

【명세서】

【발명의 명칭】

카이네이즈 저해제로서의 아미노-메틸피페리딘 유도체

【기술분야】

- 5 본 발명은 카이네이즈 저해능을 가지는 아미노-메틸피페리딘 유도체, 이의 제조방법 및 이의 용도에 관한 것이다.

【배경기술】

- 단백질 카이네이즈(kinase)는 다른 단백질의 특정 잔기의 인산화를 촉매하는 효소로서, 세포 외 신호를 핵으로 전달(transduction)하는 신호 전달경로에 있어 핵심적인 역할을 하며, 생체 내 다양한 질환에 관여한다. 염증성 질환(inflammatory disease), 자가면역 질환(autoimmune disease), 증식성 질환 또는 과다증식성 질환, 및/또는 면역학적으로 매개된 질환(immunity mediated disease)의 발병에 있어서, T-세포(또는 T-림프구) 및 B-세포(또는 B-림프구)가 핵심 역할을 한다는 다양한 증거가 있다.

- 15 야누스 카이네이즈(Janus kinase, 이하 'JAK'라 함)는 림프-조혈계에서 세포 기능을 조절하는데 있어 중추적 역할을 하는 세포질 단백질 타이로신 카이네이즈이다. 사이토카인은 염증과 면역 및 정상적인 세포기능을 조절하는데 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, JAK는
- 20 타이로신 인산화 반응을 통해 STAT(Signal Transducer and activators of Transcription, 신호 변환 및 전사인자 활성화) 단백질을 활성화시켜 사이토카인에 신속하게 신호전달경로를 제공한다. JAK/STAT 신호전달이 알려지, 천식, 자가면역질환(예컨대, 이식거부, 류마티스관절염, 근위축성 측삭 경화증, 다발성 경화증 등), 고형암, 혈액암(예컨대, 백혈병, 림프종
- 25 등)에 관련된 것으로 알려져 있다.

- JAK 패밀리는 JAK1, JAK2, JAK3, TYK2 등 4 종류로 구분된다. JAK 패밀리 구성원은 서로 짝을 이루어 서로 다른 사이토카인의 신호전달을 매개한다. 조혈 성장 인자 신호전달에 관련된 JAK2 및 JAK1을 포함하고,
- 30 JAK2와 조합된 TYK2는 인터페론 신호전달에 중요하고, 숙주 내성에

기여한다. JAK2는 특히 조혈 성장 인자 신호에 관여하여 과도한 저해 시 빈혈(anemia), 혈소판감소증(thrombocytopenia), 백혈구감소증(leucopenia)을 유발시킬 수 있다.

5 JAK1, JAK2, TYK2는 발현이 두루 분포되어 발견되는데 반하여, JAK3의 발현은 림프 세포로 제한되며, IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 수용체의 구성체인 공통감마사슬(common gamma chain)의 신호전달, 특히 IL-2 패밀리의 일반적인 γ 사슬과 연관되어 있다. 사이토카인이 결합 되자마자 수용체는 가까이에 인접한 JAK3를 운반하며, 이는 β -사슬 C-말단의 자기인산화(autophosphorylation)를 유발한다. 결과적으로, 이것은 핵으로
10 신호를 재전송하는 중요한 단계인 STAT 단백질의 활성화를 유발한다. JAK3는 이러한 과정을 통해서 다양한 사이토카인의 신호 경로를 통제하게 된다. 이는 JAK3을 면역억제를 위한 매력적인 표적으로 만든다.

15 B 세포는 자가면역 및/또는 염증성 질환의 발병에 있어서 핵심 역할을 한다. B 세포를 감소시키는 단백질계 치료제, 예컨대 리툭산(Rituxan)은 자가항체-유도된 염증성 질환, 예컨대 류마티스 관절염에 효과적이다. 따라서, B 세포 활성화에서 역할을 하는 단백질 카이네이즈 억제제는 B 세포-매개된 질환의 병증, 예컨대 자가항체 생산에
20 대한 유용한 치료제이다.

B 세포 수용체(BCR)를 통한 신호전달은 증식 및 성숙한 항체 생산 세포로의 분화를 포함하는 다양한 B 세포 반응을 제어한다. BCR은 B 세포 활성화에 대한 핵심 조절 요소이고, 이상 신호전달은 다수의 자가면역
25 및/또는 염증성 질환을 초래하는 병원성 자가항체의 형성 및 탈조절된 B 세포 증식을 야기할 수 있다.

브루톤 타이로신 카이네이즈(Bruton's tyrosine kinase, 이하 'BTK'라 함)는 B-세포 발생, 활성화, 신호화 및 생존의 핵심 조절자이다.
30 BTK는 다양한 세포의 리간드를 그들의 세포 표면 수용체와 결합시킴으로써

개시된 신호전달 경로에 참여한다. B세포 항원 수용체(BCR)의 결찰에 이어, 단백질 타이로신 카이네이즈 Lyn 및 Syk의 일치된 작용에 의한 BTK의 활성화는 포스포리파제 C- γ 2 매개 칼슘 가동화의 유도를 위해 요구된다. 따라서 BTK의 억제제는 B-세포 매개 질환의 발병 과정을 차단하는데 있어

5 유용한 치료적 접근일 수 있다.

상기와 같이, 야누스 카이네이즈 및 TEC 계열의 카이네이즈는 염증성 질환, 자가면역 질환, 증식성 질환 또는 과다증식성 질환, 및 면역학적으로 매개된 질환의 발병에 관여하는 T-세포 및/또는 B-세포의 활성화에 중요한

10 역할을 하고 있으므로, 이들을 효과적으로 억제하는 물질의 개발은 관련 치료제로 유용할 수 있다. 치료 및 예방될 수 있는 질환은, 구체적으로 암, 이식거부, 다발성 경화증, 류머티스 관절염, 건선성 관절염, 건선, 천식, 알레르기성 피부염, 아토피성 피부염, 습진, I형 당뇨병, 당뇨병 합병증, 궤양성 대장염, 크론병, 자가면역 갑상선 장애, 전신성 탈모, 쇼그렌증후군

15 등이 있다.

현재, JAK3 카이네이즈 저해제로서 화이자(Pfizer)사의 토파시티닙(tasocitinib, CP-690550)이 류마티스 관절염에 대해 승인되어 시판되고 있다. 또한, BTK 카이네이즈 저해제로서

20 파마사이클릭스(Pharmacyclics)사의 이브루티닙(ibrutinib, PCI-32765)이 임상 단계에 있으나, 임상에서 심각한 피부발진 및 설사 등의 부작용이 보고되기도 하였다. 따라서, 보다 안정적이고 효과적으로 JAK 및/또는 BTK를 저해하는 물질의 개발이 요구되는 상황이다(Nat Rev Rheumatol. 2009 Jun 5(6) 317-24; Expert Opin Investig Drugs. 2014 Aug 23(8) 1067-77;

25 Drug Discov Today 2014 Aug 19(8) 1200-4; WO2002/096909; WO2010-009342 참조).

이에 본 발명에서는, 카이네이즈 저해제로서 우수한 저해능을 가지는 신규한 아미노-메틸피페리딘 유도체를 확인하여 발명을 완성하였다.

30 【발명의 내용】

【해결하려는 과제】

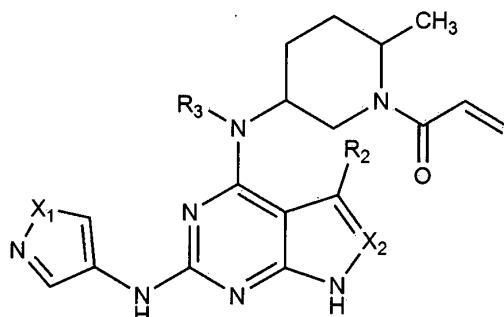
본 발명은 카이네이즈, 특히 타이로신 카이네이즈에 대한 저해능을 가지는 화합물, 이의 제조방법 및 이의 용도를 제공하기 위한 것이다.

또한, 본 발명은 상기 아미노-메틸피페리딘 유도체를 유효성분으로 포함하는 약학적 조성물을 제공하기 위한 것이다.

【과제의 해결 수단】

상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

X_1 는 N- R_1 , O, 또는 S이고,

X_2 는 CH, 또는 N이고,

R_1 은 C_{1-5} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 또는 (tert-부톡시카보닐)아미노로 치환된 C_{1-5} 알킬이고,

R_2 는 수소, C_{1-5} 알킬, 또는 할로젠이고,

R_3 는 수소, 또는 C_{1-5} 알킬이다.

바람직하게는, R_1 은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 또는 2-((tert-부톡시카보닐)아미노)에틸인이다.

바람직하게는, R_2 는 수소, 메틸, 브로모, 플루오로, 또는 클로로이다.

바람직하게는, R_3 은 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 펜틸, 이소펜틸, 또는 네오펜틸이다.

바람직하게는, X_1 은 $N-R_1$ 이고, X_2 는 CH 이다.

5

상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 대표적인 예는 하기와 같다:

- 1) 1-((2S,5R)-5-((5-클로로-2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- 10 2) 1-((2S,5R)-5-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- 3) 1-((2S,5R)-5-((2-((1-이소부틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- 15 4) 1-((2S,5R)-5-((2-((1-사이클로펜틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- 5) 터트-부틸 (2-(4-((4-((3R,6S)-1-아크릴로일-6-메틸피페리딘-3-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)에틸)카바메이트,
- 20 6) 1-((2S,5R)-5-((5-클로로-2-(이소싸이아졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- 25 7) 1-((2S,5R)-5-((5-클로로-2-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- 8) 1-((2S,5R)-5-((5-클로로-2-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- 30

9) 1-((2S,5R)-5-((5-클로로-2-((1-사이클로프로필-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,

10) 1-((2S,5R)-5-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온, 및

11) 1-((2S,5R)-5-((3-클로로-6-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일(메틸)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온.

10

또한, 본 발명의 화합물은 염, 특히 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 존재할 수 있다. 염으로는 약학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산부가염과 같이, 당업계에서 통상적으로 사용되는 염을 제한 없이 사용할 수 있다. 본 발명의 용어 "약학적으로 허용가능한 염"이란 환자에게 비교적 비독성이고 무해한 유효작용을 갖는 농도로서 이 염에 기인한 부작용이 화학식 1로 표시되는 화합물의 이로온 효능을 저하시키지 않는 상기 화합물의 임의의 모든 유기 또는 무기 부가염을 의미한다.

20 무기산 또는 유기산을 사용하여 통상적인 방법으로 약학적으로 허용가능한 염을 얻을 수 있다. 예를 들어 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 수산화성 유기용매, 예를들면 아세톤, 메탄올, 에탄올, 또는 아세토나이트릴에 용해시키고, 유기산 또는 무기산을 가하여 침전된 결정을 여과하여 제조, 건조시켜 약학적으로 허용가능한 염을 얻을 수 있다. 또는

25 산이 부가된 반응 혼합물에서 용매나 과량의 산을 감압하여, 잔사를 건조시켜서 제조하거나, 또는 다른 유기용매를 가하여 석출된 염을 여과하여 제조할 수 있다. 이때 바람직한 염으로서, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산, 아세트산, 글리콜산, 락트산, 피루브산, 말론산, 석신산, 글루타르산, 푸마르산, 말산, 만델산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산,

30 팔미트산, 말레산, 하이드록시말레산, 벤조산, 하이드록시벤조산,

페닐아세트산, 신남산, 살리실산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산 또는 톨루엔술폰산 등으로부터 유도된 염을 들 수 있다.

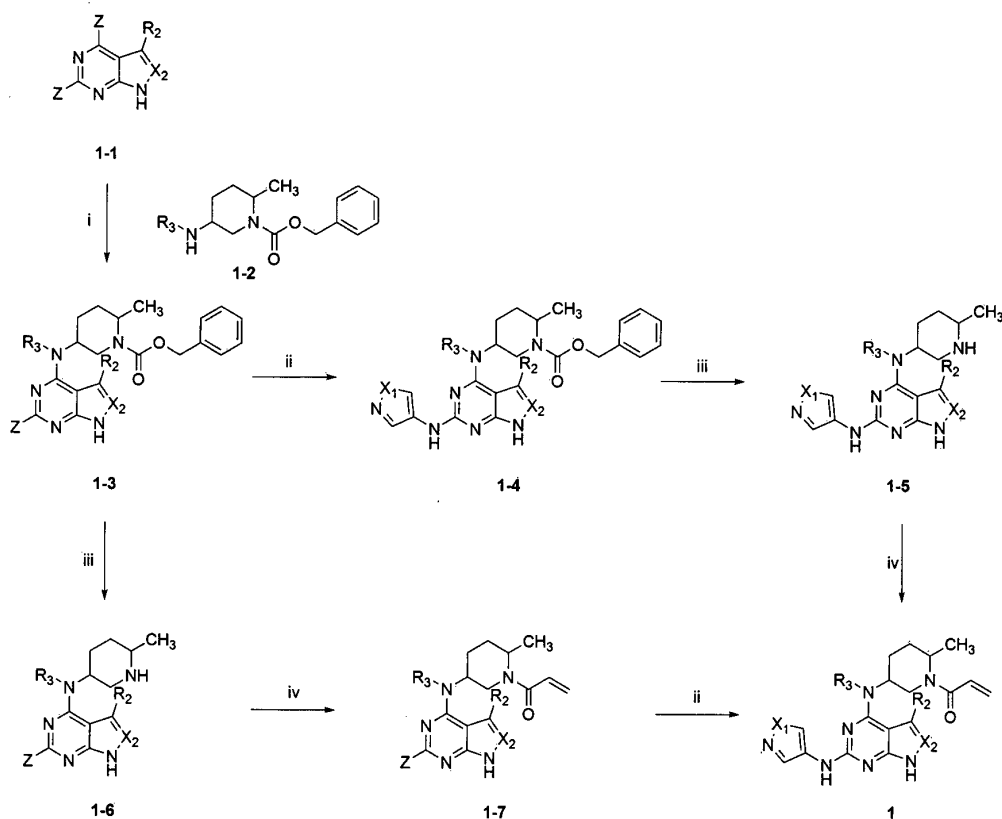
5 약학적으로 허용가능하지 않은 화학식 1로 표시되는 화합물의 염 또는 용매화물은 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물 제조에서 중간체로 이용할 수 있다.

본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은, 이의 약학적으로 허용 가능한 염뿐 아니라 이로부터 제조될 수 있는 가능한 용매화물 및 수화물을 모두 포함하고, 가능한 모든 입체이성체도 포함한다. 상기 화학식 10 1로 표시되는 화합물의 용매화물, 수화물 및 입체이성체는 통상적인 방법들을 사용하여 화학식 1로 표시되는 화합물로부터 제조하여 사용할 수 있다.

15 또한, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물은 결정 형태 또는 비결정 형태로 제조될 수 있으며, 화학식 1로 표시되는 화합물이 결정 형태로 제조될 경우, 임의로 수화되거나 용매화될 수 있다. 본 발명에서는 화학식 1로 표시되는 화합물의 화학양론적 수화물뿐만 아니라 다양한 양의 물을 함유하는 화합물이 포함될 수 있다. 본 발명에 따른 화학식 1로 20 표시되는 화합물의 용매화물은 화학양론적 용매화물 및 비화학양론적 용매화물 모두를 포함한다.

또한, 본 발명은 일례로 하기 반응식 1을 통하여 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다.

25 [반응식 1]



(상기 반응식 1에서, X₁ 내지 X₂, 및 R₁ 내지 R₃의 정의는 앞서 정의된 바와 같으며, Z는 할로젠이다. 바람직하게는, Z는 클로로이다)

5 상기 단계 i는, 화학식 1-1로 표시되는 화합물과 화학식 1-2로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 1-3로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다. 상기 반응은, 소듐하이드라이드 또는 디이소프로필에틸아민 존재 하에 0℃ 이하 또는 상온 내지 고온에서 반응시키는 것이 바람직하며, 용매는 테트라히드로퓨란, 에탄올, 디메틸포름아미드가 바람직하다.

10

상기 단계 ii는, 화학식 1-3로 표시되는 화합물과 아민으로 반응시켜 화학식 1-4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다. 상기 반응은 리간드, 팔라듐 촉매, 염기 조건 하에 100℃ 내지 120℃에서 반응하거나, 트리플루오로아세트산 조건 하에 고온에서 반응시키는 것이 바람직하며,
 15 용매는 1,4-디옥산, 터트 부탄올 또는 2-부탄올이 바람직하다.

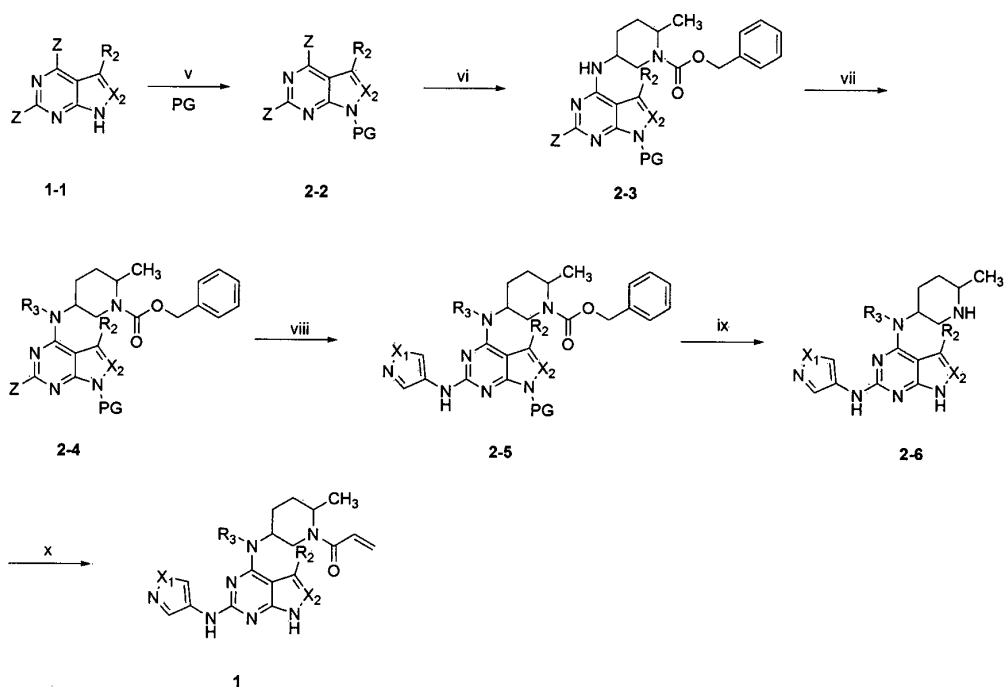
상기 단계 iii은, 1-4로 표시되는 화합물의 보호기를 제거하는 반응으로 화학식 1-5로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다. 상기 반응은 수소 존재하에 팔라듐으로 반응하거나, 산 조건 하에 바람직하게는 6 N-염산 조건하에 고온에서 반응시키는 것이 바람직하며, 5 용매는 메탄올이 바람직하다.

상기 단계 iv은, 1-5로 표시되는 화합물과 아실 클로라이드 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다. 상기 반응은, 트리에틸아민 또는 탄산수소나트륨 조건 하에 -20℃ 내지 0℃에서 10 반응시키는 것이 바람직하다. 또한, 용매는 디클로로메탄 또는 테트라히드로퓨란과 물의 혼합액이 바람직하다.

또한, 상기 반응식 1과 같이, 화학식 1-3으로 표시되는 화합물로부터 화학식 1-6으로 표시되는 화합물, 화학식 1-7로 표시되는 15 화합물 및 화학식 1로 표시되는 화합물의 순서로도 제조할 수 있으며, 각각의 단계 iii, iv 및 ii은 반응물을 제외하고는 앞서 설명한 바와 동일하다.

또한, 본 발명은 일례로 하기 반응식 2를 통하여 상기 화학식 1로 20 표시되는 화합물을 제조할 수 있다.

[반응식 2]



(상기 반응식 2에서, X₁ 내지 X₂, 및 R₁ 내지 R₃의 정의는 앞서 정의된 바와 같으며, PG는 보호기로 히드로피란 또는 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸이며, Z는 할로젠이다. 바람직하게는, Z는 5 클로로이다.)

상기 단계 v은, 화학식 1-1로 표시되는 화합물과 보호기와 반응시켜 화학식 2-2로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다. 상기 반응은, 산 조건하에서 디히드로피란과 반응시키거나, 염기 조건 하에서 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드와 반응시키는 것이 바람직하며, 용매는 디클로로메탄, 디메틸포름아미드가 바람직하다.

상기 단계 vi는 화학식 2-2로 표시되는 화합물로부터 화학식 2-3으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계로서, 반응물을 제외하고 상기 반응식 1의 단계 i과 동일하다.

상기 단계 vii 은 화학식 2-3으로 표시되는 화합물과 R₃-I와 반응시켜 화학식 2-4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다. 상기 반응은,

염기 존재 하에 바람직하게는, 소듐하이드라이드 존재 하에 0℃ 이하 또는 상온에서 반응시키는 것이 바람직하며, 용매는 디메틸포름아미드가 바람직하다.

- 5 상기 단계 viii 는 화학식 2-4로 표시되는 화합물로부터 화학식 2-5로 표시되는 화합물을 제조하는 단계로서, 반응물을 제외하고 상기 반응식 1의 단계 ii와 동일하다.

- 10 상기 단계 ix 는 화학식 2-5로 표시되는 화합물의 보호기를 제거하는 반응으로 화학식 2-6 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다. 상기 반응은 산 조건하에서 (바람직하게는, 트리플루오로아세트산) 하에 고온으로 반응시키거나, 염기 조건하에 플루오라이드 바람직하게는 테트라부틸암모늄 플루오라이드로 반응시키는 것이 바람직하며, 용매는 메탄올, 테트라히드로퓨란, 또는 1,4-디옥산이 바람직하다.

- 15 상기 단계 x은 화학식 2-6으로 표시되는 화합물로부터 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계로서, 반응물을 제외하고 상기 반응식 1의 단계 iv와 동일하다.

- 20 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 이성체를 유효성분으로 포함하는 카이네이즈 저해 작용이 유익한 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

- 25 이때 상기 카이네이즈 저해 작용이 유익한 질환은, 염증성 질환, 자가면역 질환, 증식성 질환, 과다증식성 질환, 면역학적으로 매개된 질환, 암, 또는 종양 등을 포함한다.

- 30 본 발명의 용어 "예방"은 본 발명의 조성물의 투여로 상기 질환의 발생, 확산 및 재발을 억제시키거나 지연시키는 모든 행위를 의미하고,

"치료"는 본 발명의 조성물의 투여로 상기 질환의 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.

본 발명의 약학적 조성물은 표준 약학적 실시예에 따라 경구 또는 비경구 투여 형태로 제형화할 수 있다. 이들 제형은 유효성분 이외에 약학적으로 허용가능한 담체, 보조제 또는 희석액 등의 첨가물을 함유할 수 있다.

적당한 담체로는 예를 들어, 생리식염수, 폴리에틸렌글리콜, 에탄올, 식물성 오일 및 아이소프로필미리스테이트 등이 있고, 희석액으로는 예를 들어 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신 등이 있으나, 이들로 한정되는 것은 아니다. 또한, 본 발명의 화합물들은 주사 용액의 제조에 통상적으로 사용되는 오일, 프로필렌글리콜 또는 다른 용매에 용해시킬 수 있다. 또한, 국소 작용을 위해 본 발명의 화합물을 연고나 크림으로 제형화할 수 있다.

본 발명의 화합물들의 약학적 투여 형태는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물의 형태로도 사용될 수 있고, 또한 단독으로 또는 다른 약학적 활성 화합물들과 결합뿐만 아니라 적당한 집합으로 사용될 수 있다.

본 발명의 화합물들은 일반적인 식염수, 5% 텍스트로스와 같은 수용성 용매 또는 합성 지방산 글리세라이드, 고급 지방산 에스테르 또는 프로필렌글리콜과 같은 비수용성 용매에 화합물을 용해시키거나, 현탁시키거나 또는 유화시켜 주사제로 제형화 될 수 있다. 본 발명의 제형은 용해제, 등장화제(isotonic agents), 현탁화제, 유화제, 안정화제 및 방부제와 같은 통상의 첨가제를 포함할 수 있다.

본 발명의 화합물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물의 형태, 투여 경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해

적절하게 선택될 수 있다. 그러나, 바람직한 효과를 위해서, 본 발명의 화합물을 1일 0.0001 내지 100 mg/kg(체중), 바람직하게는 0.001 내지 100 mg/kg(체중)으로 투여하는 것이 좋다. 투여는 1일 1회 또는 분할하여 경구 또는 비경구적 경로를 통해 투여될 수 있다. 투여 방법에 따라, 조성물은

5 본 발명의 화합물을 0.001 내지 99 중량%, 바람직하게는 0.01 내지 60 중량% 함유할 수 있다.

본 발명의 약학 조성물은 쥐, 생쥐, 가축 및 인간 등을 비롯한 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수

10 있는데, 예를 들어, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관(intracerebroventricular) 주사에 의해 투여될 수 있다.

【발명의 효과】

본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 이성체는, 카이네이즈 저해 작용이

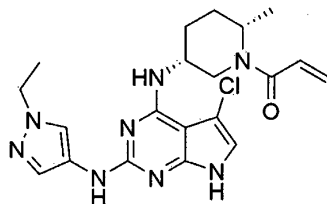
15 유의한 질환의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

【발명을 실시하기 위한 구체적인 내용】

이하, 하기 실시예에 의하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하고자 한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

20

실시예 1: 1-((2S,5R)-5-((5-클로로-2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조



25 단계 1) 벤질(2S,5R)-5-((2,5-디클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

2,4,5-트리클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(11.1 g, 50.0 mmol)을

- 에탄올 (10.0 mL)에 녹인 후에, N,N-디이소프로필에틸아민(26.1 mL, 150.0 mmol)과 벤질 (2S,5R)-5-아미노-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트(14.9 g, 60.0 mmol)를 가하였다. 반응물을 110℃에서 12시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트를 가한 후, 증류수를 가하여 유기층을 분리하였다.
- 5 황산마그네슘 처리하여 여과한 후 감압 농축하였다. 잔사물을 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 표제 화합물 19.9 g(수율: 91.7%)를 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.40-7.20(m, 5H), 7.03(s, 1H), 5.18-5.06(m, 2H), 4.50-4.30(m, 2H), 4.16-4.04(m, 1H), 2.94-2.85(m, 1H), 1.95-1.77(m, 3H), 1.70-1.60(m, 1H), 1.24-1.20(m, 3H)

10

단계 2) 벤질 (2S,5R)-5-((5-클로로-2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

- 벤질 (2S,5R)-5-((2,5-디클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트(19.9 g, 46.0 mmol)와 1-에틸-1H-피라졸-4-아민(3.9 g, 35.0 mmol)을 2-부탄올(190.0 mL)에 녹였다. 상기 반응물에 트리플루오로아세트산(3.2 mL, 42.0 mmol)를 가한 후, 110℃에서 12시간 동안 반응한 후, 용매를 농축하였다. 상기 반응물을 메탄올에 녹여있는 7 N 암모니아 용액을 가하여 중화시킨 뒤 잔사물을 컬럼
- 20 크로마토그래피로 분리하여 표제 화합물 4.7 g(수율: 26.5%)를 수득하였다.

¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.90(s, 1H), 7.51(s, 1H), 7.40-7.20(m, 5H), 6.78(s, 1H), 5.18-5.06(m, 2H), 4.54-4.38(m, 2H), 4.27-4.10(m, 1H), 4.10-4.00(m, 2H), 2.94-2.85(m, 1H), 1.99-1.70(m, 4H), 1.43-1.35(m, 3H), 1.28-1.20(m, 3H)

25

단계 3) 5-클로로-N²-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-N⁴-((3R,6S)-6-메틸피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2,4-디아민의 제조

- 벤질 (2S,5R)-5-((5-클로로-2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트(4.7 g, 9.5 mmol)에, 메탄올에 녹여있는 6 N 염산 용액(47.0 mL, 과량)을
- 30

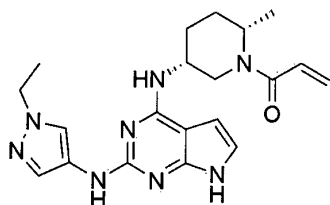
넣었다. 80℃에서 6시간 동안 교반한 후, 반응물을 농축한 뒤, 분리 없이 다음 반응을 진행하였다.

단계 4) 1-((2S,5R)-5-((5-클로로-2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조

5-클로로-N²-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-N⁴-((3R,6S)-6-메틸피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2,4-디아민(3.3 g, 9.0 mmol)과, 소듐 바이카보네이트(599.8 mg, 6.9 mmol)을 테트라히드로퓨란/증류수(15.0 mL / 3.0 mL)에 용해한 후 0℃에서 아크릴로일 클로라이드(720.0 μ L, 9.0 mmol)를 가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트를 가한 후, 증류수를 가하여 유기층을 분리하였다. 황산마그네슘 처리하여 여과한 후 감압 농축하였다. 잔사물을 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 표제 화합물 1.4 g(수율: 36.8%)를 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.95(s, 1H), 7.50(s, 1H), 6.94-6.55(m, 2H), 6.33-6.06(m, 1H), 5.86-5.53(m, 1H), 4.56-4.14(m, 2H), 4.13-4.00(m, 2H), 3.14-2.67(m, 1H), 2.18-2.12(m, 1H), 2.04-1.98(m, 1H), 1.97-1.76(m, 3H), 1.46-1.38(m, 3H), 1.37-1.17(m, 3H)

실시예 2: 1-((2S,5R)-5-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조

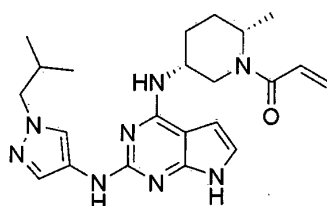


상기 실시예 1에서 2,4,5-트리클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 대신 2,4-디클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 공정을 수행하여 표제 화합물 5.4 mg(수율: 46.1%)을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.96-7.91(m, 1H), 7.52-7.47(m, 1H), 6.88-6.57(m, 2H), 6.40-6.38(m, 1H), 6.23-6.13(m, 1H), 5.79-5.56(m, 1H), 4.47-4.07(m, 4H), 3.00-2.70(m, 1H), 2.01-1.81(m, 4H), 1.44-1.41(m, 3H), 1.35-1.34(m, 1H), 1.26-1.22(m, 2H)

5

실시예 3: 1-((2S,5R)-5-((2-((1-이소부틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조



10 단계 1) 벤질 (2S,5R)-5-((2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

벤질 (2R,5S)-5-아미노-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트(10.0 g, 40.27 mmol)를 에탄올(500.0 mL)에 녹인 후에, N,N-다이소프로필에틸아민(35.1 mL, 201.4 mmol)과 2,4-디클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(9.1 g, 48.3 mmol)을 가하였다. 반응물을 110℃에서 12시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트를 가한 후, 증류수를 가하여 유기층을 분리하였다. 황산마그네슘 처리하여 여과한 후 감압 농축하였다. 잔사물을 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 표제 화합물 14.6 g(수율: 90.7%)를 수득하였다.

20 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.00(s, 1H), 7.48-7.30(m, 5H), 7.03(s, 1H), 6.38(s, 1H), 5.41-4.93(m, 2H), 4.63-4.41(m, 2H), 4.22-4.19(m, 1H), 2.77-2.75(m, 1H), 2.09-2.06(m, 1H), 1.98-1.83(m, 1H), 1.78-1.45(m, 2H), 1.39-1.10(m, 3H)

25 단계 2) 2-클로로-N-((3R,6S)-6-메틸피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민의 제조

벤질 (2S,5R)-5-((2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-

2-메틸피페리딘-1-카복실레이트(14.4 g 36.0 mmol)를 에탄올(500.0 mL)에 녹인 후에, 팔라듐/탄소(1.4 g)를 넣고, 반응기를 밀봉하였다. 진공 펌프를 이용하여 반응기 내부의 공기를 제거하고, 수소 가스 치환을 통해 팔라듐을 매개체로 하는 수소화 반응을 진행하였다. 반응물을 상온에서 3시간 정도
 5 진행한 후, 셀라이트 필터를 통해 팔라듐을 제거하고, 에탄올을 감압 농축하였다. 추가 정제 과정 없이 표제 화합물 6.9 g(수율: 60.2%)을 수득하였다.

단계 3) 1-((2S,5R)-5-((2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-
 10 일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조

2-클로로-N-((3R,6S)-6-메틸피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민(6.8 g, 25.7 mmol)과 소듐 바이카보네이트(4.3 g, 51.3 mmol)를 테트라히드로퓨란/증류수(300.0 mL / 30.0 mL)에 용해한 후, 0°C에서 아크릴로일 클로라이드(2.1 mL, 25.7 mmol)을 가하였다. 반응물을
 15 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트를 가한 후, 증류수를 가하여 유기층을 분리하였다. 황산마그네슘으로 처리하여 여과한 후 감압 농축하였다. 잔사물을 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 표제 화합물 3.3 g(수율: 40.2%)을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.82(s, 1H); 7.08-7.06(m, 1H), 6.95-
 20 6.48(m, 1H), 6.45-6.16(m, 2H), 5.74-5.72(m, 1H), 5.50(s, 1H), 5.02(s, 1H), 4.46(s, 1H), 4.11-4.09(m, 1H), 2.88(s, 1H), 2.10-2.08(m, 1H), 1.95-1.61(m, 4H), 1.45-1.03(m, 3H)

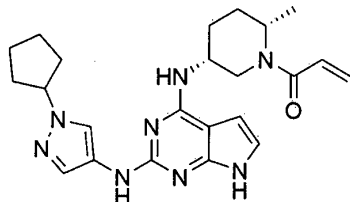
단계 4) 1-((2S,5R)-5-((2-((1-이소부틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-
 25 피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-
 온의 제조

1-((2S,5R)-5-((2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-
 메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(100.0 mg, 0.3 mmol)과 1-이소부틸-
 1H-피라졸-4-아민(45.3 mg, 0.3 mmol)에 터트 부탄올(2.0 mL)을 가하였다.
 30 트리스(디벤질리딘아세톤)디팔라듐(28.6 mg, 0.03 mmol), 2-

디사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트리아이소프로필바이페닐(22.4 mg, 0.05 mmol)과 포타슘 카보네이트(86.4 mg, 0.6 mmol)를 가한 후에, 150℃에서 2-3시간 동안 교반한 후 실온으로 냉각하였다. 에틸 아세테이트를 가한 후, 증류수를 가하여 유기층을 분리하였다. 황산마그네슘으로 처리하여 여과한 후 감압 농축하였다. 잔사물을 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 표제 화합물 15.0 mg(수율: 11.4%)를 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.43(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.53-7.44(m, 1H), 6.74(s, 1H), 6.65-6.62(m, 1H), 6.40(s, 1H), 6.33-6.30(m, 1H), 6.24(s, 1H), 5.70-5.68(m, 1H), 5.03(s, 1H), 4.72-4.70(m, 1H), 4.34(s, 1H), 4.17-4.06(m, 1H), 3.94-3.73(m, 2H), 2.86(s, 2H), 2.28-2.07(m, 3H), 1.95-1.81(m, 1H), 1.79-1.58(m, 6H), 1.40-1.15(m, 8H), 1.00-0.83(m, 6H)

실시예 4: 1-((2S,5R)-5-((2-((1-사이클로펜틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조



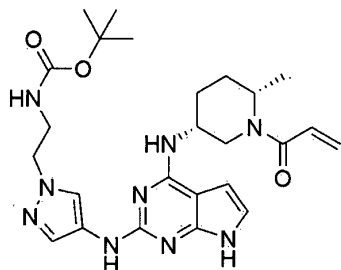
상기 실시예 3에서 1-이소부틸-1H-피라졸-4-아민 대신 1-사이클로펜틸-1H-피라졸-4-아민을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 3과 동일한 공정을 수행하여 표제 화합물 25.8 mg(수율: 18.4%)을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.09(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.50-7.48(m, 1H), 6.75-6.53 (m, 2H), 6.44(s, 1H), 6.32-6.29(m, 1H), 6.21(s, 1H), 5.67(s, 1H), 4.99(s, 1H), 4.74-4.70(m, 1H), 4.58-4.55(m, 1H), 2.82(s, 1H), 2.45-2.21(m, 1H), 2.12-1.56(m, 6H), 1.32-1.07(m, 4H), 0.92-0.76(m, 3H)

25

실시예 5: 터트-부틸 (2-(4-((4-(((3R,6S)-1-아크릴로일-6-메틸피페리딘-3-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-1H-

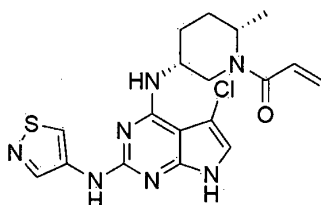
피라졸-1-일)에틸)카바메이트의 제조



상기 실시예 3에서 1-이소부틸-1H-피라졸-4-아민 대신 터트-부틸 (2-(4-아미노-1H-피라졸-1-일)에틸)카바메이트를 사용한 것을 제외하고, 상기
5 실시예 3과 동일한 공정을 수행하여 표제 화합물 111.5 mg(수율: 69.7%)을
수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.00(s, 1H), 7.82-7.79(m, 1H), 7.50(s, 1H), 6.71(s, 1H), 6.65-6.59(m, 1H), 6.33-6.29(m, 1H), 6.23(s, 1H), 5.72-5.69(m, 1H), 4.14-4.10(m, 4H), 3.52-3.48(m, 2H), 2.04-2.02(m, 2H),
10 1.95-1.60(m, 4H), 1.50-1.47(m, 9H), 1.22-1.19(m, 3H)

실시예 6: 1-((2S,5R)-5-((5-클로로-2-(이소싸이아졸-4-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조



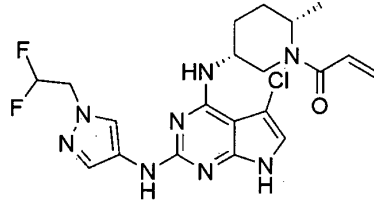
15

상기 실시예 1에서 1-에틸-1H-피라졸-4-아민 대신 이소싸이아졸-4-아민을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 공정을 수행하여 표제 화합물 5.9 mg(수율: 25.6%)을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.95-8.80(m, 1H), 8.62-8.50(m, 1H),
20 6.90-6.60(m, 2H), 6.33-6.10(m, 1H), 5.80-5.60(m, 1H), 4.65-4.08(m, 2H), 3.18-2.70(m, 1H), 2.10-1.75(m, 5H), 1.30-1.20(m, 3H)

실시예 7: 1-((2S,5R)-5-((5-클로로-2-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-

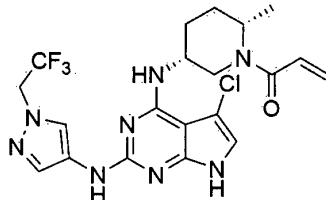
피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-
메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조



상기 실시예 1에서 1-에틸-1H-피라졸-4-아민 대신 1-(2,2-
5 디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-아민을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예
1과 동일한 공정을 수행하여 표제 화합물 9.9 mg(수율: 39.3%)을
수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.15-7.95(m, 1H), 7.70-7.50 (m, 1H),
6.90-6.55(m, 2H), 6.30-5.95(m, 2H), 5.80-5.55(m, 1H), 4.60-4.38(m, 3H),
10 4.30-4.10(m, 1H), 3.18-2.65(m, 1H), 2.05-1.65(m, 5H), 1.40-1.20(m, 3H)

실시예 8: 1-((2S,5R)-5-((5-클로로-2-((1-(2,2,2-
트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-
일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조

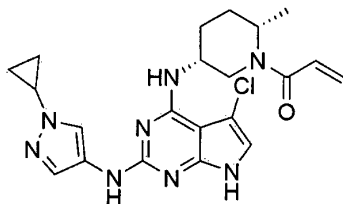


15

상기 실시예 1에서 1-에틸-1H-피라졸-4-아민 대신 1-(2,2,2-
트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-아민을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예
1과 동일한 공정을 수행하여 표제 화합물 9.2 mg(수율: 35.3%)을
수득하였다.

20 ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.17-8.12(m, 1H), 7.58-7.55(m, 1H),
6.86-6.72(m, 2H), 6.28-6.18(m, 1H), 5.79-5.66(m, 1H), 4.82-4.81(m, 2H),
4.50-4.48(m, 1H), 4.26-4.15(m, 1H), 3.05-2.77(m, 1H), 2.01-1.83(m, 4H),
1.35-1.23(m, 4H)

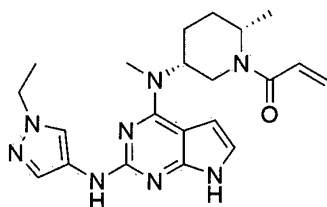
실시예 9: 1-((2S,5R)-5-((5-클로로-2-((1-사이클로프로필-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조



5 상기 실시예 1에서 1-에틸-1H-피라졸-4-아민 대신 1-사이클로프로필-1H-피라졸-4-아민을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 공정을 수행하여 표제 화합물 5.0 mg(수율: 21.0%)을 수득하였다.

1H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.98(s, 1H), 7.48(s, 1H), 6.82-6.64(m, 2H), 6.21-6.18(m, 1H), 5.75-5.61(m, 1H), 4.58-4.56(m, 1H), 4.26-4.19(m, 10 1H), 3.52-3.50(m, 1H), 3.05-2.77(m, 1H), 2.05-1.82(m, 4H), 1.36-1.31(m, 4H), 1.03-0.98(m, 4H)

실시예 10: 1-((2S,5R)-5-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-
15 엔-1-온의 제조



단계 1) 2,4-디클로로-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘의 제조

2,4-디클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(400.0 mg, 2.1 mmol)과
20 소듐 하이드라이드(93.6 mg, 2.3 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드(4.0 mL)에 용해한 후 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 반응물에 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드(415.0 μL, 2.3 mmol)를 가한 후 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물에 에틸 아세테이트를 가한 후, 증류수를 가하여 유기층을 분리하였다. 황산마그네슘으로 처리하여 여과한

후 감압 농축하였다. 잔사물을 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 표제 화합물 585.0 mg(수율: 86.4%)를 수득하였다.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.66-7.65(m, 1H), 6.72-6.71(m, 1H), 5.63(s, 2H), 3.59-3.56(m, 2H), 0.91-0.88(m, 2H), 0.07(s, 9H)

5

단계 2) 벤질 (2S,5R)-5-((2-클로로-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

벤질 (2S,5R)-5-아미노-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트(390.1 mg, 1.6 mmol), 2,4-디클로로-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(500.0 mg, 1.6 mmol)과 N,N-디이소프로필(821.0 μL , 4.7 mmol)을 에탄올(3.0 mL)에 용해한 후 150°C로 온도를 올리고 12시간 동안 교반하였다. 용액을 감압 농축한 후 얻어진 잔사물을 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 표제 화합물 717.8 mg(수율: 86.2%)를 수득하였다.

15

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.29(m, 5H), 7.13-7.12(m, 1H), 6.61-6.60(m, 1H), 5.48(s, 2H), 5.18-5.12(m, 2H), 4.49-4.47(m, 1H), 4.36-4.34(m, 1H), 4.12-4.10(m, 1H), 3.54-3.53(m, 2H), 2.85-2.80(m, 1H), 1.93-1.70(m, 3H), 1.25-1.22(m, 4H), 0.88-0.85(m, 2H), 0.07(s, 9H)

20

단계 3) 벤질 (2S,5R)-5-((6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

벤질 (2S,5R)-5-((2-클로로-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트(170.0 mg, 0.3 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드(2.0 mL)에 용해한 후 소듐 하이드라이드(25.7 mg, 0.6 mmol)를 넣고 0°C에서 10분 동안 교반하였다. 그리고 메틸아이오다이드(30.0 μL , 0.5 mmol)를 넣고 0°C에서 2시간 더 교반하였다. 혼합물에 에틸 아세테이트를 가한 후, 증류수를 가하여 유기층을 분리하였다. 황산마그네슘으로 처리하여 여과한

30

후 감압 농축하였다. 잔사물을 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 표제 화합물 165.2 mg(수율: 94.7%)를 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.35-7.23(m, 5H), 7.13-7.07(m, 1H), 6.61-6.58(m, 1H), 5.47(s, 2H), 5.17-5.06 (m, 2H), 4.61-4.60(m, 1H), 5 4.46-4.44(m, 1H), 3.54-3.50(m, 2H), 3.25(s, 3H), 3.17-3.14(m, 1H), 2.15-2.12(m, 1H), 1.87-1.65(m, 3H), 1.24-1.21(m, 4H), 0.88-0.84(m, 2H), 0.07(s, 9H)

단계 4) 벤질 (2S,5R)-5-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7-
10 ((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-
일)(메틸)아미노)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

벤질 (2S,5R)-5-((6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-
피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-
카르복실레이트(165.2 mg, 0.3 mmol)와 1-에틸-1H-피라졸-4-아민(30.4 mg,
15 0.3 mmol)에 터트 부탄올(4.0 mL)을 가하였다.
트리스(디벤질리딘아세톤)디팔라듐(13.9 mg, 0.02 mmol), 2-
디사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트리아이소프로필바이페닐(14.5 mg, 0.03
mmol)과 포타슘 카보네이트(92.3 mg, 0.7 mmol)를 가한 후에, 150℃에서
12시간 동안 교반한 후 실온으로 냉각하였다. 에틸 아세테이트를 가한 후,
20 증류수를 가하여 유기층을 분리하였다. 황산마그네슘으로 처리하여 여과한
후 감압 농축하였다. 잔사물을 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 표제
화합물 149.4 mg(수율: 79.5%)를 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.93(s, 1H), 7.54-7.21(m, 6H), 6.87-
6.83(m, 1H), 6.53-6.51(m, 1H), 5.49(s, 2H), 5.19-5.05 (m, 2H), 4.49-
25 4.48(m, 1H), 4.13-4.07(m, 3H), 3.25(s, 3H), 3.15-3.10(m, 1H), 2.15-
2.11(m, 1H), 1.93-1.75(m, 4H), 1.43-1.40(m, 3H), 1.28-1.24(m, 3H),
0.90-0.87(m, 2H), 0.01(s, 9H)

단계 5) 벤질 (2S,5R)-5-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-
30 피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피페리딘-1-

카르복실레이트의 제조

벤질 (2S,5R)-5-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7-((2-
(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-
일)(메틸)아미노)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트(133.5 mg, 0.2 mmol),
5 에틸렌디아민(43.7 μ L, 0.6 mmol), 테트라히드로퓨란 용액에 녹아있는 1.0
M 테트라부틸암모늄플루오라이드(647.1 μ L, 0.6 mmol)을
테트라히드로퓨란(2.0 mL)에 용해한 후, 160°C에서 12시간 동안 교반하였다.
에틸 아세테이트를 가한 후, 증류수를 가하여 유기층을 분리하였다.
황산마그네슘으로 처리하여 여과한 후 감압 농축하였다. 잔사물을 컬럼
10 크로마토그래피로 분리하여 표제 화합물 72.3 mg(수율: 68.6%)를
수득하였다.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.82(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.35-7.19(m,
5H), 6.74-6.71(m, 1H), 6.40-6.38(m, 1H), 5.15-5.01(m, 2H), 4.83-4.80(m,
1H), 4.43-4.41(m, 1H), 4.03-4.00(m, 3H), 3.22(s, 3H), 3.09-3.06(m, 1H),
15 1.82-1.65(m, 3H), 1.36-1.34(m, 3H), 1.25-1.21(m, 4H)

단계 6) N^2 -(1-에틸-1H-피라졸-4-일)- N^4 -메틸- N^4 -((3R,6S)-6-
메틸피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2,4-디아민의 제조

벤질 (2S,5R)-5-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-
20 피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피페리딘-1-
카르복실레이트(72.3 mg, 0.1 mmol)와 팔라듐/탄소(7.0 mg)에 메탄올을
가한 후 수소로 공기 치환하여 실온에서 12시간 동안 교반하였다.
셀라이트로 감압 여과한 후, 잔사물을 감압 농축하여 표제 화합물 53.0
mg(수율: 100.0%)를 수득하였고 추가적인 분리 없이 다음 반응을
25 진행하였다.

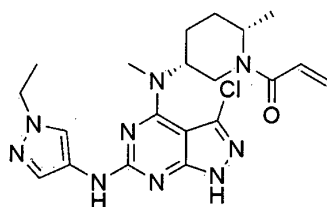
단계 7) 1-((2S,5R)-5-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-
피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-
엔-1-온의 제조

30 N^2 -(1-에틸-1H-피라졸-4-일)- N^4 -메틸- N^4 -((3R,6S)-6-메틸피페리딘-3-

일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2,4-디아민(53.0 mg, 0.1 mmol)과 소듐
 바이카보네이트(37.3 mg, 0.4 mmol)를 테트라히드로퓨란/증류수(0.75 mL /
 0.25 mL)에 용해한 후 0℃에서 아크릴로일 클로라이드(12.0 μ L, 0.1
 mmol)를 가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 에틸
 아세테이트를 가한 후, 증류수를 가하여 유기층을 분리하였다.
 황산마그네슘으로 처리하여 여과한 후 감압 농축하였다. 잔사물을 컬럼
 크로마토그래피로 분리하여 표제 화합물 29.0 mg(수율: 48.0%)를
 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.90(s, 1H), 7.55(s, 1H), 6.84-6.61(m,
 1H), 6.26-6.19(m, 1H), 5.75-5.68(m, 1H), 4.63-4.61(m, 1H), 4.51-4.42(m,
 1H), 4.13-4.01(m, 3H), 3.41-3.06(m, 4H), 2.21-2.18(m, 1H), 1.88-1.81(m,
 3H), 1.44-1.41(m, 3H), 1.35-1.30(m, 3H)

실시에 11: 1-((2S,5R)-5-((3-클로로-6-((1-에틸-1H-피라졸-4-
 일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일(메틸)아미노)-2-메틸피페리딘-
 1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조



단계 1) 3,4,6-트리클로로-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-
 피라졸로[3,4-d]피리미딘의 제조

3,4,6-트리클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘(600.0 mg, 2.7 mmol),
 디히드로피란(735.0 μ L, 8.1 mmol)과 p-톨루엔술폰산(51.1 mg, 0.3 mmol)를
 디클로로메탄(10.0 mL)에 용해한 후 120℃에서 2시간 동안 교반하였다.
 반응물을 감압 농축한 후 얻어진 잔사물을 컬럼 크로마토그래피로 분리하여
 표제 화합물 715.9 mg(수율: 86.7%)를 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 5.98-5.95(m, 1H), 4.05-4.02(m, 1H),
 3.81-3.76(m, 1H), 2.46-2.43(m, 1H), 2.14-2.10(m, 1H), 1.98-1.95(m, 1H),
 1.82-1.62(m, 3H)

단계 2) 벤질 (2S,5R)-5-((3,6-디클로로-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

5 벤질 (2S,5R)-5-아미노-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트(242.2 mg, 1.0 mmol), 3,4,6-트리클로로-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘(300.0 mg, 1.0 mmol)과 N,N-디이소프로필(203.9 μ L, 1.2 mmol)을 에탄올(2.0 mL)에 용해한 후 190°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 농축한 후 얻어진 잔사물을 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 표제 화합물 446.3 mg(수율: 92.0%)를
10 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.39-7.29(m, 5H), 5.80-5.78(m, 1H), 5.18-5.10(m, 2H), 4.48-4.46(m, 1H), 4.29-4.22(m, 2H), 4.04-4.02(m, 1H), 3.78-3.75(m, 1H), 3.02-3.00(m, 1H), 2.41-2.33(m, 1H), 2.08-1.61(m, 9H),
15 1.25-1.22(m, 3H)

단계 3) 벤질 (2S,5R)-5-((3,6-디클로로-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

20 벤질 (2S,5R)-5-((3,6-디클로로-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트(200.0 mg, 0.4 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드(2.0 mL)에 용해한 후 소듐 하이드라이드(30.8 mg, 0.8 mmol)를 넣고 0°C에서 5분 동안 교반하였다. 메틸아이오다이드(40.0 μ L, 0.6 mmol)을 넣고 0°C에서
25 6시간 동안 교반하였다. 증류수를 가한 후 감압 여과하여 표제 화합물 205.4 mg(수율: 100.0%)을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.36-7.31(m, 5H), 5.87-5.85(m, 1H), 5.14-5.09(m, 2H), 4.47-4.45(m, 2H), 4.18-4.13(m, 1H), 4.03-4.01(m, 1H), 3.79-3.77(m, 1H), 3.32(s, 3H), 3.18-3.16(m, 1H), 2.39-1.59(m, 10H),
30 1.28-1.26(m, 3H)

단계 4) 벤질 (2S,5R)-5-((3-클로로-6-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

- 5 벤질 (2S,5R)-5-((3,6-디클로로-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트(200.0 mg, 0.4 mmol)와 1-에틸-1H-피라졸-4-아민(32.0 mg, 0.3 mmol)을 2-부탄올(3.0 mL)에 녹인 후 트리플루오로아세트산(26.5 μ L, 0.3 mmol)을 가하고 200°C에서 6시간 동안 반응시켰다. 반응물을 농축한 후
- 10 7 N 암모니아/메탄올 용액을 가하여 중화하고 잔사물을 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 표제 화합물 92.3 mg(수율: 61.1%)를 수득하였다.

- 1H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.92-7.89(m, 1H), 7.56-7.53(m, 1H), 7.37-7.24(m, 5H), 5.18-5.04(m, 2H), 4.59-4.45(m, 2H), 4.17-4.07(m, 3H),
- 15 3.29(s, 3H), 3.18-3.16(m, 1H), 2.17-2.13(m, 1H), 1.88-1.76(m, 3H), 1.45-1.42(m, 3H), 1.28-1.25(m, 3H)

단계 5) 3-클로로-N⁶-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-N⁴-메틸-N⁴-((3R,6S)-6-메틸피페리딘-3-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6-디아민의 제조

- 20 벤질 (2S,5R)-5-((3,6-디클로로-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트(39.0 mg, 0.1 mmol)와 트리플루오로아세트산(3.0 mL)을 2-부탄올(1.0 mL)에 용해한 후 190°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축한 후 7 N 암모니아/메탄올 용액을 가하여 중화하고 감압 농축하여
- 25 표제 화합물 29.0 mg(수율: 100.0%)를 수득하였고 추가적인 분리 없이 다음 반응을 진행하였다.

- 단계 6) 1-((2S,5R)-5-((3-클로로-6-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조
- 30

5-클로로-N²-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-N⁴-메틸-N⁴-((3R,6S)-6-
 메틸피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2,4-디아민(29.0 mg, 0.1
 mmol)와 소듐 바이카보네이트(38.8 mg, 0.2 mmol)를
 테트라히드로퓨란/증류수(0.75 mL / 0.25 mL)에 용해한 후 0℃에서
 5 아크릴로일 클로라이드(6.0 μ L, 0.1 mmol)를 가하였다. 반응물을 실온에서
 1시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트를 가한 후, 증류수를 가하여
 유기층을 분리하였다. 황산마그네슘으로 처리하여 여과한 후 감압
 농축하였다. 잔사물을 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 표제 화합물 13.1
 mg(수율: 39.7%)를 수득하였다.

10 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.84-7.83(m, 1H), 7.48(s, 1H), 6.84-
 6.52(m, 2H), 6.45-6.44(m, 1H), 6.24-6.06(m, 1H), 5.77-5.56(m, 1H),
 4.59-4.41(m, 1H), 4.11-3.91(m, 3H), 3.34(s, 3H), 3.29-3.00(m, 1H),
 2.18-2.11(m, 1H), 1.85-1.72(m, 3H), 1.42-1.38(m, 3H), 1.34-1.33(m, 1H),
 1.25-1.23(m, 3H)

15

실험예 1: JAK3 및 BTK 효소의 활성 저해 시험

상기 실시예에서 제조한 화합물에 대하여 ADP 글로(Glo) 플랫폼 상의
 시험관내 분석을 통하여 JAK3 및 BTK 카이네이즈에 대한 저해 활성을
 측정하였다.

20

구체적으로, JAK3 및 BTK 카이네이즈에 대한 저해 활성 측정은 JAK3
 카이네이즈 어세이 키트(Promega, V9441) 및 BTK 카이네이즈 어세이
 키트(Promega, V9071)를 사용하였고, 프로메가사(Promega)로부터
 구입하였다. 재조합 정제 인간 JAK3 및 BTK를 1 x 카이네이즈 반응
 25 완충액(JAK3: 40 mM Tris-Cl, pH 7.5, 20 mM MgCl₂, 0.1 mg/mL BSA 및 50 μ M
 DTT / BTK: 40 mM Tris-Cl, pH 7.5, 20 mM MgCl₂, 0.1 mg/mL BSA, 2 mM
 MnCl₂ 및 50 μ M DTT)으로 희석하고(JAK3: 반응 당 최종 농도 4 ng / BTK:
 반응 당 최종 농도 8 ng) 96 웰 플레이트에 첨가하였다. 앞서 제조한
 실시예의 화합물은 최종적으로 1% DMSO 수용액이 되게 처리하였으며, 총 25
 30 μ L의 반응물 중 ATP(JAK3: 최종 농도 5 μ M / BTK: 최종 농도 10 μ M) 및 0.2

- ug/ul의 Poly(Glu4,Tyr1) peptide(JAK3 및 BTK 최종 농도)를 함유하는 기질
 각테일을 96 웰 플레이트에 첨가함으로써, 효소적 반응을 개시시켰다.
 1시간의 항온 처리(30℃) 후, 동등한 부피(반응 당 25 μ L)의 ADP
 글로(Glo)를 첨가하고, 실온에서 40분 동안 항온 처리(30℃)하였다. 이어서,
 5 카이네이즈 검출 시약(반응 당 50 μ L)을 첨가하고, 실온에서 30분 동안
 항온 처리(30℃)하였다. ADP 글로(Glo) 카이네이즈 어세이 키트 설명서에
 따라 화학 발광법에 의해 카이네이즈 활성을 측정하고, 본 발명에 따른
 화합물의 저해 활성을 계산하였다. 각 화합물의 결과 분석은
 마이크로소프트 엑셀을 이용하였으며, IC₅₀ 값은 시그마플롯(SigmaPlot)
 10 소프트웨어에 의해 계산하였으며, 상기 결과를 하기 표 1에 나타내었다.
 또한, 비교를 위하여, Tofacitinib 및 Ibrutinib도 같은 방법으로
 평가하였다.

【표 1】

실시에 번호	JAK3 IC ₅₀ (nM)	BTK IC ₅₀ (nM)
1	0.3	1.2
2	0.4	1.3
3	1.8	3.5
4	2.2	5.4
5	1.2	5.3
6	0.6	3.4
7	0.3	1.6
8	0.3	1.8
9	0.3	2.0
10	2.4	3.3
11	5.7	0.9
Tofacitinib	3.5	-
Ibrutinib	-	0.6

15 실험예 2: JAK3-Mediated Cell Assay (HT-2/IL-2 Assay)

- 상기 실시예에서 얻어진 화합물에 대하여 HT-2 세포에서 IL-2 자극에
 의하여 유도되는 STAT5 인산화의 시험관내 분석을 통하여 세포수준에서의
 JAK3 카이네이즈에 대한 저해 활성을 측정하였다. 구체적으로 STAT5 인산화
 분석은 HTRF® phospho-STAT5(Tyr694) 어세이 키트(Cisbio, 64AT5PEG)를
 20 사용하였고, 시스바이오사(Cisbio)로부터 구입하였다. HT-2 세포를
 성장인자가 없는 배지에서 2시간 동안 배양하였다. 배양된 HT-2 세포는 96-

- well 플레이트에 2.5×10^5 cells/well의 밀도가 되도록 50 μ l씩 분주하였다. 앞서 제조한 실시예의 화합물은 최종적으로 0.3% DMSO 수용액이 되도록 제조하여, HT-2 세포에 30분 동안 처리하였다. 화합물 처리 후 IL-2를 최종적으로 20 ng/ml의 농도가 되도록 제조하여, HT-2
- 5 세포에 10분 동안 처리하였다. 이어서 lysis 버퍼를 30분 동안 처리하여 세포를 파쇄하였다. HTRF® phospho-STAT5 어세이 키트 설명서에 따라 STAT5 인산화 정도를 측정하고, 본 발명에 따른 화합물의 저해 활성을 계산하였다. 각 화합물의 결과 분석은 마이크로소프트 엑셀을 이용하였으며, IC₅₀ 값은 시그마플롯(SigmaPlot) 소프트웨어에 의해 계산되었다.

10 【표 2】

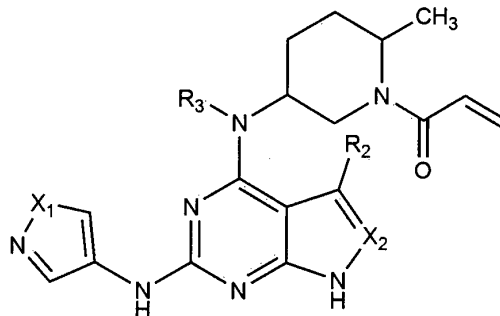
실시예 번호	JAK3 Cell IC ₅₀ (nM)
1	90.9
2	360.4

【특허청구범위】

【청구항 1】

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

5 [화학식 1]



상기 화학식 1에서,

X_1 는 N- R_1 , O, 또는 S이고,

X_2 는 CH, 또는 N이고,

10 R_1 은 C_{1-5} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 또는 (tert-부톡시카보닐)아미노로 치환된 C_{1-5} 알킬이고,

R_2 는 수소, C_{1-5} 알킬, 또는 할로젠이고,

R_3 는 수소, 또는 C_{1-5} 알킬이다.

15 【청구항 2】

제1항에 있어서,

R_1 은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 또는 2-((tert-부톡시카보닐)아미노)에틸인,

20 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

【청구항 3】

제1항에 있어서,

R_2 는 수소, 메틸, 브로모, 플루오로, 또는 클로로인,

25 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

【청구항 4】

제1항에 있어서,

 R_3 은 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 펜틸,

5 이소펜틸, 또는 네오펜틸인,

화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

【청구항 5】

제1항에 있어서,

10 X_1 은 $N-R_1$ 이고, X_2 는 CH인,

화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

【청구항 6】

제1항에 있어서,

15 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은,

1) 1-((2S,5R)-5-((5-클로로-2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,

2) 1-((2S,5R)-5-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,

3) 1-((2S,5R)-5-((2-((1-이소부틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,

25 4) 1-((2S,5R)-5-((2-((1-사이클로펜틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,

5) 터트-부틸 (2-(4-((4-((3R,6S)-1-아크릴로일-6-메틸피페리딘-3-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)에틸)카바메이트,

30

- 6) 1-((2S,5R)-5-((5-클로로-2-(이소싸이아졸-4-일아미노)-7H-
피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-
온,
- 7) 1-((2S,5R)-5-((5-클로로-2-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-
5 피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-
메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- 8) 1-((2S,5R)-5-((5-클로로-2-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-
1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-
메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- 10 9) 1-((2S,5R)-5-((5-클로로-2-((1-사이클로프로필-1H-피라졸-4-
일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸피페리딘-1-
일)프로프-2-엔-1-온,
- 10) 1-((2S,5R)-5-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-
피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-2-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-
15 엔-1-온, 및
- 11) 1-((2S,5R)-5-((3-클로로-6-((1-에틸-1H-피라졸-4-
일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일(메틸)아미노)-2-
메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 20 으로 구성되는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는,
화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

【청구항 7】

- 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로
허용가능한 염을 포함하는, 염증성 질환, 자가면역 질환, 증식성 질환,
25 과다증식성 질환, 면역학적으로 매개된 질환, 암, 또는 종양의 예방 또는
치료용 약학적 조성물.