-1-일]에틸)페닐)- 니코틴아미드 비스 트리플루오로아세테이트	실시예 478

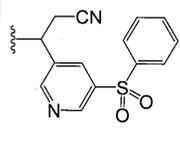
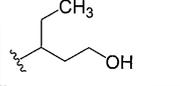
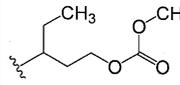
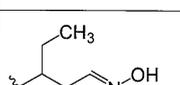
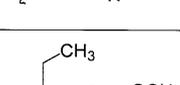
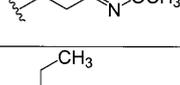
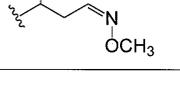
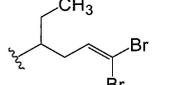
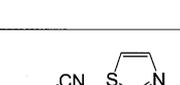
[0946]

480		414	<p>N-(3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)페닐)-N'-이소프로필우레아 트리플루오로아세테이트</p>	실시예 468
481		415	<p>이소프로필(3-[2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)페닐)-카바메이트 트리플루오로아세테이트</p>	실시예 468
482		392	<p>3-(5-페닐피리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴-트리플루오로아세테이트</p>	실시예 482
483		393	<p>3-(3,3'-비피리딘-5-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴-트리플루오로아세테이트</p>	실시예 482
484		394	<p>3-(5-피리미딘-5-일피리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴</p>	실시예 482
485		396	<p>3-[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트</p>	실시예 482
486		339	<p>3-(5-에틸닐피리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트</p>	실시예 486

[0947]

488		424	3-[5-(페닐티오)피리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트	실시예 488
489		402 400	3-(2-브로모-1,3-티아졸-5-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴	실시예 61
490		300	에틸 3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부타노에이트	실시예 61
491		401	3-(5-모르폴린-4-일피리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴	실시예 491
492		319	3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴	실시예 61
493		357	4-[1-[1-페닐-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)에틸]-1H-피라졸-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	실시예 250
494		357	4-[1-[1-페닐-2-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)에틸]-1H-피라졸-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	실시예 250
495		392	3-(3-피리딘-3-일페닐)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴	실시예 482
496		440	3-[5-(페닐설폰피닐)피리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트	실시예 496

[0948]

497		456	3-[5-(페닐설폰닐)피리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판-니트릴 트리플루오로아세테이트	실시예 497
498		272	3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄-1-올	실시예 498
499		330	메틸 3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-펜틸 카보네이트	실시예 499
500(a)		285	(1E)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-펜탈알 옥심	실시예 500
501		299	(1E)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-펜탈알 O-메틸옥심	실시예 501
502		299	(1Z)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-펜탈알 O-메틸옥심	실시예 502
503		426	4-[1-(4,4-디브로모-1-에틸부트-3-엔-1-일)-1H-피라졸-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 트리플루오로아세테이트	실시예 503
504		431	3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-3-[5-(1,3-티아졸-2-일티오)피리딘-3-일]-프로판니트릴 비스(트리플루오로아세테이트)	실시예 488
505		376	3-[5-(에틸티오)피리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴	실시예 488

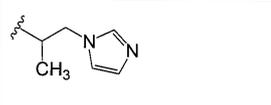
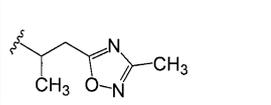
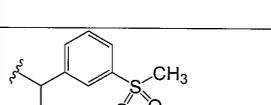
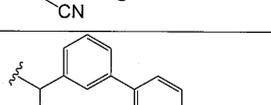
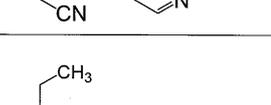
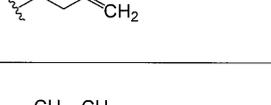
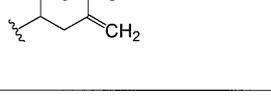
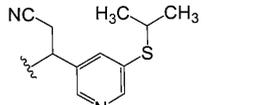
[0949]

506		266	4-[1-(1-에틸부트-3-인-1-일)-1H-피라졸-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 트리플루오로아세테이트	실시예 506
507		295	4-(1-[1-메틸-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)에틸]-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	실시예 250
508		270	4-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄-2-온 트리플루오로아세테이트	실시예 61
509		318	1-페닐-2-[4-(7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판-1-온	실시예 250
510		392	3-[5-(에틸설퍼닐)피리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴	실시예 496
511		408	3-[5-(메틸설퍼닐)피리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴	실시예 497
512		430	3-[5-(사이클로헥실티오)피리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴	실시예 488
513 de#1		320	1-페닐-2-[4-(7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판-1-올	실시예 509
513 de#2		320	1-페닐-2-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-프로판-1-올	실시예 509

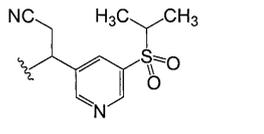
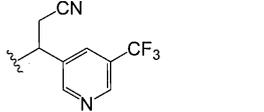
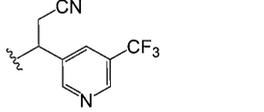
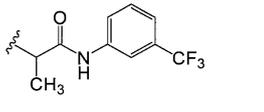
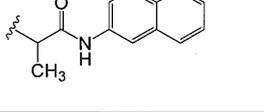
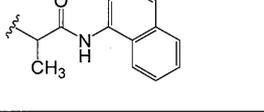
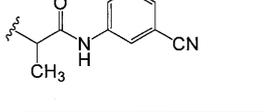
[0950]

514		375	3-[3-(에틸티오)페닐]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴	실시예 516
515		391	3-[3-(에틸설피닐)페닐]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴	실시예 516
516 ee#1		407	3-[3-(에틸설피닐)페닐]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴	실시예 516
516 ee#2		407	3-[3-(에틸설피닐)페닐]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴	실시예 516
517		462	3-[5-(사이클로헥실설피닐)피리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴	실시예 497
518		446	3-[5-(사이클로헥실설피닐)피리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴	실시예 496
519		304	4-[1-(1-메틸-2-페닐에틸)-1H-피라졸-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	실시예 250
520		310	4-{1-[1-메틸-2-(3-티에닐)에틸]-1H-피라졸-4-일}-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘	실시예 250
521		315	3-{1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-에틸}벤조니트릴	실시예 250

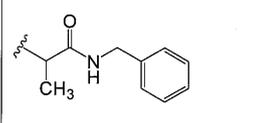
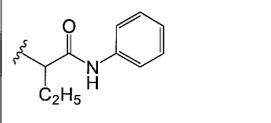
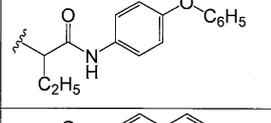
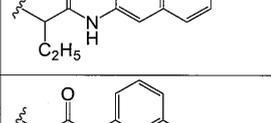
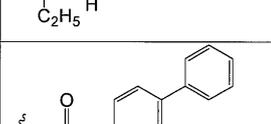
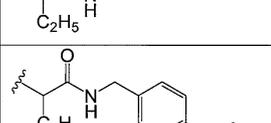
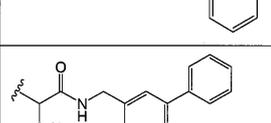
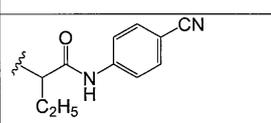
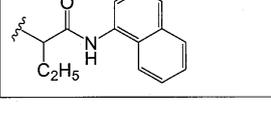
[0951]

522		294	4-[1-[2-(1H-이미다졸-1-일)-1-메틸에틸]-1H-피라졸-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	실시예 250
523		310	4-[1-[1-메틸-2-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)에틸]-1H-피라졸-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	실시예 250
524		393	3-[3-(메틸설포닐)페닐]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴	실시예 516
525		392	3-(3-피리딘-4-일페닐)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴	실시예 482
526		268	4-[1-(1-에틸부트-3-엔-1-일)-1H-피라졸-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	실시예 526
527		268	4-[1-(1,3-디메틸부트-3-엔-1-일)-1H-피라졸-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	실시예 526
528		390	3-[5-(이소프로필티오)피리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴	실시예 488
529		406	3-[5-(이소프로필설포닐)피리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴	실시예 496

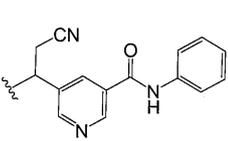
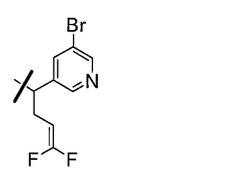
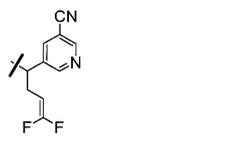
[0952]

530		422	3-[5-(이소프로필설포닐)피리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]-피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-프로판니트릴	실시에 497
531 ee#1		384	3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-3-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-프로판니트릴	실시에 431
531 ee#2		384	3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-3-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-프로판니트릴	실시에 431
532		401	2-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-N-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-프로판아미드	실시에 250
533		383	N-2-나프틸-2-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판아미드	실시에 250
534		383	N-1-나프틸-2-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판아미드	실시에 250
535		358	N-(3-시아노페닐)-2-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판아미드	실시에 250

[0953]

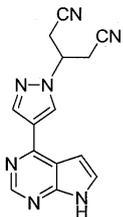
536		347	N-벤질-2-[4-(7H-피롤로- [2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸- 1-일]프로판아미드	실시에 250
537		347	N-페닐-2-[4-(7H-피롤로[2,3-d]- 피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]- 부탄아미드	실시에 250
538		439	N-(4-에톡시페닐)-2-[4-(7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H- 피라졸-1-일]부탄아미드	실시에 250
539		397	N-2-나프틸-2-[4-(7H-피롤로- [2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸- 1-일]부탄아미드	실시에 250
540		372	N-(3-시아노페닐)-2-[4-(7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H- 피라졸-1-일]부탄아미드	실시에 250
541		423	N-비페닐-4-일-2-[4-(7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H- 피라졸-1-일]부탄아미드	실시에 250
542		437	N-(비페닐-4-일메틸)-2-[4-(7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H- 피라졸-1-일]부탄아미드	실시에 250
543		437	N-(비페닐-3-일메틸)-2-[4-(7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H- 피라졸-1-일]부탄아미드	실시에 250
544		372	N-(4-시아노페닐)-2-[4-(7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H- 피라졸-1-일]부탄아미드	실시에 250
545		397	N-1-나프틸-2-[4-(7H-피롤로- [2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸- 1-일]부탄아미드	실시에 250

[0954]

546		435	5-[2-시아노-1-[4-(7H-피롤로- [2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸- 1-일]에틸]-N-페닐니코틴아미드 트리플루오로아세테이트	실시에 431
547		430, 432	4-[1-[1-(5-브로모피리딘-3-일)- 4,4-디플루오로부트-3-엔-1-일]- 1H-피라졸-4-일]-7H-피롤로[2,3- d]피리미딘	실시에 717
548		378	5-(4,4-디플루오로-1-[4-(7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H- 피라졸-1-일]부트-3-엔-1- 일)니코티노니트릴	실시에 717

[0955]

[0956] 실시예 407: 3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄디니트릴



[0957]

[0958] 단계 1: 디메틸 3-[4-(7-([2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄디오에이트

[0959]

4-(1H-피라졸-4-일)-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(31.0g, 0.0983mol)을 ACN(620 ml, 12mol)에 현탁시키고, DBU(9.3ml, 0.062mol)를 질소하에 첨가하였다. 반응물을 65°C로 가열하고, 디메틸 (2E)-펜트-2-엔디오에이트(16ml, 0.12mol)를 5ml 분획으로 2시간에 걸쳐 첨가하였다. 밤새 교반한 후에, 반응을 완결시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 진공하에 농축시켜, 짙은 오일을 수득하였다. 당해 오일을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 1.0N HCl, 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 농축시켜, 짙은 오일을 수득하였다. 점성 오일을 에틸 에테르(3×500ml)로 분쇄하여 짙은 침전을 수득하였다. 당해 오일을 에틸 아세테이트에서 취하여, 고형물을 형성하였다. 고형물을 수집하고, 에틸 에테르로 세척하고 건조시켜, 디메틸 3-[4-(7-([2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄디오에이트(29.5g, 64%)를 백색 분말로서 수득하였다. LC /MS (M+)⁺: 474, ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.1 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.42(d, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.27 (m, 1H), 3.65 (m, 8H), 3.15 (m, 4H), 0.95(t, 2H), 0.1 (s, 9H).

[0960]

단계 2: 3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-펜탄디오산

[0961]

디메틸 3-[4-(7-([2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄디오에이트(43.0g, 0.0908mol)를 메탄올(271.2ml, 6.695mol)에 용해시키고, 물(125ml) 중의 수산화리튬 일수화물(15g, 0.36mol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 메탄올을 진공하에 제거하고, 생성된 수성 층을 빙욕에서 냉각시켰다. 당해 용액을 1N HCl로 pH 약 4로 산성화시켜, 백색 침전을 수득하였다. 고형 침전을 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜, 3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄디오산(31.8g, 80%)을 백색 결정질 분말로서 수득하였다. LC /MS (M+)⁺: 446,

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.85 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.18 (m, 1H), 3.65 (t, 2H), 3.05(m, 4H), 0.92 (t, 2H), 0.1 (s, 9H).

[0962] 단계 3: 3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-펜탄디아미드

[0963] 병용에서 냉각된 질소하에 3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-펜탄디오산(31.80g, 0.07137mol)을 DMF(636ml, 8.21mol)에 용해시키고, CDI(34.7g, 0.214mol)를 첨가하였다. 당해 혼합물을 30분 동안 교반하고, 실온으로 가온하였다. 2시간 동안 교반한 후에, 암모니아(12.2g, 0.714mol)를 30분 동안 용액을 통해 버블링시켜, 탁한 현탁액을 수득하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 DMF(약 200ml)의 일부를 제거하고, 물을 천천히 첨가하여, 백색 침전을 수득하였다. 당해 혼합물을 병용에서 냉각시키고, 고품 침전을 수집하고, 물로 세척하고, 진공하에 건조시켜, 3-[4-(7-[2-(트리메틸-실릴)-에톡시]-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄디아미드(29.0g, 91%)를 백색 분말로서 수득하였다. LC /MS (M+H)⁺: 444, ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.85 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.87(d, 1H), 7.75(s,2H), 7.15(d, 1H), 6.95 (s, 2H), 5.73 (s, 2H), 5.29(m, 1H), 3.63(t, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 0.90(t, 2H), 0.1 (s, 9H).

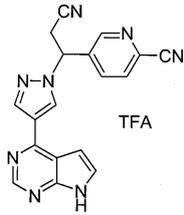
[0964] 단계 4: 3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-펜탄디니트릴

[0965] 3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-펜탄-디아미드(29.0 g, 0.0654mol)를 DMF(200ml, 2mol), DCM(200ml, 3mol) 및 TEA(36ml, 0.26mol)에 부분적으로 용해시키고, 질소 대기하에 병용에서 냉각시켰다. 당해 트리클로로아세틸 클로라이드(15ml, 0.14mol)를 적가하여, 반응물이 적은 용액이 되었다. 이를 0°C에서 1/2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 농축시켜 DCM을 제거하고, 생성된 DMF 용액을 물로 희석시켜 생성물을 침강시켰다. 고품 침전을 수집하고, 물로 세척하여 짙은 고품물을 수득하였다. 당해 고품물을 DCM에 용해시키고, 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 농축시켜, 매우 짙은 오일 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 DCM에서 취하고, 용액이 다소 탁해질 때까지 핵산을 첨가하였다. 이를 실온에서 교반하여 3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄디니트릴(22.7g, 85%)을 백색 바늘형 결정으로서 침강시켰다. LC /MS (M+H)⁺: 408, ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.88(d, 1H), 7.19(d, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.30(m, 1H), 3.62(t, 2H), 3.40 (m, 4H), 0.91(t, 2H), 0.10 (s, 9H).

[0966] 단계 5: 3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄디니트릴

[0967] 3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-펜탄디니트릴(10.0g, 0.0245mol)을 ACN(200ml, 3.83mol) 및 물(20g, 1.1mol)에 실온에서 용해시켰다. 여기에, 리튬 테트라플루오로 보레이트(23.0g, 0.245mol)를 첨가하여 탁한 용액을 수득하였다. 반응물을 환류하에 가열하고 HPLC로 모니터링 하였다. 24시간 동안 가열한 후에, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 병용에서 냉각시켰다. 여기에, 수산화암모늄(23ml, 0.59mol)을 천천히 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하였다. 18시간 후에, 반응물을 물로 희석시키고, 진공하에 농축시켜 ACN을 제거하여, 침전을 수득하였다. 고품물을 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물(6.2g, 91%)을 오프화이트색 고품물로서 수득하였다. LC /MS (M+H)⁺: 278, ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.9 (s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.59(d, 1H), 6.92(d, 1H), 5.21(m, 1H), 3.25 (m, 4H).

[0968] 실시예 421: 5-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}-피리딘-2-카보니트릴 트리플루오로아세테이트



[0969]

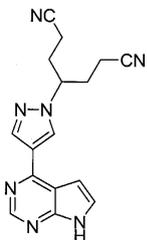
[0970] 단계 1: 3-(6-클로로피리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[0971] TFA(3.0ml, 0.039mol) 및 DCM(3.0ml, 0.047mol) 중의 3-(6-클로로피리딘-3-일)-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴(실시예 61에 기재된 바와 유사한 방법으로 제조됨)(0.070g, 0.00014mol)을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 메탄올(4.0ml, 0.099mol) 및 에틸렌디아민(0.07ml, 0.001mol)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 당해 조 생성물을, 수산화암모늄에 의해 pH 10으로 완충된 ACN:물 구배로 용리하는 제조용 HPLC로 정제하여, 3-(6-클로로피리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴(35mg, 69%)을 백색 분말로서 수득하였다. LCMS(M+1)⁺:350, ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.21 (b, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.70(m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.22 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.78 (m, 1H)

[0972] 단계 2: 5-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸피리딘-2-카보니트릴 트리플루오로아세트레이트

[0973] DMF(1.0ml, 0.013mol) 중의 3-(6-클로로피리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴(0.025g, 0.000071mol) 및 시안화아연(0.08g, 0.0007mol)의 혼합물을 질소로 탈기시켰다. 당해 혼합물에, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.04g, 0.00004mol)을 첨가하고, 생성된 혼합물 이질소(dinitrogen)로 다시 탈기시켰다. 반응 혼합물을 밀봉된 튜브에서 마이크로파(퍼스널 케미스트리(Personal Chemistry) 제조)에서 170°C에서 15분 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 고형물을 여과하고, DMF로 세정하고, 배합된 용매를 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산(3x)으로 분쇄시키고, 헥산 세척액을 폐기하였다. 당해 조 생성물을, 0.2% TFA를 함유하는 ACN:물 구배로 용리하는 제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물(16mg, 49.27%)을 백색 분말로서 수득하였다. LCMS(M+1)⁺: 341, ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.50(b, 1H), 9.05(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.18(m, 2H), 7.78(s, 1H), 7.05(s, 1H), 6.20(m, 1H), 3.90(m, 1H), 3.77(m, 1H).

[0974] 실시예 428: 4-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]헵탄디니트릴



[0975]

[0976] 단계 1: 3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]헵탄-1,5-디올

[0977] 실질적으로 실시예 407에 기재된 바와 같이 제조된 디에틸 3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]헵탄디오에이트(0.80g, 0.0016mol)를 THF(40ml, 0.49mol)에 용해시키고, 질소 분위기하에 빙욕에서 냉각시켰다. 당해 혼합물에, THF(3.2ml) 중의 1.0M 리튬 테트라하이드로알루미늄에이트를 천천히 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하고, 얼음으로 정지시키고, 에틸 아세테이트 및 1N HCl 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 농축시켜, 호박색 오일을 수득하였다. 당해 생성물을 실리카 겔 상에서 에틸 아세테이트:메탄올 구배로 용리하는 FCC로 정제하여

3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]-피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄-1,5-디올(0.51 g, 76%)을 투명한 점성 오일로서 수득하였다. LC /MS (M+H)⁺: 418, ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.85 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.91 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 2.18 (m, 4H), 0.95 (m, 2H), 0.1 (s, 9H).

[0978] 단계 2: 3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄-1,5-디일 디메탄설포네이트

[0979] DCM(2ml, 0.03mol) 중의 3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄-1,5-디올(50mg, 0.0001mol)의 혼합물을 0°C에서 냉각시켰다. 당해 혼합물에, TEA(50μl, 0.0004mol)를 첨가하였다. 반응물을 15분 동안 교반하였다. 메탄설포닐 클로라이드(23μl, 0.0003mol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 당해 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 배합된 추출물을 포화 염화나트륨으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-펜탄-1,5-디일 디메탄설포네이트(57mg, 80%)를 오일로서 수득하였다. MS (ES): 574 (M+1).

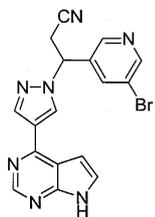
[0980] 단계 3: 4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]헵탄디니트릴

[0981] DMSO(1ml, 0.01mol) 중의 3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄-1,5-디일 디메탄설포네이트(57mg, 0.000099mol)의 혼합물에, 시안화나트륨(10mg, 0.0003mol)을 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 당해 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 가열하였다. 물을 첨가하고, 당해 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 배합된 추출물을 포화 염화나트륨으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]헵탄디니트릴(40mg, 90%)을 오일로서 수득하였다. MS (ES): 436 (M+1).

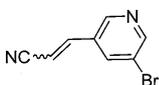
[0982] 단계 4: 4-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]헵탄디니트릴

[0983] SEM 보호 그룹을 제거하기 위해, 실시예 61과 유사한 방법을 사용하여, 표제 화합물(17mg, 60%)을 백색 무정형 고형물로서 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.75 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 4.5 (m, 1H), 2.35 (m, 4 H), 2.2 (m, 4H). MS (ES): 306 (M+1).

[0984] 실시예 429: 3-(5-브로모피리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴



[0985] 단계 1: (2Z 및 E)-3-(5-브로모피리딘-3-일)아크릴로니트릴



[0987] 0°C에서 THF(2.7ml) 중의 1.0M 칼륨 3급-부톡사이드(물-얼음 욕, 질소 대기하에)의 혼합물에, THF(4.0ml, 0.049mol) 중의 디에틸 시아노메틸포스페이트(0.48ml, 0.0030mol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 0°C로 냉각시키고, THF(1.0ml, 0.012mol) 중의 5-브로모니코틴알데히드(0.5g, 0.003mol)를 적가하였다. 실온에서 20시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 물로 정지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을

염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 조 생성물을 질은 오일로서 수득하였다. 당해 조 생성물을 실리카 겔 상에서 에틸 아세테이트-헥산(3:7)을 용리액으로 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여, 시스 및 트랜스 이성체의 혼합물 (2)-3-(5-브로모피리딘-3-일)아크틸로니트릴(268mg, 47.69%)을 오프화이트색 고형물로서 수득하였다. LCMS(M+1)⁺: 209,211, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.75(s, 1H), 8.62(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.40(d, 1H), 6.00(d, 1H).

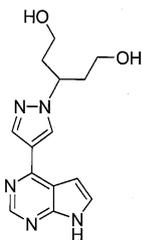
[0989] 단계 2: 3-(5-브로모피리딘-3-일)-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[0990] 무수 ACN(1.0ml) 중의 4-(1H-피라졸-4-일)-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(0.200g, 0.000634mol)에 DBU(0.10ml, 0.00067mol)를 첨가하고, ACN(1.0ml) 중의 (2Z 및 E)-3-(5-브로모피리딘-3-일)아크틸로니트릴(0.234g, 0.00112mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 67°C에서 4시간 동안 교반하였다. 냉각되면, 혼합물을 희석 염산과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기층을 포화 염화나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 당해 조 생성물을 실리카 겔 상에서 에틸 아세테이트:헥산(7:3)을 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 3-(5-브로모피리딘-3-일)-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 오프화이트색 고형물로서(225mg, 67.66%)을 수득하였다. LCMS(M+1)⁺:524,526: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.90 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.50(d, 1H), 6.82(d, 1H), 5.81 (m, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.70(m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.42 (m, 1H), 1.00 (m, 2H), 0.08 (s, 9H).

[0991] 단계 3: 3-(5-브로모피리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[0992] DCM(9.0ml, 0.14mol) 및 TFA(9.0ml, 0.12mol) 중의 3-(5-브로모피리딘-3-일)-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴(0.220g, 0.000419mol)을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 당해 조약한 중간체를 메탄올(12ml, 0.30mol) 및 에틸렌디아민(0.2ml, 0.003mol)에 용해시키고, 밤새 실온에서 교반하였다. 반응물을 진공하에 농축시켜, 조 생성물을 수득하였으며, 이를, 수산화암모늄으로 완충된(pH=10) 물:ACN로 용리하는 제조용 HPLC로 정제하여 3-(5-브로모피리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴(118mg, 71.36%)을 무정형 백색 분말로서 수득하였다. LCMS(M+1)⁺:394,396, ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.05(bs, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 6.50 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.21 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.70 (m, 1H).

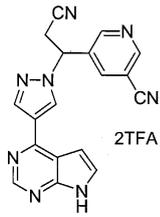
[0993] 실시예 430: 3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄-1,5-디올



[0994]

[0995] SEM 보호 그룹을 제거하기 위해 실시예 61과 유사한 방법을 사용하지만, 실시예 428로부터의 3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-펜탄-1,5-디올을 사용하여, 표제 화합물(25mg, 70%)을 백색 무정형 고형물로서 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.65 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 6.0 (d, 1H), 4.6 (m, 1H), 3.3 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 1.9 (m, 2H). MS (ES): 288 (M+1).

[0996] 실시예 431: 5-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)-니코티노-니트릴 비스(트리플루오로아세테이트)



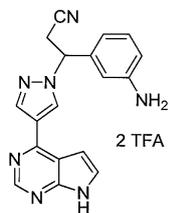
[0997]

[0998] 3-(5-브로모피리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴(0.050g, 0.00013mol)(실시예 429로부터 제조됨), DMF(2.0ml, 0.026mol) 및 시안화아연(0.1g, 0.001mol)의 슬러리를 질소로 퍼징시켜, 탈기시켰다. 이어서, 테트라키스(트리페닐-포스핀)-팔라듐(0)(0.07g, 0.00006mol)을 첨가하고, 생성된 슬러리를 다시 질소로 탈기시켰다. 반응물을 밀봉하고, 170°C에서 15분 동안 마이크로파(퍼스널 케미스트리 제조)에서 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 고형물을 여과하여 제거하였다. 배합된 DMF 분획을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트-헥산(2:8)으로 분쇄하고, 에틸 에테르로 분쇄하여 부산물을 제거하였다. 당해 조 생성물을 0.2% TFA를 함유하는 물:아세트니트릴 구배로 용리하는 제조용 HPLC로 정제하여, 라세믹 표제 화합물(43mg, 59.65%)을 수득하였다. LCMS(M+)⁺: 341, ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.60(bs, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.30 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.70 (m, 1H).

[0999] 실시예 431R 및 실시예 431S

[1000] 에난티오머 R-5-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-에틸)-니코티노니트릴 및 S-5-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-에틸)-니코티노니트릴을 키랄 컬럼 HPLC에 의해 분리시켰다.

[1001] 실시예 467: 3-(3-아미노페닐)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 비스(트리플루오로아세테이트)



[1002]

[1003] 단계 1: 3-(3-니트로페닐)-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[1004] 무수 ACN(8.0ml) 중의 4-(1H-피라졸-4-일)-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(0.500g, 0.00158mol)에 DBU(0.24ml, 0.0016mol)을 첨가한 다음에 ACN(2.0ml) 중의 (2Z)-3-(3-니트로페닐)아크릴로니트릴(0.36g, 0.0021mol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 67°C에서 18시간 동안 가열하였다. 이를 실온으로 냉각시키고, 혼합물을 희석 염산과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기층을 포화 염화나트륨으로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 농축시켰다. 당해 조 생성물을 실리카 겔 상에서 에틸 아세테이트-헥산(6:4)를 사용하는 점광 크로마토그래피로 정제하여 3-(3-니트로페닐)-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴(688mg, 88.65%)을 짙은 오렌지색 오일로서 수득하였다. LCMS(M+)⁺: 490

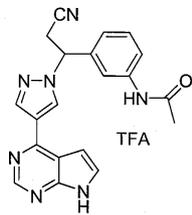
[1005] 단계 2: 3-(3-아미노페닐)-3-(4-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[1006] 3-(3-니트로페닐)-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴(0.630g, 0.00129mol)을 에탄올(65ml, 1.1mol)에 용해시키고, 질소로 탈기시키고, 팔라듐(0.55g, 0.0052mol)(탄소 상의 10%)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 다시 퍼징하고, 50psi 수소에서 파 진탕기(Parr shaker)에 60분 동안 충전시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켜, 3-(3-아미노-페닐)-3-(4-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-프로판니트릴(550mg, 95.92%)을 무색 오일로서 수득하였다. LCMS(M+1)⁺ = 460.

[1007] 단계 3. 3-(3-아미노페닐)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 비스(트리플루오로아세트이트)

[1008] SEM 보호 그룹의 제거를 위한 실시예 61과 유사한 방법을 사용하여, 표제 화합물(18mg, 38%)을 백색 무정형 고형물로서 제조하였다. LCMS(M+1)⁺=329: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.61 (b,1H), 9.00 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.02 (m,1H), 3.78 (m, 1H), 3.60 (m, 1H).

[1009] 실시예 468: N-(3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)-페닐)-아세트아미드 트리플루오로아세트이트



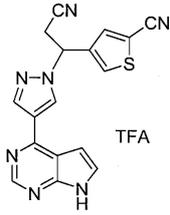
[1010] 단계 1: N-(3-2-시아노-1-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸페닐)아세트아미드

[1012] 무수 DCM(1.0ml, 0.016mol) 중의 3-(3-아미노페닐)-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴(0.070g, 0.00015mol)(실시예 467로부터 제조됨)에 TEA(0.042ml, 0.00030mol)를 첨가하였다. 반응물을 빙욕에서 냉각시키고, 아세틸 클로라이드(0.016ml, 0.00023mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2x)로 추출하였다. 배합한 유기층을 포화 염화나트륨으로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜, N-(3-2-시아노-1-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸페닐)아세트아미드(65mg, 85.08%)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS(M+1)⁺ = 502.

[1013] 단계 2: N-(3-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸페닐)아세트아미드 트리플루오로아세트이트

[1014] SEM 보호 그룹의 제거를 위한 실시예 61과 유사한 방법을 사용하여, 표제 화합물(40mg, 68.9%)을 백색 무정형 고형물로서 제조하였다. LCMS(M+1)⁺=372, ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.61 (b,1H), 9.05 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.05 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 1.98 (s, 3H).

[1015] 실시예 470: 4-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)-티오펜-2-카보니트릴 트리플루오로아세트이트



[1016]

[1017] 단계 1: 4-브로모-2-(디에톡시메틸)티오펜

[1018] 에탄올(10ml, 0.2mol) 중의 4-브로모티오펜-2-카르보알데히드(1.2g, 0.0063mol)의 혼합물을 염화암모늄(0.42g, 0.0078mol) 및 에틸 오르토포르메이트(1.2g, 0.0078mol)으로 처리하였다. 당해 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 물로 정지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 배합된 유기층을 포화 염화나트륨으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 4-브로모-2-(디에톡시-메틸)-티오펜(1.3g, 81%)을 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.22 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 3.63 (q, 4H) 1.24 (t, 6H).

[1019] 단계 2: 5-(디에톡시메틸)티오펜-3-카르보알데히드

[1020] 에테르(5ml, 0.05mol) 중의 4-브로모-2-(디에톡시메틸)티오펜 (500mg, 0.002mol)의 용액을 -78℃에서 냉각시켰다. 당해 용액에, 헥산(0.83ml) 중의 2.5M n-부틸리튬을 적가하였다. 반응물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물에 DMF(0.4g, 0.006mol)를 -78℃에서 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 반응을 물로 정지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 배합된 유기층을 포화 염화나트륨으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조약한 잔류물을 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-(디에톡시메틸)-티오펜-3-카르보알데히드(170mg, 42.0%)를 오일로서 수득하였다. ¹H NMR에 의해, 알데히드의 상이한 레지오 이성체가 형성되었으며 분리되지 않았다. (알림: NMR 이동은 주요 이성체만을 위한 것이다) ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 9.85 (s, 1H), 8.05, 7.7 (s, 1H), 7.45, 7.15 (s, 1H), 5.7 (s, 1H), 3.65 (m, 2H), 1.25 (m, 2H).

[1021] 단계 3: (2E)-3-[5-(디에톡시메틸)-3-티에닐]아크릴로니트릴

[1022] 0℃에서 냉각된 THF(2ml, 0.02mol) 중의 디에틸 시아노메틸포스페이트(100mg, 0.0008mol)의 용액에, THF(0.8ml) 중의 1.0M 칼륨 3급-부톡사이드를 적가하였다. 당해 용을 제거하고, 반응물을 30분 동안 실온으로 가온하였다. 반응물을 0℃로 냉각시키고, THF(2ml, 0.02mol) 중의 5-(디에톡시메틸)티오펜-3-카르보알데히드(170mg, 0.00079mol)의 용액을 적가하였다. 반응물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 배합된 추출물을 포화 염화나트륨으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조약한 잔류물을 실리카 겔 상에서 용리하는(에틸 아세테이트:헥산, 1:5) 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (2E)-3-[5-(디에톡시메틸)-3-티에닐]아크릴로니트릴(160mg, 84.9%)을 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7.4-7.0 (m, 3H), 5.65 (m 1H), 4.2 (m, 1H), 3.65 (m, 4H), 1.25 (m, 6H).

[1023] 단계 4: 3-[5-(디에톡시메틸)-3-티에닐]-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[1024] ACN(2ml, 0.04mol) 중의 4-(1H-피라졸-4-일)-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]-피리미딘(200mg, 0.0007mol) 및 (2E)-3-[5-(디에톡시메틸)-3-티에닐]-아크릴로니트릴(160mg, 0.00067mol)(레지오이성체의 혼합물)의 용액에 DBU(80μl, 0.0005mol)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하고, 물을 첨가하고, 당해 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 배합된 추출물을 포화 염화나트륨으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조약한 잔류물을 실리카 겔 상에서 용리하는(50% EtOAc/헥산) 섬광 컬럼 크로

마토그래피로 정제하여 3-[5-(디에톡시메틸)-3-티에닐]-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴(160mg, 43%)을 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.92 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.29 (b, 1H), 7.45(d, 1H), 7.41(d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.82 (m, 1H), 5.74 (d, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.71 (m, 8H), 3.59 (m, 1H), 1.32 (m, 4H), 0.95 (m, 2H), -0.08 (s, 9H); MS (ES): 553 (M+1).

[1025] 단계 5: 3-(5-포밀-3-티에닐)-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[1026] THF(1ml, 0.01mol) 중의 3-[5-(디에톡시메틸)-3-티에닐]-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴(70mg, 0.0001mol)의 용액을 물(400μl) 중의 1M HCl로 처리하였다. 반응물을 실온에서 교반하였다. 물을 첨가하고, 당해 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 배합된 추출물을 포화 염화나트륨으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 3-(5-포밀-3-티에닐)-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴(60mg, 98%)을 반고형 잔류물로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 9.96 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.44 (m, 2H), 7.46(1H), 5.73 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.73-3.43 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.01 (m, 2H), 0.03 (s, 9H); MS (ES): 479 (M+1).

[1027] 단계 6: 5-[(E)-(하이드록시이미노)메틸]-3-티에닐-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[1028] 메탄올(2ml, 0.05mol) 중의 3-(5-포밀-3-티에닐)-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴(65mg, 0.00014mol)의 용액을 하이드록실아민 하이드로클로라이드(11mg, 0.00016mol) 및 칼륨 중탄산염(23mg, 0.00023mol)으로 처리하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 당해 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 배합된 추출물을 포화 염화나트륨으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 3-5-[(E)-(하이드록시이미노)메틸]-3-티에닐-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴(60mg, 89.5%)(옥심의 이성체 둘 다 및 티오펜의 레지오이성체 둘 다에 함유된 조 생성물)을 반고형 오일로서 수득하였다. MS (ES): 494 (M+1).

[1029] 단계 7: 4-(2-시아노-1-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)티오펜-2-카보니트릴

[1030] 피리딘(1ml, 0.01mol) 중의 3-5-[(E)-(하이드록시이미노)메틸]-3-티에닐-3-[4-(7-[2-(트리메틸-실릴)-에톡시]-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴(70mg, 0.0001mol)의 혼합물에, 메탄설포닐 클로라이드(100μl, 0.001mol)를 첨가하였다. 당해 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 당해 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 배합된 추출물을 0.1N HCl, 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 4-(2-시아노-1-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)티오펜-2-카보니트릴(30mg, 44%)을 조 생성물로서 수득하였다. MS (ES): 476 (M+1).

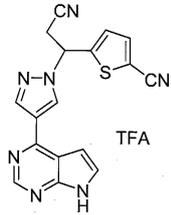
[1031] 단계 8: 4-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)티오펜-2-카보니트릴 트리플루오로아세테이트

[1032] DCM(2ml, 0.03mol) 및 TFA(1ml, 0.01mol) 중의 4-(2-시아노-1-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)티오펜-2-카보니트릴(50mg, 0.0001mol)의 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 출발 물질을 소모하여, 목적하는 메틸 하이드록시 화합물을 형성시켰다. 당해 혼합물을 진공하에 농축시켜 TFA를 제거하였다. 조약한 중간체를 메탄올(3ml, 0.07mol)에 용해시키고, 에틸렌디아민(1ml, 0.01mol)으로 처리하였다. 당해 혼합물을 밤새 교반하고, 진공하에 농축시켰다. 생성물을, 0.2% TFA를 함유하

는 ACN:물로 용리하는 제조용 HPLC로 정제하여, 2가지 레지오이성체인 표제 화합물(30mg, 60%)을 무정형 백색 고형물로서 수득하였다.

[1033] ¹H NMR (500MHz, DMSO): δ 8.95 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.25 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 2H); MS (ES): 346 (M+1).

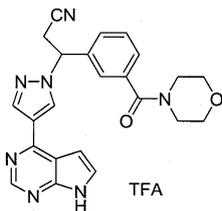
[1034] 실시예 471: 5-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)-티오펜-2-카보니트릴 트리플루오로아세테이트



[1035]

[1036] 실시예 470으로부터의 제2 레지오이성체로서 분리하기 위해, 표제 화합물(4mg, 8%)을 무정형 백색 고형물로서 분리하였다. ¹H NMR (500MHz, DMSO): δ 9.0 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.0 (d, 1H), 6.45 (m, 1H), 3.8 (dd, 2 H); MS (ES): 346 (M+1).

[1037] 실시예 472: 3-[3-(모르폴린-4-일카보닐)페닐]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판 나이트릴 트리플루오로아세테이트



[1038]

[1039] 단계 1: 3-(2-시아노-1-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)벤조산

[1040] 메탄올(2ml, 0.05mol) 중의 메틸 3-2-시아노-1-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸벤조에이트(50mg, 0.0001mol)(실시예 61에 기재된 바와 같이 제조됨)의 용액에, 물(1ml, 0.06mol) 중의 수산화리튬(1mg, 0.0001mol)을 천천히 첨가하였다. 물을 첨가하고, 당해 용액이 약산성이 될 때까지 약간의 1N HCl을 첨가하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 배합된 추출물을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 3-(2-시아노-1-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)-벤조산(35mg, 72.0%)을 조약한 잔류물로서 수득하였다. MS (ES): 489 (M+1).

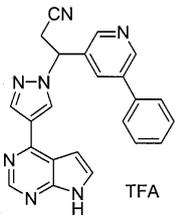
[1041] 단계 2: 3-[3-(모르폴린-1-일카보닐)페닐]-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판나이트릴

[1042] DMF(1ml, 0.01mol) 중의 3-(2-시아노-1-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)벤조산(40mg, 0.00008mol)의 용액에, N,N,N',N'-테트라메틸-O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트(36mg, 0.000095mol) 및 DIPEA(30μl, 0.0002mol)를 첨가하였다. 반응물을 10분 동안 교반하고, 모르폴린(10mg, 0.00012mol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 당해 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 배합된 유기 추출물을 1N HCl, 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 3-[3-(모르폴린-1-일카보닐)페닐]-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판나이트릴(40mg, 88%)을 조약한 생성물로서 수득하였다. MS (ES): 558 (M+1).

[1043] 단계 3: 3-[3-(모르폴린-4-일카보닐)페닐]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트

[1044] SEM 보호 그룹의 제거를 위한 실시예 61과 유사한 방법을 사용하여, 표제 화합물(18mg, 50%)을 무정형 백색 고형물로서 분리하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.05 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.85 (b, 1H), 7.665 (s, 1H), 7.55- 7.35 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 6.15 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.65-3.4 (m, 6H), 3.25 (m, 2H), 3.05 (m, 1H); MS (ES): 428 (M+1).

[1045] 실시예 482: 3-(5-페닐피리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트



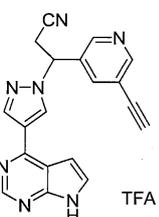
[1046] 단계 1: 3-(5-페닐피리딘-3-일)-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[1048] 1,4-디옥산(2ml, 0.02mol) 중의 3-(5-브로모피리딘-3-일)-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴(실시예 429로부터 제조됨)(60mg, 0.0001mol)의 용액에, 물(0.5ml, 0.03mol) 중의 페닐붕소산(15mg, 0.00012mol) 및 중탄산나트륨(30mg, 0.0003mol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소를 사용하여 탈기시켰다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(10mg, 0.00001mol)을 첨가하고, 질소를 반응물을 통하여 다시 버블링시켰다. 반응물을 80℃ 오일 욕에서 1시간 동안 가열하였다. 물을 첨가하고, 당해 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 배합한 추출물을 포화 염화나트륨으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 3-(5-페닐피리딘-3-일)-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴(50mg, 80%)을 조 생성물로서 수득하였다. MS (ES): 522 (M+1).

[1049] 단계 2: 3-(5-페닐피리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트

[1050] SEM 보호 그룹의 제거를 위한 실시예 61과 유사한 방법을 사용하여, 표제 화합물(20mg, 40%)을 무정형 백색 고형물로서 분리하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.15 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.85 (b, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.45(m 2 H), 7.43 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.25 (m 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.0 (m, 1H); MS (ES): 392.1 (M+1)

[1051] 실시예 486: 3-(5-에틸피리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트



[1052] 단계 1: 3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-3-5-[(트리

메틸실릴)에티닐]피리딘-3-일프로판니트릴

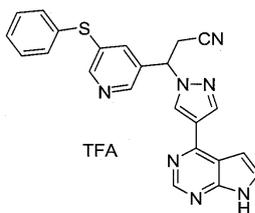
[1054] TEA(0.300ml, 0.00215mol) 중의 3-(5-브로모피리딘-3-일)-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴(실시예 429로부터 제조됨)(0.080g, 0.00015mol)의 용액을 질소로 탈기시키고, 구리(I) 요오다이드(0.005g, 0.00003mol), (트리메틸실릴)아세틸렌 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)클로라이드를 첨가하였다. 반응 혼합물을 튜브에 밀봉시키고, 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 흑색 용액을 물(10ml)과 에틸 에테르 사이에 분배시켰다. 유기층을 포화 염화나트륨으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공하에 농축시켜, 3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-3-5-[(트리-메틸-실릴)에티닐]피리딘-3-일프로판니트릴(60mg, 72.6)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS(M+)⁺:542).

[1055]

[1056] 단계 2: 3-(5-에티닐피리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트

[1057] 3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-3-5-[(트리메틸실릴)에티닐]피리딘-3-일프로판니트릴(0.050g, 0.000092mol)을 DCM(5.0ml, 0.078mol) 및 TFA(2.0ml, 0.026mol)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 90분 동안 실온에서 교반하고, 진공하에 농축시켰다. 메탄올에 용해된 무수 잔류물을 빙옥에서 냉각시키고, 메탄올(10ml, 0.2mol) 중의 수산화칼륨(0.482g, 0.00859mol) 용액을 첨가하였다. 반응 용액을 30분 동안 교반하고, 농축시키고, 당해 조 생성물을, 0.2% TFA를 함유하는 물:ACN 구배로 용리하는 제조용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(15mg, 35.85%)을 백색 무정형 고형물로서 수득하였다. LCMS(M+)⁺: 340, ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.1(bs, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.70 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80(d, 1H), 7.15(d, 1H), 6.20 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.70 (m, 1H).

[1058] 실시예 488: 3-[5-(페닐티오)피리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트



[1059]

[1060] 단계 1: 3-[5-(페닐티오)피리딘-3-일]-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[1061] 무수 1,4-디옥산(1.60ml, 0.0205mol) 중의 3-(5-브로모피리딘-3-일)-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴(0.130g, 0.000248mol)(실시예 429의 단계 2로부터 제조됨)에 DIPEA(0.085ml, 0.00049mol)를 첨가하였다. 당해 용액을 질소로 탈기시키고, (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀)(0.007g, 0.00001mol), 비스(디벤질리덴-아세톤)-팔라듐(0)(0.0036g, 0.0000062mol) 및 벤젠티올(0.025ml, 0.00025mol)을 첨가하였다. 다시, 당해 용액을 질소로 퍼징하였다. 반응 혼합물 밀봉된 튜브에서 3시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물(2x)과 염수(1x)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 용액을 증발시켰다. 당해 조 생성물을 헥산-에틸 아세테이트(9:1)로 분쇄하여, 3-[5-(페닐티오)피리딘-3-일]-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴(110mg, 80%)을 수득하였다. LC/MS (M+H)⁺: m/z = 554.2.

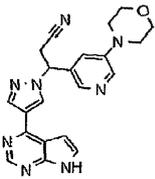
[1062]

[1063] 단계 2: 3-[5-(페닐티오)피리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트

리플루오로아세테이트

[1064] 3-[5-(페닐티오)피리딘-3-일]-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]-피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴(0.110g, 0.000199mol)을 DCM(5.0ml, 0.078mol) 및 TFA(2.0ml, 0.026mol)에 용해시키고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 생성된 잔류물을 메탄올(5.0ml, 0.12mol)에 용해시키고, 에틸렌디아민(0.1ml, 0.002mol)를 첨가하였다. 당해 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축시키고, 당해 조 생성물을 LCMS(pH=2)로 정제하여 표제 화합물(62mg, 58.07%)을 무정형 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 12.80 (s), 9.10 (s) 8.87(d), 8.60 (s), 8.50 (s), 8.43 (s), 7.82 (s), 7.78 (m), 7.39 (m), 7.25 (m), 7.18 (d), 6.20 (m), 3.84 (m), 3.70 (m). LC/MS (M+H)⁺: m/z = 424.15

[1065] 실시예 491: 3-(5-모르폴린-4-일피리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴



[1066]

[1067] 단계 1: 4-(5-브로모피리딘-3-일)모르폴린

[1068] 1,4-디옥산(8ml, 0.1mol) 중의 3,5-디브로모피리딘(1000mg, 0.004mol)의 용액에 모르폴린 (400mg, 0.004mol) 및 나트륨 3급-부톡사이드(400mg, 0.004mol)를 첨가하였다. 반응물을 질소로 버블링하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(200mg, 0.0002mol)을 첨가하고, 질소를 수 분 동안 버블링시켰다. 당해 혼합물을 80℃에서 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기층을 포화 염화나트륨으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 조약한 잔류물을 수득하였다. 당해 조 생성물을 실리카 겔 상에서 EtOAc:헥산(1:1)으로 용리하는 FCC로 정제하여, 4-(5-브로모피리딘-3-일)모르폴린(400mg, 40%)을 점성 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.2 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 3.8 (m, 4H), 3.2 (m, 4H).

[1069] 단계 2: 5-모르폴린-4-일니코틴알데히드

[1070] -78℃에서 냉각된 에테르(2ml, 0.02mol) 중의 4-(5-브로모피리딘-3-일)모르폴린(100mg, 0.0004mol)의 용액을 헥산(0.2ml) 중의 2.5M n-부틸리튬으로 처리하고, 1시간 동안 교반하였다. 당해 혼합물에 DMF(0.5ml, 0.006mol)를 적가하였다. 반응을 물로 정지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 배합된 유기층을 포화 염화나트륨으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 5-모르폴린-4-일니코틴알데히드(70mg, 90%)를 조 생성물로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 10.1 (s, 1H), 8.0 (s, 2H), 7.6 (s, 1H), 3.8 (m, 4H), 3.2 (m, 4H).

[1071] 단계 3: (2E)-3-(5-모르폴린-4-일피리딘-3-일)아크릴로니트릴

[1072] 0℃에서 냉각된 THF(2ml, 0.02mol) 중의 디에틸 시아노메틸포스페이트(70mg, 0.0004mol)의 용액에 THF(0.50ml) 중의 1.0M 칼륨 3급-부톡사이드를 적가하였다. 빙욕을 제거하고, 반응물을 30분에 걸쳐 실온으로 가온하였다. 반응물을 0℃로 냉각시키고, THF(2ml, 0.02mol) 중의 5-모르폴린-4-일니코틴알데히드(70mg, 0.0004mol)의 용액을 적가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 물로 정지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 배합된 유기층을 포화 염화나트륨으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (2E)-3-(5-모르폴린-4-일피리딘-3-일)아크릴로니트릴(75mg, 100%)을 이성체의 혼합물로서 제공하였다. LC/MS: 216 (M+1).

[1073] 단계 4: 3-(5-모르폴린-4-일피리딘-3-일)-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]-피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

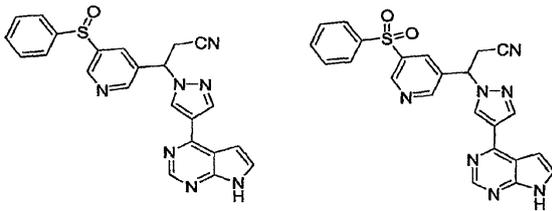
[1074] ACN(10ml, 0.2mol) 중의 4-(1H-피라졸-4-일)-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]-피리미딘 (120mg, 0.00038mol) 및 (2E)-3-(5-모르폴린-4-일피리딘-3-일)아크릴로니트릴(70mg, 0.0003mol)(이성체의 혼합물)의 용액에, DBU(50 μ l, 0.0003mol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 밤새 교반하였다. 당해 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 배합된 유기층을 포화 염화나트륨으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 3-(5-모르폴린-4-일피리딘-3-일)-3-[4-(7-[2-(트리메틸-실릴)-에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴(200mg, 100%)을 조 생성물로서 수득하였다. L/MS = 531 (M+1).

[1075] 단계 5: 3-(5-모르폴린-4-일피리딘-3-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[1076] SEM 보호의 제거를 위한 실시예 61과 유사한 방법을 사용하여, 표제 화합물(18mg, 50%)을 무정형 백색 고형물로서 분리하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.8 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.4 (m, 1H), 6.9 (d, 1H), 6 (m, 1H), 3.8 (dd, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.6 (dd, 1H), 3.1 (m, 4 H); LC/MS: 401(M+1).

[1077] 실시예 496: 3-[5-(페닐설피닐)피리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 및

[1078] 실시예 497: 3-[5-(페닐설피닐)피리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴



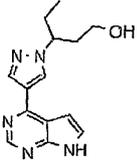
[1079]

[1080] THF(1.0ml, 0.012mol) 중의 실시예 488의 단계 2로부터의 3-[5-(페닐티오)피리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트(0.050g, 0.000093mol)의 용액에, 수욕 중에서 MCPBA(0.022g, 0.00013mol)(0.031g)(물 중의 77%)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 LCMS(pH=10)로 정제하였다. 2개 피크를 수집하였다.

[1081] 1번 피크: 3-[5-(페닐설피닐)피리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (8mg, 19.57%)을 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 12.1 (s), 8.89 (d), 8.80 (d), 8.70 (s), 8.62 (s), 8.40 (s), 8.19 (s), 7.70 (m), 7.58 (s), 7.42 (m), 6.90 (s), 6.20 (m), 3.82 (m), 3.65 (m). LC/MS (M+H)⁺: m/z = 440.0

[1082] 2번 피크: 3-[5-(페닐설피닐)피리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (21mg, 50%)을 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 12.1 (s), 9.10 (s), 8.86 (m), 8.61(s), 8.40 (m), 7.98 (m), 7.62 (m), 7.58 (m), 6.90 (s), 6.20 (m), 3.82 (m), 3.65 (m). LC/MS (M+H)⁺: m/z = 456.0

[1083] 실시예 498: 3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄-1-올



[1084]

[1085] 단계 1: 3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄알

[1086] ACN(2ml, 0.04mol) 및 DBU(50 μ l, 0.0003mol) 중의 4-(1H-피라졸-4-일)-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(100mg, 0.0003mol)의 용액에, ACN(1ml) 중의 (2E)-펜트-2-엔알(4.0E1mg, 0.00048mol)을 적가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하고, 물을 첨가하고, 생성된 혼합물 에틸 아세테이트로 추출하였다. 배합된 유기층을 포화 염화나트륨으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 조악한 생성물을 수화물 형태로 수득하였다. LC/MS (M+H)⁺: m/z = 400.

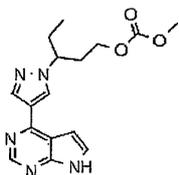
[1087] 단계 2: 3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄-1-올

[1088] 메탄올(2ml, 0.05mol) 중의 [3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄알(50mg, 0.0001mol)의 혼합물을 나트륨 테트라하이드로보레이트(8mg, 0.0002mol)로 처리하였다. 당해 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 물을 첨가하고, 당해 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 배합된 유기층을 포화 염화나트륨으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 목적하는 생성물 오일로서 수득하였다. LC/MS (M+H)⁺: m/z = 402.

[1089] 단계 3:

[1090] SEM 보호 그룹을 제거하기 위해 실시예 61과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물(6mg, 20%)을 무정형 백색 고형물로서 분리하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.65 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.50 (b, 1H), 4.4 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 1.8-2.0 (m, 3H), 0.7(t, 3H); LC/MS (M+H)⁺: m/z = 272.

[1091] 실시예 499: 메틸 3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜틸 카보네이트



[1092]

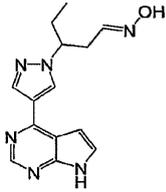
[1093] 단계 1: 메틸 3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜틸 카보네이트

[1094] 피리딘(1ml, 0.01mol) 중의 실시예 498 단계 2로부터 수득한 [3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄-1-올(50mg, 0.0001mol)의 용액에, 메틸 클로로포르메이트(30 μ l, 0.0003mol)를 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 교반하고, 물을 첨가하고, 당해 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 배합된 유기층을 1N HCl과 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 메틸 3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜틸 카보네이트(30mg, 50%)를 반고형 잔류물로서 수득하였다. LC/MS (M+H)⁺: m/z = 460.

[1095] 단계 2:

[1096] SEM 보호의 제거를 위한 실시예 61과 유사한 방법을 사용하여, 표제 화합물(8mg, 20%)을 무정형 백색 고형물로서 분리하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 12.0 (b, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.65 (b, 1H), 7.600 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.6 (s, 3H), 2.1 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 0.75 (t, 3H); LC/MS (M+H)⁺: m/z = 330.

[1097] 실시예 500(a): (1E)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄알 옥심



[1098]

[1099] 단계 1: (1E)-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-펜탄알 옥심

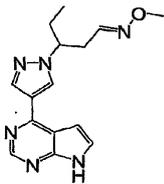
[1100] 메탄올(2ml, 0.05mol) 중의 실시예 498의 단계 2로부터 제조한 3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄알(60mg, 0.00022mol)의 용액에 하이드록실아민 하이드로클로라이드(16mg, 0.00022mol) 및 칼륨 중탄산염(22mg, 0.00022mol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물을 첨가하고, 당해 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 배합된 추출물을 포화 염화나트륨으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (1E)-3-[4-(7-[2-(트리메틸-실릴)-에톡시]-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄알(50mg, 80%)을 옥심 반고형 잔류물로서 수득하였다. LC/MS (M+H)⁺: m/z = 415.

[1101] 단계 2:

[1102] SEM 보호의 제거를 위한 실시예 61과 유사한 방법을 사용하여, 표제 화합물을 무정형 백색 고형물로서 분리하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 12.0 (b, 1H), 8.6 (m, 2H), 8.2 (m, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.1 and 6.5 (t, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 2.6-2.8 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 0.65 (t, 3H); LC/MS (M+H)⁺: m/z = 285.

[1103] 실시예 501(a): (1E)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄알 O-메틸옥심 및

[1104] 실시예 502(a): (1Z)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄알 O-메틸옥심



[1105]

[1106] 단계 1: (1E)-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄알 O-메틸옥심 및 (1Z)-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄알 O-메틸옥심

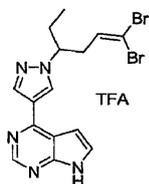
[1107] 메탄올(2ml, 0.05mol) 중의 3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸

-1-일]펜탄알(70mg, 0.0002mol)의 용액에 메톡실아민 하이드로클로라이드(19mg, 0.00022mol) 및 칼륨 중탄산염(22mg, 0.00022mol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물을 첨가하고, 당해 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 배합된 추출물을 포화 염화나트륨으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 3-[4-(7-[2-(트리메틸-실릴)-에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄알 0-메틸-옥심(70mg, 90%) 조 생성물을 이성체의 혼합물로서 제공하였다. LC/MS (M+H)⁺: m/z = 429.

[1108] 단계 2:

[1109] SEM 보호의 제거를 위한 실시예 61과 유사한 방법을 사용하여, 표제 화합물(4mg, 25%)을 무정형 백색 고형물로서 분리하였다. 이성체 1, ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.7 (s, 2H), 8.3 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.3 (t, 1H), 7.0 (s, 1H), 4.6 (m, 1H), 3.3 (s, 3H), 2.8 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 0.8 (t, 3H); LC/S (M+H)⁺: m/z = 299. 이성체 2 (3mg, 22%), ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.7 (s, 2H), 8.3 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 6.7 (t, 1H), 4.5 (m, 1H), 3.3 (s, 3H), 2.8-3.0 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 0.8 (t, 3H); LC/MS (M+H)⁺: m/z = 299.

[1110] 실시예 503: 4-[1-(4,4-디브로모-1-에틸부트-3-엔-1-일)-1H-피라졸-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 트리플루오로아세테이트



[1111]

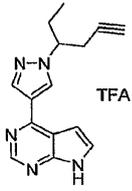
[1112] 단계 1: 4-[1-(4,4-디브로모-1-에틸부트-3-엔-1-일)-1H-피라졸-4-일]-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

[1113] 0℃에서 냉각된 DCM(4ml, 0.06mol) 중의 3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄알(300mg, 0.0008mol)의 용액에, 트리페닐포스핀(800mg, 0.003mol) 및 4브롬화탄소(500mg, 0.002mol)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 10분 동안 교반하고, 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 배합된 유기 추출물을 포화 염화나트륨으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 당해 조 생성물을 제조용 LC-MS로 정제하여(ACN, 물, NH₄OH), 4-[1-(4,4-디브로모-1-에틸부트-3-엔-1-일)-1H-피라졸-4-일]-7-[2-(트리메틸-실릴)-에톡시]-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(50mg, 10%)을 무정형 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.9 (s, 2H), 8.4 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.3 (s, 1H), 6.9 (m, 1H), 6.4 (m, 1H), 5.7 (s, 2H), 4.2 (m, 1H), 3.6 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.0 (m, 5H), LC/MS (M+H)⁺: m/z = 556

[1114] 단계 2:

[1115] SEM 보호의 제거를 위한 실시예 61과 유사한 방법을 사용하여, 표제 화합물(8mg, 40%)을 무정형 백색 고형물로서 분리하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.8 (s, 2H), 8.4 (s, 1H), 7.7 (b, 1H), 7.2 (b, 1H), 6.5 (t, 1H), 4.4 (m, 1H), 2.6 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 0.8 (t, 3H); LC/MS (M+H)⁺: m/z = 426.

[1116] 실시예 506: 4-[1-(1-에틸부트-3-인-1-일)-1H-피라졸-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 트리플루오로아세테이트



[1117]

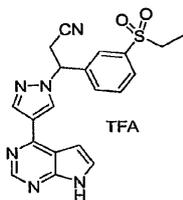
[1118] 단계 1: 4-[1-(1-에틸부트-3-인-1-일)-1H-피라졸-4-일]-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

[1119] -78℃에서 THF(1ml, 0.01mol) 중의 4-[1-(4,4-디브로모-1-에틸부트-3-엔-1-일)-1H-피라졸-4-일]-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(20mg, 0.00004mol)(from 실시예 503 단계 1)의 용액을 헥산(0.032ml) 중의 2.5M n-부틸리튬으로 처리하였다. 당해 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(1ml, 0.06mol) 및 1N HCl로 정지시켰다. 반응물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기 추출물을 포화 염화나트륨으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 4-[1-(1-에틸부트-3-인-1-일)-1H-피라졸-4-일]-7-[2-(트리메틸-실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(12mg, 80%)을 반고형물로서 수득하였다. LC/MS (M+H)⁺: m/z = 396.

[1120] 단계 2:

[1121] SEM 보호의 제거를 위한 실시예 61과 유사한 방법을 사용하여, 표제 화합물(4mg, 30%)을 무정형 백색 고형물로서 분리하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 12.2 (b, 1H), 8.8 (s, 2H), 8.4 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 4.4 (m, 1H), 2.8 (m, 3H), 1.9 (m, 2H), 0.8 (t, 3H); LC/MS (M+H)⁺: m/z = 266.

[1122] 실시예 516: (R)-3-[3-(에틸설포닐)페닐]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 및 (S)-3-[3-(에틸설포닐)페닐]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴



[1123]

[1124] 단계 1: 1-브로모-3-(에틸티오)벤젠

[1125] 3-브로모티오펜올(0.50ml, 0.0048mol), ACN(7.11ml, 0.136mol) 및 탄산칼륨(2.0g, 0.014mol)의 현탁액에 요오도에탄(0.46ml, 0.0058mol)을 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 실온에서 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 여과하여 고형물을 분리하였다. 반응물을 진공하에 농축시켜, 1-브로모-3-(에틸티오)벤젠(1.0g, 100%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1126] 단계 2: 1-브로모-3-(에틸설포닐)벤젠

[1127] 0℃로 냉각된 DCM(10ml, 156mmol) 중의 1-브로모-3-(에틸-티오)-벤젠(1.00g, 4.80mmol)의 용액에 MCPBA(2.37g, 10.6mmol)를 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하고, 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 배합된 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 생성된 조약한 잔류물을, 헥산:에틸 아세테이트 구배를 사용하는 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 1-브로모-3-(에틸설포닐)-벤젠(1.1g, 92%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.09 (m, 1H), 7.85(d, 1H), 7.78(d, 1H) 7.45(t, 1H), 3.14(q, 2H), 1.25(t, 3H).

[1128] 단계 3: (2E 및 Z)-3-[3-(에틸설포닐)페닐]아크릴로니트릴

[1129] 1-브로모-3-(에틸설포닐)벤젠(1.3g, 0.0052mol)을 DMF(15.0ml, 0.194mol) 및 2-프로판니트릴(0.68ml, 0.010mol)에 용해시키고, TEA(1.4ml, 0.010mol) 및 트리페닐포스핀(0.23g, 0.00089mol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 질소로 탈기시키고, 팔라듐 아세테이트(0.07g, 0.0003mol)를 첨가하였다. 반응물을 다시 질소로 탈기시키고, 밀봉된 튜브에서 8시간 동안 110°C로 가열하였다. 반응물을 HPLC에 의해 완결시키고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 농축시켰다. 당해 생성물을 실리카 겔 상에서 헥산:에틸 아세테이트 구배로 용리하는 FCC로 정제하여, (2E 및 Z)-3-[3-(에틸설포닐)페닐]아크릴로니트릴(1.1g, 92%)을 호박색 오일로서 수득하였다. LC/MS (M+H)⁺: m/z = 222.

[1130] 단계 4: 3-[3-(에틸설포닐)페닐]-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

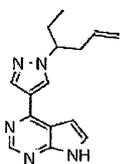
[1131] (2E 및 Z)-3-[3-(에틸설포닐)페닐]아크릴로니트릴(1.0g, 0.0045mol)을 ACN(10.0ml, 0.191mol) 중에서 4-(1H-피라졸-4-일)-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(1.3g, 0.0041mol) 및 DBU(0.61ml, 0.0041mol)와 질소하에 실온에서 배합하였다. 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 이를 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시키고, 0.1N HCl을 첨가하여 pH를 7로 조절하였다. 배합된 유기 추출물을 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 농축시켜, 조약한 오일을 수득하였다. 당해 생성물을 실리카 겔 상에서 헥산:에틸 아세테이트 구배로 용리하는 FCC로 정제하여 3-[3-(에틸설포닐)페닐]-3-[4-(7-[2-(트리메틸-실릴)-에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 오일로서(1.5g, 68%)을 수득하였다. LC/MS (M+H)⁺: m/z = 537. 당해 오일은 라세미체였으며, 이를 키랄 컬럼 크로마토그래피(Chiracel OD-H, 에탄올: 메탄올: 헥산(30:30:40)으로 용리함, 체류 시간 13.2분 및 17.1분)로 분리하여, 2가지 에난티오머를 각각 유리(0.51g)로서 제공하였다. LC/MS (M+H)⁺: m/z = 537. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.89 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.09 (s, 1h), 8.05(d, 1H), 7.75(d, 1H), 7.71(t, 1H), 7.45(d, 1H), 6.83(d, 1H), 5.85(t, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.78-3.42 (m, 4H), 3.18 (m, 2H), 1.35(t, 3H), 0.97(t, 2H), 0.05 (s, 9H).

[1132] 단계 5:

[1133] SEM 보호 그룹을 제거하기 위해 실시예 61과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조하여 이성체 1번 (300mg, 80%)을 무정형 백색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.1 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.6-7.9 (m, 4H), 7.1 (s, 1H), 6.3 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.7 (m, 1H) 3.2 (q, 2H), 1.0 (t, 3H); MS (ES)(M+H)⁺: m/z = 407.

[1134] SEM 보호 그룹을 제거하기 위해 실시예 61과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조하여 이성체 2번 (300mg, 80%)을 무정형 백색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.1 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.6-7.9 (m, 4H), 7.1 (s, 1H), 6.3 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.7 (m, 1H) 3.2 (q, 2H), 1.0 (t, 3H); MS (ES)(M+H)⁺: m/z = 407.

[1135] 실시예 526: 4-[1-(1-에틸부트-3-엔-1-일)-1H-피라졸-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘



[1136]

[1137] 단계 1: 4-[1-(1-에틸부트-3-엔-1-일)-1H-피라졸-4-일]-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로-[2,3-d]-피

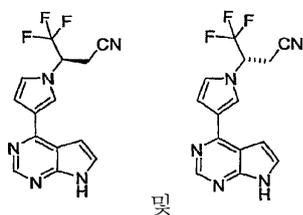
리미딘

[1138] THF(2mℓ, 0.02mol) 중의 메틸 트리페닐포스포늄 브로마이드(100mg, 0.0004mol)의 얼음 냉각된 용액에, 톨루엔 (0.8Mℓ) 중의 0.5M 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드에 첨가하였다. 당해 혼합물을 1시간 동안 교반하고 0℃ 빙 욕에서, -78℃로 냉각하고, 3-[4-(7-[2-(트리메틸-실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]펜탄알(80mg, 0.0002mol)(실시예 498로부터 제조함)로 처리하였다. 반응물을 -78℃에서 교반하고, 밤새 실온으로 서서히 가온하였다. 반응물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기층을 포화 염화나트륨으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 4-[1-(1-에틸부트-3-엔-1-일)-1H-피라졸-4-일]-7-[2-(트리메틸실릴)-에톡시]-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(150mg)을 조 생성물로서 수득하였다. LC/MS = 398 (M+1).

[1139] 단계 2: 4-[1-(1-에틸부트-3-엔-1-일)-1H-피라졸-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

[1140] SEM 보호 그룹을 제거하기 위해 실시예 61과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물(25mg, 1%)을 무정형 백색 고형물로서 분리하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.6 (s, 2H), 8.2 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 6.9 (s, 1H), 5.8 (m, 1H), 5.0 (dd, 2H), 4.2 (m, 1H), 2.4-2.6 (m, 2H), 1.7-1.9 (m, 2H), 0.6 (t, 3H); LC/MS: 268 (M+1).

[1141] 실시예 500: (3R)- 및 (3S)-4,4,4-트리플루오로-3-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]부탄니트릴



[1142] 및

[1143] 단계 1. 4-클로로-7-(디에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

[1144] 4-클로로피롤로[2,3-d]피리미딘(2.00g, 0.0130mol) 및 에틸 오르토포르메이트(25mℓ, 0.15mol)의 혼합물을 2시간 동안 환류 가열하였다. 용액을 증발시키고, 잔류물을 설파 칼럼 크로마토그래피로 정제하여(에틸 아세테이트/헥산으로 용리함) 목적하는 생성물(1.13g, 34%)을 수득하였다.

[1145] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.63 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 3.77-3.67 (m, 2H), 3.58-3.49 (m, 2H), 1.23 (t, 3H), 1.23 (t, 3H).

[1146] 단계 2. 7-(디에톡시메틸)-4-(1H-피롤-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

[1147] 1,2-디메톡시에탄(15mℓ) 및 물(3mℓ) 중의 4-클로로-7-(디에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(1.13g, 0.00442mol) 및 1-(트리이소프로필실릴)-3-붕소산(1.00g, 0.00374mol) 및 탄산나트륨(0.396g, 0.00374mol)의 탈기된 용액에, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.22g, 0.00019mol)을 첨가하였다. 당해 혼합물을 상온에서 2시간 동안 교반하고, 4시간 동안 환류 가열하였다. 이어서, 당해 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, 설파 칼럼 크로마토그래피로 정제하여(에틸 아세테이트/헥산으로 용리함), 잔류물을 오일로서 수득하였다. ACN을 잔류물에 첨가하고, 침강된 생성물을 여과하여 제거하고, 소량의 ACN(165mg, 13%)로 세척하였다.

[1148] ¹H NMR (400MHz, D₆-DMSO): δ 11.44 (br s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.74-3.65 (m, 2H), 3.59-3.50 (m, 2H), 1.15 (t, 6H); MS (ES): M+H = 287.

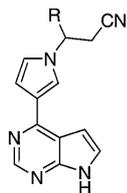
[1149] 단계 3.

[1150] ACN(1ml) 중의 7-(디에톡시메틸)-4-(1H-피롤-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(0.125g, 0.436mmol) 및 4,4,4-트리플루오로부트-2-엔나이트릴(0.0476ml, 0.480mmol)의 용액에 DBU(0.0653ml, 0.436mmol)를 첨가하였다. TFA(0.5 ml)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. TFA 및 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 제조용 HPLC/MS로 정제하여(0.15% NH₄OH를 함유하는 H₂O/ACN의 구배로 C-18 용리함) 생성물(102mg, 76%)을 수득하였다. 필요한 경우, 에난티오머를 키랄 HPLC(AD-H, 20% EtOH/헥산)로 실질적으로 순수한 형태로 분리하였다.

[1151] ¹H NMR (300MHz, D₆-DMSO): δ 12.05 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.93 (dd, 1H), 5.89-5.74 (m, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.66 (dd, 1H); MS (ES): M+H = 306.

[1152] 표 12에 기재된 유사체를, 단계 3에서의 공액 첨가시에 반응을 40℃에서 3일 동안 수행하는 것을 제외하고는, 동일한 방법에 따라, 상이한 공액 수용체를 사용하여 라세믹 형태로 제조하였다.

[1153] [표 12]



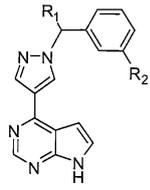
실시에 번호	화합물명	R	MS (ES)(M+1)	제조 방법 및 키랄 분리
501	3-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]부탄나이트릴	CH ₃	252	실시에 500, 에난티오머 분리되지 않음

[1154]

[1155] 표 13의 화합물을 "제조 방법"으로 표기된 바에 따라 제조하였으며, 특정한 예시적인 합성 방법은 표 13에 상세하게 기재되어 있다.

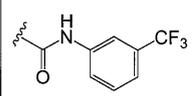
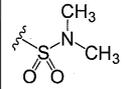
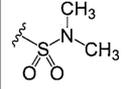
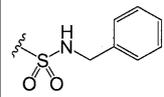
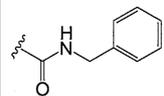
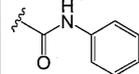
[1156]

[표 13]

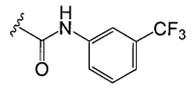
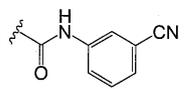
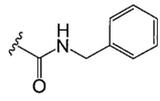
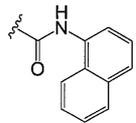
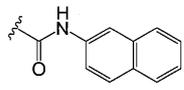
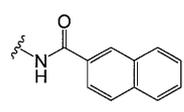
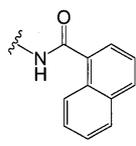


실시예 번호	R ¹	R ²	M+1	화합물명	제조 방법
601	CH ₂ CN		502	N-(3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-에틸)페닐)-3-(트리플루오로메틸)-벤즈아미드	실시예 468
602	H		463	N-(3-[[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]메틸]페닐)-3-(트리플루오로메틸)벤즈아미드	실시예 468
603 ee#1	CH ₂ CN	SO ₂ CH ₃	393	3-[3-(메틸설포닐)페닐]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴	실시예 516
603 ee#2	CH ₂ CN	SO ₂ CH ₃	393	3-[3-(메틸설포닐)페닐]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴	실시예 516
604	H		431	N-(3-[[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]메틸]페닐)-벤젠설포나미드	실시예 469

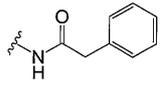
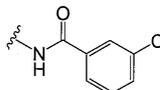
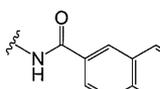
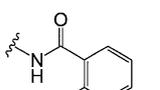
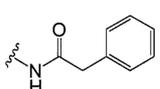
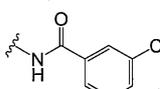
[1157]

605	H		463	3-[[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]메틸]-N-[3-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드	실시에 472
606 ee#1	CH ₂ CN		422	3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)-N,N-디메틸벤젠설포나미드	실시에 649
606 ee#2	CH ₂ CN		422	3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)-N,N-디메틸벤젠설포나미드	실시에 649
607	CH ₂ CN		484	N-벤질-3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)벤젠설포나미드 트리플루오로아세테이트	실시에 649
608	CH ₂ CN		448	N-벤질-3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)벤즈아미드	실시에 472
609	CH ₂ CN		434	3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)-N-페닐벤즈아미드 트리플루오로아세테이트	실시에 472

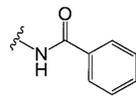
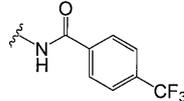
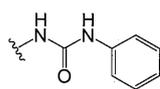
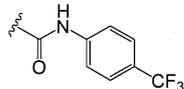
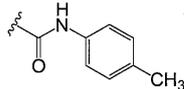
[1158]

610	CH ₂ CN		502	3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}-N-[3-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드 트리플루오로아세테이트	실시에 472
611	H		420	N-(3-시아노페닐)-3-[[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-메틸]벤즈아미드	실시에 472
612	H		409	N-벤질-3-[[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-메틸]벤즈아미드	Ex472
613	H		445	N-1-나프틸-3-[[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]메틸]벤즈아미드	실시에 472
614	H		445	N-2-나프틸-3-[[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]메틸]벤즈아미드	실시에 472
615	H		445	N-(3-[[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]메틸]페닐)-2-나프트아미드 트리플루오로아세테이트	실시에 468
616	H		445	N-(3-[[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]메틸]페닐)-1-나프트아미드 트리플루오로아세테이트	실시에 468

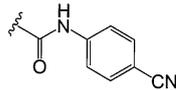
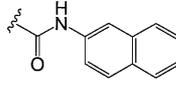
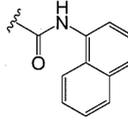
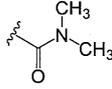
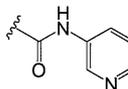
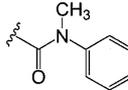
[1159]

617	H		409	2-페닐-N-(3-[[4-(7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-4- 일)-1H-피라졸-1-일]에틸]- 페닐)아세트아미드 트리플루오로아세테이트	실시예 468
618	H		429	3-클로로-N-(3-[[4-(7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-4- 일)-1H-피라졸-1-일]에틸]- 페닐)벤즈아미드 트리플루오로아세테이트	실시예 468
619	CH ₂ CN		484	N-(3-(2-시아노-1-[4-(7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-4- 일)-1H-피라졸-1-일]- 에틸)페닐)-2- 나프트아미드 트리플루오로아세테이트	실시예 468
620	CH ₂ CN		484	N-(3-(2-시아노-1-[4-(7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-4- 일)-1H-피라졸-1-일]- 에틸)페닐)-1- 나프트아미드 트리플루오로아세테이트	실시예 468
621	CH ₂ CN		448	N-(3-(2-시아노-1-[4-(7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-4- 일)-1H-피라졸-1-일]- 에틸)페닐)-2- 페닐아세트아미드 트리플루오로아세테이트	실시예 468
622	CH ₂ CN		459	3-시아노-N-(3-(2-시아노- 1-[4-(7H-피롤로[2,3- d]피리미딘-4-일)-1H- 피라졸-1-일]에틸)페닐)- 벤즈아미드 트리플루오로아세테이트	실시예 468

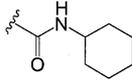
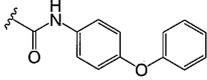
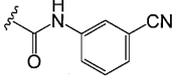
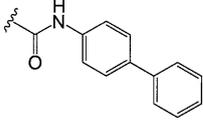
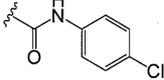
[1160]

623	CH ₂ CN		434	N-(3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)-페닐)벤즈아미드 트리플루오로아세테이트	실시에 468
624	CH ₂ CN		502	N-(3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-에틸)페닐)-4-(트리플루오로메틸)-벤즈아미드 트리플루오로아세테이트	실시에 468
625	CH ₂ CN		449	N-(3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)-페닐)-N'-페닐우레아 트리플루오로아세테이트	실시에 480
626	CH ₂ CN		502	3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-벤즈아미드 트리플루오로아세테이트	실시에 472
627	CH ₂ CN		448	3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)-N-(4-메틸페닐)벤즈아미드 트리플루오로아세테이트	실시에 472

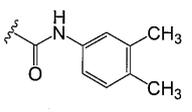
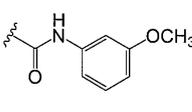
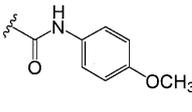
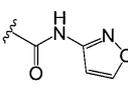
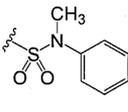
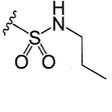
[1161]

628	CH ₂ CN		459	N-(4-시아노페닐)-3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-에틸)벤즈아미드 트리플루오로아세테이트	실시에 472
629	CH ₂ CN		484	3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)-N-2-나프틸-벤즈아미드 트리플루오로아세테이트	실시에 472
630	CH ₂ CN		484	3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)-N-1-나프틸-벤즈아미드 트리플루오로아세테이트	실시에 472
631	CH ₂ CN		386	3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)-N,N-디메틸벤즈아미드 트리플루오로아세테이트	실시에 472
632	CH ₂ CN		435	3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)-N-피리딘-3-일벤즈아미드 트리플루오로아세테이트	실시에 472
633	CH ₂ CN		448	3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)-N-메틸-N-페닐벤즈아미드 트리플루오로아세테이트	실시에 472

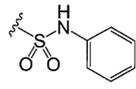
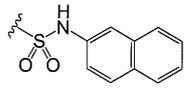
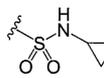
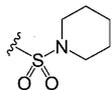
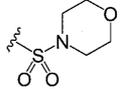
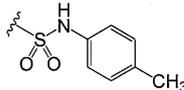
[1162]

634	CH ₂ CN		440	3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}-N-사이클로헥실벤즈아미드 트리플루오로아세테이트	실시에 472
635	CH ₂ CN		526	3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}-N-(4-페녹시페닐)벤즈아미드 트리플루오로아세테이트	실시에 472
636	CH ₂ CN		459	N-(3-시아노페닐)-3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}벤즈아미드 트리플루오로아세테이트	실시에 472
637	CH ₂ CN		510	N-비페닐-4-일-3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}-벤즈아미드 트리플루오로아세테이트	실시에 472
638	CH ₂ CN		468	N-(4-클로로페닐)-3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}벤즈아미드 트리플루오로아세테이트	실시에 472

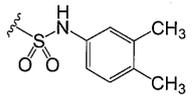
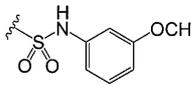
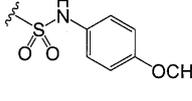
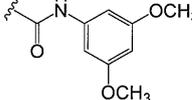
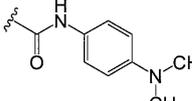
[1163]

639	CH ₂ CN		462	3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}-N-(3,4-디메틸페닐)벤즈아미드 트리플루오로아세테이트	실시예 472
640	CH ₂ CN		464	3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}-N-(3-메톡시페닐)벤즈아미드 트리플루오로아세테이트	실시예 472
641	CH ₂ CN		464	3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}-N-(4-메톡시페닐)벤즈아미드 트리플루오로아세테이트	실시예 472
642	CH ₂ CN		425	3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}-N-이소옥사졸-3-일벤즈아미드 트리플루오로아세테이트	실시예 472
643	CH ₂ CN		484	3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}-N-메틸-N-페닐벤젠설포나미드	실시예 649
644	CH ₂ CN		436	3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}-N-프로필벤젠설포나미드	실시예 649

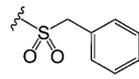
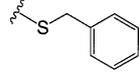
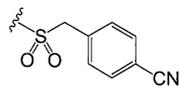
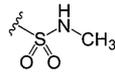
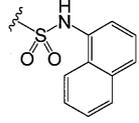
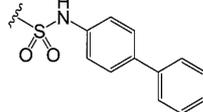
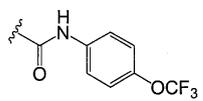
[1164]

645	CH ₂ CN		470	3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}-N-페닐벤젠설포나미드	실시예 649
646	CH ₂ CN		520	3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}-N-2-나프틸-벤젠설포나미드	실시예 649
647	CH ₂ CN		434	3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}-N-사이클로프로필벤젠설포나미드	실시예 649
648	CH ₂ CN		462	3-[3-(피페리딘-1-일설포닐)페닐]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판 니트릴	실시예 649
649	CH ₂ CN		464	3-[3-(모르폴린-4-일설포닐)페닐]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴	실시예 649
650	CH ₂ CN		484	3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}-N-(4-메틸페닐)벤젠설포나미드 트리플루오로아세테이트	실시예 649

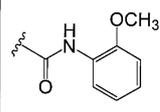
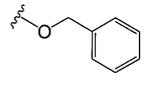
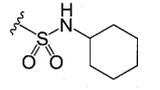
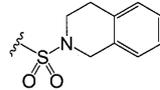
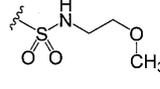
[1165]

651	CH ₂ CN		498	<p>3-{2-시아노-1-[4-(7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-4- 일)-1H-피라졸-1-일]에틸}- N-(3,4-디메틸페닐)벤젠- 설포나미드 트리플루오로아세테이트</p>	실시예 649
652	CH ₂ CN		500	<p>3-{2-시아노-1-[4-(7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-4- 일)-1H-피라졸-1-일]에틸}- N-(3- 메톡시페닐)벤젠설포나미 드 트리플루오로아세테이트</p>	실시예 649
653	CH ₂ CN		500	<p>3-{2-시아노-1-[4-(7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-4- 일)-1H-피라졸-1-일]에틸}- N-(4-메톡시페닐)벤젠- 설포나미드 트리플루오로아세테이트</p>	실시예 649
654	CH ₂ CN		494	<p>3-{2-시아노-1-[4-(7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-4- 일)-1H-피라졸-1-일]에틸}- N-(3,5- 디메톡시페닐)벤즈아미드 트리플루오로아세테이트</p>	실시예 472
655	CH ₂ CN		477	<p>3-{2-시아노-1-[4-(7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-4- 일)-1H-피라졸-1-일]에틸}- N-[4-(디메틸아미노)페닐]- 벤즈아미드 트리플루오로아세테이트</p>	실시예 472

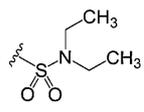
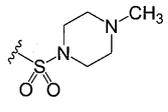
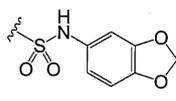
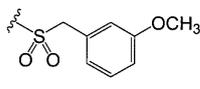
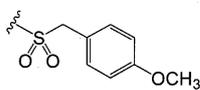
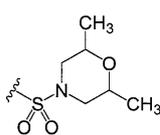
[1166]

656	CH ₂ CN		469	3-[3-(벤질설폰닐)페닐]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴	실시에 516
657	CH ₂ CN		437	3-[3-(벤질티오)페닐]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴	실시에 514
658	CH ₂ CN		494	4-[[[3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-에틸)페닐]-설폰닐]메틸]벤조니트릴	실시에 516
659	CH ₂ CN		408	3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)-N-메틸벤젠설폰아미드	실시에 649
660	CH ₂ CN		520	3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)-N-1-나프틸-벤젠설폰아미드	실시에 649
661	CH ₂ CN		546	N-비페닐-4-일-3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)-벤젠설폰아미드	실시에 649
662	CH ₂ CN		518	3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)-N-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]벤즈아미드 트리플루오로아세테이트	실시에 472

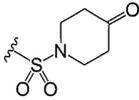
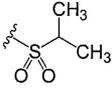
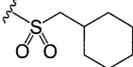
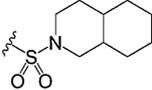
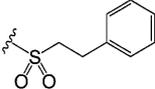
[1167]

663	CH ₂ CN		464	3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}-N-(2-메톡시페닐)벤즈아미드 트리플루오로아세테이트	실시예 472
664	CH ₂ CN		421	3-[3-(벤질옥시)페닐]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴	실시예 514
665	CH ₂ CN		476	3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}-N-사이클로헥실벤젠설폰아미드 트리플루오로아세테이트	실시예 649
666	CH ₂ CN		510	3-[3-(3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일설폰닐)페닐]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트	실시예 649
667	CH ₂ CN		452	3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}-N-(2-메톡시에틸)벤젠설폰아미드 트리플루오로아세테이트	실시예 649

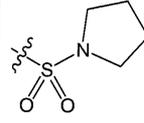
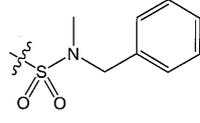
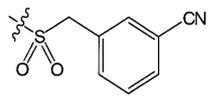
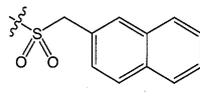
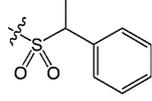
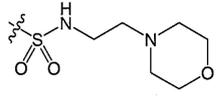
[1168]

668	CH ₂ CN		450	3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}-N,N-디에틸벤젠설포나미드	실시에 649
669	CH ₂ CN		491	3-{3-[(4-에틸피페라진-1-일)설포닐]페닐}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-프로판니트릴	실시에 649
670	CH ₂ CN		514	N-1,3-벤조디옥솔-5-일-3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-에틸}벤젠설포나미드	실시에 649
671	CH ₂ CN		499	3-{3-[(3-메톡시벤질)-설포닐]페닐}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-프로판니트릴	실시에 516
672	CH ₂ CN		499	3-{3-[(4-메톡시벤질)-설포닐]페닐}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-프로판니트릴	실시에 516
673	CH ₂ CN		492	3-{3-[(2,6-디메틸모르폴린-4-일)-설포닐]페닐}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-프로판니트릴	실시에 649

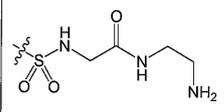
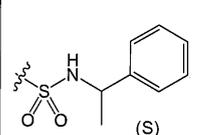
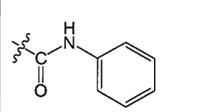
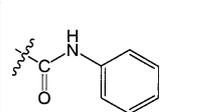
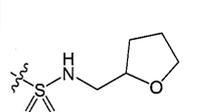
[1169]

674	CH ₂ CN		476	<p>3-{3-[(4-옥소피페리딘-1-일)설포닐]페닐}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-프로판니트릴 트리플루오로아세테이트</p>	실시에 649
675	CH ₂ CN		421	<p>3-[3-(이소프로필설포닐)페닐]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트</p>	실시에 516
676	CH ₂ CN		475	<p>3-{3-[(사이클로헥실메틸)설포닐]페닐}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-프로판니트릴 트리플루오로아세테이트</p>	실시에 516
677	CH ₂ CN		516	<p>3-[3-(옥사하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일설포닐)페닐]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트</p>	실시에 649
678	CH ₂ CN		483	<p>3-{3-[(2-페닐에틸)설포닐]페닐}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-프로판니트릴 트리플루오로아세테이트</p>	실시에 516

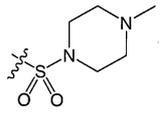
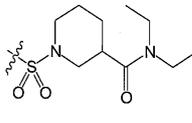
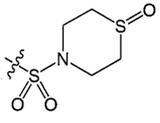
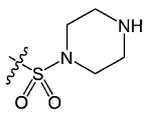
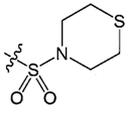
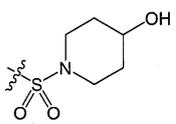
[1170]

679	CH ₂ CN		448	3-[3-(피롤리딘-1-일설포닐)페닐]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-프로판니트릴	실시에 649
680	CH ₂ CN		498	N-벤질-3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]pyrimidin-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}-N-메틸벤젠설포나미드	실시에 649
681	CH ₂ CN		494	3-[[3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)-페닐]설포닐]메틸]-벤조니트릴	실시에 516
682	CH ₂ CN		519	3-{3-[(2-나프틸메틸)-설포닐]페닐}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴	실시에 516
683	CH ₂ CN		483	3-{3-[(1-페닐에틸)설포닐]-페닐}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴	실시에 516
684	CH ₂ CN		507	3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}-N-(2-모르폴린-4-일에틸)-벤젠설포나미드	실시에 649

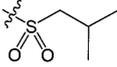
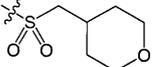
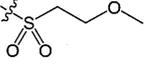
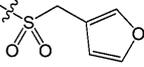
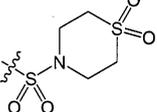
[1171]

685	CH ₂ CN		494	N-(2-아미노에틸)-2-((3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}페닐)술포닐)-아미노)아세트아미드	실시예 649
686	CH ₂ CN		498	3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}-N-[(1S)-1-페닐에틸]벤젠설포나미드	실시예 649
687 ee#1	CH ₂ CN		434	3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}-N-페닐벤즈아미드	실시예 472
687 ee#2	CH ₂ CN		434	3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}-N-페닐벤즈아미드	실시예 472
688	CH ₂ CN		478	3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}-N-(테트라하이드로푸란-2-일-메틸)벤젠설포나미드	실시예 472
689	CH ₂ CN		433	3-{3-[(사이클로프로필메틸)술포닐]페닐}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴	실시예 516

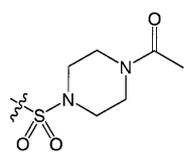
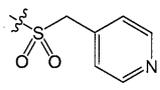
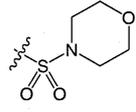
[1172]

690	CH ₂ CN		477	3-{3-[(4-메틸피페리딘-1-일)설포닐]페닐}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴	실시예 472
691	CH ₂ CN		561	1-[(3-{2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸}-페닐)설포닐]-N,N-디에틸-피페리딘-3-카복사미드	실시예 472
692	CH ₂ CN		496	3-{3-[(1-옥시도티오모르폴린-4-일)설포닐]페닐}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴	실시예 472
693	CH ₂ CN		463	3-{3-[(피페리딘-1-일)설포닐]페닐}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-프로판니트릴	실시예 472
694	CH ₂ CN		480	3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]-피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-3-[3-(티오모르폴린-4-일-설포닐)페닐]프로판니트릴	실시예 472
695	CH ₂ CN		478	3-{3-[(4-하이드록시피페리딘-1-일)설포닐]페닐}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트	실시예 472

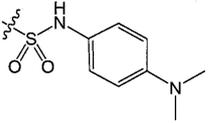
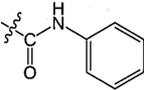
[1173]

696	CH ₂ CN		435	3-[3-((이소부틸설포닐)페닐)-3- [4-(7H-피롤로[2,3-d]- d]피리미딘-4-일)-1H- 피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트	실시에 516
697	CH ₂ CN		477	3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]- 피리미딘-4-일)-1H- 피라졸-1-일]-3-{3- [[테트라하이드로-2H- 피란-4-일메틸]설포닐]- 페닐}프로판니트릴 트리플루오로아세테이트	실시에 516
698	CH ₂ CN		437	3-{3-[(2- 메톡시에틸)설포닐]페닐}- 3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]- 피리미딘-4-일)-1H- 피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트	실시에 516
699	CH ₂ CN		459	3-{3-[(3-푸릴메틸)설포닐]- 페닐}-3-[4-(7H-피롤로[2,3- d]피리미딘-4-일)-1H- 피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트	실시에 516
700	CH ₂ CN		512	3-{3-[(1,1- 디옥시도티오모르폴린-4- 일)설포닐]페닐}-3-[4-(7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-4- 일)-1H-피라졸-1- 일]프로판니트릴	실시에 649

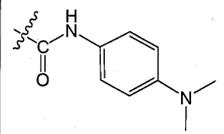
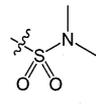
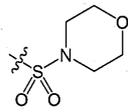
[1174]

701	CH ₂ CN		505	3-{3-[(4-아세틸피페라진-1-일)설포닐]페닐}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴	실시에 649
702	CH ₂ CN		470	3-{3-[(피리딘-4-일메틸)설포닐]페닐}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴	실시에 516
703	CH ₂ C≡CH	H	314	4-[1-(1-페닐부트-3-인-1-일)-1H-피라졸-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 트리플루오로아세테이트	실시에 705
704	CH ₂ C≡CH		463	4-(1-[1-[3-(모르폴린-4-일)설포닐]페닐]부트-3-인-1-일)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	실시에 705
705	CH ₂ C≡CH	CN	339	3-[1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부트-3-인-1-일]벤조니트릴 트리플루오로아세테이트	실시에 705
706	CH ₂ C≡CH	CH=O	342	3-[1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부트-3-인-1-일]벤즈알데히드 트리플루오로아세테이트	실시에 706

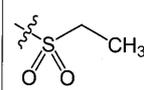
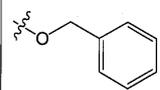
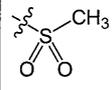
[1175]

707	CH ₂ CO ₂ CH ₃	CN	373	메틸 3-(3-시아노페닐)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라조 1-일]프로파노에이트 트리플루오로아세테이트	실시예 712
708	CH ₂ C≡CH		421	N,N-디메틸-3-[1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부트-3-인-1-일]벤젠설포나미드 트리플루오로아세테이트	실시예 705
709	CH ₂ CN		513	3-(2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)-N-[4-(디메틸아미노)페닐]-벤젠설포나미드	실시예 649
710	CH ₂ CH ₂ -OCH ₃		441	3-(3-메톡시-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로필)-N,N-디메틸-벤젠설포나미드 트리플루오로아세테이트	실시예 712
711	CH ₂ C≡CH		433	N-페닐-3-[1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부트-3-인-1-일]벤즈아미드 트리플루오로아세테이트	실시예 705
712	CH ₂ CH ₂ -OCH ₃	H	334	4-[1-(3-메톡시-1-페닐-프로필)-1H-피라졸-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 트리플루오로아세테이트	실시예 712

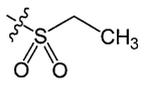
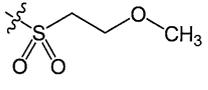
[1176]

713	CH ₂ C≡CH		476	N-[4-(디메틸아미노)페닐]-3-{1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]-피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부트-3-엔-1-일}벤즈아미드 트리플루오로아세테이트	실시에 705
714	CH ₂ CH ₂ OH		427	3-{3-하이드록시-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로필}-N,N-디메틸벤젠설포나미드 트리플루오로아세테이트	실시에 712
715	CH ₂ -CH=CH ₂	CN	341	3-{1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부트-3-엔-1-일}벤조니트릴 트리플루오로아세테이트	실시에 715
716	CH ₂ -CH=CH ₂	Br	394, 396	4-{1-[1-(3-브로모페닐)부트-3-엔-1-일]-1H-피라졸-4-일}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 트리플루오로아세테이트	실시에 716
717	CH ₂ CH=CF ₂	CN	377	3-{4,4-디플루오로-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부트-3-엔-1-일}벤조니트릴	실시에 717
718	CH ₂ CH=CF ₂		501	4-(1-[4,4-디플루오로-1-[3-(모르폴린-4-일설포닐)-페닐]부트-3-엔-1-일]-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 트리플루오로아세테이트	실시에 717

[1177]

719	CH ₂ CH=CF ₂		444	4-(1-{1-[3-(에틸설포닐)-페닐]-4,4-디플루오로부트-3-엔-1-일}-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 트리플루오로아세테이트	실시예 717
720	CH ₂ CH=CF ₂		458	4-(1-{1-[3-(벤질옥시)페닐]-4,4-디플루오로부트-3-엔-1-일}-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 트리플루오로아세테이트	실시예 717
721	CH ₂ OCH ₃	H	320	4-[1-(2-메톡시-1-페닐에틸)-1H-피라졸-4-일]-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘	실시예 712
722	CH ₂ CH=CF ₂		430	4-(1-{4,4-디플루오로-1-[3-(메틸설포닐)페닐]부트-3-엔-1-일}-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘 트리플루오로아세테이트	실시예 717
723	H	CN	301	3-[[4-(7H-피롤로[2,3-d]-피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-메틸]벤조니트릴	실시예 250
724	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CN	343	3-{1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]-피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-부틸}벤조니트릴	실시예 250

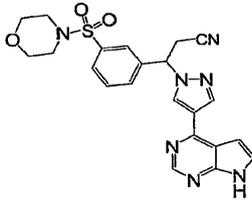
[1178]

725	CH ₂ CH ₂ CHF ₂		446	4-(1-{1-[3-(에틸설포닐)-페닐]-4,4-디플루오로 butyl)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 트리플루오로아세테이트	실시예 717
726	CH ₂ CH=CF ₂		474	4-[1-(4,4-디플루오로-1-[3-[[2-메톡시에틸]설포닐]페닐]-부트-3-엔-1-일)-1H-피라졸-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 트리플루오로아세테이트	실시예 717

[1179]

[1180]

실시예 649: 3-[3-(모르폴린-4-일설포닐)페닐]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴



[1181]

[1182] 단계 1: 4-[(3-브로모페닐)설포닐]모르폴린

[1183] 병용에서 냉각된 무수 THF(4.0ml) 중의 3-브로모-벤젠설포닐 클로라이드(0.3ml, 0.002mol) 및 TEA(0.30ml, 0.0022mol)의 용액에, THF(1.0ml) 중의 모르폴린(0.19ml, 0.0022mol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 0.05N HCl과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기층을 물(2x) 및 염수(1x)로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜, 4-[(3-브로모페닐)설포닐]모르폴린(470mg, 78%)을 백색 결정질 생성물로서 수득하였다. LCMS (M+H)⁺: m/z = 306, 308.

[1184] 단계 2: (2E 및 Z)-3-[3-(모르폴린-4-일설포닐)페닐]아크릴로니트릴

[1185] 4-[(3-브로모페닐)설포닐]모르폴린(0.250g, 0.000816mol)을 무수 DMF(2.5ml, 0.032mol)에 용해시키고, 혼합물을 질소 스트림을 사용하여 탈기시켰다. 당해 혼합물에 TEA(0.23ml, 0.0016mol), 2-프로펜니트릴(0.11ml, 0.0016mol), 팔라듐 아세테이트(0.011g, 0.000049mol) 및 트리페닐포스핀(0.0364g, 0.000139mol)을 첨가하고, 혼합물을 질소로 다시 탈기시켰다. 반응 혼합물 밀봉된 튜브에서 110°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물, 실온으로 냉각시킨 후에, 0.05N HCl과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기층을 물로 세척하고 (2x), 및 염수(1x), 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜, (2E 및 Z)-3-[3-(모르폴린-4-일-설포닐)-페닐]아크릴로니트릴(0.240gm, 85%)을 오일로서 수득하였으며, 이는시스 및 트랜스 이성체의 혼합물이었다. LCMS(M+H)⁺: m/z = 279.

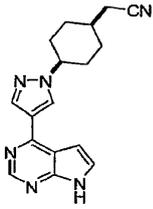
[1186] 단계 3: 3-[3-(모르폴린-4-일설포닐)페닐]-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[1187] ACN(2.0ml, 0.038mol) 중의 4-(1H-피라졸-4-일)-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]-피리미딘 (0.100g, 0.000317mol) 및 (2E 및 Z)-3-[3-(모르폴린-4-일설포닐)페닐]아크릴로니트릴(0.097g, 0.00035mol)의 혼합물에 DBU(0.095ml, 0.00063mol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 배합한 유기상을 물(2x) 및 염수(1x)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜, 조 생성물을 수득하였다. 당해 조 생성물을, 실리카 겔 상에서 에틸 아세테이트-헥산(6:4)을 용리액으로서 사용하는 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-[3-(모르폴린-4-일설포닐)페닐]-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]-메틸-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴(62mg, 32.94%)을 점성 오일로서 수득하였다. LCMS(M+H)⁺: m/z = 594

[1188] 단계 4:

[1189] SEM 보호의 제거를 위한 실시예 61과 유사한 방법을 사용하여, 표제 화합물을 무정형 백색 고형물(30mg, 63.84%)로서 분리하였다. LCMS(M+H)⁺: m/z = 464. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.88 (s), 8.62 (s), 8.1(s), 7.78(m), 7.70(m), 7.58(m), 6.95(m), 6.20(m), 3.84(m), 3.70(m), 3.45(m), 2.78(m).

[1190] 실시예 679: 시스-4-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실-아세토니트릴



[1191]

[1192]

단계 1: 4-(하이드록시메틸)사이클로헥산올

[1193]

에틸 4-옥소사이클로헥산카복실레이트(2.0g, 0.012mol)을 에테르(20.0ml)에 용해시키고, 0°C에서 냉각시켰다. 당해 혼합물에 에테르(20ml) 중의 1M 리튬 테트라하이드로알루미늄에이트를 첨가하고, 생성된 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(2ml)로 정지시키고, 1N NaOH(2ml) 및 에테르(100ml)를 첨가하였다. 침강된 고형물을 여과하여 제거하고, 잔류물을 다음 반응에서 사용하였다. ¹H NMR (CDCl₃): δ 4.02 및 3.75 (m, 1H), 3.45-3.61 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.52-1.80 (m, 2H), 1.44 (m, 1H), 1.32 (m, 2H), 1.03 (m, 1H).

[1194]

단계 2: 4-[(트리틸옥시)메틸]사이클로헥산올

[1195]

4-(하이드록시메틸)사이클로헥산올(2.0g, 0.015mol)을 피리딘(15.0ml)에 용해시키고, 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 반응물에 트리페닐메틸 클로라이드(4.7g, 0.017mol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하고, 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 회전 증발기를 사용하여 반응물을 농축시키고, 농축물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 물과 포화 NaCl로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 진공하에 농축시켰다. 반응물을 실리카 겔 상에서 30% EtOAc/헥산을 사용하는 크로마토그래피하여, 시스 이성체(0.74g)를 수득하였다. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.52 (m, 6H), 7.27 (m, 9H), 3.98 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 1.21-1.68 (m, 9H); 및 트랜스 이성체(2.72g) ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.44 (m, 6H), 7.20-7.31 (m, 9H), 3.54 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 0.99-1.37 (m, 4H).

[1196]

단계 3: 트랜스-4-[(트리틸옥시)메틸]사이클로헥실 메탄설포네이트

[1197]

트랜스-4-[(트리틸옥시)메틸]사이클로헥산올(2.72g, 0.00730mol)을 클로로포름(30.0ml)에 용해시키고, 혼합물을 0°C에서 냉각시켰다. 당해 혼합물에 TEA(1.4ml, 0.010mol) 및 메탄설포닐 클로라이드(0.68ml, 0.0088mol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 추출물을 물과 포화 NaCl로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄) 진공하에 농축시켰다. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.43 (m, 6H), 7.20-7.31 (m, 9H), 4.57 (m, 1H), 3.00 (m, 3H), 2.90 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.09-1.60 (m, 5H).

[1198]

단계 4: 7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-4-(1-시스-4-[(트리틸옥시)메틸]사이클로헥실-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

[1199]

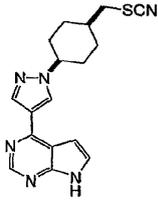
4-(1H-피라졸-4-일)-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘(1.5g, 0.0048mol)을 수소화나트륨(0.34g, 0.0086mol) 및 트랜스-4-[(트리틸옥시)메틸]사이클로헥실 메탄설포네이트(3.00g, 0.00666mol)와 혼합하고, 혼합물을 -78°C로 냉각시켰다. 당해 혼합물에 DMF(8.3ml)를 첨가하고, 혼합물을 25°C로 가온하고, 20분 동안 교반하였다. 가온된 혼합물을 55°C에서 48시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 추출물을 물과 포화 NaCl로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄) 진공하에 농축시켰다. 농축물을 실리카 겔 상에서 40% EtOAc/헥산을 사용하여 크로마토그래피하여 생성물을 수득하였다. LC/MS (M+H)⁺: 670, ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.89 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 6.84-7.51 (m, 10H), 6.87 (d, 1H), 5.73 (s, 2H),

4.39 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 1.76-2.11 (m, 9H), 0.96 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

- [1200] 단계 5: 시스-4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실메탄올
- [1201] 7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-4-(1-시스-4-[(트리틸옥시)-메틸]-사이클로헥실-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(0.3g, 0.0004mol)을 메탄올(7.0ml)과 THF(2.0ml, 0.025mol)에 용해시키고, 1,4-디옥산(0.5ml) 중의 4.0M HCl 를 첨가하였다. 이어서, 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC 분석으로 출발 물질이 존재하지 않음을 확인하였으며, LCMS 분석으로 생성물이 존재함을 확인하였다. 반응물을 포화 NaHCO₃ 용액에 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 물과 포화 NaCl로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄) 진공하에 농축시켰다. 농축물을 실리카 겔 상에서 EtOAc를 용리액으로서 사용하여 크로마토그래피하여, 생성물을 수득하였다. LC/MS (M+H)⁺: 428
- [1202] ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.89 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.73 (d, 2H), 4.41 (m, 1H), 3.51-3.71 (m, 4H), 2.31 (m, 2H), 2.08 (m, 3H), 1.70-1.93 (m, 4H), 0.98 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).
- [1203] 단계 6: 시스-4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실메틸 메탄설포네이트
- [1204] 시스-4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실메탄올을 클로로포름(3.00ml)에 용해시키고 0℃로 냉각시켰다. 당해 반응물에 TEA(0.10ml, 0.00072mol) 및 메탄설포닐 클로라이드(0.05ml, 0.0006mol)를 첨가하고, 당해 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였으며, 이 시점에서, LCMS 분석으로 혼합물 중에 생성물이 주로 존재함을 확인하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 추출물을 물과 포화 NaCl로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄) 진공하에 농축시켰다. LC/MS (M+H)⁺: 506
- [1205] 단계 7: 시스-4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실아세토니트릴
- [1206] 시스-4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실메틸 메탄설포네이트(0.10g, 0.00020mol) 및 시안화나트륨(0.050g, 0.0010mol) 및 DMSO(1.0ml)를 혼합하였다. 당해 혼합물을 60℃에서 24시간 동안 교반하였으며, 이 시점에서, LCMS 분석으로 출발 물질의 대부분이 소비되었음을 확인하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 추출물을 물과 포화 NaCl로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄) 진공하에 농축시켰다. 농축물을 실리카 겔 상에서 EtOAc를 용리액으로서 사용하여 크로마토그래피하여, 생성물을 수득하였다. LC/MS (M+H)⁺: 437, ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.90 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.43 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 2.45(d, 2H, J = 7.6 Hz), 2.37 (m, 2H), 2.10 (m, 4H), 1.70-1.93 (m, 3H), 0.98 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).
- [1207] 단계 8: 시스-4-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실아세토니트릴
- [1208] 시스-4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실아세토니트릴(0.080g, 0.00018mol) 및 TFA(0.50ml, 0.0065mol)를 DCM(3.00ml, 0.0468mol)에 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 회전 증발에 의해 농축시키고, 농축물을 메탄올(3.0ml, 0.074mol)에 용해시키고, 수산화암모늄(0.5ml, 0.01mol)을 첨가하였다. 당해 반응물을 25℃에서 6시간 동안 교반하였으며, 이 시점에서, LCMS 분석으로 출발 물질이 존재하지 않음을 확인하였다. 반응물을 실리카 겔 상에서 5% MeOH/EtOAc를 사용하여 크로마토그래피하여 생성물을 수득하였다.
- [1209] LC/MS (M+H)⁺:307, ¹H NMR (CD₃OD): δ 8.64 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 6.96 (d,

1H), 4.42 (m, 1H), 2.61(d, 2H, J = 8.0 Hz), 2.27 (m, 2H), 1.70-2.15 (m, 7H).

[1210] 실시예 680: 시스-4-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실메틸 티오시아네이트



[1211]

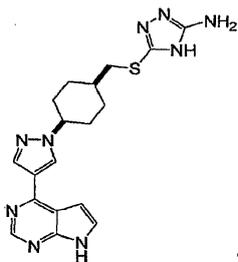
[1212] 단계 1: 시스-4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실메틸 티오시아네이트

[1213] 시스-4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실메틸 메탄설포네이트(0.10g, 0.00020mol)를, 칼륨 티오시아네이트(0.082g, 0.00084mol)를 갖는 DMSO(1.00ml)에 용해시켰다. 반응물을 68°C에서 4일 동안 가열하였으며, 이 시점에서, LCMS 분석으로 생성물/출발 물질의 비가 약 4:1임을 확인하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 추출물을 물과 포화 NaCl로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄) 진공하에 농축시켰다. 농축물을 실리카 겔 상에서 1:1 EtOAc/헥산을 사용하여 크로마토그래피하여 생성물을 수득하였다. LC/MS (M+H)⁺: 469, ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.89 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.10 (m, 4H), 1.70-1.93 (m, 3H), 0.98 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

[1214] 단계 2: 시스-4-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실메틸 티오시아네이트

[1215] 시스-4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실메틸 티오시아네이트를 메탄올(2.0ml, 0.049mol) 및 DCM(2.0ml, 0.031mol)에 용해시키고, TFA(0.5ml, 0.006mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. TLC 분석으로 출발 물질이 존재하지 않음을 확인하였으며, LCMS 분석으로 생성물을 확인하였다. 회전 증발기를 사용하여 당해 반응물을 농축시켜 농축물을 실리카 겔 상에서 2% MeOH/EtOAc를 사용하여 크로마토그래피하여 생성물을 수득하였다. LC/MS (M+H)⁺: 339, ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.65 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.20 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 2.24 (m, 2H), 1.80-2.17 (m, 7H).

[1216] 실시예 681: N-5-[(시스-4-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실-메틸)-티오]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일피리미딘-2-아민 트리플루오로아세테이트



TFA

[1217]

[1218] 단계 1: 5-[(시스-4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실메틸)티오]-4H-1,2,4-트리아졸-3-아민

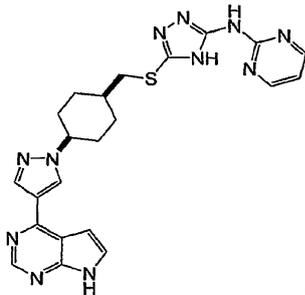
[1219] 시스-4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-사이클로헥실메틸 메탄설포네이트(124.56mg, 0.00024mol) 및 5-아미노-4H-1,2,4-트리아졸-3-티올(43.00mg, 0.0003702mol)을 DMF(1.20ml)에 용해시키고, 탄산칼륨(0.122g, 0.000887mol)를 첨가하였다. 반응물을 50°C에서 18시간 동안 교

반하였으며, 이 시점에서, LCMS 분석으로 거의 완전히 반응되고 생성물이 존재함을 확인하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 추출물을 물과 포화 NaCl로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄) 진공하에 농축시켰다. 농축물을 실리카 겔 상에서 EtOAc를 용리액으로서 사용하여 크로마토그래피하여 생성물을 수득하였다. LC/MS (M+H)⁺: 526, ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.90 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.45 (brs, 2H), 4.41 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.22 (d, 2H, J=7.2 Hz), 2.29 (m, 2H), 1.70-2.10 (m, 7H), 0.98 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

[1220] 단계 2: 5-[(시스-4-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실메틸)티오]-4H-1,2,4-트리아졸-3-아민

[1221] 5-[(시스-4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실메틸)티오]-4H-1,2,4-트리아졸-3-아민(9a)을 TFA(1ml)에 용해시키고, 2시간 동안 교반하였다. 당해 용액을 회전 증발기를 사용하여 농축시켜 TFA를 제거하였다. 잔류물을 메탄올(1ml)에 용해시키고, 수산화암모늄(1ml)을 첨가하였다. 당해 용액을 밤새 교반하였다. LCMS 분석으로 완전히 탈보호됨을 확인하였다. 당해 용액을 회전 증발기를 사용하여 농축시켰다. 당해 생성물을 제조용 LCMS로 분리하였다[30mm×100mm C18 컬럼을 사용함; 11% CH₃CN-H₂O(0.1%TFA) 1.5분, 6분에서 33%; 60ml/min; m/z 396에서 검출기 설정; 체류 시간 5.5분(2개 런)]. 용리액을 동결 건조하였다. 수율: 21mg(디-TFA 염). LC/MS (M+H)⁺:396, ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 12.9 (br s, 1H, NH); 8.9(2 singlets, 2H); 8.5 (s, 1H); 7.9 (m, 1H); 7.3 (m, 1H); 4.4 (m, 1H, NCH); 3.1 (d, 2H); 2.2 (m, 2H); 1.9 (m, 3H); 1.7 (m, 2H); 1.6 (m, 2H). MS (ES) 396 (M+1).

[1222] 실시예 682: N-5-[(시스-4-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실-메틸)-티오]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일피리미딘-2-아민 트리플루오로아세테이트



TFA

[1223]

[1224] 단계 1: N-5-[(시스-4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실메틸)티오]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일피리미딘-2-아민

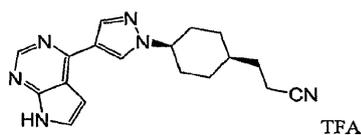
[1225] 바이알[A]에서, 5-[(시스-4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실메틸)티오]-4H-1,2,4-트리아졸-3-아민(0.047g, 0.000089mol)을 1,4-디옥산(1.00ml, 0.0128mol) 중의 2-클로로피리미딘(0.011g, 0.000096mol)과 40분 동안 마이크로파 반응기에서 150℃에서 가열하였다. LCMS 분석은 반응이 발생하지 않았음을 보여주었다. 당해 반응물에 탄산세슘(0.033g, 0.00010mol) 및 구리(I) 요오다이드(4.00mg, 0.0000210mol)를 갖는 2-클로로피리미딘(0.020g, 0.00017mol)을 첨가하고, 당해 혼합물을 115℃에서 3시간 동안 가열하였으며, 이 시점에서, LCMS 분석으로 출발 물질이 존재하지 않고 주로 생성물이 존재함을 확인하였다. 반응물을 실리카 겔 상에서 2% MeOH/EtOAc를 사용하여 크로마토그래피하여, 생성물을 수득하였다. LC/MS (M+1)⁺:604, ¹NMR(CDCl₃): 8.89 (s, 1H), 8.82 m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.88 (d, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.35 (d, 2H), 2.34 (m, 2H), 1.80-2.15 (m, 7H), 0.98 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

[1226] 단계 2: N-5-[(시스-4-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실메틸)티오]-4H-1,2,4-

트리아졸-3-일피리미딘-2-아민

[1227] N-5-[(시스-4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실메틸)티오]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일-피리미딘-2-아민(0.024g, 0.000040mol)을 DCM(4.00ml)에 용해시키고, TFA(0.50ml, 0.0065mol)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 메탄올(3.00ml)에 용해시키고, 농축시키고, 수산화암모늄(0.50ml)를 첨가하였다. 당해 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였으며, 이 시점에서, LCMS 분석으로 대부분의 생성물이 확인되었다. 회전 증발기를 사용하여 당해 반응물을 농축시키고, 농축물을 제조용 LC로 정제하여, 트리플루오로아세트이트 염으로서의 반응물을 수득하였다. LC/MS (M+H)⁺:474, ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.87 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 3.20 (d, 2H, J=7.6Hz), 2.24 (m, 2H), 1.80-2.17 (m, 7H).

[1228] 실시예 683: 3-시스-4-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실프로판니트릴 트리플루오로아세트이트



[1229] 단계 1: 2-(1,4-디옥사스피로[4.5]데크-8-일)에탄올

[1230] 문헌[참조: Itagaki, Noriaki; Kimura, Mari; Sugahara, Tsutomu; Iwabuchi, Yoshiharu, *Organic Letters* 2005; 7(19); 4181-4183]에 기재된 방법에 따라 제조된 에틸 1,4-디옥사스피로[4.5]데크-8-일아세트이트(3.40g, 0.0149mol)를 에테르(30.00ml)에 용해시키고, 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 반응물에 에테르(15.0ml) 중의 1.00M 리튬 테트라하이드로알루미늄에이트를 첨가하고, 생성된 혼합물을 0℃에서 60분 동안 교반하고, 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 물(0.40ml, 0.022mol)을 첨가한 후에 1.00M 수산화나트륨(0.40ml)을 첨가하였다. 당해 반응물에 에테르(100.00ml)를 첨가하고, 침강된 고형물을 여과하여 제거하였다. 여액을 회전 증발기를 사용하여 농축시켜, 생성물을 수득하였다. ¹H NMR (CDCl₃): 3.94 (s, 4H), 3.67 (t, 2H), 1.20-1.80 (m, 11H).

[1231] 단계 2: 4-(2-하이드록시에틸)사이클로헥산온

[1232] 2-(1,4-디옥사스피로[4.5]데크-8-일)에탄올(2.70g, 0.0145mol)을 아세톤(10.00ml) 및 THF(10.00ml)에 용해시키고, 6.00M HCl(6.00ml)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, NaHCO₃ 용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 물 및 포화 NaCl로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄) 진공하에 농축시켰다. 당해 조 생성물을 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. ¹H NMR (CDCl₃): 3.75 (m, 2H), 2.36 (m, 4H), 1.20-2.13 (m, 7H).

[1233] 단계 3: 4-(2-하이드록시에틸)사이클로헥산온

[1234] 4-(2-하이드록시에틸)사이클로헥산온(2.00g, 0.0141mol)을 에테르(30.00ml)에 용해시키고, 0℃에서 냉각시켰다. 당해 반응물에 에테르(14.1ml) 중의 1.0M 리튬 테트라하이드로알루미늄에이트를 첨가하고, 생성된 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하고, 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 당해 반응물에 THF(20.00ml)를 첨가하고, 당해 혼합물을 0℃에서 냉각시키고, 물(0.40ml, 0.022mol)을 첨가하고, 1.00M 수산화나트륨(0.40ml)을 첨가하였다. 당해 반응물에 에테르(100.00ml)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 10분 동안 교반하고, 여과하고, 여액을 회전 증발기를 사용하여 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 당해 조 생성물을 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

- [1236] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 3.96 및 3.57 (m, 1H) 최대 및 최소 CHOH(약 1:5 ratio) 3.70 (m, 2H), 0.94-2.02 (m, 11H).
- [1237] 단계 4: 4-[2-(트리틸옥시)에틸]사이클로헥산올
- [1238] 4-(2-하이드록시에틸)사이클로헥산올(선행 반응으로부터의 조 생성물)(1.88g, 0.0130mol)을 피리딘(20.00ml)에 용해시키고, 0°C에서 냉각시켰다. 당해 반응물에 트리페닐메틸 클로라이드(4.0g, 0.014mol)를 첨가하고, 당해 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하고, 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 회전 증발기를 사용하여 당해 반응물을 농축시켜 농축물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 물과 포화 NaCl로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4) 진공하에 농축시켰다. 농축물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여(30%EtOAc/헥산) 트랜스 이성체(1.98g)를 수득하였다.
- [1239] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.42-7.45 (m, 6H), 7.20-7.30 (m, 9H), 3.50 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.17-1.60 (m, 5H), 0.89 (m, 2H).
- [1240] 단계 5: 트랜스-4-[2-(트리틸옥시)에틸]사이클로헥실 메탄설포네이트
- [1241] 트랜스-4-[2-(트리틸옥시)에틸]사이클로헥산올(1.95g, 0.00504mol)을 클로로포름 (40.00ml)에 용해시키고, 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 당해 반응물에 TEA(0.98ml, 0.0071mol) 및 메탄설포닐 클로라이드(0.47ml, 0.0060mol)를 첨가하고, 당해 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 추출물을 물과 포화 NaCl로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4) 진공하에 농축시켰다.
- [1242] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.41-7.45 (m, 6H), 7.20-7.32 (m, 9H), 4.55 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.20-1.60 (m, 5H), 0.95 (m, 2H).
- [1243] 단계 6: 7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-4-(1-시스-4-[2-(트리틸옥시)에틸]사이클로헥실-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘
- [1244] 4-(1H-피라졸-4-일)-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(1.0g, 0.0032mol)을 수소화나트륨(0.23g, 0.0058mol) 및 트랜스-4-[2-(트리틸옥시)에틸]사이클로헥실 메탄설포네이트(2.10g, 0.00452mol)와 혼합하고, 당해 혼합물을 -78°C로 냉각시켰다. 당해 반응물에 DMF(6.00ml)에 첨가하고, 당해 혼합물을 25°C로 가온하고, 20분 동안 교반하였다. 반응물을 55°C에서 48시간 동안 교반하였으며, 이 시점에서, LCMS 분석으로 대부분의 생성물이 확인되었다. 반응물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 추출물을 물과 포화 NaCl로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4) 진공하에 농축시켰다. 농축물을 실리카 겔 상에서 40% EtOAc/헥산을 사용하는 크로마토그래피하여, 생성물을 수득하였다. LC/MS (M+H)⁺: 684, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.89 (s, 1H), 8.35 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.50 (m, 6H), 7.44 (d, 1H), 7.27-7.32 (m, 9H), 6.87 (d, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.33 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.17 (t, 2H), 1.50-2.25 (m, 11H). 0.98 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).
- [1245] 단계 7: 2-시스-4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실에탄올(7b)
- [1246] 7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-4-(1-시스-4-[2-(트리틸-옥시)-에틸]-사이클로헥실-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(1.45g, 0.00212mol)을 메탄올(30.00ml) 및 THF(10.00ml)에 용해시키고, 1,4-디옥산(2.00ml) 중의 4.0M HCl를 첨가하였다. 당해 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였으며, 이 시점에서, TLC 분석으로 출발 물질이 존재하지 않음을 확인하였으며, LCMS 분석으로 생성물이 존재함을 확인하였다. 반응물을 포화 NaHCO_3 용액 속에 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 물과 포화 NaCl로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4) 진공하에 농축시켰다. 농축물을 실리카 겔 상에서 EtOAc를 용리액으로서 사용하여 크로마토그래

피하여 생성물을 수득하였다. LC/MS (M+H)⁺: 442

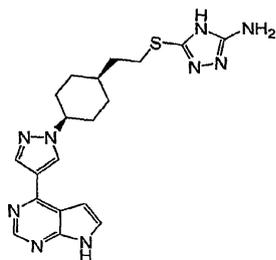
[1247] 단계 8: 2-시스-4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실 에틸 메탄설포네이트(8b)

[1248] 2-시스-4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실 에탄올(0.89g, 0.0020mol)을 DCM(12.00ml, 0.1872mol)에 용해시키고, 0℃에서 냉각시켰다. 당해 반응물에 TEA(0.43ml, 0.0031mol) 및 메탄설포닐 클로라이드(0.19ml, 0.0024mol)를 첨가하고, 당해 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였으며, 이 시점에서, LCMS 분석으로 대부분의 생성물이 존재함을 확인하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 추출물을 물과 포화 NaCl로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄) 진공하에 농축시켰다. LC/MS (M+H)⁺:520, ¹H NMR (CDCl₃): 8.90 (s, 1H), 8.38 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.27 (t, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.60-2.40 (m, 11H). 0.98 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)

[1249] 단계 9: 3-시스-4-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실프로판디트릴 트리플루오로아세테이트(9b)

[1250] 2-시스-4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실 에틸 메탄설포네이트(0.075g, 0.00014mol)를 DMSO(1.50ml)에 용해시키고, 시안화나트륨(0.035g, 0.00072mol)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였으며, 이 시점에서, LCMS 분석으로 출발 물질이 존재하지 않음을 확인하였다. 이어서, 반응물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 추출물을 물과 포화 NaCl로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄) 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM(3.00ml)에 용해시키고, TFA(0.50ml, 0.0065mol)를 첨가하였다. 당해 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였으며, 이 시점에서, LCMS 분석은 대부분의 하이드록시메틸 중간체가 존재함을 확인하였다. 당해 혼합물을 회전 증발기를 사용하여 농축시키고, 농축물을 메탄올(3.00ml)에 용해시키고, 농축 수산화암모늄(0.50ml)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였으며, 이 시점에서, LCMS 분석으로 출발 물질이 존재하지 않음을 확인하였다. 이어서, 반응물을 회전 증발기를 사용하여 농축시켜 농축물을 제조용 LC로 정제하여, TFA 염으로서 생성물(47.8mg)을 수득하였다. LC/MS (M+H)⁺:321, ¹H NMR (CD₃OD): 8.86 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 4.48 (m, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.80 (m, 5H), 1.67 (m, 2H).

[1251] 실시예 684: 5-[(2-시스-4-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실-에틸)-티오]-4H-1,2,4-트리아졸-3-아민 트리플루오로아세테이트

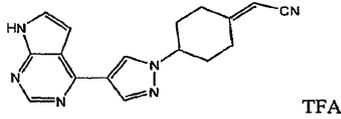


TFA

[1252] 2-시스-4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실 에틸 메탄설포네이트(0.060g, 0.00012mol)를 5-아미노-4H-1,2,4-트리아졸-3-티올(0.020g, 0.00017mol) 및 탄산 칼륨(0.024g, 0.00017mol)을 갖는 DMF(1.31ml)에 용해시켰다. 당해 혼합물을 40℃에서 18시간 동안 가열하였으며, 이 시점에서, LCMS 분석으로 출발 물질이 존재하지 않음을 확인하였다. 반응물을 EtOAc로 희석시키고, 여과하고, 회전 증발기를 사용하여 농축시켰다. 잔류물을 DCM(3.60ml)에 용해시키고, TFA(0.60ml, 0.0078mol)를 첨가하였다. 당해 혼합물을 25℃에서 5시간 동안 교반하였으며, 회전 증발기를 사용하여 농축시켰다. 잔류물을 메탄올(3.60ml)에 용해시키고, 농축 수산화암모늄(0.60ml)을 첨가하고, 당해 혼합물을 25℃에서 2시간 동안

교반하였다. 회전 증발기를 사용하여 당해 반응물을 농축시켜 농축물을 제조용 LC로 정제하여, 생성물을 수득하였다. LC/MS (M+H)⁺:410, ¹H NMR (CD₃OD): 8.85 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.17 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.62-1.90 (m, 7H).

[1254] 실시예 685: 4-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실리덴-아세트니트릴 트리플루오로아세테이트



[1255]

[1256] 단계 1: 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-올

[1257] 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-올(2.00g, 0.0128mol)을 에테르(50ml)에 용해시키고, 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 당해 반응물에 에테르(7.0ml) 중의 1M 리튬 테트라하이드로알루미늄에이트를 첨가하고, 당해 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였으며, 이 시점에서, TLC 분석은 출발 물질이 존재하지 않음을 보여주었다. 이어서, 반응을 물(0.5ml)과 1N NaOH(0.5ml)로 정지시키고, 여과하였다. 여과된 고형물을 에테르로 세척하고, 배합된 에테르 여액을 회전 증발기를 사용하여 농축시켜, 생성물을 수득하였다. NMR (CDCl₃): 3.94 (m, 4H), 3.81 (m, 1H), 1.79-1.92 (m, 4H), 1.54-1.70 (m, 4H).

[1258]

[1259] 단계 2: 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일 메탄설포네이트

[1260] 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-올(0.40g, 0.0025mol)을 클로로포름(10.0ml)에 용해시키고, 생성된 혼합물을 0℃에서 냉각시켰다. 당해 혼합물에 TEA(0.49ml, 0.0035mol) 및 메탄설포닐 클로라이드(0.23ml, 0.0030mol)를 첨가하고, 당해 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 추출물을 물과 포화 NaCl로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄) 진공하에 농축시켰다. 당해 조 생성물을 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1261] ¹H NMR (CDCl₃): 4.85 (m, 1H), 3.95 (m, 4H), 3.02 (s, 3H), 1.98-2.05 (m, 4H), 1.82-1.89 (m, 2H), 1.61-1.70 (m, 2H).

[1262] 단계 3: 4-[1-(1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일)-1H-피라졸-4-일]-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

[1263] 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일 메탄설포네이트(0.50g, 0.0015mol)의 4-(1H-피라졸-4-일)-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(0.36g, 0.0011mol) 및 수소화나트륨(0.082g, 0.0020mol)과의 혼합물을 -78℃로 냉각시키고, DMF(2.0ml)를 첨가하였다. 반응물을 25℃로 가온하고, 20분 동안 교반하고, 24시간 동안 55℃로 가열하였다. 이어서, 반응물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 물과 포화 NaCl로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 진공하에 농축시켰다. 농축물을 1:1 EtOAc/헥산을 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 생성물을 수득하였다. LC/MS (M+H)⁺: 456, ¹H NMR (CDCl₃): 8.89 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.38 (m, 1H), 4.06 (s, 4H), 3.60 (m, 2H), 2.22-2.31 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 0.98 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)

[1264] 단계 4: 4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산

온

[1265] 4-[1-(1,4-디옥사스피로[4.5]데크-8-일)-1H-피라졸-4-일]-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(2.13g, 0.00467mol)에 아세톤(85ml)을 첨가하고, 물(4.0ml) 중의 12M HCl을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하였다. 1시간 후에, LCMS 분석으로 66%가 반응되었음을 알 수 있었다. 4시간 후에, HPLC 분석으로 80%가 반응되었음을 알 수 있었다. 20시간 후에, HPLC 변화가 없었다(또한 SEM의 손실이 없었다). 반응 혼합물을 과량의 포화 NaHCO₃로 정지시켰다. 아세톤을 회전 증발시켜 제거하였다. 생성된 수성 중탄산염의 혼합물과 백색 고형물을 EtOAc로 추출하였다. 배합한 유기 추출물을 포화 NaCl과 진탕하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축 건조시켜 조 생성물(2.0g)을 수득하였다. TLC(5% iPrOH-40% EtOAc-헥산): 생성물 Rf 0.12 (케탈 0.22). 당해 조 생성물을 실리카 겔 상에서 자동 섬광 크로마토그래피[40g 컬럼을 사용함; 유속 40ml/min; [A= 2% iPrOH-헥산][B= 6% iPrOH-50% EtOAc/헥산]; A, 2분; 구배, 25분 이내에 B로 됨, 10분 동안 B]로 정제하였다. 용리액을 회전 증발기를 사용하여 농축시켜, 백색 고형물(1.3g)을 수득하였다. HPLC 법: Zorbax SB C18, 5 μ m, 15cm, 35 $^{\circ}$ C, 유속 1.2ml/min, 10% CH₃CN-H₂O(0.05% TFA), 9.0분에서 100% CH₃CN이 됨; 정지 시간 12.3분; 검출기 268nm; 출발 물질의 체류 시간 7.4분; 생성물, 6.9분(UV 최대 220, 268, 300, 322nm). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.8 (s, 1H); 8.3 (m, 2H); 7.4 (d, 1H); 7.3 (s, 1H); 6.8 (d, 1H); 5.7 (s, 2H); 4.7 (m, 1H, NCH); 3.6 (t, 2H); 2.3-2.5 (m, 8H); 0.9 (t, 2H); -0.1 (s, 9H). MS (ES) 412 (M+1).

[1266] 단계 5: 4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실리덴아세토니트릴

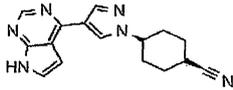
[1267] 0 $^{\circ}$ C에서 THF(1.90ml) 중의 1.0M 칼륨 3급-부톡사이드의 용액에 THF(4ml) 중의 디에틸 시아노메틸포스페이트(321 μ l, 0.00198mol)의 용액을 적가하였다. 반응을 10분 동안 유지시키고, 0 $^{\circ}$ C에서 질소 분위기하에 교반하면서, THF(5ml) 중의 4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산(743mg, 0.00180mol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. LCMS 분석으로 목적하는 생성물로 말끔하게 전환됨을 확인하였다. 이어서, 반응 혼합물에 물과 EtOAc를 첨가하였다. 당해 상을 분리시키고, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 배합한 유기 추출물을 물로 세척한 다음 포화 NaCl로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축 건조시켜 백색 결정질 고형물(0.76g)(TLC(EtOAc) Rf 0.33)을 수득하였다. 당해 생성물을 실리카 겔 상에서 자동 섬광 크로마토그래피로 정제하였다. 40g 컬럼을 사용함; 유속 40ml/min; [A= 헥산][B= EtOAc]; A 2분; 구배 to B in 20분. 회전 증발하여, 백색 결정질 고형물(0.70g, 89% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.9 (s, 1H); 8.3 (s, 2H); 7.4 (d, 1H); 7.3 (s, 1H); 6.9 (d, 1H); 5.7 (s, 2H); 5.3 (s, 1H, 올레핀); 4.5 (m, 1H, NCH); 3.6 (m, 2H); 3.2 (m, 1H); 2.7 (m, 1H); 2.5 (m, 4H); 2.1 (m, 2H); 1.0 (m, 2H); -0.1 (s, 9H). MS (ES) 435 (M+1).

[1268] 단계 6: 4-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실리덴아세토니트릴

[1269] TFA(0.5ml, 0.006mol) 및 4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실리덴아세토니트릴(22.7mg, 0.0000522mol)의 용액을 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 당해 용액을 회전 증발기를 사용하여 농축시켜 TFA를 제거하였다. LCMS 분석으로 하이드록시메틸 중간체가 전환됨을 확인하였다(M+H 335). 메탄올을 첨가하고, 메탄올 혼합물을 회전 증발기를 사용하여 다시 농축시켰다. 생성된 잔류물을 메탄올(1ml)에 용해시키고, 수산화암모늄(0.25ml, 0.0064mol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 16시간 동안 교반하였다. LCMS 분석으로 완전히 탈보호됨을 확인하였다. 이어서, 당해 용액을 회전 증발기를 사용하여 농축시켰다. 당해 생성물을 제조용 HPLC로 분리하였다[30mm \times 100mm C18 컬럼을 사용함; 18% CH₃CN-H₂O(0.1%TFA), 1분, to 6분에서 35%; 60ml/min; 검출기가 254nm에서 설정됨; 체류 시간 4.4분]. 용리액을 동결 건조하였다. 백색 고형물(7.6mg)(TFA 염; 라세믹; 34.6%)을 수득하였다. ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 12.9 (br s, 1H, NH); 8.9 (s, 2H); 8.5 (s, 1H); 7.8 (m, 1H); 7.3 (m, 1H); 5.6 (s, 1H, 올레핀); 4.6 (m, 1H, NCH); 2.8 (m, 1H); 2.6 (m, 1H); 2.5 (m, 2H); 2.3 (m, 2H) 2.0 (m, 2H). MS (ES) 305 (M+1).

[1270] 실시예 686: 시스-4-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산카보니트릴 트리플루오로

아세테이트



[1271]

[1272]

단계 1: 시스-4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-사이클로헥산카르보알데히드 옥심

[1273]

-10°C에서, DMSO(0.3ml, 0.004mol) 중의 삼산화황-피리딘 착물(53.4mg, 0.000336mol)의 용액을, DCM(0.3ml, 0.004mol) 중의 시스-4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실메탄올(57.4mg, 0.000134mol) 및 TEA(56.1μl, 0.000403mol)의 용액에 첨가하였다. 당해 혼합물을 10 내지 20°C에서 1시간 동안 격렬하게 교반하였다. LCMS 분석으로 알데히드의 전환을 확인하였다. 이어서, 당해 혼합물을 빙수 속에 붓고, DCM으로 추출하였다. 추출물을 10% 시트르산, 물, 포화 수성 중탄산나트륨, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 농축시켜, 잔류물 57mg을 수득하였다.

[1274]

생성된 잔류물에, 하이드록실아민-HCl(50mg), 20% K₂CO₃(1ml) 및 MeOH(3ml)를 첨가하고, LCMS으로 상응하는 옥심으로 전환됨을 확인할 때까지(M+H 441), 당해 혼합물을 실온에서 교반하였다. 당해 생성물을 제조용 HPLC로 분리하였다[MS; 30mm×10.0mm, C18 컬럼을 사용함; 30% CH₃CN-H₂O(0.1%TFA), 1분, to 6분에서 60%; 60ml/min; 검출기가 m/z 441에서 설정됨; 체류 시간 6.0분. 동결 건조됨]. 백색 고형물 17.4mg을 수득하였다.

[1275]

단계 2: 시스-4-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산카보니트릴

[1276]

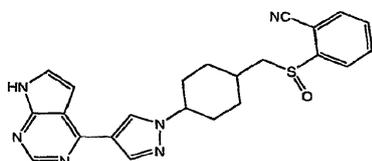
[A] 시스-4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산카르보알데히드 옥심(11.0mg, 0.0000250mol)을 피리딘(0.25ml, 0.0031mol)에 용해시키고, 벤젠설포닐 클로라이드(10.0μl, 0.0000784mol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 15시간 동안 교반한 후에, LCMS 분석으로 생성물이 형성됨을 확인하였다[M+H 423]. 당해 생성물을 제조용 HPLC로 분리하였다[MS; 19mm×100mm C18 컬럼을 사용함; 45% CH₃CN-H₂O(0.1% NH₄OH), 1분, to 6분에 75%; 30ml/min; 검출기가 m/z 423에서 설정됨; 체류 시간 4.8분]. 용리액을 회전 증발기를 사용하여 농축시켜, 목적하는 생성물(8mg)을 수득하였다.

[1277]

당해 생성물을 TFA(0.25ml)에 용해시켰다. 2시간 동안 교반하였다. 당해 용액을 회전 증발기를 사용하여 농축시켜 TFA를 제거하였다. 메탄올을 첨가하고, 혼합물을 다시 농축시켰다. LCMS로 하이드록시메틸 중간체가 말끔하게 전환됨을 확인하였다(M+H 323). 잔류물을 메탄올(1ml)에 용해시키고, 수산화암모늄(0.25ml)를 첨가하였다. 당해 용액을 0.5시간 동안 교반하고, 이 시점에서, LCMS로 목적하는 생성물의 탈보호가 완결됨을 확인하였다(M+H 293). 이어서, 당해 혼합물을 회전 증발시켜 농축시키고, 당해 생성물을 제조용 HPLC로 분리하였다[MS 19mm×100mm C18 컬럼을 사용함; 15% CH₃CN-H₂O(0.1% TFA), 1.5분, to 6분에 30%; 30ml/min; 검출기가 m/z 293에서 설정됨; 체류 시간 5.2분]. 용리액을 동결 건조하여 생성물(5.5mg)을 TFA 염으로서 수득하였다. ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 12.82 (br s, 1H, NH); 8.87 (s, 1H); 8.85 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 7.82 (m, 1H); 7.24 (m, 1H); 4.40 (m, 1H, NCH); 3.22 (m, 1H); 2.05 (m, 6H); 1.79 (m, 2H). MS (ES) 293 (M+1).

[1278]

실시예 687: 2-[(시스-4-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실-메틸)설피닐]-벤조니트릴 트리플루오로아세테이트



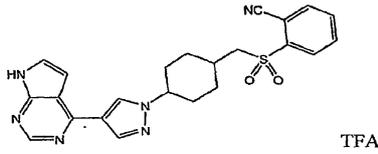
[1279]

[1280]

단계 1: 4-[1-(시스-4-[2-(브로모페닐)티오]메틸사이클로헥실)-1H-피라졸-4-일]-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

- [1281] 당해 화합물을, 실시예 686[A]에 기재한 바와 같이 (시스-4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실메틸 메탄설폰네이트로부터 제조하였다. 수율 73%. 당해 생성물을 다음의 HPLC 방법[Zorbax SB C18, 5 μ m, 15cm, 35 $^{\circ}$ C, 유속 1.2ml/min, 10% CH₃CN-H₂O(0.05% TFA), to 100% CH₃CN in 9.0분; 정지 시간 12.3분; 검출기 254nm; 체류 시간 starting 메실레이트, 7.5분; 생성물, 9.9분 (UV_{최대} 215, 258, 300 및 326nm). TLC: Rf 0.3 using 35% EtOAc/5% iPrOH/헥산]을 사용하여 정제하였다. 당해 생성물을 30% EtOAc/5% iPrOH/헥산을 사용하는 자동 실리카 겔 섬광 크로마토그래피로 정제하였다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.84 (s, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.26 (s, 1H); 7.55 (m, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.27 (m, 2H); 7.03 (m, 1H); 6.82 (d, 1H); 5.67 (s, 2H); 4.34 (m, 1H, NCH); 3.55 (m, 2H); 2.98 (d, 2H); 2.28 (m, 2H); 2.02 (m, 3H); 1.83 (m, 4H); 0.92 (m, 2H); -0.06 (s, 9H). MS (ES) 598/600 1:1 (M+1).
- [1282] 단계 2: 2-[(시스-4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실메틸)티오]벤조니트릴
- [1283] 4-[1-(시스-4-[2-브로모페닐)티오]메틸사이클로헥실)-1H-피라졸-4-일]-7-[2-(트리메틸실릴)-에톡시]-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(62.7mg, 0.000105mol), 시안화아연(123mg, 0.00105mol), 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(30.2mg, 0.0000262mol)을 DMF(3ml) 중에서 교반하고, 당해 용액을 질소로 풀러싱하였다. 이어서, 당해 용액을 100 $^{\circ}$ C로 25분 동안 마이크로파 반응기에서 가열하였다. LCMS 및 HPLC 분석으로 반응이 90% 미만 진행됨을 확인하였다. 당해 생성물을 제조용 HPLC로 분리하였다[MS; 30mm \times 100mm C18 컬럼을 사용함; 52% CH₃CN-H₂O(0.1%TFA), 1.5분, to 6분에 75%; 60ml/min; 검출기가 545nm에서 설정됨]. 용리액을 회전 증발기를 사용하여 농축시켜, 2-시아노페닐설파이드 TFA 염(37mg)을 수득하였다. HPLC 방법: Zorbax SB C18, 5 μ m, 15cm, 35 C, 유속 1.2ml/min, 10% CH₃CN-H₂O(0.05% TFA), to 100% CH₃CN in 9.0분; 정지 시간 12.3분; 검출기 265nm; 출발 물질의 체류 시간 9.9분; 생성물, 8.9분. MS (ES) 545 (M+1).
- [1284] 단계 3: 2-[(시스-4-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실메틸)-설피닐]-벤조니트릴
- [1285] TFA(1ml) 중의 2-[(시스-4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실메틸)티오]벤조니트릴(30.6mg, 0.0000562mol)의 용액을 2시간 동안 교반하였다. 당해 용액을 회전 증발기를 사용하여 농축시켜 TFA를 제거하였다. 메탄올을 첨가하고, 혼합물을 다시 농축시켰다. 생성된 잔류물을 메탄올(1ml)에 용해시키고, 수산화암모늄(1ml)를 첨가하였다. 생성된 용액을 밤새 교반하고, 이 시점에서, HPLC로 완전히 탈보호됨을 확인하였다. 당해 생성물을 제조용 HPLC로 분리하였다[MS; 19mm \times 100mm C18 컬럼을 사용함; 30% CH₃CN-H₂O(0.1% TFA), 1.5분, to 6분에 59%; 30ml/min; 검출기가 m/z 415nm에서 설정됨; 체류 시간 4.7분]. 용출액(eluate)을 회전 증발기를 사용하여 농축시켜, 설피이드 TFA 염(36mg)을 무색 유리질 물질로 수득하였다. NMR (d₆-DMSO) δ 12.82 (br s, 1H, NH); 8.84(2 singlets, 2H); 8.45 (s, 1H); 7.8 (m, 2H); 7.64 (m, 2H); 7.34 (td, 1H); 7.24 (s, 1H); 4.39 (m, 1H, NCH); 3.23 (d, 2H); 2.19 (m, 2H); 1.89 (m, 3H); 1.72 (m, 4H). MS (ES) 415 (M+1). 당해 물질을 CH₂Cl₂에 용해시키고, 0 $^{\circ}$ C로 냉각시켰다. 냉각된 혼합물에 MCPBA(12.9mg, 0.0000562mol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. LCMS로 생성물이 전환되고 설피이드가 잔류하지 않음을 확인하였다. 반응 혼합물을 회전 증발시켜 농축시키고, 당해 생성물을 제조용 HPLC로 분리하였다[MS 19mm \times 100mm C18 컬럼을 사용함; 18% CH₃CN-H₂O(0.1% TFA), 1. 0분, to 6분에서 35%; 30ml/min; 검출기가 m/z 431nm에서 설정됨; 체류 시간 5.6분]. 당해 생성물을 동결 건조시켜, 용리액(eluent)으로부터 분리하였다. 수율은 27.6mg of TFA 염. HPLC 방법을 사용하였다[Zorbax SB C18, 5 μ m, 15cm, 35 $^{\circ}$ C, 유속 1.2ml/min, 10% CH₃CN-H₂O(0.05% TFA), to 100% CH₃CN in 9.0분; 정지 시간 12.3min; 검출기 268nm; 출발 물질의 체류 시간 5.6분; 설피사이드 4.8분; 설피온 5.2분; MCPBA, 6.0분]. ¹H NMR (CDCl₃) δ 12.1 (br s, 1H, NH); 9.0 (s, 1H); 8.9 (s, 1H); 8.3 (s, 1H); 8.1 (m, 1H); 7.9 (m, 1H); 7.8 (m, 1H); 7.6 (m, 2H); 7.0 (m, 1H); 4.4 (m, 1H, NCH); 3.1 (dd, 1H); 2.9 (dd, 1H); 2.5 (m, 1H); 2.3 (m, 1H); 2.3-1.7 (m, 7H). MS (ES) 431 (M+1).

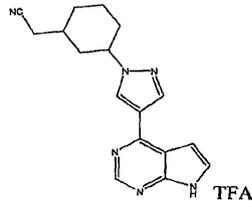
[1286] 실시예 688: 2-[(시스-4-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실-메틸)-설폰닐]-벤조니트릴 트리플루오로아세트레이트



[1287]

[1288] 2-[(시스-4-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실메틸)설폰닐]-벤조니트릴(17.2mg, 0.0000400mol)(21mg TFA 염)을 DCM(10ml)에 용해시키고 0℃로 냉각시켰다. 당해 혼합물에 MCPBA(18mg, 0.0000800mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 16시간 동안 실온에서 교반하였다. HPLC 및 LCMS로 생성물이 80%이상이고 설펜사이드가 3%이하임을 확인하였다. 포화 NaHCO₃로 세척하여 MCPBA를 제거하고, 생성된 세척된 혼합물을 회전 증발시켜 농축시켰다. 당해 생성물을 제조용 HPLC로 분리하였다[MS; 19mm×100mm C18 컬럼을 사용함; 23% CH₃CN-H₂O(0.1%TFA), 1.0분, to 6분에서 43%; 30ml/min; 검출기가 m/z 447nm에서 설정됨; 체류 시간 5.1분]. 당해 생성물을 동결 건조시켜, 용리액으로부터 분리하였다. 수율은 TFA 염(5mg)이었다. ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 12.70 (br s, 1H, NH); 8.83 (s, 1H); 8.82 (s, 1H); 8.41 (s, 1H); 8.21 (dd, 1H); 8.16 (dd, 1H); 8.01 (td, 1H); 7.95 (td, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.19 (s, 1H); 4.34 (m, 1H, NCH); 3.62 (d, 2H); 2.28 (m, 1H); 2.10 (m, 2H); 1.90 (m, 2H); 1.72 (m, 4H). MS (ES) 447 (M+1).

[1289] 실시예 689: 3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실아세트니트릴 트리플루오로아세트레이트



[1290]

[1291] 단계 1: 3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-사이클로헥산온

[1292] ACN(6ml) 중의 4-(1H-피라졸-4-일)-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(309mg, 0.980mmol)의 용액에 2-사이클로헥센-1-온(190μl, 0.96mmol)를 첨가한 다음에 DBU(40μl, 0.3mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반하였으며, 이 시점에서, LCMS로 완전한 첨가를 확인하였다. 당해 혼합물을 진공하에 감소시키고, 당해 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물(397mg, 98%)을 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.84 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.61 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.05-2.90 (m, 2H), 2.45-2.30 (m, 4H), 2.05 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 0.92 (m, 2H), -0.06 (s, 9H). MS (EI) m/z = 412.2 (M+H).

[1293] 단계 2: (2E,Z)-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실리텐아세트니트릴

[1294] 0℃에서 THF(1.0M, 0.255ml, 0.255mmol) 중의 t-BuOK의 용액에, THF(0.6ml) 중의 디에틸 시아노메틸포스페이트(43μl, 0.27mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 10분 동안 유지시키고, THF(0.34ml) 중의 3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산온(100.0mg, 0.2430mmol)의 용액을 첨가하였다. 완전히 첨가한 후에, 냉각 욕을 제거하고, 반응물을 상온에서 16시간 동안 유지시켰으며, 이 시점에서, LCMS로 완전한 첨가를 확인하여, E 및 Z 이성체의 혼합물로서 목적하는 생성물(87.9mg, 83%)을 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.84 (s, 0.5H), 8.83 (s, 0.5 H), 8.27 (d, 1H), 8.25 (s,

1H), 7.40 (s, 0.5H), 7.39 (s, 0.5H), 6.81 (d, 0.5H), 6.79 (d, 0.5H), 5.67 (s, 2H), 5.28 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.4 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.1-2.8 (m, 2H), 2.5-2.1 (m, 6H), 0.92 (m, 2H), -0.06 (s, 9H). MS (EI) m/z = 435.2 (M+H).

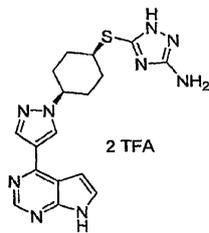
[1295] 단계 3: 3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-사이클로헥실아세토니트릴

[1296] (2E, Z)-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실리덴아세토니트릴(42.0mg, 0.0966mmol)에 THF(0.5ml)를 첨가하였다. 생성된 용액을 -78°C로 냉각시키고, THF(120 μ l, 0.12mmol) 중의 1.0M L-Selectride[®]를 적가하였다. 반응물을 -78°C에서 1시간 동안 유지시켰으며, 이 시점에서, LCMS로 완전한 환원을 확인하였다. 포화 수성 NH₄Cl과 EtOAc를 첨가함으로써 반응을 -78°C에서 정지시키고, 상온으로 가온하였다. 당해 상을 분리시키고, 수성 상을 추가의 EtOAc로 추출하였다. 배합된 유기상을 물로 세척한 다음 포화 NaCl로 세척하고, MgSO₄로 건조시켰다. 당해 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 생성물(26.5mg, 63%)을 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.84 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.53 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 2.6-1.4 (m, 11H), 0.92 (m, 2H), -0.06 (s, 9H). MS (EI) m/z = 437.2 (M+H).

[1297] 단계 4: 3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실아세토니트릴 트리플루오로아세테이트

[1298] 3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-사이클로헥실아세토니트릴(30.1mg, 0.0689mmol)에 DCM(1.0ml) 및 TFA(1.0ml)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 상온에서 교반하고, 이 시점에서, LCMS로 N-하이드록시메틸 중간체가 완전히 개열됨을 확인하였다. 용액을 제거하고, 잔류물에 메탄올(1.0ml)을 첨가한 다음에 에틸렌디아민(37 μ l, 0.55mmol)을 첨가하고, 반응물을 5시간 동안 교반한 후에, 이 시점에서, LCMS로 반응이 완결됨을 확인하였다. 용액을 제거하고, 잔류물을 제조용 LCMS로 정제하여 생성물(24mg, 83%)을 TFA 염으로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.91 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 2.58 (d, 2H), 2.5-1.5 (m, 9H). MS (EI) m/z = 307.10 (M+H).

[1299] 실시예 690: 5-((시스-4-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실)티오)-1H-1,2,4-트리아졸-3-아민 비스(트리플루오로아세테이트)



[1300] 단계 1: 트랜스-4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산올

[1302] THF(5ml) 중의 4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산올(662mg, 1.61mmol)의 용액을 0°C로 냉각시키고, 리튬 테트라하이드로알루미늄에이트(THF 중의 2M, 0.804ml, 1.61mmol)을 천천히 첨가하였다. LCMS로 완전한 환원을 확인할 때까지, 당해 혼합물을 천천히 상온으로 가온하였다. 반응물을 0°C로 냉각시키고, 물(0.5ml)을 적가하여 정지시켰다. DCM을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 상온에서 교반하고, 이어서 침강된 고형물을 여과하여 제거하였다. 여액을 진공하에 감소시켜 백색 고형물(0.63g, 99%)을 수득하였다. 고형물의 HPLC로 트랜스 생성물 대 시스 생성물이 약 4:1의 비임을 확인하였다.

TLC(6:3:1 EtOAc:헥산:이소프로판올)로 시스 생성물 0.25 및 트랜스 생성물 0.18의 Rf를 획득하였다. 당해 생성물을 실리카 겔 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하여, 순수 트랜스 알코올(230mg) 및 순수 시스 알코올(25mg) 및 혼합 이성체(350mg)를 회수하였다.

[1303] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.83 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.24 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 0.92 (m, 2H), -0.06 (s, 9H). MS (EI) m/z = 414 (M+H).

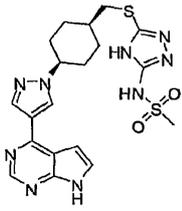
[1304] 단계 2: 트랜스-4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실 메탄설포네이트

[1305] 트랜스-4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산을 (154mg, 0.372mmol)에 DCM(1.0ml) 및 TEA(73 μ l, 0.52mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 0 $^\circ$ C로 냉각시키고, 메탄설포닐 클로라이드(34 μ l, 0.45mmol)를 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 유지시키고, 이 시점에서, TLC 및 LCMS로 반응이 완결됨을 확인하였다. 반응물을 물과 DCM 사이에 분배시키고, 당해 상을 분리시키고, 수성 상을 추가의 용매로 추출하였다. 배합된 유기상을 물로 세척한 다음 포화 NaCl로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 진공하에 감소시켜 조 생성물(173mg, 95%)을 획득하였으며, 이를 추가의 정제없이 사용하였다. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.83 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.77 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.36 (m, 4H), 2.03 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 0.92 (m, 2H), -0.06 (s, 9H). MS (EI) m/z = 492.1 (M+H).

[1306] 단계 3: 5-({시스-4-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실}티오)-1H-1,2,4-트리아졸-3-아민 비스(트리플루오로아세테이트)

[1307] DMF(800 μ l) 중의 트랜스-4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실 메탄설포네이트(42mg, 0.085mmol)의 용액에 3-아미노-1H-1,2,4-트리아졸-5-티올(30mg, 0.26mmol) 및 K_2CO_3 (36mg, 0.26mmol)을 첨가하였다. 반응물을 밀봉하고 100 $^\circ$ C에서 2시간 동안 유지시켰으며, 이 시점에서, LCMS로 목적하는 생성물로 전환됨을 확인하였다. 반응을 물로 희석시키고, 에테르, 에틸 아세테이트 및 클로로포름:이소프로필 알코올(3:1)로 순서대로 추출하였다. 배합된 유기상을 물로 세척한 다음 포화 NaCl로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 진공하에 감소시키고, 당해 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-({시스-4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실}티오)-1H-1,2,4-트리아졸-3-아민(27.3mg, 63%)을 획득하였다. 당해 생성물에 DCM(0.5ml) 및 TFA(0.5ml)를 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 상온에서 교반하였으며, 이 시점에서, LCMS로 N-하이드록시메틸 중간체가 완전히 개열됨을 확인하였다. 용액을 제거하고, 잔류물에 메탄올(1.0ml)을 첨가한 다음에 NH_4OH (0.3ml)를 첨가하고, 반응물을 16시간 동안 교반하였으며, 이 시점에서, LCMS로 완전히 탈보호됨을 확인하였다. 용액을 제거하고, 잔류물을 제조용 LCMS로 정제하여 비스-TFA 염으로서의 생성물(15.1mg, 29%)을 획득하였다. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.77 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.04 (m, 6H). MS (EI) m/z = 382.2 (M+H).

[1308] 실시예 691: N-{5-[({시스-4-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로-헥실}-메틸)-티오]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일}메탄설포나미드 트리플루오로아세테이트



TFA

[1309]

[1310]

단계 1. N-5-[(시스-4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-사이클로헥실메틸)티오]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일메탄설폰아미드

[1311]

5-[(시스-4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실메틸)티오]-4H-1,2,4-트리아졸-3-아민(30.00mg, 5.706E-5mol)을 TEA(0.024ml, 0.00017mol) 함유 DCM(2.00ml, 0.0312mol)에 용해시키고, 0°C에서 냉각시켰다. 당해 반응물에 메탄설폰닐 클로라이드(0.0066ml, 0.000086mol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 0°C에서 60분 동안 교반하였으며, 이 시점에서, LCMS 분석으로 대부분의 생성물이 확인되었다. 반응물을 실리카 겔 상에서 EtOAc를 용리액으로서 사용하여 크로마토그래피하여 생성물을 수득하였다. LC/MS (M+)⁺:604

[1312]

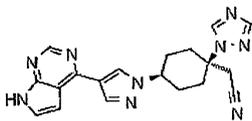
단계 2. N-5-[(시스-4-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실메틸)티오]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일메탄설폰아미드

[1313]

1구 환저 플라스크 속에서, [A] N-5-[(시스-4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실메틸)티오]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일메탄설폰아미드(0.025g, 0.000041mol)를 DCM(3.00ml, 0.0468mol)에 용해시키고, TFA (ml, 0.006mol)를 첨가하였다. 반응물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였으며, 이 시점에서, LCMS 분석으로 출발 물질이 존재하지 않음을 확인하였다. 회전 증발기를 사용하여 당해 반응물을 농축시키고, 메탄올(2.00ml, 0.0494mol)에 용해시키고, 물(0.2ml) 중의 16M 암모니아를 첨가하였다. 반응물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였으며, 이 시점에서, LCMS 분석으로 출발 물질이 존재하지 않음을 확인하였다. 회전 증발기를 사용하여 당해 반응물을 농축시키고 제조용 LC로 정제하여 생성물을 트리플루오로아세트이트 염으로서 수득하였다. LC/MS (M+)⁺:474, 1H NMR (CD₃OD): 8.87 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.23 (d, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.04 (m, 3H), 1.85 (m, 4H).

[1314]

실시예 692: [시스-4-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-사이클로헥실]-아세트오니트릴



[1315]

[1316]

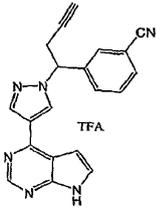
1H-1,2,4-트리아졸(91.0mg, 0.00132mol), DBU(174μl, 0.00070mol), [A] 4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실리덴-아세트오니트릴(86.4mg, 0.000199mol) 및 ACN(2.0ml)을 실온에서 교반하였다. 4일 후에, LCMS로 약 58면적%의 생성물(2개 피크, M+H 504, 비 1:1)을 확인하였다. 반응물 중의 DBU를 TFA로 중화시켰다. 당해 생성물을 제조용 HPLC로 분리하였다[30mm×100mm C18 컬럼을 사용함; 32% CH₃CN-H₂O(0.1%TFA), 1분, to 6분에서 47%; 60ml/min; 검출기가 254nm에서 설정됨; 체류 시간 5.1분(A) 및 5.4분(B)]. 용리액을 회전 증발기를 사용하여 농축시켜, (A) 22mg 및 (B) 36mg을 수득하였다.

[1317]

탈보호: 생성물을 TFA(0.5ml)에 각각 용해시키고, 1시간 동안 교반하였다. LCMS로 하이드록시메틸 유도체의 전환을 확인하였다(M+H 404). 당해 용액을 회전 증발기를 사용하여 농축시켜 TFA를 제거하였다. 메탄올을 첨가하고, 생성된 혼합물을 다시 농축시켰다. 생성된 잔류물을 메탄올(1ml)에 용해시키고, 수산화암모늄(0.25ml)을 첨가하였다. 당해 용액을 0.5 시간 동안 교반하였다. LCMS로 완전히 탈보호됨을 확인하였으며(M+H 374), 혼합

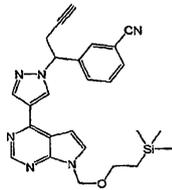
물을 회전 증발시켜 농축시켰다. 각각의 이성체를 제조용 HPLC로 분리하였다[MS; 19mm×100mm C18 컬럼을 사용함; 15% CH₃CN-H₂O(0.1% TFA), 1.5분, to 6분에서 32%; 30ml/min; 검출기가 m/z 374에서 설정됨; 체류 시간 4.5분(A) 및 4.7분(B). 용출액을 동결건조시켰다. 이성체 A 13mg 및 이성체 B 24mg(TFA 염, 백색 고형물)을 수득하였다. NMR 분석(NOE 및 COSY 포함)은 이들 구조에 대한 기대값과 일치하였다(A=시스, B=트랜스). NMR (d₆-DMSO) δ 시스: 12.94 (br s, 1H, NH); 8.95 (s, 1H); 8.87 (s, 1H); 8.81 (s, 1H); 8.42 (s, 1H); 8.14 (s, 1H); 7.85 (m, 1H); 7.22 (m, 1H); 4.48 (m, 1H, NCH); 3.12 (s, 2H); 2.84 (m, 2H); 2.07 (m, 4H); 1.69 (m, 2H). MS (ES) 374 (M+1). 트랜스: 12.85 (br s, 1H, NH); 8.94 (s, 1H); 8.89 (s, 1H); 8.84 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 8.11 (s, 1H); 7.84 (m, 1H); 7.26 (m, 1H); 4.50 (m, 1H, NCH); 3.48 (s, 2H); 2.42-2.10 (m, 8H). MS (ES) 374 (M+1).

[1318] 실시예 705: 3-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부트-3-인-1-일-벤조니트릴 트리플루오로아세테이트



[1319]

[1320] 단계 1: 3-{1-[4-(7-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부트-3-인-1-일}벤조니트릴



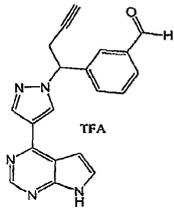
[1321]

[1322] hexan(0.31Ml) 중의 1M 디이소부틸알루미늄 수화물을 DCM(3ml, 0.05mol) 중의 메틸 3-(3-시아노페닐)-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로파노에이트(100mg, 0.0002mol)(실시예 712의 단계 1과 유사한 방법을 사용하여 제조됨)의 용액에 적가하고, 혼합물을 -78℃로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 -78℃에서 4시간 동안 교반하고, 이어서 차가운 메탄올(3ml, 0.07mol)로 정지시켰다. 반응물을 0℃로 가온하고 탄산칼륨(60mg, 0.0004mol) 및 베스트만-오히라 시약(Bestmann-Ohira reagent)(1.5당량, 57mg)[참조: E. Quesada *et al*, *Tetrahedron*, 62(2006) 6673-6680]을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하고, 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 포화 NaCl로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 조 생성물을 수득하였다. 당해 조 생성물을 실리카 겔을 사용하여 정제하여(EtOAc/hexan 1:3 내지 1:1) 목적하는 생성물 3-{1-[4-(7-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부트-3-인-1-일}벤조니트릴(혼합물의 40mg)을 수득하였다. m/z = 469 (M+1).

[1323] 단계 2: 3-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부트-3-인-1-일벤조니트릴 트리플루오로아세테이트

[1324] 실시예 712의 단계 4와 유사한 방법을 사용하여, 표제 화합물(4.5mg, 46%)을 무정형 백색 고형물로서 제조하였다. ¹H NMR (500MHz, DMSO): δ 12.5 (b, 1H), 9 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8 (s, 1H), 7.8 (m 2H), 7.7 (s, 1H), 7.6 (m, 1H), 7 (m, 1H), 5.9 (m, 1H), 3.4 (dd, 1H), 3.2 (dd, 1H), 2.9 (s, 1H). m/z = 339 (M+1).

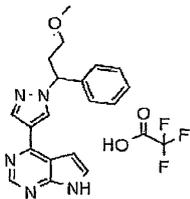
[1325] 실시예 706: 3-{1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부트-3-인-1-일}벤즈알데히드 트리플루오로아세트레이트



[1326]

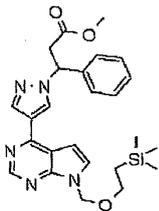
[1327] 실시예 705의 방법을 사용하여, 2차 생성물로서의 표제 화합물(4.5mg, 46%)을 무정형 백색 고형물로서 제조하였다. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 10 (s, 1H), 9 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8 (s, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.1 (s, 1H), 5.9 (m, 1H), 3.4 (dd, 1H), 3.2 (dd, 1H), 2.9 (s, 1H). m/z = 342.

[1328] 실시예 712: 4-[1-(3-메톡시-1-페닐프로필)-1H-피라졸-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 트리플루오로아세트레이트



[1329]

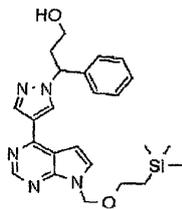
[1330] 단계 1: 메틸 3-페닐-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로파노에이트



[1331]

[1332] ACN(2ml, 0.04mol) 중의 메틸(2E)-3-페닐아크릴레이트(500mg, 0.003mol)의 용액을, ACN(2ml, 0.04mol) 및 DBU(500 μ l, 0.003mol) 중의 4-(1H-피라졸-4-일)-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(0.5g, 0.002mol)의 용액에 천천히 첨가하였다. 반응물을 1주일에 걸쳐 실온에서 교반하였다. 반응물을 물과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 유기층을 포화 염화나트륨으로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 오일을 수득하였다. 당해 생성물을 실리카 겔 상에서 EtOAc/헥산(1:2 내지 1:1)을 사용하는 FCC로 정제하여 메틸 3-페닐-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-프로파노에이트(500mg, 70%)를 반고형 잔류물로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.9 (s, 1H), 8.4 (s, 2H), 7.4 (m, 5H), 6.8 (d, 1H), 6 (m, 1H), 5.7 (s, 2H), 3.7-3.8 (m, 3H), 3.6 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 1.4 (m, 2H), 1.1 (m, 2H), 0.02 (s, 9H), m/z = 478 (M+1).

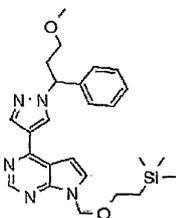
[1333] 단계 2: 3-페닐-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판-1-올



[1334]

[1335] 헥산(1M, 0.69mℓ) 중의 디이소부틸알루미늄 수화물을 DCM(3mℓ, 0.05mol) 중의 메틸 3-페닐-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-프로파노에이트(150mg, 0.00031mol)의 용액에 첨가하고, 질소 분위기하에 혼합물을 -78℃로 냉각시켰다. 반응물을 1시간 동안 -78℃에서 교반하고, 4시간 동안 실온으로 가온하였다. 반응을 메탄올(100μℓ) 및 포화 염화암모늄(100μℓ)로 정지시키고, 에틸 아세테이트에서 취하고 MgSO₄로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 농축시켜, 3-페닐-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판-1-올(130mg, 92%)을 오일로서 수득하였다. m/z = 450 (M+1).

[1336] 단계 3: 4-[1-(3-메톡시-1-페닐프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘



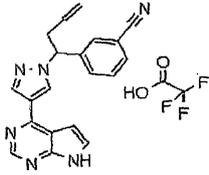
[1337]

[1338] 수산화나트륨(9.6mg, 0.00040mol)을 DMF(3mℓ, 0.04mol) 중의 3-페닐-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판-1-올(120mg, 0.00027mol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 반응물을 20분 동안 교반하고, 메틸 요오다이드(22μℓ, 0.00035mol)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 반응물을 물과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 유기층을 포화 NaCl로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 4-[1-(3-메톡시-1-페닐프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(100mg, 88%)을 반고형물로서 수득하였다. m/z = 464 (M+1).

[1339] 단계 4: 4-[1-(3-메톡시-1-페닐프로필)-1H-피라졸-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 트리플루오로아세테이트

[1340] 실온에서 트리플루오로아세트산(2mℓ, 0.02mol)을 DCM(3mℓ, 0.05mol) 중의 4-[1-(3-메톡시-1-페닐프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(80mg, 0.0002mol)의 혼합물에 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후에 출발 물질을 소모하고, 반응 용액을 농축시켜 TFA를 제거하였다. 조약한 반응물을 메탄올(3mℓ, 0.07mol)로 희석하고, 실온에서 에틸렌디아민(0.3mℓ, 0.004mol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 교반하고, 농축시키고, C-18 컬럼 상에서 0.2% TFA를 함유하는 ACN:물 구배로 용리하는 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(43mg, 60%)을 백색 무정형 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.9 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.3 (m, 5H), 7.2 (b, 1H), 5.7 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.2 (s, 3H), 2.7 (m, 1H), 2.4 (m, 1H). m/z = 334 (M+1).

[1341] 실시예 715: 3-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부트-3-엔-1-일벤조니트릴 트리플루오로아세테이트



[1342]

[1343]

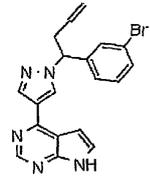
DMF(2ml, 0.02mol) 중의 [4-1-[1-(3-브로모페닐)부트-3-엔-1-일]-1H-피라졸-4-일-7H-피롤로[2,3-d]-피리미딘 (20mg, 0.00005mol) 및 시안화아연(60mg, 0.0005mol)의 혼합물을 질소 스트림으로 탈기하였다. 이어서, 당해 혼합물을 테트라키스(트리페닐-포스핀)팔라듐(0)(40mg, 0.00003mol)으로 처리하고, 다시 질소로 탈기시키고, 마이크로파 반응기에서 170℃로 15분 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 여과하고, C-18 컬럼 상에서 ACN/물/TFA 구배로 용리하는 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(10mg, 40%)을 백색 무정형 고형물로서 수득하였다.

[1344]

¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.9 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.8 (m, 3H), 7.6 (m, 1H), 7.1 (b, 1H), 5.6-5.8 (m, 2H), 5.1 (d, 1H), 5 (d, 1H), 3.3 (m, 1H), 3 (m, 1H). m/z = 341 (M+1).

[1345]

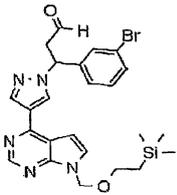
실시예 716: 4-1-[1-(3-브로모페닐)부트-3-엔-1-일]-1H-피라졸-4-일-7H-피롤로[2,3-d]-피리미딘



[1346]

[1347]

단계 1: 3-(3-브로모페닐)-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판알



[1348]

[1349]

DCM(6ml, 0.09mol) 중의 에틸 3-(3-브로모페닐)-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판오에이트(600mg, 0.001mol)의 -78℃ 용액에, 헥산(1M, 4ml) 중의 디이소부틸알루미늄 수화물을 첨가하였다. 4시간 동안 교반한 후에, 반응을 차가운 메탄올(300μl)로 정지시키고, 포화 염화암모늄(500μl)을 첨가하고, 생성된 용액을 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 당해 생성물을 실리카 겔 상에서 헥산: EtOAc(2:1 내지 1:2)로 용리하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여, 3-(3-브로모페닐)-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판알(400mg, 70%)을 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 9.9 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.4 (s, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.3-7.4 (m, 2H), 6.8 (d, 1H), 6.1 (m, 1H), 5.7 (s, 2H), 4 (m, 1H), 3.6 (m, 2H), 3.3 (dd, 1H), 1.0 (m, 2H), 0.01 (s, 9H). m/z = 526, 528 (M+1).

[1350]

단계 2: 4-1-[1-(3-브로모페닐)부트-3-엔-1-일]-1H-피라졸-4-일-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘



[1351]

[1352]

0℃에서 THF(1M, 200 μ l) 중의 칼륨 3급-부톡사이드를 THF(2ml, 0.02mol) 중의 메틸트리페닐-포스포늄 요오다이드(80mg, 0.0002mol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, -78℃로 냉각시켰다. THF(2ml, 0.02mol) 중의 3-(3-브로모페닐)-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판알(90mg, 0.0002mol)을 적가하였다. 반응물을 점차적으로 실온으로 가온하였다. 반응물을 물과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 유기층을 포화 NaCl로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 오일을 수득하였다. 당해 생성물을 실리카 겔 상에서 EtOAc:헥산(1:1)으로 용리하는 FCC로 정제하여, 4-1-[1-(3-브로모페닐)부트-3-엔-1-일]-1H-피라졸-4-일-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(35mg, 40%)을 오일로서 수득하였다. m/z = 524, 526 (M+1).

[1353]

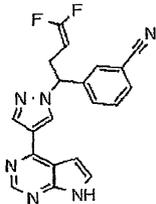
단계 3: 4-1-[1-(3-브로모페닐)부트-3-엔-1-일]-1H-피라졸-4-일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

[1354]

실시에 712의 단계 4와 유사한 방법을 사용하지만, 4-1-[1-(3-브로모페닐)부트-3-엔-1-일]-1H-피라졸-4-일-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 사용하여, 표제 화합물(10mg, 30%)을 백색 무정형 고형물로서 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.9(s, 1H), 8.8(s, 1H), 8.4(s, 1H), 7.8(s, 1H), 7.7(s, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.3(m, 1H), 7.1(s, 1H), 5.7(m, 2H), 5.2(d, 1H), 5.0(d, 1H), 3.2(m, 1H), 3.0(m, 1H). m/z = 394, 396 (M+1).

[1355]

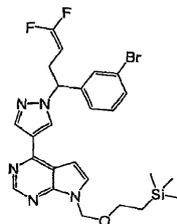
실시에 717: 3-(4,4-디플루오로)-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부트-3-엔-1-일벤조니트릴



[1356]

[1357]

단계 1: 4-{1-[1-(3-브로모페닐)-4,4-디플루오로부트-3-엔-1-일]-1H-피라졸-4-일}-7-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘



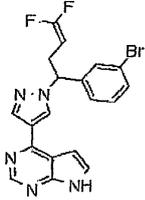
[1358]

[1359]

N,N-디메틸아세트아미드(2ml, 0.02mol) 중의 3-(3-브로모페닐)-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판알(0.05g, 0.00009mol)의 용액에, THF(0.7ml) 중의 트리페닐포스핀(0.1g, 0.0006mol), 디브로모디플루오로메탄 (50 μ l, 0.0006mol) 및 0.76M 아연을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 물과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 유기층을 포화 NaCl로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 오일을 수득하였다. 당해 생성물을 실리카 겔 상에서 EtOAc:헥산

(1:2)으로 용리하는 FCC로 정제하여, 4-{1-[1-(3-브로모페닐)-4,4-디플루오로부트-3-엔-1-일]-1H-피라졸-4-일}-7-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(20mg, 40%)을 투명한 오일로서 수득하였다. m/z = 560, 562 (M+1).

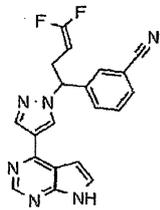
[1360] 단계 2: 4-1-[1-(3-브로모페닐)-4,4-디플루오로부트-3-엔-1-일]-1H-피라졸-4-일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘



[1361]

[1362] 실시예 712의 단계 4와 유사한 방법을 사용하지만, 4-{1-[1-(3-브로모페닐)-4,4-디플루오로부트-3-엔-1-일]-1H-피라졸-4-일}-7-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 사용하여, 화합물 4-1-[1-(3-브로모페닐)-4,4-디플루오로부트-3-엔-1-일]-1H-피라졸-4-일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (30mg, 99%)을 오일로서 수득하였다. m/z = 430, 432 (M+1).

[1363] 단계 3: 3-4,4-디플루오로-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부트-3-엔-1-일-벤조니트릴



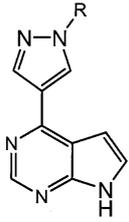
[1364]

[1365] DMF(2ml, 0.02mol) 중의 4-1-[1-(3-브로모페닐)-4,4-디플루오로부트-3-엔-1-일]-1H-피라졸-4-일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(30mg, 0.00007mol) 및 시안화아연(80mg, 0.0007mol)의 혼합물을 질소로 탈기시켰다. 이어서, 당해 혼합물을 테트라키스(트리페닐-포스핀)팔라듐(0)(50mg, 0.00004mol)로 처리하고, 질소로 탈기시키고, 마이크로파에서 170℃에서 15분 동안 가열하였다. 이어서, 반응물을 냉각시키고, 여과하고, C-18 컬럼 상에서 ACN/물/TFA 구배로 용리하는 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(10mg, 30%)을 백색 무정형 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.9 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.7 -7.8 (m, 3H), 7.5 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 5.7 (m, 1H), 4.3-4.4 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 2.9 (m, 1H). m/z = 377 (M+1).

[1366] "제조용 실시예 번호"로 표기된 바와 같은, 표 14의 화합물을 제조하였으며, 특정한 예시적인 합성 방법에 관한 상세한 사항은 표 14에 제공되어 있다.

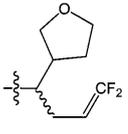
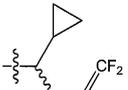
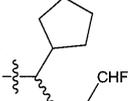
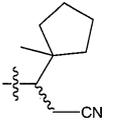
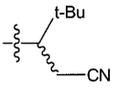
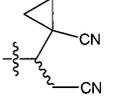
[1367]

[표 14]



실시예 번호	R의 구조	MS (M+H)	화합물명	제조용 실시예 번호
727		308	4-[1-(1-사이클로펜틸부트-3-엔-1-일)-1H-피라졸-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]-피리미딘 트리플루오로아세테이트 염	727
728		254	4-[1-(1-메틸부트-3-엔-1-일)-1H-피라졸-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]-피리미딘 트리플루오로아세테이트 염	727
729		452	4-[1-(1-사이클로펜틸-2-사이클로프로필에틸)-1H-피라졸-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 트리플루오로아세테이트 염	727
730		306	4-[1-(1-사이클로펜틸부트-3-인-1-일)-1H-피라졸-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 트리플루오로아세테이트 염	727
731		310	4-[1-(1-사이클로펜틸부틸)-1H-피라졸-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]-피리미딘 트리플루오로아세테이트 염	729
732		344	4-[1-(1-사이클로펜틸-4,4-디플루오로부트-3-엔-1-일)-1H-피라졸-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]-피리미딘 트리플루오로아세테이트 염	727

[1368]

733		346	4-[1-[4,4-디플루오로-1- (테트라하이드로푸란-3-일)부트-3-엔- 1-일]-1H-피라졸-4-일]-7H-피롤로[2,3- d]피리미딘 트리플루오로아세테이트 염	727 단계 3 및 4 / 731, 단계 1*
734		254	4-[1-(1-메틸부트-3-엔-1-일)-1H- 피라졸-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]- 피리미딘 트리플루오로아세테이트 염	727 단계 3 및 4 / 731
735		316	4-[1-(1-사이클로프로필-4,4- 디플루오로부트-3-엔-1-일)-1H- 피라졸-4-일]-7H-피롤로[2,3- d]피리미딘 트리플루오로아세테이트 염	727 단계 3 및 4 / 731
736		346	4-[1-(1-사이클로펜틸-4,4-디플루오로- 부틸)-1H-피라졸-4-일]-7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘 트리플루오로아세테이트 염	731
737		321	3-(1-메틸사이클로펜틸)-3-[4-(7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H- 피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트 염	737
738		295	(3R)- 및 (3S)-4,4-디메틸-3-[4-(7- (트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H- 피라졸-1-일]펜탄니트릴 트리플루오로아세테이트 염	737
739		304	1-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]- 피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1- 일]에틸사이클로프로판카보니트릴 트리플루오로아세테이트 염	739

[1369]

740		440	N-[(1-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸)사이클로펜틸]-메틸벤즈아미드	740
741		427	3-1-[(벤질옥시)메틸]사이클로펜틸-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트 염	741
742		386	3-[1-(메틸설포닐)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트 염	742
743		375	N'-시아노-4-(시아노메틸)-4-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]피페리딘-1-카복스아미드아미드	743
744		348	4-1-[2,2,2-트리플루오로-1-(1H-이미다졸-2-일메틸)에틸]-1H-피라졸-4-일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	744
745		379	4-(1-(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-메틸-1,3-티아졸-2-일)메틸)에틸-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	745
746		306	4-1-[1-(트리플루오로메틸)부트-3-엔-1-일]-1H-피라졸-4-일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	730
747		308	4-1-[1-(트리플루오로메틸)부트-3-엔-1-일]-1H-피라졸-4-일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	727
748		310	4-1-[1-(트리플루오로메틸)부틸]-1H-피라졸-4-일-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘	731

[1370]

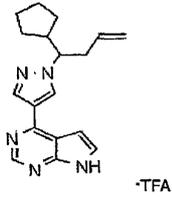
749		344	4-1-[4,4-디플루오로-1-(트리플루오로메틸)부트-3-엔-1-일]-1H-피라졸-4-일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	732
750		346	4-1-[4,4-디플루오로-1-(트리플루오로메틸)부틸]-1H-피라졸-4-일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	731

* 실시예 731의 단계 1은 다음과 같이 변형시켰다: 0°C에서 Ph₃P 및 CF₂Br₂를 DMAC에 배합하고, LCMS에 의해 측정되는 바와 같이 일리드(ylid) 형성이 완결될 때까지, 실온으로 가온하였다. 일리드의 용액을 0°C로 다시 냉각시키고, 알데히드 및 아연을 당해 일리드 용액에 첨가하고, 용액 반응물을 천천히 실온으로 가온하였다.

[1371]

[1372]

실시예 727: 4-[1-(1-사이클로펜틸부트-3-엔-1-일)-1H-피라졸-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]-피리미딘 트리플루오로아세테이트 염



[1373]

[1374]

단계 1: (2E)-3-사이클로펜틸아크릴산

[1375]

피리딘(1.25ml) 중의 말론산(1.06g, 10.2mmol)의 용액에 피페리딘(0.15ml)과 사이클로펜탄카브알데히드(1.00g, 10.2mmol)를 첨가하였다. 당해 혼합물을 40°C로 2시간 동안 가열하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 당해 혼합물을 빙욕에서 냉각시키고, 2N HCl을 첨가하여 산성화시켰다. 당해 생성물을 에테르로 추출하였다. 에테르 추출물을 수성 HCl 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공하에 제거하여 생성물(1.30g, 77%)을 수득하였으며, 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

[1376]

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7.06 (dd, 1H), 5.80 (dd, 1H), 2.70-2.54 (m, 1H), 1.93-1.32 (m, 8H); MS (ES): 141(M+H).

[1377]

단계 2. 메틸 (2E)-3-사이클로펜틸아크릴레이트

[1378]

0°C에서 DCM(65ml) 중의 (2E)-3-사이클로펜틸아크릴산(1.3g, 9.3mmol)의 용액에 옥살릴 클로라이드(3.1ml, 37mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 0°C에서 40분 동안 교반하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발성분을 증발시켜, (2E)-3-사이클로-펜틸아크릴로일 클로라이드를 무색 액체로서 수득하였다. (2E)-3-사이클로펜틸아크릴로일 클로라이드(0.75g, 4.7mmol)의 1분획을 메탄올(10ml)에 용해시키고, 생성된 용액을 2시간 동안 교반하였다. 용액을 증발시켜 생성물(700mg, 96%)을 수득하였다.

[1379]

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 6.94 (dd, 1H), 5.79 (dd, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.66-2.50 (m, 1H), 1.92-1.27 (m, 8H).

[1380]

단계 3. 메틸 3-사이클로펜틸-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로파노에이트

[1381]

ACN(100ml) 중의 4-(1H-피라졸-4-일)-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘(2.9g, 9.2mmol) 및 메틸(2E)-3-사이클로펜틸아크릴레이트(1.70g, 11.0mmol)의 용액에 DBU(2.7ml, 18mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 96시간 동안 교반하였다. ACN를 진공하에 제거하고, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 당해 용액을 1.0N HCl로 세척한 다음에 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 용액을 진공하에 제거하였다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(핵산 중의 0 내지 70% 에틸 아세테이트의 구배로 용리함)로 생성물(2.73g, 63%)을 수득하였다.

[1382]

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.84 (s, 1H), 8.28 (s, 2H), 7.39 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.46 (dt, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.54 (t, 2H), 3.18 (dd, 1H), 2.89 (dd, 1H), 2.59-2.42 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.75-1.10 (m, 7H), 0.92 (t, 2H), -0.06 (s, 9H); MS (ES): 470(M+H).

[1383]

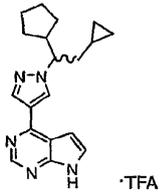
단계 4. 3-사이클로펜틸-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판알

[1384]

-78°C에서 THF(5.0ml) 중의 메틸 3-사이클로펜틸-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로파노에이트(0.501g, 1.07mmol)의 용액에 DCM(2.35ml) 중의 1.00M 디이소부틸알루미늄 수화물을 첨가하였다. 반응물을 -10°C로 2시간에 걸쳐 서서히 가온하며 교반하였다. 해당 온도에서, DCM(1.50ml) 중의 추가 분획의 1.0M 디이소부틸알루미늄 수화물을 첨가하였다. LCMS에 의해 반응이 완결됨이 측정되는 경우, K/Na 타르트산염의 포화 용액을 첨가한 다음에 에테르를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 유기층을 분리시키고, 물과 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를

진공하에 제거하여 점성 오일을 수득하였으며, 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

- [1385] MS (ES): 442(M+H).
- [1386] -78℃에서 DCM(10.0ml) 중의 옥살릴 클로라이드(0.108ml, 1.28mmol)의 용액에 DMSO(151μl, 2.13mmol)를 첨가하였다. 5분 동안 교반한 후에, DCM(3.00ml) 중의 3-사이클로펜틸-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판-1-올(471mg, 1.07mmol)를 첨가하였다. 당해 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. TEA(594μl, 4.26mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30분에 걸쳐 실온으로 가온하였다. 물을 첨가하고, 이틀 층을 분리시켰다. 유기층을 0.1N HCl, 물, 중탄산나트륨 포화용액 및 염수로 순서대로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 0 내지 60% 에틸 아세테이트의 구배로 용리함)하여 생성물(384mg, 82%)을 수득하였다.
- [1387] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 9.73 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.71 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.47 (br s, 1H), 6.88 (br s, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.66-4.49 (m, 1H), 3.54 (t, 2H), 3.40 (ddd, 1H), 2.95 (ddd, 1H), 2.55-2.44 (m, 1H), 2.01-1.21 (m, 8H), 0.98 (t, 2H), 0.00 (s, 9H); MS (ES): 440(M+H).
- [1388] 단계 5. 4-[1-(1-사이클로펜틸부트-3-엔-1-일)-1H-피라졸-4-일]-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘
- [1389] 0℃에서 THF(2.0ml) 중의 THF(0.207ml) 중의 1.0M 칼륨 3급-부톡사이드의 용액에 트리페닐메틸포스포늄 브로마이드(77.8mg, 0.218mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고, 30분 동안 교반하였다. THF(2.0ml) 중의 3-사이클로펜틸-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판알(0.100g, 0.228mmol)의 용액을 첨가하였다. 30분 후에, 혼합물을 포화 염화암모늄 용액을 첨가하여 정지시키고, 당해 생성물을 에테르로 추출하였다. 에테르 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 0 내지 40% 에틸 아세테이트로 용리함)하여, 생성물(40mg, 44%)을 수득하였다.
- [1390] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.84 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.83 (br s, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.60 (ddt, 1H), 5.01 (dq, 1H), 4.97-4.93 (m, 1H), 3.99 (dt, 1H), 3.54 (t, 2H), 2.79-2.60 (m, 2H), 2.60-2.40 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.75-1.41 (m, 5H), 1.37-1.12 (m, 2H), 0.92 (t, 2H), -0.06 (s, 9H); MS (ES): 438(M+H).
- [1391] 단계 6. 4-[1-(1-사이클로펜틸부트-3-엔-1-일)-1H-피라졸-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 트리플루오로아세테이트 염
- [1392] 4-[1-(1-사이클로펜틸부트-3-엔-1-일)-1H-피라졸-4-일]-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(13mg, 0.030mmol)을 DCM(3ml)에 용해시키고, TFA(0.5ml)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반한다. 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 THF(2ml)에 용해시키고, 6 N NaOH(1ml)를 첨가하였다. 당해 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 제조용 HPLC/MS(0.1% TFA를 함유하는 H₂O 및 ACN의 구배로 C18 용리함)로 정제하여 생성물(10mg, 80%)을 수득하였다.
- [1393] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): δ 12.73 (s, 1H), 8.88 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.19 (dd, 1H), 5.60 (ddt, 1H), 5.00-4.93 (m, 1H), 4.91-4.87 (m, 1H), 4.23 (dt, 1H), 2.76-2.59 (m, 2H), 2.47-2.34 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.68-1.22 (m, 6H), 1.21-1.09 (m, 1H); MS (ES): 308(M+H).
- [1394] 실시예 729: 4-[1-(1-사이클로펜틸-2-사이클로프로필에틸)-1H-피라졸-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 트리플루오로아세테이트 염



[1395]

[1396] 단계 1. 4-[1-(1-사이클로펜틸-2-사이클로프로필에틸)-1H-피라졸-4-일]-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 트리플루오로아세테이트 염

[1397] DCM(1ml) 중의 4-[1-(1-사이클로펜틸부트-3-엔-1-일)-1H-피라졸-4-일]-7-[2-(트리메틸실릴)-에톡시]-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(실시예 727, 단계 5에서 제조됨)(54.0mg, 0.123mmol)의 용액을, 0°C로 고정된 새로 제조된 과량의 CH₂N₂의 에테르성 용액에 첨가하였다. 팔라듐 아세테이트(10.0mg, 0.044mol)를 첨가하였다. 2 시간 동안 교반한 후에, 과량의 CH₂N₂를 아세트산을 첨가함으로써 정지시켰다. 이어서, 당해 용액을 추가의 DCM으로 희석시키고, 중탄산나트륨 포화용액, 물 및 염수로 순서대로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 제조용 HPLC/MS(0.1% TFA를 함유하는 H₂O 및 ACN의 구배로 C18 용리함)로 정제하여 생성물(13mg, 18%)을 수득하였다.

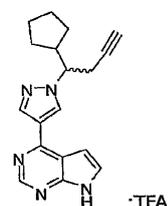
[1398] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 9.05 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.03 (t, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.10 (t, 1H), 3.59 (t, 2H), 2.57-2.36 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 1H), 2.00-1.83 (m, 1H), 1.79-1.40 (m, 6H), 1.37-1.09 (m, 2H), 0.97 (t, 2H), 0.55-0.26 (m, 3H), 0.07-0.15 (m, 11H); MS (ES): 452(M+H).

[1399] 단계 2. 4-[1-(1-사이클로펜틸-2-사이클로프로필에틸)-1H-피라졸-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 트리플루오로아세테이트 염

[1400] TFA(1.5ml) 함유 DCM(2ml)의 용액 중에서, 4-[1-(1-사이클로펜틸-2-사이클로프로필에틸)-1H-피라졸-4-일]-7-[2-(트리메틸실릴)-에톡시]-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 트리플루오로아세테이트 염(13mg, 0.023mol)을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 THF(3ml)에 다시 용해시키고, 6N NaOH(2ml)를 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. HPLC/MS(0.1% TFA를 함유하는 H₂O 및 ACN의 구배로 C18 용리함)로 정제하여 생성물(9mg, 90%)을 수득하였다.

[1401] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): δ 12.75 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.19 (dt, 1H), 2.43-2.29 (m, 1H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 1H), 1.68-1.37 (m, 5H), 1.35-1.08 (m, 3H), 0.43-0.26 (m, 2H), 0.24-0.13 (m, 1H), 0.07-0.03 (m, 1H), 0.14-0.24 (m, 1H); MS (ES): 322(M+H).

[1402] 실시예 730: 4-[1-(1-사이클로펜틸부트-3-인-1-일)-1H-피라졸-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 트리플루오로아세테이트 염



[1403]

[1404] 단계 1. 4-[1-(1-사이클로펜틸부트-3-인-1-일)-1H-피라졸-4-일]-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

[1405] 0℃에서 메탄올(2.0ml) 중의 탄산칼륨(38.4mg, 0.278mmol)의 혼합물에 메탄올(1.0ml) 중의 3-사이클로펜틸-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]-피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판알(실시예 727, 단계 4에서 제조됨)(61.0mg, 0.139mmol)의 용액을 첨가하고, 메탄올(1.0ml) 중의 디메틸(1-디아조-2-옥소프로필)포스페이트(40.0mg, 0.208mmol)의 용액을 첨가하였다. 당해 혼합물을 천천히 상온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 당해 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 배합한 추출물을 물과 포화 염화암모늄으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 생성물(52mg, 86%)을 수득하였으며, 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

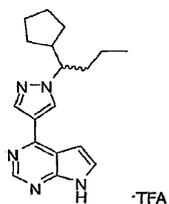
[1406] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.85 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.14 (ddd, 1H), 3.53 (t, 2H), 2.90 (ddd, 1H), 2.79 (ddd, 1H), 2.66-2.49 (m, 1H), 1.98 (t, 1H), 2.00-1.88 (m, 1H), 1.78-1.44 (m, 5H), 1.39-1.11 (m, 2H), 0.92 (t, 2H), -0.06 (s, 9H); MS (ES): 436(M+H).

[1407] 단계 2. 4-[1-(1-사이클로펜틸부트-3-인-1-일)-1H-피라졸-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 트리플루오로아세테이트 염

[1408] DCM(3ml) 및 TFA(1ml) 중의 4-[1-(1-사이클로펜틸부트-3-인-1-일)-1H-피라졸-4-일]-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(52mg, 0.12mmol)의 용액을 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 THF(3ml)에 용해시키고, 6N NaOH(2ml)를 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 제조용 HPLC/MS(0.1% TFA를 함유하는 H₂O 및 ACN의 구배로 C18 용리함)로 정제하여 생성물(30mg, 60%)을 수득하였다.

[1409] ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO): δ 12.72 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.34 (dt, 1H), 2.97-2.69 (m, 3H), 2.50-2.32 (m, 1H), 1.93-1.77 (m, 1H), 1.70-1.09 (m, 7H); MS (ES): 306(M+H).

[1410] 실시예 731: 4-[1-(1-사이클로펜틸부틸)-1H-피라졸-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 트리플루오로아세테이트 염

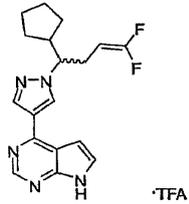


[1411]

[1412] 4-[1-(1-사이클로펜틸부트-3-인-1-일)-1H-피라졸-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 트리플루오로아세테이트 염 (실시예 729에서 제조됨)(20mg, 0.048mmol)을 메탄올(2ml)에 용해시키고, 촉매량의 5% Pd-C를 첨가하였다. 첨부된 풍선을 통하여, 당해 혼합물을 수소 1기압하에 교반하였다. 2시간 후에, 당해 혼합물을 여과하고, 제조용 HPLC/MS(0.1% TFA를 함유하는 H₂O 및 ACN의 구배로 C18 용리함)로 정제하여 생성물(14mg, 69%)을 수득하였다.

[1413] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): δ 12.73 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 4.11 (dt, 1H), 2.43-2.26 (m, 1H), 2.02-1.70 (m, 3H), 1.68-1.35 (m, 4H), 1.33-0.89 (m, 5H), 0.83 (t, 3H); MS (ES): 310(M+H).

[1414] 실시예 732: 4-[1-(1-사이클로펜틸-4,4-디플루오로부트-3-엔-1-일)-1H-피라졸-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 트리플루오로아세테이트 염



[1415]

[1416]

단계 1. 4-[1-(1-사이클로펜틸-4,4-디플루오로부트-3-엔-1-일)-1H-피라졸-4-일]-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

[1417]

N,N-디메틸아세트아미드(3.6ml) 중의 3-사이클로펜틸-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]-피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판알(실시에 727의 단계 4에서 제조됨)(181mg, 0.41mmol)의 용액에 트리페닐포스핀(294mg, 1.12mmol)을 첨가한 다음에 디브로모디플루오로메탄(235mg, 1.12mmol)을 첨가하였다. 이어서, Rieke[®] Zinc(50ml THF 중의 2.5g의 현탁액의 1.8ml)을 1분획으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 4.5 시간 동안 교반하였다. 당해 혼합물을 구조토를 통과시켜 여과하였다. 여액을 에테르와 물 사이에 분배시켰다. 에테르 층을 물과 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(핵산 중의 0 내지 30% 에틸 아세테이트로부터의 구배로 용리함)하여 생성물(104mg, 53%)을 수득하였다.

[1418]

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.91 (s, 1H), 8.51 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.05 (ddd, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.60 (t, 2H), 2.78-2.62 (m, 2H), 2.58-2.45 (m, 1H), 2.07-0.87 (m, 10H), 0.00 (s, 9H); MS (ES): 474(M+H).

[1419]

단계 2. 4-[1-(1-사이클로펜틸-4,4-디플루오로부트-3-엔-1-일)-1H-피라졸-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 트리플루오로아세트레이트 염

[1420]

DCM(3ml) 및 TFA(1.5ml) 중의 4-[1-(1-사이클로펜틸-4,4-디플루오로부트-3-엔-1-일)-1H-피라졸-4-일]-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(41mg, 0.086mmol)의 용액을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 당해 용액을 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 THF(3ml)에 다시 용해시키고, 6N NaOH(2ml)를 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 제조용 HPLC/MS(0.1% TFA를 함유하는 H₂O 및 ACN의 구배로 C18 용리함)로 정제하여 목적하는 생성물(39mg, 98%)을 수득하였다.

[1421]

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): δ 12.72 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.32 (ddt, 1H), 4.20 (dt, 1H), 2.72-2.37 (m, 3H), 1.95-1.81 (m, 1H), 1.69-1.06 (m, 7H); MS (ES): 344(M+H).

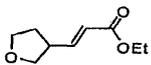
[1422]

공액 수용체, 예를 들면, 실시에 737의 단계 3에서 사용된 바와 같은 공액 수용체가 시판되지 않는 경우, 당해 화합물은 에틸(2E)-3-(테트라하이드로푸란-3-일)아크릴레이트(실시에 733의 방법에 따라 제조됨)에 대해 아래에 제공되어 있는 방법에 따라 제조하였다.

[1423]

에틸 (2E)-3-(테트라하이드로푸란-3-일)아크릴레이트의 제조:

[1424]



[1425]

단계 A: 테트라하이드로푸란-3-카르발데히드

[1426]

DCM(20ml) 중의 데스-마틴 페리오디난(3.37g, 7.95mmol)의 용액에 테트라하이드로푸란-3-일메탄올(0.701ml, 7.23mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 2시간 동안 교반하고, 용액을 진공하에 제거하였다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(DCM을 용리액으로서 사용함)로, 생성물을 투명한 오일로서 수득하였으며, 이를 추가의 정제없이

사용하였다.

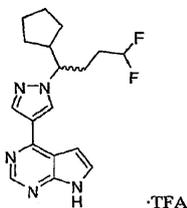
[1427] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 9.65 (d, 1H), 4.12-4.07 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 2H), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.26-2.10 (m, 2H).

[1428] 단계 B: 에틸 (2E)-3-(테트라하이드로푸란-3-일)아크릴레이트

[1429] DMF(15.0ml)(THF도 사용될 수 있다) 중의 수소화나트륨(미네랄 오일 중의 60%)(382mg, 9.40mmol)의 0°C 혼합물에 트리에틸 포스포노아세테이트(1.72ml, 8.68mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고, 30분 동안 교반하고, 0°C로 다시 냉각시켰으며, 이 시점에서, DMF(4.0ml) 중의 테트라하이드로푸란-3-카브알데히드(724mg, 7.23mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 해당 온도에서 1.5시간 동안 교반하였으며, 이 시점에서, 당해 혼합물을 물로 희석시키고, 당해 생성물을 에테르로 추출하였다. 배합한 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 용액을 진공하에 제거하였다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 0 내지 40% 에틸 아세이트로부터의 구배로 용리함)에 의해 생성물(640mg, 52%)을 수득하였다.

[1430] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 6.87 (dd, 1H), 5.86 (dd, 1H), 3.96-3.88 (m, 2H), 3.81 (dd, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.04-2.93 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.79 (dq, 1H).

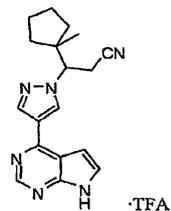
[1431] 실시예 736: 4-[1-(1-사이클로펜틸-4,4-디플루오로부틸)-1H-피라졸-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 트리플루오로아세테이트 염



[1432] 4-[1-(1-사이클로펜틸-4,4-디플루오로부트-3-엔-1-일)-1H-피라졸-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 트리플루오로아세테이트 염(실시예 731에서 제조함)(20.0mg, 0.041mmol)을 메탄올(3ml)에 용해시키고, C 상의 5% Pd를 촉매량으로 첨가하였다. 첨부된 풍선에 의해 제공된 수소 분위기하에, 당해 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 당해 혼합물을 여과하고, 제조용 HPLC/MS(0.1% TFA를 함유하는 H_2O 및 ACN의 구배로 C18 용리함)로 정제하여 생성물(4mg, 21%)을 수득하였다.

[1434] ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO): δ 12.74 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.20 (dd, 1H), 6.05 (tt, 1H), 4.17 (dt, 1H), 2.47-2.34 (m, 1H), 2.14-1.08 (m, 12H); MS (ES): 346(M+H).

[1435] 실시예 737: 3-(1-메틸사이클로펜틸)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트 염



[1436] 단계 1. 1-메틸사이클로펜탄카브알데히드

[1438] 0°C에서 DCM(47ml) 중의 사이클로펜탄카브알데히드(1.00ml, 9.36mmol)의 용액에 고형물 칼륨 3급-부톡사이드(1.44g, 12.2mmol)를 1분획으로 첨가한 다음에 메틸 요오다이드(1.7ml, 28mmol)를 1분획으로 첨가하였다. 30분

후에 0℃에서 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 해당 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 당해 혼합물을 염수에 붓고, 이층을 분리시켰다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 경사여과하고 농축시키고, 추가의 정제없이 단계 2에서 사용하였다.

[1439] 단계 2: (2Z)- 및 (2E)-3-(1-메틸사이클로펜틸)아크릴로니트릴

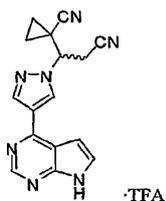
[1440] 0℃에서 THF(9.36ml) 중에서 1.0M 칼륨 3급-부톡사이드의 용액에, THF(10ml) 중의 디에틸 시아노메틸포스페이트(1.59ml, 9.81mmol)의 용액을 적가하였다. 냉각 욕을 제거하고, 반응물을 실온으로 가온한 다음에 0℃로 다시 냉각시켰으며, 이 시점에서, THF(2ml) 중의 1-메틸사이클로펜탄카브알데히드(1.0g)(단계 1에서 제조됨)의 용액을 적가하였다. 당해 욕을 제거하고, 반응물을 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 당해 혼합물에 물과 에틸 에테르를 첨가하였다. 수성 층을 에틸 에테르로 추가로 추출하였다. 배합한 추출물을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 실리카 겔에 흡착시켰다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 0 내지 10% 에틸 아세테이트로부터의 구배로 용리함)에 의해 생성물을 헥산과의 혼합물로서 수득하였으며, 당해 생성물은 추가의 정제없이 단계 3에서 사용하였다.

[1441] 단계 3: 3-(1-메틸사이클로펜틸)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세트이트 염

[1442] ACN(3ml) 중의 4-(1H-피라졸-4-일)-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(0.134g, 0.426mmol)의 혼합물에 (2Z)- 및 (2E)-3-(1-메틸사이클로펜틸)아크릴로니트릴(0.12g, 0.9mmol)의 혼합물을 첨가한 다음에 DBU(0.13ml, 0.90mmol)를 첨가하였다. 반응물을 60℃로 6시간 동안 가열하였다. ACN를 진공하에 제거하였다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 0.1N HCl을 첨가하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 3분획으로 추출하였다. 배합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 용액을 증발시켰다. 당해 조약한 물질을 DCM(8ml) 중의 TFA(2ml)와 2시간 동안 교반하여 탈보호시켰다. 용액 및 TFA를 진공하에 제거하였다. THF(8ml)를 사용하여 잔류물을 용해시키고, 물(8ml) 중의 6.0M 수산화나트륨을 첨가하였다. 반응물을 염기성 혼합물 중에서 2시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트를 사용하여 생성물을 추출하였다. 배합한 추출물을 건조시키고(Na₂SO₄) 용매를 진공하에 제거하였다. 제조용 HPLC/MS(0.1% TFA를 함유하는 H₂O 및 ACN의 구배로 C18 용리함)로 정제하여 생성물(44mg, 24%)을 수득하였다.

[1443] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): δ 12.71 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.72 (dd, 1H), 3.47 (dd, 1H), 3.21 (dd, 1H), 1.74-1.51 (m, 6H), 1.44-1.32 (m, 1H), 1.09-1.00 (m, 1H), 0.97 (s, 3H); MS (ES): 321(M+H).

[1444] 실시예 739: 1-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸사이클로프로판카보니트릴 트리플루오로아세트이트 염



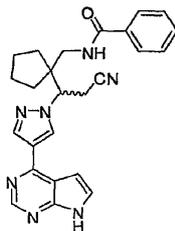
[1445]

[1446] 단계 1: 1-(하이드록시메틸)사이클로프로판카보니트릴

[1447] THF(12.0ml) 중의 에틸 1-시아노사이클로프로판카복실레이트(801mg, 5.76mmol)를 리튬 테트라하이드로보레이트(251mg, 11.5mmol)로 처리하였다. 당해 용액을 1.5시간 동안 환류 가열하였다. 실온으로 냉각하여, 반응물을 물로 정지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 배합한 추출물을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 투명한 오일(482mg, 86%)을 수득하였으며, 이를 추가의 정제없이 다음의 단계에서 사용하였다.

- [1448] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 3.61 (s, 2H), 1.27 (dd, 2H), 0.98 (dd, 2H).
- [1449] 단계 2: 1-포틸사이클로프로판카보니트릴
- [1450] 테스-마틴 페리오디난(1.11g, 2.62mmol)을 DCM(12ml)에 용해시키고, 1-(하이드록시-메틸)사이클로프로판카보니트릴(231mg, 2.38mmol)를 첨가하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 당해 혼합물을 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(핵산 중의 0 내지 80% 에틸 아세테이트로부터의 구배로 용리함) 생성물(106mg, 46%)을 수득하였다.
- [1451] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 9.35 (s, 1H), 1.79-1.74 (m, 4H).
- [1452] 단계 3: 1-[(E)-2-시아노비닐]사이클로프로판카보니트릴
- [1453] 0°C에서 THF(1.12ml) 중의 1.0M 칼륨 3급-부톡사이드의 용액에 THF(2Ml) 중의 디에틸 시아노메틸포스페이트(210mg, 1.2mmol)의 용액을 천천히 적가하였다. 빙욕을 제거하고, 반응물을 상온으로 가온하였다. 이어서, 당해 용액을 0°C로 다시 냉각시키고, THF(1.0ml) 중의 1-포틸사이클로프로판카보니트릴(101mg, 1.06mmol)의 용액을 적가하였다. 빙욕을 제거하고, 반응물을 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 당해 혼합물을 에테르로 희석하고, 물, 에테르 용액을 분리시키고, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공하에 제거하였다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(핵산 중의 0 내지 60% 에틸 에테르로부터의 구배로 용리함)하여, 생성물(24mg, 19%)을 수득하였다.
- [1454] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 5.94 (d, 1H), 5.82 (d, 1H), 1.80 (dd, 2H), 1.39 (dd, 2H).
- [1455] 단계 4: 1-2-시아노-1-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸사이클로프로판카보니트릴
- [1456] ACN(2ml) 중의 4-(1H-피라졸-4-일)-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]-피리미딘(61.4mg, 0.195mmol) 및 1-[(E)-2-시아노비닐]사이클로프로판카보니트릴(23mg, 0.19mmol)의 용액에 DBU(58 μ l, 0.39mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. ACN을 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 당해 용액을 1.0N HCl, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 용액을 진공하에 제거하였다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(핵산 중의 0 내지 80% 에틸 아세테이트로부터 구배로 용리함)로 정제하여 생성물(49mg, 58%)을 수득하였다.
- [1457] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.85 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.54 (dd, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.36 (dd, 1H), 1.62 (ddd, 1H), 1.45 (ddd, 1H), 1.34 (ddd, 1H), 1.25 (ddd, 1H), 0.92 (t, 2H), -0.06 (s, 9H); MS (ES): 434(M+H).
- [1458] 단계 5: 1-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸사이클로프로판-카보니트릴 트리플루오로아세테이트 염
- [1459] 1-2-시아노-1-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸사이클로프로판카보니트릴(48mg, 0.11mmol)을 DCM(3ml)과 TFA(2ml)의 혼합물 중에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 THF(3ml)에 다시 용해시켰다. 6N NaOH(2ml)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 조약한 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 이들 층을 분리시키고, 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 제조용 HPLC/MS(0.1% TFA를 함유하는 H_2O 및 ACN의 구배로 C18 용리함)로 정제하여 생성물(20mg, 43%)을 수득하였다.
- [1460] ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO): δ 12.74 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.17 (dd, 1H), 4.55 (dd, 1H), 3.66 (dd, 1H), 3.54 (dd, 1H), 1.55-1.30 (m, 4H); MS (ES): 304(M+H).

[1461] 실시예 740: N-[(1-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸-사이클로펜틸)메틸]벤즈아미드



[1462]

[1463] 단계 1: 메틸 1-시아노사이클로펜탄카복실레이트

[1464] 아세트론(50ml) 중의 아세트산, 시아노-, 메틸 에스테르(2.66ml, 30.3mmol) 및 1,4-디브로모부탄, (3.62ml, 30.3mmol)의 용액에 탄산칼륨(8.37g, 60.6mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 규조도를 통해 여과시켜 농축시켰다. 생성된 잔류물을 에테르 및 포화 NH₄Cl 용액 사이에 분배시키고, 수성 층을 추가의 2분획의 에테르로 추출하였다. 배합된 에테르성 추출물을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공하에 제거하였다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 0 내지 30% 에틸 아세테이트로부터의 구배로 용리함)하여 생성물(2.92g, 63%)을 수득하였다.

[1465] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 3.82 (s, 3H), 2.30-2.21 (m, 4H), 1.93-1.82 (m, 4H).

[1466] 단계 2: 메틸 1-[(3급-부톡시카보닐)아미노]메틸사이클로펜탄카복실레이트

[1467] 메탄올(100ml) 중의 메틸 1-시아노사이클로펜탄카복실레이트(1.26g, 8.22mmol)의 용액에 이염화코발트(2.1g, 16.0mmol)를 첨가하였다. 자주색 혼합물을 빙수 욕에서 냉각시켰다. 나트륨 테트라하이드로보레이트(3.11g, 82.2mmol)를 조심스럽게(발열성) 분획씩 첨가하여 흑색 혼합물을 제공하였다. 첨가가 완료되면, 냉각을 중지하고, 반응물을 질소하에 40분 동안 교반하고, 1N HCl(700ml)을 조심스럽게 첨가하여 반응을 정지시켰다. 메탄올을 진공하에 제거하고, 이어서, 당해 용액에 농축 NH₄OH(수성)를 첨가하여 용액이 알칼리성(pH 약 9)이 되게 하였다. 당해 혼합물을 DCM으로 추출하고(6회), 배합된 DCM 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜, 조 생성물을 담황색 오일로서 수득하였다. 여기에, DCM(50ml) 중의 조약한 아민을 디-3급-부틸디카보네이트(1.31g, 6.01mmol)에 첨가하고, 반응물을 25°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 배합한 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 용액을 진공하에 제거하였다. 조약한 잔류물을 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 생성물(1.5g, 71%)을 수득하였다.

[1468] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 5.03 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.26 (d, 2H), 2.02-1.33 (m, 17H).

[1469] 단계 3: 3급-부틸 [1-(하이드록시메틸)사이클로펜틸]메틸카바메이트

[1470] -78°C에서, THF(25.0ml) 중의 메틸 1-[(3급-부톡시카보닐)아미노]메틸사이클로펜탄카복실레이트(1.50g, 5.83mmol)의 용액에, DCM(17.5ml) 중의 1.0M 디이소부틸알루미늄 수화물을 적가하였다. -10°C로 천천히 가온하면서 반응물을 2시간 동안 교반하였다. K/Na 타르트산염의 포화 용액을 첨가한 다음에 에테르를 첨가하였다. 당해 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반하고, 유기층을 분리시키고, 물과 염수로 세척하였다. 이어서, 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 생성물(1.03g, 77%)을 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 4.90 (br s, 1H), 3.27 (s, 2H), 3.06 (d, 2H), 1.5-1.17 (m, 8H), 1.44 (s, 9H).

[1471] 단계 4: 3급-부틸 [(1-포밀사이클로펜틸)메틸]카바메이트

[1472] -78°C에서 DCM(30.0ml) 중의 옥살릴 클로라이드(456μl, 5.38mmol)의 용액에 DMSO(637μl, 8.97mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 5분 동안 교반하였다. DCM(10.0ml) 중의 3급-부틸 [1-(하이드록시메틸)사이클로펜틸]메틸카바

메이트(1.03g, 4.48mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. TEA(2.50ml, 17.9mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 30분에 걸쳐 상온으로 가온하였다. 물을 첨가하였다. 유기상을 0.1N HCl, 물, 중탄산나트륨 포화용액 및 염수로 순서대로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 생성물(957mg, 94%)을 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 9.39 (s, 1H), 4.94 (br s, 1H), 3.25 (d, 2H), 1.89-1.46 (m, 8H), 1.41 (s, 9H).

[1473] 단계 5: 3급-부틸 (1-[(E)-2-시아노비닐]사이클로헥실메틸)카바메이트 및 3급-부틸 (1-[(Z)-2-시아노비닐]사이클로헥실메틸)카바메이트

[1474] 0℃에서 THF(4.4ml) 중의 1.0M 칼륨 3급-부톡사이드의 용액에 THF(6.0ml) 중의 디에틸 시아노메틸포스페이트 (820mg, 4.6mmol)의 용액을 적가하였다. 빙욕을 제거하고, 반응물을 상온으로 가온하였다. 이어서, 당해 혼합물을 0℃로 다시 냉각시키고, THF(4.0ml) 중의 3급-부틸 [(1-포밀사이클로헥실)메틸]카바메이트(952mg, 4.19mmol)의 용액을 적가하였다. 반응물을 상온으로 가온하고, 가온된 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 에테르와 물로 희석하였다. 유기층을 분리시키고, 물 및 염수로 순서대로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공하에 제거하여 생성물(1.05g, 99%)을 (E) 및 (Z) 이성체의 혼합물로서 수득하였다.

[1475] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 6.71 (d, 1H, E), 6.46 (d, 1H, Z), 5.36 (d, 1H, Z), 5.36 (d, 1H, E), 4.70 (br s, 1H, Z), 4.51 (br s, 1H, E), 3.25 (d, 2H, Z), 3.18 (d, 2H, E), 1.88-1.48 (m, 8H (E) and 8H (Z)), 1.43 (s, 9H (E) and 9H (Z)); MS (ES): 151(M+H-Boc).

[1476] 단계 6: 3급-부틸 [(1-2-시아노-1-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸사이클로헥실)메틸]카바메이트

[1477] ACN(10ml) 중의 4-(1H-피라졸-4-일)-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(355mg, 1.12mmol) 및 3급-부틸(1-[(E)-2-시아노비닐]사이클로헥실메틸)카바메이트 및 이성체의 혼합물로서의 3급-부틸 (1-[(Z)-2-시아노비닐]사이클로헥실메틸)카바메이트(329mg, 1.31mmol)의 용액에 DBU(0.168ml, 1.12mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 상온에서 3시간 동안 교반한 다음에 60℃로 2.5시간 동안 가열하였다. ACN를 진공하에 제거하고, 생성된 잔류물을 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(헥산 중의 0 내지 55% 에틸 아세테이트로 용리함) 생성물(350mg, 55%)을 수득하였다.

[1478] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.85 (s, 1H), 8.37 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.37 (br s, 1H), 4.52 (dd, 1H), 3.54 (t, 2H), 3.40 (dd, 1H), 3.23 (dd, 1H), 3.08 (d, 1H), 2.90 (dd, 1H), 1.84-1.47 (m, 8H), 1.45 (s, 9H), 0.92 (t, 2H), -0.06 (s, 9H); MS (ES): 566(M+H).

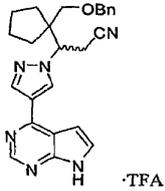
[1479] 단계 7: N-[(1-2-시아노-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸사이클로-헥실)-메틸]벤즈아미드

[1480] DCM(5ml) 및 TFA (5ml) 중의 3급-부틸 [(1-2-시아노-1-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸사이클로헥실)메틸]카바메이트(175mg, 0.309mmol)의 용액을 3시간 동안 교반하고, 용매를 진공하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 THF(3ml) 및 6N NaOH(3ml)의 혼합물 중에서 3시간 동안 교반하였다. THF를 진공하에 제거하고, 물(10ml)를 첨가하였다. 당해 혼합물을 15% 이소프로판올을 함유하는 수 분획의 DCM으로 추출하였다. 배합한 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 생성물을 수득하였으며, 이를 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ES): 336(M+H).

[1481] DCM(1.0ml) 중의 3-[1-(아미노메틸)사이클로헥실]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판나트릴(31mg, 0.060mmol) 및 벤졸 클로라이드(7.0μl, 0.060mmol)의 용액에, TEA(17μl, 0.12mmol)를 첨가하였다. 15분 후에, 용매를 진공하에 제거하고, 혼합물을 제조용 HPLC/MS(우선, 0.1% TFA를 함유하는 H₂O 및 ACN의 구배로 C18 용리한 다음, 0.15% NH₄OH를 함유하는 H₂O 및 ACN의 구배로 용리하는 크로마토그래피 정제를 수행함)로 정제하여 생성물(7mg, 27%)을 수득하였다.

[1482] ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO): δ 12.12 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.59-7.48 (m, 3H), 7.02 (d, 1H), 4.83 (dd, 1H), 3.52-3.45 (m, 2H), 3.42 (dd, 1H), 3.27 (dd, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.68-1.12 (m, 7H); MS (ES): 440(M+H).

[1483] 실시예 741: 3-1-[(벤질옥시)메틸]사이클로펜탄-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판 나트릴 트리플루오로아세테이트 염



[1484]

[1485] 단계 1: 1-(하이드록시메틸)사이클로펜탄카보나이트릴

[1486] THF(7ml) 중의 메틸 1-시아노사이클로펜탄카복실레이트(실시예 740의 단계 1에서 제조함)(500mg, 3.0mmol)를 리튬 테트라하이드로보레이트(100mg, 6.0mmol)로 처리하였다. 생성된 용액을 3시간 동안 환류 가열한 다음에 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가함으로써 당해 혼합물을 정지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 배합한 유기 추출물을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공하에 제거하여 생성물(387mg, 95%)을 수득하였다. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 3.62 (s, 2H), 2.39-1.60 (m, 8H).

[1487] 단계 2: 1-[(벤질옥시)메틸]사이클로펜탄카보나이트릴

[1488] DMF(4ml) 중의 1-(하이드록시메틸)사이클로펜탄카보나이트릴(0.30g, 2.0mmol)의 용액에 수소화나트륨(미네랄 오일 중의 60% 분산액)(0.101g, 2.52mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20분 동안 교반한 다음에 벤질 브로마이드(0.28ml, 2.4mmol)를 첨가하였다. 반응물을 상온에서 64시간 동안 교반하였다. 추가의 수소화나트륨(미네랄 오일 중의 60% 분산액)(0.060g, 1.5mmol) 및 벤질 브로마이드(0.18ml, 1.5mmol)를 첨가하고 반응물을 추가의 30분 동안 교반하였다. 당해 혼합물에 물을 첨가한 다음에 염수를 첨가하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 배합하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 용액을 진공하에 제거하였다. 생성된 잔류물에 물을 첨가하였다. 당해 생성물을 디에틸 에테르로 추출하여 분리하였다. 에테르성 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 용액을 증발시켰다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 0 내지 30% 에틸 아세테이트로부터의 구배로 용리함)하여 생성물(330mg, 64%)을 수득하였다.

[1489] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7.40-7.27 (m, 5H), 4.62 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.18-2.03 (m, 2H), 1.90-1.62 (m, 6H).

[1490] 단계 3: 1-[(벤질옥시)메틸]사이클로펜탄카보알데히드

[1491] 0°C에서 톨루엔(5ml) 중의 1-[(벤질옥시)메틸]사이클로펜탄카보나이트릴(0.16g, 0.75mmol) 함유 혼합물에 헥산(0.8ml) 중의 1.0M 디소부틸알루미늄 수화물을 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 1.5시간 동안 교반하였으며, 그 동안에 출발 나트릴을 소모하였다. 반응물을 -78°C로 냉각시키고, 메탄올을 첨가함으로써 정지시켰다. 당해 혼합물을 상온으로 가온하고, 3 N HCl를 첨가하였다. 45분 동안 교반한 후에, 고형물 NaCl을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 3분획으로 추출하였다. 배합한 추출물을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 용매를 진공하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 섬광 컬럼 크로마토그래피하여(헥산 중의 0 내지 30% 에틸 아세테이트로부터의 구배로 용리함) 생성물(20mg, 12%)을 수득하였다.

[1492] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 9.60 (s, 1H), 7.38-7.26 (m, 5H), 4.52 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.00-1.89 (m, 2H), 1.66-1.46 (m, 6H).

[1493] 단계 4: (2E)- 및 (2Z)-3-1-[(벤질옥시)메틸]사이클로펜틸아크릴로니트릴

[1494] THF(1ml) 중의 디에틸 시아노메틸포스페이트(18 μ l, 0.11mmol)의 교반 용액에 THF(0.10ml) 중의 1.0M 칼륨 3급-부톡사이드를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30분 동안 교반하고, 이어서 THF(1ml) 중의 1-[(벤질옥시)메틸]사이클로펜탄카브알데히드(0.020g, 0.092mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 물을 반응물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 3분획의 에틸 에테르로 추출하였다. 배합한 추출물을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 황산나트륨으로부터 경사여과하고, 용매를 진공하에 제거하여 생성물을 수득하였으며, 이를 후속 공액 부가 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다.

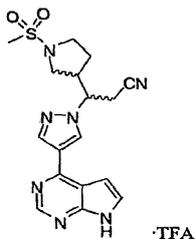
[1495] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.37-7.27 (m, 5H), 6.80 (d, 1H (E)), 6.59 (d, 1H (Z)), 5.34 (d, 1H (E)), 5.33 (d, 1H (Z)), 4.53 (s, 2H (Z)), 4.50 (s, 2H (E)), 3.45 (s, 2H (Z)), 3.31 (s, 2H (E)), 1.80-1.55 (m, 8H); MS (ES)=242(M+H).

[1496] 단계 5: 3-1-[(벤질옥시)메틸]사이클로펜틸-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트 염

[1497] ACN(1.5ml) 중의 (2E)- 및 (2Z)-3-1-[(벤질옥시)메틸]사이클로펜틸아크릴로니트릴(generated in 단계 4) 및 4-(1H-피라졸-4-일)-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(0.037g, 0.12mmol)의 혼합물에 DBU(18 μ l, 0.12mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 상온에서 3시간 동안 교반하고, 28시간 동안 60 $^{\circ}$ C로 가열하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르 및 0.1N HCl로 희석시켰다. 이들 층을 분리시키고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 경사여과하고, 용매를 진공하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 DCM(3ml) 및 TFA(0.75ml)에 용해시키고, 당해 용액을 3시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 생성된 잔류물을 물(3ml) 중의 6.0M 수산화나트륨 및 THF(5ml)에 용해시키고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 3분획으로 추출하였다. 배합한 추출물을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 경사여과하고, 용매를 진공하에 제거하였다. 조약한 혼합물을 제조용 HPLC/MS(0.1% TFA를 함유하는 H₂O 및 ACN의 구배로 C18 용리함)로 정제하고 감압동결(lyophilization)시켜, 목적하는 생성물(2단계에 걸쳐)(10mg, 20%)을 수득하였다.

[1498] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): δ 12.71 (br s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.38-7.23 (m, 5H), 7.19-7.16 (m, 1H), 4.92 (dd, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.44 (d, 1H), 3.49 (dd, 1H), 3.35 (d, 1H), 3.23 (dd, 1H), 3.05 (d, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.66-1.27 (m, 7H); MS (ES): 427(M+H).

[1499] 실시예 742: 3-[1-(메틸설포닐)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트 염



[1500] 단계 1: 벤질 3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-카복실레이트

[1502] 0 $^{\circ}$ C에서 THF(37ml) 중의 1-[(벤질옥시)카보닐]피롤리딘-3-카복실산(1.0g, 4.0mmol)의 용액에, THF(16.4ml) 중의 1.0M 붕소 용액을 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 당해 혼합물을 0 $^{\circ}$ C로 냉각시키고, 10% HCl(50ml)을 첨가하였다. 첨가 후에, 혼합물을 DCM으로 추출하고, 추출물을 포화 NaHCO₃ 용액 및 염수로 순서대로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공하에 제거하였다. 당해

생성물을 추가의 정제없이 후속적인 산화 단계에서 사용하였다.

[1503] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7.39-7.26 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 3.61-3.31 (m, 5H), 3.18 (dt, 1H), 2.75 (br s, 0.45H), 2.59 (br s, 0.45H), 2.49-2.31 (m, 1H), 2.19 (br s, 0.1H), 2.05-1.89 (m, 1H), 1.77-1.58 (m, 1H); MS (ES): 236(M+H).

[1504] 단계 2: 벤질 3-포밀피롤리딘-1-카복실레이트

[1505] -78°C 에서 DCM(25ml) 중의 옥살릴 클로라이드($427\mu\text{l}$, 5.05mmol)의 용액에 DMSO($597\mu\text{l}$, 8.42mmol)를 첨가하였다. 5분 후에, 벤질 3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-카복실레이트(단계 1에서 제조됨)를 첨가하였다. 반응을 30분 동안 -78°C 에서 지속하였다. TEA(2.3ml, 17mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30분에 걸쳐 실온으로 가온하였다. 물을 첨가하였다. 이들 층을 분리시키고, 유기상을 0.1N HCl, 물, 포화 NaHCO_3 및 염수로 순서대로 세척하였다. 유기상을 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 생성물(0.82g, 2단계에 걸쳐 88%)을 수득하였다.

[1506] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 9.68 (d, 1H), 7.38-7.28 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 3.79 (dd, 1H), 3.65-3.35 (m, 3H), 3.11-2.99 (m, 1H), 2.32-2.04 (m, 2H).

[1507] 단계 3: 벤질 3-[(E)-2-시아노비닐]피롤리딘-1-카복실레이트 및 벤질 3-[(Z)-2-시아노비닐]피롤리딘-1-카복실레이트

[1508] 0°C 에서 THF(4.40ml) 중의 1.0M 칼륨 3급-부톡사이드의 용액에, THF(6.0ml) 중의 디에틸 시아노메틸포스페이트(820mg, 4.6mmol)의 용액을 적가하였다. 빙욕을 제거하고, 반응물을 실온으로 가온하고, 15분 동안 교반하였다. 당해 혼합물을 0°C 로 냉각시키고, THF(4.00ml) 중의 벤질 3-포밀피롤리딘-1-카복실레이트(0.82g, 2.3mmol)의 용액을 적가하였다. 냉각을 중단하고, 반응 16시간 동안 상온에서 교반하였다. 당해 혼합물을 에테르로 희석하고, 물, 이들 층을 분리시키고, 유기층을 물로 세척한 다음에 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(핵산 중에서 0 내지 35% 에틸 아세테이트의 구배로 용리함), 생성물(246mg, 42%)을 E 및 Z 이성체의 혼합물로서 수득하였다.

[1509] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7.41-7.27 (m, 5H), 6.70-6.58 (m, 0.3H (E)), 6.38 (dt, 0.7H (Z)), 5.50-5.30 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.79-3.11 (m, 5H), 2.27-2.06 (m, 1H), 1.90-1.70 (m, 1H); MS (ES): 279(M+Na).

[1510] 단계 4: 벤질 3-2-시아노-1-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]에틸피롤리딘-1-카복실레이트

[1511] ACN(13ml) 중의 벤질 3-[(E)-2-시아노비닐]피롤리딘-1-카복실레이트 및 벤질 3-[(Z)-2-시아노비닐]피롤리딘-1-카복실레이트(241mg, 0.940mmol) 및 DBU($234\mu\text{l}$, 1.57mmol)의 혼합물에 4-(1H-피라졸-4-일)-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(250mg, 0.78mmol)을 첨가하였다. 당해 혼합물을 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 유기층을 1N HCl, 물, 포화 NaHCO_3 및 염수로 순서대로 세척하였다. 세척된 용액을 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(핵산 중에서의 0 내지 100%[5% MeOH/DCM]의 구배로 용리함)로 정제하여 부분입체이성체의 혼합물로서 생성물(400mg, 89%)을 수득하였다.

[1512] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 부분입체이성체의 혼합물): δ 8.85 (s, 1H), 8.35-8.28 (m, 2H), 7.42-7.25 (m, 6H), 6.80-6.76 (m, 1H), 5.69-5.66 (m, 2H), 5.15-5.04 (m, 2H), 4.46-4.32 (m, 1H), 3.84-3.84 (m, 6H), 3.54 (t, 2H), 2.26-2.13 (m, 1H), 1.84-1.54 (m, 2H), 0.95-0.89 (m, 2H), -0.06 (s, 9H); MS (ES): 572(M+H).

[1513] 단계 5. 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-

1-일]프로판니트릴

[1514] 벤질 3-2-시아노-1-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-1H-피라졸-1-일]에틸 피롤리딘-1-카복실레이트(161mg, 0.282mmol)를 메탄올(5ml)에 용해시키고, 촉매량의 5% Pd-C를 첨가하였다. 풍선에 의해 제공되는 수소 분위기하에, 당해 현탁액을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 촉매량의 10% Pd-C를 첨가하고, 풍선에 의해 제공되는 수소 분위기하에 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 당해 혼합물을 여과하고, 제조용 HPLC/MS(0.15% NH₄OH를 함유하는 H₂O 및 ACN의 구배로 C18 용리함)로 정제하여 부분입체이성체의 혼합물로서의 생성물(57mg, 46%)을 수득하였다.

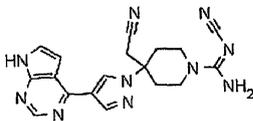
[1515] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 부분입체이성체의 혼합물): δ 8.84 (s, 1H), 8.34-8.32 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 6.81-6.78 (m, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.38 (dt, 1H), 3.54 (t, 2H), 3.30-1.38 (m, 9H), 0.92 (t, 2H), -0.06 (s, 9H); MS (ES): 438(M+H).

[1516] 단계 6: 3-[1-(메틸설포닐)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 트리플루오로아세테이트 염

[1517] 0°C에서 DCM(1.0ml) 중의 3-피롤리딘-3-일-3-[4-(7-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘)1H-피라졸-1-일]프로판니트릴(25mg, 0.057mmol) 및 TEA(10μl, 0.074mmol)의 용액에 메탄설포닐 클로라이드(6μl, 0.074mmol)를 첨가하였다. 반응물을 상온에 도달하게 하고, 16시간 동안 교반하였다. 용매의 절반을 진공하에 제거하고, TFA(1ml)를 바이알에 첨가하였다. 1시간 동안 실온에서 교반한 후에, 용매를 진공하에 제거하고, 생성된 잔류물을 THF(0.5ml) 중에서 재구성하였다. 여기에 6N NaOH(1ml)를 첨가하고, 당해 용액을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 5분획의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 배합한 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 경사여과하고 농축시켰다. 제조용 HPLC/MS(0.1% TFA를 함유하는 H₂O 및 ACN의 구배로 C18 용리함)을 사용하여 생성물(16mg, 57%)을 수득하였다.

[1518] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO, 부분입체이성체의 혼합물): δ 12.69 (s, 1H), 8.98 (s, 0.5H), 8.95 (s, 0.5H), 8.84 (s, 1H), 8.53-8.51 (m, 1H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 4.86-4.75 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.42-3.08 (m, 4H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.90 (s, 1.5H), 2.85 (s, 1.5H), 2.16-2.07 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.64-1.48 (m, 1H); MS (ES): 386(M+H).

[1519] 실시예 743: N'-시아노-4-(시아노메틸)-4-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-피페리딘-1-카복시이미드아미드



[1520] 단계 1: 3급-부틸 4-(시아노메틸)피페리딘-1-카복실레이트

[1522] 0°C에서 THF(10.1ml) 중의 1.0M 칼륨 3급-부톡사이드의 용액에 THF(20ml) 중의 디에틸 시아노메틸포스페이트(1.66ml, 0.0102mol)의 용액을 적가하였다. 반응물을 10분 동안 유지시킨 후에, 질소 대기하에 0°C에서 교반하면서, THF(30ml) 중의 3급-부틸 4-옥소-1-피페리딘카복실레이트(2.00g, 0.0100mol)의 용액을 첨가하였다. 완전히 첨가한 후에, 빙욕을 제거하고, 반응물을 20°C에서 1.0시간 동안 교반하였다. LCMS 분석으로 목적하는 생성물이 존재하며 출발 물질이 잔류하지 않음을 확인하였다. HPLC로 200 및 230nm에서 UV_{최대}인 생성물을 확인하였다. 물과 EtOAc를 반응 혼합물에 첨가하였다. 당해 상을 분리시키고, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 배합한 유기상을 물로 세척한 다음 포화 NaCl로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축 건조시켜 생성물(2.5g)을 황색 오일로서 수득하였다. TLC(25% EtOAc/헥산) R_f 0.22. 당해 생성물을 실리카 겔 상에서 자동 섬광 크로마토그래피로 정제하였다[40g 컬럼을 사용함; 유속 40ml/min; [A= 헥산][B= EtOAc]. A, 4분; 구배 to 30분에서 20% B]. 분획 44ml를 수집하였다. 생성물을 21 내지 27분 이내에 용리하였다. 분획을 수축하여(contrated) 백색 고형

물(0.67g)을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 5.19 (s, 1H); 3.51 (m, 4H); 2.56 (t, 2H); 2.33 (t, 2H); 1.50 (s, 9H). MS (ES) 245 (M+Na, weak; 기저 피크 M+H-56 = 167).

[1523] 단계 2: 3급-부틸 4-(시아노메틸)-4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]-피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]피페리딘-1-카복실레이트

[1524] 4-(1H-피라졸-4-일)-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(0.840g, 2.66mmol)을 ACN(20ml) 및 DBU(398 μ l, 2.66mmol)의 혼합물 중에 슬러리화시키고, 3급-부틸 4-(시아노메틸렌)피페리딘-1-카복실레이트(0.651g, 2.93mmol)를 첨가하였다. 피라졸은 20 $^\circ\text{C}$ 에서 용해되지 않았지만, 혼합물을 40 $^\circ\text{C}$ 로 1시간 동안 가열하는 경우 용액이 형성되었다. LCMS 및 HPLC 분석으로 생성물로 약 20% 전환됨을 확인하였다. 당해 혼합물을 40 내지 45 $^\circ\text{C}$ 에서 밤새 교반하였다. HPLC로 생성물이 60면적%인 것으로 확인하였다. ACN을 20 $^\circ\text{C}$ 에서 회전 증발기에 의해 제거하였다. 생성된 잔류물에 포화 NaHCO_3 및 EtOAc를 첨가하였다. 유기층을 더욱 수성인 포화 NaHCO_3 와 진탕하고, 건조시켜(Na_2SO_4) 갈색 오일 잔류물(1.6g)을 수득하였다. TLC(60% EtOAc/헥산): 생성물 R_f = 0.25. 당해 생성물을 실리카 겔 상에서 자동 섬광 크로마토그래피로 정제하였다[40g 컬럼을 사용함; 유속 40ml/min; [A= 헥산][B= EtOAc]. A 3분; 구배 to 50분에서 100% B]. 분획 44ml를 수집하였다. 생성물을 24 내지 29 이내에 용리시키고, 피라졸을 39 내지 46분에 용리시키고, 올레핀을 13 내지 15분에 용리시켰다. 용매를 적절한 분획으로 진공하에 제거하여 올레핀(0.27g), 피라졸(0.30g)을 제공하고, 생성물(0.67g)을 수득하였으며, 이들 모두는 백색 고형물로서 분리되었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.84 (s, 1H); 8.42 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 7.40 (d, 1H); 6.79 (d, 1H); 5.67 (s, 2H); 3.94 (m, 2H); 3.54 (m, 2H); 3.07 (m, 2H); 2.90 (s, 2H); 2.72 (m, 2H); 2.08 (m, 2H); 1.45 (s, 9H); 0.91 (m, 2H); -0.06 (s, 9H). MS (ES) 538 (M+H).

[1525] 단계 3: 4-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]피페리딘-4-일아세트나이트릴

[1526] 3급-부틸 4-(시아노메틸)-4-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]-피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]피페리딘-1-카복실레이트(0.670g, 1.24mmol)을 TFA (5.0ml, 65mmol)에 용해시키고, 1.3시간 동안 교반하였다. LCMS로 하이드록시메틸 중간체가 전환됨을 확인하였다(M+H 338). 당해 용액을 농축시켜 TFA를 제거하였다. 메탄올을 생성된 잔류물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 메탄올(10ml)에 용해시키고, 물(1.66ml) 중의 15.0M 수산화암모늄을 첨가하였다. 생성된 용액을 2시간 동안 교반하였다. LCMS 및 HPLC 분석으로 완전히 탈보호됨을 확인하였다. 당해 혼합물을 농축시켰다. 톨루엔을 생성된 잔류물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 농축시켜, 백색 반고형물을 수득하였다. 대부분의 중간체 생성물을 다음 단계에서 사용하였다. 나머지를 제조용 HPLC로 정제하였다[30mm \times 100mm C18 컬럼을 사용함; 8% ACN- H_2O (0.1% NH_4OH), 1.0분, to 6분에 27%; 60ml/min; 검출기가 m/z 308에 설정됨; 체류 시간 5.4분]. 순수 생성물을 함유한 튜브를 조합하고 동결 건조시켜 생성물(13.6mg)을 수득하였다.

[1527] $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 12.07 (s, 1H); 8.68 (s, 1H); 8.62 (s, 1H); 8.36 (s, 1H); 7.54 (d, 1H); 7.00 (d, 1H); 3.16 (s, 2H); 2.87 (m, 2H); 2.55 (m, 4H); 1.94 (m, 2H). MS (ES) 308 (M+H).

[1528] 단계 4: 메틸 N-시아노-4-(시아노메틸)-4-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-피페리딘-1-카보이미도티오에이트

[1529] 20 $^\circ\text{C}$ 에서, 4-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]피페리딘-4-일아세트나이트릴(361mg, 1.17mmol) 및 N-시아노-S,S'-디메틸디티오이미도 카보네이트(344mg, 2.35mmol)를 이소프로필 알코올(2.5ml) 및 DMSO(2.5ml)에 용해시켰다. 16시간의 반응 시간 후에, LCMS 분석으로 일부 생성물(M+H 406) 시약(M+H 147) 및 피페리딘(M+H 308)이 존재함을 확인하였다. HPLC 분석으로 약 2% 반응됨을 확인하였다. HPLC 방법[Zorbax SB C18, 5 μ m, 15cm, 35 $^\circ\text{C}$, 유속 1.2ml/min, 5% ACN- H_2O (0.05% TFA), 1.5분, to 15.0분에 100% ACN; 검출기가 324, 225 및 265nm에서 설정됨]을 사용하였다. 체류 시간은 출발 물질이 4.9분(UV_{최대} 224, 262, 292 및 325nm), 생성물이 6.5분(UV_{최대} 226, 262, 290 및 324nm) 및 시약 7.7분(UV_{최대} 265nm)이었다. 당해 생성물에 TEA(327 μ l,

2.35mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 3시간 동안 교반한 후에, HPLC 및 LCMS 분석으로 60% 반응됨을 확인하였다. 생성물 및 미반응된 피페리딘을 제조용 HPLC로 분리하였다[30mm×100mm C18 컬럼을 사용함; 5%ACN-H₂O(0.1%TFA), 1.0분, to 6분에서 35%; 60ml/min; 검출기가 326nm에서 설정됨]. 체류 시간은 당해 생성물이 5.9분, 출발 피페리딘이 3.5 내지 4.3분이었다. 당해 생성물을 동결 건조하여 백색 고형물 TFA 염(301mg)을 수득하였다. ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 12.85 (s, 1H); 9.01 (s, 1H); 8.90 (s, 1H); 8.59 (s, 1H); 7.85 (m, 1H); 7.30 (m, 1H); 4.23 (m, 2H); 3.35 (m, 2H); 3.30 (s, 2H); 2.78 (m, 2H); 2.68 (s, 3H); 2.16 (m, 2H). MS (ES) 406 (M+H).

[1530] 단계 5: N'-시아노-4-(시아노메틸)-4-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]피페리딘-1-카복시미드아미드

[1531] 메틸 N'-시아노-4-(시아노메틸)-4-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-피페리딘-1-카보이미도티오에이트(41.3mg, 0.102mmol)(53mg TFA 염)를 이소프로필 알코올(4.00ml) 중의 2.0M 암모니아에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 100℃로 1시간 동안 마이크로파 반응기에서 가열하였다. HPLC 및 LCMS 분석으로 60% 반응되어 예상되는 M+H 375(50면적%)가 제공됨을 확인하였다. 당해 혼합물에 7N NH₃/MeOH(2ml)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 가열하였다. HPLC 및 LCMS 분석으로 출발 물질이 남지 않음을 확인하였다. 반응 혼합물을 회전 증발기에서 농축시켰다. 당해 생성물을 제조용 HPLC로 분리하였다[MS; 30mm×100mm C18 컬럼을 사용함; 용매 구배로 용리함; 10% ACN-H₂O(0.1%TFA), 1.5분, to 6분에 30%; 60ml/min; 검출기가 m/z 375에서 설정됨; 체류 시간 4.7분]. 용출액을 동결 건조하여 TFA 염(11.7mg)을 백색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 12.69 (s, 1H, NH); 8.92 (s, 1H); 8.81 (s, 1H); 8.51 (s, 1H); 7.75 (m, 1H); 7.22 (m, 1H); 7.18 (s, 2H, NH₂); 3.84 (m, 2H); 3.23 (s, 2H); 2.99 (m, 2H); 2.60 (m, 2H); 1.97 (m, 2H). MS (ES) 375 (M+H).

[1532] 실시예 744: 4-1-[2,2,2-트리플루오로-1-(1H-이미다졸-2-일메틸)에틸]-1H-피라졸-4-일-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘



[1533]

[1534] 단계 1: (3R)-4,4,4-트리플루오로-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부탄알



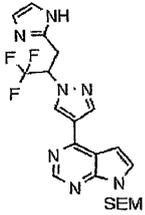
[1535]

[1536] DCM(10ml, 0.2mol) 중의 (3R)-4,4,4-트리플루오로-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부탄니트릴(1.06g, 0.00243mol)(실시예 93의 단계 1 참조)의 -70℃ 용액에 DCM(4.8ml) 중의 1.0M 디이소부틸알루미늄 수화물을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 3시간 동안 교반하고, -70℃로부터 -25℃로 가온하였으며, 이어서 반응물을 -70℃로 다시 냉각시켰다. 메탄올(1.5ml, 0.037mol)을 첨가한 다음에 물(15ml) 중의 2.0M HCl을 첨가하였다. 이어서, 불용성 물질을 반응 혼합물로부터 여과하였다. 유기 여액을 물 중의 2.0M HCl, 물 및 포화 수성 NaCl로 순서대로 세척하였다. 세척된 유기상을 황산나트륨으로 건조시키고, 회전 증발기를 사용하여 농축시켜, 조 생성물(0.58g)을 담황색 발포체/고형물로서 수득하였다. 당해

조 생성물을 0 내지 80% 에틸 아세테이트/헥산으로 크로마토그래피하여, 정제된 생성물(0.9g, 47% 수율)을 얻은 오렌지색 오일로서 수득하였다.

[1537] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 9.85(1H, s); 8.95(1H, s); 8.5(1H, s); 8.4(1H, s); 7.5(1H, d); 6.85(1H, d); 5.75(2H, s); 5.5(1H, m); 4.0(1H, dd); 3.6(2H, t); 3.3(1H, dd); 1.99(2H, t); 0.0(9H, s). MS (M+H): 440.

[1538] 단계 2: 4-1-[2,2,2-트리플루오로-1-(1H-이미다졸-2-일메틸)에틸]-1H-피라졸-4-일-7-[2-(트리메틸실릴)-에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘



[1539]

[1540] 4,4,4-트리플루오로-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부탄알(0.138g, 0.000314mol), 메탄올(1ml) 중의 7.0M 암모니아, 에탄디알(0.5ml, 0.004mol), 및 메탄올(2 ml, 0.05mol) 중의 아세트산(20 μ l, 0.0004mol)의 용액을 100와트에서 80 $^{\circ}$ C에서 60분 동안 마이크로파 처리하였다. 마이크로파 반응 후에, 에틸 아세테이트/물을 첨가하였다. 유기상을 분리시키고, 포화 NaHCO_3 및 포화 NaCl 로 세척하였다. 세척된 유기상을 건조시키고, 농축시켜(회전 증발기) 조 생성물(196mg)을 오렌지색 유리로서 수득하였다. 당해 조 생성물을 0 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산으로 크로마토그래피 정제하여, 정제된 생성물(57mg, 38% 수율)을 오프화이트색 고형물로서 수득하였다.

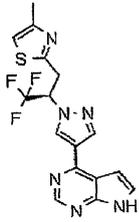
[1541] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.91(1H, s); 8.4(1H, s); 8.2(1H, s); 7.5(1H, d); 7.0(2H, s); 6.83(1H, d); 5.75(2H, s); 5.62(1H, m); 4.15(1H, dd); 3.8(1H, dd); 3.6(2H, t); 1.99(2H, t); 0.0(9H, s). MS (M+H): 478.

[1542] 단계 3: 4-1-[2,2,2-트리플루오로-1-(1H-이미다졸-2-일메틸)에틸]-1H-피라졸-4-일-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘

[1543] 1,2-디클로로에탄(1ml, 10mmol) 및 TFA(0.5ml, 6mmol) 중의 4-1-[2,2,2-트리플루오로-1-(1H-이미다졸-2-일메틸)에틸]-1H-피라졸-4-일-7-[2-(트리-메틸-실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(0.055g, 0.12mmol)의 용액을 밤새 교반하였다. 반응물을 농축시켜 오렌지색 오일을 수득하였다. 당해 오일을 메탄올(1ml, 20mmol), 및 물(1ml) 중의 8.0M 수산화암모늄 중에서 4시간 동안 교반하였다. 당해 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 오렌지색 유리/고형물로서 수득하였다. 당해 조 생성물을 제조용 HPLC로 정제하여(pH 10) 무색 유리로서의 정제된 생성물(28mg)을 수득하였으며, 이를 2-메톡시-2-메틸프로판(1 ml, 8mmol)으로 분쇄하고, 여과하고, 세척하여 백색 고형물로서의 생성물(15mg, 38% 수율)을 수득하였으며, 이를 실온 내지 50 $^{\circ}$ C에서 3시간 동안 건조시켰다.

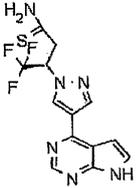
[1544] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 12.13(1H, s); 11.89(1H, s); 8.65(1H, s); 8.37(1H, s); 7.6(1H, d); 6.95(1H, d); 6.92(1H, d); 5.91(1H, m); 3.78(1H, dd); 3.47 (H, dd). MS (M+H): 348.

[1545] 실시예 745: 4-(1-(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-[(4-메틸-1,3-티아졸-2-일)메틸]에틸)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로 [2,3-d]피리미딘



[1546]

[1547] 단계 1: (3R)-4,4,4-트리플루오로-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부탄-티오아미드



[1548]

[1549] 에탄올(0.5ml, 8mmol) 중의 오황화인(0.46g, 1.0mmol)의 현탁액을 1시간 동안 교반하였다. (3R)-4,4,4-트리플루오로-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부탄-니트릴(0.15g, 0.50mmol)(실시예 93 참조)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 밀봉된 바이알에서 80°C에서 0.5시간 동안 가열하였으며, 그 동안에 혼합물은 황색 용액이 되었다. 반응물을 밤새 가열하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 물(1g, 60mmol) 및 에틸 아세테이트를 당해 혼합물에 첨가하였다. 유기상을 분리시키고, 포화 NaHCO₃과 포화 수성 NaCl로 세척하였다. 세척된 유기상을 건조시키고, 농축시켜, 조 생성물(387mg)을 백색 유리/오일로서 수득하였다. 당해 조 생성물을 0 내지 10% MeOH/DCM, 0 내지 1%NH₄OH로 크로마토그래피하여, 백색 고형물로서의 정제된 생성물(0.13g, 76% 수율)을 수득하였다.

[1550] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.7(1H, s); 8.5(1H, s); 8.3(1H, s); 7.4(1H, d); 7.0 6.75(1H, d); 5.82(1H, m); 3.75(1H, dd); 3.2(1H, dd). MS (M+H): 341.

[1551] 에탄올(1ml, 0.02mol) 및 1,2-디클로로에탄(1ml, 0.01mol) 중의 (3R)-4,4,4-트리플루오로-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-부탄티오아미드(0.038g, 0.00011mol), 클로로아세톤(15μl, 0.00019mol)의 현탁액을 밤새 환류시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하여 불용성 물질을 제거하였다. 여액을 MeOH(1ml)와 DMF(1ml)에 용해시키고, pH 10에서 제조용 HPLC로 정제하여, 정제된 생성물(6mg)을 무색 유리/오일로서 수득하였으며, 이를 MTBE/헥산으로 분쇄시키고, 40°C에서 밤새 건조시켜, 오프화이트색 고형물로서의 정제된 생성물(5.2mg, 13% 수율)을 수득하였다.

[1552] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 10.11(1H, s); 8.88(1H, s); 8.42(1H, s); 8.38(1H, s); 7.45(1H, d); 6.79(1H, s); 6.65(1H, d); 5.41(1H, m); 4.15(1H, dd); 3.75 (H, dd); 2.18(3H, s). MS (M+H): 379.

[1553] 실시예 A: 시험관내 JAK 키나아제 검정

[1554] 문헌[참조: Park *et al.*, *Analytical Biochemistry* 1999, 269, 94-104]에 기재된 다음의 시험관내 검정에 따라, 화합물을 JAK 표적의 억제 활성화에 대해 시험하였다. N-말단 His 태그를 갖는 인간 JAK1(a.a. 837-1142), Jak2(a.a. 828-1132) 및 Jak3(a.a. 781-1124)의 촉매 영역은 곤충 세포의 바칼로바이러스를 사용하여 발현시키고 정제하였다. JAK1, JAK2 또는 JAK3의 촉매 활성화는 바이오티닐레이션(biotinylation)된 펩티드의 인산화에 의해 검정하였다. 인산화된 펩티드는 일정 시간 분해된 형광(HTRF: homogenous time resolved fluorescence)에 의해 검출하였다. 100mm NaCl, 5mm DTT 및 0.1mg/ml(0.01%) BSA를 갖는 50mm Tris(pH 7.8) 완충액 중의 효소, ATP 및 500nm 펩티드를 함유한 반응물 중에서, 각각의 키나아제에 대해 화합물의 IC₅₀을 측정하였다. 반응물 중의 ATP 농도는 Jak1에 대해 90 μM, Jak2에 대해 30 μM 및 Jak3에 대해 3 μM이었다. 반응은 실온에서 1시간 동안 수행되고, 이어서 검정 완충액 중의 20μl 45mm EDTA, 300nm SA-APC, 6nm Eu-Py20(미국 매사추세츠주 보스턴에 위치한 퍼킨 엘머(Perkin Elmer) 제조)에 의해 정지되었다. 유폴로폼으로 표지된 항체에 대한 결합을 40분 동안 수행하고, HTRF 신호를 융합 플레이트 리더(Fusion plate reader)(미국 매사추세츠주 보스턴에 위치

한 퍼킨 엘머 제조)에서 측정하였다. 위에서 언급된 것 중의 임의의 JAK 표적에 대해 IC₅₀이 10 μM 이하인 화합물을, 활성인 것으로 간주하였다.

- [1555] 실시예 B: 세포 검정
- [1556] 다음의 세포 검정 중의 하나 이상의 검정에 따라, 본원의 하나 이상의 화합물을 JAK 표적의 억제 활성에 대해 시험하였다.
- [1557] 사이토킨 및 이에 따르는 JAK/STAT 신호 전달에 의존하는 암 세포주를 성장시키기 위해, RPMI 1640, 10% FBS 및 적절한 사이토킨 1ng/ml 중의 세포 6000개/웰에 플레이팅하였다. 화합물을 DMSO/매질(최종 농도 0.2% DMSO) 중의 세포에 첨가하고, 72시간 동안 37°C, 5% CO₂에서 항온배양하였다. 세포 생존력에 대한 화합물의 효과를 CellTiter-Glo 발광 세포 생존력 검정기(CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay)(Promega)를 사용하여 평가한 다음, TopCount(미국 매사추세츠주 보스턴에 위치한 퍼킨 엘머 제조)로 정량화시켰다. 화합물의 잠재적 표적이탈(off-target) 효과를, 동일한 검정 판독을 갖는 비(non)-JAK 구동된 세포주를 사용하여, 병렬로 측정하였다. JAK 구동된 증식에 대한 선택성을 갖는 IC₅₀이 10 μM 이하인 화합물이 활성인 것으로 간주되었다. 모든 실험은 2회 수행하였다.
- [1558] 상기한 세포주는, JAK 키나아제, 또는 STAT 단백질, Akt, Shp2 또는 Erk와 같은 잠재적 다운스트림 기질의 인산화에 대한 화합물의 효과를 실험하는 데에도 사용할 수 있다. 이들 실험은 사이토킨 공핍(밤새), 화합물에 의한 간단한 예비항온배양(2시간 이하), 및 사이토킨 자극(약 1시간 이하)에 의해 수행할 수 있다. 이어서, 단백질을 세포로부터 추출하고, 인산화 및 전체 단백질 사이에서 분화할 수 있는 항체를 사용하여, 웨스턴 블롯팅(Western blotting) 또는 ELISA를 포함하는 당해 기술분야에서 연구되는 공지된 기술에 의해 분석한다. 이들 실험은 중앙 세포 생존 생물학에서의 또는 염증성 질환의 중간체에서의 화합물의 활성을 조사하기 위해, 정상 세포 및 암 세포를 활용할 수 있다. 예를 들면, 염증성 질환의 중간체에서의 화합물의 활성을 고려하면, IL-6, IL-12, IL-23 또는 IFN과 같은 사이토킨을, STAT 단백질(들)의 인산화 및 잠재적으로 전사 프로파일(어레이 또는 qPCR 기술에 의해 평가됨) 또는 IL-17과 같은 단백질의 제조 및/또는 분비를 초래하는 JAK 활성화를 자극하는 데 사용할 수 있다. 효과들을 매개하는 이들 사이토킨을 억제하는 화합물의 능력은 당해 기술분야에서 일반적으로 연구되는 기술을 사용하여 측정할 수 있다.
- [1559] 본원에서, 화합물은, 돌연변이 JAK, 예를 들면, 골수 증식성 장애에서 발견되는 JAK2V617F 돌연변이에 대한 화합물의 효능 및 활성을 평가하도록 고안된 세포 모델에서 시험할 수도 있다. 이들 실험은 혈액 계통(hematological lineage)의 사이토킨 의존성 세포(예를 들면, BaF/3)를 종종 활용하며, 여기서, 야생형 또는 돌연변이 JAK 키나아제가 ectopically 발현된다[참조: James, C., *et al.* *Nature* 434:1144-1148; Staerk, J., *et al.* *JBC* 280:41893-41899]. 종료점은 세포 생존, 증식, 및 인산화된 JAK, STAT, Akt 또는 Erk 단백질에서의 화합물의 효과를 포함한다.
- [1560] 본원에서, 특정한 화합물은 이의 T-세포 증식 억제 활성에 대해 평가되어 오거나 평가될 수 있다. 이러한 검정은 제2 사이토킨(즉, JAK) 구동되는 증식 검정으로 간주될 수 있거나, 면역 저해 또는 면역 활동 억제의 단순화된 검정으로 간주될 수 있다. 다음은 이러한 실험의 수행방법을 개략적으로 나타낸 것이다. 말초 혈액 단핵세포(PBMC: peripheral blood mononuclear cell)는 피콜 하이팩(Ficoll Hypaque) 분리 방법을 사용하여 사람 전혈 샘플로부터 제조하며, T-세포(fraction 2000)는 정화시켜 PBMC로부터 수득할 수 있다. 새롭게 분리된 사람 T-세포를 배양 배지(10% 소 태아 혈청, 100U/ml 페니실린, 100μg/ml 스트렙토마이신으로 보충된 RPMI 1640)에 세포 2×10⁶ 개/ml의 밀도로 37°C에서 2일 이하의 기간 동안 유지시킬 수 있다. IL-2 자극된 세포 증식 분석에 있어서, T-세포를 우선 피토헤마글루티닌(PHA: Phytohemagglutinin)으로 최종 농도 10μg/ml에서 72시간 동안 처리한다. PBS로 1회 세척한 후에, 세포 6000개/웰을 96웰 플레이트에 플레이팅하고, 100U/ml 사람 IL-2(이서라엘 레호봇에 소재한 프로스펙-테니 테크노젠(ProSpec-Tany TechnoGene) 제조)의 존재하에 배양 배지에서 상이한 농도의 화합물들로 처리한다. 당해 플레이트를 37°C에서 72시간 동안 항온배양하고, 증식 지수를 CellTiter-Glo 발광 시약을 사용하여 평가하며, 공장은 프로토콜을 제안하였다(미국 위스콘신주 메디슨에 소재한 프로메가(Promega) 제조).
- [1561] 실시예 C: 생체내 항종양 효능

- [1562] 본원에서, 화합물을 면역-결핍된(immune compromised) 마우스에서 인간 종양 이종이식 모델로 평가할 수 있다. 예를 들면, INA-6 형질세포종(plasmacytoma) 세포주의 발암성 변형체를, SCID 마우스에 피하 접종하는 데 사용할 수 있다[참조: Burger, R., *et al. Hematol J.* 2:42-53, 2001]. 종양을 갖는 동물을 약물 또는 비히클 처리 그룹 중에서 무작위로 고르고, 상이한 투여량의 화합물을 경구 또는 복강내를 포함하는 임의의 개수의 경로로, 또는 이식가능한 펌프를 사용한 연속 주입으로 투여할 수 있다. 종양은 캘리퍼스를 사용하여 시간에 따라 성장한다. 추가로, 종양 샘플을 위에서 기재한 바와 같은 처리(실시예 B)의 개시 후에 임의의 시간에 취득하여, JAK 활성 및 다운스트림 신호화 경로에 대한 화합물 효과를 평가할 수 있다. 또한, 화합물(들)의 선택성은 K562 종양 모델과 같이, 다른 공지된 키나아제(예를 들면, Bcr-Abl)에 의해 구동되는 이종이식 종양 모델을 사용하여 평가할 수 있다.
- [1563] 실시예 D: 무린 피부 접촉 지연된 과민증 반응 시험
- [1564] 본원에서, 화합물은 T-세포 구동된 무린 지연된 과민증 시험 모델에서 (JAK 표적의 억제에 대한) 이의 효능에 대해 시험할 수 있다. 무린 피부 접촉 지연형 과민증(DTH: delayed-type hypersensitivity) 반응은 임상학적 접촉 피부염, 및 건선과 같은 기타 T-림프구 매개된 피부 면역 장애의 명확한 모델로서 간주된다[참조: *Immunol Today.* 1998 Jan;19(1):37-44]. 무린 DTH는 면역 침윤을 포함하는 건선, 염증성 사이토킨의 동반되는 증가, 및 케라티노사이트(keratinocyte) 과증식으로 다중 특성을 나눈다. 추가로, 진료소에서 건선 치료에 효능있는 제제의 많은 종류가, 마우스의 DTH 반응의 효과적인 억제제이기도 하다[참조: *Agents Actions.* 1993 Jan;38(1-2):116-21].
- [1565] 0일 및 1일에서, Balb/c 마우스의 면도된 복부에 항원 2,4,디니트로-플루오로벤젠(DNFB)을 국소 투여함으로써, Balb/c 마우스를 감각시킨다. 5일에서, 엔지니어용 측미계를 사용하여 귀의 두께를 측정한다. 당해 측정치를 기록하고 기준선으로서 사용한다. 0.2%의 농도로 총 20 μ l(내부 귓바퀴에서 10 μ l 및외부 귓바퀴에서 10 μ l)의 DNFB를 국소 투여함으로써, 당해 동물의 귀 둘 다를 면역테스트(challenge)한다. 면역테스트한지 24 내지 72시간이 지난 후에, 귀를 재측정한다. 시험 화합물로 처리하는 것은 감각 및 면역테스트 상태(challenge phase)를 통해(-1일 내지 7일) 또는 면역테스트 상태 전에 또는 이를 통해(4일째의 오후 내지 7일) 제공되었다. 시험 화합물의 (상이한 농도에서의) 처리를 전신에 또는 국소로 수행하였다(귀에 대한 처리의 국소 적용). 시험 화합물의 효능은, 미처리 상태에 비해 귀의 팽윤이 감소하는 것으로 표시된다. 20% 이상 감소한 화합물을 효능있는 것으로 간주하였다. 몇 가지 실험에서, 마우스는 면역테스트되지만 감각되지 않는다(음성 제어).
- [1566] 시험 화합물의 억제 효과(JAK-STAT 경로의 활성화 억제)는 면역조직화학적 분석에 의해 확인할 수 있다. JAK-STAT 경로(들)의 활성화로 인하여 관능 전사 인자가 형성 및 전좌(translocation)된다. 추가로, 면역 세포의 유입 및 각질세포의 증가된 증식은, 조사되고 정량화될 수 있는 귀의 고유의 발현 프로파일 변화를 또한 제공해야 한다. 포르말린 고정되고 파라핀 매봉된 귀 부위(DTH 모델에서 면역테스트 상태 후에 수확됨)를, 인산화된 STAT3(clone 58E12)(셀 시그널링 테크놀로지스(Cell Signaling Technologies) 제조)와 특별히 상호작용하는 항체를 사용하여, 면역조직화학적 분석을 수행한다. 마우스 귀를 시험 화합물, 비히클 또는 텍사메타손으로 처리하거나(건선에 대해 임상학적으로 효과적인 처리), 비교의 목적으로, DTH 모델에서 어떠한 처리도 하지 않는다. 시험 화합물 및 텍사메타손은 질적으로 및 양적으로 유사한 전달 변화를 나타낼 수 있으며, 시험 화합물 및 텍사메타손은 둘 다 다수의 침윤 세포를 감소시킬 수 있다. 시험 화합물의 전신 투여 및 국소 투여는 둘 다 억제 효과, 즉, 다수의 침윤 세포의 감소 및 전달 변화의 억제를 나타낼 수 있다.
- [1567] 실시예 E: 생체내 항염증 활성
- [1568] 본원에서, 화합물은, 단일 또는 착물 염증 반응을 반복하도록 고안된, 침식성 또는 비침식성 모델에서 평가할 수 있다. 예를 들면, 관절염의 침식성 모델은, 예방용 또는 치료용으로 투여된 화합물의 치료학적 가능성을 평가하는 데 사용할 수 있다. 이들 모델은 마우스 또는 레트 콜라겐-유도된 관절염, 레트 보조제-유도된 관절염 및 콜라겐 항체-유도된 관절염을 비제한적으로 포함한다. 다발성 경화증, I형 당뇨병, 포도막염(uveoretinitis), 갑상선염, 중증 근무력증, 면역글로불린 신장병, 심근염, 호흡기관 감염(천식), 루푸스 또는 대장염을 비제한적으로 포함하는 자가면역 질환은 본원의 화합물의 치료 가능성을 평가하는 데 사용할 수 있다. 이들 모델은 연구 기관에서 잘 정립되어 있으며, 당해 기술분야에서 연구되는 모델에 익숙하다[참조: *Current Protocols in Immunology*, Vol 3., Coligan, J.E. *et al*, Wiley Press.; *Methods in Molecular Biology*: Vol.

225, Inflammation Protocols., Winyard, P.G. and Willoughby, D.A., Humana Press, 2003].

- [1569] 본원에 기재된 것 이외에도 본 발명의 각종 변형태가, 위에 기재한 사항에 의해 당해 기술분야의 숙련가에 의해 명백할 것이다. 이러한 변형태 또한 청구의 범위에 포함된다. 본원 명세서에 인용된 각각의 참조 문헌은 본원에 전문이 혼입된다.