



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0083386  
(43) 공개일자 2013년07월22일

- |   |   |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)<br/>A61P 29/00 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2012-7032866</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2011년05월17일<br/>심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2012년12월17일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2011/057911</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2011/144585<br/>국제공개일자 2011년11월24일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>61/346,503 2010년05월20일 미국(US)<br/>61/475,281 2011년04월14일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인<br/>에프. 호프만-라 로슈 아게<br/>스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124</p> <p>(72) 발명자<br/>헨드릭스 로버트 탄<br/>미국 캘리포니아주 94070 샌 카를로스 메이플 웨이 25<br/>헤르만 요한네스 코르넬리우스<br/>미국 뉴저지주 07307 저지 씨티 웹스터 126 #3씨<br/>(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인<br/>제일특허법인</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 26 항

(54) 발명의 명칭 피롤로[2,3-b]피라진-7-카복스아마이드 유도체 및 JAK 및 SYK 억제제로서의 그의 용도

(57) 요약

본 발명은, JAK 및 SYK을 억제하고 자가면역 및 염증성 질환의 치료에 유용한 하기 화학식 I의 신규한 피롤로피라진 유도체에 관한 것이다:



I

상기 식에서, Q, R, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 본원에 정의된 바와 같다.

(72) 발명자

**제이미-피게로아 사울**

미국 뉴저지주 07950 모리스 플레인스 개더링힐 코  
트 45

**콘드루 라마 케이**

미국 뉴저지주 07950 모리스 플레인스 개더링힐 코  
트 33

**로우 안**

미국 캘리포니아주 94536 프레몬트 원덤 드라이브  
3280

**린치 스테판 엠**

미국 뉴저지주 07090 웨스트필드 에핑햄 플레이스  
155

**오웬스 티모시 디**

미국 캘리포니아주 94070 샌 카를로스 픽시 레인 5

**소쓰 마이클**

미국 뉴저지주 07452 글렌 록 힐뷰 테라스 10

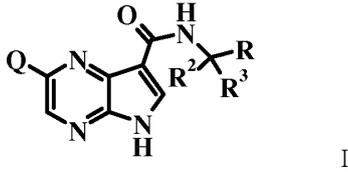
**이 켈빈 웨슬리**

미국 뉴저지주 07110 너틀리 퍼세익 애비뉴 99

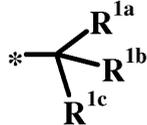
**특허청구의 범위**

**청구항 1**

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,



R은 H, 시아노, 저급 알킬, R' 또는 이고;

R'는, 각각 임의적으로 하나 이상의 R''로 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 또는 페닐이고;

R''는 각각 독립적으로, 할로, 하이드록시, 시아노, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 하이드록시알킬, 사이클로알킬, C(=O)R''' 또는 S(=O)<sub>2</sub>R'''이고,

R'''는 각각 독립적으로, OH 또는 저급 알킬이고;

R<sup>1a</sup> 및 R<sup>1b</sup>는 각각 독립적으로, H, 하이드록시, 할로, 저급 알킬, 저급 알켄일, 저급 알킨일, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 저급 하이드록시알킬, 아미노, 저급 알킬아미노, 저급 다이알킬아미노, 시아노, C(=O)R''', S(=O)<sub>2</sub>R''' 또는 CH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>R'''이고,

R<sup>1c</sup>는, 임의적으로 하나 이상의 R<sup>1d</sup>로 치환된 페닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고;

R<sup>1d</sup>는 각각 독립적으로, 하이드록시, 할로, 저급 알킬, 저급 하이드록시알킬, 저급 할로 알킬 또는 저급 알콕시이고;

R<sup>2</sup>는 H, 하이드록시 저급 알킬, 저급 할로알킬 또는 저급 알킬이고;

R<sup>3</sup>은 H, 하이드록시, 시아노, 시아노 저급 알킬 또는 R<sup>3'</sup>이고,

R<sup>3'</sup>는 각각 독립적으로, 각각 임의적으로 하나 이상의 R<sup>3''</sup>로 치환된 저급 알킬, 하이드록시 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알킬, 저급 할로알콕시, 페닐 저급 알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로알킬 저급 알킬이고;

R<sup>3''</sup>는 각각 독립적으로, 저급 알킬, 할로, 하이드록시, 저급 알콕시, 저급 할로알킬, 저급 하이드록시알킬, 옥소, 아미노, 시아노, 시아노 저급 알킬, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>3'''</sup>, C(=O)R<sup>3'''</sup>, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알켄일이고;

R<sup>3'''</sup>는 각각 독립적으로, H, 하이드록시 또는 저급 알킬이고;

Q는 Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> 또는 Q<sup>4</sup>이고;

Q<sup>2</sup>는, 임의적으로 하나 이상의 Q<sup>2a</sup>로 치환된 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클로알킬 페닐, 헤테로아릴, 바이아릴 또는 헤테로바이아릴이고;

Q<sup>2a</sup>는 Q<sup>2b</sup> 또는 Q<sup>2c</sup>이고;

$Q^{2b}$ 는 각각 독립적으로, 할로젠, 옥소, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-SCH_3$ ,  $-S(O)_2CH_3$  또는  $-S(=O)CH_3$ 이고;

$Q^{2c}$ 는 각각 독립적으로,  $Q^{2d}$  또는  $Q^{2e}$ 이거나;

2개의  $Q^{2a}$ 가 함께, 임의적으로 하나 이상의  $Q^{2b}$  또는  $Q^{2c}$ 로 치환된 이환형 고리 시스템을 형성하고;

$Q^{2d}$ 는 각각 독립적으로,  $-O(Q^{2e})$ ,  $-S(=O)_2(Q^{2e})$ ,  $-C(=O)N(Q^{2e})_2$ ,  $-S(O)_2(Q^{2e})$ ,  $-C(=O)(Q^{2e})$ ,  $-C(=O)O(Q^{2e})$ ,  $-N(Q^{2e})C(=O)(Q^{2e})$ ,  $-N(Q^{2e})C(=O)O(Q^{2e})$  또는  $-N(Q^{2e})C(=O)N(Q^{2e})_2$ 이고;

$Q^{2e}$ 는 각각 독립적으로, H 또는  $Q^{2e'}$ 이고;

$Q^{2e'}$ 는 각각 독립적으로, 임의적으로 하나 이상의  $Q^{2f}$ 로 치환된 저급 알킬, 페닐, 벤질, 5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클로알킬, 스피이로환형 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고;

$Q^{2f}$ 는 각각 독립적으로,  $Q^{2g}$  또는  $Q^{2h}$ 이고;

$Q^{2g}$ 는 각각 독립적으로, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 옥소,  $-S(=O)_2(Q^{2i'})$ ,  $-S(=O)_2N(Q^{2i'})_2$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $C(=O)N(Q^{2i'})_2$  또는  $-C(=O)(Q^{2i'})$ 이고;

$Q^{2h}$ 는 각각 독립적으로, 임의적으로 하나 이상의  $Q^{2i}$ 로 치환된 저급 알킬, 저급 알켄일, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아미노, 페닐, 벤질, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고;

$Q^{2i}$ 는 각각 독립적으로, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 저급 알킬, 저급 할로알킬 또는 저급 알콕시이고;

$Q^{2i'}$ 는 각각 독립적으로, H 또는 저급 알킬이고;

$Q^3$ 은  $-O-Q^{3a}$ ,  $-S-Q^{3a}$ ,  $-C(=O)(Q^{3a})$ ,  $-O(CH_2)_mC(=O)(Q^{3a})$ ,  $-S(=O)(Q^{3a})$ ,  $-S(=O)_2(Q^{3a})$ ,  $-N(Q^{3a})_2$ ,  $-N(Q^{3a})S(=O)_2(Q^{3a})$ ,  $-N(Q^{3a})C(=O)(Q^{3a})$ ,  $-C(=O)N(Q^{3a})_2$ ,  $N(Q^{3a})C(=O)N(Q^{3a})_2$  또는  $-N(Q^{3a})(CH_2)_mC(=O)N(Q^{3a})_2$ 이고;

$Q^{3a}$ 는 각각 독립적으로,  $Q^{3b}$  또는  $Q^{3c}$ 이고;

m은 각각 독립적으로, 0, 1 또는 2이고;

$Q^{3b}$ 는 각각 독립적으로, H이고;

$Q^{3c}$ 는 각각 독립적으로, 임의적으로 하나 이상의  $Q^{3d}$ 로 치환된 저급 알킬, 저급 할로알킬, 페닐, 5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌, 나프탈렌, 2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란일, 인단일, 인텐일, 인돌일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고;

$Q^{3d}$ 는 각각 독립적으로,  $Q^{3e}$  또는  $Q^{3f}$ 이고;

$Q^{3e}$ 는 각각 독립적으로, 할로젠, 옥소, 시아노, 하이드록시,  $-NHS(=O)_2(Q^{3f})$ ,  $-NHC(=O)(Q^{3f})$ ,  $NHC(=O)N(Q^{3f})_2$  또는  $N(Q^{3f})_2$ 이고;

$Q^{3f}$ 는 각각 독립적으로, H 또는  $Q^{3f'}$ 이고;

$Q^{3f'}$ 는 각각 독립적으로, 임의적으로 하나 이상의  $Q^{3g}$ 로 치환된 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알킬, 페닐, 벤질, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고;

$Q^{3g}$ 는 각각 독립적으로, 할로젠, 하이드록시, 저급 알킬, 저급 하이드록시알킬, 저급 할로알킬 또는 저급 알콕시

이고;

$Q^4$ 는  $Q^{4a}$  또는  $Q^{4b}$ 이고;

$Q^{4a}$ 는 하이드록시, 할로젠 또는 시아노이고;

$Q^{4b}$ 는, 임의적으로 하나 이상의  $Q^{4c}$ 로 치환된 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알킨일, 저급 알켄일, 저급 하이드록시알킬, 아미노 또는 저급 할로알킬이고;

$Q^{4c}$ 는 각각 독립적으로,  $Q^{4d}$  또는  $Q^{4e}$ 이고;

$Q^{4d}$ 는 각각 독립적으로, 할로젠, 하이드록시 또는 시아노이고;

$Q^{4e}$ 는 각각 독립적으로, 임의적으로 하나 이상의  $Q^{4f}$ 로 치환된 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아미노, 사이클로알킬, 페닐, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고;

$Q^{4f}$ 는 각각 독립적으로, 하이드록시, 할로젠, 저급 알킬, 저급 알켄일, 옥소, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 하이드록시알킬 또는 아미노이되;

단, 화학식 I의 화합물은 2-티오펜-2-일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드, 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (4-하이드록시-3,3-다이메틸-부틸)-아마이드, 2-[1-(7-아이소프로필카밤오일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-피페리딘-3-일]-프로피온산 3급-부틸 에스터, 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 3급-부틸아마이드, 2-사이클로헥실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드, 2-사이클로헥스-1-엔일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드, 2-클로로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드, 2-아이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드, 2-아이소프로펜일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드, 2-(사이클로펜틸-메틸-아미노)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드, [1-(7-아이소프로필카밤오일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-피페리딘-3-일]-메틸-카밤산 3급-부틸 에스터, 2-(3-메틸아미노-피페리딘-1-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드, 2-(사이클로펜틸-메틸-아미노)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드, 2-클로로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드, 2-아이소프로펜일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드, 2-아이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드, 2-사이클로헥스-1-엔일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드, 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드, 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드, 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 3급-부틸아마이드, 2-사이클로헥실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드, 2-티오펜-2-일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드, [1-(7-아이소프로필카밤오일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-피페리딘-3-일]-메틸-카밤산 3급-부틸 에스터, 2-(3-메틸아미노-피페리딘-1-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 화합물, [1-(7-아이소프로필카밤오일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-피페리딘-3-일]-메틸-카밤산 3급-부틸 에스터, 또는 2-(3-메틸아미노-피페리딘-1-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 화합물이 아니다.

## 청구항 2

제 1 항에 있어서,

$R'$ 가, 임의적으로 하나 이상의  $R''$ 로 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 페닐이고;

$R''$ 가 할로, 하이드록시, 시아노, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 하이드록시알킬, 사이클로알킬,  $C(=O)R'''$  또는  $S(=O)_2R'''$ 이고;

$R'''$ 가 OH 또는 저급 알킬이고;

$R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  및  $R^{1c}$ 가 각각 독립적으로, H, 하이드록시, 할로, 저급 알킬, 저급 알켄일, 저급 알킨일, 저급

할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 저급 하이드록시알킬, 아미노, 저급 알킬아미노, 저급 다이알킬아미노, 시아노, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, C(=O)R<sup>1''</sup> 또는 S(=O)<sub>2</sub>R<sup>1''</sup>이고;

R<sup>2</sup>가 H 또는 저급 알킬이고;

R<sup>3</sup>이 H, 하이드록시, 시아노, 시아노 저급 알킬 또는 R<sup>3'</sup>이고,

R<sup>3'</sup>가, 각각 임의적으로 하나 이상의 R<sup>3''</sup>로 치환된 저급 알킬, 하이드록시 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알킬, 저급 할로알콕시, 페닐 저급 알킬 또는 사이클로알킬 저급 알킬이고;

R<sup>3''</sup>가 각각 독립적으로, 저급 알킬, 할로, 하이드록시, 저급 알콕시, 저급 할로알킬, 저급 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노 저급 알킬, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>3'''</sup>, C(=O)R<sup>3'''</sup>, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알켄일이고;

R<sup>3'''</sup>가 H 또는 저급 알킬이고;

Q가 Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> 또는 Q<sup>4</sup>이고;

Q<sup>2</sup>가, 임의적으로 하나 이상의 Q<sup>2a</sup>로 치환된 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클로알킬 페닐, 헤테로아릴, 바이아릴 또는 헤테로바이아릴이고;

Q<sup>2a</sup>가 Q<sup>2b</sup> 또는 Q<sup>2c</sup>이고;

Q<sup>2b</sup>가 할로젠, 옥소, 하이드록시, -CN, -SCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 또는 -S(=O)CH<sub>3</sub>이고;

Q<sup>2c</sup>가 Q<sup>2d</sup> 또는 Q<sup>2e</sup>이거나;

2개의 Q<sup>2a</sup>가 함께, 임의적으로 하나 이상의 Q<sup>2b</sup> 또는 Q<sup>2c</sup>로 치환된 이환형 고리 시스템을 형성하고;

Q<sup>2d</sup>가 -O(Q<sup>2e</sup>), -S(=O)<sub>2</sub>(Q<sup>2e</sup>), -C(=O)N(Q<sup>2e</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>(Q<sup>2e</sup>), -C(=O)(Q<sup>2e</sup>), -C(=O)O(Q<sup>2e</sup>), -N(Q<sup>2e</sup>)C(=O)(Q<sup>2e</sup>), -N(Q<sup>2e</sup>)C(=O)O(Q<sup>2e</sup>) 또는 -N(Q<sup>2e</sup>)C(=O)N(Q<sup>2e</sup>)<sub>2</sub>이고;

Q<sup>2e</sup>가 각각 독립적으로, H 또는 Q<sup>2e'</sup>이고;

Q<sup>2e'</sup>가 각각 독립적으로, 임의적으로 하나 이상의 Q<sup>2f</sup>로 치환된 저급 알킬, 페닐, 벤질, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고;

Q<sup>2f</sup>가 Q<sup>2g</sup> 또는 Q<sup>2h</sup>이고;

Q<sup>2g</sup>가 할로젠, 하이드록시, 시아노, 옥소 또는 -C(=O)(Q<sup>2h</sup>)이고;

Q<sup>2h</sup>가, 임의적으로 하나 이상의 Q<sup>2i</sup>로 치환된 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아미노, 페닐, 벤질, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고;

Q<sup>2i</sup>가 할로젠, 하이드록시, 시아노, 저급 알킬, 저급 할로알킬 또는 저급 알콕시이고;

Q<sup>3</sup>이 -O-Q<sup>3a</sup>, -S-Q<sup>3a</sup>, -C(=O)(Q<sup>3a</sup>), -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(=O)(Q<sup>3a</sup>), -S(=O)(Q<sup>3a</sup>), -S(=O)<sub>2</sub>(Q<sup>3a</sup>), -N(Q<sup>3a</sup>)<sub>2</sub>, -N(Q<sup>3a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>(Q<sup>3a</sup>), -N(Q<sup>3a</sup>)C(=O)(Q<sup>3a</sup>), -C(=O)N(Q<sup>3a</sup>)<sub>2</sub>, N(Q<sup>3a</sup>)C(=O)N(Q<sup>3a</sup>)<sub>2</sub> 또는 -N(Q<sup>3a</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(=O)N(Q<sup>3a</sup>)<sub>2</sub>이고;

Q<sup>3a</sup>가 각각 독립적으로, Q<sup>3b</sup> 또는 Q<sup>3c</sup>이고;

m이 0, 1 또는 2이고;

$Q^{3b}$ 가 H이고;

$Q^{3c}$ 가, 임의적으로 하나 이상의  $Q^{3d}$ 로 치환된 저급 알킬, 저급 할로알킬, 페닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고;

$Q^{3d}$ 가 각각 독립적으로,  $Q^{3e}$  또는  $Q^{3f}$ 이고;

$Q^{3e}$ 가 할로젠 또는 하이드록시이고;

$Q^{3f}$ 가, 임의적으로 하나 이상의  $Q^{3g}$ 로 치환된 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알킬, 페닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고;

$Q^{3g}$ 가 각각 독립적으로, 할로젠, 하이드록시, 저급 알킬, 저급 하이드록시알킬, 저급 할로알킬 또는 저급 알콕시이고;

$Q^4$ 가  $Q^{4a}$  또는  $Q^{4b}$ 이고;

$Q^{4a}$ 가 하이드록시, 할로젠 또는 시아노이고;

$Q^{4b}$ 가, 임의적으로 하나 이상의  $Q^{4c}$ 로 치환된 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알킨일, 저급 알켄일, 저급 하이드록시알킬, 아미노 또는 저급 할로알킬이고;

$Q^{4c}$ 가  $Q^{4d}$  또는  $Q^{4e}$ 이고;

$Q^{4d}$ 가 각각 독립적으로, 할로젠, 하이드록시 또는 시아노이고;

$Q^{4e}$ 가 각각 독립적으로, 임의적으로 하나 이상의  $Q^{4f}$ 로 치환된 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아미노, 사이클로알킬, 페닐, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고;

$Q^{4f}$ 가 각각 독립적으로, 하이드록시, 할로젠, 저급 알킬, 저급 알켄일, 옥소, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 하이드록시알킬 또는 아미노이되;

단, Q가 사이클로프로필 또는 티오펜일이고,  $R^2$  및  $R^3$ 이 H 또는 메틸인 경우,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  및  $R^{1c}$  중 임의의 2개가 H 또는 메틸이면, 나머지 하나는 H, 하이드록시 또는 하이드록시메틸이 아니고;

Q가 클로로, 아이소프로필, 아이소프로펜일, 피페리딘일, 메틸-피페리딘-3-일-아민, 메틸-피페리딘-3-일-카복산 3급-부틸 에스터, 사이클로헥실, 사이클로펜틸-메틸-아미노 또는 사이클로헥센일이고  $R^2$  및  $R^3$ 이 H 또는 메틸이면,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  및  $R^{1c}$ 가 모두 H는 아닌, 화합물.

### 청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

Q가, 각각 임의적으로 하나 이상의  $Q^{2a}$ 로 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴인, 화합물.

### 청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^2$  또는  $R^3$ 이 저급 알킬이고, 다른 하나가 H인, 화합물.

### 청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^2$  및  $R^3$ 이 둘 다 메틸인, 화합물.

**청구항 6**

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^{1a}$ 가 저급 알킬, 하이드록시, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노 또는 저급 하이드록시알킬인, 화합물.

**청구항 7**

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^{1a}$ 가 메틸인 화합물.

**청구항 8**

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^{1b}$ 가 메틸인, 화합물.

**청구항 9**

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^{1c}$ 가 저급 알킬, 하이드록시, 저급 하이드록시알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알킬, 시아노 또는 메탄설폰일메틸엔일인, 화합물.

**청구항 10**

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^{1c}$ 가 H, 하이드록시 또는 저급 알킬인, 화합물.

**청구항 11**

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^{1c}$ 가 메틸 또는 하이드록시인, 화합물.

**청구항 12**

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^{1b}$ 가 저급 알킬 또는 저급 할로알킬인, 화합물.

**청구항 13**

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^{1a}$  및  $R^{1b}$ 가 함께 스파이로사이클로알킬 또는 스파이로헤테로사이클로알킬을 형성하는, 화합물

**청구항 14**

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서,

Q가, 각각 임의적으로 하나 이상의  $Q^{2a}$ 로 치환된 사이클로프로필, 티엔일 또는 피라졸일인, 화합물.

**청구항 15**

제 1 항에 있어서,

하기 화합물의 군으로부터 선택되는 화합물:

2-브로모-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드;

- 2-사이클로펜트-1-엔일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-아이소프로펜일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-다이메틸아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-아이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로펜탈-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로헥스-1-엔일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (2-메톡시-1-메틸-에틸)-아마이드;
- 2-피롤리딘-1-일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로헥실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-1,1-다이메틸-부틸)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (2-시아노-에틸)-아마이드;
- 2-(3,3-다이메틸-피롤리딘-1-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-페닐아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-(메틸카bam오일메틸-아미노)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 [2-하이드록시-1-(2-하이드록시-에틸)-2-메틸-프로필]-아마이드;
- 2-티오펜-2-일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (1-사이클로프로필-에틸)-아마이드;
- 2-(2-메틸-피리딘-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-(6-메틸-피리딘-3-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2급-부틸)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-하이드록시-1-아이소프로필-2-메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (1-에틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (2-다이메틸아미노-1-메틸-에틸)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 시아노메틸-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1-에틸-2-하이드록시-2-메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((1S,2S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-부틸)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1-사이클로헥실-에틸)-아마이드;

- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-시아노-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((1S,2R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-부틸)-아마이드;
- 2-트라이플루오로메틸-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-비닐-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 [(S)-1-(1H-피라졸-3-일)-에틸]-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((1S,2S)-3-사이클로프로필-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-에틸-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1-하이드록시메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-하이드록시-1-메틸-에틸)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-1,1-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-((1R,2R)-2-메틸-사이클로프로필)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-1-에틸-2-하이드록시-2-메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (2-하이드록시-1,1-다이메틸-에틸)-아마이드;
- 2-((1R,2S)-2-메틸-사이클로프로필)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1-하이드록시메틸-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((1S,2R)-3-사이클로프로필-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 [(S)-1-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)-헨틸]-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (2-메톡시-2-메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (2-하이드록시-1-하이드록시메틸-에틸)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-1-하이드록시메틸-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((1S,2R)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-3,3,3-트라이플루오로-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (2,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-1-하이드록시메틸-2-메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-하이드록시-1-메틸-에틸)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-1-하이드록시메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-메톡시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-1-사이클로헥실-에틸)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (2-시아노-1,2,2-트라이메틸-에틸)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((1S,2S)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드;

- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-1-메톡시메틸-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1-메톡시메틸-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-1-페닐-에틸)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1-페닐-에틸)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-부틸)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2-메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (1-피리딘-2-일-에틸)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-피리딘-2-일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1-사이클로프로필-2-하이드록시-2-메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-1-사이클로프로필-2-하이드록시-2-메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (1-사이클로헥실-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-1-시아노메틸-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1-시아노메틸-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (사이클로헥실-사이클로프로필-메틸)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (2-하이드록시-1,1,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 다이사이클로프로필메틸-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (2-시아노-1-사이클로프로필-2,2-다이메틸-에틸)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 [(R)-1-(1-하이드록시-사이클로펜틸)-에틸]-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((1R,2R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-부틸)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((1R,2R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-펜틸)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 [1-(테트라하이드로-피란-4-일)-에틸]-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-시아노-1,2,2-트라이메틸-에틸)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-시아노-1,2,2-트라이메틸-에틸)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((1S,2R,3S)-1-사이클로헥실메틸-3-사이클로프로필-2,3-다이하이드록시-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (1-시아노-2-메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (시아노-사이클로프로필-메틸)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((1R,2R)-3-시아노-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 3-사이클로프로필-3-[(2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카보닐)-아미노]-2,2-다이메틸-프로피온산;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (2-하이드록시-2-메틸-1-트라이플루오로메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1-사이클로헥실-2-하이드록시-2-메틸-프로필)-아마이드;

- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (1-사이클로헥실-에틸)-아마이드;
- 2-페녹시-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (1-사이클로프로필-에틸)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 [(S)-1-(1-하이드록시-사이클로헥실)-에틸]-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-메탄설폰일-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 [(R)-1-(1-시아노-사이클로헥실)-에틸]-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 [(S)-1-(1-시아노-사이클로헥실)-에틸]-아마이드;
- 2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-티오펜-2-일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 [(R)-사이클로프로필-(1-하이드록시-사이클로헥실)-메틸]-아마이드;
- 2-(2,4-다이플루오로-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (1-사이클로프로필-에틸)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (2-시아노-1-사이클로프로필-에틸)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 사이클로헥실메틸-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (1-메탄설폰일-피페리딘-3-일메틸)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (1-메탄설폰일-피롤리딘-3-일메틸)-아마이드;
- 2-(3,6-다이하이드로-2H-피란-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-티아졸-2-일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-피리딘-2-일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-(4-플루오로-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (1-사이클로프로필-에틸)-아마이드;
- 2-(2-플루오로-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (1-사이클로프로필-에틸)-아마이드;
- 2-시아노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-페녹시-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 [(R)-1-(1-시아노-사이클로헥실)-에틸]-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 [(S)-1-(1-시아노-사이클로헥실)-에틸]-아마이드;
- 2-페녹시-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;
- 2-페녹시-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-페녹시-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2급-부틸)-아마이드;
- 2-페녹시-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-페녹시-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1-사이클로헥실-에틸)-아마이드;
- 2-(2,4-다이플루오로-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-1-사이클로헥실-에틸)-아마이드;
- 2-(2,4-다이플루오로-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-(2,4-다이플루오로-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2급-부틸)-아마이드;

- 2-(2,4-다이플루오로-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-페녹시-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-페녹시-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-1-사이클로헥실-에틸)-아마이드;
- 2-페녹시-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-페녹시-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드;
- 2-(2,4-다이플루오로-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;
- 2-(2,4-다이플루오로-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-(2,4-다이플루오로-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-시아노-1-사이클로프로필-에틸)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (1-아세틸-피페리딘-3-일메틸)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (1-아세틸-피롤리딘-3-일메틸)-아마이드;
- 2-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 [(S)-1-(1-하이드록시-사이클로헥틸)-에틸]-아마이드;
- 2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-시아노-1,2,2-트라이메틸-에틸)-아마이드;
- 2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1-사이클로헥실-에틸)-아마이드;
- 2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-티오펜-2-일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-(4-트라이플루오로메틸-페닐)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-3-메탄설폰일-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[1-(3-클로로-페닐)-1H-이미다졸-4-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[1-(3-트라이플루오로메틸-페닐)-1H-이미다졸-4-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[1-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-1H-이미다졸-4-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[1-(2-플루오로-5-메틸-페닐)-1H-이미다졸-4-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[1-(2-플루오로-5-트라이플루오로메틸-페닐)-1H-이미다졸-4-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-(1-m-톨일-1H-이미다졸-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[1-(3-에틸-페닐)-1H-이미다졸-4-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[1-(3-아이소프로필-페닐)-1H-이미다졸-4-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[1-(3-3급-부틸-페닐)-1H-이미다졸-4-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-아마이드;
- 2-(5-에틸카밤오일-티오펜-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;

- 2-(5-아이소프로필카밤오일-티오펜-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-(5-3급-부틸카밤오일-티오펜-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-(1-메틸-2-피라졸-1-일-에틸카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-{5-[2-(4-플루오로-페닐)-1-메틸-에틸카밤오일]-티오펜-2-일}-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-(5-다이에틸카밤오일-티오펜-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-(4-메틸-피페라진-1-카보닐)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-((R)-1-사이클로프로필-에틸카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[1-(3-비닐-페닐)-1H-이미다졸-4-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-{5-[(피리딘-3-일메틸)-카밤오일]-티오펜-2-일}-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-{5-[(피리딘-4-일메틸)-카밤오일]-티오펜-2-일}-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-{5-[(피리딘-2-일메틸)-카밤오일]-티오펜-2-일}-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-(4-시아노-피페리딘-1-카보닐)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-(사이클로헥실메틸-카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-((R)-2-하이드록시-1-메틸-에틸카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-((R)-1-메틸-2-페닐-에틸카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-(1-피리딘-3-일-에틸카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-(시아노메틸-카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-(2-설팜오일-에틸카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-(2-이미다졸-1-일-1-메틸-에틸카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-(4-하이드록시-4-메틸-피페리딘-1-카보닐)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-(1-메틸-2-피리딘-2-일-에틸카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;

- 2-[5-(7-아자-바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카보닐)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-(3-시아노-아제티딘-1-카보닐)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-(3-카밤오일-아제티딘-1-카보닐)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-(아제티딘-1-카보닐)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-(2,6-다이메틸-피페리딘-1-카보닐)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 1-{5-[7-((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필카밤오일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일]-티오펜-2-카보닐}-피페리딘-4-카복실산;
- 2-[5-(4-아세틸아미노-피페리딘-1-카보닐)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-(4-메틸-벤질카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-(4-플루오로-벤질카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-(2,3-다이클로로-벤질카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-(2-메틸-벤질카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-(2,6-다이플루오로-벤질카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-(2-클로로-6-플루오로-벤질카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-(2-메틸-사이클로헥실카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-((1S,2R)-2-페닐-사이클로프로필카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-{5-[(4-메틸-티오펜-2-일메틸)-카밤오일]-티오펜-2-일}-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-{5-[(5-메틸-퓨란-2-일메틸)-카밤오일]-티오펜-2-일}-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-(아다만탄-1-일카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-{5-[1-(4-플루오로-페닐)-에틸카밤오일]-티오펜-2-일}-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-(메톡시-메틸-카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-(5-메톡시카밤오일-티오펜-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;

- 2-(5-프로프-2-인일카밤오일-티오펜-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-{5-[(R)-2-(3H-이미다졸-4-일)-1-메틸-에틸카밤오일]-티오펜-2-일}-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-(5-페닐카밤오일-티오펜-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-((R)-1-p-톨일-에틸카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-(2-메톡시-벤질카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-(2,5-다이메톡시-벤질카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-{5-[(4-플루오로-벤질)-메틸-카밤오일]-티오펜-2-일}-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-(3-메톡시-벤질카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-(3-트라이플루오로메틸-벤질카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-(2-클로로-4-요오도-페닐카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-((R)-1,2,2-트라이메틸-프로필카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-(2,2-다이메틸-프로필카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-((R)-2-메탄설펜일-1-메틸-에틸카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-(1,1-다이옥소-헥사하이드로-1λ<sup>6</sup>-티오피란-4-일카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-(1,1-다이옥소-1λ<sup>6</sup>-티오모폴린-4-카보닐)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-(2-메톡시-1-메틸-에틸카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-(5-카밤오일-티오펜-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-(3,3,3-트라이플루오로-프로필카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-(2-옥사-6-아자-스파이로[3.3]헵탄-6-카보닐)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-(3,3-비스-하이드록시메틸-아제티딘-1-카보닐)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[4-메틸-5-(테트라하이드로-피란-4-일카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-

- 1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-(1,1-다이옥소-1λ<sup>6</sup>-티오모폴린-4-카보닐)-4-메틸-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[4-메틸-5-(2-옥사-6-아자-스파이로[3.3]헵탄-6-카보닐)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-(3,3-비스-하이드록시메틸-아세트딘-1-카보닐)-4-메틸-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-(테트라하이드로-피란-4-일카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-시아노-1,2,2-트라이메틸-에틸)-아마이드;
- 2-[5-(피페리딘-1-카보닐)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-시아노-1,2,2-트라이메틸-에틸)-아마이드;
- 2-[5-(테트라하이드로-피란-4-일카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-(5-벤질카밤오일-티오펜-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-[5-(3-시아노-벤질카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;
- 2-(3-시아노-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;
- 2-(3-메톡시-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;
- 2-(3-트라이플루오로메톡시-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;
- 2-(3-3급-부틸-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;
- 2-m-톨일옥시-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;
- 2-(3-에틸-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;
- 2-(3-아이소프로필-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;
- 2-(3-트라이플루오로메틸-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;
- 2-(2-트라이플루오로메틸-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;
- 2-(2-벤질-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;
- 2-(2-에틸-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;
- 2-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-1-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;
- 2-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;
- 2-(나프탈렌-1-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;
- 2-(나프탈렌-2-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;
- 2-(3-클로로-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;
- 2-(3-클로로-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드;
- 2-(3-시아노-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드;
- 2-(3-트라이플루오로메톡시-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드;
- 2-(3-3급-부틸-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드;
- 2-m-톨일옥시-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드;

- 2-(3-에틸-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드;
- 2-(3-아이소프로필-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드;
- 2-(3-트라이플루오로메틸-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드;
- 2-o-톨일옥시-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;
- 2-(2-트라이플루오로메톡시-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;
- 2-(2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-7-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;
- 2-(2-클로로-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;
- 2-(2-메톡시-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;
- 2-o-톨일옥시-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드;
- 2-(3,5-다이메톡시-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;
- 2-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-1-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드;
- 2-(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드;
- 2-(나프탈렌-1-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드;
- 2-(나프탈렌-2-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드;
- 2-(3,5-다이메톡시-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드;
- 2-(3-메톡시-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드;
- 2-(2-클로로-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드;
- 2-(4-시아노-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;
- 2-(4-시아노-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드;
- 2-((R)-3-메탄설폰일아미노-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;
- 2-((R)-3-아세틸아미노-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;
- 2-((R)-3-메탄설폰일아미노-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드;
- 2-((R)-3-아세틸아미노-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드;
- 2-(1H-인돌-6-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;
- 2-(1H-인돌-6-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드;
- 2-(1H-인돌-4-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;
- 2-(1H-인돌-4-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드;
- 2-(1-메틸-1H-인돌-6-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;
- 2-(1H-인돌-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;
- 2-(6-메틸-피리딘-2-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;
- 2-(4,6-다이메틸-피리딘-2-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;
- 2-(2-메틸-피리딘-3-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;
- 2-((R)-3-아미노-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드
- 2-((R)-3-프로피온일아미노-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;
- 2-((R)-3-[(테트라하이드로-피란-4-카보닐)-아미노]-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소

프로필아마이드;

2-[(R)-3-(사이클로프로판카보닐-아미노)-인단-5-일옥시]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;

2-[(R)-3-(2,2-다이메틸-프로피온일아미노)-인단-5-일옥시]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;

2-((R)-3-벤조일아미노-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;

2-((R)-3-아세틸아미노-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;

2-((S)-3-아세틸아미노-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;

2-((S)-3-아미노-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;

2-(인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;

2-((R)-1-아세틸아미노-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;

2-[(R)-3-(3-메틸-유레이도)-인단-5-일옥시]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;

2-(3-하이드록시-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;

2-((R)-3-아세틸아미노-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-1-사이클로프로필-에틸)-아마이드;

2-((R)-3-아세틸아미노-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1-사이클로프로필-에틸)-아마이드;

2-((R)-3-아세틸아미노-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2급-부틸)-아마이드;

2-(3-옥소-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;

2-((R)-3-아세틸아미노-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (시아노-메틸-메틸)-아마이드;

2-((R)-3-유레이도-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;

2-(2-아세틸아미노-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;

2-((R)-3-폼일아미노-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;

2-(1H-인텐-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;

2-((R)-3-하이드록시-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;

2-((S)-3-하이드록시-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드;

2-((R)-1-아미노-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;

2-((R)-8-아세틸아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;

2-((R)-8-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드;

2-((R)-8-아세틸아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-1-사이클로프로필-에틸)-아마이드;

2-((R)-8-폼일아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-1-사이클로프로필-에틸)-아마이드;

2-((R)-8-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-1-사이클로프로필-에틸)-아마이드;

2-((R)-3-아세틸아미노-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 다이사이클로프로필메틸-아마이드;

2-((R)-1-아세틸아미노-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-1-사이클로프로필-에틸)-아마이드; 및

2-((R)-8-아세틸아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-아마이드.

**청구항 16**

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 치료 효과량을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 염증성 또는 자가면역 증상의 치료 방법.

**청구항 17**

제 16 항에 있어서,

화학요법제, 항증식제, 항염증제, 면역조절제, 면역억제제, 항신경 인자, 심혈관 질환 치료제, 당뇨병 치료제 및 면역결핍 장애 치료제로부터 선택되는 추가적인 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

**청구항 18**

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 치료 효과량을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 류마티스성 관절염의 치료 방법.

**청구항 19**

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 치료 효과량을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 천식의 치료 방법.

**청구항 20**

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 치료 효과량을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 루푸스, 다발성 경화증, 류마티스성 관절염, 건선, 유형 I 당뇨병, 장기 이식 합병증, 이종 장기이식, 당뇨병, 암, 천식, 아토피성 피부염, 자가면역성 갑상선 장애, 폐양 대장염, 크론병, 알츠하이머병 및 백혈병을 비롯한 면역 장애의 치료 방법.

**청구항 21**

하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 함께 제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 약학적 조성물.

**청구항 22**

제 21 항에 있어서,

화학요법제, 항증식제, 항염증제, 면역조절제, 면역억제제, 항신경 인자, 심혈관 질환 치료제, 당뇨병 치료제, 및 면역결핍 장애 치료제로부터 선택되는 추가적인 치료제를 추가로 포함하는 약학적 조성물.

**청구항 23**

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

염증성 또는 자가면역 증상의 치료에 사용하기 위한 화합물.

**청구항 24**

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

제 17 항, 제 20 항 및 제 22 항 중 어느 한 항에 제시된 증상 중 하나의 치료에 사용하기 위한 화합물.

**청구항 25**

염증성 장애 또는 자가면역 장애의 치료용 약제의 제조를 위한, 제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

**청구항 26**

본원에서 기술된 바와 같은 발명.

**명세서**

**기술분야**

[0001] 본 발명은, JAK 및 SYK 억제제이며 JAK3을 선택적으로 억제하고 자가면역 및 염증성 질환의 치료에 유용한 신규한 피롤로피라진 유도체의 용도에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002] 단백질 키나아제는 인간 효소들의 가장 큰 계열 중 하나를 구성하며, 단백질에 포스페이트 기를 추가하여 다수의 상이한 신호전달 프로세스를 조절한다. 특히, 타이로신 키나아제는 타이로신 잔기의 알코올 잔기의 단백질을 인산화한다. 타이로신 키나아제 계열에는, 세포 성장, 이동 및 분화를 조절하는 구성원들이 포함된다. 비정상적인 키나아제 활성은 암, 자가면역 및 염증성 질환을 비롯한 다양한 인간 질환에 영향을 준다. 단백질 키나아제는 세포 신호전달의 중요한 조절자이기 때문에, 키나아제 활성의 소분자 억제제로 세포 기능 조절을 위한 수단을 제공하며, 따라서 우수한 약물 설계 표적자가 된다. 키나아제 매개성 질환 프로세스의 치료에 더하여, 키나아제 활성의 선택적이고 효능있는 억제제는 또한 세포 신호전달 프로세스의 탐구 및 치료 관심대상의 기타 세포 표적의 동정에 유용하다.

[0003] JAK(야누스 키나아제; Janus Kinase)는, JAK1, JAK2, JAK3 및 TYK2를 포함하는 세포질 단백질 타이로신 키나아제 계열이다. 각각의 JAK는 개별적인 사이토카인 수용체의 세포질 내 부분과 우선적으로 결합한다(Annu. Rev. Immunol. 16 (1998), pp. 293-322). JAK는 리간드 결합 후 활성화되고, 자체로 내재성 키나아제 활성이 전혀 없는 사이토카인 수용체를 인산화함으로써 신호전달을 개시한다. 이러한 인산화는, STAT 단백질(신호 변환제 및 전사 활성제)로 공지된 다른 분자들에 대한 수용체에 도킹(docking) 부위를 만들어내고, 인산화된 JAK는 각종 STAT 단백질에 결합한다. STAT 단백질 또는 STAT는, 타이로신 잔기의 인산화에 의해 활성화되는 DNA 결합 단백질이며, 신호전달 분자 및 전사 인자 둘 다로서 기능하고, 궁극적으로는 사이토카인-응답성 유전자의 프로모터에 존재하는 특정 DNA 서열에 결합한다(Leonard 등, (2000), J. Allergy Clin. Immunol. 105:877-888).

[0004] JAK/STAT 신호전달은 알레르기, 천식, 자가면역 질환, 예컨대 이식(동종이식편) 거부, 류마티스성 관절염, 근위 축성 측삭 경화증 및 다발성 경화증과 같은 다수의 비정상적 면역 응답성에서의 매개 뿐만 아니라 고형 및 혈액학적 악성 종양, 예컨대 백혈병 및 림프종에서 중요하다.

[0005] 따라서, JAK 및 STAT는 다중적인 잠재적 신호전달 경로의 구성원이며(Oncogene 19 (2000), pp. 5662-5679), 다른 신호전달 경로를 방해하지 않고 JAK-STAT 경로의 한 구성원만을 특이적으로 표적으로 삼기에는 어려움을 나타낸다.

[0006] JAK3을 비롯한 JAK 키나아제는, 소아암의 가장 흔한 형태인 급성 골수성 백혈병이 있는 아동으로부터의 1차적 백혈구 세포에서 풍부하게 발현되고, 연구들은 세포자멸사를 조절하는 신호가 있는 특정 세포에서의 STAT 활성화와 관련되었다(Demoulin 등, (1996), Mol. Cell. Biol. 16:4710-6; Jurlander 등, (1997), Blood. 89:4146-52; Kaneko 등., (1997), Clin. Exp. Immun. 109:185-193; 및 Nakamura 등,(1996), J. Biol. Chem. 271 : 19483-8). 이는 또한 림프구 분화, 기능 및 생존에 중요한 것으로 공지되었다. JAK3은 특히 림프구, 마크로파지 및 비만 세포의 기능에서 핵심적인 역할을 한다. 이러한 JAK 키나아제의 중요성을 고려하면, JAK3에 대해 선택적인 것을 비롯하여 JAK 경로를 조절하는 화합물들은, 림프구, 마크로파지 또는 비만 세포의 기능이 수반되는 질환 또는 증상의 치료에 유용할 수 있다(Kudlacz 등, (2004) Am. J. Transplant 4:51-57; Changelian (2003) Science 302:875-878). JAK 경로의 표적화 또는 JAK 키나아제, 특히 JAK3 키나아제의 조절이 치료면에서 유용한 것으로 간주되는 상태에는, 백혈병, 림프종, 이식 거부(예를 들어, 체도 이식 거부, 골수 이식 적용(예를 들어, 이식편 대 숙주 질환(graft-versus-host disease)), 자가면역 질환(예를 들어, 당뇨), 및 염증(예를 들어, 천식, 알레르기성 반응)이 포함된다. JAK3의 억제로 이득이 될 수 있는 증상은 하기에 더욱 상세하게

논의된다.

- [0007] 그러나, JAK1, JAK2 및 Tyk2의 비교적 아주 흔한 발현과는 대조적으로, JAK3의 발현은 더욱 제한적이고 조절되는 것이다. 일부 JAK(JAK1, JAK2, Tyk2)가 각종 사이토카인 수용체에 의해 이용되는 반면, JAK3은, 수용체에  $\gamma c$ 를 포함하는 사이토카인에 의해서만 이용된다. 따라서, JAK3은, 수용체가 공통되는 감마 사슬을 이용하는 것으로 나타난 사이토카인(IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 및 IL-21)의 경우에 사이토카인 신호전달에서 역할을 한다. JAK1은, 다른 것들보다도 특히, 사이토카인 IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 및 IL-21에 대한 수용체와 상호작용을 하고, JAK2는, 다른 것들보다도 특히, IL-9 및 TNF-알파에 대한 수용체와 상호작용한다. JAK 키나아제의 수용체에 특정 사이토카인(예를 들어, IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 및 IL-21)이 결합할 경우, 수용체 올리고머화가 일어나, 결합된 JAK 키나아제의 세포질 꼬리가 근접하게 되고 JAK 키나아제 상의 타이로신 잔기의 트랜스-인산화를 촉진하게 된다. 상기 트랜스-인산화는 JAK 키나아제의 활성화를 초래한다.
- [0008] 동물 연구들은 JAK3이 B 및 T 림프구 성숙화에서 중요한 역할을 할 뿐만 아니라, JAK3이 T 세포의 기능을 유지하는데 본질적으로 필요하다는 것을 시사했다. 이러한 신규한 메커니즘을 통한 면역 활성의 조절은 이식 거부 및 자가 면역 질환과 같은 T 세포 증식 장애의 치료에 유용한 것으로 판명될 수 있다.
- [0009] 특히, JAK3은 다양한 생물학적 프로세스에서 역할을 한다. 예를 들어, IL-4 및 IL-9에 의해 유도되는 쥐과 동물 비만 세포의 증식 및 생존은 JAK3- 및 감마 사슬-신호전달에 좌우되는 것으로 나타났다(Suzuki 등, (2000), Blood 96: 2172-2180). JAK3은 또한 IgE 수용체-매개 비만 세포 세포 탈과립화 응답성에서 중요한 역할을 하고(Malaviya 등, (1999), Biochem. Biophys. Res. Commun. 257:807-813), JAK3 키나아제의 억제제는 과민증을 포함하는 유형 I 과감작 반응을 방지하는 것으로 나타났다(Malaviya 등, (1999), J. Biol. Chem. 274: 27028-27038). JAK3 억제제는 또한 동종이식편 거부에 대한 면역 억제를 초래하는 것으로 나타났다(Kirken, (2001), Transpl. Proc. 33: 3268-3270). JAK3 키나아제는 또한 류마티스성 관절염의 초기 및 말기 단계(Muller-Ladner 등, (2000), J. Immunol. 164: 3894-3901); 가족성 근위축성 측삭경화증(Trieu 등, (2000), Biochem Biophys. Res. Commun. 267: 22-25); 백혈병(Sudbeck 등, (1999), Clin. Cancer Res. 5: 1569-1582); T-세포 림프종의 한 형태인 균상 식육종(Nielsen 등, (1997), Prac. Natl. Acad. Sci. USA 94: 6764-6769); 및 비정상적 세포 성장(Yu 등, (1997), J. Immunol. 159: 5206-5210; Catlett-Falcone 등, (1999), Immunity 10: 105-115)에 수반되는 메커니즘에 관여하는 것으로 나타났다.
- [0010] JAK3 억제제는 장기 이식, 이종 장기 이식, 루푸스, 다발성 경화증, 류마티스성 관절염, 건선, 유형 I 당뇨병; 당뇨병, 암, 천식, 아토피성 피부염, 자가면역 갑상선 장애, 궤양성 대장염, 크론병, 알츠하이머병, 백혈병의 합병증; 및 면역억제가 필요한 기타 증상들에 대한 면역억제제로서의 유용한 요법이다.
- [0011] JAK3의 비-조혈성 발현은 또한, 그의 기능적 유의성이 아직 밝혀지지 않았음에도 불구하고, 보고된 바 있다(J. Immunol. 168 (2002), pp. 2475-2482). SCID 에 대한 골수 이식이 치유력이 있기 때문에(Blood 103 (2004), pp. 2009-2018), JAK3이 기타 조직 및 장기에서 쓸모없지 않은 필수적인 기능을 갖는 것으로 보이지는 않는다. 이에, 면역억제 약물의 다른 표적들과는 대조적으로, JAK3의 제한적인 분포는 관심을 불러일으킨다. 면역 시스템에 국한된 발현을 하는 분자 표적에 작용하는 약제들은 최적의 효능:독성 비율을 유도할 것이다. 따라서, JAK3을 표적으로 하는 것은 이론적으로, 해당 세포 집단을 벗어나서는 전혀 영향을 주지 않고, 필요한 곳(즉, 면역 응답성에 활발하게 참여하는 세포)에 면역 억제성을 제공한다. 각종 STAT<sup>-/-</sup> 계열에서 결합이 있는 면역 응답성이 보고된 바 있기는 하지만(J. Investig. Med. 44 (1996), pp. 304-311; Curr. Opin. Cell Biol. 9 (1997), pp. 233-239), STAT의 아주 흔한 분포, 및 소분자 억제제로 표적화될 수 있는 효소 활성이 상기 분자들에 결합되어 있다는 사실은, 면역억제에 대한 주 표적으로서의 그의 비선별성에 기여한다.
- [0012] SYK(비장 타이로신 키나아제)는 BCR 신호전달을 통한 B-세포 활성화에 핵심적인 비-수용체 타이로신 키나아제이다. SYK는 인산화된 BCR에 결합시 활성화되고, 이에 따라 BCR 활성화 후 초기 신호전달 이벤트가 개시된다. SYK 결핍 마우스는 B-세포 발생에서의 조기 차단이 나타난다(Cheng 등, Nature 378: 303, 1995; Turner 등, Nature 378: 298, 1995). 따라서, 세포에서의 SYK 효소 활성의 억제는, 자가 항체 생산에 대한 그의 효과를 통해 자가면역 질환에 대한 치료법으로서 제안된다.
- [0013] BCR 신호전달 및 B-세포 활성화에서의 SYK의 역할에 더하여, 이는 Fc $\epsilon$ RI 매개성 비만 세포 탈과립화 및 에오시노필 활성화에서 중요한 역할을 한다. 따라서, SYK가 천식을 비롯한 알레르기 장애에 연루되어 있음이 시사된다(Wong 등의 Expert Opin Investig Drugs 13:743, 2004 에서 개요함). SYK는 그의 SH2 도메인을 통해 Fc $\epsilon$ RI의 인산화된 감마 사슬에 결합하고, 하류방향 신호전달에 핵심적이다(Taylor 등, Mol. Cell. Biol. 15:4149, 1995). SYK 결핍 비만 세포는 결합이 있는 탈과립화, 아라키돈산 및 사이토카인 분비를 보여준다(Costello 등,

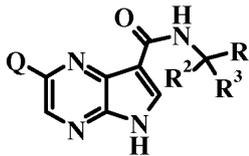
Oncogene 13:2595, 1996). 이는 또한 비만 세포에서 SYK 활성을 억제하는 약학 제제에 대해서도 나타났다 (Yamamoto 등, J Pharmacol Exp Ther 306: 1174, 2003). SYK 안티센스 올리뉴클레오티드를 이용한 치료는 천식의 동물 모델에서 에오시노필 및 뉴트로필의 항원-유도성 침윤을 억제한다(Stenton 등, J Immunol 169:1028, 2002). SYK 결핍성 에오시노필은 또한 FcεR 자극에 대한 응답에서 제기능을 못하는 활성화를 보여준다(Lach-Trifilieff 등, Blood 96:2506, 2000). 따라서, SYK의 소분자 억제제는 천식을 비롯한 알레르기-유도성 염증성 질환의 치료에 유용하다.

[0014] JAK 및/또는 SYK 경로의 조절을 수반하는 치료로 이들을 볼 것으로 여겨지는 다수의 증상의 견지에서, JAK 및/또는 SYK 경로를 조절하는 신규한 화합물 및 상기 화합물을 이용하는 방법이 광범위한 환자들에게 실질적인 치료적인 이들을 제공할 것이라는 것은 자명하다. 본원에서는, JAK 및/또는 SYK 경로의 표적화 또는 JAK 또는 SYK 키나아제(특히, JAK3)의 억제가 자가면역 및 염증성 질환에 대한 치료법으로 유용한 증상의 치료에 이용하기 위한 신규한 피롤로피라진 유도체가 제공된다.

**발명의 내용**

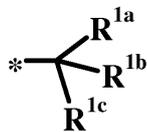
[0015] 본원에서 제공되는 신규한 피롤로피라진 유도체는 JAK3을 선택적으로 억제하고 자가면역 및 염증성 질환의 치료에 유용하다. 본 발명의 화합물은 JAK 및/또는 SYK 경로를 조절하고, 자가면역 및 염증성 질환의 치료에 대해 유용한 신규한 피롤로피라진 유도체로, 바람직한 화합물들은 JAK3을 선택적으로 억제한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 JAK3 및 SYK를 억제할 수 있으며, 바람직한 화합물은 JAK 키나아제들 중 JAK3에 대해 선택적이고, 자가면역 및 염증성 질환 치료에 유용한 신규한 피롤로피라진 유도체이다. 5H-피롤로[2,3-b]피라진의 7번 위치에서의 아마이드 링커는, 같은 위치에서 다른 잔기를 갖는 5H-피롤로[2,3-b]피라진에 비해, JAK3 및 SYK 키나아제의 억제에 있어서 예상치 못한 증가된 효능을 가진 화학식 I 및 I'의 화합물을 제공한다. 더욱이, 본 발명의 화합물은 JAK3 및 JAK2를 억제할 수 있으며, 바람직한 화합물은 JAK 키나아제들 중 JAK3에 대해 선택적이고, 자가면역 및 염증성 질환 치료에 유용한 신규한 피롤로피라진 유도체이다. 유사하게, 본 발명의 화합물은 JAK3 및 JAK1을 억제할 수 있으며, 자가면역 및 염증성 질환 치료에 유용한 신규한 피롤로피라진 유도체이다.

[0016] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



[0017] I

[0018] 상기 식에서,



[0019] R은 H, 시아노, 저급 알킬, R' 또는 이고;

[0020] R'는, 각각 임의적으로 하나 이상의 R''로 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 또는 페닐이고;

[0021] R''는 각각 독립적으로, 할로, 하이드록시, 시아노, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 하이드록시알킬, 사이클로알킬, C(=O)R''' 또는 S(=O)<sub>2</sub>R'''이고,

[0022] R'''는 각각 독립적으로, OH 또는 저급 알킬이고;

[0023] R<sup>1a</sup> 및 R<sup>1b</sup>는 각각 독립적으로, H, 하이드록시, 할로, 저급 알킬, 저급 알켄일, 저급 알킨일, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 저급 하이드록시알킬, 아미노, 저급 알킬아미노, 저급 다이알킬아미노, 시아노, C(=O)R''', S(=O)<sub>2</sub>R''' 또는 CH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>R'''이고,

[0024] R<sup>1c</sup>는, 임의적으로 하나 이상의 R<sup>1d</sup>로 치환된 페닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고;

- [0025]  $R^{1d}$ 는 각각 독립적으로, 하이드록시, 할로, 저급 알킬, 저급 하이드록시알킬, 저급 할로 알킬 또는 저급 알콕시이고;
- [0026]  $R^2$ 는 H, 하이드록시 저급 알킬, 저급 할로알킬 또는 저급 알킬이고;
- [0027]  $R^3$ 은 H, 하이드록시, 시아노, 시아노 저급 알킬 또는  $R^{3'}$ 이고,
- [0028]  $R^{3'}$ 는 각각 독립적으로, 각각 임의적으로 하나 이상의  $R^{3''}$ 로 치환된 저급 알킬, 하이드록시 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알킬, 저급 할로알콕시, 페닐 저급 알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로알킬 저급 알킬이고;
- [0029]  $R^{3''}$ 는 각각 독립적으로, 저급 알킬, 할로, 하이드록시, 저급 알콕시, 저급 할로알킬, 저급 하이드록시알킬, 옥소, 아미노, 시아노, 시아노 저급 알킬,  $S(=O)_2R^{3'''}$ ,  $C(=O)R^{3'''}$ , 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알켄일이고;
- [0030]  $R^{3'''}$ 는 각각 독립적으로, H, 하이드록시 또는 저급 알킬이고;
- [0031] Q는  $Q^2$ ,  $Q^3$  또는  $Q^4$ 이고;
- [0032]  $Q^2$ 는, 임의적으로 하나 이상의  $Q^{2a}$ 로 치환된 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클로알킬 페닐, 헤테로아릴, 바이아릴 또는 헤테로바이아릴이고;
- [0033]  $Q^{2a}$ 는  $Q^{2b}$  또는  $Q^{2c}$ 이고;
- [0034]  $Q^{2b}$ 는 각각 독립적으로, 할로젠, 옥소, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-SCH_3$ ,  $-S(O)_2CH_3$  또는  $-S(=O)CH_3$ 이고;
- [0035]  $Q^{2c}$ 는 각각 독립적으로,  $Q^{2d}$  또는  $Q^{2e}$ 이거나;
- [0036] 2개의  $Q^{2a}$ 가 함께, 임의적으로 하나 이상의  $Q^{2b}$  또는  $Q^{2c}$ 로 치환된 이환형 고리 시스템을 형성하고;
- [0037]  $Q^{2d}$ 는 각각 독립적으로,  $-O(Q^{2e})$ ,  $-S(=O)_2(Q^{2e})$ ,  $-C(=O)N(Q^{2e})_2$ ,  $-S(O)_2(Q^{2e})$ ,  $-C(=O)(Q^{2e})$ ,  $-C(=O)O(Q^{2e})$ ,  $-N(Q^{2e})C(=O)(Q^{2e})$ ,  $-N(Q^{2e})C(=O)O(Q^{2e})$  또는  $-N(Q^{2e})C(=O)N(Q^{2e})_2$ 이고;
- [0038]  $Q^{2e}$ 는 각각 독립적으로, H 또는  $Q^{2e'}$ 이고;
- [0039]  $Q^{2e'}$ 는 각각 독립적으로, 임의적으로 하나 이상의  $Q^{2f}$ 로 치환된 저급 알킬, 페닐, 벤질, 5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클로알킬, 스피로환형 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고;
- [0040]  $Q^{2f}$ 는 각각 독립적으로,  $Q^{2g}$  또는  $Q^{2h}$ 이고;
- [0041]  $Q^{2g}$ 는 각각 독립적으로, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 옥소,  $-S(=O)_2(Q^{2i'})$ ,  $-S(=O)_2N(Q^{2i'})_2$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $C(=O)N(Q^{2i'})_2$  또는  $-C(=O)(Q^{2i'})$ 이고;
- [0042]  $Q^{2h}$ 는 각각 독립적으로, 임의적으로 하나 이상의  $Q^{2i}$ 로 치환된 저급 알킬, 저급 알켄일, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아미노, 페닐, 벤질, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고;
- [0043]  $Q^{2i}$ 는 각각 독립적으로, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 저급 알킬, 저급 할로알킬 또는 저급 알콕시이고;
- [0044]  $Q^{2i'}$ 는 각각 독립적으로, H 또는 저급 알킬이고;
- [0045]  $Q^3$ 은  $-O-Q^{3a}$ ,  $-S-Q^{3a}$ ,  $-C(=O)(Q^{3a})$ ,  $-O(CH_2)_mC(=O)(Q^{3a})$ ,  $-S(=O)(Q^{3a})$ ,  $-S(=O)_2(Q^{3a})$ ,  $-N(Q^{3a})_2$ ,  $-N(Q^{3a})S(=O)_2(Q^{3a})$ ,

$-N(Q^{3a})C(=O)(Q^{3a})$ ,  $-C(=O)N(Q^{3a})_2$ ,  $N(Q^{3a})C(=O)N(Q^{3a})_2$  또는  $-N(Q^{3a})(CH_2)_mC(=O)N(Q^{3a})_2$ 이고;

- [0046]  $Q^{3a}$ 는 각각 독립적으로,  $Q^{3b}$  또는  $Q^{3c}$ 이고;
- [0047]  $m$ 은 각각 독립적으로, 0, 1 또는 2이고;
- [0048]  $Q^{3b}$ 는 각각 독립적으로, H이고;
- [0049]  $Q^{3c}$ 는 각각 독립적으로, 임의적으로 하나 이상의  $Q^{3d}$ 로 치환된 저급 알킬, 저급 할로알킬, 페닐, 5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌, 나프탈렌, 2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란일, 인단일, 인텐일, 인돌일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고;
- [0050]  $Q^{3d}$ 는 각각 독립적으로,  $Q^{3e}$  또는  $Q^{3f}$ 이고;
- [0051]  $Q^{3e}$ 는 각각 독립적으로, 할로젠, 옥소, 시아노, 하이드록시,  $-NHS(=O)_2(Q^{3f})$ ,  $-NHC(=O)(Q^{3f})$ ,  $NHC(=O)N(Q^{3f})_2$  또는  $N(Q^{3f})_2$ 이고;
- [0052]  $Q^{3f}$ 는 각각 독립적으로, H 또는  $Q^{3f'}$ 이고;
- [0053]  $Q^{3f'}$ 는 각각 독립적으로, 임의적으로 하나 이상의  $Q^{3g}$ 로 치환된 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알킬, 페닐, 벤질, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고;
- [0054]  $Q^{3g}$ 는 각각 독립적으로, 할로젠, 하이드록시, 저급 알킬, 저급 하이드록시알킬, 저급 할로알킬 또는 저급 알콕시이고;
- [0055]  $Q^4$ 는  $Q^{4a}$  또는  $Q^{4b}$ 이고;
- [0056]  $Q^{4a}$ 는 하이드록시, 할로젠 또는 시아노이고;
- [0057]  $Q^{4b}$ 는, 임의적으로 하나 이상의  $Q^{4c}$ 로 치환된 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알킨일, 저급 알켄일, 저급 하이드록시알킬, 아미노 또는 저급 할로알킬이고;
- [0058]  $Q^{4c}$ 는 각각 독립적으로,  $Q^{4d}$  또는  $Q^{4e}$ 이고;
- [0059]  $Q^{4d}$ 는 각각 독립적으로, 할로젠, 하이드록시 또는 시아노이고;
- [0060]  $Q^{4e}$ 는 각각 독립적으로, 임의적으로 하나 이상의  $Q^{4f}$ 로 치환된 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아미노, 사이클로알킬, 페닐, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고;
- [0061]  $Q^{4f}$ 는 각각 독립적으로, 하이드록시, 할로젠, 저급 알킬, 저급 알켄일, 옥소, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 하이드록시알킬 또는 아미노이되;
- [0062] 단, 화학식 I의 화합물은 2-티오펜-2-일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드, 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (4-하이드록시-3,3-다이메틸-부틸)-아마이드, 2-[1-(7-아이소프로필카밤오일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-피페리딘-3-일]-프로피온산 3급-부틸 에스터, 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 3급-부틸아마이드, 2-사이클로헥실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드, 2-사이클로헥스-1-엔일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드, 2-클로로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드, 2-아이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드, 2-아이소프로펜일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드, 2-(사이클로펜틸-메틸-아미노)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드, [1-(7-아이소프로필카밤오일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-피페리딘-3-일]-메틸-카밤산 3급-부틸 에스터, 2-(3-메틸아미노-피페리딘-1-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드, 2-(사이클로펜틸-메틸-아미노)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드, 2-클로로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드, 2-아이소프로펜일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드, 2-아이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라

진-7-카복실산 아이소프로필아마이드, 2-사이클로헥스-1-엔일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드, 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드, 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드, 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 3급-부틸아마이드, 2-사이클로헥실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드, 2-티오펜-2-일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드, [1-(7-아이소프로필카밤오일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-피페리딘-3-일]-메틸-카밤산 3급-부틸 에스터, 2-(3-메틸아미노-피페리딘-1-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 화합물, [1-(7-아이소프로필카밤오일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-피페리딘-3-일]-메틸-카밤산 3급-부틸 에스터, 또는 2-(3-메틸아미노-피페리딘-1-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 화합물이 아니다.

[0063] 본 발명은, 화학식 I의 화합물의 치료 효과량을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 염증성 또는 자가면역 증상의 치료 방법을 제공한다.

[0064] 본 발명은, 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 함께 화학식 I의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0065] 정의

[0066] 본원에서 단수는 하나 이상을 지칭한다. 예를 들어, 하나의 화합물은 하나 이상의 화합물 또는 적어도 하나의 화합물을 지칭한다. 본원에서 "하나", "하나 이상" 및 "적어도 하나"라는 용어는 상호교환적으로 사용될 수 있다.

[0067] "본원에 기술된 바와 같은"이라는 표현은, 발명의 개요에서 제공되는 각각의 그룹에 대한 최대 광의의 정의 또는 최대 광의의 청구사항을 지칭한다. 하기에 제공하는 모든 다른 실시양태에서, 각각의 실시양태에 존재할 수 있고 명시적으로 정의되지 않는 치환기들은, 발명의 개요에서 제공되는 최대 광의의 정의를 유지한다.

[0068] 본원에서 전이(transitional) 표현 또는 청구사항의 실체로 사용되는, "포함하다" 및 "포함하는"이라는 용어는, 개방-종지형 의미로 해석되어야 한다. 즉, 상기 용어는, "적어도 ~을 갖는" 또는 "적어도 ~을 포함하는"이라는 표현과 동의어로 해석되어야 한다. 공정의 문맥에서 "포함하는"이라는 용어는, 상기 공정이 적어도 인용된 단계를 포함하지만 추가적인 단계도 포함할 수 있음을 의미한다. 화합물 또는 조성물의 문맥에서 "포함하는"이라는 용어는, 화합물 또는 조성물이 적어도 인용된 특징 또는 성분을 포함하지만, 추가적인 특징 또는 성분도 포함할 수 있음을 의미한다.

[0069] 본원에서 달리 언급하지 않는 한, "또는"이라는 용어는, "양자택일"의 "배타적" 의미가 아니라 "및/또는"의 "포괄적인" 의미로 사용된다.

[0070] 본원에서 "독립적으로"라는 용어는, 동일한 화합물 내의 동일하거나 상이한 정의를 갖는 변수의 존재 또는 부재와 상관 없이, 변수가 임의의 하나의 경우에 적용됨을 지시하는데 사용된다. 따라서, R"이 2개 존재하고 이들이 "독립적으로 탄소 또는 질소"로 정의되는 화합물에서는, 2개의 R"이 모두 탄소이거나, 2개의 R"이 둘 다 질소이거나, 하나의 R"은 탄소이고 나머지는 질소일 수 있다.

[0071] 본 발명에서 사용되거나 또는 청구되는 화합물을 묘사하고 설명하는 임의의 잔기 또는 화학식에서 임의의 변수 (예를 들어, R, R' 또는 Q)가 1회보다 많이 나타나는 경우, 각 경우에 있어서 이러한 변수의 정의는 매 경우에 독립적이다. 또한, 치환기들 및/또는 변수들의 조합은 상기 화합물이 안정한 화합물을 제공할 때에만 허용된다.

[0072] 결합의 말단의 "\*" 표시 또는 결합을 통과하는 "----" 표시는 각각, 분자의 일부인 나머지에 작용기 또는 다른 화학적 잔기가 부착되는 지점을 지칭한다. 따라서, 예를 들어 다음과 같다.



- [0074] 고리 시스템 내로 도시된(다른 꼭지점에 연결된 것이 아님) 결합은, 해당 결합이 임의의 적합한 고리 원자에 부착될 수 있음을 나타낸다.
- [0075] 본원에 "임의의" 또는 "임의적으로"라는 용어는, 후속적으로 기재되는 사건 또는 상황이, 반드시 그럴 필요는 없지만, 일어날 수도 있음을 의미하며, 이러한 용어는 해당 사건 또는 상황이 발생하는 경우 및 그렇지 않은 경우를 모두 포함한다. 예를 들어, "임의적으로 치환된"은, 임의적으로 치환된 잔기가 수소 또는 치환기를 포함할 수 있음을 의미한다.
- [0076] 본원에서 "함께 이환형 고리 시스템을 형성한다"라는 표현은, 결합되어 이환형 고리 시스템을 형성함을 의미하며, 이때 각각의 고리는 4 내지 7개의 탄소 원자, 또는 4 내지 7개의 탄소 및 헤테로원자로 이루어질 수 있고, 포화되거나 불포화될 수 있다.
- [0077] 본원에서 "함께 스피어로환형 고리 시스템을 형성한다"라는 표현은, 단일 탄소 원자 상의 2개의 치환기가 함께 결합되어 스피어로환형 고리 시스템을 형성함을 의미하며, 이때 각각의 고리는 3 내지 7개의 탄소 원자 또는 3 내지 7개의 탄소 및 헤테로원자로 이루어질 수 있고, 포화되거나 불포화될 수 있다.
- [0078] 본원에서 "약"이라는 용어는, 거의 또는 근방의 영역에서 대략을 의미하기 위해 사용된다. "약"이라는 용어가 수치 범위와 함께 사용되는 경우, 이는 설정된 수치값의 경계를 상하로 연장하여 그 범위를 변경한다. 일반적으로, 본원에서 "약"이라는 용어는, 수치값을 언급된 값의 상하 20%의 편차로 변경하기 위해 사용된다.
- [0079] 본원에서 기술된 정의는 화학적으로 관련된 조합을 형성하도록 덧붙여질 수 있으며, 예를 들어 "헤테로알킬아릴", "할로알킬헤테로아릴", "아릴알킬헤테로사이클릴", "알킬카보닐", "알콕시알킬", "사이클로알킬알킬" 등이다. "알킬"이라는 용어는, "페닐알킬" 또는 "하이드록시알킬"에서와 같이 다른 용어 다음에 접미사로 사용되는 경우, 다른 특별히 지칭된 기로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 치환된 알킬 기(상기 정의된 바와 같음)를 지칭하는 것으로 의도된다. 따라서, 예를 들어 "페닐알킬"은 1개 또는 2개의 페닐 치환기를 갖는 알킬 기를 지칭하며, 따라서 벤질, 페닐에틸 및 바이페닐을 포함한다. "알킬아미노알킬"은, 1개 또는 2개의 알킬아미노 치환기를 갖는 알킬 기이다. "하이드록시알킬"은 2-하이드록시에틸, 2-하이드록시프로필, 1-(하이드록시메틸)-2-메틸프로필, 2-하이드록시부틸, 2,3-다이하이드록시부틸, 2-(하이드록시메틸), 3-하이드록시프로필 등을 포함한다. 따라서, 본원에서 "하이드록시알킬"이라는 용어는, 후술되는 헤테로알킬 기의 부분집합을 정의하기 위해 사용된다. "(아르)알킬"이라는 용어는, 비치환된 알킬 또는 아르알킬 기를 지칭한다. "(헤테로)아릴" 또는 "(헤프)아릴"은, 아릴 또는 헤테로아릴 기를 지칭한다.
- [0080] 화학식 I의 화합물은 호변이성을 나타낼 수 있다. 호변이성질체 화합물은 2개 이상의 상호변환가능한 종으로 존재할 수 있다. 양성자성 호변이성질체는, 두 원자들 사이에서의 공유결합된 수소 원자의 이동으로 발생한다. 호변이성질체는 일반적으로 평형으로 존재하며, 개별 호변이성질체로 분리하려는 시도는 일반적으로, 화학적 및 물리적 특성이 화합물들의 혼합물과 일치하는 혼합물을 제공한다. 평형의 위치는 분자내 화학적 특징에 좌우된다. 예를 들어, 많은 지방족 알데히드 및 케톤(예컨대, 아세트알데하이드)에서는 케토 형태가 우세한 반면, 페놀에서는 에놀 형태가 우세하다. 통상적인 양성자성 호변이성질체는, 케토/에놀 ( $-C(=O)-CH- \rightleftharpoons -C(OH)=CH-$ ), 아마이드/이미드산 ( $-C(=O)-NH- \rightleftharpoons -C(OH)=N-$ ) 및 아미딘 ( $-C(=NR)-NH- \rightleftharpoons -C(NHR)=N-$ ) 호변이성질체를 포함한다. 2개의 후자는 특히 헤테로아릴 및 헤테로환형 고리에서 통상적이며, 본 발명은 이러한 화합물의 모든 호변이성질체 형태를 포함한다.
- [0081] 본원에 사용된 과학기술용어는, 달리 정의되지 않는 한, 본 발명이 속하는 분야의 당업자가 일반적으로 이해하는 의미를 갖는다. 당업자에게 공지된 다양한 방법론 및 재료들을 본원에 인용한다. 약리학의 일반적인 원리를 개시하는 표준 참고문헌은, 문헌[Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Ed., McGraw Hill Companies Inc., New York (2001)]을 포함한다. 당업자에게 공지된 임의의 적합한 재료 및/또는 방법이 본 발명의 수행에 이용될 수 있다. 그러나, 바람직한 재료 및 방법은 기술된다. 달리 지시하지 않는 한, 하기의 상세한 설명 및 실시예에서 언급되는 재료, 시약 등은 상업적 공급원으로부터 입수가 가능하다.
- [0082] 본원에서 "아실"이라는 용어는, 구조식  $-C(=O)R$ (이때, R은 수소 또는 본원에 정의된 바와 같은 저급 알킬임)의 기를 의미한다. 본원에서 "알킬카보닐"이라는 용어는, 구조식  $C(=O)R$ (이때, R은 본원에서 정의된 바와 같음)의 기를 의미한다. " $C_{1-6}$  아실"이라는 용어는, 6개의 탄소 원자를 함유하는 기  $C(=O)R$ 를 지칭한다. 본원에서 "아릴카보닐"이라는 용어는, 구조식  $C(=O)R$ (이때, R은 아릴 기임)의 기를 의미하고, 본원에서 "벤조일"이라는 용어는, "아릴카보닐"(이때, R은 페닐임) 기를 의미한다. 본원에서 "카보닐"이라는 용어는, 구조식  $C(=O)$  기를 의

미한다. 본원에서 "옥소"라는 용어는, 탄소 원자 또는 헤테로원자에 부착될 수 있는 구조식 (=O) 기를 의미한다.

[0083] 본원에서 "알킬"이라는 용어는, 1 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 비분지쇄 또는 분지쇄의 포화된 1가 탄화수소 잔기를 지칭한다. "저급 알킬"이라는 용어는, 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 잔기를 지칭한다. 본원에서 " $C_{1-10}$  알킬"이라는 용어는, 1 내지 10개의 탄소로 이루어진 알킬을 지칭한다. 알킬기의 예는, 비제한적으로, 메틸, 에틸, 프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, t-부틸 또는 펜틸, 아이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 헵틸 및 옥틸을 비롯한 저급 알킬기가 포함된다.

[0084] "페닐알킬" 또는 "하이드록시알킬"에서와 같이, "알킬"이라는 용어가 다른 용어의 접미사로 사용되는 경우, 이는 다른 구체적으로 지칭된 기로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 알킬기(상기 정의된 바와 같음)를 지칭하는 것으로 의도된다. 따라서, 예를 들어, "페닐알킬"은, R'R"- 라디칼(이때, R'는 페닐 라디칼이고, R"는 본원에 정의된 알킬렌 라디칼임)을 지칭하고, 페닐알킬 잔기의 부착 지점은 알킬렌 라디칼 상에 있을 것으로 이해된다. 아릴알킬 라디칼의 예는, 비제한적으로, 벤질, 페닐에틸, 3-페닐프로필을 포함한다. "아릴알킬", "아릴 알킬" 또는 "아르알킬"이라는 용어는, R'가 아릴 라디칼이라는 점을 제외하고는 유사하게 해석된다. "헤테로아릴 알킬" 또는 "헤테로아릴알킬"이라는 용어는, R'가 임의적으로 아릴 또는 헤테로아릴 라디칼이라는 점을 제외하고는 유사하게 해석된다.

[0085] 본원에서 "할로 알킬"이라는 용어는, 1, 2, 3개 또는 그 이상의 수소 원자가 할로겐으로 치환된 비분지쇄 또는 분지쇄 알킬기(상기 정의된 바와 같음)를 의미한다. "저급 할로 알킬"이라는 용어는, 1, 2, 3개 또는 그 이상의 수소 원자가 할로겐으로 치환되고 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 잔기를 의미한다. 그 예는 1-플루오로메틸, 1-클로로메틸, 1-브로모메틸, 1-요오도메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 트라이클로로메틸, 트라이브로모메틸, 트라이요오도메틸, 1-플루오로 에틸, 1-클로로에틸, 1-브로모에틸, 1-요오도에틸, 2-플루오로에틸, 2-클로로에틸, 2-브로모에틸, 2-요오도에틸, 2,2-다이클로로 에틸, 3-브로모프로필 또는 2,2,2-트라이플루오로에틸이다.

[0086] 본원에서 "알킬렌"이라는 용어는, 달리 언급되지 않는 한, 탄소수 1 내지 10의 2가 포화된 선형 탄화수소 라디칼(예를 들어,  $(CH_2)_n$ ), 또는 탄소수 2 내지 10의 분지형 포화된 2가 탄화수소(예를 들어, -CHMe- 또는  $-CH_2CH(i-Pr)CH_2-$ )를 지칭한다. 메틸렌의 경우를 제외하고, 알킬렌기의 개방 원자가(open valence)는 동일한 원자에 결합되지 않는다. 알킬렌 라디칼의 예는, 비제한적으로, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 2- 메틸-프로필렌, 1,1-다이메틸-에틸렌, 부틸렌, 2-에틸부틸렌을 포함한다.

[0087] 본원에서 "알콕시"라는 용어는, -O-알킬기(이때, 알킬은 상기 정의된 바와 같음), 예컨대 메톡시, 에톡시, n-프로필옥시, i-프로필옥시, n-부틸옥시, i-부틸옥시, t-부틸옥시, 펜틸옥시, 헥실옥시(이들의 이성질체 포함)를 의미한다. 본원에서 "저급 알콕시"라는 용어는, "저급 알킬" 기(상기 정의된 바와 같음)를 갖는 알콕시기를 지칭한다. 본원에서 " $C_{1-10}$  알콕시"라는 용어는, -O-알킬(이때, 알킬은  $C_{1-10}$ 임)을 지칭한다.

[0088] 본원에서 "하이드록시알킬"이라는 용어는, 상이한 탄소 원자 상의 1 내지 3개의 수소 원자가 히드록실기로 대체된 알킬 라디칼을 의미한다.

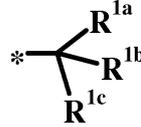
[0089] 본원에서 "사이클로알킬"이라는 용어는, 3 내지 8개의 탄소 원자를 함유하는 포화된 탄소환형 고리를 지칭하며, 즉 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 아다만틸, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸 또는 옥타히드로-펜탈렌-1-일이다. 본원에서 " $C_{3-7}$  사이클로알킬"이라는 용어는, 탄소환형 고리에서 3 내지 7개의 탄소로 이루어진 사이클로알킬을 지칭한다.

[0090] 본원에서 "사이클로알켄일"이라는 용어는, 달리 언급하지 않는 한, 5 내지 7개의 탄소 원자를 함유하고 고리 내에 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 부분적으로 불포화된 탄소환형을 지칭한다. 예를 들어, " $C_{5-6}$  사이클로 알켄일"은, 5 또는 6개의 구성 원자를 갖는 사이클로알켄일 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 사이클로알켄일 기는 고리 내에 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는다. 다른 실시양태에서, 사이클로알켄일 기는 고리 내에 하나보다 많은 탄소-탄소 이중 결합을 갖는다. 그러나, 사이클로알켄일 고리는 방향족이 아니다. 사이클로알켄일 기는 임의적으로 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 사이클로알켄일은 비제한적으로, 사이클로펜텐일 및 사이클로헥센일을 포함한다.

[0091] 본원에서 "할로젠" 또는 "할로"라는 용어는, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.

- [0092] 본원에서 "아미노"라는 용어는,  $-NR_2$ (이때, 각각의 R 기는 독립적으로 H 또는 저급 알킬(본원에 정의된 바와 같음)임)을 포함한다. 아미노 기의 예는 다이메틸 아미노, 메틸 아미노 및  $NH_2$ 를 포함한다.
- [0093] 본원에서 "아릴"이라는 용어는, 일환형 또는 이환형("바이아릴"로도 지칭됨)의 치환되거나 비치환된 탄소환형 방향족 기를 의미한다. 아릴 기의 예는 페닐, 나프틸 등이다.
- [0094] 본원에서 "헤테로아릴"이라는 용어는, 1개 이상의 N, O 또는 S 헤테로원자를 포함하고 나머지 고리 원자는 탄소인, 고리마다 4 내지 8개의 원자를 포함하는 1개 이상의 방향족 고리를 가진 5 내지 18개의 고리 원자의 일환형, 이환형 또는 삼환형 라디칼을 의미하고, 헤테로아릴 라디칼의 부착 지점은 방향족 고리 위에 있을 것으로 이해될 것이다. 당업자에게 널리 공지된 바와 같이, 헤테로아릴 고리는 그의 모든 탄소 대응물에 비해 방향족 특성을 덜 갖는다. 따라서, 본 발명의 목적을 위해서는, 헤테로아릴기는 단지 소정의 방향족 특징만 가지면 된다. 헤테로아릴 잔기의 예는, 5 또는 6개의 고리 원자 및 1 내지 3개의 헤테로원자를 가진 일환형 방향족 헤테로환을 포함하며, 비제한적으로, 임의적으로 하이드록시, 시아노, 알킬, 알콕시, 티오, 저급 할로알콕시, 알킬티오, 할로, 할로알킬, 알킬설펜일, 알킬설펜일, 할로겐, 아미노, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 다이알킬아미노알킬, 나이트로, 알콕시카보닐, 카밤오일, 알킬카밤오일, 다이알킬카밤오일, 아릴카밤오일, 알킬카보닐아미노 및 아릴카보닐아미노로부터 선택되는 하나 이상의 치환기, 바람직하게는 1개 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있는 피리딘일, 피리미딘일, 피라진일, 피롤일, 피라졸일, 이미다졸일, 인돌일, 옥사졸일, 아이속사졸일, 티아졸일, 아이소티아졸일, 트리아자졸린일, 트리아자졸일, 티오펜일, 퓨란일, 티아디아졸일 및 옥사디아졸린일을 포함한다. 이환형 잔기(헤테로 바이아릴"로도 지칭됨)의 예는, 비제한적으로, 퀴놀린일, 인다졸일, 아이소퀴놀린일, 벤조퓨릴, 벤조티오펜일, 벤즈옥사졸, 벤즈아이속사졸, 벤조티아졸, 피롤로피리딘일, 피롤로피라진일, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘, 및 벤즈아이소티아졸을 포함한다.
- [0095] 본원에서 "헤테로사이클로알킬", "헤테로사이클일" 또는 "헤테로환"이라는 용어는, 하나 이상의 고리 탄소 원자 및 하나 이상의 고리 헤테로원자(N, O 또는 S(=O)<sub>0-2</sub>로부터 선택됨)를 포함하는, 고리당 하나 이상의 고리, 바람직하게는 1개 또는 2개의 고리, 또는 3개 내지 8개의 원자로 이루어진 1가의 포화된 환형 라디칼을 지칭하며, 이때 부착 지점은 탄소 원자 또는 헤테로원자를 통해서일 수 있으며, 달리 언급되지 않는 한, 상기 라디칼은 임의적으로, 하이드록시, 옥소, 시아노, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 알킬티오, 할로, 할로알킬, 하이드록시알킬, 나이트로, 알콕시카보닐, 아미노, 알킬아미노, 알킬설펜일, 아릴설펜일, 알킬아미노설펜일, 아릴아미노설펜일, 알킬설펜일아미노, 아릴설펜일아미노, 알킬아미노카보닐, 아릴아미노카보닐, 알킬카보닐아미노, 및 아릴카보닐아미노로부터 선택되는 하나 이상의 치환기, 바람직하게는 1개 또는 2개, 또는 3개의 치환기로 독립적으로 치환될 수 있다. 헤테로환형 라디칼의 예는, 비제한적으로, 아세트딘일, 피롤리딘일, 헥사하이드로아제핀일, 옥세탄일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로티오펜일, 옥사졸리딘일, 티아졸리딘일, 아이속사졸리딘일, 피롤리딘일, 모폴린일, 피페라진일, 피페리딘일, 아이소인돌린일, 다이하이드로아이소퀴놀린일, 테트라하이드로피란일, 테트라하이드로카볼린일, 이미다졸린일, 티오모폴린일, 및 퀴누클리딘일을 포함한다.
- [0096] 본원에서 "장기 거부반응"이라는 용어는, 혈관성 및/또는 비-혈관성(예를 들어, 골수, 이자섬 세포) 이식 설정에서의 급성 동종이식 또는 이종이식 거부 및 만성 동종이식 또는 이종이식 거부를 포함한다.
- [0097] JAK 및 Syk 억제
- [0098] 본 발명은 화학식 I 또는 I'의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하되, 단,
- [0099] 이때 Q가 사이클로프로필 또는 티오펜일이고,  $R^2$  및  $R^3$ 이 H 또는 메틸인 경우,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  및  $R^{1c}$  중 임의의 2개가 H 또는 메틸이면, 나머지는 H, 하이드록시 또는 하이드록시메틸이 아니고;
- [0100] Q가 클로로, 아이소프로필, 아이소프로펜일, 피페리딘일, 메틸-피페리딘-3-일-아민, 메틸-피페리딘-3-일-카바산 3급-부틸 에스터, 사이클로헥실, 사이클로헥틸-메틸-아미노 또는 사이클로헥센일이고  $R^2$  및  $R^3$ 이 H 또는 메틸이면,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  및  $R^{1c}$ 가 모두 H는 아니며;
- [0101] 화학식 I의 화합물은 2-(사이클로헥틸-메틸-아미노)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드, 2-클로로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드, 2-아이소프로펜일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드, 2-아이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드, 2-사이클로헥스-1-엔일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드, 2-사이클로프로필-5H-피롤로

[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드, 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드, 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 3급-부틸아마이드, 2-사이클로헥실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드, 2-티오펜-2-일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드, [1-(7-아이소프로필카bam오일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-피페리딘-3-일]-메틸-카bam산 3급-부틸 에스터, 2-(3-메틸아미노-피페리딘-1-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드; 트라이플루오로-아세트산, [1-(7-아이소프로필카bam오일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-피페리딘-3-일]-메틸-카bam산 3급-부틸 에스터 또는 2-(3-메틸아미노-피페리딘-1-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드를 갖는 화합물; 트라이플루오로-아세트산을 갖는 화합물이 아니다.



- [0102] 화학식 I 또는 I'의 하나의 변형에서, R은 H, 시아노, R' 또는 이고;
- [0103] R'는, 각각 임의적으로 하나 이상의 R''로 치환되는 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 페닐 이고;
- [0104] R''는 각각 독립적으로, 할로, 하이드록시, 시아노, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 하이드록시알킬, 사이클로알킬, C(=O)R''' 또는 S(=O)<sub>2</sub>R''' 이고
- [0105] R'''는 각각 독립적으로, OH 또는 저급 알킬이고;
- [0106] R<sup>1a</sup> 및 R<sup>1b</sup>는 각각 독립적으로, H, 하이드록시, 할로, 저급 알킬, 저급 알켄일, 저급 알킨일, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 저급 하이드록시알킬, 아미노, 저급 알킬아미노, 저급 다이알킬아미노, 시아노, C(=O)R''', S(=O)<sub>2</sub>R''' 또는 CH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>R''' 이고;
- [0107] R<sup>1c</sup>는, 임의적으로 하나 이상의 R<sup>1d</sup>로 치환되는 페닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고;
- [0108] R<sup>1d</sup>는 각각 독립적으로, 하이드록시, 할로, 저급 알킬, 저급 하이드록시알킬, 저급 할로 알킬 또는 저급 알콕시 이다.
- [0109] 화학식 I 또는 I'의 하나의 변형에서, R은 H, 메틸 또는 R'이다.
- [0110] 화학식 I 또는 I'의 하나의 변형에서, R'는, 임의적으로 하나 이상의 R''로 치환되는 사이클로알킬, 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 테트라하이드로피란일이다.
- [0111] 화학식 I 또는 I'의 하나의 변형에서, R<sup>2</sup>는 H 또는 저급 알킬이다.
- [0112] 화학식 I 또는 I'의 하나의 변형에서, R<sup>3</sup>은 H, 하이드록시, 시아노, 시아노 저급 알킬 또는 R<sup>3'</sup> 이고,
- [0113] R<sup>3'</sup>는 각각 독립적으로, 각각 임의적으로 하나 이상의 R<sup>3''</sup>로 치환되는 저급 알킬, 하이드록시 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알킬, 저급 할로알콕시, 페닐 저급 알킬 또는 사이클로알킬 저급 알킬이고;
- [0114] R<sup>3''</sup>는 각각 독립적으로, 저급 알킬, 할로, 하이드록시, 저급 알콕시, 저급 할로알킬, 저급 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노 저급 알킬, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>3'''</sup>, C(=O)R<sup>3'''</sup>, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알켄일이고;
- [0115] 각각 R<sup>3'''</sup>는 독립적으로 H 또는 저급 알킬이다.
- [0116] 화학식 I 또는 I'의 하나의 변형에서, R<sup>3</sup>은 H, 시아노, 시아노 저급 알킬 또는 R<sup>3'</sup> 이고;
- [0117] R<sup>3</sup>는 각각 독립적으로, 각각 임의적으로 하나 이상의 R<sup>3''</sup>로 치환되는 저급 알킬, 하이드록시 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알킬, 저급 할로알콕시, 사이클로알킬 또는 사이클로알킬 저급 알킬이다.

- [0118] 화학식 I 또는 I'의 하나의 변형에서,  $R^2$  또는  $R^3$ 은 메틸이다.
- [0119] 화학식 I 또는 I'의 하나의 변형에서,  $R^2$  또는  $R^3$ 은 저급 알킬이고, 다른 하나는 H이다.
- [0120] 화학식 I 또는 I'의 하나의 변형에서, Q는, 각각 임의적으로 하나 이상의  $Q^{2a}$ 로 치환되는 사이클로알킬, 헤테로 사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고,  $R^2$  또는  $R^3$ 은 메틸이다.
- [0121] 화학식 I 또는 I'의 하나의 변형에서,  $R^{1a}$ 는 저급 알킬, 하이드록시, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노 또는 저급 하이드록시알킬이다.
- [0122] 화학식 I 또는 I'의 하나의 변형에서,  $R^{1a}$ 는 저급 알킬, 하이드록시, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노 또는 저급 하이드록시알킬이고, Q는, 각각 임의적으로 하나 이상의  $Q^{2a}$ 로 치환되는 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이다.
- [0123] 화학식 I 또는 I'의 하나의 변형에서,  $R^{1a}$ 는 저급 알킬, 하이드록시, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노 또는 저급 하이드록시알킬이고,  $R^2$  또는  $R^3$ 은 메틸이다.
- [0124] 화학식 I 또는 I'의 하나의 변형에서,  $R^{1a}$ 는 저급 알킬, 하이드록시, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노 또는 저급 하이드록시알킬이고, Q는, 각각 임의적으로 하나 이상의  $Q^{2a}$ 로 치환되는 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고,  $R^2$  또는  $R^3$ 은 메틸이다.
- [0125] 화학식 I 또는 I'의 하나의 변형에서,  $R^{1b}$ 는 저급 알킬 또는 저급 할로알킬이다.
- [0126] 화학식 I 또는 I'의 하나의 변형에서,  $R^{1b}$ 는 저급 알킬 또는 저급 할로알킬이고,  $R^{1a}$ 는 저급 알킬, 하이드록시, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노 또는 저급 하이드록시알킬이다.
- [0127] 화학식 I 또는 I'의 하나의 변형에서,  $R^{1b}$ 는 저급 알킬 또는 저급 할로알킬이고, Q는, 각각 임의적으로 하나 이상의  $Q^{2a}$ 로 치환되는 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이다.
- [0128] 화학식 I 또는 I'의 하나의 변형에서,  $R^{1b}$ 는 저급 알킬 또는 저급 할로알킬이고,  $R^2$  또는  $R^3$ 은 메틸이다.
- [0129] 화학식 I 또는 I'의 하나의 변형에서,  $R^{1b}$ 는 저급 알킬 또는 저급 할로알킬이고,  $R^{1a}$ 는 저급 알킬, 하이드록시, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노 또는 저급 하이드록시알킬이고, Q는, 각각 임의적으로 하나 이상의  $Q^{2a}$ 로 치환되는 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고,  $R^2$  또는  $R^3$ 은 메틸이다.
- [0130] 화학식 I 또는 I'의 하나의 변형에서,  $R^{1c}$ 는 H, 하이드록시 또는 저급 알킬이다.
- [0131] 화학식 I 또는 I'의 하나의 변형에서,  $R^{1c}$ 는 H, 하이드록시 또는 저급 알킬이고,  $R^{1a}$ 는 저급 알킬, 하이드록시, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노 또는 저급 하이드록시알킬이다.
- [0132] 화학식 I 또는 I'의 하나의 변형에서,  $R^{1c}$ 는 H, 하이드록시 또는 저급 알킬이고, Q는, 각각 임의적으로 하나 이상의  $Q^{2a}$ 로 치환되는 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이다.
- [0133] 화학식 I 또는 I'의 하나의 변형에서,  $R^{1c}$ 는 H, 하이드록시 또는 저급 알킬이고,  $R^2$  또는  $R^3$ 은 메틸이다.
- [0134] 화학식 I 또는 I'의 하나의 변형에서,  $R^{1c}$ 는 H, 하이드록시 또는 저급 알킬이고,  $R^{1a}$ 는 저급 알킬, 하이드록시, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노 또는 저급 하이드록시알킬이고, Q는, 각각 임의적으로 하나 이상의  $Q^{2a}$ 로 치환되는 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고,  $R^2$  또는  $R^3$ 은 메틸이다.
- [0135] 화학식 I 또는 I'의 하나의 변형에서,  $R^{1a}$  및  $R^{1b}$ 는 함께 스피이로사이클로알킬 또는 스피이로헤테로사이클로알킬

을 형성한다.

- [0136] 화학식 I 또는 I'의 하나의 변형에서,
- [0137] Q는  $Q^2$ ,  $Q^3$  또는  $Q^4$ 이고;
- [0138]  $Q^2$ 는, 임의적으로 하나 이상의  $Q^{2a}$ 로 치환되는 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 피롤리딘일, 티아졸일, 티오펜일, 피리딘일, 피라졸일 또는 다이하이드로피란일이고;
- [0139]  $Q^{2a}$ 는 독립적으로  $Q^{2d}$  또는  $Q^{2e}$ 이고;
- [0140]  $Q^{2d}$ 는 각각 독립적으로,  $-C(=O)N(Q^{2e})_2$  또는  $-C(=O)(Q^{2e})$ 이고;
- [0141]  $Q^{2e}$ 는 각각 독립적으로, H 또는  $Q^{2e'}$ 이고;
- [0142]  $Q^{2e'}$ 는 각각 독립적으로, 임의적으로 하나 이상의  $Q^{2f}$ 로 치환되는 저급 알킬, 페닐, 벤질, 5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클로알킬, 스페이로환형 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아틸이고;
- [0143]  $Q^{2f}$ 는 각각 독립적으로,  $Q^{2g}$  또는  $Q^{2h}$ 이고;
- [0144]  $Q^{2g}$ 는 각각 독립적으로, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 옥소,  $-S(=O)_2(Q^{2i'})$ ,  $-S(=O)_2N(Q^{2i'})_2$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $C(=O)N(Q^{2i'})_2$  또는  $-C(=O)(Q^{2i'})$ 이고;
- [0145]  $Q^{2h}$ 는 각각 독립적으로, 임의적으로 하나 이상의  $Q^{2i}$ 로 치환되는 저급 알킬, 저급 알켄일, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아미노, 페닐, 벤질, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아틸이고;
- [0146]  $Q^{2i}$ 는 각각 독립적으로, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 저급 알킬, 저급 할로알킬 또는 저급 알콕시이고;
- [0147]  $Q^3$ 은  $-O-Q^{3a}$ ,  $-N(Q^{3a})_2$  또는  $-N(Q^{3a})(CH_2)_mC(=O)N(Q^{3a})_2$ 이고;
- [0148]  $Q^{3a}$ 는 각각 독립적으로, H 또는  $Q^{3c}$ 이고;
- [0149] m은 각각 독립적으로, 0, 1 또는 2이고;
- [0150]  $Q^{3c}$ 는 각각 독립적으로, 임의적으로 하나 이상의  $Q^{3d}$ 로 치환되는 저급 알킬, 저급 할로알킬, 페닐, 5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌, 나프탈렌, 2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란일, 인단일, 인텐일, 인돌일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아틸이고;
- [0151]  $Q^{3d}$ 는 각각 독립적으로, 할로젠, 옥소, 시아노, 하이드록시,  $-NHS(=O)_2(Q^{3f})$ ,  $-NHC(=O)(Q^{3f})$ ,  $NHC(=O)N(Q^{3f})_2$  또는  $N(Q^{3f})_2$ 이고;
- [0152]  $Q^{3f}$ 는 각각 독립적으로, H 또는  $Q^{3f'}$ 이고;
- [0153]  $Q^{3f'}$ 는 각각 독립적으로, 임의적으로 하나 이상의  $Q^{3g}$ 로 치환되는 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알킬, 페닐, 벤질, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아틸이고;
- [0154]  $Q^{3g}$ 는 각각 독립적으로, 할로젠, 하이드록시, 저급 알킬, 저급 하이드록시알킬, 저급 할로알킬 또는 저급 알콕시이고;
- [0155]  $Q^4$ 는  $Q^{4a}$  또는  $Q^{4b}$ 이고;

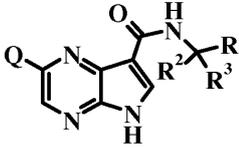
[0156]  $Q^{4a}$ 는 할로젠 또는 시아노이고;

[0157]  $Q^{4b}$ 는 저급 알킬, 저급 알켄일 또는 저급 할로알킬이다.

[0158] 화학식 I 또는 I'의 하나의 변형에서, Q는 사이클로프로필, 티엔일 또는 피라졸일이다.

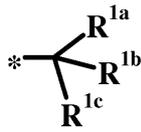
[0159] 화학식 I 또는 I'의 하나의 변형에서, Q는, 각각 임의적으로 하나 이상의  $Q^{2e}$ 로 치환되는 사이클로프로필, 티엔일 또는 피라졸일이다.

[0160] 본 발명은 하기 화학식 I'의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



I'

[0162] 상기 식에서,



[0163] R은 H, 시아노, R' 또는  $R^{1c}$  이고;

[0164] R'는, 각각 임의적으로 하나 이상의 R''로 치환되는 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 페닐 이고;

[0165] R''는 할로, 하이드록시, 시아노, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 하이드록시알킬, 사이클로알킬,  $C(=O)R'''$  또는  $S(=O)_2R'''$  이고;

[0166] R'''는 OH 또는 저급 알킬이고;

[0167]  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  및  $R^{1c}$ 는 각각 독립적으로, H, 하이드록시, 할로, 저급 알킬, 저급 알켄일, 저급 알킨일, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 저급 하이드록시알킬, 아미노, 저급 알킬아미노, 저급 다이알킬아미노, 시아노, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬,  $C(=O)R'''$  또는  $S(=O)_2R'''$  이고;

[0168]  $R^2$ 는 H 또는 저급 알킬이고;

[0169]  $R^3$ 은 H, 하이드록시, 시아노, 시아노 저급 알킬 또는  $R^{3'}$  이고;

[0170]  $R^{3'}$ 는, 각각 임의적으로 하나 이상의  $R^{3''}$ 로 치환되는 저급 알킬, 하이드록시 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알킬, 저급 할로알콕시, 페닐 저급 알킬 또는 사이클로알킬 저급 알킬이고;

[0171]  $R^{3''}$ 는 각각 독립적으로, 저급 알킬, 할로, 하이드록시, 저급 알콕시, 저급 할로알킬, 저급 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노 저급 알킬,  $S(=O)_2R^{3'''}$ ,  $C(=O)R^{3'''}$ , 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알켄일이고;

[0172]  $R^{3'''}$ 는 H 또는 저급 알킬이고;

[0173] Q는  $Q^2$ ,  $Q^3$  또는  $Q^4$ 이고;

[0174]  $Q^2$ 는, 임의적으로 하나 이상의  $Q^{2a}$ 로 치환되는 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클로알킬 페닐, 헤테로아릴, 바이아릴 또는 헤테로바이아릴이고;

[0175]  $Q^{2a}$ 는  $Q^{2b}$  또는  $Q^{2c}$ 이고;

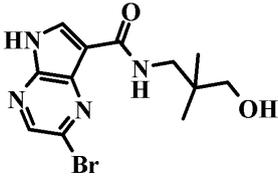
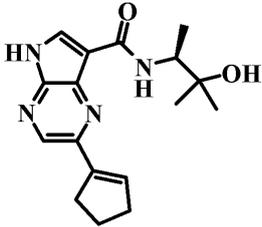
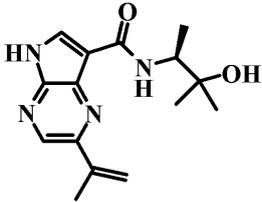
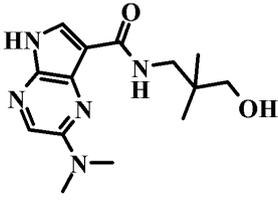
- [0176]  $Q^{2b}$ 는 할로젠, 옥소, 하이드록시,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SCH}_3$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{CH}_3$  또는  $-\text{S(=O)CH}_3$ 이고;
- [0177]  $Q^{2c}$ 는  $Q^{2d}$  또는  $Q^{2e}$ 이거나;
- [0178]  $Q^{2a}$ 가 함께, 임의적으로 하나 이상의  $Q^{2b}$  또는  $Q^{2c}$ 로 치환되는 이환형 고리 시스템을 형성하고;
- [0179]  $Q^{2d}$ 는  $-\text{O}(Q^{2e})$ ,  $-\text{S(=O)}_2(Q^{2e})$ ,  $-\text{C(=O)N}(Q^{2e})_2$ ,  $-\text{S(O)}_2(Q^{2e})$ ,  $-\text{C(=O)}(Q^{2e})$ ,  $-\text{C(=O)O}(Q^{2e})$ ,  $-\text{N}(Q^{2e})\text{C(=O)}(Q^{2e})$ ,  $-\text{N}(Q^{2e})\text{C(=O)O}(Q^{2e})$  또는  $-\text{N}(Q^{2e})\text{C(=O)N}(Q^{2e})_2$ 이고;
- [0180]  $Q^{2e}$ 는 각각 독립적으로, H 또는  $Q^{2e'}$ 이고;
- [0181]  $Q^{2e'}$ 는 각각 독립적으로, 임의적으로 하나 이상의  $Q^{2f}$ 로 치환되는 저급 알킬, 페닐, 벤질, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고;
- [0182]  $Q^{2f}$ 는  $Q^{2g}$  또는  $Q^{2h}$ 이고;
- [0183]  $Q^{2g}$ 는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 옥소 또는  $-\text{C(=O)}(Q^{2h})$ 이고;
- [0184]  $Q^{2h}$ 는, 임의적으로 하나 이상의  $Q^{2i}$ 로 치환되는 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아미노, 페닐, 벤질, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고;
- [0185]  $Q^{2i}$ 는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 저급 알킬, 저급 할로알킬 또는 저급 알콕시이고;
- [0186]  $Q^3$ 은  $-\text{O}-Q^{3a}$ ,  $-\text{S}-Q^{3a}$ ,  $-\text{C(=O)}(Q^{3a})$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{C(=O)}(Q^{3a})$ ,  $-\text{S(=O)}(Q^{3a})$ ,  $-\text{S(=O)}_2(Q^{3a})$ ,  $-\text{N}(Q^{3a})_2$ ,  $-\text{N}(Q^{3a})\text{S(=O)}_2(Q^{3a})$ ,  $-\text{N}(Q^{3a})\text{C(=O)}(Q^{3a})$ ,  $-\text{C(=O)N}(Q^{3a})_2$ ,  $\text{N}(Q^{3a})\text{C(=O)N}(Q^{3a})_2$  또는  $-\text{N}(Q^{3a})(\text{CH}_2)_m\text{C(=O)N}(Q^{3a})_2$ 이고;
- [0187]  $Q^{3a}$ 는 각각 독립적으로,  $Q^{3b}$  또는  $Q^{3c}$ 이고;
- [0188]  $m$ 은 0, 1 또는 2이고;
- [0189]  $Q^{3b}$ 는 H이고;
- [0190]  $Q^{3c}$ 는, 임의적으로 하나 이상의  $Q^{3d}$ 로 치환되는 저급 알킬, 저급 할로알킬, 페닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고;
- [0191]  $Q^{3d}$ 는 각각 독립적으로,  $Q^{3e}$  또는  $Q^{3f}$ 이고;
- [0192]  $Q^{3e}$ 는 할로젠 또는 하이드록시이고;
- [0193]  $Q^{3f}$ 는, 임의적으로 하나 이상의  $Q^{3g}$ 로 치환되는 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알킬, 페닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고;
- [0194]  $Q^{3g}$ 는 각각 독립적으로, 할로젠, 하이드록시, 저급 알킬, 저급 하이드록시알킬, 저급 할로알킬 또는 저급 알콕시이고;
- [0195]  $Q^4$ 는  $Q^{4a}$  또는  $Q^{4b}$ 이고;
- [0196]  $Q^{4a}$ 는 하이드록시, 할로젠 또는 시아노이고;
- [0197]  $Q^{4b}$ 는, 임의적으로 하나 이상의  $Q^{4c}$ 로 치환되는 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알킨일, 저급 알켄일, 저급 하이드록시알킬, 아미노 또는 저급 할로알킬이고;
- [0198]  $Q^{4c}$ 는  $Q^{4d}$  또는  $Q^{4e}$ 이고;

- [0199]  $Q^{4d}$  는 각각 독립적으로, 할로젠, 하이드록시 또는 시아노이고;
- [0200]  $Q^{4e}$  는 각각 독립적으로, 임의적으로 하나 이상의  $Q^{4f}$  로 치환되는 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아미노, 사이클로알킬, 페닐, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고;
- [0201]  $Q^{4f}$  는 각각 독립적으로, 하이드록시, 할로젠, 저급 알킬, 저급 알켄일, 옥소, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 하이드록시알킬 또는 아미노이되;
- [0202] 단, Q가 사이클로프로필 또는 티오페닐이고,  $R^2$  및  $R^3$ 이 H 또는 메틸인 경우,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  및  $R^{1c}$  중 임의의 2개가 H 또는 메틸이면, 나머지는 H, 하이드록시 또는 하이드록시메틸이 아니고;
- [0203] Q가 클로로, 아이소프로필, 아이소프로펜일, 피페리딘일, 메틸-피페리딘-3-일-아민, 메틸-피페리딘-3-일-카바산 3급-부틸 에스터, 사이클로헥실, 사이클로헥틸-메틸-아미노 또는 사이클로헥센일이고  $R^2$  및  $R^3$ 이 H 또는 메틸이면,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  및  $R^{1c}$ 가 모두 H는 아니다.
- [0204] 본원은, 화학식 I 또는 I'의 화합물의 치료 효과량을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 염증성 또는 자가면역 증상의 치료 방법을 제공한다.
- [0205] 본원은, 화학요법제, 항증식제, 항염증제, 면역조절제, 면역억제제, 항신경 인자, 심혈관 질환 치료제, 당뇨병 치료제 및 면역결핍 장애 치료제로부터 선택되는 추가적인 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 상기 치료 방법을 제공한다.
- [0206] 본원은, 화학식 I 또는 I'의 화합물의 치료 효과량을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 염증성 증상의 치료 방법을 제공한다.
- [0207] 본원은, 화학식 I 또는 I'의 화합물의 치료 효과량을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 류마티스성 관절염의 치료 방법을 제공한다.
- [0208] 본원은, 화학식 I 또는 I'의 화합물의 치료 효과량을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 천식의 치료 방법을 제공한다.
- [0209] 본원은, 화학식 I 또는 I'의 화합물의 치료 효과량을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, T-세포 증식성 장애의 억제 방법을 제공한다.
- [0210] 본원은, 화학식 I 또는 I'의 화합물의 치료 효과량을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, T-세포 증식성 장애의 억제 방법을 제공한다.
- [0211] 본원은, 상기 증식성 장애가 암인 상기 억제 방법을 제공한다.
- [0212] 본원은, 화학식 I 또는 I'의 화합물의 치료 효과량을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, B-세포 증식성 장애의 치료 방법을 제공한다.
- [0213] 본원은, 화학식 I 또는 I'의 화합물의 치료 효과량을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 루푸스, 다발성 경화증, 류마티스성 관절염, 건선, 유형 I 당뇨병, 장기 이식 합병증, 이종 장기이식, 당뇨병, 암, 천식, 아토피성 피부염, 자가면역성 갑상선 장애, 궤양 대장염, 크론병, 알츠하이머병 및 백혈병을 비롯한 면역 장애의 치료 방법을 제공한다.
- [0214] 본원은, 화학식 I 또는 I'의 화합물의 치료 효과량을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 급성 동종이식 또는 이종이식 거부 및 만성 동종이식 또는 이종이식 거부를 비롯한 장기 거부 및 혈액성 또는 비-혈액성 이식의 모든 형태를 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.
- [0215] 본원은, 화학식 I 또는 I'의 화합물의 치료 효과량을 투여하는 것을 포함하는, JAK3 활성의 억제 방법을 제공하며, 이때 상기 화합물은 JAK3 활성의 시험관내 생화학적 분석에서 50  $\mu$ M 이하의  $IC_{50}$ 을 나타낸다.
- [0216] 본원은, 상기 화합물이 JAK3 활성의 시험관내 생화학적 분석에서 100 nM 이하의  $IC_{50}$ 을 나타내는 상기 방법을 제공한다.
- [0217] 본원은, 상기 화합물이 JAK3 활성의 시험관내 생화학적 분석에서 10 nM 이하의  $IC_{50}$ 을 나타내는 상기 방법을 제공한다.

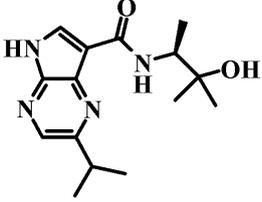
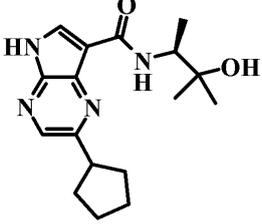
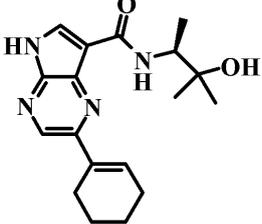
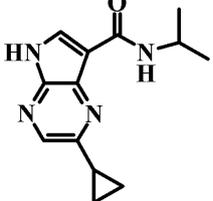
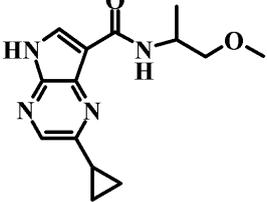
공한다.

- [0218] 본원은, 화학식 I 또는 I'의 화합물의 치료 효과량을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, SYK 활성의 억제 방법을 제공하며, 이때 상기 화합물은 SYK 활성의 시험관내 생화학적 분석에서 50  $\mu$ M 이하의 IC<sub>50</sub>을 나타낸다.
- [0219] 본원은, 상기 화합물이 SYK 활성의 시험관내 생화학적 분석에서 100 nM 이하의 IC<sub>50</sub>을 나타내는 상기 방법을 제공한다.
- [0220] 본원은, 상기 화합물이 SYK 활성의 시험관내 생화학적 분석에서 10 nM 이하의 IC<sub>50</sub>을 나타내는 상기 방법을 제공한다.
- [0221] 본원은, 화학식 I 또는 I'의 화합물과 함께 항-염증성 화합물의 치료 효과량을 치료가 필요한 환자에게 동시-투여하는 것을 포함하는, 염증성 증상의 치료 방법을 제공한다.
- [0222] 본원은, 화학식 I 또는 I'의 화합물과 함께 면역억제제 화합물의 치료 효과량을 치료가 필요한 환자에게 동시-투여하는 것을 포함하는, 면역 장애의 치료 방법을 제공한다.
- [0223] 본원은, 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 혼합된 화학식 I 또는 I'의 화합물을 포함하는 약학 제제를 제공한다.
- [0224] 본원은, 화학요법제, 항증식제, 항염증제, 면역조절제, 면역억제제, 향신경 인자, 심혈관 질환 치료제, 당뇨병 치료제 및 면역결핍 장애 치료제로부터 선택되는 추가적인 치료제를 추가로 포함하는, 화학식 I 또는 I'의 화합물의 상기 약학 제제를 제공한다.
- [0225] 본원은, 염증성 또는 자가면역 증상의 치료에 사용하기 위한 전술된 바와 같은 화합물을 제공한다.
- [0226] 본원은, 전술된 증상 중 임의의 하나를 치료하는데 사용하기 위한 전술된 바와 같은 화합물을 제공한다.
- [0227] 본원은, 염증성 장애의 치료용 약제의 제조를 위한, 화학식 I 또는 I'의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0228] 본원은, 자가면역 장애의 치료용 약제의 제조를 위한, 화학식 I 또는 I'의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0229] 본원은 본원에 전술된 바와 같은 화합물 또는 방법을 제공한다.
- [0230] 본 발명에 포함되고 본 발명의 범주 이내인 대표적인 화합물의 예가 하기 표에 제시된다. 하기 예 및 제조 방법은, 당업자가 본 발명을 보다 더 확실히 이해하고 수행하도록 하기 위해 제공된다. 이러한 예 및 제조 방법이 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 간주되어서는 안되며, 단지 본 발명의 예시적이고 대표적인 것으로 간주되어야 한다.
- [0231] 일반적으로, 본원에 사용된 명명법은 IUPAC 체계적 명명법의 생성을 위한 바일스타인(Beilstein) 연구소의 전산화된 시스템인 오토놈(AUTONOM, 상표명) v.4.0 을 기반으로 한다. 도시된 구조와 해당 구조에 제시된 명칭 사이에 불일치가 있다면, 도시된 구조에 더욱 비중을 둔다. 또한, 구조 또는 구조의 일부의 입체화학이, 예를 들어 굽은 글자 또는 점선으로 도시되어 있지 않으면, 해당 구조 또는 그 구조의 일부는 모든 입체화학을 포함하는 것으로 해석된다.
- [0232] 하기 표 1은 화학식 I에 따른 예시적인 화합물을 도시하는 것이다.

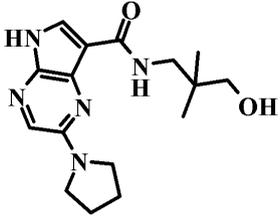
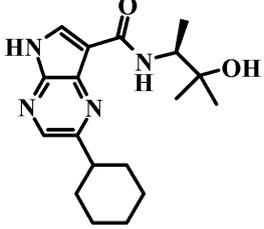
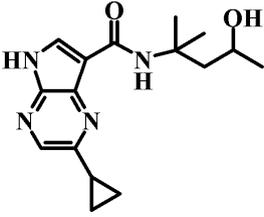
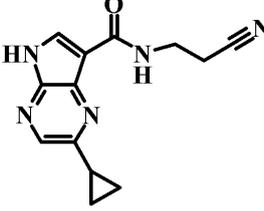
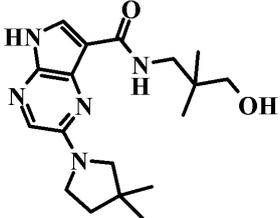
[0233] [표 1]

번호	구조	체계적 명칭	MP
I-1		2-브로모-5H-피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드	248.0-250.0
I-2		2-사이클로펜트-1-엔일-5H-피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7-카복실산 ((S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드	
I-3		2-아이소프로펜일-5H-피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7-카복실산 ((S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드	
I-4		2-다이메틸아미노-5H-피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드	222.0-224.0

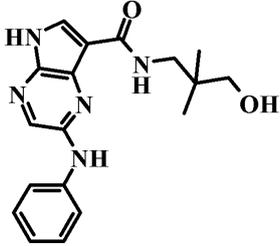
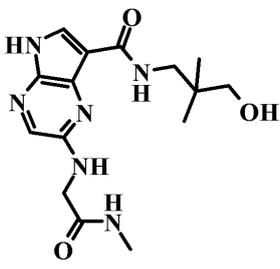
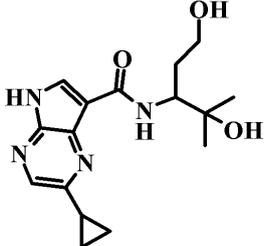
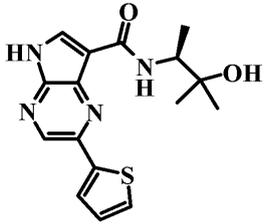
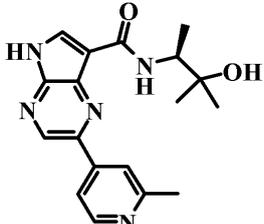
[0234]

<p>I-5</p>		<p>2-아이소프로필-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드</p>	
<p>I-6</p>		<p>2-사이클로펜틸-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드</p>	
<p>I-7</p>		<p>2-사이클로헥스-1-엔일-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드</p>	
<p>I-8</p>		<p>2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드</p>	<p>&gt;300-</p>
<p>I-9</p>		<p>2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 (2-메톡시-1-메틸-에틸)-아마이드</p>	<p>238.0-240.0</p>

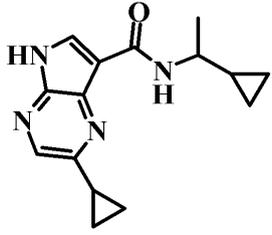
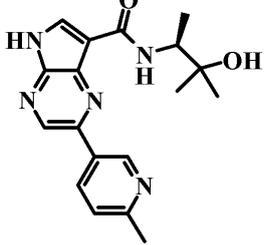
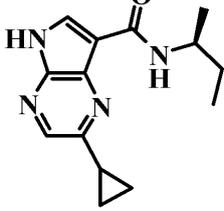
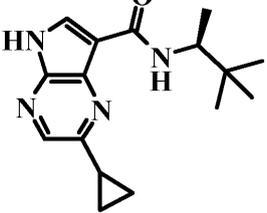
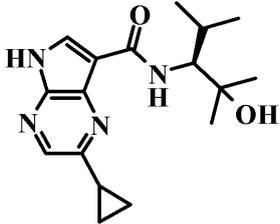
[0235]

<p>I-10</p>		<p>2-피롤리딘-1-일-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 (3-하이드록시- 2,2-다이메틸-프로필)- 아마이드</p>	<p>220.0- 222.0</p>
<p>I-11</p>		<p>2-사이클로헥실-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 ((S)-2- 하이드록시-1,2- 다이메틸-프로필)- 아마이드</p>	
<p>I-12</p>		<p>2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 (3-하이드록시- 1,1-다이메틸-부틸)- 아마이드</p>	<p>230.0- 232.0</p>
<p>I-13</p>		<p>2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 (2-시아노- 에틸)-아마이드</p>	<p>236.0- 238.0</p>
<p>I-14</p>		<p>2-(3,3-다이메틸- 피롤리딘-1-일)-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 (3-하이드록시- 2,2-다이메틸-프로필)- 아마이드</p>	<p>223.0- 225.0</p>

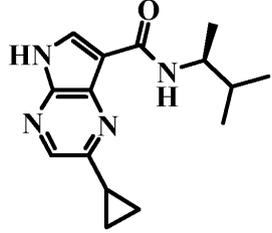
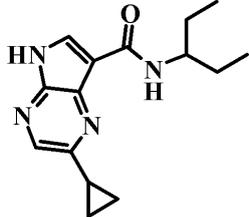
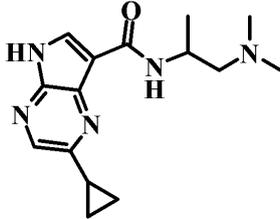
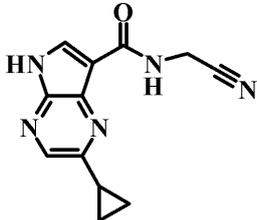
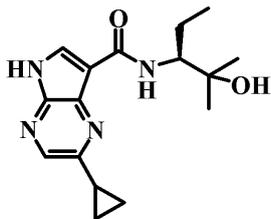
[0236]

I-15		<p>2-페닐아미노-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드</p>	<p>280.0-282.0</p>
I-16		<p>2-(메틸카bam오일메틸아미노)-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드</p>	<p>270-275</p>
I-17		<p>2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 [2-하이드록시-1-(2-하이드록시-에틸)-2-메틸-프로필]-아마이드</p>	<p>195-198</p>
I-18		<p>2-티오펜-2-일-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드</p>	
I-19		<p>2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 (1-사이클로프로필-에틸)-아마이드</p>	<p>269-272</p>

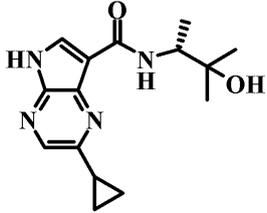
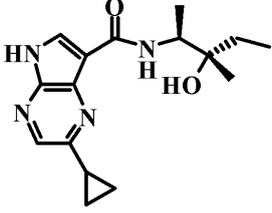
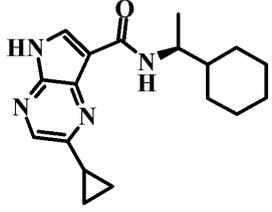
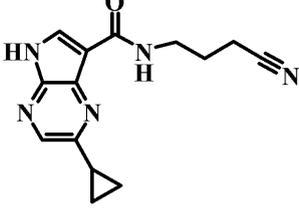
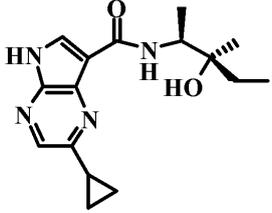
[0237]

I-20		2-(2-메틸-피리딘-4-일)- 5H-피롤로[2,3-b]피라진- 7-카복실산 ((S)-2- 하이드록시-1,2- 다이메틸-프로필)- 아마이드	
I-21		2-(6-메틸-피리딘-3-일)- 5H-피롤로[2,3-b]피라진- 7-카복실산 ((S)-2- 하이드록시-1,2- 다이메틸-프로필)- 아마이드	
I-22		2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3-b]피라진-7- 카복실산 ((S)-2- 에틸-1-메틸- 부틸)-아마이드	280.0- 282.0
I-23		2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3-b]피라진-7- 카복실산 ((S)-1,2,2- 트라이메틸-프로필)- 아마이드	>300-
I-24		2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3-b]피라진-7- 카복실산 ((S)-2- 하이드록시-1- 아이소프로필-2-메틸- 프로필)-아마이드	232.0- 234.0

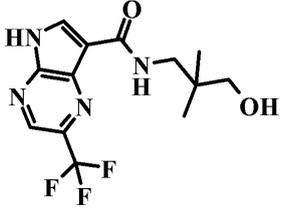
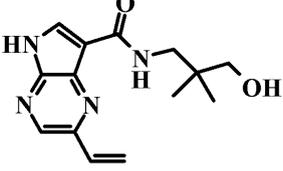
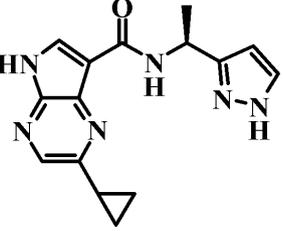
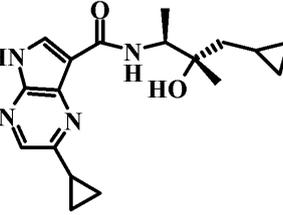
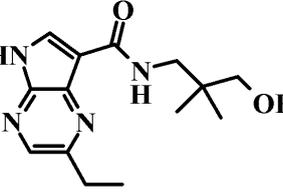
[0238]

<p>I-25</p>		<p>2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 ((S)-1,2- 다이메틸-프로필)- 아마이드</p>	<p>281.0- 283.0</p>
<p>I-26</p>		<p>2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 (1-에틸- 프로필)-아마이드</p>	<p>245-246</p>
<p>I-27</p>		<p>2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 (2- 다이메틸아미노-1-메틸- 에틸)-아마이드</p>	<p>225-229</p>
<p>I-28</p>		<p>2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 시아노메틸- 아마이드</p>	<p>240.0- 242.0</p>
<p>I-29</p>		<p>2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 ((S)-1-에틸-2- 하이드록시-2-메틸- 프로필)-아마이드</p>	<p>229.0- 231.0</p>

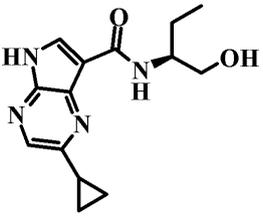
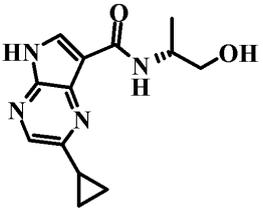
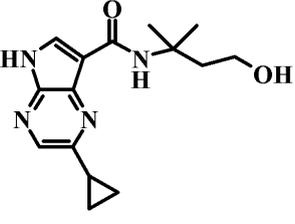
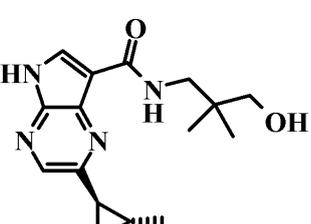
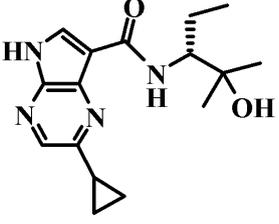
[0239]

<p>I-30</p>		<p>2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 ((R)-2- 하이드록시-1,2- 다이메틸-프로필)- 아마이드</p>	<p>269.0- 271.0</p>
<p>I-31</p>		<p>2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 ((1S,2S)-2- 하이드록시-1,2- 다이메틸-부틸)-아마이드</p>	<p>243.0- 245.0</p>
<p>I-32</p>		<p>2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 ((S)-1- 사이클로헥실-에틸)- 아마이드</p>	<p>246-249</p>
<p>I-33</p>		<p>2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 (3-시아노- 프로필)-아마이드</p>	<p>232.0- 234.0</p>
<p>I-34</p>		<p>2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 ((1S,2R)-2- 하이드록시-1,2- 다이메틸-부틸)-아마이드</p>	<p>262.0- 264.0</p>

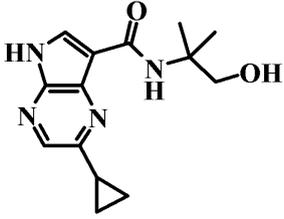
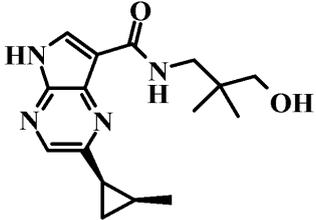
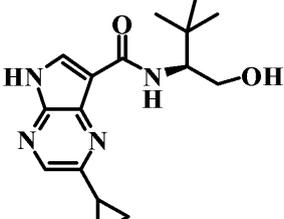
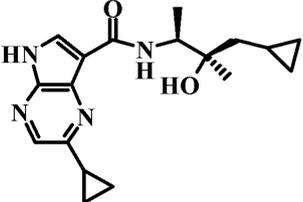
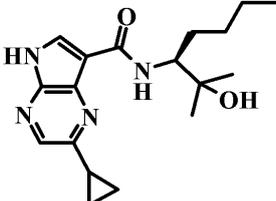
[0240]

<p>I-35</p>		<p>2-트라이플루오로메틸-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드</p>	<p>221.0-223.0</p>
<p>I-36</p>		<p>2-비닐-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드</p>	
<p>I-37</p>		<p>2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 [(S)-1-(1H-피라졸-3-일)-에틸]-아마이드</p>	
<p>I-38</p>		<p>2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((1S,2S)-3-사이클로프로필-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드</p>	
<p>I-39</p>		<p>2-에틸-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드</p>	

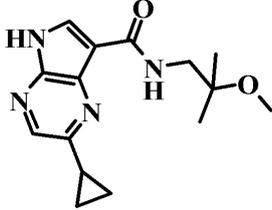
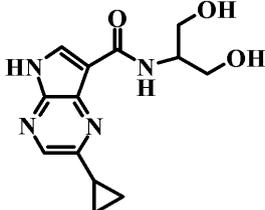
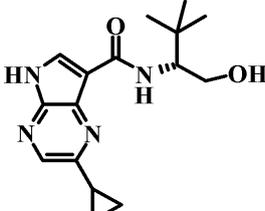
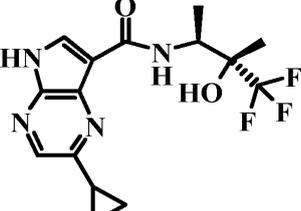
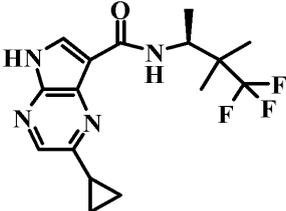
[0241]

I-40		<p>2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 ((S)-1- 하이드록시메틸-프로필)- 아마이드</p>	250-252
I-41		<p>2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 ((R)-2- 하이드록시-1-메틸- 에틸)-아마이드</p>	265-268
I-42		<p>2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 (3-하이드록시- 1,1-다이메틸-프로필)- 아마이드</p>	250.0- 252.0
I-43		<p>2-((1R,2R)-2-메틸- 사이클로프로필)-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 (3-하이드록시- 2,2-다이메틸-프로필)- 아마이드</p>	
I-44		<p>2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 ((R)-1-에틸-2- 하이드록시-2-메틸- 프로필)-아마이드</p>	218.0- 220.0

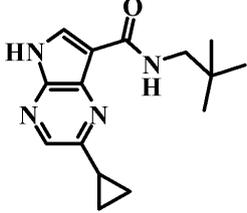
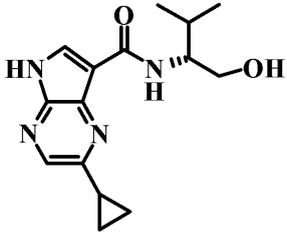
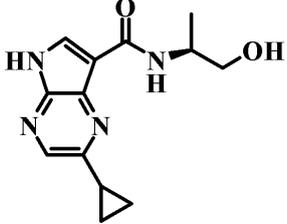
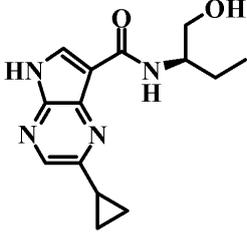
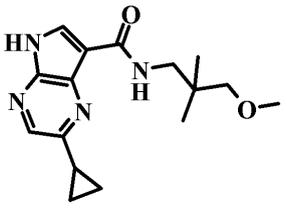
[0242]

I-45		2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7- 카복실산 (2-하이드록시- 1,1-다이메틸-에틸)- 아마이드	293.0- 295.0
I-46		2-((1R,2S)-2-메틸- 사이클로프로필)-5H- 피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7- 카복실산 (3-하이드록시- 2,2-다이메틸-프로필)- 아마이드	244.0- 246.0
I-47		2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7- 카복실산 ((S)-1- 하이드록시메틸-2,2- 다이메틸-프로필)- 아마이드	259.0- 261.0
I-48		2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7- 카복실산 ((1S,2R)-3- 사이클로프로필-2- 하이드록시-1,2- 다이메틸-프로필)- 아마이드	
I-49		2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7- 카복실산 [(S)-1-(1- 하이드록시-1-메틸- 에틸)-벤틸]-아마이드	170.0- 172.0

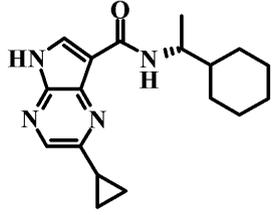
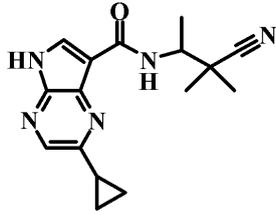
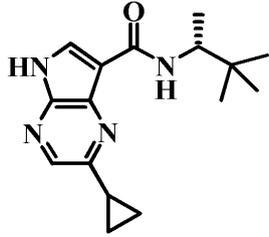
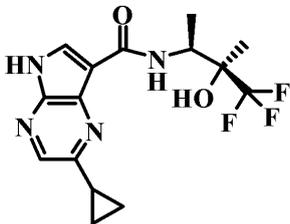
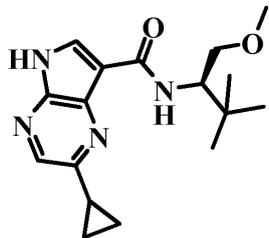
[0243]

<p>I-50</p>		<p>2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 (2-메톡시-2-메틸-프로필)-아마이드</p>	<p>259.0-262.0</p>
<p>I-51</p>		<p>2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 (2-하이드록시-1-하이드록시메틸-에틸)-아마이드</p>	<p>255.0-256.7</p>
<p>I-52</p>		<p>2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((R)-1-하이드록시메틸-2,2-다임ethyl-프로필)-아마이드</p>	<p>270.0-273.0</p>
<p>I-53</p>		<p>2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((1S,2R)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시-1,2-다임ethyl-프로필)-아마이드</p>	<p>280.0-283.0</p>
<p>I-54</p>		<p>2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-3,3,3-트라이플루오로-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	<p>&gt;300-</p>

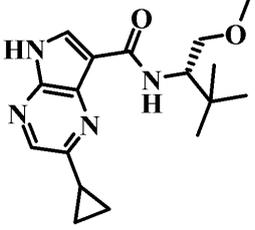
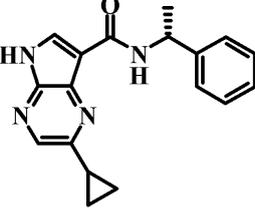
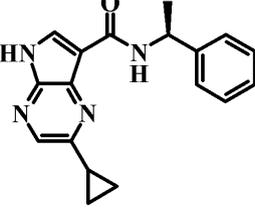
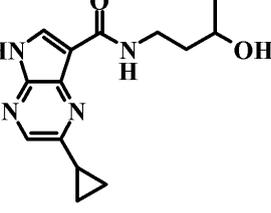
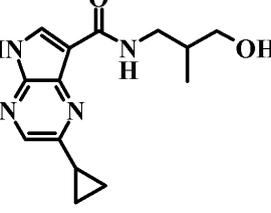
[0244]

I-55		2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7-카복실산 (2,2-다이메틸-프로필)-아마이드	
I-56		2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7-카복실산 ((R)-1-하이드록시메틸-2-메틸-프로필)-아마이드	250.0-253.0
I-57		2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7-카복실산 ((S)-2-하이드록시-1-메틸-에틸)-아마이드	274.0-276.0
I-58		2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7-카복실산 ((R)-1-하이드록시메틸-프로필)-아마이드	250.0-253.0
I-59		2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7-카복실산 (3-메톡시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드	230.0-232.0

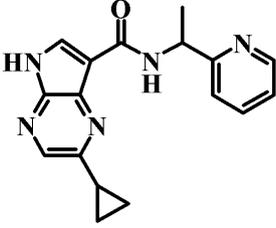
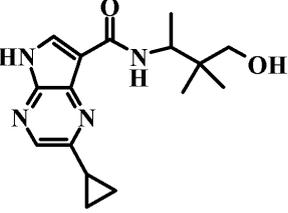
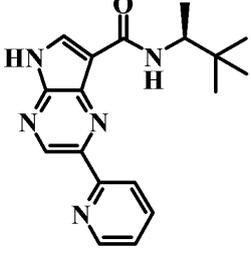
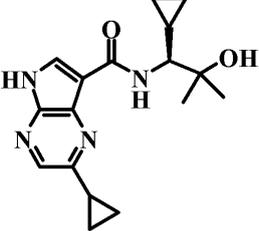
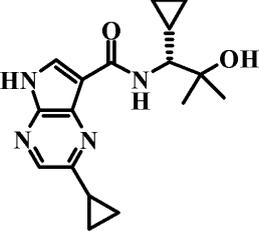
[0245]

I-60		2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7- 카복실산 ((R)-1- 사이클로헥실-에틸)- 아마이드	253.0- 255.0
I-61		2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7- 카복실산 (2-시아노- 1,2,2-트라이메틸-에틸)- 아마이드	295.0- 297.0
I-62		2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7- 카복실산 ((R)-1,2,2- 트라이메틸-프로필)- 아마이드	298.0- 300.0
I-63		2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7- 카복실산 ((1S,2S)-3,3,3- 트라이플루오로-2- 하이드록시-1,2- 다이메틸-프로필)- 아마이드	290.0- 292.0
I-64		2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7- 카복실산 ((R)-1- 메톡시메틸-2,2- 다이메틸-프로필)- 아마이드	265-270

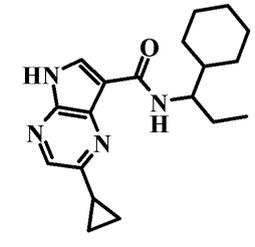
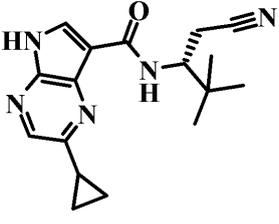
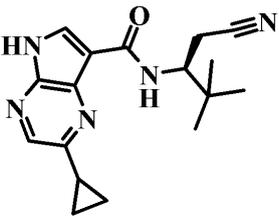
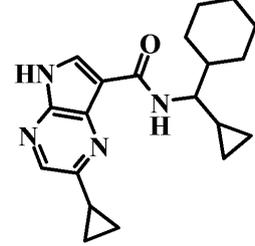
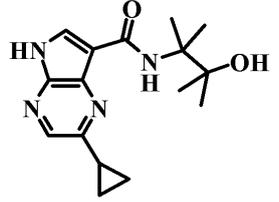
[0246]

I-65		<p>2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 ((S)-1- 메톡시메틸-2,2- 다이메틸-프로필)- 아마이드</p>	<p>268.0- 270.0</p>
I-66		<p>2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 ((R)-1-페닐- 에틸)-아마이드</p>	<p>278.0- 280.0</p>
I-67		<p>2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 ((S)-1-페닐- 에틸)-아마이드</p>	<p>272.0- 274.0</p>
I-68		<p>2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 (3-하이드록시- 부틸)-아마이드</p>	<p>228.0- 230.0</p>
I-69		<p>2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 (3-하이드록시- 2-메틸-프로필)-아마이드</p>	<p>252.0- 254.0</p>

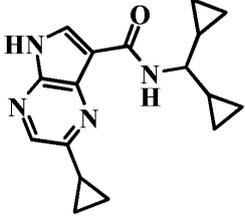
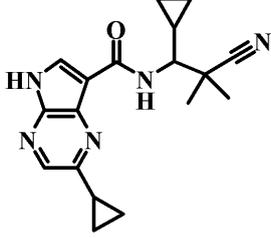
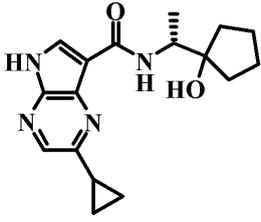
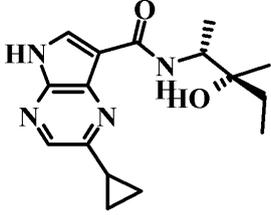
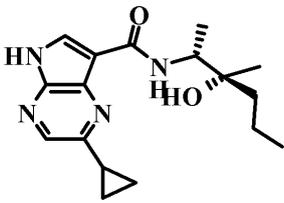
[0247]

I-70		2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7- 카복실산 (1-피리딘-2- 일-에틸)-아마이드	217.0- 219.0
I-71		2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7- 카복실산 (3-하이드록시- 1,2,2-트라이메틸- 프로필)-아마이드	268.0- 270.0
I-72		2-피리딘-2-일-5H- 피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7- 카복실산 ((S)-1,2,2- 트라이메틸-프로필)- 아마이드	>300-
I-73		2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7- 카복실산 ((S)-1- 사이클로프로필-2- 하이드록시-2-메틸- 프로필)-아마이드	238.0- 240.0
I-74		2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7- 카복실산 ((R)-1- 사이클로프로필-2- 하이드록시-2-메틸- 프로필)-아마이드	235.0- 237.0

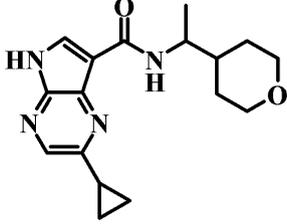
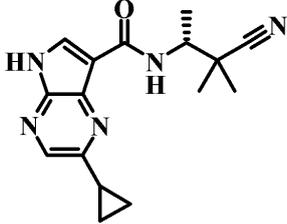
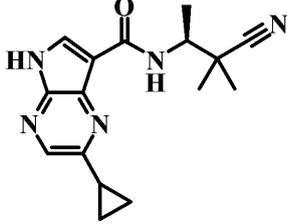
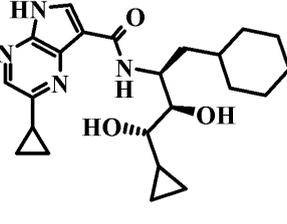
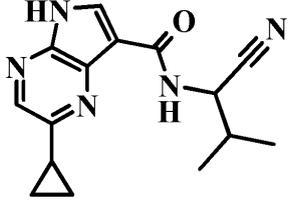
[0248]

I-75		2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7- 카복실산 (1- 사이클로헥실-프로필)- 아마이드	208.0- 210.0
I-76		2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7- 카복실산 ((R)-1- 시아노메틸-2,2- 다이메틸-프로필)- 아마이드	259.0- 261.0
I-77		2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7- 카복실산 ((S)-1- 시아노메틸-2,2- 다이메틸-프로필)- 아마이드	258.0- 260.0
I-78		2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7- 카복실산 (사이클로헥실- 사이클로프로필-메틸)- 아마이드	174.0- 176.0
I-79		2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7- 카복실산 (2-하이드록시- 1,1,2-트라이메틸- 프로필)-아마이드	270.0- 273.0

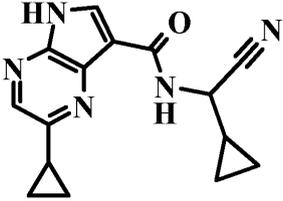
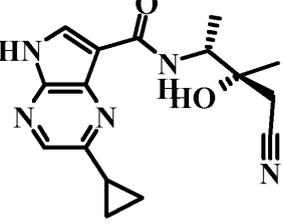
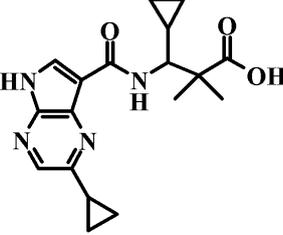
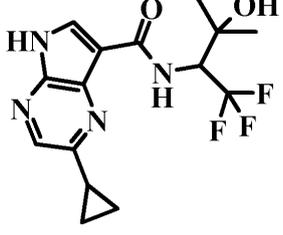
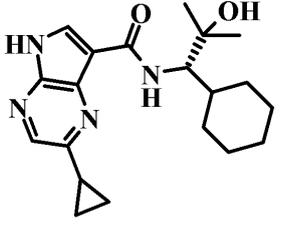
[0249]

<p>I-80</p>		<p>2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 다이사이클로프로필메틸 -아마이드</p>	<p>224.0- 226.0</p>
<p>I-81</p>		<p>2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 (2-시아노-1- 사이클로프로필-2,2- 다이메틸-에틸)-아마이드</p>	<p>230.0- 232.0</p>
<p>I-82</p>		<p>2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 [(R)-1-(1- 하이드록시- 사이클로펜틸)-에틸]- 아마이드</p>	<p>287.0- 290.0</p>
<p>I-83</p>		<p>2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 ((1R,2R)-2- 하이드록시-1,2- 다이메틸-부틸)-아마이드</p>	<p>245.0- 247.0</p>
<p>I-84</p>		<p>2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 ((1R,2R)-2- 하이드록시-1,2- 다이메틸-펜틸)-아마이드</p>	<p>222.0- 224.0</p>

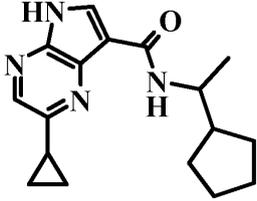
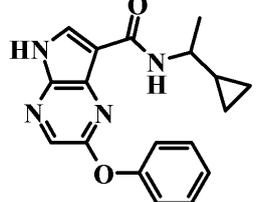
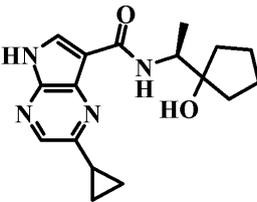
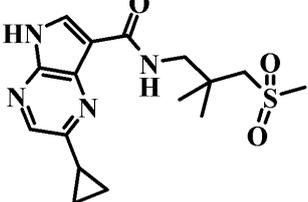
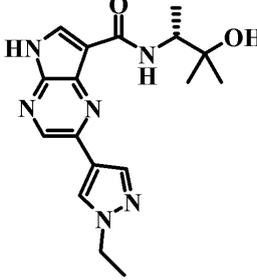
[0250]

I-85		2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7-카복실산 [1-(테트라하이드로-피란-4-일)-에틸]-아마이드	260.0-262.0
I-86		2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7-카복실산 (( <i>R</i> )-2-시아노-1,2,2-트라이메틸-에틸)-아마이드	278.0-281.0
I-87		2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7-카복실산 (( <i>S</i> )-2-시아노-1,2,2-트라이메틸-에틸)-아마이드	277.0-279.0
I-88		2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7-카복실산 ((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-1-사이클로헥실메틸-3-사이클로프로필-2,3-다이하이드록시-프로필)-아마이드	
I-89		2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7-카복실산 (1-시아노-2-메틸-프로필)-아마이드	

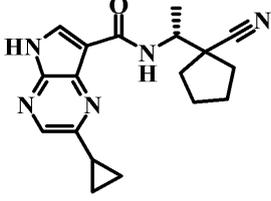
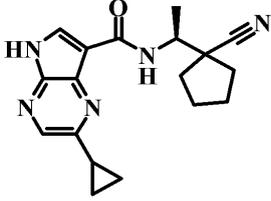
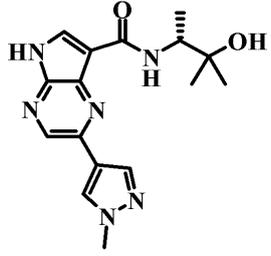
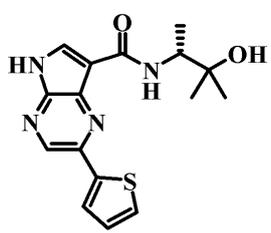
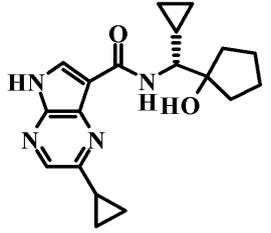
[0251]

I-90		<p>2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 (시아노- 사이클로프로필-메틸)- 아마이드</p>	
I-91		<p>2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 ((1R,2R)-3- 시아노-2-하이드록시- 1,2-다이메틸-프로필)- 아마이드</p>	<p>234.0- 236.0</p>
I-92		<p>3-사이클로프로필-3-[(2- 사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카보닐)-아미노]-2,2- 다이메틸-프로피온산</p>	<p>265.0- 267.0</p>
I-93		<p>2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 (2-하이드록시- 2-메틸-1- 트라이플루오로메틸- 프로필)-아마이드</p>	<p>258.0- 260.0</p>
I-94		<p>2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 ((S)-1- 사이클로헥실-2- 하이드록시-2-메틸- 프로필)-아마이드</p>	<p>251.0- 253.0</p>

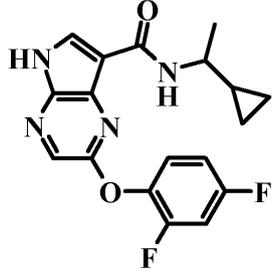
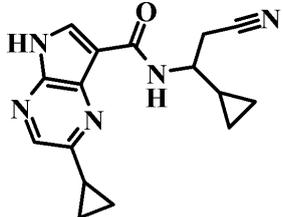
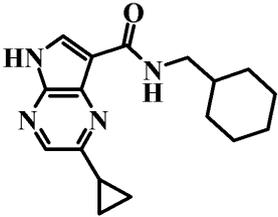
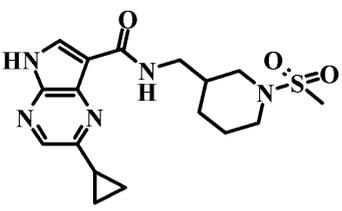
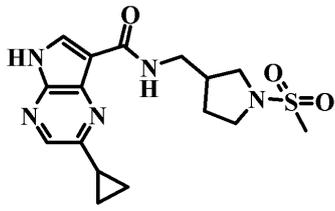
[0252]

I-95		2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (1-사이클로펜틸-에틸)-아마이드	
I-96		2-페녹시-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (1-사이클로프로필-에틸)-아마이드	242.0-245.0
I-97		2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 [(S)-1-(1-하이드록시-사이클로펜틸)-에틸]-아마이드	292.0-294.0
I-98		2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-메탄설폰일-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드	206.0-208.0
I-99		2-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드	270.0-272.0

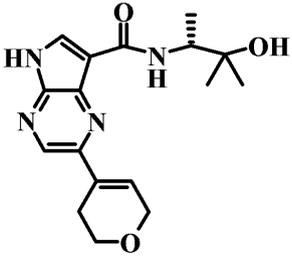
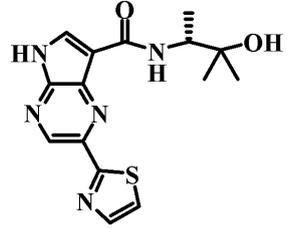
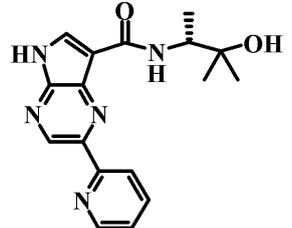
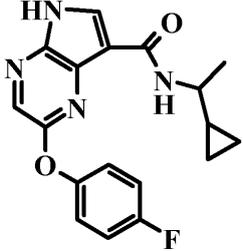
[0253]

<p>I-100</p>		<p>2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 [(R)-1-(1-시아노-사이클로펜틸)-에틸]-아마이드</p>	<p>220.0-223.0</p>
<p>I-101</p>		<p>2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 [(S)-1-(1-시아노-사이클로펜틸)-에틸]-아마이드</p>	<p>220.0-223.0</p>
<p>I-102</p>		<p>2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드</p>	<p>285.0-288.0</p>
<p>I-103</p>		<p>2-티오펜-2-일-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드</p>	<p>272.0-275.0</p>
<p>I-104</p>		<p>2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 [(R)-사이클로프로필-(1-하이드록시-사이클로펜틸)-메틸]-아마이드</p>	<p>195.0-197.0</p>

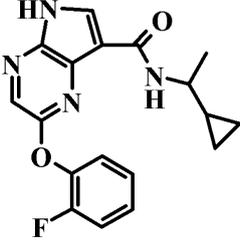
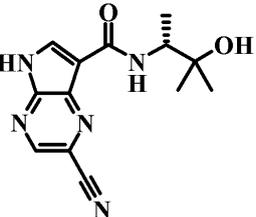
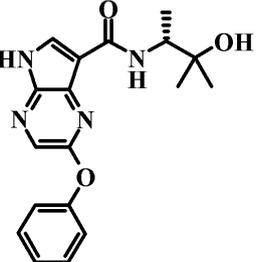
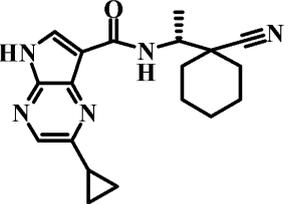
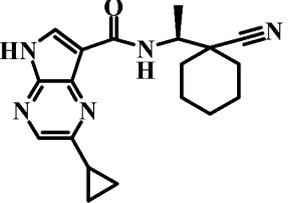
[0254]

<p>I-105</p>		<p>2-(2,4-다이플루오로- 페녹시)-5H-피롤로[2,3- b]피라진-7-카복실산 (1- 사이클로프로필-에틸)- 아마이드</p>	
<p>I-106</p>		<p>2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3-b]피라진-7- 카복실산 (2-시아노-1- 사이클로프로필-에틸)- 아마이드</p>	<p>230.0- 232.0</p>
<p>I-107</p>		<p>2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3-b]피라진-7- 카복실산 사이클로헥실메틸- 아마이드</p>	<p>284.2- 284.7</p>
<p>I-108</p>		<p>2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3-b]피라진-7- 카복실산 (1-메탄설펜일- 피페리딘-3-일메틸)- 아마이드</p>	<p>247.6- 248.4°C</p>
<p>I-109</p>		<p>2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3-b]피라진-7- 카복실산 (1-메탄설펜일- 피롤리딘-3-일메틸)- 아마이드</p>	<p>248.0- 249.0</p>

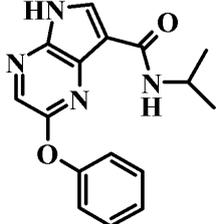
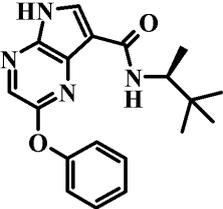
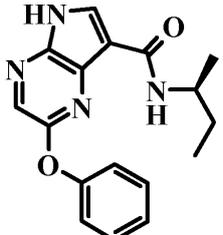
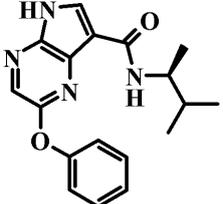
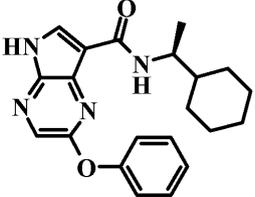
[0255]

<p>I-110</p>		<p>2-(3,6-다이하이드로-2H- 피란-4-일)-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 ((R)-2- 하이드록시-1,2- 다이메틸-프로필)- 아마이드</p>	
<p>I-111</p>		<p>2-티아졸-2-일-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 ((R)-2- 하이드록시-1,2- 다이메틸-프로필)- 아마이드</p>	
<p>I-112</p>		<p>2-피리딘-2-일-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 ((R)-2- 하이드록시-1,2- 다이메틸-프로필)- 아마이드</p>	
<p>I-113</p>		<p>2-(4-플루오로-페녹시)- 5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진- 7-카복실산 (1- 사이클로프로필-에틸)- 아마이드</p>	

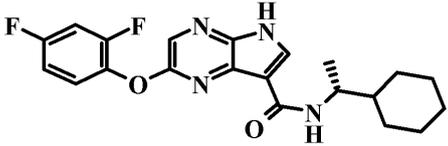
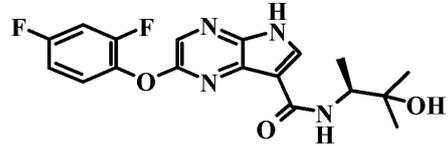
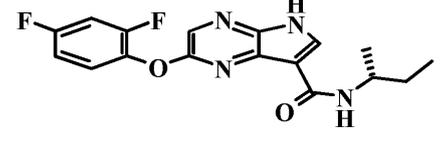
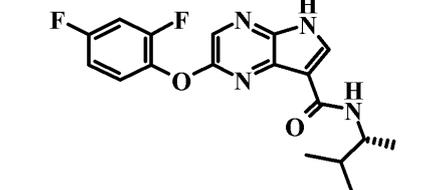
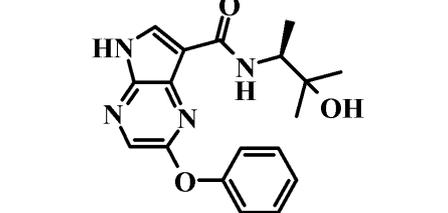
[0256]

<p>I-114</p>		<p>2-(2-플루오로-페녹시)- 5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진- 7-카복실산 (1- 사이클로프로필-에틸)- 아마이드</p>	
<p>I-115</p>		<p>2-시아노-5H-피롤로[2,3- <i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((R)-2-하이드록시-1,2- 다이메틸-프로필)- 아마이드</p>	
<p>I-116</p>		<p>2-페녹시-5H-피롤로[2,3- <i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((R)-2-하이드록시-1,2- 다이메틸-프로필)- 아마이드</p>	
<p>I-117</p>		<p>2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 [(R)-1-(1- 시아노-사이클로헥실)- 에틸]-아마이드</p>	
<p>I-118</p>		<p>2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 [(S)-1-(1- 시아노-사이클로헥실)- 에틸]-아마이드</p>	

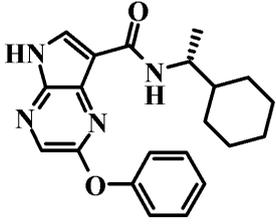
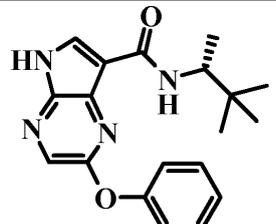
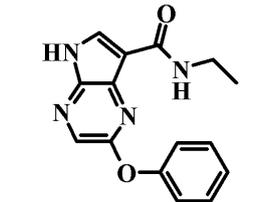
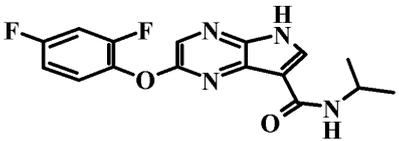
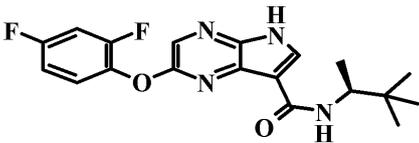
[0257]

I-119		2-페녹시-5H-피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드	263-265
I-120		2-페녹시-5H-피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸- 프로필)-아마이드	270-273
I-121		2-페녹시-5H-피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7-카복실산 ((S)-2-메틸부틸)-아마이드	227-229
I-122		2-페녹시-5H-피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2-다이메틸- 프로필)-아마이드	234-235
I-123		2-페녹시-5H-피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7-카복실산 ((S)-1-사이클로헥실- 에틸)-아마이드	227-230

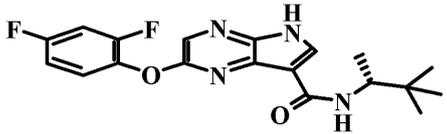
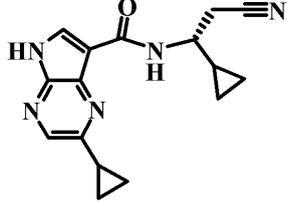
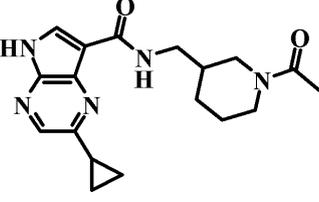
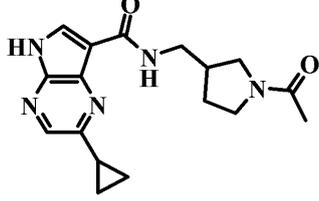
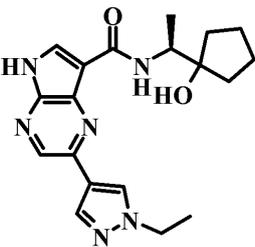
[0258]

<p>I-124</p>		<p>2-(2,4-다이플루오로- 페녹시)-5H-피롤로[2,3- b]피라진-7-카복실산 (R)-1-사이클로헥실- 에틸)-아마이드</p>	<p>233.0- 235.0</p>
<p>I-125</p>		<p>2-(2,4-다이플루오로- 페녹시)-5H-피롤로[2,3- b]피라진-7-카복실산 (S)-2-하이드록시-1,2- 다이메틸-프로필)- 아마이드</p>	<p>224.0- 226.0</p>
<p>I-126</p>		<p>2-(2,4-다이플루오로- 페녹시)-5H-피롤로[2,3- b]피라진-7-카복실산 (R)-2-부틸)-아마이드</p>	<p>246.0- 248.0</p>
<p>I-127</p>		<p>2-(2,4-다이플루오로- 페녹시)-5H-피롤로[2,3- b]피라진-7-카복실산 (R)-1,2-다이메틸- 프로필)-아마이드</p>	<p>235.0- 237.0</p>
<p>I-128</p>		<p>2-페녹시-5H-피롤로[2,3- b]피라진-7-카복실산 (S)-2-하이드록시-1,2- 다이메틸-프로필)- 아마이드</p>	<p>232-233</p>

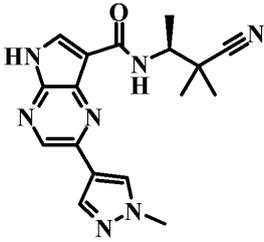
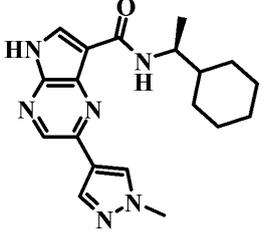
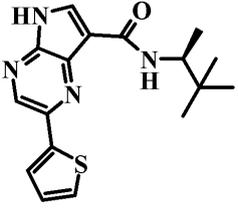
[0259]

I-129		2-페녹시-5H-피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7-카복실산 ((R)-1-사이클로헥실-에틸)-아마이드	231-232
I-130		2-페녹시-5H-피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7-카복실산 ((R)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드	273-274
I-131		2-페녹시-5H-피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7-카복실산 에틸아마이드	230-232
I-132		2-(2,4-다이플루오로-페녹시)-5H-피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드	
I-133		2-(2,4-다이플루오로-페녹시)-5H-피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드	

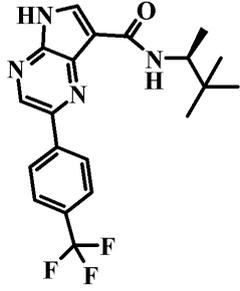
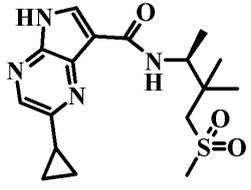
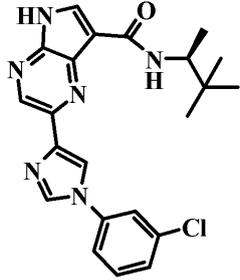
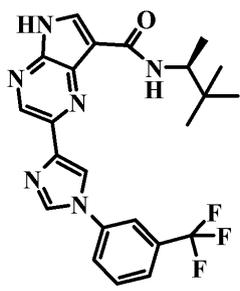
[0260]

I-134		<p>2-(2,4-다이플루오로- 페녹시)-5H-피롤로[2,3- b]피라진-7-카복실산 ((R)-1,2,2-트라이메틸- 프로필)-아마이드</p>	
I-135		<p>2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3-b]피라진-7- 카복실산 ((R)-2-시아노- 1-사이클로프로필-에틸)- 아마이드</p>	
I-136		<p>2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3-b]피라진-7- 카복실산 (1-아세틸- 피페리딘-3-일메틸)- 아마이드</p>	198.4- 199.1
I-137		<p>2-사이클로프로필-5H- 피롤로[2,3-b]피라진-7- 카복실산 (1-아세틸- 피롤리딘-3-일메틸)- 아마이드</p>	233.8- 235.0
I-138		<p>2-(1-에틸-1H-피라졸-4- 일)-5H-피롤로[2,3- b]피라진-7-카복실산 [(S)-1-(1-하이드록시- 사이클로펜틸)-에틸]- 아마이드</p>	

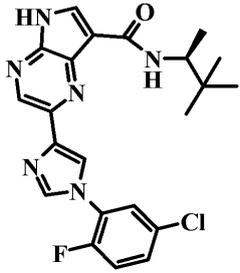
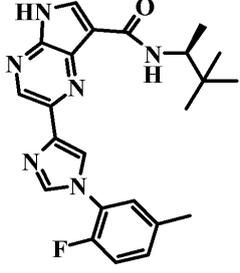
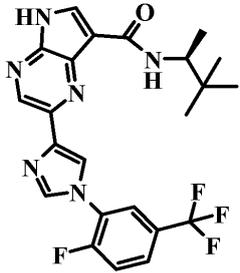
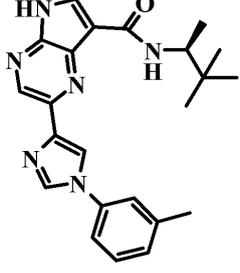
[0261]

<p>I-139</p>		<p>2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-시아노-1,2,2-트라이메틸-에틸)-아마이드</p>	
<p>I-140</p>		<p>2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1-사이클로헥실-에틸)-아마이드</p>	
<p>I-141</p>		<p>2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	<p>296-297</p>
<p>I-142</p>		<p>2-티오펜-2-일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	<p>311-312</p>

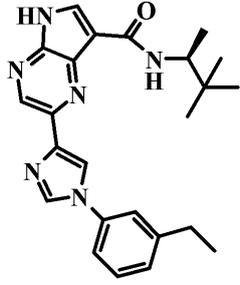
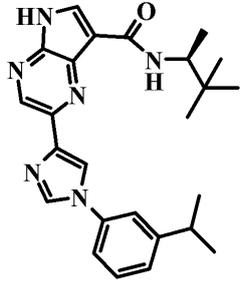
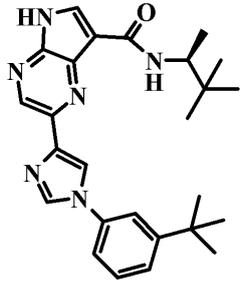
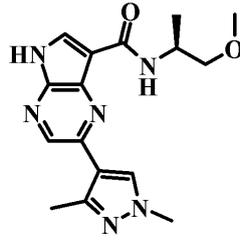
[0262]

<p>I-143</p>		<p>2-(4- 트라이플루오로메틸- 페닐)-5<i>H</i>-피롤로[2,3- <i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((<i>S</i>)-1,2,2-트라이메틸- 프로필)-아마이드</p>	<p>&gt;300</p>
<p>I-144</p>		<p>2-사이클로프로필-5<i>H</i>- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 ((<i>S</i>)-3- 메탄설폰일-1,2,2- 트라이메틸-프로필)- 아마이드</p>	<p>232-234</p>
<p>I-145</p>		<p>2-[1-(3-클로로-페닐)-1<i>H</i>- 이미다졸-4-일]-5<i>H</i>- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 ((<i>S</i>)-1,2,2- 트라이메틸-프로필)- 아마이드</p>	<p>337-339</p>
<p>I-146</p>		<p>2-[1-(3- 트라이플루오로메틸- 페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4- 일]-5<i>H</i>-피롤로[2,3- <i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((<i>S</i>)-1,2,2-트라이메틸- 프로필)-아마이드</p>	<p>332-333</p>

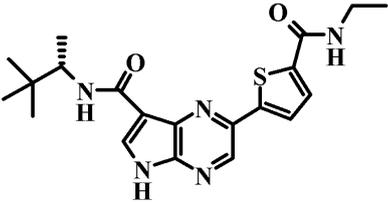
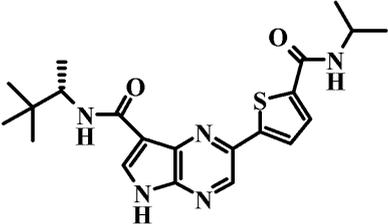
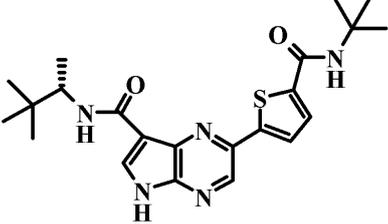
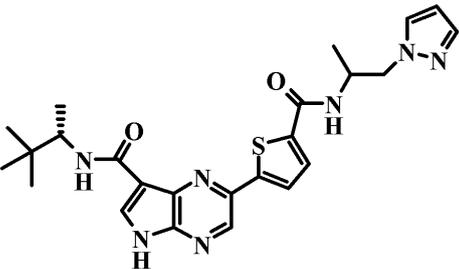
[0263]

<p>I-147</p>		<p>2-[1-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일]-5<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((<i>S</i>)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	<p>337-339</p>
<p>I-148</p>		<p>2-[1-(2-플루오로-5-메틸-페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일]-5<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((<i>S</i>)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	<p>331-332</p>
<p>I-149</p>		<p>2-[1-(2-플루오로-5-트라이플루오로메틸-페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일]-5<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((<i>S</i>)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	<p>&gt;300</p>
<p>I-150</p>		<p>2-(1-<i>m</i>-톨일-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)-5<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((<i>S</i>)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	<p>314-316</p>

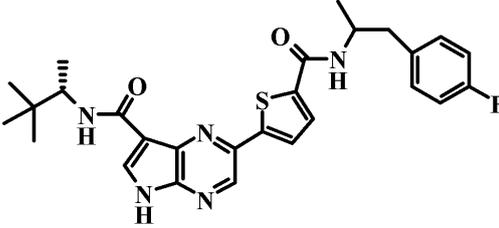
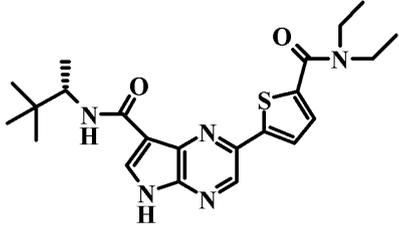
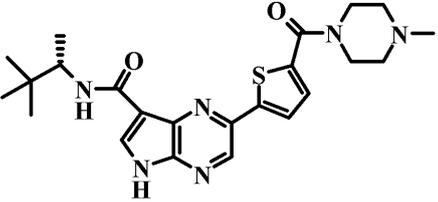
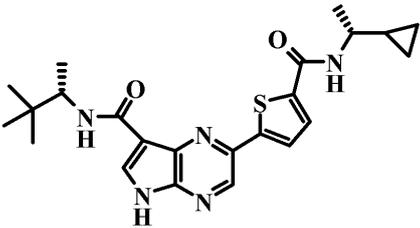
[0264]

<p>I-151</p>		<p>2-[1-(3-에틸-페닐)-1<i>H</i>- 이미다졸-4-일]-5<i>H</i>- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 ((<i>S</i>)-1,2,2- 트라이메틸-프로필)- 아마이드</p>	<p>284-287</p>
<p>I-152</p>		<p>2-[1-(3-아이소프로필- 페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4- 일]-5<i>H</i>-피롤로[2,3- <i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((<i>S</i>)-1,2,2-트라이메틸- 프로필)-아마이드</p>	<p>242-245</p>
<p>I-153</p>		<p>2-[1-(3-3-<i>tert</i>-부틸-페닐)- 1<i>H</i>-이미다졸-4-일]-5<i>H</i>- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 ((<i>S</i>)-1,2,2- 트라이메틸-프로필)- 아마이드</p>	<p>226-228</p>
<p>I-154</p>		<p>2-(1,3-다이메틸-1<i>H</i>- 피라졸-4-일)-5<i>H</i>- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 ((<i>S</i>)-2-메톡시- 1-메틸-에틸)-아마이드</p>	

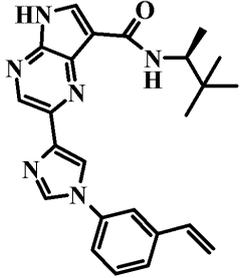
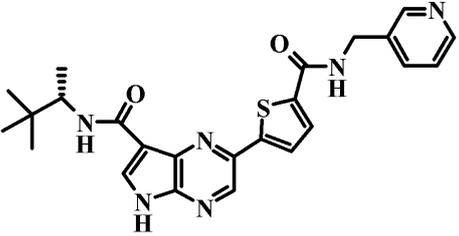
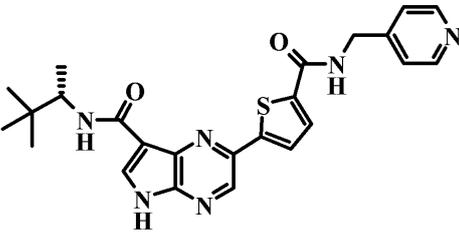
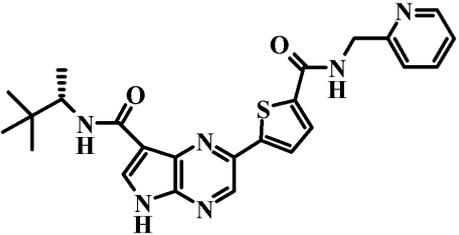
[0265]

<p>I-155</p>		<p>2-(5-에틸카bam오일- 티오펜-2-일)-5H- 피롤로[2,3-b]피라진-7- 카복실산 ((S)-1,2,2- 트라이메틸-프로필)- 아마이드</p>	
<p>I-156</p>		<p>2-(5- 아이소프로필카bam오일- 티오펜-2-일)-5H- 피롤로[2,3-b]피라진-7- 카복실산 ((S)-1,2,2- 트라이메틸-프로필)- 아마이드</p>	
<p>I-157</p>		<p>2-(5-3-<i>tert</i>-부틸카bam오일- 티오펜-2-일)-5H- 피롤로[2,3-b]피라진-7- 카복실산 ((S)-1,2,2- 트라이메틸-프로필)- 아마이드</p>	
<p>I-158</p>		<p>2-[5-(1-메틸-2-피라졸-1- 일-에틸카bam오일)- 티오펜-2-일]-5H- 피롤로[2,3-b]피라진-7- 카복실산 ((S)-1,2,2- 트라이메틸-프로필)- 아마이드</p>	

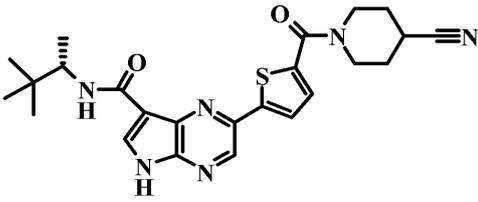
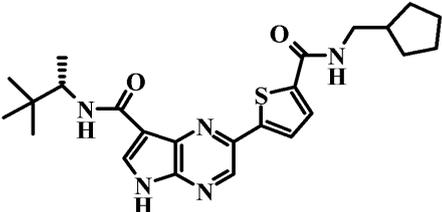
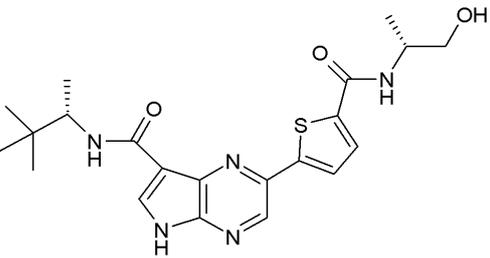
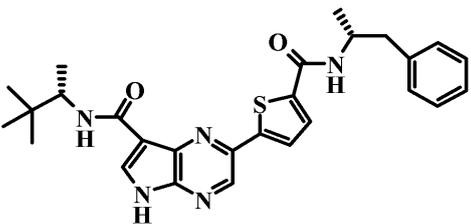
[0266]

<p>I-159</p>		<p>2-[5-[2-(4-플루오로-페닐)-1-메틸-에틸카bam오일]-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	
<p>I-160</p>		<p>2-(5-다이에틸카bam오일-티오펜-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	
<p>I-161</p>		<p>2-[5-(4-메틸-피페라진-1-카보닐)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	
<p>I-162</p>		<p>2-[5-((R)-1-사이클로프로필-에틸카bam오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	

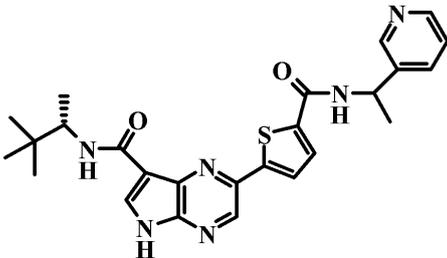
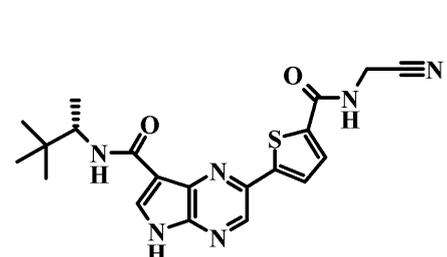
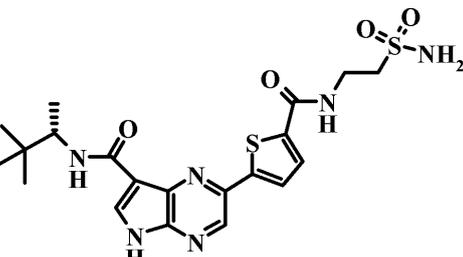
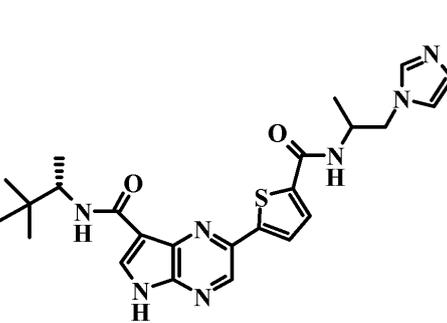
[0267]

<p>I-163</p>		<p>2-[1-(3-비닐-페닐)-1H- 이미다졸-4-일]-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 ((S)-1,2,2- 트라이메틸-프로필)- 아마이드</p>	<p>253-257</p>
<p>I-164</p>		<p>2-{5-[(피리딘-3-일메틸)- 카밤오일]-티오펜-2-일}- 5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진- 7-카복실산 ((S)-1,2,2- 트라이메틸-프로필)- 아마이드</p>	
<p>I-165</p>		<p>2-{5-[(피리딘-4-일메틸)- 카밤오일]-티오펜-2-일}- 5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진- 7-카복실산 ((S)-1,2,2- 트라이메틸-프로필)- 아마이드</p>	
<p>I-166</p>		<p>2-{5-[(피리딘-2-일메틸)- 카밤오일]-티오펜-2-일}- 5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진- 7-카복실산 ((S)-1,2,2- 트라이메틸-프로필)- 아마이드</p>	

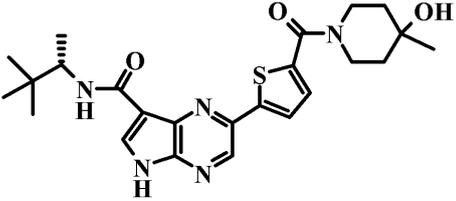
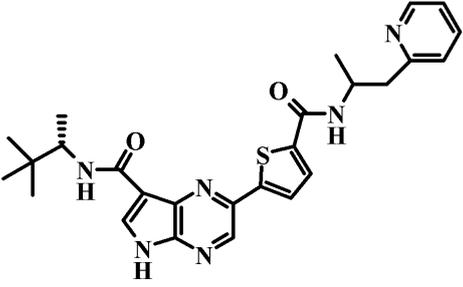
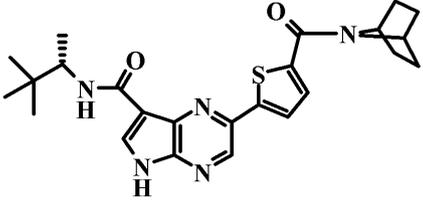
[0268]

<p>I-167</p>		<p>2-[5-(4-시아노-피페리딘-1-카보닐)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	
<p>I-168</p>		<p>2-[5-(사이클로펜틸메틸-카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	
<p>I-169</p>		<p>2-[5-((R)-2-하이드록시-1-메틸-에틸카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	
<p>I-170</p>		<p>2-[5-((R)-1-메틸-2-페닐-에틸카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	

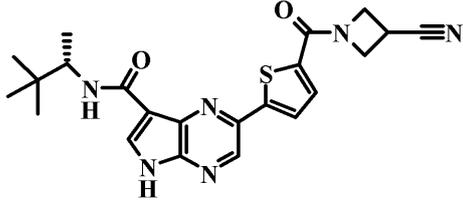
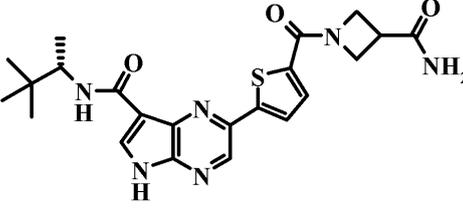
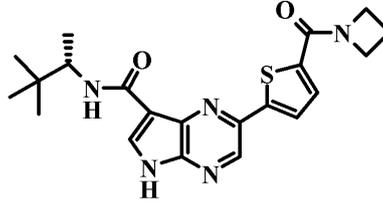
[0269]

<p>I-171</p>		<p>2-[5-(1-피리딘-3-일-에틸카밤오일)-티오펜-2-일]-5<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((<i>S</i>)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	
<p>I-172</p>		<p>2-[5-(시아노메틸-카밤오일)-티오펜-2-일]-5<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((<i>S</i>)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	
<p>I-173</p>		<p>2-[5-(2-설파모일-에틸카밤오일)-티오펜-2-일]-5<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((<i>S</i>)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	
<p>I-174</p>		<p>2-[5-(2-이미다졸-1-일-1-메틸-에틸카밤오일)-티오펜-2-일]-5<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((<i>S</i>)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	

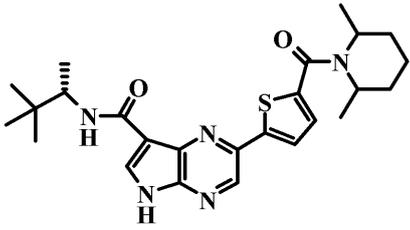
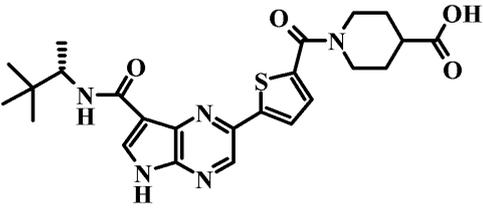
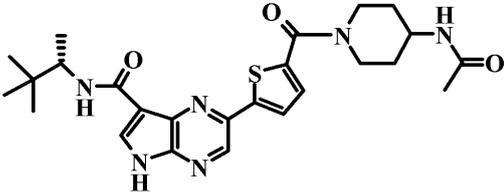
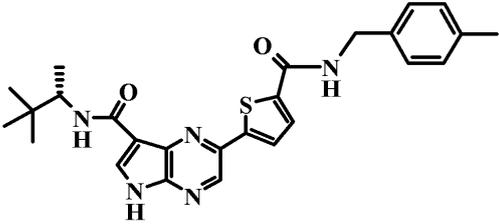
[0270]

<p>I-175</p>		<p>2-[5-(4-하이드록시-4- 메틸-피페리딘-1- 카보닐)-티오펜-2-일]- 5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진- 7-카복실산 ((S)-1,2,2- 트라이메틸-프로필)- 아마이드</p>	
<p>I-176</p>		<p>2-[5-(1-메틸-2-피리딘-2- 일-에틸카밤오일)- 티오펜-2-일]-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 ((S)-1,2,2- 트라이메틸-프로필)- 아마이드</p>	
<p>I-177</p>		<p>2-[5-(7-아자- 바이사이클로[2.2.1]헵탄- 7-카보닐)-티오펜-2-일]- 5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진- 7-카복실산 ((S)-1,2,2- 트라이메틸-프로필)- 아마이드</p>	

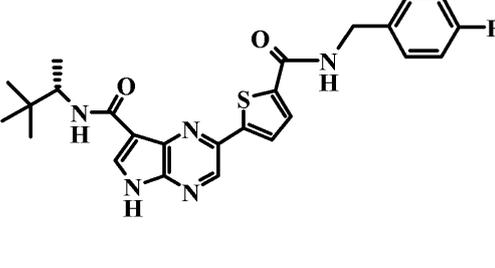
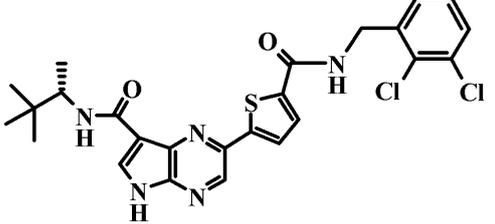
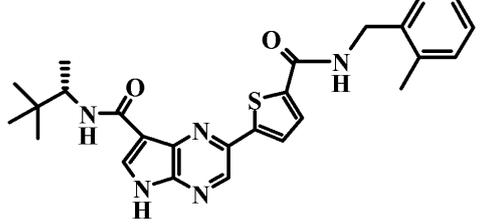
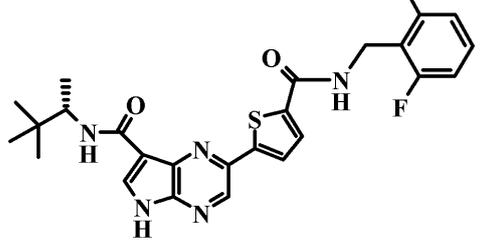
[0271]

<p>I-178</p>		<p>2-[5-(3-시아노-아제티딘-1-카보닐)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	
<p>I-179</p>		<p>2-[5-(3-카바미도일-아제티딘-1-카보닐)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	
<p>I-180</p>		<p>2-[5-(아제티딘-1-카보닐)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	

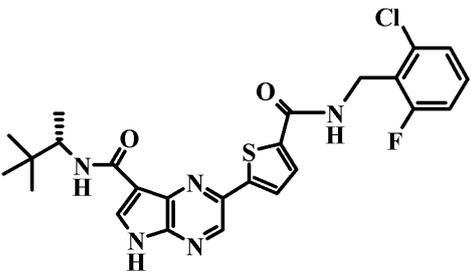
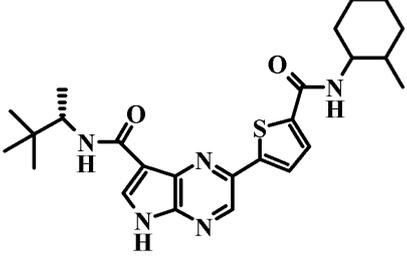
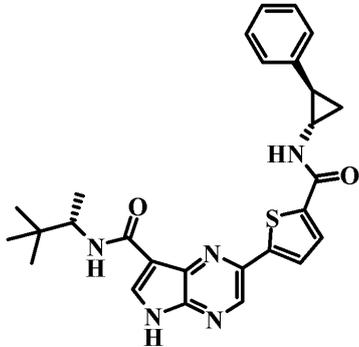
[0272]

<p>I-181</p>		<p>2-[5-(2,6-다이메틸-피페리딘-1-카보닐)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	
<p>I-182</p>		<p>1-{5-[7-((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필카밤오일)-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-2-일]-티오펜-2-카보닐}-피페리딘-4-카복실산</p>	
<p>I-183</p>		<p>2-[5-(4-아세틸아미노-피페리딘-1-카보닐)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	
<p>I-184</p>		<p>2-[5-(4-메틸-벤질카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	

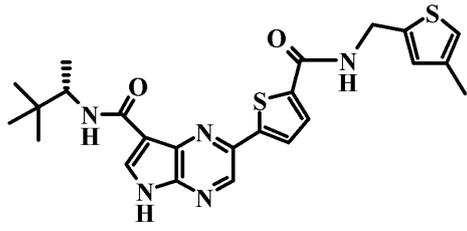
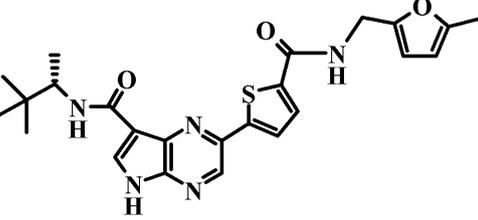
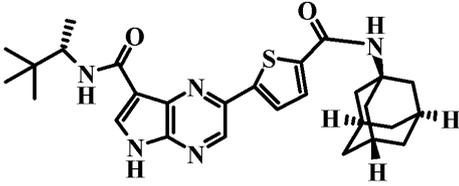
[0273]

<p>I-185</p>		<p>2-[5-(4-플루오로-벤질카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	
<p>I-186</p>		<p>2-[5-(2,3-Di 클로로-벤질카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	
<p>I-187</p>		<p>2-[5-(2-메틸-벤질카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	
<p>I-188</p>		<p>2-[5-(2,6-다이플루오로-벤질카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	

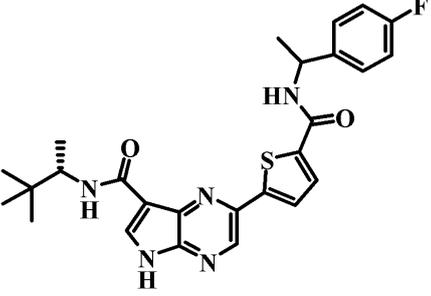
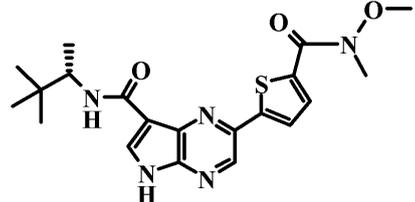
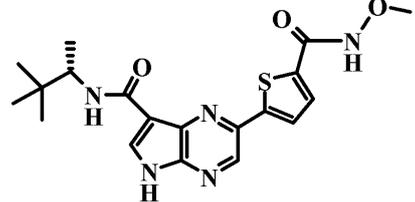
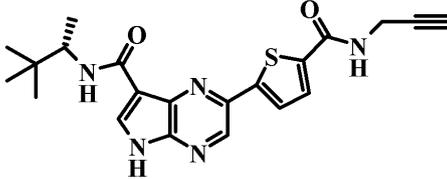
[0274]

<p>I-189</p>		<p>2-[5-(2-클로로-6-플루오로-벤질카bam오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	
<p>I-190</p>		<p>2-[5-(2-메틸-사이클로헥실카bam오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	
<p>I-191</p>		<p>2-[5-((1S,2R)-2-페닐-사이클로프로필카bam오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	

[0275]

<p>I-192</p>		<p>2-{5-[(4-메틸-티오펜-2-일메틸)-카밤오일]-티오펜-2-일}-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	
<p>I-193</p>		<p>2-{5-[(5-메틸-퓨란-2-일메틸)-카밤오일]-티오펜-2-일}-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	
<p>I-194</p>		<p>2-[5-(아다만탄-1-일카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	

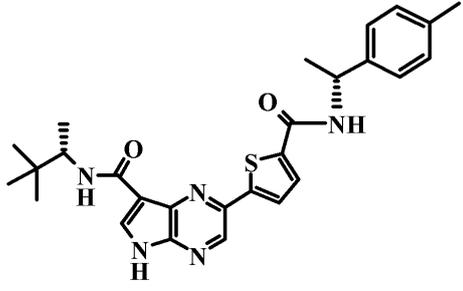
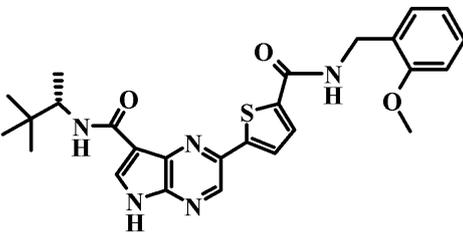
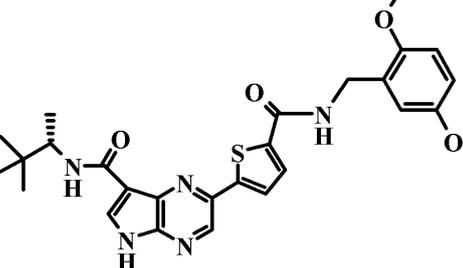
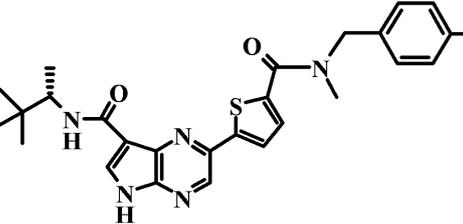
[0276]

<p>I-195</p>		<p>2-{5-[1-(4-플루오로-페닐)-에틸카밤오일]-티오펜-2-일}-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	
<p>I-196</p>		<p>2-[5-(메톡시-메틸-카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	
<p>I-197</p>		<p>2-(5-메톡시카밤오일-티오펜-2-일)-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	
<p>I-198</p>		<p>2-(5-프로프-2-인일카밤오일-티오펜-2-일)-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	

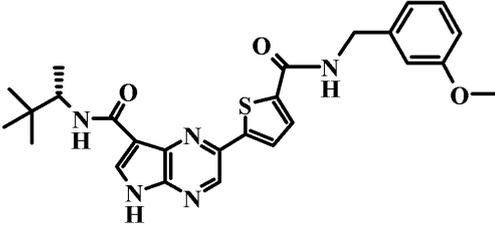
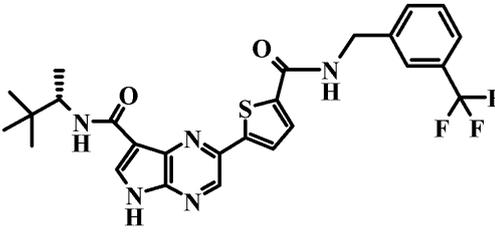
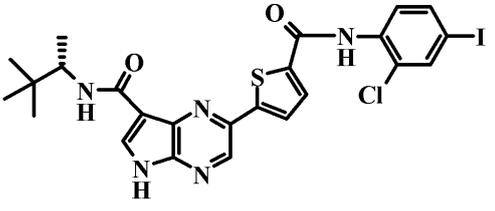
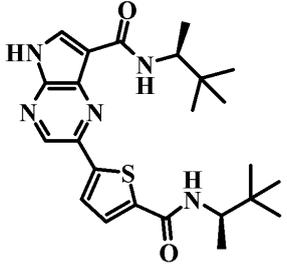
[0277]

<p>I-199</p>		<p>2-{5-[(R)-2-(3H- 이미다졸-4-일)-1-메틸- 에틸카밤오일]-티오펜-2- 일}-5H-피롤로[2,3- b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸- 프로필)-아마이드</p>	
<p>I-200</p>		<p>2-[5-(5,6,7,8- 테트라하이드로- 나프탈렌-2-일카밤오일)- 티오펜-2-일]-5H- 피롤로[2,3-b]피라진-7- 카복실산 ((S)-1,2,2- 트라이메틸-프로필)- 아마이드</p>	
<p>I-201</p>		<p>2-(5-페닐카밤오일- 티오펜-2-일)-5H- 피롤로[2,3-b]피라진-7- 카복실산 ((S)-1,2,2- 트라이메틸-프로필)- 아마이드</p>	

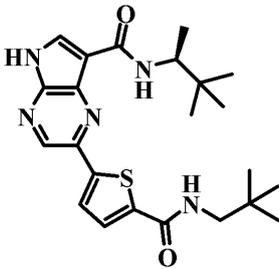
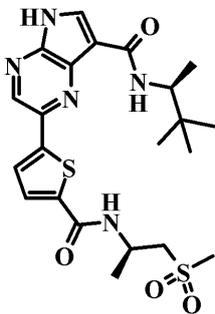
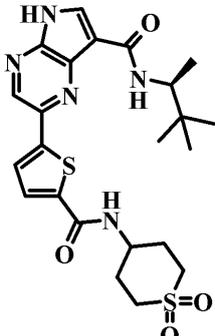
[0278]

<p>I-202</p>		<p>2-[5-((R)-1-<i>p</i>-톨일-에틸카bam오일)-티오펜-2-일]-5<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	
<p>I-203</p>		<p>2-[5-(2-메톡시-벤질카bam오일)-티오펜-2-일]-5<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	
<p>I-204</p>		<p>2-[5-(2,5-다이메톡시-벤질카bam오일)-티오펜-2-일]-5<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	
<p>I-205</p>		<p>2-{5-[(4-플루오로-벤질)-메틸-카bam오일]-티오펜-2-일}-5<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	

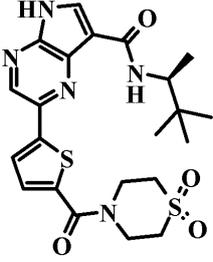
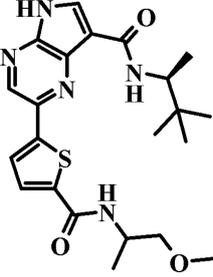
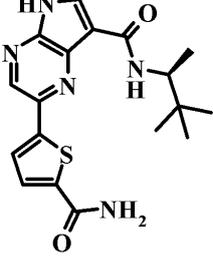
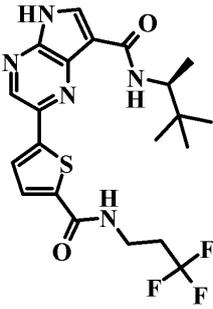
[0279]

<p>I-206</p>		<p>2-[5-(3-메톡시- 벤질카bam오일)-티오펜-2- 일]-5H-피롤로[2,3- b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸- 프로필)-아마이드</p>	
<p>I-207</p>		<p>2-[5-(3- 트라이플루오로메틸- 벤질카bam오일)-티오펜-2- 일]-5H-피롤로[2,3- b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸- 프로필)-아마이드</p>	
<p>I-208</p>		<p>2-[5-(2-클로로-4-요오도- 페닐카bam오일)-티오펜-2- 일]-5H-피롤로[2,3- b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸- 프로필)-아마이드</p>	
<p>I-209</p>		<p>2-[5-((R)-1,2,2- 트라이메틸- 프로필카bam오일)-티오펜- 2-일]-5H-피롤로[2,3- b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸- 프로필)-아마이드</p>	

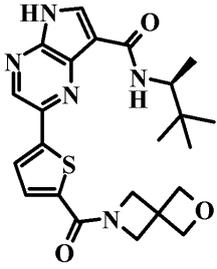
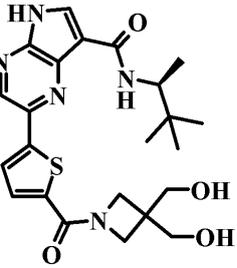
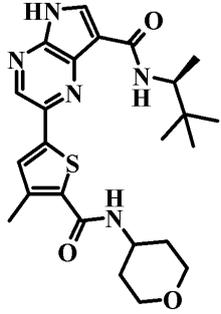
[0280]

<p>I-210</p>		<p>2-[5-(2,2-다이메틸-프로필카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	
<p>I-211</p>		<p>2-[5-((R)-2-메탄설폰일-1-메틸-에틸카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	
<p>I-212</p>		<p>2-[5-(1,1-다이옥소-헥사하이드로-1λ<sup>6</sup>-티오피란-4-일카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	

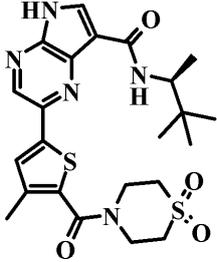
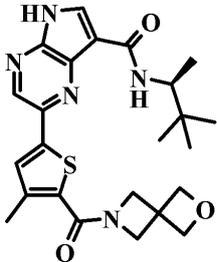
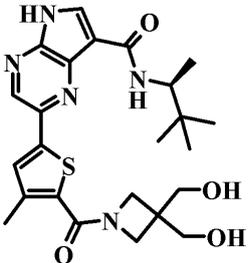
[0281]

<p>I-213</p>		<p>2-[5-(1,1-다이옥소-1λ<sup>6</sup>-티오모폴린-4-카보닐)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	
<p>I-214</p>		<p>2-[5-(2-메톡시-1-메틸-에틸카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	
<p>I-215</p>		<p>2-(5-카밤오일-티오펜-2-일)-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	
<p>I-216</p>		<p>2-[5-(3,3,3-트라이플루오로-프로필카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	

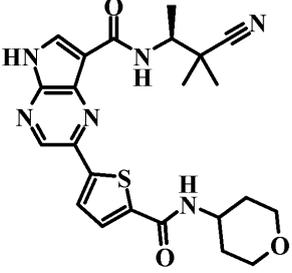
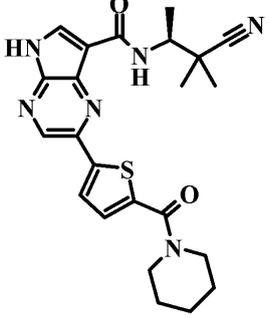
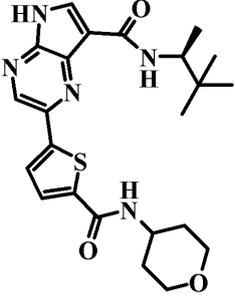
[0282]

<p>I-217</p>		<p>2-[5-(2-옥사-6-아자-스파이로[3.3]헵탄-6-카보닐)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	
<p>I-218</p>		<p>2-[5-(3,3-비스-하이드록시메틸-아제티딘-1-카보닐)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	
<p>I-219</p>		<p>2-[4-메틸-5-(테트라하이드로-피란-4-일카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	

[0283]

<p>I-220</p>		<p>2-[5-(1,1-다이옥소-1λ<sup>6</sup>-티오모폴린-4-카보닐)-4-메틸-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아미이드</p>	
<p>I-221</p>		<p>2-[4-메틸-5-(2-옥사-6-아자-스파이로[3.3]헵탄-6-카보닐)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아미이드</p>	
<p>I-222</p>		<p>2-[5-(3,3-비스-하이드록시메틸-아제티딘-1-카보닐)-4-메틸-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아미이드</p>	

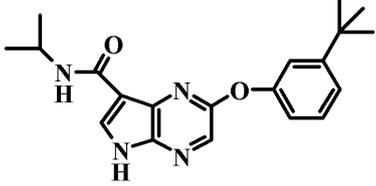
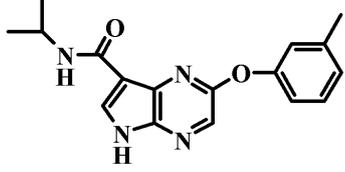
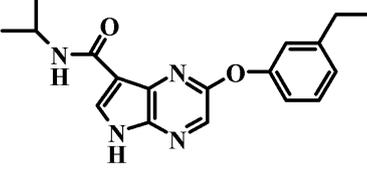
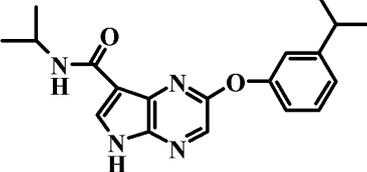
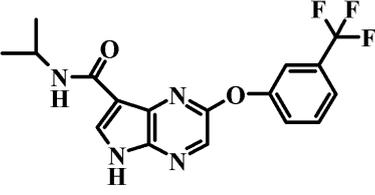
[0284]

<p>I-223</p>		<p>2-[5-(테트라하이드로-피란-4-일카bam오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-2-시아노-1,2,2-트라이메틸-에틸)-아마이드</p>	
<p>I-224</p>		<p>2-[5-(피페리딘-1-카보닐)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-2-시아노-1,2,2-트라이메틸-에틸)-아마이드</p>	<p>253-257</p>
<p>I-225</p>		<p>2-[5-(테트라하이드로-피란-4-일카bam오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	<p>333-334</p>

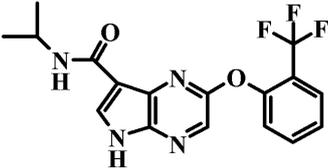
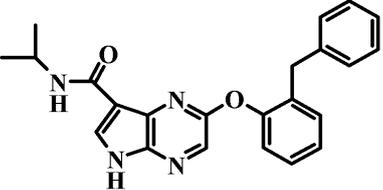
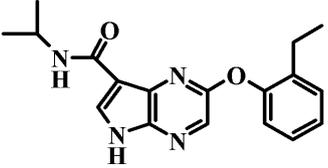
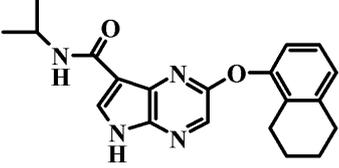
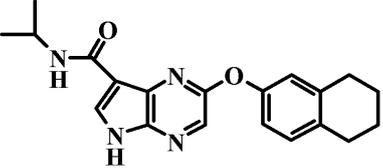
[0285]

<p>I-226</p>		<p>2-(5-벤질카밤오일-티오펜-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	<p>225-226</p>
<p>I-227</p>		<p>2-[5-(3-시아노-벤질카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	<p>171-174</p>
<p>I-228</p>		<p>2-(3-시아노-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드</p>	
<p>I-229</p>		<p>2-(3-메톡시-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드</p>	
<p>I-230</p>		<p>2-(3-트라이플루오로메톡시-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드</p>	

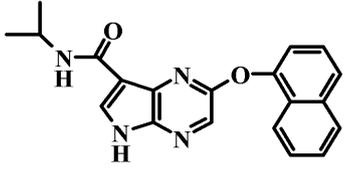
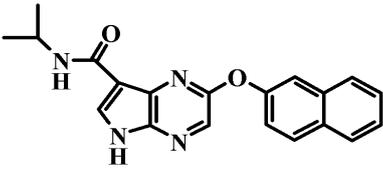
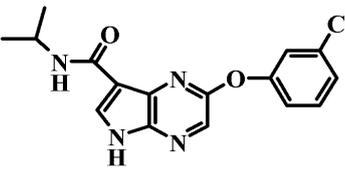
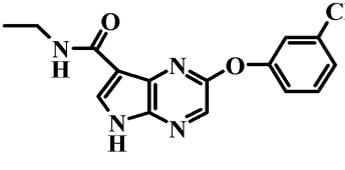
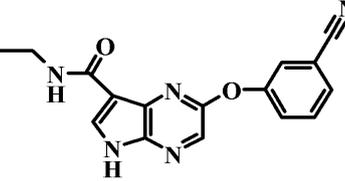
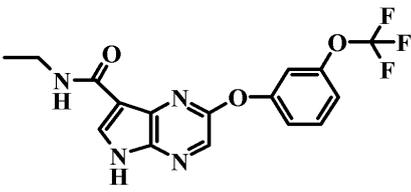
[0286]

<p>I-231</p>		<p>2-(3-3-<i>tert</i>-부틸-페녹시)- 5<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진- 7-카복실산 아이소프로필아마이드</p>	
<p>I-232</p>		<p>2-<i>m</i>-톨일옥시-5<i>H</i>- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 아이소프로필아마이드</p>	
<p>I-233</p>		<p>2-(3-에틸-페녹시)-5<i>H</i>- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 아이소프로필아마이드</p>	
<p>I-234</p>		<p>2-(3-아이소프로필- 페녹시)-5<i>H</i>-피롤로[2,3- <i>b</i>]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드</p>	
<p>I-235</p>		<p>2-(3- 트라이플루오로메틸- 페녹시)-5<i>H</i>-피롤로[2,3- <i>b</i>]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드</p>	

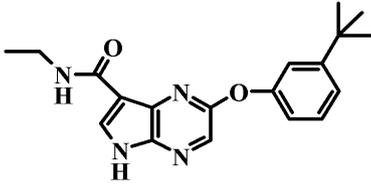
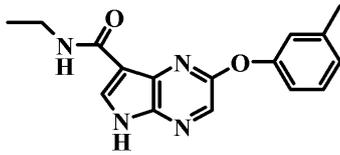
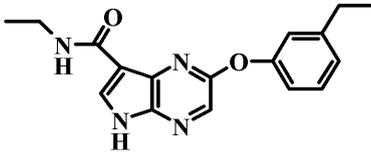
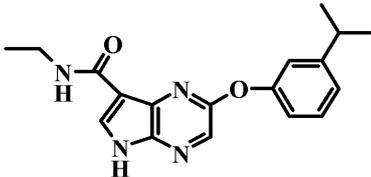
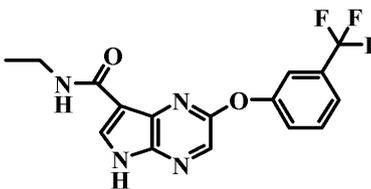
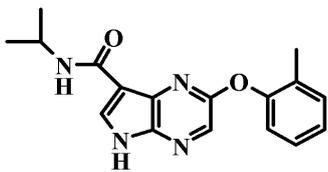
[0287]

<p>I-236</p>		<p>2-(2- 트라이플루오로메틸- 페녹시)-5H-피롤로[2,3- b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드</p>	
<p>I-237</p>		<p>2-(2-벤질-페녹시)-5H- 피롤로[2,3-b]피라진-7- 카복실산 아이소프로필아마이드</p>	
<p>I-238</p>		<p>2-(2-에틸-페녹시)-5H- 피롤로[2,3-b]피라진-7- 카복실산 아이소프로필아마이드</p>	
<p>I-239</p>		<p>2-(5,6,7,8- 테트라하이드로- 나프탈렌-1-일옥시)-5H- 피롤로[2,3-b]피라진-7- 카복실산 아이소프로필아마이드</p>	
<p>I-240</p>		<p>2-(5,6,7,8- 테트라하이드로- 나프탈렌-2-일옥시)-5H- 피롤로[2,3-b]피라진-7- 카복실산 아이소프로필아마이드</p>	

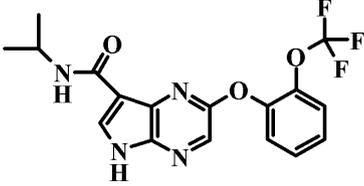
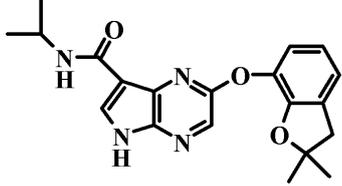
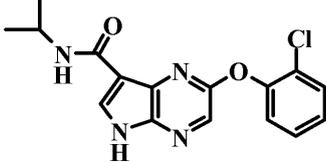
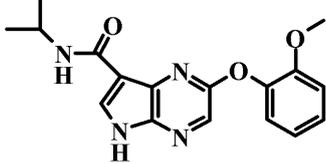
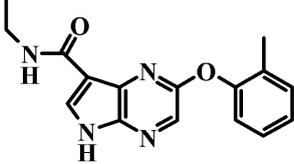
[0288]

I-241		<p>2-(나프탈렌-1-일옥시)- 5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진- 7-카복실산 아이소프로필아마이드</p>	
I-242		<p>2-(나프탈렌-2-일옥시)- 5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진- 7-카복실산 아이소프로필아마이드</p>	
I-243		<p>2-(3-클로로-페녹시)-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 아이소프로필아마이드</p>	
I-244		<p>2-(3-클로로-페녹시)-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 에틸아마이드</p>	
I-245		<p>2-(3-시아노-페녹시)-5H- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 에틸아마이드</p>	
I-246		<p>2-(3- 트라이플루오로메톡시- 페녹시)-5H-피롤로[2,3- <i>b</i>]피라진-7-카복실산 에틸아마이드</p>	

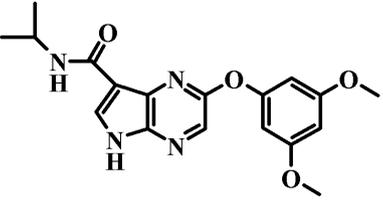
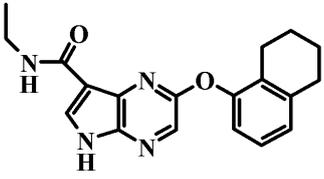
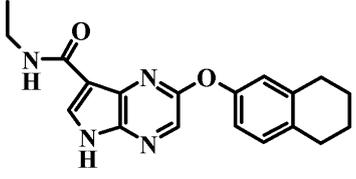
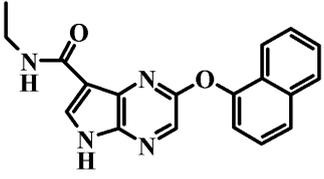
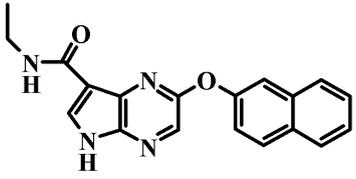
[0289]

I-247		<p>2-(3-<i>tert</i>-부틸-페녹시)- 5<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진- 7-카복실산 에틸아마이드</p>	
I-248		<p>2-<i>m</i>-톨일옥시-5<i>H</i>- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 에틸아마이드</p>	
I-249		<p>2-(3-에틸-페녹시)-5<i>H</i>- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 에틸아마이드</p>	
I-250		<p>2-(3-아이소프로필- 페녹시)-5<i>H</i>-피롤로[2,3- <i>b</i>]피라진-7-카복실산 에틸아마이드</p>	
I-251		<p>2-(3- 트라이플루오로메틸- 페녹시)-5<i>H</i>-피롤로[2,3- <i>b</i>]피라진-7-카복실산 에틸아마이드</p>	
I-252		<p>2-<i>o</i>-톨일옥시-5<i>H</i>- 피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7- 카복실산 아이소프로필아마이드</p>	

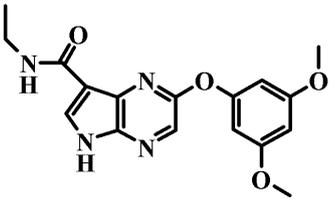
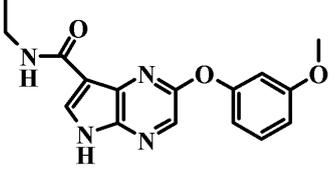
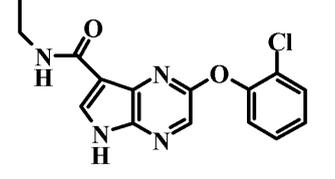
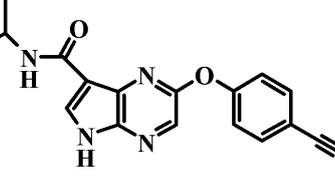
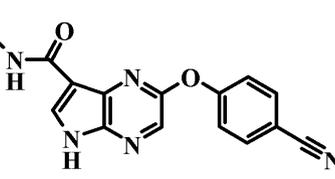
[0290]

<p>I-253</p>		<p>2-(2- 트라이플루오로메톡시- 페녹시)-5H-피롤로[2,3- b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드</p>	
<p>I-254</p>		<p>2-(2,2-다이메틸-2,3- 다이하이드로-벤조퓨란- 7-일옥시)-5H-피롤로[2,3- b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드</p>	
<p>I-255</p>		<p>2-(2-클로로-페녹시)-5H- 피롤로[2,3-b]피라진-7- 카복실산 아이소프로필아마이드</p>	
<p>I-256</p>		<p>2-(2-메톡시-페녹시)-5H- 피롤로[2,3-b]피라진-7- 카복실산 아이소프로필아마이드</p>	
<p>I-257</p>		<p>2-o-톨일옥시-5H- 피롤로[2,3-b]피라진-7- 카복실산 에틸아마이드</p>	

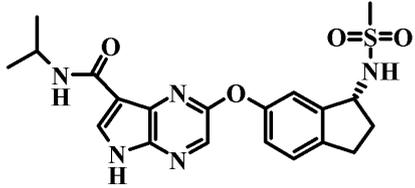
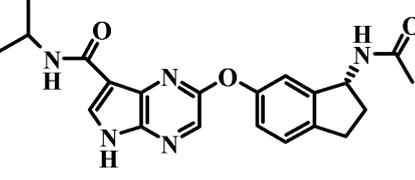
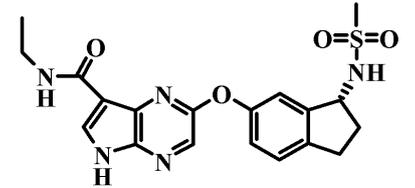
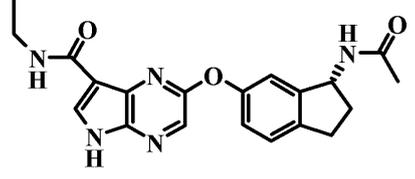
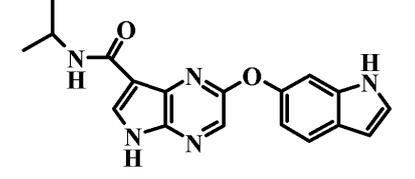
[0291]

<p>I-258</p>		<p>2-(3,5-다이메톡시- 페녹시)-5H-피롤로[2,3- b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드</p>	
<p>I-259</p>		<p>2-(5,6,7,8- 테트라하이드로- 나프탈렌-1-일옥시)-5H- 피롤로[2,3-b]피라진-7- 카복실산 에틸아마이드</p>	
<p>I-260</p>		<p>2-(5,6,7,8- 테트라하이드로- 나프탈렌-2-일옥시)-5H- 피롤로[2,3-b]피라진-7- 카복실산 에틸아마이드</p>	
<p>I-261</p>		<p>2-(나프탈렌-1-일옥시)- 5H-피롤로[2,3-b]피라진- 7-카복실산 에틸아마이드</p>	
<p>I-262</p>		<p>2-(나프탈렌-2-일옥시)- 5H-피롤로[2,3-b]피라진- 7-카복실산 에틸아마이드</p>	

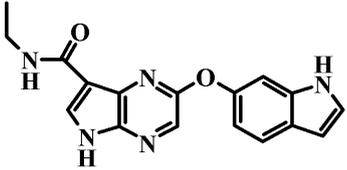
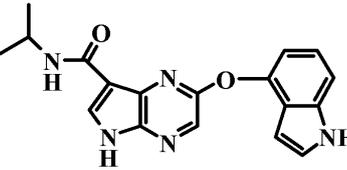
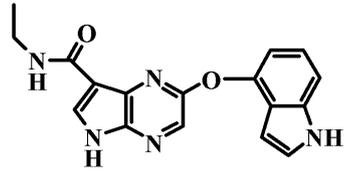
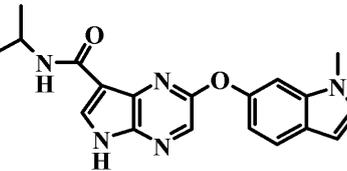
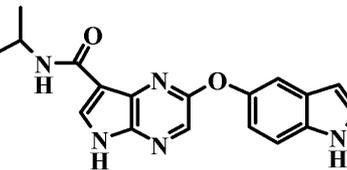
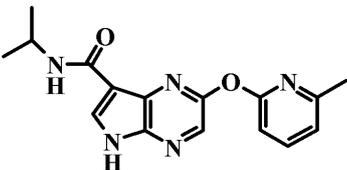
[0292]

<p>I-263</p>		<p>2-(3,5-다이메톡시- 페녹시)-5H-피롤로[2,3- b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드</p>	
<p>I-264</p>		<p>2-(3-메톡시-페녹시)-5H- 피롤로[2,3-b]피라진-7- 카복실산 에틸아마이드</p>	
<p>I-265</p>		<p>2-(2-클로로-페녹시)-5H- 피롤로[2,3-b]피라진-7- 카복실산 에틸아마이드</p>	
<p>I-266</p>		<p>2-(4-시아노-페녹시)-5H- 피롤로[2,3-b]피라진-7- 카복실산 아이소프로필아마이드</p>	
<p>I-267</p>		<p>2-(4-시아노-페녹시)-5H- 피롤로[2,3-b]피라진-7- 카복실산 에틸아마이드</p>	

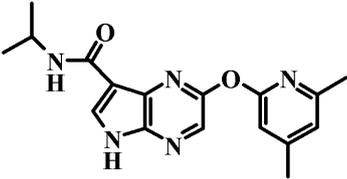
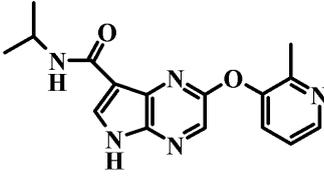
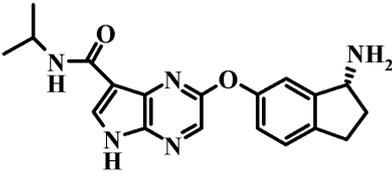
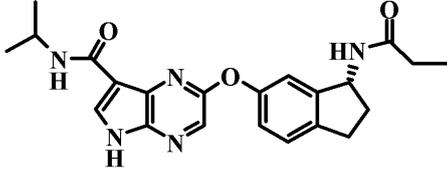
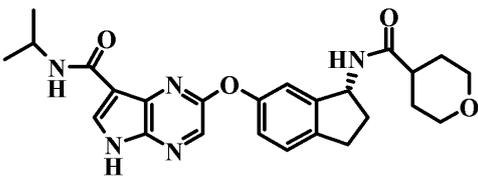
[0293]

<p>I-268</p>		<p>2-((R)-3- 메탄설펜일아미노-인단- 5-일옥시)-5H-피롤로[2,3- b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드</p>	
<p>I-269</p>		<p>2-((R)-3-아세틸아미노- 인단-5-일옥시)-5H- 피롤로[2,3-b]피라진-7- 카복실산 아이소프로필아마이드</p>	
<p>I-270</p>		<p>2-((R)-3- 메탄설펜일아미노-인단- 5-일옥시)-5H-피롤로[2,3- b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드</p>	
<p>I-271</p>		<p>2-((R)-3-아세틸아미노- 인단-5-일옥시)-5H- 피롤로[2,3-b]피라진-7- 카복실산 에틸아마이드</p>	
<p>I-272</p>		<p>2-(1H-인돌-6-일옥시)- 5H-피롤로[2,3-b]피라진- 7-카복실산 아이소프로필아마이드</p>	

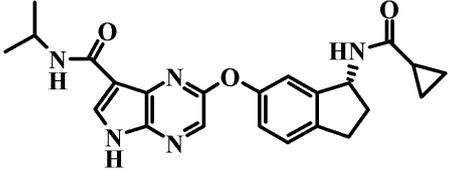
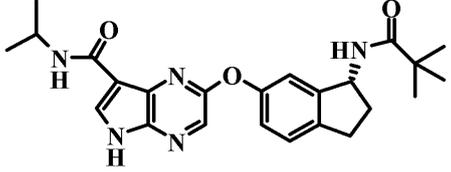
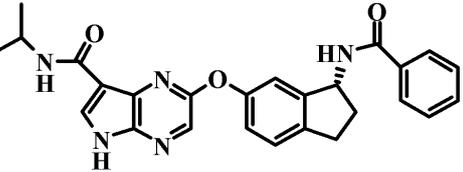
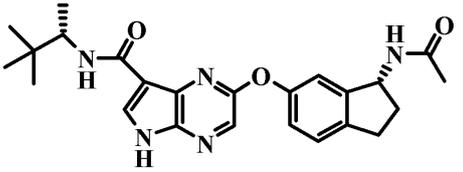
[0294]

<p>I-273</p>		<p>2-(1H-인돌-6-일옥시)- 5H-피롤로[2,3-b]피라진- 7-카복실산 에틸아마이드</p>	
<p>I-274</p>		<p>2-(1H-인돌-4-일옥시)- 5H-피롤로[2,3-b]피라진- 7-카복실산 아이소프로필아마이드</p>	
<p>I-275</p>		<p>2-(1H-인돌-4-일옥시)- 5H-피롤로[2,3-b]피라진- 7-카복실산 에틸아마이드</p>	
<p>I-276</p>		<p>2-(1-메틸-1H-인돌-6- 일옥시)-5H-피롤로[2,3- b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드</p>	
<p>I-277</p>		<p>2-(1H-인돌-5-일옥시)- 5H-피롤로[2,3-b]피라진- 7-카복실산 아이소프로필아마이드</p>	
<p>I-278</p>		<p>2-(6-메틸-피리딘-2- 일옥시)-5H-피롤로[2,3- b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드</p>	

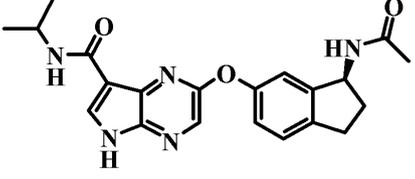
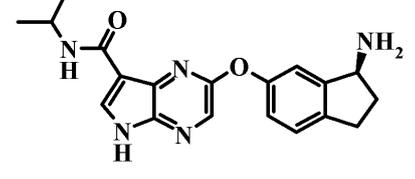
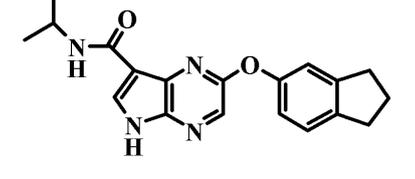
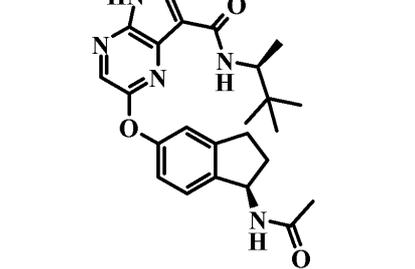
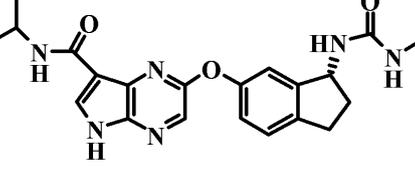
[0295]

I-279		<p>2-(4,6-다이메틸-피리딘-2-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드</p>	
I-280		<p>2-(2-메틸-피리딘-3-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드</p>	
I-281		<p>2-((R)-3-아미노-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드</p>	
I-282		<p>2-((R)-3-프로피온일아미노-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드</p>	
I-283		<p>2-((R)-3-[(테트라하이드로-피란-4-카보닐)-아미노]-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드</p>	

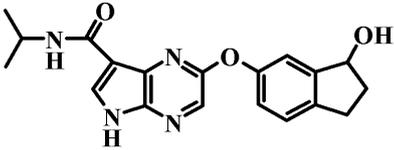
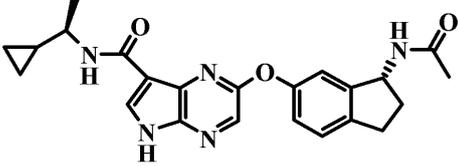
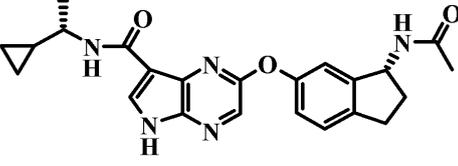
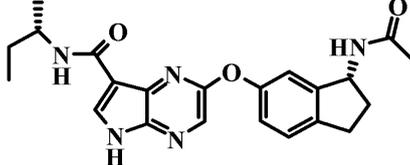
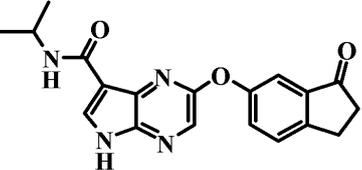
[0296]

<p>I-284</p>		<p>2-[(R)-3-(사이클로프로판카보닐-아미노)-인단-5-일옥시]-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드</p>	
<p>I-285</p>		<p>2-[(R)-3-(2,2-다이메틸-프로피온일아미노)-인단-5-일옥시]-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드</p>	
<p>I-286</p>		<p>2-((R)-3-벤조일아미노-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드</p>	
<p>I-287</p>		<p>2-((R)-3-아세틸아미노-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	

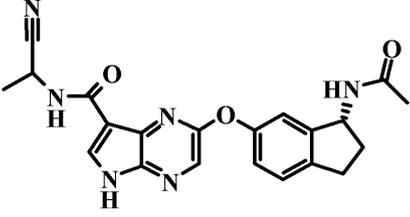
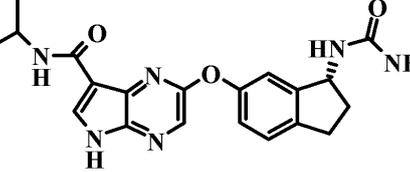
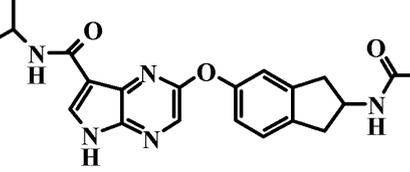
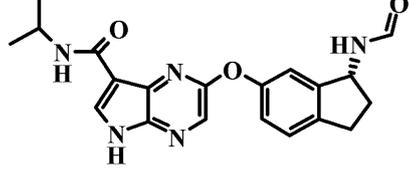
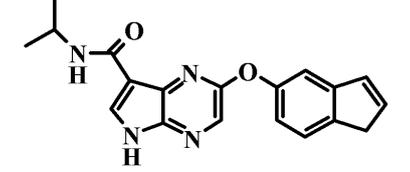
[0297]

<p>I-288</p>		<p>2-((S)-3-아세틸아미노-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드</p>	
<p>I-289</p>		<p>2-((S)-3-아미노-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드</p>	
<p>I-290</p>		<p>2-(인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드</p>	
<p>I-291</p>		<p>2-((R)-1-아세틸아미노-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	
<p>I-292</p>		<p>2-[(R)-3-(3-메틸-유레이도)-인단-5-일옥시]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드</p>	

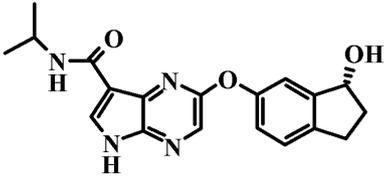
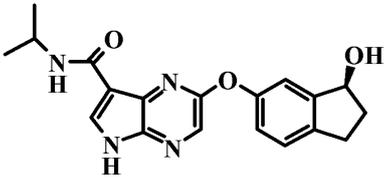
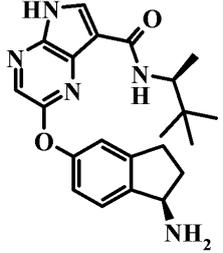
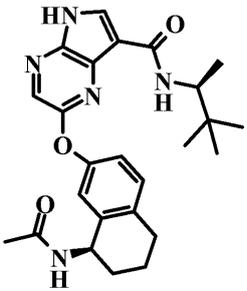
[0298]

<p>I-293</p>		<p>2-(3-하이드록시-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드</p>	
<p>I-294</p>		<p>2-((R)-3-아세틸아미노-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-1-사이클로프로필-에틸)-아마이드</p>	
<p>I-295</p>		<p>2-((R)-3-아세틸아미노-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1-사이클로프로필-에틸)-아마이드</p>	
<p>I-296</p>		<p>2-((R)-3-아세틸아미노-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-부틸)-아마이드</p>	
<p>I-297</p>		<p>2-(3-옥소-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드</p>	

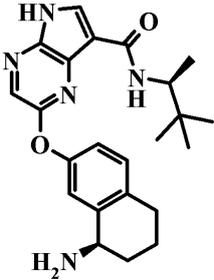
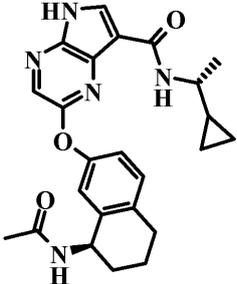
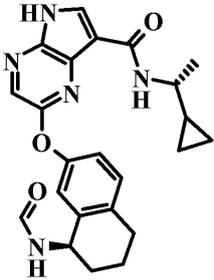
[0299]

I-298		<p>2-((R)-3-아세틸아미노-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (시아노-메틸-메틸)-아마이드</p>	
I-299		<p>2-((R)-3-유레이도-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드</p>	
I-300		<p>2-(2-아세틸아미노-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드</p>	
I-301		<p>2-((R)-3-폼일아미노-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드</p>	
I-302		<p>2-(1H-인덴-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드</p>	

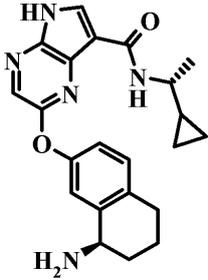
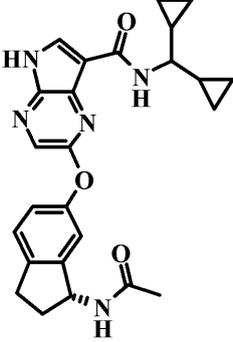
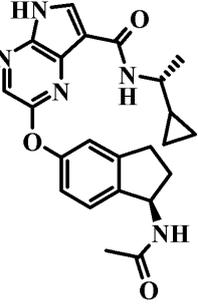
[0300]

<p>I-303</p>		<p>2-((R)-3-하이드록시-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드</p>	
<p>I-304</p>		<p>2-((S)-3-하이드록시-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드</p>	
<p>I-305</p>		<p>2-((R)-1-아미노-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	
<p>I-306</p>		<p>2-((R)-8-아세틸아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일옥시)-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	

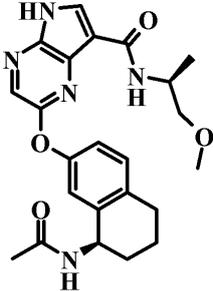
[0301]

<p>I-307</p>		<p>2-((R)-8-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2-트라이메틸-프로필)-아마이드</p>	
<p>I-308</p>		<p>2-((R)-8-아세틸아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-1-사이클로프로필-에틸)-아마이드</p>	
<p>I-309</p>		<p>2-((R)-8-폼일아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-1-사이클로프로필-에틸)-아마이드</p>	

[0302]

I-310		2-((R)-8-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일옥시)-5H-피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7-카복실산 ((R)-1-사이클로프로필-에틸)-아마이드	
I-311		2-((R)-3-아세틸아미노-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7-카복실산 다이사이클로프로필메틸-아마이드	134-143
I-312		2-((R)-1-아세틸아미노-인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7-카복실산 ((R)-1-사이클로프로필-에틸)-아마이드	

[0303]

I-313		2-((R)-8-아세틸아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일옥시)-5H-피롤로[2,3- <i>b</i> ]피라진-7-카복실산 ((S)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-아마이드	
-------	---	---	--

[0304]

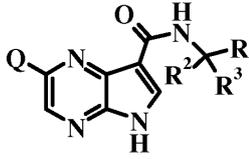
[0305] 하기 반응식, 제조방법 및 실시예는 본 발명의 범주 이내의 화합물의 제조 방법 및 생물학적 평가를 설명하는 것이다. 하기 제조방법 및 실시예는, 본 발명을 보다 명확히 이해하고 실시하도록 하기 위해 제공된다. 이러한 제조방법 및 실시예가 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 간주되어서는 안되며, 단지 본 발명의 예시적이고 대표적인 것으로 간주되어야 한다.

[0306] 합성

[0307] 피롤로피라진 상에 다양한 잔기를 혼입하는 것은 2009년 2월 20일자로 출원된 미국 특허 출원 공개 제 12/378,837 호, 2009년 2월 20일자로 출원된 미국 특허 출원 공개 제 12/378,869 호, 2009년 2월 20일자로 출

원된 미국 특허 출원 공개 제 12/378,971 호, 2009년 2월 20일자로 출원된 미국 특허 출원 공개 제 12/378,977 호, 및 2009년 2월 20일자로 출원된 미국 특허 출원 공개 제 12/378,978 호에 개시되어 있으며, 이들 출원 각각을 본원에 참고로 명시적으로 인용한다.

[0308] 특허, 진술된 출원에서의 합성 방법뿐만 아니라 하기 반응식 1에 제시되는 합성 방법 및 하기 제시되는 절차 및 실시예는, 하기 화학식 I의 구조의 Q 위치에 포함되는 다양한 잔기의 혼입을 가능하게 하는 합성 세부사항을 기술하는 것이다.



[0309] I

[0310] 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제 12/378,837 호는, Q가 H, 하이드록시, 시아노 또는 할로젠, 또는 각각 임의적으로 치환되는 저급 알킬, 저급 알켄일, 저급 알킨일, 저급 하이드록시알킬, 아미노 또는 저급 할로알킬일 수 있는, 피롤로피라진 화합물을 개시한다.

[0311] 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제 12/378,869 호는, Q가, 함께 헤테로환형 또는 헤테로아릴 고리 시스템(각각 임의적으로 치환됨)을 형성하는 2개의 치환기로 치환되는 페닐일 수 있는, 피롤로피라진 화합물을 개시한다.

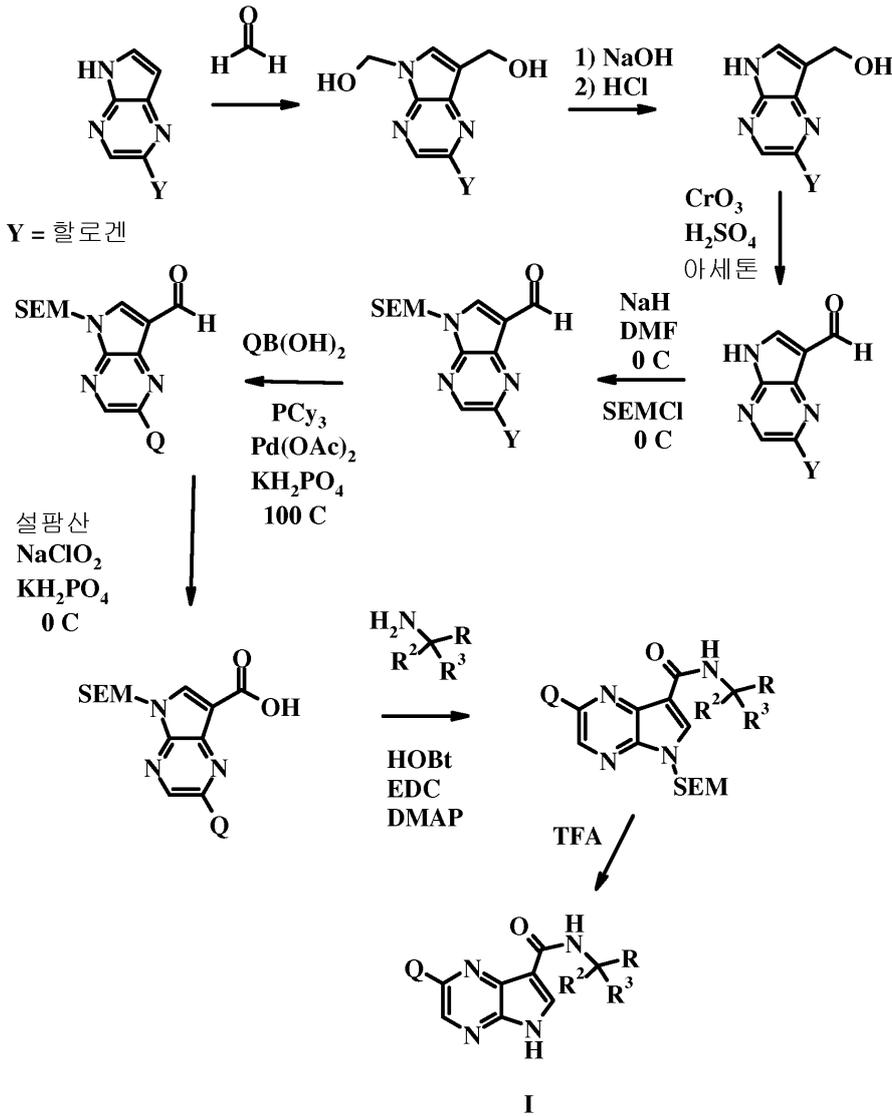
[0312] 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제 12/378,971 호는, Q가  $-O-Q^{3a}$ ,  $-S-Q^{3a}$ ,  $-C(=O)(Q^{3a})$ ,  $-O(CH_2)_mC(=O)(Q^{3a})$ ,  $-S(=O)(Q^{3a})$ ,  $-S(=O)_2(Q^{3a})$ ,  $-N(Q^{3a})_2$ ,  $-N(Q^{3a})S(=O)_2(Q^{3a})$ ,  $-N(Q^{3a})C(=O)(Q^{3a})$ ,  $-C(=O)N(Q^{3a})_2$  또는  $-N(Q^{3a})C(=O)N(Q^{3a})_2$ 일 수 있고, m이 0, 1 또는 2이고,  $Q^{3a}$ 가 각각 독립적으로, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 페닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴(이들은 각각 임의적으로 치환될 수 있음) 또는 H인, 피롤로피라진 화합물을 개시한다.

[0313] 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제 12/378,977 호는, Q가 페닐 또는 인돌일(각각 임의적으로 치환됨)일 수 있는, 피롤로피라진 화합물을 개시한다.

[0314] 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제 12/378,978 호는, Q가 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴(각각 임의적으로 치환됨)일 수 있는, 피롤로피라진 화합물을 개시한다.

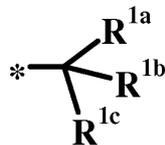
[0315] 하기 반응식 1의 합성 방법뿐만 아니라 하기 제시되는 절차 및 실시예의 합성 방법은, R,  $R^2$  및  $R^3$  위치에서 상기 화학식에 포함되는 잔기의 혼입을 가능하게 하는 합성 방법을 기술하는 것이다.

[0316] 본 발명의 화합물의 대표적인 제조 방법이 하기 반응식 1에 도시된다.



[0317]

[0318] 상기 식에서,



[0319] R은 H, 시아노, R' 또는 일 수 있고;

[0320] R'는, 각각 임의적으로 하나 이상의 R''로 치환되는 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 페닐이고;

[0321] R''는 할로, 하이드록시, 시아노, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 하이드록시알킬, 사이클로알킬, C(=O)R''' 또는 S(=O)<sub>2</sub>R'''일 수 있고,

[0322] R'''는 OH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알킬, 저급 하이드록시알킬, 사이클로알킬 또는 아미노일 수 있고;

[0323] R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> 및 R<sup>1c</sup>는 각각 독립적으로, H, 하이드록시, 할로, 저급 알킬, 저급 알켄일, 저급 알킨일, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 저급 하이드록시알킬, 아미노, 저급 알킬아미노, 저급 다이알킬아미노, 시아노, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, C(=O)R''' 또는 S(=O)<sub>2</sub>R'''이거나, R<sup>1a</sup> 및 R<sup>1b</sup>가 함께, 임의적으로 하나 이상의 R<sup>3'</sup>로 치환될 수 있는 스피이로사이클로알킬 또는 스피이로헤테로사이클로알킬을 형성하고;

- [0324]  $R^2$ 는 H 또는 저급 알킬이고;
- [0325]  $R^3$ 은 H, 저급 알킬, 하이드록시, 하이드록시 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알킬, 저급 할로알콕시, 페닐, 페닐 저급 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬 저급 알킬, 시아노, 시아노 저급 알킬 또는 헤테로사이클로알킬이거나,  $R^3$  및  $R'$ 가 함께, 각각 임의적으로 하나 이상의  $R^{3'}$ 로 치환될 수 있는 스피어로환형 고리 시스템을 형성하고;
- [0326]  $R^{3'}$ 는 각각 독립적으로, 저급 알킬, 할로, 하이드록시, 저급 알콕시, 저급 할로알킬, 저급 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노 저급 알킬,  $S(=O)_2R^{3''}$ ,  $C(=O)R^{3''}$ , 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알켄일 수 있고;
- [0327]  $R^{3''}$ 은 H 또는 저급 알킬일 수 있고;
- [0328] Q는  $Q^2$ ,  $Q^3$  또는  $Q^4$ 일 수 있고;
- [0329]  $Q^2$ 는, 임의적으로 하나 이상의  $Q^{2a}$ 로 치환되는 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클로알킬 페닐, 헤테로아릴, 바이아릴 또는 헤테로바이아릴일 수 있고;
- [0330]  $Q^{2a}$ 는  $Q^{2b}$  또는  $Q^{2c}$ 일 수 있고;
- [0331]  $Q^{2b}$ 는 할로젠, 옥소, 하이드록시, -CN, -SCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 또는 -S(=O)CH<sub>3</sub>일 수 있고;
- [0332]  $Q^{2c}$ 는  $Q^{2d}$  또는  $Q^{2e}$ 일 수 있거나, 2개의  $Q^{2a}$ 가 함께, 임의적으로 하나 이상의  $Q^{2b}$  또는  $Q^{2c}$ 로 치환되는 이환형 고리 시스템을 형성하고;
- [0333]  $Q^{2d}$ 는  $-O(Q^{2e})$ ,  $-S(=O)_2(Q^{2e})$ ,  $-C(=O)N(Q^{2e})_2$ ,  $-S(O)_2(Q^{2e})$ ,  $-C(=O)(Q^{2e})$ ,  $-C(=O)O(Q^{2e})$ ,  $-N(Q^{2e})C(=O)(Q^{2e})$ ,  $-N(Q^{2e})C(=O)O(Q^{2e})$  또는  $-N(Q^{2e})C(=O)N(Q^{2e})_2$ 일 수 있고;
- [0334]  $Q^{2e}$ 는 각각 독립적으로, H 또는  $Q^{2e'}$ 일 수 있고;
- [0335]  $Q^{2e'}$ 는 각각 독립적으로, 임의적으로 하나 이상의  $Q^{2f}$ 로 치환되는 저급 알킬, 페닐, 벤질, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴일 수 있고;
- [0336]  $Q^{2f}$ 는  $Q^{2g}$  또는  $Q^{2h}$ 일 수 있고;
- [0337]  $Q^{2g}$ 는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 옥소 또는  $-C(=O)(Q^{2h})$ 일 수 있고;
- [0338]  $Q^{2h}$ 는, 임의적으로 하나 이상의  $Q^{2i}$ 로 치환되는 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아미노, 페닐, 벤질, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴일 수 있고;
- [0339]  $Q^{2i}$ 는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 저급 알킬, 저급 할로알킬 또는 저급 알콕시일 수 있고;
- [0340]  $Q^3$ 은  $-O-Q^{3a}$ ,  $-S-Q^{3a}$ ,  $-C(=O)(Q^{3a})$ ,  $-O(CH_2)_mC(=O)(Q^{3a})$ ,  $-S(=O)(Q^{3a})$ ,  $-S(=O)_2(Q^{3a})$ ,  $-N(Q^{3a})_2$ ,  $-N(Q^{3a})S(=O)_2(Q^{3a})$ ,  $-N(Q^{3a})C(=O)(Q^{3a})$ ,  $-C(=O)N(Q^{3a})_2$ ,  $N(Q^{3a})C(=O)N(Q^{3a})_2$  또는  $-N(Q^{3a})(CH_2)_mC(=O)N(Q^{3a})_2$ 일 수 있고;
- [0341]  $Q^{3a}$ 는 각각 독립적으로,  $Q^{3b}$  또는  $Q^{3c}$ 일 수 있고;
- [0342] m은 0, 1 또는 2일 수 있고;  $Q^{3b}$ 는 H일 수 있고;  $Q^{3c}$ 는, 임의적으로 하나 이상의  $Q^{3d}$ 로 치환되는 저급 알킬, 저급 할로알킬, 페닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴일 수 있고;
- [0343]  $Q^{3d}$ 는 각각 독립적으로,  $Q^{3e}$  또는  $Q^{3f}$ 일 수 있고;

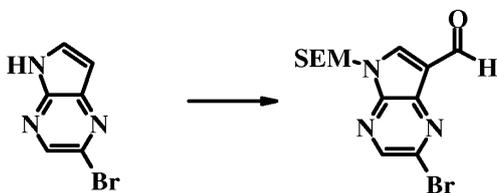
- [0344] Q<sup>3e</sup>는 할로젠 또는 하이드록시일 수 있고;
- [0345] Q<sup>3f</sup>는, 임의적으로 하나 이상의 Q<sup>3g</sup>로 치환되는 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알킬, 페닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴일 수 있고;
- [0346] 각각 Q<sup>3g</sup>는 각각 독립적으로, 할로젠, 하이드록시, 저급 알킬, 저급 하이드록시알킬, 저급 할로알킬 또는 저급 알콕시일 수 있고;
- [0347] Q<sup>4</sup>는 Q<sup>4a</sup> 또는 Q<sup>4b</sup>일 수 있고;
- [0348] Q<sup>4a</sup>는 하이드록시, 할로젠 또는 시아노일 수 있고;
- [0349] Q<sup>4b</sup>는, 임의적으로 하나 이상의 Q<sup>4c</sup>로 치환되는 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알킨일, 저급 알켄일, 저급 하이드록시알킬, 아미노 또는 저급 할로알킬일 수 있고;
- [0350] Q<sup>4c</sup>는 Q<sup>4d</sup> 또는 Q<sup>4e</sup>일 수 있고;
- [0351] Q<sup>4d</sup>는 각각 독립적으로, 할로젠, 하이드록시 또는 시아노일 수 있고;
- [0352] Q<sup>4e</sup>는 각각 독립적으로, 임의적으로 하나 이상의 Q<sup>4f</sup>로 치환되는 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아미노, 사이클로알킬, 페닐, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴일 수 있고;
- [0353] Q<sup>4f</sup>는 각각 독립적으로, 하이드록시, 할로젠, 저급 알킬, 저급 알켄일, 옥소, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 하이드록시알킬 또는 아미노일 수 있다;

- [0354] 단, Q가 사이클로프로필 또는 티오펜일이고, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>이 H 또는 메틸인 경우, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> 및 R<sup>1c</sup> 중 임의의 2개가 H 또는 메틸이면, 나머지는 H, 하이드록시 또는 하이드록시메틸가 아닐 수 있고;
- [0355] Q가 클로로, 아이소프로필, 아이소프로펜일, 피페리딘일, 사이클로헥실 또는 사이클로헥센일이고 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>이 H 또는 메틸이면, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> 및 R<sup>1c</sup>가 모두 H는 아닐 수 있다.

[0356] 절차

[0357] 하기 절차는, 하기 실시예에 개시되는 바와 같은 최종 화합물을 제공하는데 사용되는 중간체의 화학적 합성을 상술하는 것이다.

[0358] 절차 1



[0359]

[0360] 단계 1

[0361] 1,4-다이옥산(100 mL) 중의 2-브로모-5H-피롤로[2,3-b]피라진(5.0 g, 25.2 mmol)의 부분 현탁액에, 2.0 M 수성 NaOH(25 mL, 50.0 mmol) 및 37% 수성 폼알데하이드(19 mL, 252 mmol)를 가했다. 이 어두운 균질 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 유기물을 감압 하에 증발시켰다. 수성 층을 1.0 M HCl로 중화시키고, EtOAc(2x)로 추출하였다. 합친 유기물을 농축하여, 2.6 g의 오렌지색 고체를 수득하였다. 정치 하에, 수성 층 중에 두꺼운 갈색 침전물이 형성되었다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 건조하였다. 이 갈색 고체를 뜨거운 10% MeOH/EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 추출물들을 합치고, 증발시켜, 추가적인 3.05 g의 오렌지색 고체를 수득하였다. 총 수율은 5.65 g(87%)의 (2-브로모-7-하이드록시메틸-피롤로[2,3-b]피라진-5-일)-메탄올이었다.

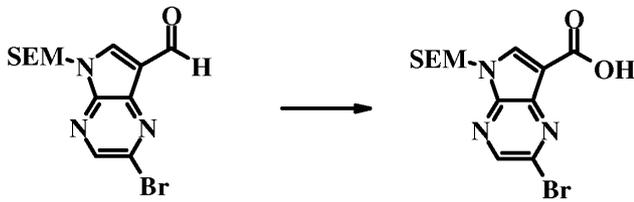
[0362] 단계 2

[0363] THF(150 mL) 중의 (2-브로모-7-하이드록시메틸-피롤로[2,3-b]피라진-5-일)-메탄올(5.65 g, 21.9 mmol)의 현탁액에, 2.0 M NaOH 수용액(33 mL, 66 mmol)을 가했다. 이 균질 반응 혼합물을 밤새도록 교반하고, 이어서 유기물을 감압 하에 제거하였다. 1.0 M 수성 HCl를 사용하여, 수성 잔사를 pH 4가 되게 하였다. 생성 침전물을 여과를 통해 수집하고, H<sub>2</sub>O로 세척하여, 3.68 g의 황색 고체를 수득하였다. 여액을 EtOAc(2x)로 추출하고, 유기물을 감압 하에 농축하여, 추가적인 0.92 g의 황색 고체를 수득하였다. 총 수율은 4.60 g(92%)의 (2-브로모-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-메탄올이었다.

[0364] 단계 3

[0365] 진한 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(2.3 mL)을 CrO<sub>3</sub>(2.67 g)에 조심스럽게 가하고 이어서 H<sub>2</sub>O를 사용하여 10 mL로 희석함으로써 존스(Jones) 시약(2.67 M)의 모액을 제조하였다. 아세톤 (300 mL) 중의 (2-브로모-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-메탄올(4.6 g, 20.1 mmol)의 부분 현탁액에, 존스 시약(9 mL, 24.0 mmol)을 천천히 가했다. 첨가 동안, 출발 물질이 점점 용해되었으며, 진녹색 침전물이 형성되었다. 이 반응 혼합물을 15분 동안 교반하고, 이어서 i-PrOH(2 mL)로 켄칭시키고, 셀라이트 상에서 여과하고, 아세톤으로 세척하였다. 여액을 농축하여, 4.76 g의 2-브로모-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카브알데하이드를 황색-오렌지색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다. 0°C에서, DMF(50 mL) 중의 상기 고체의 용액에, NaH(미네랄 오일 중의 60%, 1.2 g, 30.1 mmol)를 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서 다시 0°C로 냉각시키고, 2-(트라이메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드(4.3 mL, 24.1 mmol)를 천천히 가했다. 이 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하고, 이어서 H<sub>2</sub>O로 켄칭시키고, EtOAc(3x)로 추출하였다. 합친 유기물을 H<sub>2</sub>O(3x) 및 염수로 세척하고, 이어서 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피(20% 내지 30% EtOAc/헥산)로 정제하여, 3.82 g(53%)의 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카브알데하이드를 황색 고체로서 단리하였다.

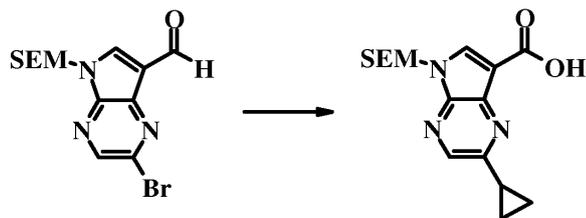
[0366] 절차 2



[0367]

[0368] 플라스크 내에서, 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카브알데하이드(3.11 g, 8.74 mmol)를 다이옥산 (120 mL) 및 H<sub>2</sub>O(30 mL)에 용해시키고, 이 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 설판산(5.09 g, 52.4 mmol)을 가하고, 이어서 H<sub>2</sub>O(75 mL) 중의 나트륨 클로라이드(1.28 g, 11.4 mmol) 및 칼륨 이수소 포스페이트(14.3 g, 104.9 mmol)의 용액을 추가의 깔때기를 통해 15분에 걸쳐 가했다. 이 혼합물을 2시간에 걸쳐 실온으로 가온하였다. 생성 황색 고체를 여과하고, H<sub>2</sub>O 및 헥산으로 세척하고, 건조하였다. 이어서, 여액을 EtOAc로 추출하고, 합친 유기물을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 농축하여, 추가적인 생성물을 수득하였다. 총 3.71 g의 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산을 황색 고체로서 수득하였다.

[0369] 절차 3



[0370]

[0371] 단계 1

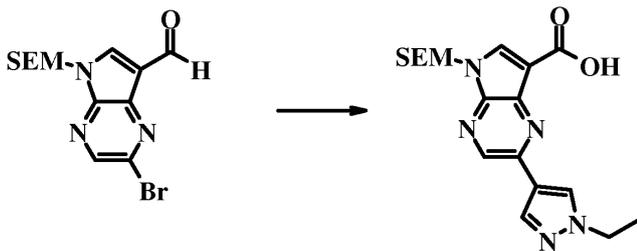
[0372] 4 mL의 톨루엔 및 0.5 mL의 물 중의 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카

브알데하이드(0.33 g, 0.93 mmol), 사이클로프로필 보론산(0.12 g, 1.39 mmol), 트라이사이클로헥실 포스핀(0.026 g, 0.09 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(0.01 g, 0.046 mmol) 및 3염기성 칼륨 포스페이트(0.63 g, 2.97 mmol)의 혼합물을 아르곤으로 5분 동안 플러쉬시키고, 이어서 100℃에서 18시간 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, EtOAc로 세척하고, 감압 하에 농축하였다. 10% EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 잔사를 정제하여, 0.24 g(81%)의 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카브알데하이드를 황색 분말로서 수득하였다.

[0373] 단계 2

[0374] 0℃에서, 1,4-다이옥산(10 mL) 및 물(2 mL) 중의 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카브알데하이드(0.24 g, 0.75 mmol)의 용액에, 설판산(0.44 g, 4.54 mmol)을 가했다. 이어서 6 mL의 물 중의 나트륨 클로라이드(0.09 g, 0.98 mmol) 및 칼륨 이수소 포스페이트(1.22 g, 9.0 mmol)의 용액을 적가하였다. 첨가 후, 이 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하고, 이어서 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 헥산으로 마쇄하여, 0.22 g(87%)의 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산을 연황색 분말로서 수득하였다.

[0375] 절차 4



[0376]

[0377] 단계 1

[0378] 1,2-DME(20 mL) 중의 2-브로모-5-((2-트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카브알데하이드(1.33 g, 3.73 mmol) 및 1-에틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(995 mg, 4.48 mmol)의 용액에, Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>(0.22 g, 0.19 mmol) 및 2.0 M 수성 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(5.6 mL, 11.2 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 15분 동안 N<sub>2</sub> 버블링시킴으로써 탈기시키고, 이어서 100℃에서 밤새도록 가열하였다. 생성 적갈색 반응 혼합물을 냉각시키고, H<sub>2</sub>O로 희석하고, 이어서 EtOAc(2x)로 추출하였다. 합친 유기물을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 농축하였다. 조질 잔사를 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피(30% 내지 80% EtOAc/헥산)로 정제하여, 1.12 g(81%)의 2-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-5-((2-트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카브알데하이드를 연오렌지색-갈색 고체로서 수득하였다.

[0379] 단계 2

[0380] 0℃에서, 1,4-다이옥산(50 mL) 및 H<sub>2</sub>O(10 mL) 중의 2-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-5-((2-트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카브알데하이드(1.12 g, 3.01 mmol)의 용액에, 설판산(1.76 g, 18.1 mmol)을 가했다. 이어서, H<sub>2</sub>O(30 mL) 중의 NaClO<sub>2</sub>(0.44 g, 3.92 mmol) 및 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>(4.92 g, 36.2 mmol)의 용액을 적가할 때기를 통해 15분에 걸쳐 가했다. 빙욕을 제거하고, 황색의 뿌연 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O로 희석하고, EtOAc(2x)로 추출하였다. 합친 유기 층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 농축하여, 오일성 황색 고체를 수득하고, 이를 5% EtOAc/헥산으로 마쇄하여, 1.05 g(90%)의 2-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-5-((2-트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[3,2-b]피라진-7-카복실산을 연황색 고체로서 수득하였다.

[0381] 약학적 조성물 및 투여

[0382] 본 발명의 화합물을 각종 다양한 경구 투여 형태 및 담체 내에 제형화하였다. 경구 투여는 정제, 코팅된 정제, 당의정, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 에멀전, 시럽 또는 현탁액의 형태일 수 있다. 본 발명의 화합물은, 다른 투여 경로들 중 특히, 연속 (정맥내 드립) 국소 비경구, 근육내, 정맥내, 피하, 경피(침투 개선제를 포함

할 수 있음), 협착, 비강, 흡입 및 좌제를 포함하는 기타 투여 경로로 투여될 때 효과적이다. 바람직한 투여 방식은 일반적으로, 활성 성분에 대한 환자의 반응 및 고통의 정도에 따라 조정될 수 있는 편리한 매일 투여량 요법을 이용하는 경구형이다.

[0383] 본 발명의 화합물 및 그의 약학적으로 이용가능한 염은, 하나 이상의 통상적인 부형제, 담체 또는 희석제와 함께, 약학적 조성물 및 단위 투여량의 형태가 될 수 있다. 약학적 조성물 및 단위 투여량 형태는, 추가적인 활성 화합물 또는 주성분의 존재 또는 부재 하에, 통상적인 비율의 통상적인 성분들로 이루어질 수 있고, 단위 투여량 형태는 채용될 의도하는 매일 투여량 범위에 상응하는 임의의 적합한 효과량의 활성 성분을 포함할 수 있다. 약학적 조성물은, 정제 또는 충전된 캡슐, 반고형제, 분말, 서방성 제형물과 같은 고체로, 또는 용액, 현탁액, 에멀전, 엘릭서 또는 경구용의 충전된 캡슐과 같은 액체로; 또는 직장내 또는 질내 투여용의 좌제의 형태로; 또는 비경구적 용도를 위한 멸균 주사 용액의 형태로 채용될 수 있다. 전형적인 제제는 약 5 중량% 내지 약 95 중량%의 활성 화합물 또는 화합물들을 포함할 것이다. "제제" 또는 "투여 형태"라는 용어는, 활성 성분의 고체 및 액체 제형물을 둘 다 포함하는 것으로 의도되며, 당업자는 활성 성분이 표적 장기 또는 조직 및 원하는 투여량 및 약동학적 파라미터에 좌우되는 상이한 제제로 존재할 수 있음을 이해할 것이다.

[0384] 본원에서 "부형제"라는 용어는, 일반적으로 안전하고, 무독성이고, 생물학적으로나 또는 그밖에도 바람직하지 않은 것이 아닌 화합물을 지칭하고, 수의학적 용도뿐만 아니라 인간 약학적 용도에 허용가능한 부형제를 포함한다. 본 발명의 화합물은 단독으로 투여될 수 있으나, 일반적으로는 의도하는 투여 경로 및 표준 약학적 실시를 감안하여 선택되는 하나 이상의 적합한 약학적 부형제, 희석제 또는 담체와 혼합되어 투여된다.

[0385] "약학적으로 허용가능한"이란, 일반적으로 안전하고, 무독성이고, 생물학적으로나 또는 그밖에도 바람직하지 않은 것이 아닌, 약학적 조성물 제조에 유용한 것을 의미하고, 수의학적 용도 뿐만 아니라 인간 약학적 용도로 허용가능한 것이 포함된다.

[0386] 활성 성분의 "약학적으로 허용가능한 염" 형태는 또한, 처음에는 활성 성분에 대한 바람직한 약동학적 특성(비-염 형태에서는 없음)을 의미할 수 있고, 심지어는 신체에서의 그의 치료 활성과 관련하여 활성 성분의 약리학에 긍정적으로 영향을 줄 수도 있다. 화합물의 "약학적으로 허용가능한 염"이라는 표현은, 약학적으로 허용되고, 본 발명의 바람직한 약리학적 활성을 보유하는 염을 의미한다. 이러한 염은 다음을 포함한다: (1) 무기산(예컨대, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등)으로 형성된 산 부가염; 또는 유기산(예컨대, 아세트산, 프로피온산, 핵산산사이클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 석신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄-다이설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, 4-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-톨루엔설폰산, 캄포어설폰산, 4-메틸바이사이클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 트라이메틸아세트산, 3급 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 뮤콘산 등)으로 형성된 산 부가 염; 또는 (2) 모 화합물에 존재하는 산 양성자가 금속 이온(예컨대, 알칼리 금속 이온, 알칼리 토금속 이온 또는 알루미늄 이온)으로 대체될 때 형성되는 염; 유기 염기(예컨대, 에탄올아민, 다이에탄올아민, 트라이에탄올아민, 트라이메트아민, N-메틸글루코아민 등)와 배위될 때 형성되는 염.

[0387] 고체 형태 제제는, 분말, 정제, 필, 캡슐, 사체, 좌제 및 분산가능한 과립을 포함한다. 고체 담체는, 희석제, 풍미제, 가용화제, 윤활제, 현탁제, 결합제, 보존제, 정제 봉해제 또는 봉입 재료로서도 작용할 수 있는 하나 이상의 물질일 수 있다. 분말에서, 담체는 일반적으로, 미분된 활성 성분과 함께 혼합물을 이루는 미분된 고체이다. 정제에서, 활성 성분은 일반적으로 적합한 비율로 필요한 결합 용량을 가진 담체와 혼합되고, 원하는 모양 및 크기로 압착된다. 적합한 담체는, 비제한적으로, 마그네슘 카르보네이트, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 당, 락토오스, 펙틴, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 트라카간트, 메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 저융점 왁스, 코코아 버터 등을 포함한다. 고체 형태 제제는, 활성 성분에 추가하여, 색소, 풍미제, 안정화제, 완충제, 인공 및 천연 당화제, 분산제, 증점제, 가용화제 등을 포함할 수 있다.

[0388] 액체 제형물이 또한 경구 투여에 적합하며, 이는 에멀전, 시럽, 엘릭서, 수용액, 수성 현탁액을 포함하는 액체 제형물을 포함한다. 이는, 사용 직전에 액체 형태 제제로 변환시키려는 의도의 고체 형태 제제도 포함한다. 에멀전은 용액, 예를 들어 프로필렌 글리콜 수용액에서 제조될 수 있거나, 또는 레시틴, 소르비탄 모노올레이트 또는 아카시아와 같은 에멀전화제를 포함할 수 있다. 수용액은, 활성 성분을 물에 용해시키고, 적합한 색소, 풍미제, 안정화제 및 증점제를 첨가하여 제조될 수 있다. 수성 현탁액은 미분된 활성 성분을, 천연 또는 합성 검, 수지, 메틸 셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스 및 기타 널리 공지된 현탁제와 같은 점성질 물질과 함께 물에 분산시켜 제조될 수 있다.

- [0389] 본 발명의 화합물은 비경구 투여용(예를 들어, 주사, 예를 들어 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의한 투여)으로 제형화될 수 있고, 앰플, 예비충전 주사기, 소용량 주입물 또는 보존제가 첨가된 다중-투여량 용기에 단위 투여량 형태로 제시될 수 있다. 이러한 조성물은, 오일성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액, 또는 에멀전의 형태로, 예를 들어 수성 폴리에틸렌 글리콜 중의 용액과 같은 형태를 취할 수 있다. 오일성 또는 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 비히클의 예시에는, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 식물성 오일(예를 들어, 올리브 오일), 및 주사가능한 유기 에스터(예를 들어, 에틸 올레이트)가 포함되고, 보존제, 습윤제, 에멀전화제 또는 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형보조제를 포함할 수 있다. 다르게는, 활성 성분은 멸균 고체의 무균 분리에 의해 또는 적합한 비히클, 예를 들어 멸균되고 발열원이 없는 물을 이용하여 사용 전 구성하기 위한, 용액으로부터의 동결건조에 의해 수득되는 분말 형태일 수 있다.
- [0390] 본 발명의 화합물은 표피에 연고, 크림 또는 로션으로서, 또는 경피 패치로서 국소 투여하기 위해 제형화될 수 있다. 오일 및 크림은, 예를 들어 적합한 증점제 및/또는 겔화제를 첨가하여 수성 또는 오일성 염기를 이용해 제형화될 수 있다. 로션은 수성 또는 오일성 염기를 이용해 제형화될 수 있고, 또한 일반적으로 하나 이상의 에멀전화제, 안정화제, 분산제, 현탁제, 증점제 또는 착색제를 포함할 것이다. 구강에서의 국소 투여에 적합한 제형물에는, 일반적으로는 수크로오스 및 아카시아 또는 트라가칸트인 풍미화된 베이스 중에 활성 성분을 함유하는 로젠지; 젤라틴 및 글리세린 또는 수크로오스 및 아카시아와 같은 불활성 염기 중에 활성 성분을 함유하는 사탕형 알약; 및 적합한 액체 담체에 활성 성분을 함유하는 마우스쉬시가 포함된다.
- [0391] 본 발명의 화합물은 좌제로 투여하기 위해 제형화될 수 있다. 지방산 글리세리드 또는 코코아 버터의 혼합물과 같은 저융점 왁스를 먼저 용융시키고, 활성 성분을, 예를 들어 교반하면서 균일하게 분산시킨다. 이어서, 용융된 균질 혼합물은 통상적인 크기의 성형틀에 부어 냉각시키고, 고형화시킨다.
- [0392] 본 발명의 화합물은 질내 투여용으로 제형화될 수 있다. 활성 성분에 추가하여 상기 담체들을 포함하는 페사리, 탐폰, 크림, 겔, 페이스트, 발포제 또는 스프레이가 당업계에서 적당한 것으로 공지되어 있다.
- [0393] 본 발명의 화합물은 비강 투여용으로 제형화될 수 있다. 용액 또는 현탁액은 통상적인 수단, 예를 들어 점적기, 피펫 또는 스프레이를 이용하는 통상적인 수단에 의해 비강으로 직접 적용된다. 제형물은 단일 또는 다중 투여량 형태로 제공될 수 있다. 점적기 또는 피펫의 후자의 경우, 이는 적당한 예정된 부피의 용액 또는 현탁액을 환자에게 투여하여 달성될 수 있다. 스프레이의 경우, 이는 예를 들어 계량 분무 스프레이 펌프(metering atomizing spray pump)를 수단으로 하여 달성될 수 있다.
- [0394] 본 발명의 화합물은 비강내 투여를 포함하는, 특히 호흡기에 대한 에어로졸 투여를 위해 제형화될 수 있다. 상기 화합물은 일반적으로, 예를 들어 5 마이크론 이하 정도의 작은 입자 크기를 갖는다. 상기 입자 크기는, 당업계에 공지된 수단, 예를 들어 마이크로화(micronization)에 의해 수득될 수 있다. 활성 성분은, 클로로플루오로 탄소(CFC), 예를 들어 다이클로로디플루오로메탄, 트라이클로로플루오로메탄 또는 다이클로로테트라플루오로메탄, 이산화탄소 또는 기타 적합한 기체와 같은 적합한 추진체를 이용하여 압축 팩에 제공된다. 에어로졸은 또한 통상적으로 레시틴과 같은 계면활성제를 포함할 수 있다. 약물의 투여량은 계량된 밸브로 제어될 수 있다. 다르게는, 활성 성분은, 드라이 분말, 예를 들어 락토오스, 전분, 전분 유도체, 예컨대 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈(PVP)과 같은 적합한 분말 베이스 중의 화합물의 분말 믹스의 형태로 제공될 수 있다. 분말 담체는 비강에서 겔을 형성할 것이다. 분말 조성물은, 예를 들어 흡입기에 의해 분말이 투여될 수 있는, 젤라틴 또는 블리스터 팩의 캡슐 또는 카트리지 내에 단위 투여량 형태로 제시될 수 있다.
- [0395] 필요한 경우, 제형물은 활성 성분의 지속 또는 제어 방출 투여를 위해 맞춰진 장용 코팅을 이용해 제조될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 경피 또는 피하 약물 전달 장치 내에 제형화될 수 있다. 상기 전달 시스템은 화합물의 지연 방출이 필요할 때 및 치료 요법에 대한 환자의 준수가 중요할 때 유리하다. 경피 전달 시스템에서의 화합물들은 종종 피부-접착성 고체 지지체에 결합된다. 관심대상의 화합물들은 또한 침투 증강제, 예를 들어, 아존(1-도데실아자-시클로헥탄-2-온)과 병용될 수 있다. 지속 방출 전달 시스템은 수술에 의해 또는 주사에 의해 피하층으로 피하삽입된다. 피하 이식물은 지용성 멤브레인, 예를 들어 실리콘 고무 또는 생분해성 중합체, 예를 들어 폴리아세트산에 화합물을 봉입시킨다.
- [0396] 약학적 담체, 희석제 및 부형제와 함께 사용하기 적합한 제형물은, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, E.W. Martin 편저, Mack Publishing Company, 19th edition, Easton, Pennsylvania]에 기재되어 있다. 숙련된 제형 과학자는 본 발명의 조성물을, 불안정하게 하거나 또는 그의 치료 활성에 지장을 주지 않으면서도, 특별한 투여 경로를 위한 다양한 제형물을 제공하기 위해 본 명세서의 교시 내에서 제형물을 개

질할 수 있다.

[0397] 본 발명의 화합물을 물 또는 기타 비히클에 더욱 가용성이 되도록 하기 위한 개질은, 예를 들어 약간의 개질(염 제형화, 에스터화 등)로 쉽게 달성될 수 있고, 이는 당업자에게 널리 공지되어 있다. 본 발명의 화합물의 약동학적 특성을 환자에게 최대한의 이익을 제공하도록 조정하기 위한 특별한 화합물의 투여 경로 및 투여 요법을 개질하는 것도 당업자에게 널리 공지되어 있다.

[0398] 본원에서 "치료 효과량"이라는 용어는, 개인에서 질환의 증상을 감소시키기 위해 필요한 양을 의미한다. 투여량은 각각의 특별한 경우에서 개인의 필요조건에 맞춰질 것이다. 해당 투여량은, 치료할 질환의 심각성, 환자의 연령 및 일반적인 건강 상태, 환자가 처방받는 중인 기타 의약, 투여 경로 및 형태 및 관련 의료진의 선호성 및 경험과 같은 많은 인자들에 좌우되는 광범위한 한계 내에서 다양할 수 있다. 경구 투여용으로, 1일 약 0.01 내지 약 1000 mg/체중 kg의 매일 투여량이 단독요법 및/또는 병용 요법에서 적당할 수 있다. 바람직한 매일 투여량은, 1일 약 0.1 내지 약 500 mg/체중 kg 이고, 더욱 바람직하게는 0.1 내지 약 100 mg/체중 kg 이고, 가장 바람직하게는 1.0 내지 약 10 mg/체중 kg이다. 따라서, 70 kg 성인에 대한 투여에 대해서는 투여량 범위는 1일 약 7 mg 내지 0.7 g 이다. 매일 투여량은 단일 투여량으로, 또는 일반적으로 1일 1 내지 5회 투여량으로 분할 투여량으로 투여될 수 있다. 일반적으로, 치료는 화합물의 최적 투여량보다는 더 적은, 더 적은 투여량으로 개시된다. 이후, 개별 환자에 대한 최적 효과에 도달할 때까지, 투여량은 조금씩 증가된다. 본원에 기재된 질환 치료에서 당업자는, 과도한 실험 없이도, 개인의 지식, 경험 및 본 출원의 개시내용을 바탕으로, 주어진 질환 및 환자를 위한 본 발명의 화합물의 치료 효과량을 가늠할 수 있을 것이다.

[0399] 약학 제제는 바람직하게는 단위 투여량 형태이다. 상기 형태에서, 제제는 적당량의 활성 성분을 포함하는 단위 투여량으로 분할되어 있다. 단위 투여량 형태는, 따로따로 나누어진 분량의 제제를 포함하도록 포장된 제제일 수 있고, 예컨대 바이알 또는 앰플에 포장된 정제, 캡슐 분말이다. 또한, 단위 투여량 형태는 캡슐, 정제, 사체 또는 로젠지 자체일 수 있거나, 또는 적당한 갯수의 포장된 형태의 것일 수 있다.

[0400] 증상 및 치료 방법

[0401] 본원에서 제공되는 신규한 피롤로피라진 유도체는 선택적으로 JAK3을 억제하며, 자가면역 및 염증성 질환의 치료에 유용하다. 본 발명의 화합물은 JAK 및/또는 SYK 경로를 조절하고, 자가면역 및 염증성 질환의 치료에 유용한 신규한 피롤로피라진 유도체이며, 바람직한 화합물은 선택적으로 JAK3을 억제한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 JAK3 및 SYK를 억제할 수 있으며, 바람직한 화합물은 JAK 키나아제들 중 JAK3에 선택적이며, 자가면역 및 염증성 질환의 치료에 유용한 신규한 피롤로피라진 유도체이다. H-피롤로[2,3-b]피라진의 7번 위치에서의 아미이드 링커는, 같은 위치에서 다른 잔기를 갖는 5H-피롤로[2,3-b]피라진에 비해, JAK3 및 SYK 키나아제의 억제에 있어서 예상치 못한 증가된 효능을 화학식 I 및 I'의 화합물에 제공한다. 더욱이, 본 발명의 화합물은 JAK3 및 JAK2를 억제할 수 있으며, 바람직한 화합물은 JAK 키나아제들 중 JAK3에 대해 선택적이고, 자가면역 및 염증성 질환 치료에 유용한 신규한 피롤로피라진 유도체이다. 유사하게, 본 발명의 화합물은 JAK3 및 JAK1을 억제할 수 있으며, 자가면역 및 염증성 질환 치료에 유용한 신규한 피롤로피라진 유도체이다.

[0402] 본원은, 화학식 I 또는 I'의 화합물의 치료 효과량을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 염증성 또는 자가면역 증상의 치료 방법을 제공한다.

[0403] 본원은, 화학요법제, 항증식제, 항염증제, 면역조절제, 면역억제제, 항신경 인자, 심혈관 질환 치료제, 당뇨병 치료제 및 면역결핍 장애 치료제로부터 선택되는 추가적인 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 상기 치료 방법을 제공한다.

[0404] 본원은, 화학식 I 또는 I'의 화합물의 치료 효과량을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 염증성 증상의 치료 방법을 제공한다.

[0405] 본원은, 화학식 I 또는 I'의 화합물의 치료 효과량을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, T-세포 증식성 장애의 억제 방법을 제공한다.

[0406] 본원은, 상기 증식성 장애가 암인 상기 억제 방법을 제공한다.

[0407] 본원은, 화학식 I 또는 I'의 화합물의 치료 효과량을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, B-세포 증식성 장애의 억제 방법을 제공한다.

[0408] 본원은, 화학식 I 또는 I'의 화합물의 치료 효과량을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 루푸스, 다발성 경화증, 류마티스성 관절염, 건선, 유형 I 당뇨병, 장기 이식 합병증, 이종 장기이식, 당뇨병, 암,

천식, 아토피성 피부염, 자가면역성 갑상선 장애, 췌장 대장염, 크론병, 알츠하이머병, 및 백혈병을 비롯한 면역 장애의 치료 방법을 제공한다.

[0409] 본원은, 화학식 I 또는 I'의 화합물의 치료 효과량을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 급성 동종이식 또는 이종이식 거부 및 만성 동종이식 또는 이종이식 거부를 비롯한 장기 거부 및 혈액성 또는 비-혈액성 이식의 모든 형태를 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

[0410] 본원은, 화학식 I 또는 I'의 화합물의 치료 효과량을 투여하는 것을 포함하는, JAK3 활성의 억제 방법을 제공하며, 이때 상기 화합물은 JAK3 활성의 시험관내 생화학적 분석에서 50 μM 이하의 IC<sub>50</sub>을 나타낸다.

[0411] 본원은, 상기 화합물이 JAK3 활성의 시험관내 생화학적 분석에서 100 nM 이하의 IC<sub>50</sub>을 나타내는 상기 방법을 제공한다.

[0412] 본원은, 상기 화합물이 JAK3 활성의 시험관내 생화학적 분석에서 10 nM 이하의 IC<sub>50</sub>을 나타내는 상기 방법을 제공한다.

[0413] 본원은, 화학식 I 또는 I'의 화합물의 치료 효과량을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, SYK 활성의 억제 방법을 제공하며, 이때 상기 화합물은 SYK 활성의 시험관내 생화학적 분석에서 50 μM 이하의 IC<sub>50</sub>을 나타낸다.

[0414] 본원은, 상기 화합물이 SYK 활성의 시험관내 생화학적 분석에서 100 nM 이하의 IC<sub>50</sub>을 나타내는 상기 방법을 제공한다.

[0415] 본원은, 상기 화합물이 SYK 활성의 시험관내 생화학적 분석에서 10 nM 이하의 IC<sub>50</sub>을 나타내는 상기 방법을 제공한다.

[0416] 본원은, 화학식 I 또는 I'의 화합물과 함께 항-염증성 화합물의 치료 효과량을 치료가 필요한 환자에게 동시-투여하는 것을 포함하는, 염증성 증상의 치료 방법을 제공한다.

[0417] 본원은, 화학식 I 또는 I'의 화합물과 함께 면역억제제 화합물의 치료 효과량을 치료가 필요한 환자에게 동시-투여하는 것을 포함하는, 면역 장애의 치료 방법을 제공한다.

[0418] 하기 실시예는 본 발명의 범주 이내의 화합물의 제조방법 및 생물학적 평가를 설명하는 것이다. 이러한 예 및 제조 방법은 당업자가 본 발명을 보다 명확히 이해하고 실시할 수 있도록 제공된다. 이러한 예 및 제조방법은 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 간주되어서는 안되며, 단지 본 발명을 예시하고 대표하는 것으로 간주되어야 한다.

[0419] [실시예]

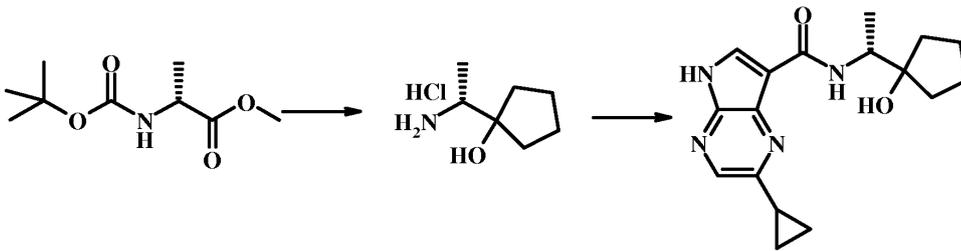
[0420] 약어

[0421] 통상적으로 사용되는 약어는 다음을 포함한다: 아세틸(Ac), 아조-비스-아이소부티릴나이트릴(AIBN), 대기압(Atm), 9-보라바이사이클로[3.3.1]노난(9-BBN 또는 BBN), 3급-부톡시카보닐(Boc), 다이-3급-부틸 파이로카보네이트 또는 boc 무수물(BOC<sub>2</sub>O), 벤질(Bn), 부틸(Bu), 화합물 요약집 등록 번호(Chemical Abstracts Registration Number; CASRN), 벤질옥시카보닐(CBZ 또는 Z), 카보닐 다이이미다졸(CDI), 1,4-다이아자바이사이클로[2.2.2]옥탄(DABCO), 다이에틸아미노황 트라이플루오라이드(DAST), 다이벤질리텐아세톤(dba), 1,5-다이아자바이사이클로[4.3.0]노브-5-엔 (DBN), 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU), N,N'-다이사이클로헥실카보다이이미드(DCC), 1,2-다이클로로에탄(DCE), 다이클로로메탄(DCM), 다이에틸 아조다이카복실레이트(DEAD), 다이-아이소-프로필아조다이카복실레이트(DIAD), 다이-아이소-부틸알루미늄하이드라이드(DIBAL 또는 DIBAL-H), 다이-아이소-프로필에틸아민(DIPEA), N,N-다이메틸 아세트아마이드(DMA), 4-N,N-다이메틸아미노피리딘(DMAP), N,N-다이메틸폼아마이드(DMF), 다이메틸 설펡사이드(DMSO), 1,1'-비스-(다이페닐포스피노)에탄(dppe), 1,1'-비스-(다이페닐포스피노)페로센(dppf), 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDCI), 에틸(Et), 에틸 아세테이트(EtOAc), 에탄올(EtOH), 2-에톡시-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸에스터(EEDQ), 다이에틸 에터(Et<sub>2</sub>O), 0-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 헥사플루오로포스페이트 아세트산(HATU), 아세트산(HOAc), 1-N-하이드록시벤조트라이아졸(HOBT), 고압 액체 크로마토그래피(HPLC), 아이소-프로판올(IPA), 리튬 헥사메틸 다이실라잔(LiHMDS), 메탄올(MeOH), 융점(mp 또는 MP), MeSO<sub>2</sub>-

(메실 또는 Ms), 메틸(Me), 아세토나이트릴(MeCN), m-클로로과벤조산(MCPBA), 질량 스펙트럼(ms 또는 MS), 메틸 t-부틸 에터(MTBE), N-브로모석신이미드(NBS), N-카복시무수물(NCA), N-클로로석신이미드(NCS), N-메틸모폴린(NMM), N-메틸피롤리돈(NMP), 피리디늄 클로로크로메이트(PCC), 피리디늄 다이크로메이트(PDC), 페닐(Ph), 프로필(Pr), 아이소-프로필(i-Pr), 파운드/인치<sup>2</sup>(psi), 피리딘(pyr), 실온(rt 또는 RT), 2-(트라이메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드(SEMCl), 3급-부틸다이메틸실릴 또는 t-BuMe<sub>2</sub>Si(TBDMS), 트라이에틸아민(TEA 또는 Et<sub>3</sub>N), 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 1-옥실(TEMPO), 트라이플레이트 또는 CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>-(Tf), 트라이플루오로아세트산(TFA), 1,1'-비스-2,2,6,6-테트라메틸헵탄-2,6-다이온(TMHD), O-벤조트리아아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 테트라플루오로보레이트(TBTU), 박막 크로마토그래피(TLC), 테트라하이드로퓨란(THF), 트라이메틸실릴 또는 Me<sub>3</sub>Si(TMS), p-톨루엔설포닉산 일수화물(TsOH 또는 pTsOH), 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>- 또는 토실(Ts), N-우레탄-N-카복시무수물(UNCA). 전치사 노말(n), 아이소(i-), 2급(s-), 3급(t-) 및 네오를 비롯한 통상적인 명명법은 알킬 잔기와 함께 사용되는 경우 통상적인 의미를 갖는다(문헌[J. Rigaudy 및 D. P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford.] 참조).

[0422] 실시예 1

[0423] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 [(R)-1-(1-하이드록시-사이클로펜틸)-에틸]-아마이드



[0424]

[0425] 단계 1

[0426] 0°C에서, THF(20 mL) 중의 Boc-D-알라닌 메틸 에스터(2.03 g, 10.0 mmol)의 용액에 알릴 마그네슘 브로마이드(Et<sub>2</sub>O 중의 1.0 M, 35 mL, 35.0 mmol)를 천천히 가했다. 생성 백색 슬러리를 0°C에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl로 쉐킷시키고, 이어서 H<sub>2</sub>O로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합친 유기물을 H<sub>2</sub>O로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 농축하여, 점성 무색 오일을 수득하였다. 이 오일을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(200 mL)에 용해시키고, 그럽스(Grubbs) 2차 생성 촉매(0.17 g, 0.2 mmol)를 가했다. 이 적갈색 반응 혼합물을 밤새도록 가열환류시켰다. 추가량의 촉매(0.085 g, 0.1 mmol)를 가하고, 6시간 동안 계속 가열하였다. 이 반응 혼합물을 농축하고, SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피(10% 내지 40% EtOAc/헥산)로 정제하여, 1.46 g(64%)의 [(R)-1-(1-하이드록시사이클로펜트-3-엔일)-에틸]-카밤산 3급-부틸 에스터를 연갈색 오일로서 수득하였다.

[0427] 단계 2

[0428] MeOH(20 mL) 중의 [(R)-1-(1-하이드록시사이클로펜트-3-엔일)-에틸]-카밤산 3급-부틸 에스터(0.62 g, 2.7 mmol)의 용액에, 10% Pd/C(65 mg)을 가했다. 이 반응 혼합물을 H<sub>2</sub> 대기(1 atm) 하에 밤새도록 교반하고, 이어서 셀라이트 상에서 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 여액을 농축하고, SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피(10% 내지 25% EtOAc/헥산)로 정제하여, 336 mg의 [(R)-1-(1-하이드록시사이클로펜틸)-에틸]-카밤산 3급-부틸 에스터 무색 오일로서 수득하였다.

[0429] 단계 3

[0430] 상기 오일을 MeOH(10 mL) 중의 1.0 M HCl에 용해시키고, 실온에서 밤새도록 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축하여, 218 mg(50%)의 1-((R)-1-아미노-에틸)-사이클로펜탄올 하이드로클로라이드를 흡습성 백색 고체로서 수득하였다.

[0431] 단계 4

[0432] 플라스크 내에서, 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산

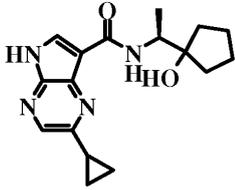
(120 mg, 0.36 mmol), 1-((R)-1-아미노-에틸)-사이클로펜탄올 하이드로클로라이드(70 mg, 0.43 mmol), EDC(77 mg, 0.40 mmol), 및 HOBt(54 mg, 0.40 mmol)을 합쳤다. 이어서, DMF(2 mL) 및 이어서 *i*-Pr<sub>2</sub>NEt(0.16 mL, 0.90 mmol)를 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 이어서 H<sub>2</sub>O로 켄칭시키고, EtOAc(3x)로 추출하였다. 합친 유기물을 H<sub>2</sub>O(3x)로 세척하고, 이어서 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 농축하여, 153 mg(96%)의 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-*b*]피라진-7-카복실산 [(R)-1-(1-하이드록시-사이클로펜틸)-에틸]-아마이드를 연황색 거품으로서 수득하였다.

[0433] 단계 5

[0434] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 mL) 중의 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-*b*]피라진-7-카복실산 [(R)-1-(1-하이드록시-사이클로펜틸)-에틸]-아마이드(153 mg, 0.34 mmol)의 용액에 TFA(1 mL)를 가했다. 이 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하고, 이어서 농축하였다. 잔사를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5 mL)에 용해시키고, 에틸렌 다이아민(1 mL)을 가했다. 이 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 이어서 농축하였다. 잔사를 10% MeOH/EtOAc로 마쇄하였다. 생성 백색 고체를 여과에 의해 수집하여, 73 mg(68%)의 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-*b*]피라진-7-카복실산 [(R)-1-(1-하이드록시-사이클로펜틸)-에틸]-아마이드를 수득하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 315; mp = 287.0-290.0.

[0435] 실시예 2

[0436] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-*b*]피라진-7-카복실산 [(S)-1-(1-하이드록시-사이클로펜틸)-에틸]-아마이드

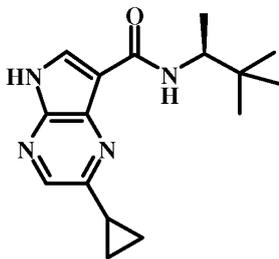


[0437]

[0438] 실시예 1에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서 Boc-D-알라닌 메틸 에스터를 Boc-L-알라닌 메틸 에스터로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 315; mp 292.0-294.0.

[0439] 실시예 3

[0440] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-*b*]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸프로필)-아마이드

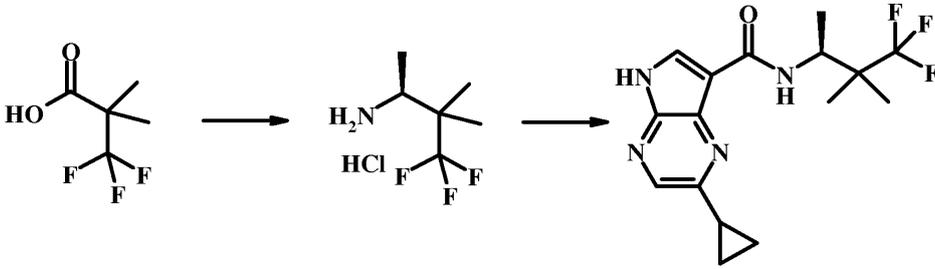


[0441]

[0442] 실시예 1의 단계 4 및 5에 개시된 절차에 따라, 1-((R)-1-아미노-에틸)-사이클로펜탄올 하이드로클로라이드를 (S)-1,2,2-트라이메틸프로필아민으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 287; mp > 300.

[0443] 실시예 4

[0444] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-*b*]피라진-7-카복실산 ((S)-3,3,3-트리플루오로-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드



[0445]

[0446] 단계 1

[0447] 다이클로로메탄(35 mL) 중의 3,3,3-트라이플루오로-2,2-다이메틸프로피온산 (2.5 g, 16.0 mmol)의 용액에, N,0-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(2.34 g, 24 mmol), N-메틸모폴린(4.9 mL, 45 mmol) 및 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물(2.45 g, 16 mmol)을 가했다. 이 혼합물을 5분 동안 격렬히 교반하고, 이어서 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드 하이드로클로라이드(5.22 g, 27.2 mmol)를 한번에 가했다. 이 혼합물을 72시간 동안 교반하였다. 조질 생성물을 4% HCl 수용액(150 mL) 및 다이클로로메탄(150 mL) 중에 취하고, 분별 깔때기로 옮겼다. 다이클로로메탄 상을 수집하고, 동일 부피의 수성 5% 중탄산나트륨 및 이어서 염수 용액으로 순차적으로 세척하였다. 수성 상을 메틸렌 클로라이드(2 X 80 mL)로 재추출하였다. 유기 상들을 합치고, 건조하고(마그네슘 설페이트), 여과하고, 회전식 증발기 상에서 조심스럽게 부피를 감소시켰다. 다이클로로메탄(20 mL) 중의 조질 생성물의 나머지를 실리카의 짧은 플러그를 통해 여과하고, 용매를 부분 진공 하에 조심스럽게 제거하여, 목적 생성물을 연황색 오일로서 수득하고(2.25 g), 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0448] 단계 2

[0449] 아르곤 하에(풍선), 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중의 3,3,3-트라이플루오로-N-메톡시-2,2,N-트라이메틸-프로피온아מיד(1.25 g, 6.3 mmol)의 차가운 용액(빙욕, 0°C)에 에터 중의 메틸마그네슘 브로마이드(4.2 mL, 12.6 mmol)의 3 M 용액을 천천히 적가하였다. 이 물질을 주위 온도로 밤새도록 교반하고, 이어서 암모늄 클로라이드(15 mL)의 포화된 용액을 가하여 퀸칭시켰다. 물(20 mL) 및 에터(25 mL)를 가하고, 이 물질을 분별 깔때기 내에서 진탕하였다. 에터 상을 수집하고, 염수(25 mL)로 세척하였다. 수성 상을 에터(2 X 25 mL)로 재추출하였다. 유기 상들을 합치고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고, 여과하였다. 용매를 조심스럽게 증류시켜 제거하였다. 나머지를 건조 다이클로로메탄(20 mL) 중에 취하고, 용매를 증류시켰다(1회 이상 반복). 투명한 이동 상을 수득하고(6 mmol로 추측됨), 이를 분자체 상에서 건조하고, 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0450] 단계 3

[0451] 아르곤 대기 하에, 건조 테트라하이드로퓨란(5 mL) 중의 티타늄(IV) 에톡사이드(1.06 mL, 5.1 mmol) 및 (R)-(+)-2-메틸-2-프로판올핀아מיד(303 mg, 2.5 mmol)의 혼합물에, 4,4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸-부탄-2-온(단계 2로부터의 물질의 1/2, 3 mmol로 추측됨)을 가했다. 이 물질을 75°C로 18시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 -45°C로 냉각시키고, L-셀렉트라이드(THF 중의 1 M, 8 mL, 8 mmol)를 적가하였다. 5분 후, -45°C에서, 냉각 욕을 제거하고, 이 물질을 3시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 빙욕에서 냉각시키고, 거품이 멈출 때까지 메탄올을 적가하였다. 이 물질을 격렬히 교반하고, 염수(10 mL)를 가하여, 고체 현탁액을 수득하였다. 이를, 에틸 아세테이트로 잘 세척하면서 셀라이트의 플러그를 통해 여과하였다. 여액을 수집하고, 동일 부피의 염수로 세척하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트(2 X 30 mL)로 재추출하였다. 유기 상들을 합치고, 마그네슘 설페이트로 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 나머지를, 25 내지 75% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하는 플래시 실리카(30 g) 상의 칼럼 크로마토그래피를 통해 정제하여, 2-메틸-프로판-2-올핀산 ((S)-3,3,3-트라이플루오로-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아미드를 백색 결정질 고체로서 (70 mg) 수득하였다.

[0452] 단계 4

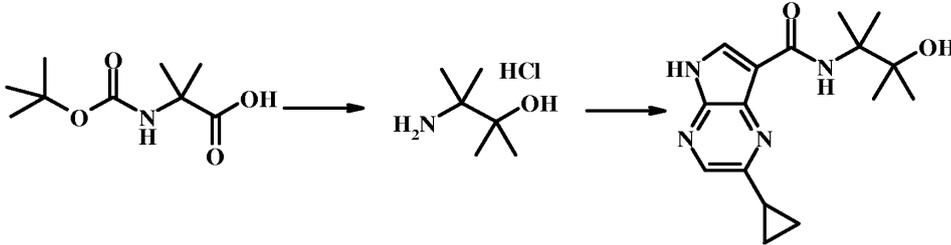
[0453] 2-메틸-프로판-2-올핀산 ((S)-3,3,3-트라이플루오로-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아미드(70 mg, 0.27 mmol)를 에탄올(1 mL) 중의 염산의 30% 용액에 용해시키고, 캠퍼링된 용액을 2시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시키고, 나머지를 다이클로로메탄(15 mL) 중에 취하였다. 용매를 다시 증발시키고, 이 물질을 고진공 하에 30분 동안 두어, (S)-3,3,3-트라이플루오로-1,2,2-트라이메틸프로필아민 하이드로클로라이드를 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0454] 단계 5

[0455] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-3,3,3-트라이플루오로-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드. 실시예 1의 단계 4 및 5에 개시된 절차에 따라, 1-((R)-1-아미노-에틸)-사이클로펜탄올 하이드로클로라이드를 (S)-3,3,3-트라이플루오로-1,2,2-트라이메틸프로필아민 하이드로클로라이드로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 341; mp > 300.

[0456] 실시예 5

[0457] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (2-하이드록시-1,1,2-트라이메틸-프로필)-아마이드



[0458]

[0459] 단계 1

[0460] 환저 플라스크 내에서, N-Boc-아미노아이소부티르산 (1.20 g, 5.90 mmol)을 다이클로로메탄(22 mL) 및 MeOH(11 mL)에 용해시켰다. (트라이메틸실릴)다이아조메탄(헥산 중의 2.0 M, 5.0 mL, 10.0 mmol)을 적가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 소량의 아세트산으로 켄칭시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 다이클로로메탄에 용해시키고, 포화된 수성 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>으로 세척하였다. 수성 층을 다이클로로메탄으로 추출하고, 합친 유기물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 농축하여, 1.3 g(99%)의 N-Boc-아미노아이소부티르산 메틸 에스터를 희백색 고체로서 수득하였다.

[0461] 단계 2

[0462] 0°C에서, THF(20 mL) 중의 N-Boc-아미노아이소부티르산 메틸 에스터(0.60 g, 2.76 mmol)의 용액에, 메틸마그네슘 브로마이드(다이에틸 에터 중의 3.0 M, 3.6 mL, 10.8 mmol)를 천천히 가했다. 이 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 0°C로 다시 냉각시키고, 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl로 켄칭시키고, 이어서 EtOAc(2x)로 추출하였다. 합친 유기물을 물 및 염수로 세척하고, 이어서 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, 0% 내지 20% EtOAc/헥산으로 용리하는 24 g SiO<sub>2</sub> 상에서 크로마토그래피로 정제하여, 0.41 g(68%)의 (2-하이드록시-1,1,2-트라이메틸-프로필)-카바산 3급-부틸 에스터를 백색 고체로서 수득하였다.

[0463] 단계 3

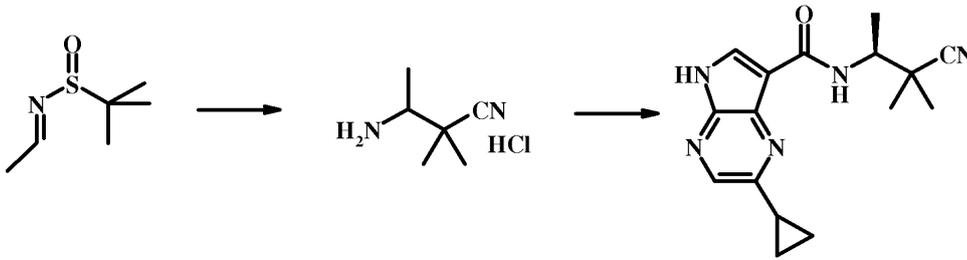
[0464] 환저 플라스크 내에서, (2-하이드록시-1,1,2-트라이메틸-프로필)-카바산 3급-부틸 에스터(100 mg, 0.46 mmol)를 MeOH(3.0 mL, 3.0 mmol) 중의 1.0 M HCl에 용해시켰다. 이 반응 혼합물을 50°C에서 4시간 동안 교반하고, 이어서 실온으로 냉각시키고, 농축하여, 70 mg(99%)의 3-아미노-2,3-다이메틸-부탄-2-올 하이드로클로라이드를 희백색 고체로서 수득하였다.

[0465] 단계 4

[0466] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (2-하이드록시-1,1,2-트라이메틸-프로필)-아마이드. 실시예 1의 단계 4 및 5에 개시된 절차에 따라, 1-((R)-1-아미노-에틸)-사이클로펜탄올 하이드로클로라이드를 3-아미노-2,3-다이메틸-부탄-2-올 하이드로클로라이드로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 303; mp = 270.0-273.0.

[0467] 실시예 6

[0468] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-시아노-1,2,2-트라이메틸-에틸)-아마이드



[0469]

[0470] 단계 1

[0471] 플라스크 내에서, 2-메틸-프로판-2-설피산 아마이드(2.00 g, 16.5 mmol)를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (7.0 mL)에 용해시켰다. 아세트알데하이드(6.70 mL, 119 mmol),  $\text{MgSO}_4$ (4.79 g, 39.8 mmol) 및 피리디늄 토실레이트(100 mg, 0.398 mmol)를 가했다. 이 반응 혼합물을 밤새도록 실온에서 교반하고, 여과하고, 농축하여, 2.48 g의 2-메틸-프로판-2-설피산 (E)-에틸리텐아마이드를 갈색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0472] 단계 2

[0473] 플라스크 내에서, 아이소부티로나이트릴(0.91 mL, 10.2 mmol)을 THF(20 mL)에 용해시키고,  $-78^\circ\text{C}$ 로 냉각시켰다. LiHMDS(THF 중의 1.0 M, 11.2 mL, 11.2 mmol)를 가하고, 이 혼합물을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 교반하였다. THF(5.0 mL) 중의 2-메틸-프로판-2-설피산 (E)-에틸리텐아마이드(1.00 g, 6.8 mmol)의 용액을 천천히 가했다. 이 혼합물을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 2시간 동안 및  $0^\circ\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 밤새도록 실온으로 가온하였다. 이 반응 혼합물을 포화된 수성 암모늄 클로라이드로 퀀칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 합친 유기물을 염수로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를  $\text{SiO}_2$  크로마토그래피(20 내지 100% EtOAc/헥산)로 정제하여, 714 mg(49%)의 2-메틸-프로판-2-설피산 (2-시아노-1,2,2-트라이메틸-에틸)-아마이드를 황색 점성 오일로서 수득하였다.

[0474] 단계 3

[0475] 2-메틸-프로판-2-설피산 (2-시아노-1,2,2-트라이메틸-에틸)-아마이드(714 mg, 3.30 mmol)를 0.70 M HCl(10.0 mL)에 용해시키고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이를 농축하여, 525 mg의 3-아미노-2,2-다이메틸-부티로나이트릴 하이드로클로라이드 연갈색 고체를 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0476] 단계 4

[0477] 플라스크 내에서, 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산(200 mg, 0.60 mmol), 3-아미노-2,2-다이메틸-부티로나이트릴 하이드로클로라이드(223 mg, 1.50 mmol), EDC(264 mg, 1.38 mmol) 및 HOBt(186 mg, 1.38 mmol)을 합쳤다. DMF(4.0 mL) 및 이어서  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0.33 mL, 1.92 mmol)를 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 농축하였다. 잔사를  $\text{SiO}_2$  크로마토그래피(20 내지 100% EtOAc/헥산)로 정제하고, 이어서 거울상 이성질체들을 분취용 키랄 HPLC(키랄셀(Chiralcel) OJ-H, 헥산/EtOH)로 분리하여, 63 mg(24%)의 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-시아노-1,2,2-트라이메틸-에틸)-아마이드를 무색 점성 오일로서 수득하고, 67 mg(26%)의 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-시아노-1,2,2-트라이메틸-에틸)-아마이드를 무색 점성 오일로서 수득하였다.

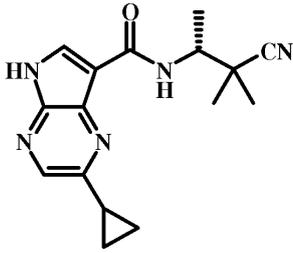
[0478] 단계 5

[0479] 플라스크 내에서, 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-시아노-1,2,2-트라이메틸-에틸)-아마이드(63 mg, 0.146 mmol)를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1.5 mL)에 용해시키고, TFA(0.50 mL)를 가했다. 이 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 농축하였다. 잔사를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2.5 mL)에 용해시키고, 이어서 에틸렌 다이아민(0.50 mL, 7.48 mmol)을 가하고, 이 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 농축하고, 잔사를  $\text{SiO}_2$  크로마토그래피(20 내지 100% EtOAc/헥산)로 정제하여, 32.5 mg(75%)의 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-시아노-1,2,2-트라이메틸-에틸)-아마이드를 백색

분말로서 수득하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 298.

[0480] 실시예 7

[0481] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-시아노-1,2,2-트라이메틸-에틸)-아마이드

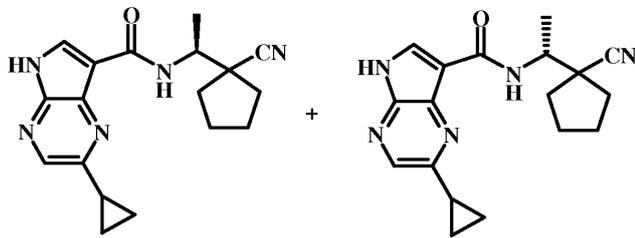


[0482]

[0483] 실시예 6에 개시된 절차에 따라, 단계 5에서, 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-시아노-1,2,2-트라이메틸-에틸)-아마이드를 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-시아노-1,2,2-트라이메틸-에틸)-아마이드로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 298.

[0484] 실시예 8

[0485] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 [(S)-1-(1-시아노-사이클로펜틸)-에틸]-아마이드 및 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 [(R)-1-(1-시아노-사이클로펜틸)-에틸]-아마이드

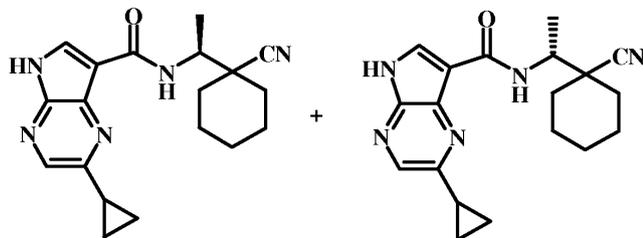


[0486]

[0487] 실시예 6에 개시된 절차에 따라, 아이소부티로나이트릴을 사이클로펜탄카보나이트릴로 대체하여 제조하였다. 단계 4에서 거울상 이성질체들을 분취용 키랄 HPLC로 분리하였다. (S)-거울상 이성질체 MS: (M+H)<sup>+</sup> = 324; mp 220.0-223.0. (R)-거울상 이성질체 MS: (M+H)<sup>+</sup> = 324; mp 220.0-223.0.

[0488] 실시예 9

[0489] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 [(S)-1-(1-시아노-사이클로헥실)-에틸]-아마이드 및 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 [(R)-1-(1-시아노-사이클로헥실)-에틸]-아마이드

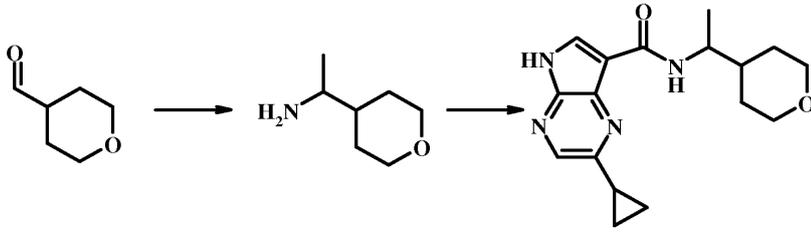


[0490]

[0491] 실시예 6에 개시된 절차에 따라, 아이소부티로나이트릴을 사이클로헥산카보나이트릴로 대체하여 제조하였다. 단계 4에서 거울상 이성질체들을 분취용 키랄 HPLC로 분리하였다. (S)-거울상 이성질체 MS: (M+H)<sup>+</sup> = 338. (R)-거울상 이성질체 MS: (M+H)<sup>+</sup> = 338.

[0492] 실시예 10

[0493] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 [1-(테트라하이드로-피란-4-일)-에틸]-아마이드



[0494]

[0495] 단계 1

[0496] 0°C에서, Et<sub>2</sub>O(100 mL) 중의 테트라하이드로피란-4-카르보알데하이드(5.00 g, 43.8 mmol)의 용액에, 메틸 마그네슘 브로마이드(Et<sub>2</sub>O 중의 3.0 M, 18.9 mL, 56.9 mmol)를 적가하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새도록 교반하였다. 이 혼합물을 50% 포화된 NH<sub>4</sub>Cl로 켄칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 포화된 수성 NaCl로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 증발시켜, 4.34 g의 1-(테트라하이드로피란-4-일)-에탄올을 무색 오일로서 수득하였다.

[0497] 단계 2

[0498] 상기 단계 1로부터의 오일을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50 mL)에 용해시키고, 트리에틸아민(9.8 mL, 70 mmol)을 가했다. 이 혼합물을 0°C로 냉각시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(25 mL) 중의 메탄설폰일 클로라이드(4.07 mL, 52.6 mmol)를 적가하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새도록 교반하였다. 이 혼합물을 H<sub>2</sub>O로 켄칭시키고, 수성 층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 합친 유기물을 1M HCl, 50% 포화된 NaHCO<sub>3</sub>, 및 포화된 NaCl로 세척하고, 이어서 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 증발시켜, 6.38 g(70%)의 메탄설폰산 1-(테트라하이드로-피란-4-일)-에틸 에스터를 무색 오일로서 수득하였다.

[0499] 단계 3

[0500] DMF(10.0 mL) 중의 메탄설폰산 1-(테트라하이드로-피란-4-일)-에틸 에스터(1.0 g, 4.80 mmol)의 용액에, 나트륨 아자이드(624 mg, 9.60 mmol)를 가하고, 이 혼합물을 70°C에서 밤새도록 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, H<sub>2</sub>O를 가했다. 수성 층을 EtOAc로 추출하고, 이어서 합친 유기물을 포화된 LiCl 및 포화된 NaCl로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 증발시켜, 0.77 g의 4-(1-아자이드-에틸)-테트라하이드로-피란을 연황색 오일로서 수득하였다.

[0501] 단계 4

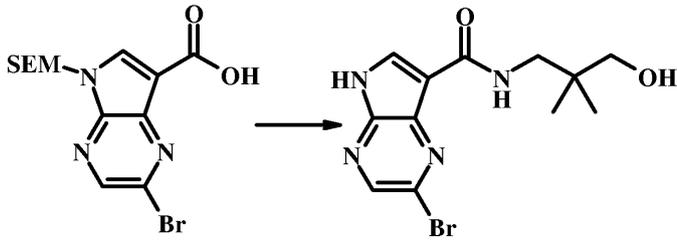
[0502] 상기 단계 3으로부터의 오일을 MeOH(10 mL)에 용해시키고, 10% Pd/C(40 mg)을 가했다. 이 혼합물을 H<sub>2</sub> 대기(1 atm) 하에 1.5시간 동안 교반하고, 이어서 여과하고, 증발시켜, 412 mg(66%)의 1-(테트라하이드로피란-4-일)-에틸아민을 연황색 오일로서 수득하였다.

[0503] 단계 5

[0504] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 [1-(테트라하이드로-피란-4-일)-에틸]-아마이드. 실시예 1의 단계 4에 개시된 절차에 따라, 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산을 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산으로 대체하고, 1-((R)-1-아미노-에틸)-사이클로펜탄올 하이드로클로라이드를 1-(테트라하이드로피란-4-일)-에틸아민으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 315; mp 260.0-262.0.

[0505] 실시예 11

[0506] 2-브로모-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드



[0507]

[0508] 단계 1

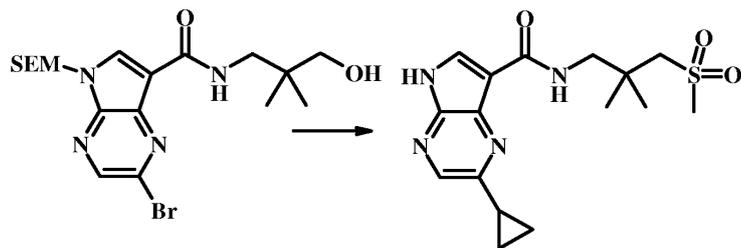
[0509] 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-카복실산(2.0 g, 5.39 mmol)을 36 mL의 아세트나이트릴에 현탁시켰다. N,N-다이아이소프로필에틸아민(2.8 mL, 16.2 mmol), 0-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 테트라플루오로보레이트(1.9 g, 5.93 mmol) 및 3-아미노-2,2-다이메틸-프로판-1-올(0.56 g, 5.39 mmol)을 가하고, 이 반응 혼합물을 1.5시간 동안 교반하였다. 물 및 에틸 아세테이트를 가하고, 층들을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 한번 더 추출하고, 합친 유기 층을 염화나트륨 용액으로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(EtOAc/헥산)로 정제하여, 2.0 g(81%)의 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드를 수득하였다.

[0510] 단계 2

[0511] 실시예 1의 단계 5에 개시된 절차에 따라, 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일에톡시메틸)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-카복실산 [(R)-1-(1-하이드록시-사이클로펜틸)-에틸]-아마이드를 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일에톡시메틸)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드로 대체하여, 2-브로모-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드를 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 328; mp = 248.0-250.0.

[0512] 실시예 12

[0513] 2-사이클로프로필-5H-피콜로[2,3b]피라진-7-카복실산 (3-메탄설폰일-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드



[0514]

[0515] 단계 1

[0516] 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-카복실산(2.0 g, 5.39 mmol)을 36 mL의 아세트나이트릴에 현탁시켰다. N,N-다이아이소프로필에틸아민(2.8 mL, 16.2 mmol), 0-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 테트라플루오로보레이트(1.9 g, 5.93 mmol) 및 3-아미노-2,2-다이메틸-프로판-1-올(0.56 g, 5.39 mmol)을 가하고, 이 반응 혼합물을 1.5시간 동안 교반하였다. 물 및 에틸 아세테이트를 가하고, 층들을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 한번 더 추출하고, 합친 유기 층을 염화나트륨 용액으로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(EtOAc/헥산)로 정제하여, 2.0 g(81%)의 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드를 수득하였다.

[0517] 단계 2

[0518] 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드(0.47 g, 1.02 mmol)를 4.9 mL의 톨루엔 및 0.25 mL의 물에 용해시켰다. 이 용액을 아르곤 기체로 퍼지하고, 팔라듐 아세테이트(12 mg, 0.05 mmol), 트라이사이클로헥실포스핀(29 mg, 0.102 mmol), 사이

클로로프로필보론산(0.114 g, 1.33 mmol) 및 3염기성 칼륨 포스페이트(0.76 g, 3.57 mmol)를 가했다. 이 반응물을 100℃에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 실온으로 냉각시켰다. 수성 중탄산나트륨 및 에틸 아세테이트를 가하고, 층들을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합친 유기 층을 염화나트륨 용액으로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 정제하여, 0.34 g(79%)의 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드를 수득하였다.

[0519] 단계 3

[0520] 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드(0.34 g, 0.81 mmol)를 4 mL의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해시키고, 빙욕에서 냉각시켰다. N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.21 mL, 1.2 mmol)을 가하고, 이어서 메탄설폰일 클로라이드(0.076 mL, 0.97 mmol)를 천천히 가했다. 이 반응 혼합물을 16시간에 걸쳐 실온으로 가온했다. 에틸 아세테이트 및 수성 염산을 가하고, 층들을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합친 유기 층을 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 증발시켜, 0.38 g의 메탄설폰산 3-[[2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카보닐]-아미노]-2,2-다이메틸-프로필 에스터를 수득하였다.

[0521] 단계 4

[0522] 메탄설폰산 3-[[2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카보닐]-아미노]-2,2-다이메틸-프로필 에스터(0.28 g, 0.56 mmol)를 8 mL의 DMF에 용해시켰다. 나트륨 티오메톡사이드(157 mg, 2.24 mmol)를 가하고, 이 반응 용기를 밀봉하고, 초음파 반응기 내에서 100℃에서 30분 동안 교반하였다. 중탄산나트륨 수용액 및 다이클로로메탄을 가하고, 층들을 분리하였다. 수성 층을 다이클로로메탄(2x)으로 추출하고, 합친 유기 층을 물 및 염화나트륨 용액으로 세척하고, 이어서 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여, 94 mg(37%)의 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (2,2-다이메틸-3-메틸설파닐-프로필)-아마이드를 수득하였다.

[0523] 단계 5

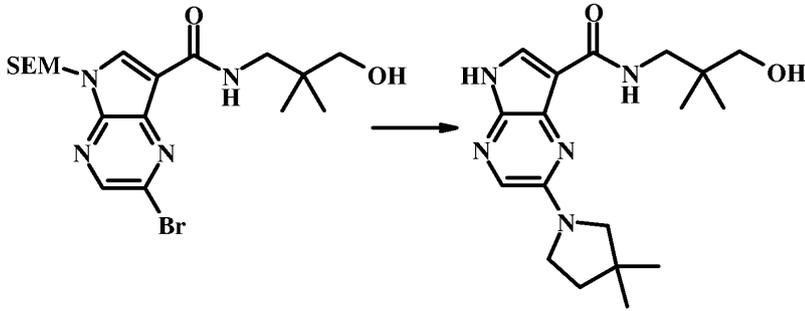
[0524] 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (2,2-다이메틸-3-메틸설파닐-프로필)-아마이드(102 mg, 0.226 mmol)를 0.9 mL의 THF에 용해시켰다. 0.9 mL의 H<sub>2</sub>O에 용해된 옥손(0.418 g, 0.682 mmol)의 용액을 천천히 가하고, 이 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응물에 에틸 아세테이트 및 물을 가했다. 층들을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염화나트륨 용액으로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여, 80 mg(73%)의 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-메탄설폰일-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드를 수득하였다.

[0525] 단계 6

[0526] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3b]피라진-7-카복실산 (3-메탄설폰일-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드. 실시예 1의 단계 5에 개시된 절차에 따라, 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 [(R)-1-(1-하이드록시-사이클로펜틸)-에틸]-아마이드를 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-메탄설폰일-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> 351, mp = 206.0-208.0.

[0527] 실시예 13

[0528] 2-(3,3-다이메틸-피롤리딘-1-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드



[0529]

[0530] 단계 1

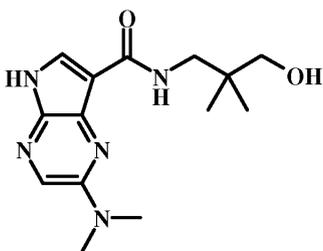
[0531] 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드(0.15 g, 0.33 mmol)를 3.3 mL의 다이메틸설폭사이드에 용해시키고, 이어서 아르곤 기체로 퍼지하였다. 칼륨 카보네이트(0.113 g, 0.82 mmol), 3,3-다이메틸피롤리딘(0.16 g, 1.64 mmol), DL-프롤린(11 mg, 0.098 mmol) 및 이어서 구리(I) 요오다이드(9 mg, 0.049 mmol)를 가했다. 이 반응물을 밀봉하고, 100°C의 오일 욕에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 냉각시키고, 물 및 에틸 아세테이트를 가했다. 층들을 분리하고, 유기 층을 에틸 아세테이트로 한번 더 추출하였다. 이어서, 합친 유기 층을 물 및 포화된 염화나트륨 용액으로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 증발시켰다. 생성 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(메탄올/다이클로로메탄)로 정제하여, 130 mg(83%)의 2-(3,3-다이메틸-피롤리딘-1-일)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드를 수득하였다. (M+H)<sup>+</sup> = 476.

[0532] 단계 2

[0533] 2-(3,3-다이메틸-피롤리딘-1-일)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드(0.13 g, 0.27 mmol)를 1.3 mL의 메탄올에 용해시켰다. 이어서, 1.7 mL의 6M 수성 HCl을 천천히 가하고, 이어서 이 반응물을 가열 블록 내에서 90°C로 30분 동안 교반하였다. 이 반응물을 냉각시키고, 중탄산나트륨 용액을 가하고, 이어서 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합친 유기 층을 염화나트륨 용액으로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 농축하였다. 생성 잔사를 10 mL의 에탄올에 재용해시키고, 나트륨 아세테이트(0.73 g, 5.4 mmol)를 가했다. 이 반응물을 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 물을 가하고, 이 용액을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합친 유기 층을 염화나트륨 용액으로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(메탄올/다이클로로메탄)로 정제하여, 51 mg(54%)의 2-(3,3-다이메틸-피롤리딘-1-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드를 수득하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 346; mp = 223.0-225.0; 원소 분석: 계산치 C 69.59, H 7.88, N 20.27, 실측치 C 69.22, H 7.70, N 20.07.

[0534] 실시예 14

[0535] 2-다이메틸아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드

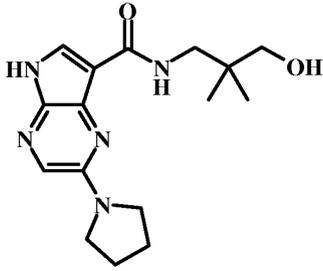


[0536]

[0537] 실시예 13에 개시된 절차에 따라, 3,3-다이메틸피롤리딘을 다이메틸아민 하이드로클로라이드로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 292; mp = 222.0-224.0.

[0538] 실시예 15

[0539] 2-피롤리딘-1-일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드

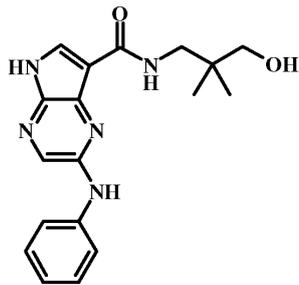


[0540]

[0541] 실시예 13에 개시된 절차에 따라, 3,3-다이메틸피롤리딘을 피롤리딘으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 318; mp = 220.0-222.0.

[0542] 실시예 16

[0543] 2-페닐아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드

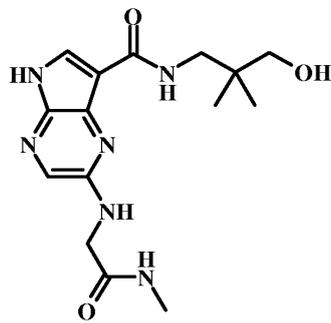


[0544]

[0545] 실시예 13에 개시된 절차에 따라, 3,3-다이메틸피롤리딘을 아닐린으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 340; mp = 280.0-282.0.

[0546] 실시예 17

[0547] 2-(메틸카bam오일메틸-아미노)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드



[0548]

[0549] 단계 1

[0550] 실시예 13에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 3,3-다이메틸피롤리딘을 2-아미노-N-메틸아세트아마이드로 대체하여, 2-(메틸카bam오일메틸-아미노)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드를 제조하였다.

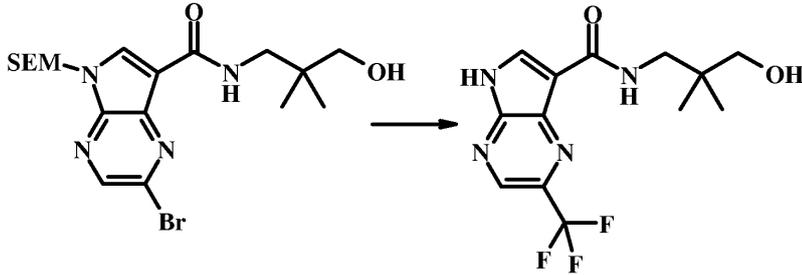
[0551] 단계 2

[0552] 2-(메틸카bam오일메틸-아미노)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드(90 mg, 0.193 mmol)를 THF 중의 2 mL의 1M 테트라부틸암모늄 플루오라이드 용액에 용해시켰다. 이 용액을 60°C에서 24시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 냉각시킨 후, 중탄산나트륨 용액을 가하고, 이 반응물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합친 유기 층을 염화나트륨 용액으로 세척하고,

나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(암모니아/메탄올/다이클로로메탄)로 정제하여, 15 mg(21%)의 2-(메틸카bam오일메틸-아미노)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드를 수득하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 335; mp = 270.0-275.0.

[0553] 실시예 18

[0554] 2-트라이플루오로메틸-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드



[0555]

[0556] 단계 1

[0557] 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드(0.5 g, 1.08 mmol)를 5 mL의 다이클로로메탄에 용해시켰다. N,N-다이아이소프로필에틸아민(1.5 mL, 8.7 mmol)을 가하고, 이 반응물을 빙욕에서 냉각시켰다. 2-트라이메틸실릴에톡시메틸 클로라이드(0.39 mL, 2.18 mmol)를 천천히 가하고, 이 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 묽은 수성 HCl 및 에틸 아세테이트를 가했다. 층들을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 한번 더 추출하였다. 합친 유기 층을 염화나트륨 용액으로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하였다. 이를 증발시킨 후, 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여, 0.6 g(93%)의 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 [2,2-다이메틸-3-(2-트라이메틸실란일-에톡시메톡시)-프로필]-아마이드를 수득하였다.

[0558] 단계 2

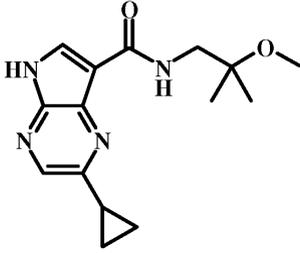
[0559] 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 [2,2-다이메틸-3-(2-트라이메틸실란일-에톡시메톡시)-프로필]-아마이드(0.18 g, 0.306 mmol)를 0.6 mL의 N,N-다이메틸아세트아마이드에 용해시켰다. 이 용액을 아르곤 기체로 피지하고, 이어서 빙욕에서 냉각시켰다. 구리(116 mg, 1.83 mmol) 및 다이브로모다이플루오로메탄(0.113 mL, 1.22 mmol)을 가하고, 이 반응 용기를 밀봉하고, 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 이 반응물에 중탄산나트륨 용액 및 에틸 아세테이트를 가했다. 층들을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 한번 더 추출하였다. 합친 유기 층을 염화나트륨 용액으로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하였다. 이를 농축한 후, 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여, 41 mg(23%)의 2-트라이플루오로메틸-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 [2,2-다이메틸-3-(2-트라이메틸실란일-에톡시메톡시)-프로필]-아마이드를 수득하였다. (M+H)<sup>+</sup> = 577.

[0560] 단계 3

[0561] 2-트라이플루오로메틸-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 [2,2-다이메틸-3-(2-트라이메틸실란일-에톡시메톡시)-프로필]-아마이드(41 mg, 0.071 mmol)를 0.4 mL의 메탄올에 용해시켰다. 이어서 0.5 mL의 6M 수성 HCl을 천천히 가하고, 이 반응물을 가열 블록 내에서 90°C로 45분 동안 교반하였다. 이 반응물을 냉각시키고, 중탄산나트륨 용액을 가하고, 이어서 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합친 유기 층을 염화나트륨 용액으로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(메탄올/다이클로로메탄)로 정제하여, 15.7 mg(70%)의 2-트라이플루오로메틸-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드를 수득하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 317; mp = 221.0-223.0.

[0562] 실시예 19

[0563] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (2-메톡시-2-메틸-프로필)-아마이드

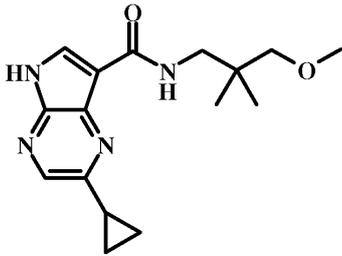


[0564]

[0565] 실시예 12의 단계 1, 2 및 6에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 3-아미노-2,2-다이메틸-프로판-1-올을 2-메톡시-2-메틸프로필아민으로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 289$ ; mp = 259.0-262.0.

[0566] 실시예 20

[0567] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-메톡시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드

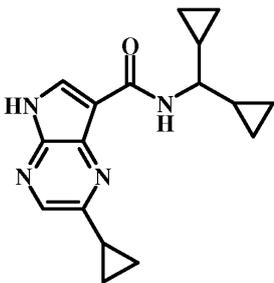


[0568]

[0569] 실시예 1의 단계 4 및 5에 개시된 절차에 따라, 1-((R)-1-아미노-에틸)-사이클로펜탄올 하이드로클로라이드를 2,2-다이메틸-3-메톡시프로필아민으로 대체하여 제조하였다.  $(M+H)^+ = 303$ ; mp = 230.0-232.0.

[0570] 실시예 21

[0571] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 다이사이클로프로필메틸-아마이드

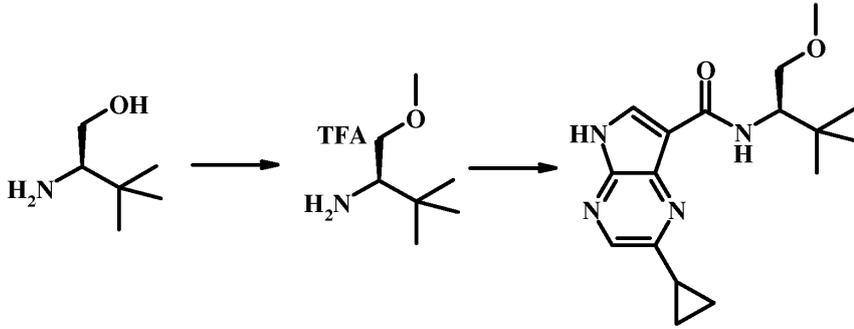


[0572]

[0573] 실시예 12의 단계 1, 2 및 6에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 3-아미노-2,2-다이메틸-프로판-1-올을 다이사이클로프로필메틸아민 하이드로클로라이드로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 297$ ; mp = 224.0-226.0.

[0574] 실시예 22

[0575] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-1-메톡시메틸-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드



[0576]

[0577] 단계 1

[0578] R-3급-류시놀 (0.23 g, 1.96 mmol) 및 다이-3급-부틸다이카보네이트(0.85 g, 3.9 mmol)를 10 mL의 다이클로로메탄에 용해시키고, 3일 동안 교반하였다. 이어서, 수성 HCl 및 에틸 아세테이트를 가하고, 층들을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 한번 더 추출하였다. 합친 유기 층을 염화나트륨 용액으로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하였다. 이를 증발시킨 후, 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여, 0.38 g(88%)의 ((R)-1-하이드록시메틸-2,2-다이메틸-프로필)-카복산 3급-부틸 에스터를 수득하였다.

[0579] 단계 2

[0580] ((R)-1-하이드록시메틸-2,2-다이메틸-프로필)-카복산 3급-부틸 에스터(0.38 g, 1.74 mmol)를 17 mL의 아세트나이트릴 및 요오도메탄(1.6 mL, 26.1 mmol)에 용해시키고, 이어서 산화 은(0.65 g, 2.78 mmol; 문헌[Org. Syn. Coll. Vol. VII, p.386]에서와 같이 제조됨)을 가했다. 광을 차단하도록 이 반응 플라스크를 덮고, 이 반응물을 24시간 동안 가열환류시켰다. 추가의 요오도메탄(6.4 mL) 및 산화 은 (0.65 g)을 한번에 가하고, 이어서 표준 역상 LC/MS에 의해 반응이 완료된 것으로 판단될 때까지, 추가로 가열하였다. 이 반응 혼합물을 규조토를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 이를 증발시킨 후, 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여, 0.28 g(69%)의 ((R)-1-메톡시메틸-2,2-다이메틸-프로필)-카복산 3급-부틸 에스터를 수득하였다.

[0581] 단계 3

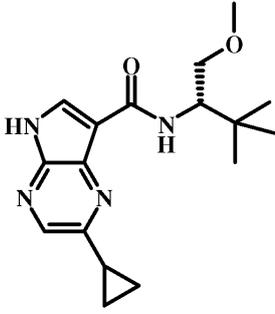
[0582] ((R)-1-메톡시메틸-2,2-다이메틸-프로필)-카복산 3급-부틸 에스터(0.28 g, 1.2 mmol)를 6 mL의 다이클로로메탄에 용해시키고, 이어서 빙욕에서 냉각시켰다. 4 mL의 트라이플루오로아세트산을 가하고, 이 반응물을 실온으로 교반하였다. 이 반응 용액을 증발시켜, (R)-1-메톡시메틸-2,2-다이메틸-프로필아민 트라이플루오로아세테이트를 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0583] 단계 4

[0584] 실시예 1의 단계 4 및 5에 개시된 절차에 따라, 1-((R)-1-아미노-에틸)-사이클로펜탄올 하이드로클로라이드를 (R)-1-메톡시메틸-2,2-다이메틸-프로필아민 트라이플루오로아세테이트로 대체하여, 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-1-메톡시메틸-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드를 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 317; mp = 265.0-270.0.

[0585] 실시예 23

[0586] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1-메톡시메틸-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드

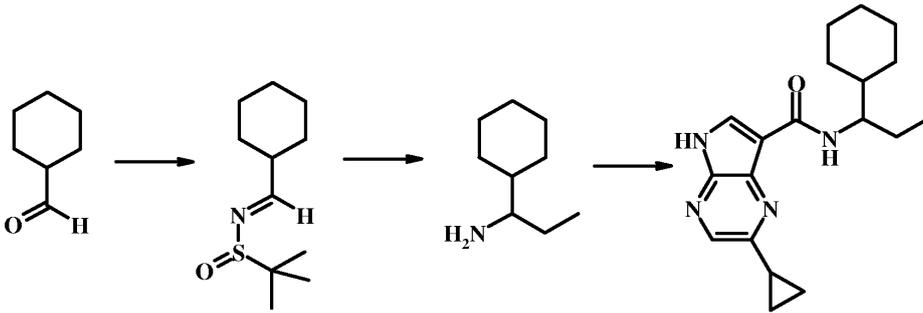


[0587]

[0588] 실시예 22에 개시된 절차에 따라, R-3급-류시놀을 S-3급-류시놀로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 317; mp = 268.0-270.0.

[0589] 실시예 24

[0590] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (1-사이클로헥실-프로필)-아마이드



[0591]

[0592] 단계 1

[0593] 플라스크 내에서, 2-메틸-2-프로판설피나이드(5.0 g, 41.2 mmol), 사이클로헥산 카복스알데하이드(9.9 mL, 82.5 mmol), 피리디늄 p-톨루엔설포네이트(0.52 g, 2.06 mmol) 및 25 g의 마그네슘 설페이트를 70 mL의 다이클로로메탄과 합쳤다. 이 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하고, 이어서 규조토를 통해 여과하였다. 이를 증발시킨 후, 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(다이에틸 에터/헥산)로 정제하여, 7.79 g(87%)의 2-메틸-프로판-2-설피나이드 1-사이클로헥실-메틸리덴아미드를 수득하였다.

[0594] 단계 2

[0595] 2-메틸-프로판-2-설피나이드 1-사이클로헥실-메틸리덴아미드(0.5 g, 2.3 mmol)를 12 mL의 다이에틸 에터에 용해시켰다. 이 반응 용액을 -40℃로 냉각시키고, 에틸 마그네슘 브로마이드(에터 중의 3 M, 1.5 mL, 4.5 mmol)를 적가하고, 이 반응물을 25℃로 교반하였다. 암모늄 클로라이드 용액 및 이어서 에틸 아세테이트를 가하고, 층들을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 더 추출하였다. 합친 유기 층을 염화나트륨 용액으로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 농축하여, 0.45 g(85%)의 2-메틸-프로판-2-설피나이드 (1-사이클로헥실-프로필)-아미드를 수득하였다.

[0596] 단계 3

[0597] 2-메틸-프로판-2-설피나이드 (1-사이클로헥실-프로필)-아미드(0.45 g, 1.95 mmol)를 1 mL의 메탄올에 용해시키고, 1,4-다이옥산 중의 1 mL의 4M HCl을 가했다. 이 반응 용액을 30분 동안 교반하였다. 이 용액에 다이에틸 에터를 가하고, 반응 용매를 부분적으로 증발시켜, 잔사를 형성하였다. 고체를 여과하고, 헥산으로 세척하고, 건조하여, 200 mg(57%)의 1-사이클로헥실-프로필-아민 하이드로클로라이드를 수득하였다.

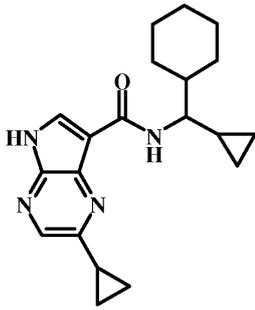
[0598] 단계 4

[0599] 실시예 1의 단계 4 및 5에 개시된 절차에 따라, 1-((R)-1-아미노-에틸)-사이클로펜탄올 하이드로클로라이드를 1-사이클로헥실-프로필-아민 하이드로클로라이드로 대체하여, 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (1-사이클로헥실-프로필)-아미드를 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 327; mp = 208.0-210.0; 원소 분석: 계산

치 C 69.91, H 8.03, N 17.16, 실측치 C 69.57, H 7.96, N 16.97.

[0600] 실시예 25

[0601] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (사이클로헥실-사이클로프로필-메틸)-아마이드

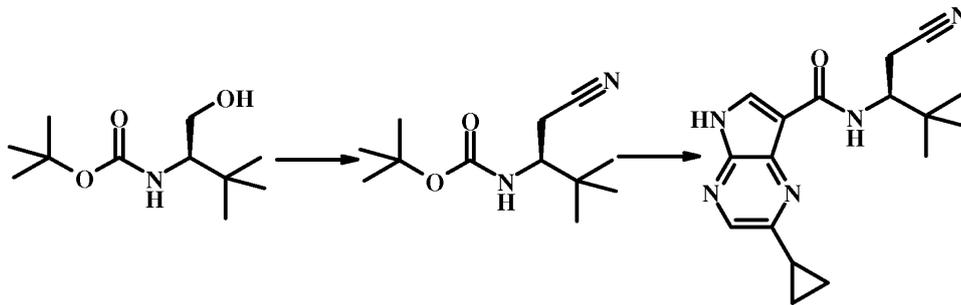


[0602]

[0603] 실시예 24에 개시된 절차에 따라, 단계 2에서, 에틸 마그네슘 브로마이드를 사이클로프로필 마그네슘 브로마이드로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 339; mp = 174.0-176.0; 원소 분석: 계산치 C 70.98, H 7.74, N 16.55, 실측치 C 70.68, H 7.54, N 16.46.

[0604] 실시예 26

[0605] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1-시아노메틸-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드



[0606]

[0607] 단계 1

[0608] ((R)-1-하이드록시메틸-2,2-다이메틸-프로필)-카밤산 3급-부틸 에스터(실시예 22, 단계 1; 0.157 g, 7.2 mmol)를 2 mL의 테트라하이드로퓨란에 용해시켰다. 트라이에틸아민(0.13 mL, 0.935 mmol)을 가하고, 이 반응물을 빙욕에서 냉각시켰다. 메탄설폰일 클로라이드(0.073 mL, 0.935 mmol)를 천천히 가하고, 이 반응물을 25°C로 16 시간에 걸쳐 교반하였다. 다이클로로메탄 및 물을 가하고, 층들을 분리하였다. 수성 층을 다이클로로메탄으로 한번 더 추출하고, 이어서, 합친 유기 층을 염화나트륨 용액으로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하였다. 이를 증발시킨 후, 0.21 g(83%)의 메탄설폰산 (R)-2-3급-부톡시카보닐아미노-3,3-다이메틸-부틸 에스터를 수득하였다.

[0609] 단계 2

[0610] 메탄설폰산 (R)-2-3급-부톡시카보닐아미노-3,3-다이메틸-부틸 에스터(0.21 g, 0.71 mmol)를 2 mL의 N,N-다이메틸폼아마이드에 용해시켰다. 분쇄된 나트륨 시아나이드(104 mg, 2.13 mmol)를 가하고, 이 혼합물을 35°C에서 4 일 동안 교반하였다. 물 및 에틸 아세테이트를 가하고, 층들을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 더 추출하고, 합친 유기 층을 물 및 염화나트륨 용액으로 세척하고, 이어서 나트륨 설페이트 상에서 건조하였다. 이를 증발시킨 후, 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여, 0.1 g(62%)의 ((S)-1-시아노메틸-2,2-다이메틸-프로필)-카밤산 3급-부틸 에스터를 수득하였다.

[0611] 단계 3

[0612] ((S)-1-시아노메틸-2,2-다이메틸-프로필)-카밤산 3급-부틸 에스터(0.1 g, 0.44 mmol)를 빙욕에서 냉각시키고, 차가운 1,4-다이옥산 중의 4M HCl을 가하여, 상기 에스터를 용해시켰다. 1시간 후, 이 반응 용액을 조심스럽게 증발시켜, (S)-3-아미노-4,4-다이메틸-펜탄나이트릴 하이드로클로라이드를 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사

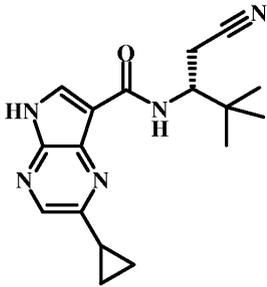
용하였다.

[0613] 단계 4

[0614] 실시예 1의 단계 4 및 5에 개시된 절차에 따라, 1-((R)-1-아미노-에틸)-사이클로펜탄올 하이드로클로라이드를 (S)-3-아미노-4,4-다이메틸-펜탄나이트릴 하이드로클로라이드로 대체하여, 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1-시아노메틸-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드를 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 312; mp = 258.0-260.0.

[0615] 실시예 27

[0616] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-1-시아노메틸-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드

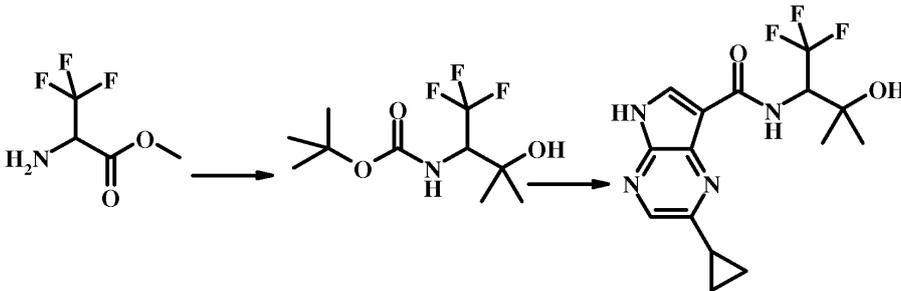


[0617]

[0618] 실시예 26에 개시된 절차에 따라, ((R)-1-하이드록시메틸-2,2-다이메틸-프로필)-카바산 3급-부틸 에스터를 ((S)-1-하이드록시메틸-2,2-다이메틸-프로필)-카바산 3급-부틸 에스터로 대체하여 제조하였다. (M+H)<sup>+</sup> = 312; mp = 259.0-261.0.

[0619] 실시예 28

[0620] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3b]피라진-7-카복실산 (2-하이드록시-2-메틸-1-트라이플루오로메틸-프로필)-아마이드



[0621]

[0622] 단계 1

[0623] 메틸 3,3,3-트라이플루오로알라니네이트 하이드로클로라이드(1.0 g, 5.16 mmol)를 26 mL의 다이클로로메탄에 용해시켰다. 트라이에틸아민(0.72 mL, 5.16 mmol)을 가하고, 이 반응물을 빙욕에서 냉각시켰다. 다이-3급-부틸 다이카보네이트(2.2 g, 10.3 mmol)를 천천히 가하고, 이 반응물을 18시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 및 암모늄 클로라이드 용액을 가하고, 층들을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 한번 더 추출하였다. 합친 유기 층을 염화나트륨 용액으로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하였다. 이를 증발시킨 후, 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 2-3급-부톡시카보닐아미노-3,3,3-트라이플루오로-프로피온산 메틸 에스터를 수득하였다.

[0624] 단계 2

[0625] 2-3급-부톡시카보닐아미노-3,3,3-트라이플루오로-프로피온산 메틸 에스터(0.16 g, 0.55 mmol)를 5 mL의 테트라하이드로퓨란에 용해시키고, 이어서 빙욕에서 냉각시켰다. 이 용액에 메틸 마그네슘 클로라이드(에터 중의 3.0 M, 0.73 mL, 2.18 mmol)를 적가하고, 이어서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응물에 암모늄 클로라이드 용액 및 에틸 아세테이트를 가하고, 층들을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 한번 더 추출하고, 합친 유기 층을 염화나트륨 용액으로 세척하였다. 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 증발시켜, 0.11 g의 (2-하이드록시-2-

메틸-1-트라이플루오로메틸-프로필)-카밤산 3급-부틸 에스터를 수득하였다.

[0626] 단계 3

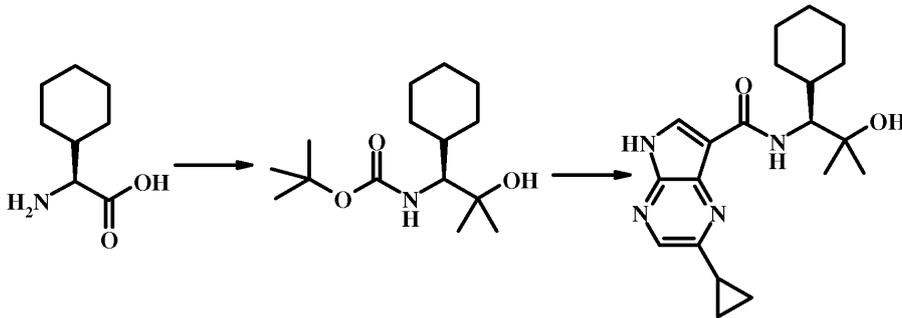
[0627] (2-하이드록시-2-메틸-1-트라이플루오로메틸-프로필)-카밤산 3급-부틸 에스터(0.11 g, 0.43 mmol)를 병용에서 냉각시키고, 차가운 1,4-다이옥산 중의 4M HCl를 가하여 상기 에스터를 용해시켰다. 1시간 후, 이 반응 용액을 조심스럽게 증발시켜, 3-아미노-4,4,4-트라이플루오로-2-메틸-부탄-2-올 하이드로클로라이드를 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0628] 단계 4

[0629] 실시예 1의 단계 4 및 5에 개시된 절차에 따라, 1-((R)-1-아미노-에틸)-사이클로펜탄올 하이드로클로라이드를 3-아미노-4,4,4-트라이플루오로-2-메틸-부탄-2-올 하이드로클로라이드로 대체하여, 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3b]피라진-7-카복실산 (2-하이드록시-2-메틸-1-트라이플루오로메틸-프로필)-아마이드를 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 343; mp = 258.0-260.0.

[0630] 실시예 29

[0631] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1-사이클로헥실-2-하이드록시-2-메틸-프로필)-아마이드



[0632]

[0633] 단계 1

[0634] (S)-아미노-사이클로헥실-아세트산, 하이드로클로라이드 염(1.0 g, 5.16 mmol)을 17 mL의 1,4-다이옥산:물(2:1)에 용해시키고, 병용에서 냉각시켰다. 이 반응 용액에 수산화나트륨 용액(10.4 mL의 1M 수성 용액)을 천천히 가하고, 이어서 고체 중탄산나트륨(0.43 g, 5.16 mmol)을 가했다. 다이-3급-부틸다이카보네이트(1.68 g, 7.74 mmol)를 가하고, 이 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 부분적으로 증발시키고, 이어서 에틸 아세테이트 및 물 중에 취하고, 칼륨 바이셀레이트 용액을 사용하여 pH 2로 산성화시켰다. 층들을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 더 추출하였다. 합친 에틸 아세테이트 층을 염화나트륨 용액으로 세척하고, 나트륨 셀레이트 상에서 건조하고, 증발시켜, 1.52 g의 조질 (S)-3급-부톡시카보닐아미노-사이클로헥실-아세트산을 수득하였다.

[0635] 단계 2

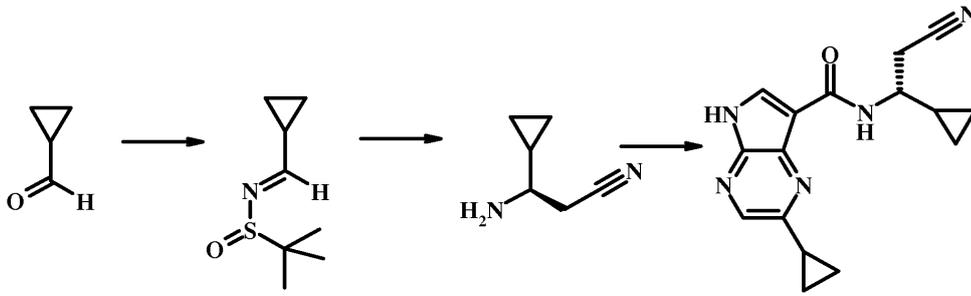
[0636] (S)-3급-부톡시카보닐아미노-사이클로헥실-아세트산(1.52 g, 5.16 mmol)을 39 mL의 톨루엔 및 11 mL의 메탄올에 용해시켰다. 트라이메틸실릴디아조메탄(헥산 중의 2.0 M, 12.9 mL, 25.8 mmol)을 천천히 가하고, 이 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 고체로 증발시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여, 1.26 g(79%)의 (S)-3급-부톡시카보닐아미노-사이클로헥실-아세트산 메틸 에스터를 수득하였다.

[0637] 단계 3

[0638] 실시예 28의 단계 2 내지 4에 개시된 절차에 따라, 2-3급-부톡시카보닐아미노-3,3,3-트라이플루오로-프로피온산 메틸 에스터를 (S)-3급-부톡시카보닐아미노-사이클로헥실-아세트산 메틸 에스터로 대체하여, 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1-사이클로헥실-2-하이드록시-2-메틸-프로필)-아마이드를 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 357; mp = 251.0-253.0.

[0639] 실시예 30

[0640] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-시아노-사이클로프로필-에틸)-아마이드



[0641]

[0642] 단계 1

[0643] 실시예 24의 단계 1에서와 같이, 2-메틸-2-프로판설피나미드를 (R)-2-메틸프로판-2-설피나미드로 대체하고, 사이클로헥산 카복스알데하이드를 사이클로프로판카복스알데하이드로 대체하여, (R)-2-메틸-프로판-2-설피산 1-사이클로프로필-메틸리덴아미드를 제조하였다.

[0644] 단계 2

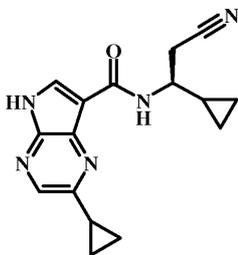
[0645] (R)-2-메틸-프로판-2-설피산 1-사이클로프로필-메틸리덴아미드(0.3g, 1.73 mmol)를 17 mL의 테트라하이드로퓨란에 용해시켰다. 테트라부틸암모늄 페놀레이트(0.58 g, 1.73 mmol, 문헌[Bull. Chem. Soc. Jpn. 2003, 76(11), 2191]에서와 같이 제조됨)를 가하고, 이 반응 용액을 드라이아이스/아세톤 욕에서 냉각시켰다. 트라이메틸실릴아세트나이트릴(0.356 mL, 2.6 mmol)을 적가하고, 이 반응물을 상기 욕에서 2시간 동안 교반하였다. 약 0°C에서, 상기 반응 용액에 암모늄 클로라이드 용액을 가했다. 에틸 아세테이트 및 추가의 물을 가하고, 층들을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 더 추출하였다. 합친 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하였다. 이를 증발시킨 후, 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여, 0.14 g(38%)의 (R)-N-((R)-2-시아노-1-사이클로프로필에틸)-2-메틸프로판-2-설피나미드를 수득하였다.

[0646] 단계 3

[0647] 실시예 24의 단계 3 및 4에서와 같이, 2-메틸-프로판-2-설피산 (1-사이클로헥실-프로필)-아미드를 (R)-N-((R)-2-시아노-1-사이클로프로필에틸)-2-메틸프로판-2-설피나미드로 대체하여, 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-시아노-사이클로프로필-에틸)-아미드를 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 296; [α]<sub>D</sub> = -23.

[0648] 실시예 31

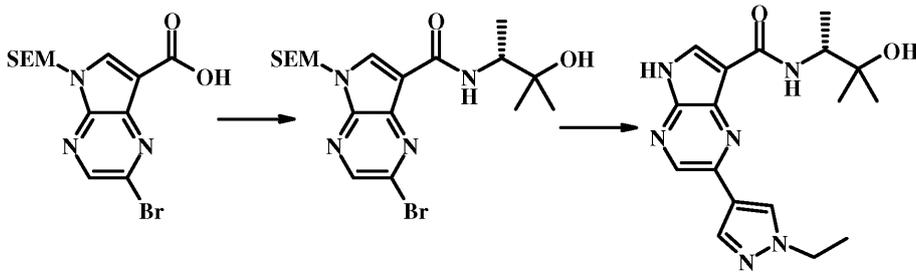
[0649] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-시아노-1-사이클로프로필-에틸)-아미드



[0650]

[0651] 실시예 30에 개시된 절차에 따라, (R)-2-메틸프로판-2-설피나미드를 (S)-(-)-t-부틸설피나미드로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 296; [α]<sub>D</sub> = 23.7; mp = 230.0-232.0.

[0652] 실시예 32



[0653]

[0654] 단계 1

[0655] 0°C에서, THF(100 mL) 중의 Boc-D-알라닌 메틸 에스터(5.00 g, 24.6 mmol)의 용액에, 메틸 마그네슘 브로마이드(Et<sub>2</sub>O 중의 3.0 M, 28.7 mL, 86.1 mmol)를 천천히 가했다. 생성 백색 슬러리를 0°C에서 1시간 동안 및 이어서 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl로 킨칭시키고, H<sub>2</sub>O로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합친 유기물을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 농축하여, 4.93 g(99%)의 ((R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-카복산 3급-부틸 에스터를 무색 점성 오일로서 수득하였다.

[0656] 단계 2

[0657] ((R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-카복산 3급-부틸 에스터(4.93 g, 24.2 mmol)를 1.0 M HCl(150 mL)에 용해시키고, 50°C에서 4시간 동안 교반하였다. 이를 농축하여, 4.01 g(R)-3-아미노-2-메틸-부탄-2-올 하이드로클로라이드 연갈색 고체를 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0658] 단계 3

[0659] 플라스크 내에서, 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산(3.25 g, 8.74 mmol), (R)-3-아미노-2-메틸-부탄-2-올 하이드로클로라이드(3.05 g, 21.9 mmol), EDC(3.85 g, 20.1 mmol) 및 HOBt(2.72 g, 20.1 mmol)를 합쳤다. 이어서, DMF(50 mL) 및 이어서 i-Pr<sub>2</sub>NEt(4.87 mL, 28.0 mmol)를 가했다. 이 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하고, 이어서 감압 하에 농축하였다. 잔사를 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피(20 내지 100% EtOAc/헥산)로 정제하여, 2.40 g(60%)의 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아미이드를 황색 고체로서 수득하였다.

[0660] 단계 4

[0661] 압력 튜브 내에서, 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아미이드(120 mg, 0.26 mmol) 및 1-에틸-1H-피라졸-4-보론산 피나콜 에스터(70 mg, 0.32 mmol)를 DME(2.0 mL)에 용해시켰다. 수성 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.0 M, 0.39 mL, 0.78 mmol) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(15 mg, 0.013 mmol)을 가하고, 이 혼합물을 N<sub>2</sub>의 온화한 스트림으로 15분 동안 탈기시켰다. 이어서, 상기 튜브를 밀봉하고, 90°C에서 3시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, H<sub>2</sub>O로 킨칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피(20 내지 100% EtOAc/헥산)로 정제하여, 111 mg(90%)의 2-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)아미이드를 연황색 거품으로서 수득하였다.

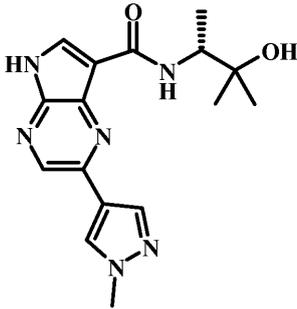
[0662] 단계 5

[0663] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2.25 mL) 중의 2-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아미이드의 용액에 TFA(0.75 mL)를 가했다. 이 반응 혼합물을 2.5시간 동안 교반하고, 농축하였다. 잔사를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3.75 mL)에 용해시키고, 에틸렌 다이아민(0.75 mL, 11.2 mmol)을 가하고, 이 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축하고, 잔사를 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피(0 내지 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 정제하여, 59 mg(74%)의 2-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아미이드를 연황색 분말로서 수득하였다. MS:

343 (M+H)<sup>+</sup>; mp = 270.0-272.0.

[0664] 실시예 33

[0665] 2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드

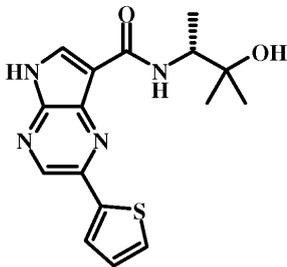


[0666]

[0667] 실시예 32의 단계 4 및 5에 개시된 절차에 따라, 1-에틸-1H-피라졸-4-보론산 피나콜 에스터를 1-메틸-1H-피라졸-4-보론산 피나콜 에스터로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 329; mp 285.0-288.0.

[0668] 실시예 34

[0669] 2-티오펜-2-일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드

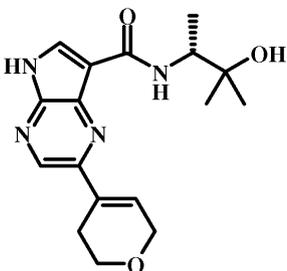


[0670]

[0671] 실시예 32의 단계 4 및 5에 개시된 절차에 따라, 1-에틸-1H-피라졸-4-보론산 피나콜 에스터를 티오펜-2-보론산 피나콜 에스터로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 331; mp 272.0-275.0.

[0672] 실시예 35

[0673] 2-(3,6-다이하이드로-2H-피란-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드

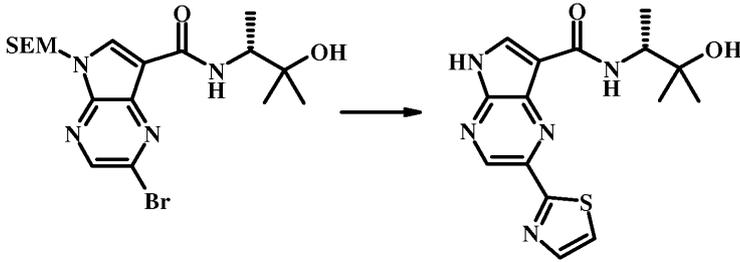


[0674]

[0675] 실시예 32의 단계 4 및 5에 개시된 절차에 따라, 1-에틸-1H-피라졸-4-보론산 피나콜 에스터를 3,6-다이하이드로-2H-피란-4-일보론산 피나콜 에스터로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 331.

[0676] 실시예 36

[0677] 2-티아졸-2-일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드



[0678]

[0679] 단계 1

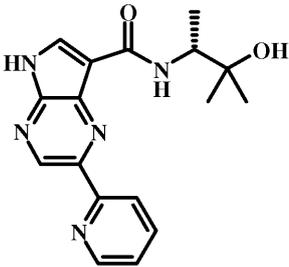
[0680] 압력 튜브 내에서, 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드(120 mg, 0.26 mmol) 및 2-트라이부틸스탄일티아졸(0.10 mL, 0.32 mmol)을 DMF(2.0 mL)에 용해시켰다. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(15.2 mg, 0.013 mmol) 및 구리(I) 요오다이드(10.0 mg, 0.052 mmol)를 가하고, 상기 튜브를 밀봉하고, 80°C에서 1.5시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축하였다. 잔사를 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피(0 내지 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 정제하여, 125 mg의 2-티아졸-2-일-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드를 갈색 점성 오일로서 수득하였다.

[0681] 단계 2

[0682] 2-티아졸-2-일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드. 실시예 32의 단계 5에 개시된 절차에 따라, 2-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드를 2-티아졸-2-일-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 332.

[0683] 실시예 37

[0684] 2-피리딘-2-일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드

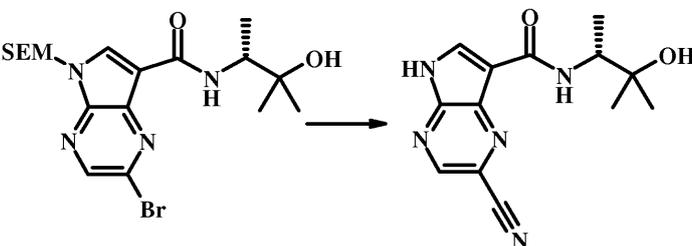


[0685]

[0686] 실시예 36에 개시된 절차에 따라, 2-트라이부틸스탄일티아졸을 2-(트라이부틸스탄일)피리딘으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 326.

[0687] 실시예 38

[0688] 2-시아노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드



[0689]

[0690] 단계 1

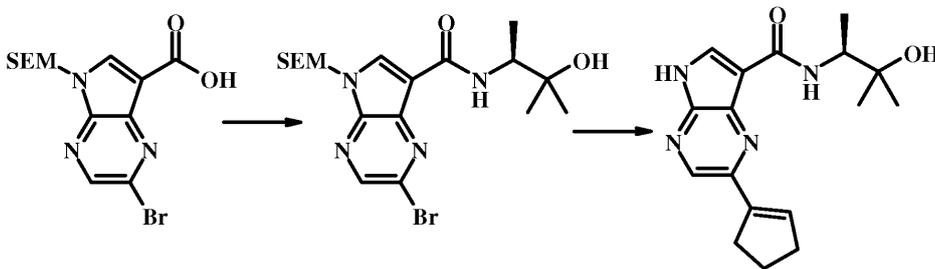
[0691] 초음파 튜브 내에서, 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드(250 mg, 0.55 mmol), 아연 시아나이드(97 mg, 0.82 mmol) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(191 mg, 0.165 mmol)을 DMF(5.0 mL) 중에서 합치고, 140°C에서 15분 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 증발시키고, SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피(20 내지 100% EtOAc/헥산)로 직접 정제하여, 186 mg(84%)의 2-시아노-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드를 황색 페이스트로서 수득하였다.

[0692] 단계 2

[0693] 2-시아노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드. 실시예 32의 단계 5에 개시된 절차에 따라, 2-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드를 2-시아노-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 274.

[0694] 실시예 39

[0695] 2-사이클로펜트-1-엔일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드

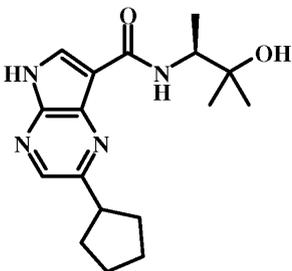


[0696]

[0697] 실시예 32의 단계 3 내지 5에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, (R)-3-아미노-2-메틸-부탄-2-올 하이드로클로라이드를 (S)-3-아미노-2-메틸-부탄-2-올 하이드로클로라이드(Tetrahedron: Asymmetry 1995, 6, 671)로 대체하고, 단계 4에서, 1-에틸-1H-피라졸-4-보론산 피나콜 에스터를 사이클로펜텐-1-일보론산으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 315.

[0698] 실시예 40

[0699] 2-사이클로펜텐-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드

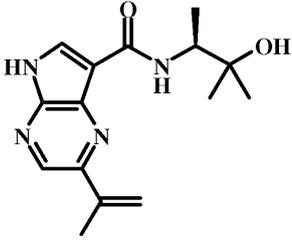


[0700]

[0701] 2-사이클로펜텐-1-엔일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드 (실시예 39)로부터, 40 psi의 수소 대기 하에 24시간 동안 10% Pd/C으로 처리함으로써, 제조하였다. 이 반응 혼합물을 셀라이트 및 와트만(Whatman) 시린지 필터를 통해 여과하고, 생성물을 에틸 아세테이트로 마쇄하여 정제하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 317.

[0702] 실시예 41

[0703] 2-아이소프로펜일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드

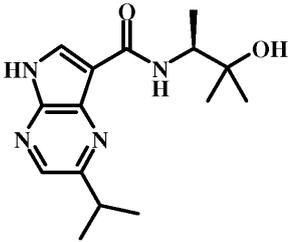


[0704]

[0705] 실시예 32의 단계 3 내지 5에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, (R)-3-아미노-2-메틸-부탄-2-올 하이드로클로라이드를 (S)-3-아미노-2-메틸-부탄-2-올 하이드로클로라이드(Tetrahedron: Asymmetry **1995**, 6, 671)로 대체하고, 단계 4에서, 1-에틸-1H-피라졸-4-보론산 피나콜 에스터를 2-아이소프로펜일-4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 289.

[0706] 실시예 42

[0707] 2-아이소프로펜일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드

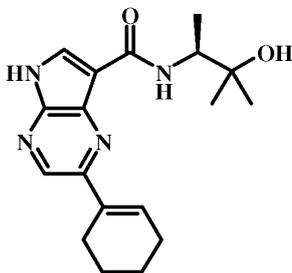


[0708]

[0709] 2-아이소프로펜일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드(실시예 41)로부터, 40 psi의 수소 대기 하에 밤새도록 10% Pd/C으로 처리함으로써, 제조하였다. 이 반응 혼합물을 셀라이트 및 왓만 시린지 필터를 통해 여과하고, 생성물을 에틸 아세테이트로부터 결정화에 의해 정제하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 291.

[0710] 실시예 43

[0711] 2-사이클로헥스-1-엔일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드

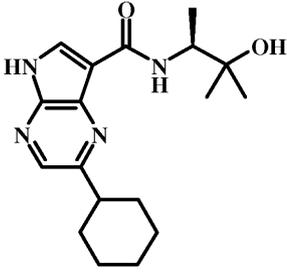


[0712]

[0713] 실시예 32의 단계 3 내지 5에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, (R)-3-아미노-2-메틸-부탄-2-올 하이드로클로라이드를 (S)-3-아미노-2-메틸-부탄-2-올 하이드로클로라이드(Tetrahedron: Asymmetry **1995**, 6, 671)로 대체하고, 단계 4에서, 1-에틸-1H-피라졸-4-보론산 피나콜 에스터를 사이클로헥센-1-일보론산으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 329

[0714] 실시예 44

[0715] 2-사이클로헥실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드

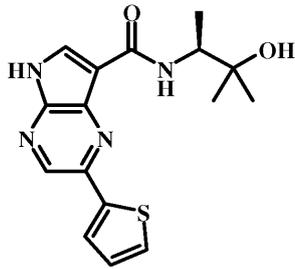


[0716]

[0717] 2-사이클로헥스-1-엔일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드로부터, 50 psi의 수소 대기 하에 48시간 동안 10% Pd/C으로 처리함으로써, 제조하였다. 이 반응 혼합물을 셀라이트 및 왓만 시린지 필터를 통해 여과하고, 생성물을 에틸 아세테이트로부터 결정화에 의해 정제하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 331.

[0718] 실시예 45

[0719] 2-티오펜-2-일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드

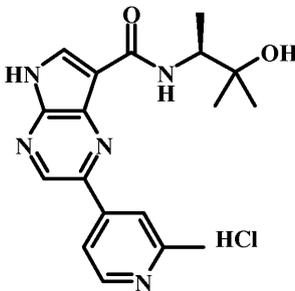


[0720]

[0721] 실시예 32의 단계 3 내지 5에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서 (R)-3-아미노-2-메틸-부탄-2-올 하이드로클로라이드를 (S)-3-아미노-2-메틸-부탄-2-올 하이드로클로라이드(Tetrahedron: Asymmetry 1995, 6, 671)로 대체하고, 단계 4에서, 1-에틸-1H-피라졸-4-보론산 피나콜 에스터를 4,4,5,5-테트라메틸-2-티오펜-2-일-[1,3,2]다이옥사보롤란으로 대체하여 제조하였다. 단계 4에서 사용된 촉매는 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>였으며, 용매는 톨루엔이었다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 331.

[0722] 실시예 46

[0723] 2-(2-메틸-피리딘-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드 하이드로클로라이드

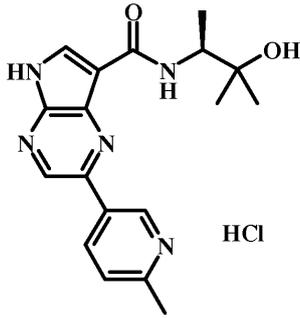


[0724]

[0725] 실시예 32의 단계 3 내지 5에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, (R)-3-아미노-2-메틸-부탄-2-올 하이드로클로라이드를 (S)-3-아미노-2-메틸-부탄-2-올 하이드로클로라이드(Tetrahedron: Asymmetry 1995, 6, 671)로 대체하고, 단계 4에서, 1-에틸-1H-피라졸-4-보론산 피나콜 에스터를 2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-피리딘으로 대체하여 제조하였다. 단계 4에서 사용된 촉매는 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>이었으며, 용매는 톨루엔이었다. 자유 염기를 비등하는 다이옥산에 용해시키고, 다이옥산 중의 4M HCl로 처리함으로써, 하이드로클로라이드 염을 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 340.

[0726] 실시예 47

[0727] 2-(6-메틸-피리딘-3-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드 하이드로클로라이드

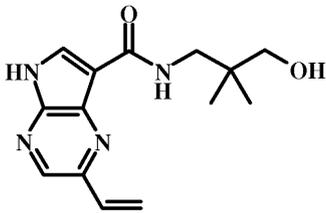


[0728]

[0729] 실시예 32의 단계 3 내지 5에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, (R)-3-아미노-2-메틸-부탄-2-올 하이드로클로라이드를 (S)-3-아미노-2-메틸-부탄-2-올 하이드로클로라이드(Tetrahedron: Asymmetry 1995, 6, 671)로 대체하고, 단계 4에서, 1-에틸-1H-피라졸-4-보론산 피나콜 에스터를 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-피리딘으로 대체하여 제조하였다. 단계 4에서 사용된 촉매는 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>이었으며, 용매는 톨루엔이었다. 자유 염기를 비등하는 다이옥산에 용해시키고, 다이옥산 중의 4M HCl로 처리함으로써, 하이드로클로라이드 염을 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 340.

[0730] 실시예 48

[0731] 2-비닐-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드



[0732]

[0733] 단계 1

[0734] 실시예 32의 단계 3에 개시된 절차에 따라, (R)-3-아미노-2-메틸-부탄-2-올 하이드로클로라이드를 3-아미노-2,2-다이메틸-프로판-1-올로 대체하여, 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드를 제조하였다.

[0735] 단계 2

[0736] 압력 튜브 내에서, 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드(250 mg, 0.55 mmol), 칼륨 비닐트라이플루오로보레이트(110 mg, 0.83 mmol), 세슘 카보네이트(627 mg, 1.90 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(22 mg, 0.03 mmol), THF(1.8 mL), 및 물(0.2 mL)을 합쳤다. 상기 튜브를 아르곤으로 퍼지하고, 밀봉하고, 85°C에서 밤새도록 가열하였다. 용매를 증발시키고, 조질 잔사를, 25% 내지 50% EtOAc/헥산으로 용리하는 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피로 정제하여, 157 mg(71%)의 5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-2-비닐-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드를 수득하였다.

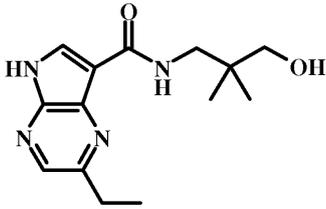
[0737] 단계 3

[0738] 실시예 32의 단계 5에 개시된 절차에 따라, 2-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드를 5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-2-비닐-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드로 대체하여, 2-비닐-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드를 제조하였다.

MS: (M+H)<sup>+</sup> = 275

[0739] 실시예 49

[0740] 2-에틸-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드

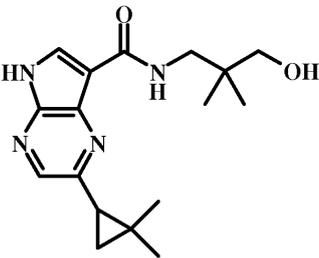


[0741]

[0742] 2-비닐-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드로부터, 50 psi의 수소 대기 하에 밤새도록 10% Pd/C으로 처리함으로써, 제조하였다. 이 반응 혼합물을 셀라이트 및 와트만 시린지 필터를 통해 여과하고, 생성물을 에틸 아세테이트로 마쇄함으로써 정제하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 277.

[0743] 실시예 50

[0744] 2-(2,2-다이메틸-사이클로프로필)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드



[0745]

[0746] 단계 1

[0747] 실시예 32의 단계 3에 개시된 절차에 따라, (R)-3-아미노-2-메틸-부탄-2-올 하이드로클로라이드를 3-아미노-2,2-다이메틸-프로판-1-올로 대체하여, 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드를 제조하였다.

[0748] 단계 2

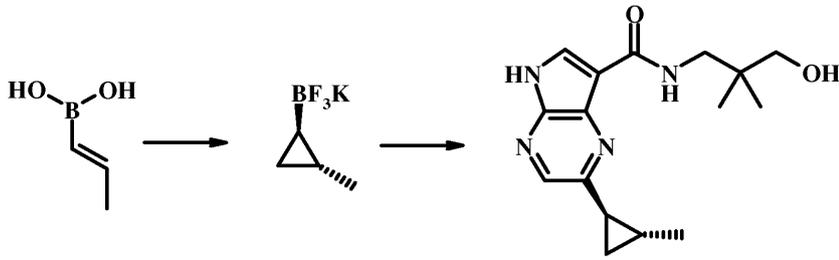
[0749] 압력 튜브 내에서, 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드(100 mg, 0.22 mmol), 칼륨 (2,2-다이메틸-사이클로프로필)-트라이플루오로보레이트(58 mg, 0.33 mmol), 세슘 카보네이트(251 mg, 0.77 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(18 mg, 0.02 mmol), THF(0.75 mL) 및 물(0.25 mL)을 합쳤다. 상기 튜브를 아르곤으로 퍼지하고, 밀봉하고, 100°C에서 밤새도록 가열하였다. 용매를 증발시키고, 조질 잔사를, 25% 내지 50% EtOAc/헥산으로 용리하는 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피로 정제하여, 63 mg(64%)의 2-(2,2-다이메틸-사이클로프로필)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드를 수득하였다.

[0750] 단계 3

[0751] 실시예 32의 단계 5에 개시된 절차에 따라, 에틸렌다이아민을 1N 수산화나트륨으로 대체하여, 2-(2,2-다이메틸-사이클로프로필)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드를 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 317; mp = 261.0-263.0.

[0752] 실시예 51

[0753] 2-((트랜스)-2-메틸-사이클로프로필)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드



[0754]

[0755] 단계 1

[0756] 다이에틸 에터(23 mL) 중의 트랜스-1-프로펜-1-일보론산(1.0 g, 11.6 mmol), 피나콜 (1.5 g, 12.8 mmol) 및 마그네슘 설페이트(0.7 g, 5.8 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 농축하여, 4,4,5,5-테트라메틸-2-((E)-프로펜일)-[1,3,2]다이옥사보롤란을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0757] 단계 2

[0758] 질소 하에, 톨루엔(11.6 mL) 중의 4,4,5,5-테트라메틸-2-((E)-프로펜일)-[1,3,2]다이옥사보롤란(1.9 g, 11.6 mmol, 단계 1로부터의 조질)의 용액에, 다이에틸 아연(톨루엔 중의 1.1 M, 10.5 mL, 11.6 mmol) 및 이어서 다이오도메탄(1.3 mL, 16.2 mmol)을 조심스럽게 가했다. 이 반응 혼합물을 50°C에서 4시간 동안 교반하였다. 추가적인 다이에틸 아연(톨루엔 중의 1.1 M, 10.5 mL, 11.6 mmol) 및 다이오도메탄(1.3 mL, 16.2 mmol)을 가하고, 밤새도록 계속 가열하였다. 이 반응물을 냉각시키고, 1.0 M HCl(25 mL) 및 이어서 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(100 mL)을 가했다. 이 반응물을 여과하고, 여액을 다이에틸 에터(2x)로 추출하였다. 합친 유기물을 물로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 농축하여, 4,4,5,5-테트라메틸-2-((트랜스)-2-메틸-사이클로프로필)-[1,3,2]다이옥사보롤란을 수득하였다. NMR 분석에 의해 순도는 80%로 판단되었으며, 단리된 생성물을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0759] 단계 3

[0760] 물(7.7 mmol) 중의 KHF<sub>2</sub>(6.0 g, 77 mmol)의 용액을 MeOH(40 mL) 중의 4,4,5,5-테트라메틸-2-((트랜스)-2-메틸-사이클로프로필)-[1,3,2]다이옥사보롤란(2.0 g, 11 mmol, 단계 2로부터의 조질)의 용액에 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하고, 이어서 농축하였다. 잔사를 아세트나이트릴(3x)로 추출하였다. 합친 유기물을 농축하고, 잔사를 다이에틸 에터로 마쇄하였다. 생성 고체를 여과를 통해 수집하고, 다이에틸 에터로 세척하였다. 단리된 787 mg(44%, 3 단계)의 칼륨 트랜스-1-트라이플루오로보레이트-2-메틸사이클로프로판은, NMR 분석에 의해 80% 순도로 판단되었다. 주 오염물은 유사한 알켄이었다. 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0761] 단계 4

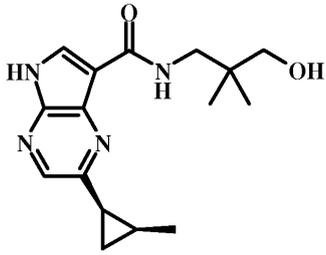
[0762] 실시예 50의 단계 2에 개시된 절차에 따라, 칼륨 (2,2-다이메틸-사이클로프로필)-트라이플루오로보레이트를 칼륨 트랜스-1-트라이플루오로보레이트-2-메틸사이클로프로판으로 대체하여, 2-((트랜스)-2-메틸-사이클로프로필)-5-(2-트라이메틸실릴-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드를 제조하였다.

[0763] 단계 5

[0764] 실시예 32의 단계 5에 개시된 절차에 따라, 에틸렌다이아민을 1N 수산화나트륨으로 대체하여, 2-((트랜스)-2-메틸-사이클로프로필)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드를 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 303.

[0765] 실시예 52

[0766] 2-((시스)-2-메틸-사이클로프로필)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드

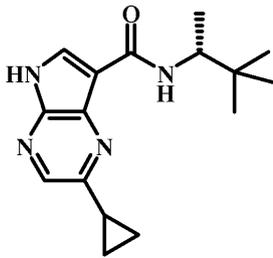


[0767]

[0768] 실시예 51에 개시된 절차에 따라, 트랜스-1-프로펜-1-일보론산을 시스-1-프로펜-1-일보론산으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 303.

[0769] 실시예 53

[0770] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

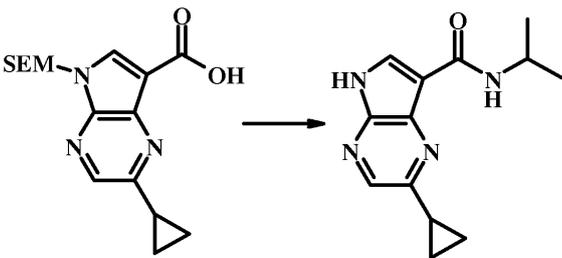


[0771]

[0772] 실시예 1의 단계 4 및 5에 개시된 절차에 따라, 1-((R)-1-아미노-에틸)-사이클로펜탄올 하이드로클로라이드를 (R)-1,2,2-트라이메틸프로필아민으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 287; mp = 298.0 내지 300.0.

[0773] 실시예 54

[0774] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드



[0775]

[0776] 단계 1

[0777] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5 mL) 중의 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (0.20 g, 0.59 mmol)의 용액에, EDC(0.14 g, 0.72 mmol), 4-(다이메틸아미노)피리딘(0.088 g, 0.72 mmol), 및 아이소프로필아민(0.042 g, 0.72 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하고, 이어서 H<sub>2</sub>O로 희석하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 합친 유기물을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피(30% EtOAc/헥산)로 정제하여, 0.18 g(81%)의 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드를 오일로서 수득하였다.

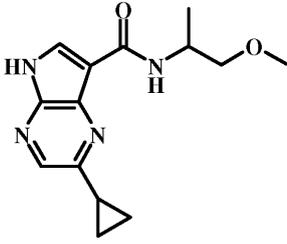
[0778] 단계 2

[0779] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5 mL) 중의 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드(0.18 g, 0.48 mmol)의 용액에, 트라이플루오로아세트산(1.0 mL)을 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하고, 이어서 농축하였다. 잔사를 MeOH(10 mL)에 용해시키고, H<sub>2</sub>O(2 mL) 및 Et<sub>3</sub>N(2 mL)을 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하고, 이어서 농축하였다. 잔사를 SiO<sub>2</sub> 크로마

토그래피(2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 정제하여, 0.0.75 g(64%)의 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드를 백색 고체로서 수득하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 245; mp >300.0.

[0780] 실시예 55

[0781] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (2-메톡시-1-에틸)-아마이드

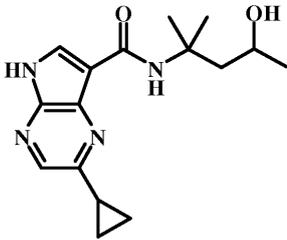


[0782]

[0783] 실시예 54에 개시된 절차에 따라, 아이소프로필아민을 2-아미노-1-메톡시프로판으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 275; mp = 238.0-240.0.

[0784] 실시예 56

[0785] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-1,1-다이메틸-부틸)-아마이드

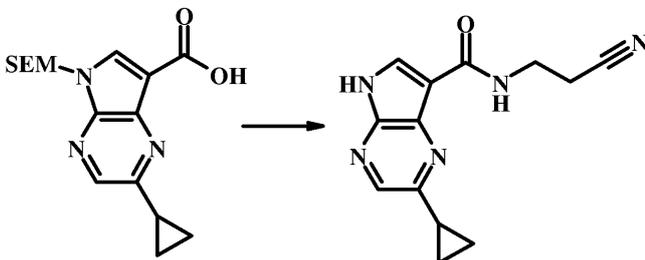


[0786]

[0787] 실시예 54에 개시된 절차에 따라, 아이소프로필아민을 4-아미노-4-메틸-펜탄-2-올로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 303; mp = 230.0-232.0.

[0788] 실시예 57

[0789] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (2-시아노에틸)-아마이드



[0790]

[0791] 단계 1

[0792] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 mL) 중의 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (0.26 g, 0.77 mmol)의 용액에, 트라이플루오로아세트산(1.5 mL)을 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하고, 이어서 농축하였다. 잔사를 MeOH(10 mL)에 용해시키고, H<sub>2</sub>O(1 mL) 및 Et<sub>3</sub>N(2 mL)을 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하고, 이어서 농축하고, 고진공 하에 건조하여, 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

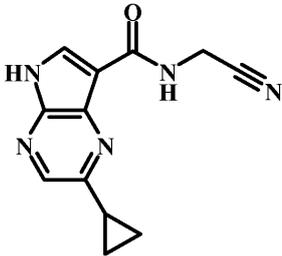
[0793] 단계 2

[0794] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 mL) 중의 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산(0.156 g, 0.77 mmol, 단계 1로부터의 조질)의 용액에, EDC(0.176 g, 0.92 mmol), 4-(다이메틸아미노)피리딘(0.11 g, 0.92 mmol), 및 3-아미노프로피

오나이트릴(0.065 g, 0.92 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하고, 이어서 H<sub>2</sub>O로 희석하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 합친 유기물을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 50% EtOH/Et<sub>2</sub>O으로 마쇄하여, 0.059 g(30%)의 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (2-시아노-에틸)-아마이드를 회백색 고체로서 수득하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 256; mp = 236.0-238.0

[0795] 실시예 58

[0796] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 시아노에틸-아마이드



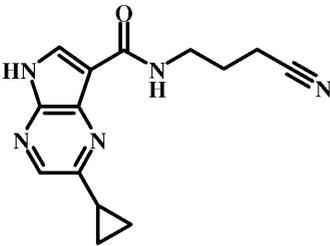
[0797]

[0798] 실시예 57에 개시된 절차에 따라, 3-아미노프로피오나이트릴을 아미노아세트나이트릴로 대체하여 제조하였다.

MS: (M+H)<sup>+</sup> = 242; mp = 240.0-242.0.

[0799] 실시예 59

[0800] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-시아노프로필)-아마이드



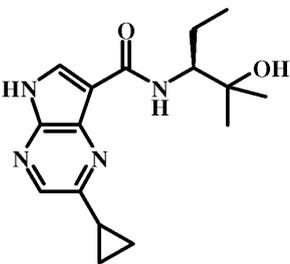
[0801]

[0802] 실시예 57에 개시된 절차에 따라, 3-아미노프로피오나이트릴을 4-아미노부탄나이트릴로 대체하여 제조하였다.

MS: (M+H)<sup>+</sup> = 270; mp = 232.0-234.0.

[0803] 실시예 60

[0804] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1-에틸-2-하이드록시-2-메틸-프로필)-아마이드

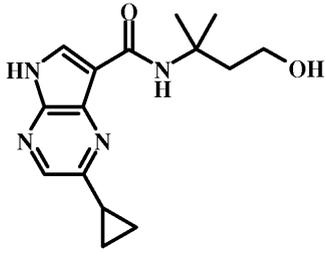


[0805]

[0806] 실시예 54에 개시된 절차에 따라, 아이소프로필아민을 (S)-3-아미노-2-메틸-펜탄-2-올 하이드로클로라이드로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 303; mp = 229.0-231.0.

[0807] 실시예 61

[0808] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-1,1-다이메틸-프로필)-아마이드

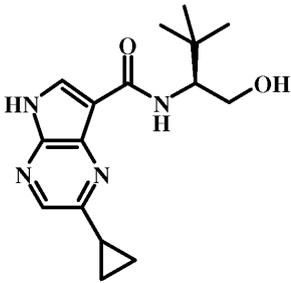


[0809]

[0810] 실시예 54에 개시된 절차에 따라, 아이소프로필아민을 3-아미노-3-메틸-부탄-1-올로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 289$ ; mp = 250.0-252.0.

[0811] 실시예 62

[0812] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1-하이드록시메틸-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드

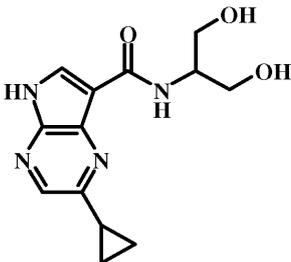


[0813]

[0814] 실시예 54에 개시된 절차에 따라, 아이소프로필아민을 (S)-3급-류시놀로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 303$ ; mp = 259.0-261.0.

[0815] 실시예 63

[0816] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (2-하이드록시-1-하이드록시메틸-에틸)-아마이드

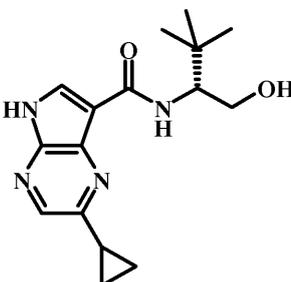


[0817]

[0818] 실시예 57에 개시된 절차에 따라, 3-아미노프로피오나이트릴을 2-아미노-1,3-프로판다이올로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 277$ ; mp = 255.0-256.7.

[0819] 실시예 64

[0820] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-1-하이드록시메틸-2,2-다이메틸-프로필)-아마이드

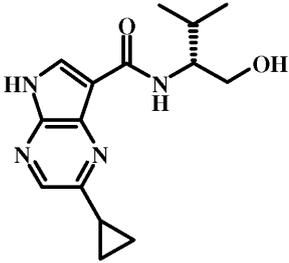


[0821]

[0822] 실시예 54에 개시된 절차에 따라, 아이소프로필아민을 (R)-3급-류시놀로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 303; mp = 270.0-273.0.

[0823] 실시예 65

[0824] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-1-하이드록시메틸-2-메틸-프로필)-아마이드

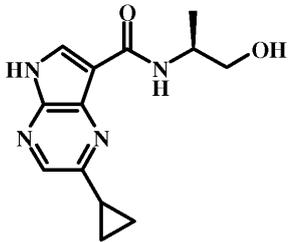


[0825]

[0826] 실시예 54에 개시된 절차에 따라, 아이소프로필아민을 D-발린올로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 289; mp = 250.0-253.0.

[0827] 실시예 66

[0828] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-하이드록시-1-메틸-에틸)-아마이드

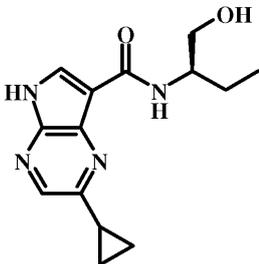


[0829]

[0830] 실시예 54에 개시된 절차에 따라, 아이소프로필아민을 L-알라닌올로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 261; mp = 274.0-276.0.

[0831] 실시예 67

[0832] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-1-하이드록시메틸-프로필)-아마이드

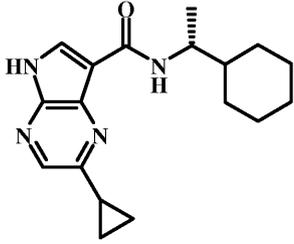


[0833]

[0834] 실시예 54에 개시된 절차에 따라, 아이소프로필아민을 (R)-(-)-2-아미노-1-부탄올로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 275; mp = 250.0-253.0.

[0835] 실시예 68

[0836] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-1-사이클로헥실에틸)-아마이드

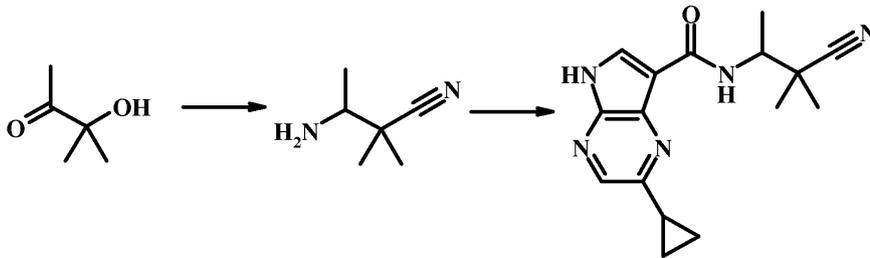


[0837]

[0838] 실시예 54에 개시된 절차에 따라, 아이소프로필아민을 (R)-(-)-1-사이클로헥실에틸아민으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 313; mp = 253.0-255.0.

[0839] 실시예 69

[0840] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (2-시아노-1,2,2-트라이메틸-에틸)-아마이드



[0841]

[0842] 단계 1

[0843] 0°C에서, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20 mL) 중의 3-하이드록시-3-메틸-2-부탄온 (1.9 g, 18.6 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N(3.9 mL, 27.9 mmol)의 용액에 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 mL) 중의 메탄설폰일 클로라이드(1.6 mL, 20.5 mmol)의 용액을 가했다. 2시간 동안 실온에서 교반하고, 이어서 물에 붓고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 유기물을 10% 수성 HCl 및 5% 수성 NaHCO<sub>3</sub>으로 세척하고, 이어서 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 농축하여, 1.8 g(54%)의 메탄설폰산 1,1-다이메틸-2-옥소-프로필 에스터를 백색 고체로서 수득하였다.

[0844] 단계 2

[0845] DMSO(10 mL) 중의 메탄설폰산 1,1-다이메틸-2-옥소-프로필 에스터(1.8 g, 10 mmol)의 용액에 NaCN(1.47 g, 30 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 45°C에서 밤새도록 교반하고, 이어서 물로 켄칭시키고, 다이에틸 에터(2x)로 추출하였다. 합친 유기물을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 농축하여, 0.52 g(25%)의 2,2-다이메틸-3-옥소-부티로나이트릴을 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0846] 단계 3

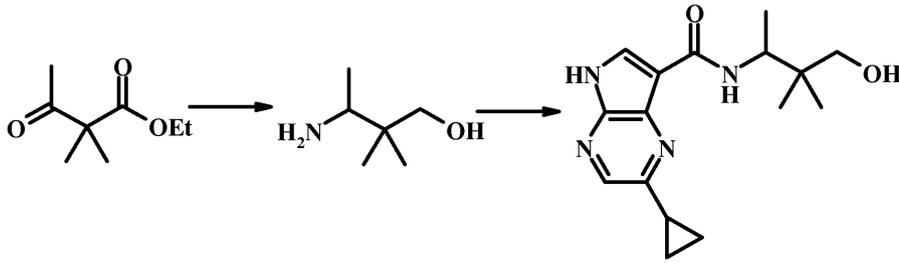
[0847] MeOH(10 mL) 중의 2,2-다이메틸-3-옥소-부티로나이트릴(0.52 g, 4.72 mmol)의 용액에, 암모늄 아세테이트(3.64 g, 47.2 mmol) 및 NaCNBH<sub>3</sub>(0.296 g, 4.72 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5일 동안 교반하고, 이어서 0°C로 냉각시키고, pH 2가 될 때까지 진한 HCl으로 천천히 처리하고, 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축하고, 잔사를 물로 희석하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 수성 층을 진한 NH<sub>4</sub>OH으로 염기성(pH = 10)으로 만들고, 이어서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 유기 층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 농축하여, 0.031 g(6%)의 3-아미노-2,2-다이메틸-부티로나이트릴을 오일로서 수득하였다.

[0848] 단계 4

[0849] 실시예 54에 개시된 절차에 따라, 아이소프로필아민을 3-아미노-2,2-다이메틸-부티로나이트릴로 대체하여, 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (2-시아노-1,2,2-트라이메틸-에틸)-아마이드를 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 298; mp = 295.0-297.0.

[0850] 실시예 70

[0851] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드



[0852]

[0853] 단계 1

[0854] 문헌[J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 1539]에 보고된 절차에 따라, 2,2-다이메틸-3-옥소-부티르산 에틸 에스터를 제조하였다.

[0855] 단계 2

[0856] MeOH(10 mL) 중의 2,2-다이메틸-3-옥소-부티르산 에틸 에스터(0.74 g, 4.67 mmol)의 용액에, 암모늄 아세테이트(3.61 g, 46.7 mmol) 및 NaCNBH<sub>3</sub>(0.29 g, 4.67 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하고, 이어서 0°C로 냉각시키고, pH = 2가 될 때까지 진한 HCl로 천천히 처리하고, 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축하고, 잔사를 물로 희석하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 수성 층을 진한 NH<sub>4</sub>OH으로 염기성(pH = 10)으로 만들고, 이어서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 유기 층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 농축하여, 0.18 g(24%)의 3-아미노-2,2-다이메틸-부티르산 에틸 에스터를 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0857] 단계 3

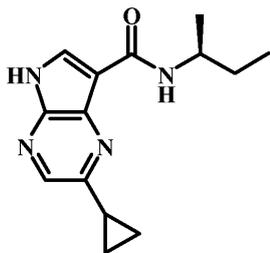
[0858] -78°C에서, 건조 THF(3 mL) 중의 3-아미노-2,2-다이메틸-부티르산 에틸 에스터(0.18 g, 1.1 mmol)의 용액에 LiAlH<sub>4</sub>(THF 중의 1.0 M, 1.2 mL, 1.2 mmol)을 천천히 가했다. 이 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하고, 이어서 물로 쉐킷시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 유기물을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 농축하여, 0.85 g(66%)의 3-아미노-2,2-다이메틸-부탄-1-올을 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0859] 단계 4

[0860] 실시예 54에 개시된 절차에 따라, 아이소프로필아민을 3-아미노-2,2-다이메틸-부탄-1-올로 대체하여 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드를 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 303; mp = 228.0-270.0.

[0861] 실시예 71

[0862] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2급-부틸)-아마이드

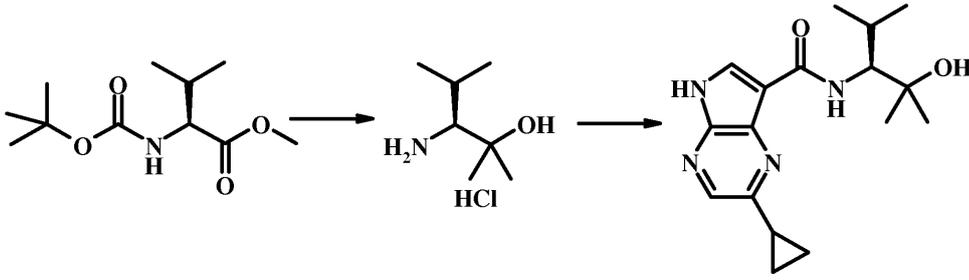


[0863]

[0864] 실시예 54에 개시된 절차에 따라, 아이소프로필아민을 (S)-(+)-2-아미노부탄으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 259; mp = 280.0-282.0.

[0865] 실시예 72

[0866] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-하이드록시-1-아이소프로필-2-메틸-프로필)-아마이드



[0867]

[0868] 단계 1

[0869] 0°C에서, THF(10 mL) 중의 N-Boc-L-발린 메틸 에스터(1.5 g, 6.49 mmol)의 용액에 메틸 마그네슘 브로마이드(Et<sub>2</sub>O 중의 3.0 M, 9.3 mL, 27.9 mmol)를 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하고, 이어서 물로 쉐킷시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2x)로 추출하였다. 합친 유기물을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 농축하여, 1.71 g의 ((S)-2-하이드록시-1-아이소프로필-2-메틸-프로필)-카복산 3급-부틸 에스터를 무색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0870] 단계 2

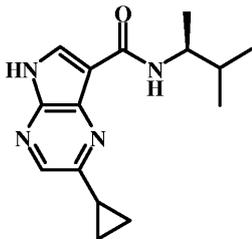
[0871] ((S)-2-하이드록시-1-아이소프로필-2-메틸-프로필)-카복산 3급-부틸 에스터(1.71 g, 단계 1로부터의 조질)를 염화 수소(MeOH 중의 1.0 M, 20 mL, 20 mmol)에 용해시켰다. 이 용액을 실온에서 밤새도록 교반하고, 이어서 농축하고, Et<sub>2</sub>O로 채이싱하고(chased), 고진공 하에 건조하여, 1.42 g의 (S)-3-아미노-2,4-다이메틸-펜탄-2-올 하이드로클로라이드를 연갈색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0872] 단계 3

[0873] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 mL) 중의 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산(100 mg, 0.30 mmol)의 용액에 트라이플루오로아세트산(1 mL)을 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 농축하였다. 잔사를 DMF(5 mL)에 용해시키고, (S)-3-아미노-2,4-다이메틸-펜탄-2-올 하이드로클로라이드(100 mg, 0.36 mmol), BOP(160 mg, 0.36 mmol), 및 Et<sub>3</sub>N(0.21 mL, 1.5 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하고, 이어서 EtOAc로 희석하고, 수성 NaHCO<sub>3</sub>(3x) 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 건조하고, 농축하였다. 잔사를, 0% 내지 100% EtOAc/헥산으로 용리하는 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피로 정제하여, 35 mg(37%)의 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-하이드록시-1-아이소프로필-2-메틸-프로필)-아마이드를 백색 고체로서 수득하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 317; mp = 232.0-234.0.

[0874] 실시예 73

[0875] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드

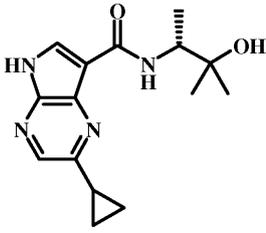


[0876]

[0877] 실시예 72의 단계 3에 개시된 절차에 따라, (S)-3-아미노-2,4-다이메틸-펜탄-2-올 하이드로클로라이드를 (S)-(+)-3-메틸-2-부틸아민로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 273; mp = 281.0-283.0.

[0878] 실시예 74

[0879] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드

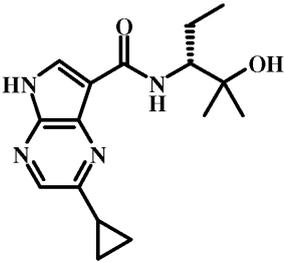


[0880]

[0881] 실시예 72에 개시된 절차에 따라, N-Boc-L-발린 메틸 에스터를 N-Boc-D-알라닌 메틸 에스터로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 289$ ; mp = 269.0-271.0.

[0882] 실시예 75

[0883] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-1-에틸-2-하이드록시-2-메틸-프로필)-아마이드

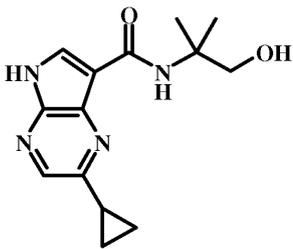


[0884]

[0885] 실시예 72에 개시된 절차에 따라, N-Boc-L-발린 메틸 에스터를 (R)-2-3급-부톡시카보닐아미노-부티르산 메틸 에스터로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 303$ ; mp = 218.0-222.0.

[0886] 실시예 76

[0887] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (2-하이드록시-1,1-다이메틸-에틸)-아마이드

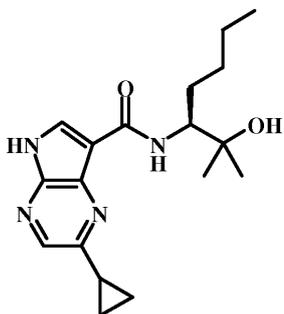


[0888]

[0889] 실시예 72의 단계 3에 개시된 절차에 따라, (S)-3-아미노-2,4-다이메틸-펜탄-2-올 하이드로클로라이드를 2-아미노-2-메틸-1-프로판올로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 275$ ; mp = 293.0-295.0.

[0890] 실시예 77

[0891] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 [(S)-1-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)-펜틸]-아마이드

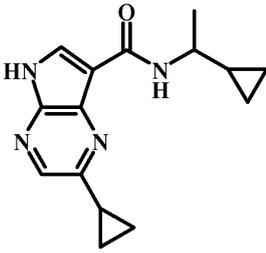


[0892]

[0893] 실시예 72에 개시된 절차에 따라, N-Boc-L-발린 메틸 에스터를 N-Boc-L-노르류신 메틸 에스터로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 331; mp = 170.0-172.0.

[0894] 실시예 78

[0895] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (1-사이클로프로필-에틸)-아마이드

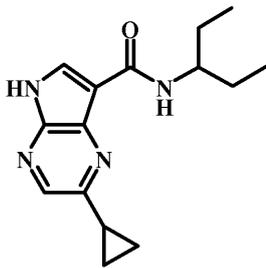


[0896]

[0897] 실시예 54에 개시된 절차에 따라, 아이소프로필아민을 1-사이클로프로필-에틸아민으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 271; mp = 269.0-272.0.

[0898] 실시예 79

[0899] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (1-에틸-프로필)-아마이드

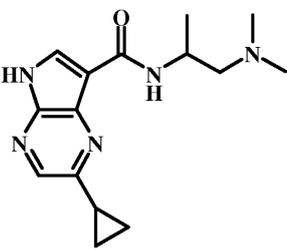


[0900]

[0901] 실시예 54에 개시된 절차에 따라, 아이소프로필아민을 1-에틸프로필아민으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 273; mp = 245.0-246.0.

[0902] 실시예 80

[0903] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (2-다이메틸아미노-1-메틸-에틸)-아마이드

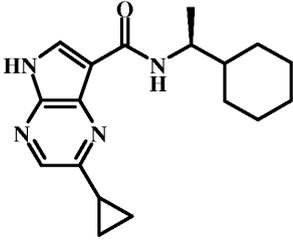


[0904]

[0905] 실시예 54에 개시된 절차에 따라, 아이소프로필아민을 1-다이메틸아미노-2-프로필아민으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 288; mp = 225.0-229.0.

[0906] 실시예 81

[0907] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1-사이클로헥실에틸)-아마이드

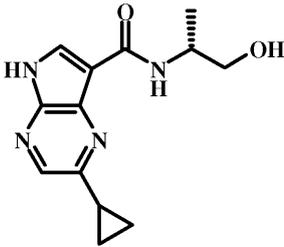


[0908]

[0909] 실시예 54에 개시된 절차에 따라, 아이소프로필아민을 (S)-(+)-1-사이클로헥실에틸아민으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 313; mp = 246.0-249.0.

[0910] 실시예 82

[0911] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-하이드록시-1-메틸-에틸)-아마이드

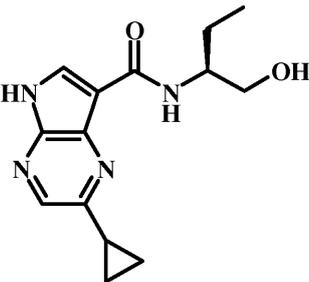


[0912]

[0913] 실시예 54에 개시된 절차에 따라, 아이소프로필아민을 D-알라닌올로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 261; mp = 265.0-268.0.

[0914] 실시예 83

[0915] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1-하이드록시메틸-프로필)-아마이드

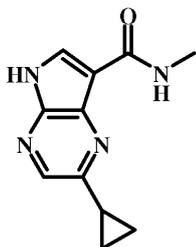


[0916]

[0917] 실시예 54에 개시된 절차에 따라, 아이소프로필아민을 (S)-(+)-2-아미노-1-부탄올로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 275; mp = 250.0-252.0.

[0918] 실시예 84

[0919] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 메틸아마이드



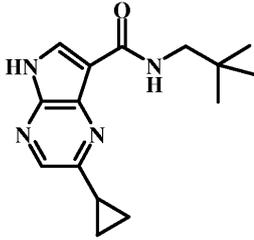
[0920]

[0921] 실시예 54에 개시된 절차에 따라, 아이소프로필아민을 메틸아민 하이드로클로라이드로 대체하여 제조하였다.

MS: (M+H)<sup>+</sup> = 217; mp = 283.0-286.0.

[0922] 실시예 85

[0923] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (2,2-다이메틸-프로필)-아마이드

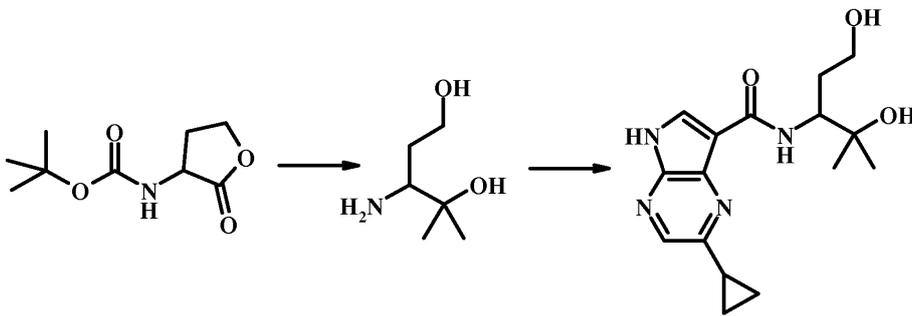


[0924]

[0925] 실시예 54에 개시된 절차에 따라, 아이소프로필아민을 2,2-다이메틸-프로필아민으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 273.

[0926] 실시예 86

[0927] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 [2-하이드록시-1-(2-하이드록시-에틸)-2-메틸-프로필]-아마이드



[0928]

[0929] 단계 1

[0930] 0°C에서, THF(12 mL) 중의 3급-부틸-(테트라하이드로-2-옥소-3-퓨란일)-카바메이트(2.1 g, 10.4 mmol)의 용액에, 메틸마그네슘 브로마이드(Et<sub>2</sub>O 중의 3.0 M, 14.5 mL, 43.5 mmol)를 천천히 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하고, 이어서 조심스럽게 물로 킨칭시켰다. 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 세척하였다. 여액을 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 농축하여, 1.65 g(68%)의 2-하이드록시-1-(2-하이드록시-에틸)-2-메틸-프로필]-카바산 3급-부틸 에스터를 백색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0931] 단계 2

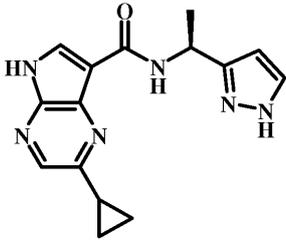
[0932] 초음파 바이알 내에서, 2-하이드록시-1-(2-하이드록시-에틸)-2-메틸-프로필]-카바산 3급-부틸 에스터(100 mg, 0.43 mmol)를 헥사플루오로아이소프로판올(5 mL)에 용해시켰다. 상기 바이알을 밀봉하고, 초음파 조사 하에 150°C에서 1시간 동안 가열하였다. 용매를 진공 중에서 제거하여, 83 mg의 3-아미노-4-메틸-펜탄-1,4-다이올을 연갈색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0933] 단계 3

[0934] 실시예 54에 개시된 절차에 따라, 아이소프로필아민을 3-아미노-4-메틸-펜탄-1,4-다이올로 대체하여 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 [2-하이드록시-1-(2-하이드록시-에틸)-2-메틸-프로필]-아마이드를 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 319; mp = 195.0-198.0.

[0935] 실시예 87

[0936] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 [(S)-1-(1H-피라졸-3-일)-에틸]-아마이드



[0937]

[0938] 단계 1

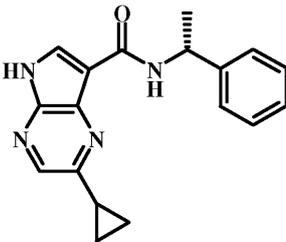
[0939] 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 [(S)-1-(1H-피라졸-3-일)-에틸]-아마이드를 제조하였다. 실시예 54의 단계 1에 개시된 절차에 따라, 아이소프로필아민을 (S)-1-(1H-피라졸-3-일)-에틸아민으로 대체하여 제조하였다.

[0940] 단계 2

[0941] MeOH(9 mL) 중의 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 [(S)-1-(1H-피라졸-3-일)-에틸]-아마이드(230 mg, 0.54 mmol)의 용액에, 6 M 수성 HCl(2 mL)을 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 이어서 80°C에서 밤새도록 가열하였다. 이 반응물을 실온으로 냉각시키고, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2 g)을 가했다. 이 반응물을 실온에서 밤새도록 교반하고, 이어서 농축하였다. 잔사를 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 EtOAc/헥산으로 마쇄하여, 130 mg(81%)의 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 [(S)-1-(1H-피라졸-3-일)-에틸]-아마이드를 수득하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 297.

[0942] 실시예 88

[0943] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-1-페닐-에틸)-아마이드

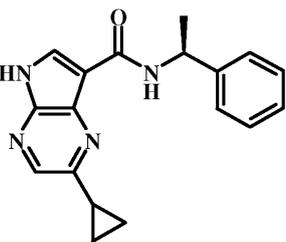


[0944]

[0945] 실시예 54에 개시된 절차에 따라, 아이소프로필아민을 (R)-(+)-1-페닐에틸아민으로 대체하여 제조하였다. 단계 2에서, MeOH 및 H<sub>2</sub>O, 및 Et<sub>3</sub>N을 1.0 M NaOH 및 THF로 대체하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 307; mp = 278.0-280.0.

[0946] 실시예 89

[0947] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1-페닐-에틸)-아마이드

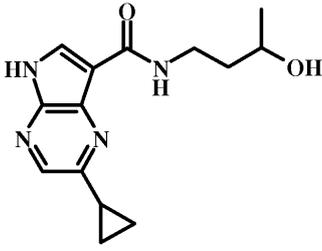


[0948]

[0949] 실시예 54에 개시된 절차에 따라, 아이소프로필아민을 (S)-(-)-1-페닐에틸아민으로 대체하여 제조하였다. 단계 2에서, MeOH 및 H<sub>2</sub>O 및 Et<sub>3</sub>N을 1.0 M NaOH 및 THF로 대체하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 307; mp = 272.0-274.0.

[0950] 실시예 90

[0951] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-부틸)-아마이드

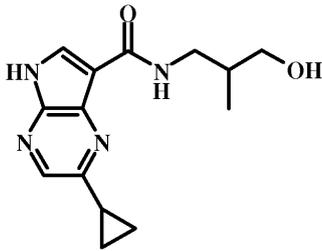


[0952]

[0953] 실시예 54에 개시된 절차에 따라, 아이소프로필아민을 4-아미노-2-부탄올로 대체하여 제조하였다. 단계 2에서, MeOH 및 H<sub>2</sub>O 및 Et<sub>3</sub>N을 1.0 M NaOH 및 THF로 대체하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 275; mp = 228.0-230.0.

[0954] 실시예 91

[0955] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (3-하이드록시-2-메틸-프로필)-아마이드

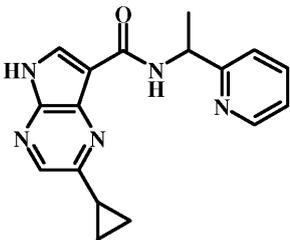


[0956]

[0957] 실시예 54에 개시된 절차에 따라, 아이소프로필아민을 3-아미노-2-메틸-1-프로판올로 대체하여 제조하였다. 단계 2에서, MeOH 및 H<sub>2</sub>O, 및 Et<sub>3</sub>N을 1.0 M NaOH 및 THF로 대체하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 275; mp = 252.0-254.0.

[0958] 실시예 92

[0959] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (1-피리딘-2-일-에틸)-아마이드

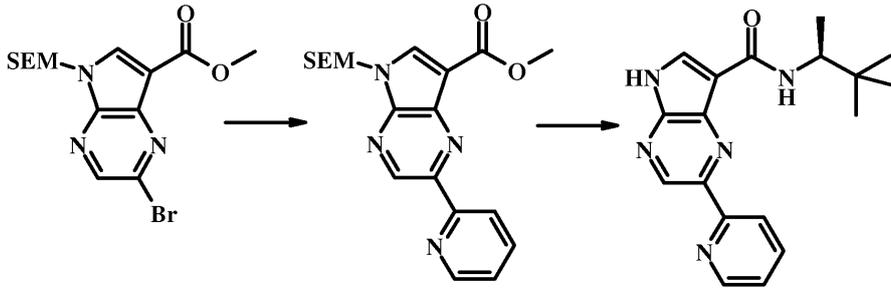


[0960]

[0961] 실시예 54에 개시된 절차에 따라, 아이소프로필아민을 1-피리딘-2-일-에틸아민으로 대체하여 제조하였다. 단계 2에서, MeOH 및 H<sub>2</sub>O, 및 Et<sub>3</sub>N을 1.0 M NaOH 및 THF로 대체하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 308; mp = 217.0-219.0.

[0962] 실시예 93

[0963] 2-피리딘-2-일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드



[0964]

[0965] 단계 1

[0966] THF(1 mL) 중의 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 메틸 에스터 (105 mg, 0.27 mmol)에 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(16 mg, 0.014 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 아르곤으로 탈기시키고, 이어서 2-피리딘아연 브로마이드(THF 중의 0.5 M, 1.35 mL, 0.675 mmol)를 가했다. 이 반응 혼합물을 50°C에서 밤새도록 가열하였다. 실온으로 냉각시키고, 수성 NaHCO<sub>3</sub>으로 켄칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피(1% 내지 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 정제하여, 120 mg의 2-피리딘-2-일-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 메틸 에스터를 황색 오일로서 수득하였으며, 이는 약간의 불순물을 함유하였다.

[0967] 단계 2

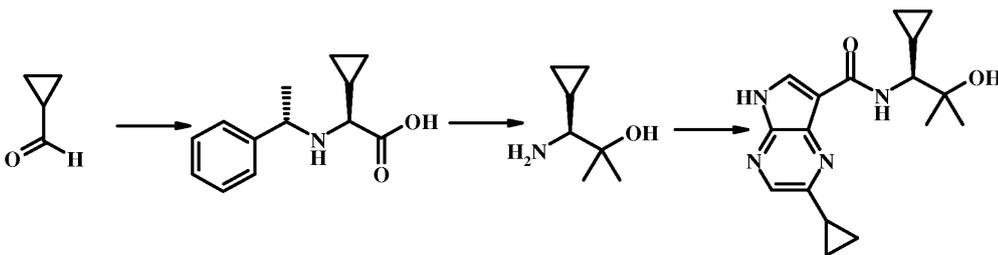
[0968] THF(2.5 mL) 중의 2-피리딘-2-일-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 메틸 에스터(120 mg, 0.27 mmol)의 용액에, 수성 1.0 M NaOH(1.0 mL)을 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 이 반응물을 수성 1.0 M HCl로 pH 7로 중화시켰다. 생성 침전물을 여과에 의해 수집하고, 이어서 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해시키고, 건조하고, 농축하여, 65 mg의 2-피리딘-2-일-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산을 황색 오일로서 수득하였다.

[0969] 단계 3

[0970] 실시예 54에 개시된 절차에 따라, 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산을 2-피리딘-2-일-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산으로 대체하고, 아이소프로필아민을 (S)-1,2,2-트라이메틸-프로필아민으로 대체하여, 2-피리딘-2-일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드를 제조하였다. 단계 2에서, MeOH 및 H<sub>2</sub>O, 및 Et<sub>3</sub>N을 1.0 M NaOH 및 THF로 대체하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 324; mp >300.0.

[0971] 실시예 94

[0972] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1-사이클로프로필-2-하이드록시-2-메틸-프로필)-아마이드



[0973]

[0974] 단계 1

[0975] 미국 특허 제 6,191,306 호에 개시된 절차에 따라, 사이클로프로판 카복스알데하이드로부터 (S)-사이클로프로필-((S)-1-페닐-에틸아미노)-아세트산을 제조하였다.

[0976] 단계 2

[0977] 주기적으로 온도를 조절하는 병목을 이용하여, MeOH(20 mL) 중의 (S)-사이클로프로필-((S)-1-페닐-에틸아미노)-아세트산(0.50 g, 2.28 mmol)의 현탁액에, (트라이메틸실릴)디아조메탄(Et<sub>2</sub>O 중의 2.0 M, 5.0 mL, 10 mmol)을 천천히 가했다. 이 균질 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 수성 NaHCO<sub>3</sub>에 붓고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3x)으로 추출하였다. 합친 유기물을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 농축하여, 0.42 g(79%)의 (S)-사이클로프로필-((S)-1-페닐-에틸아미노)-아세트산 메틸 에스터 오렌지색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0978] 단계 3

[0979] 0°C에서, THF(8 mL) 중의 (S)-사이클로프로필-((S)-1-페닐-에틸아미노)-아세트산 메틸 에스터(0.42 g, 1.8 mmol)의 용액에 메틸마그네슘 브로마이드(Et<sub>2</sub>O 중의 3.0 M, 1.5 mL, 4.5 mmol)를 천천히 가했다. 이 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 수성 NH<sub>4</sub>Cl로 퀀칭시키고, 물로 희석하고, EtOAc(2x)로 추출하였다. 합친 유기물을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피(20% 내지 50% EtOAc/헥산)로 정제하여, 0.25 g(60%)의 (S)-1-사이클로프로필-2-메틸-1-((S)-1-페닐-에틸아미노)-프로판-2-올을 연황색 오일로서 수득하였다.

[0980] 단계 4

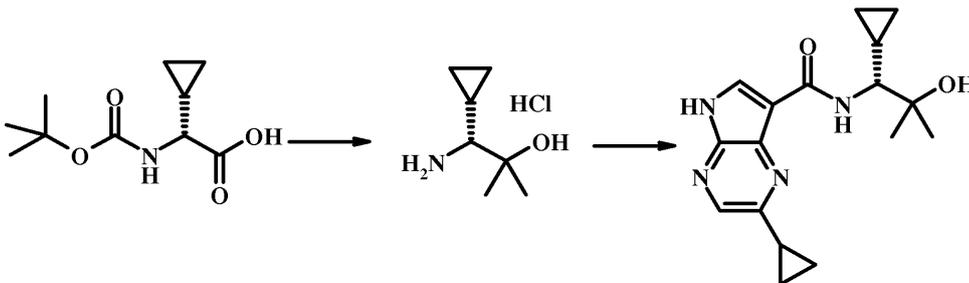
[0981] MeOH(8 mL) 중의 (S)-1-사이클로프로필-2-메틸-1-((S)-1-페닐-에틸아미노)-프로판-2-올(0.25 g, 1.07 mmol)의 용액에, 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C(30 mg)를 가했다. 이 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>(1 atm, 풍선) 하에 18시간 동안 교반하고, 이어서 셀라이트 상에서 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 여액을 농축하여, 0.16 g의 (S)-1-아미노-1-사이클로프로필-2-메틸-프로판-2-올 연황색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0982] 단계 5

[0983] 플라스크 내에서, 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산(150 mg, 0.74 mmol), (S)-1-아미노-1-사이클로프로필-2-메틸-프로판-2-올(115 mg, 0.89 mmol), EDC(155 mg, 0.81 mmol), 및 HOBt(109 mg, 0.81 mmol)를 합쳤다. 이어서, DMF(2 mL) 및 이어서 i-Pr<sub>2</sub>NEt(0.19 mL, 1.11 mmol)를 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하고, 이어서 H<sub>2</sub>O로 퀀칭시키고, EtOAc(3x)로 추출하였다. 합친 유기물을 H<sub>2</sub>O(3x)로 세척하고, 이어서 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피(50% 내지 100% EtOAc/헥산)로 정제하여, 30 mg(13%)의 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1-사이클로프로필-2-하이드록시-2-메틸-프로필)-아마이드를 백색 고체로서 수득하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 315; mp = 238.0-240.0.

[0984] 실시예 95

[0985] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-1-사이클로프로필-2-하이드록시-2-메틸-프로필)-아마이드



[0986]

[0987] 단계 1

[0988] 0°C에서, MeOH(20 mL) 중의 N-Boc-D-사이클로프로필글리신 (0.50 g, 2.32 mmol)의 용액에, (트라이메틸실릴)디아조메탄(Et<sub>2</sub>O 중의 2.0 M, 5.0 mL, 10 mmol)을 천천히 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 소량의 아세트산으로 퀀칭시키고, 농축하여, 0.56 g의 Boc-D-사이클로프로필글리신 메틸 에스터

무색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0989] 단계 2

[0990] 0°C에서, THF(10 mL) 중의 N-Boc-D-사이클로프로필글리신산 메틸 에스터(0.56 g, 2.32 mmol)의 용액에, 메틸마그네슘 브로마이드(다이에틸 에터 중의 3.0 M, 2.7 mL, 8.1 mmol)를 천천히 가했다. 이 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl로 켄칭시키고, 이어서 EtOAc(2x)로 추출하였다. 합친 유기물을 물 및 염수로 세척하고, 이어서 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, 10% 내지 30% EtOAc/헥산으로 용리하는 24 g SiO<sub>2</sub> 상에서 크로마토그래피로 정제하여, 0.44 g(82%)의 ((R)-1-사이클로프로필-2-하이드록시-2-메틸-프로필)-카복산 3급-부틸 에스터를 무색 오일로서 수득하였다.

[0991] 단계 3

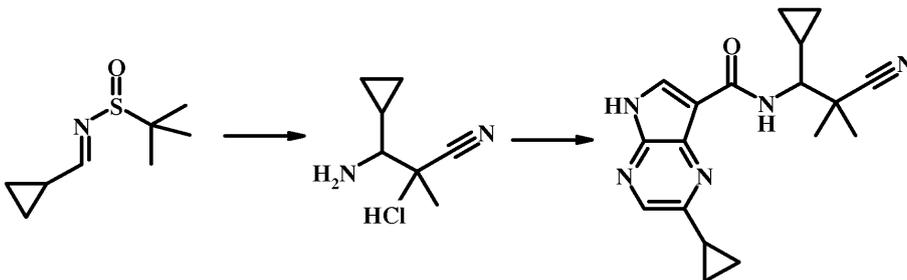
[0992] 환저 플라스크 내에서, ((R)-1-사이클로프로필-2-하이드록시-2-메틸-프로필)-카복산 3급-부틸 에스터(0.44 g, 1.92 mmol)를 MeOH(10.0 mL, 10.0 mmol) 중의 1.0 M HCl에 용해시켰다. 이 반응 혼합물을 50°C에서 4시간 동안 교반하고, 이어서 실온으로 냉각시키고, 농축하여, 0.26 g(82%)의 (R)-1-아미노-1-사이클로프로필-2-메틸-프로판-2-올 하이드로클로라이드 연분홍색 고체로서 수득하였다.

[0993] 단계 4

[0994] 플라스크 내에서, 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산(150 mg, 0.74 mmol), (R)-1-아미노-1-사이클로프로필-2-메틸-프로판-2-올 하이드로클로라이드(147 mg, 0.89 mmol), EDC(155 mg, 0.81 mmol), 및 HOBT(109 mg, 0.81 mmol)를 합쳤다. 이어서, DMF(2 mL) 및 이어서 i-Pr<sub>2</sub>NEt(0.32 mL, 1.85 mmol)를 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하고, 이어서 H<sub>2</sub>O로 켄칭시키고, EtOAc(3x)로 추출하였다. 합친 유기물을 H<sub>2</sub>O(3x)로 세척하고, 이어서 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 EtOAc/헥산으로 마쇄하여, 69 mg(30%)의 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-1-사이클로프로필-2-하이드록시-2-메틸-프로필)-아마이드를 백색 고체로서 수득하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 315; mp = 235.0-237.0.

[0995] 실시예 96

[0996] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (2-시아노-1-사이클로프로필-2,2-다이메틸-에틸)-아마이드



[0997]

[0998] 단계 1

[0999] -78°C에서, THF(8 mL) 중의 아이소부티로나이트릴(0.30 g, 4.35 mmol)의 용액에 LiHMDS(THF 중의 1.0 M, 4.8 mL, 4.8 mmol)를 가했다. 이 연황색 반응 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 교반하고, 이어서 THF(2 mL) 중의 2-메틸-프로판-2-설피산 1-사이클로프로필-메트-(E)-일리덴아마이드(0.50 g, 2.90 mmol)[국제 특허 출원 공개 제 WO2008/147800 호에 따라 제조됨]의 용액을 천천히 가했다. 이 반응 혼합물을 -78°C에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl로 켄칭시키고, 실온으로 가온하였다. 이 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc(2x)로 추출하였다. 합친 유기물을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 농축하여, 0.70 g의 2-메틸프로판-2-설피산 (2-시아노-1-사이클로프로필-2,2-다이메틸-에틸)-아마이드를 점성 무색 오일로서 수득하였다.

[1000] 단계 2

[1001] 실온에서, MeOH(5 mL) 중의 2-메틸프로판-2-설피산 (2-시아노-1-사이클로프로필-2,2-다이메틸-에틸)-아마이드 (0.70 g, 2.90 mmol)의 용액에, 다이옥산 (1.5 mL, 6.0 mmol) 중의 4.0 M HCl을 가했다. 이 반응 혼합물을 실

온에서 15분 동안 교반하고, 이어서 농축하여, 0.45 g(89%, 2 단계)의 3-아미노-3-사이클로프로필-2,2-다이메틸-프로피오나이트릴 하이드로클로라이드를 백색 고체로서 수득하였다.

[1002] 단계 3

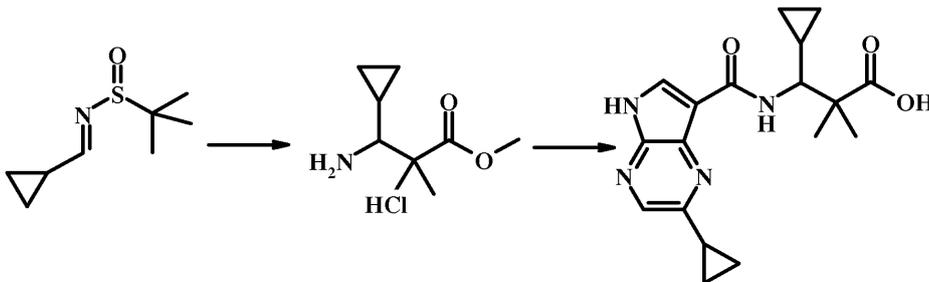
[1003] 플라스크 내에서, 2-사이클로프로필-5-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (120 mg, 0.36 mmol), 3-아미노-3-사이클로프로필-2,2-다이메틸-프로피오나이트릴 하이드로클로라이드(75 mg, 0.43 mmol), HOBt(54 mg, 0.40 mmol), 및 EDC(77 mg, 0.40 mmol)를 합쳤다. 이어서, DMF(2 mL) 및 이어서 다이아소프로필에틸아민(0.16 mL, 0.90 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하고, 이어서 물로 켄칭시키고, EtOAc(3x)로 추출하였다. 합친 유기물을 물(3x)로 세척하고, 이어서 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피(30% 내지 50% EtOAc/헥산)로 정제하여, 121 mg(74%)의 2-사이클로프로필-5-(2-(트라이메틸실란일)-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (2-시아노-1-사이클로프로필-2,2-다이메틸-에틸)-아마이드를 회백색 거품으로서 수득하였다.

[1004] 단계 4

[1005] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4 mL) 중의 2-사이클로프로필-5-(2-(트라이메틸실란일)-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (2-시아노-1-사이클로프로필-2,2-다이메틸-에틸)-아마이드(110 mg, 0.24 mmol)의 용액에 TFA(1 mL)를 가했다. 이 황색 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하고, 이어서 농축하였다. 잔사를 MeOH(8 mL) 및 물(1 mL)에 재용해시키고, 트라이에틸아민(1 mL)을 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하고, 이어서 농축하였다. 잔사를 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피(50% 내지 80% EtOAc/헥산)로 정제하고, 이어서 EtOAc로 마쇄하여, 45 mg(58%)의 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (2-시아노-1-사이클로프로필-2,2-다이메틸-에틸)-아마이드를 백색 고체로서 수득하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 324; mp = 230.0-232.0.

[1006] 실시예 97

[1007] 3-사이클로프로필-3-[(2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카보닐)-아미노]-2,2-다이메틸-프로피온산



[1008]

[1009] 단계 1

[1010] -78°C에서, THF(15 mL) 중의 메틸 아이소부티레이트(1.18 g, 11.5 mmol)의 용액에 LiHMDS(THF 중의 1.0 M, 12.7 mL, 12.7 mmol)를 가했다. 이 연황색 반응 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 교반하고, 이어서 THF(5 mL) 중의 2-메틸-프로판-2-설피산 1-사이클로프로필-메트-(E)-일리덴아마이드(1.0 g, 5.8 mmol) [국제 특허 출원 공개 제 WO2008/147800 호에 따라 제조됨]의 용액을 천천히 가했다. 이 반응 혼합물을 -78°C에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 실온으로 1시간에 걸쳐 가온하고, 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl로 켄칭시켰다. 이 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc(2x)로 추출하였다. 합친 유기물을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피(30% 내지 50% EtOAc/헥산)로 정제하여, 1.15 g(72%)의 3-사이클로프로필-2,2-다이메틸-3-(2-메틸-프로판-2-설피닐아미노)-프로피온산 메틸 에스터를 무색 오일로서 수득하였다.

[1011] 단계 2

[1012] 실온에서, MeOH(10 mL) 중의 3-사이클로프로필-2,2-다이메틸-3-(2-메틸-프로판-2-설피닐아미노)-프로피온산 메틸 에스터(1.15 g, 4.17 mmol)의 용액에, 다이옥산 (2.1 mL, 8.4 mmol) 중의 4.0 M HCl을 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서 농축하여, 0.81 g(94%)의 3-아미노-3-사이클로프로필-2,2-다이메틸-프로피온산 메틸 에스터 하이드로클로라이드를 백색 고체로서 수득하였다.

[1013] 단계 3

[1014] 플라스크 내에서, 2-사이클로프로필-5-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (200 mg, 0.60 mmol), 3-아미노-3-사이클로프로필-2,2-다이메틸-프로피온산 메틸 에스터 하이드로클로라이드 (150 mg, 0.72 mmol), HOBt(90 mg, 0.66 mmol), 및 EDC(127 mg, 0.66 mmol)를 합쳤다. 이어서, DMF(3 mL) 및 이어서 다이아이소프로필에틸아민(0.26 mL, 1.50 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하고, 이어서 물로 켄칭시키고, EtOAc(3x)로 추출하였다. 합친 유기물을 물(3x)로 세척하고, 이어서 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피(30% EtOAc/헥산)로 정제하여, 264 mg(90%)의 3-사이클로프로필-3-[[2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카보닐]-아미노]-2,2-다이메틸-프로피온산 메틸 에스터를 점성 무색 오일로서 수득하였다.

[1015] 단계 4

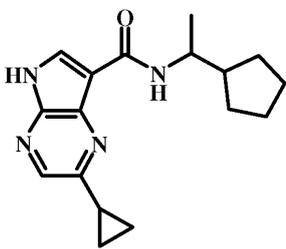
[1016] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4 mL) 중의 3-사이클로프로필-3-[[2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카보닐]-아미노]-2,2-다이메틸-프로피온산 메틸 에스터(110 mg, 0.23 mmol)의 용액에 TFA(1 mL)를 가했다. 이 황색 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하고, 이어서 농축하였다. 잔사를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4 mL)에 재용해시키고, 에틸렌다이아민(0.5 mL)을 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 농축하였다. 잔사를 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피(50% 내지 80% EtOAc/헥산)로 정제하여, 56 mg(70%)의 3-사이클로프로필-3-[[2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카보닐]-아미노]-2,2-다이메틸-프로피온산 메틸 에스터를 백색 고체로서 단리하였다.

[1017] 단계 5

[1018] 3-사이클로프로필-3-[[2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카보닐]-아미노]-2,2-다이메틸-프로피온산 메틸 에스터(56 mg, 0.157 mmol)의 샘플을 MeOH(1.5 mL), THF(1.5 mL) 및 H<sub>2</sub>O(0.75 mL)에 용해시켰다. 이어서, LiOH·H<sub>2</sub>O(20 mg, 0.471 mmol)를 가하고, 50°C에서 18시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시키고, 농축하였다. 잔사를 물로 희석하고, 1.0 M HCl을 이용하여, pH 4로 산성화시켰다. 이 혼합물을 EtOAc(2x)로 추출하였다. 합친 유기물을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 농축하여, 54 mg(99%)의 3-사이클로프로필-3-[[2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카보닐]-아미노]-2,2-다이메틸-프로피온산을 백색 고체로서 수득하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 343; mp = 265.0-267.0.

[1019] 실시예 98

[1020] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (1-사이클로펜틸-에틸)-아마이드

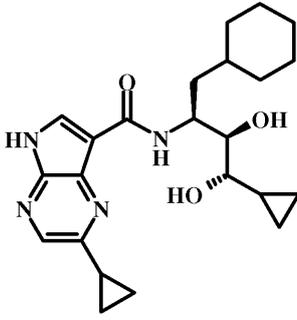


[1021]

[1022] 실시예 1의 단계 4 및 5에 개시된 절차에 따라, 1-((R)-1-아미노-에틸)-사이클로펜탄올 하이드로클로라이드를 1-사이클로펜틸에틸아민으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 299.

[1023] 실시예 99

[1024] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((1S,2R,3S)-1-사이클로헥실메틸-3-사이클로프로필-2,3-다이하이드록시-프로필)-아마이드

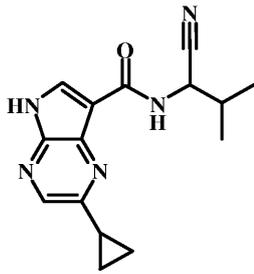


[1025]

[1026] 실시예 1의 단계 4 및 5에 개시된 절차에 따라, 1-((R)-1-아미노-에틸)-사이클로펜탄올 하이드로클로라이드를 (1S,2R,3S)-3-아미노-4-사이클로헥실-1-사이클로프로필-부탄-1,2-다이올(문헌[Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 3292]에서와 같이 제조됨)로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 413.

[1027] 실시예 100

[1028] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (1-시아노-2-메틸-프로필)-아마이드

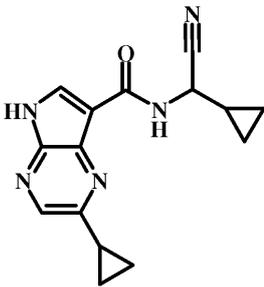


[1029]

[1030] 실시예 1의 단계 4 및 5에 개시된 절차에 따라, 1-((R)-1-아미노-에틸)-사이클로펜탄올 하이드로클로라이드를 2-아미노-3-메틸-부티로나이트릴로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 284.

[1031] 실시예 101

[1032] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (시아노-사이클로프로필-메틸)-아마이드

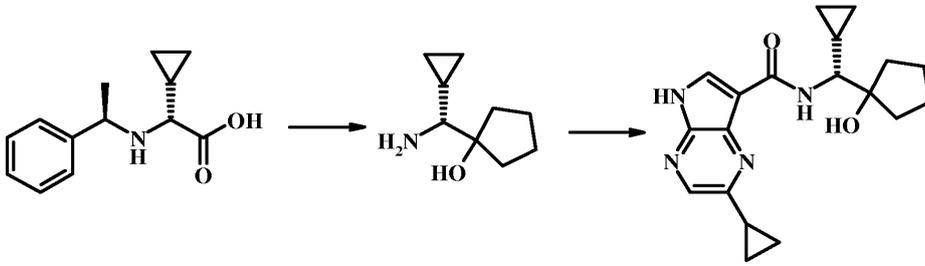


[1033]

[1034] 실시예 1의 단계 3 내지 5에 개시된 절차에 따라, [(R)-1-(1-하이드록시사이클로펜틸)-에틸]-카바산 3급-부틸 에스터를 (시아노-사이클로프로필-메틸)-카바산 3급-부틸 에스터로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 282.

[1035] 실시예 102

[1036] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 [(R)-사이클로프로필-(1-하이드록시-사이클로펜틸)-메틸]-아마이드



[1037]

[1038] 단계 1

[1039] 미국 특허 제 6,191,306 호에 개시된 절차에 따라, 사이클로프로판 카복시알데하이드로부터 (R)-사이클로프로필-((R)-1-페닐-에틸아미노)-아세트산을 제조하였다.

[1040] 단계 2

[1041] 0°C에서, MeOH(20 mL) 중의 (R)-사이클로프로필-((R)-1-페닐-에틸아미노)-아세트산(0.50 g, 2.28 mmol)의 현탁액에 티오닐 클로라이드(1.66 mL, 22.8 mmol)를 천천히 가했다. 이 균질 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 이어서 60°C로 밤새도록 가열하였다. 이 반응물을 실온으로 냉각시키고, 농축하였다. 잔사를 물로 희석하고, 1.0 M NaOH을 이용하여 pH 9로 만들었다. Et<sub>2</sub>O(2x)로 추출한 후, 유기물을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 농축하여, 0.37 g(70%)의 (R)-사이클로프로필-((R)-1-페닐-에틸아미노)-아세트산 메틸 에스터를 연갈색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1042] 단계 3

[1043] 0°C에서, THF(12 mL) 중의 (R)-사이클로프로필-((R)-1-페닐-에틸아미노)-아세트산 메틸 에스터(0.37 g, 1.58 mmol)의 용액에, 알릴 마그네슘 브로마이드(Et<sub>2</sub>O 중의 1.0 M, 5.5 mL, 5.5 mmol)를 천천히 가했다. 생성 백색 슬러리를 0°C에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl로 켄칭시키고, 이어서 H<sub>2</sub>O로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합친 유기물을 H<sub>2</sub>O로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피(10% 내지 25% EtOAc/헥산)로 정제하여, 0.37 g(82%)의 4-[(R)-사이클로프로필-((R)-1-페닐-에틸아미노)-메틸]-헵타-1,6-다이엔-4-올을 무색 오일로서 수득하였다.

[1044] 단계 4

[1045] 톨루엔(40 mL) 중의 4-[(R)-사이클로프로필-((R)-1-페닐-에틸아미노)-메틸]-헵타-1,6-다이엔-4-올(0.37 g, 1.3 mmol)의 용액에, 그립스 2차 생성 촉매(0.044 g, 0.05 mmol)를 가했다. 이 적갈색 반응 혼합물을 100°C에서 밤새도록 가열하였다. 이 반응 혼합물을 농축하고, SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피(20% 내지 50% EtOAc/헥산)로 정제하여, 134 mg(40%)의 1-[(R)-사이클로프로필-((R)-1-페닐-에틸아미노)-메틸]-사이클로펜트-3-엔올을 갈색 오일로서 수득하였다.

[1046] 단계 5

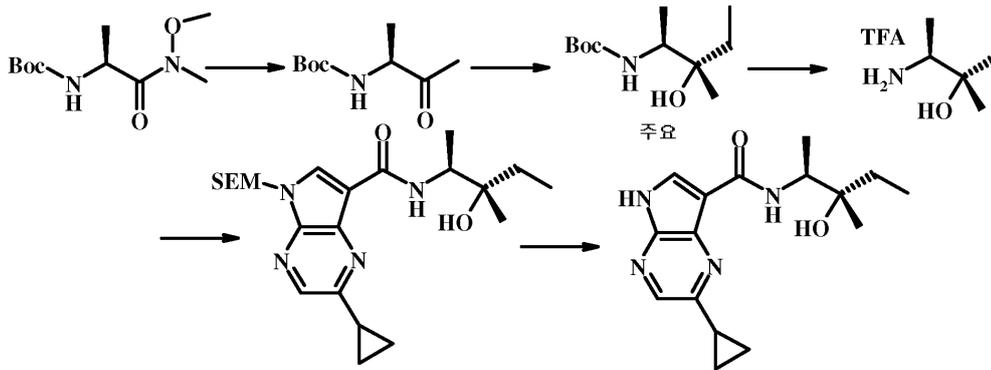
[1047] MeOH(8 mL) 중의 1-[(R)-사이클로프로필-((R)-1-페닐-에틸아미노)-메틸]-사이클로펜트-3-엔올(134 mg, 0.52 mmol)의 용액에 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C(20 mg)을 가했다. 이 반응 혼합물을 H<sub>2</sub> 대기(1 atm) 하에 밤새도록 교반하고, 이어서 셀라이트 상에서 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 여액을 농축하여, 74 mg(90%)의 1-((R)-아미노-사이클로프로필-메틸)-사이클로펜탄올을 연갈색 오일로서 수득하였다.

[1048] 단계 6

[1049] 실시예 1의 단계 4 및 5에 개시된 절차에 따라, 1-((R)-1-아미노-에틸)-사이클로펜탄올 하이드로클로라이드를 1-((R)-아미노-사이클로프로필-메틸)-사이클로펜탄올로 대체하여, 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 [(R)-사이클로프로필-(1-하이드록시-사이클로펜틸)-메틸]-아마이드를 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 341; mp = 195.0-197.0.

[1050] 실시예 103

[1051] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((1S,2S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-부틸)-아마이드



[1052]

[1053] 단계 1

[1054] 아르곤 대기 하에, 무수 THF(100 mL) 중의 N-(3급-부톡시카보닐)-L-알라닌-N'-메톡시-N'-메틸 아마이드(5.49 g, 23.64 mmol)의 용액을 -25℃로 냉각시켰다. 여기에, 메틸마그네슘 브로마이드 용액(22 mL, 66 mmol, 다이에틸 에터 중의 3 M)을 가했다. 이 혼합물을 -25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 주위 온도로 밤새도록 가온하였다. 이 혼합물을 빙욕에서 냉각시키고, 1N 염산 용액(60 mL, 수성)을 적가하여 처리하였다. 물(60 mL) 및 에틸 아세테이트(60 mL)를 가하고, 이 물질을 분리용 깔때기 내에서 진탕하였다. 에틸 아세테이트 상을 수집하고, 2 X 120 mL의 물로 연속적으로 세척하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트(2 X 80 mL)로 재추출하였다. 유기 상들을 합치고, 건조하고(마그네슘 설페이트), 여과하고, 회전식 증발기 상에서 농축하였다. 조 생성물을, 20% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하는 실리카 겔의 짧은 칼럼을 통해 여과함으로써 정제하여, 4.34 g의 ((S)-1-메틸-2-옥소-프로필)-카밤산 3급-부틸 에스터를 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 클로로폼-d) δ ppm 1.35 (d, J=7.2 Hz, 3 H) 1.44 (s, 9 H) 1.61 (s, 3 H) 4.28 - 4.37 (m, 1 H) 5.27 (br s, 1 H).

[1055] 단계 2

[1056] 아르곤 하에, 테트라하이드로퓨란(20 mL) 중의 ((S)-1-메틸-2-옥소-프로필)-카밤산 3급-부틸 에스터(600 mg, 3.2 mmol)의 차가운 용액(빙욕, 0℃)에, 다이에틸 에터 중의 에틸마그네슘 브로마이드(9.6 mL, 9.6 mmol)의 1M 용액을 천천히 적가했다. 이 물질을 0℃에서 20분 동안 교반하고, 이어서 밤새도록 주위 온도로 가온하였다. 염산의 0.5 N 용액(60 mL, 수성)을 에틸 아세테이트(60 mL)와 함께 가하고, 이 물질을 분별 깔때기 내에서 진탕하였다. 에틸 아세테이트 상을 수집하고, 염수(60 mL)로 세척하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트(2 X 40 mL)로 재추출하였다. 유기 상들을 합치고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고, 여과하였다. 용매를 스트리핑하고, 나머지를, 20% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하는 실리카 겔의 짧은 플러그를 통해 여과하여, 630 mg의 ((1S,2S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-부틸)-카밤산 3급-부틸 에스터를 황갈색 반-점성 오일로서 수득하였다(주요 부분입체 이성질체: 3:1 혼합물). (M+H)<sup>+</sup> = 218.

[1057] 단계 3

[1058] 건조 메틸렌 클로라이드(4 mL) 중의 ((1S,2S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-부틸)-카밤산 3급-부틸 에스터(620 mg, 3.2 mmol)의 용액에, 트라이플루오로아세트산(4 mL)을 적가하였다. 이 플라스크를 캡핑하고, 약 30분 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 스트리핑하고, 생성물을 톨루엔(25 mL) 중에 취하고, 용매를 회전식 증발기 상에서 다시 스트리핑하였다. 이를 한번 더 반복하고, 나머지를 미케니컬 펌프 상에서 배기시켜, 생성물 (2S,3S)-2-아미노-3-메틸-펜탄-3-올 트라이플루오로아세테이트를 점성 적갈색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1059] 단계 4

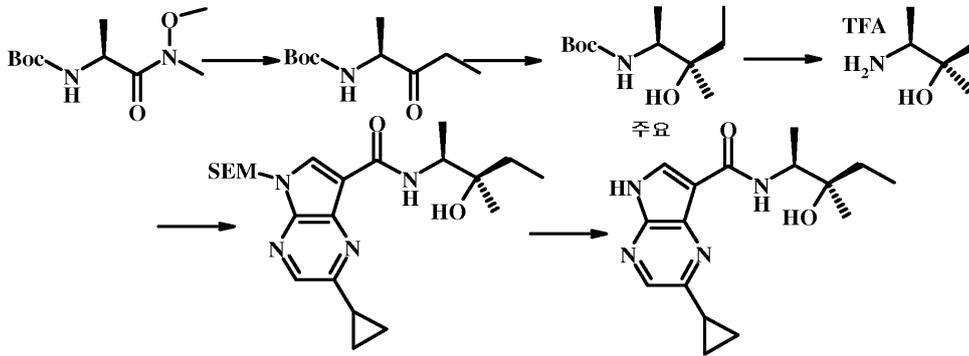
[1060] 실시예 1의 단계 4에 제시된 조건 하에, 상기 단계 3으로부터의 (2S,3S)-2-아미노-3-메틸-펜탄-3-올 트라이플루오로아세테이트를 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산과 반응시켜, 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((1S,2S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-부틸)-아마이드를 수득하였다.

[1061] 단계 5

[1062] 실시예 1의 단계 5에 기술된 조건 하에, 상기 단계 4로부터의 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((1S,2S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-부틸)-아마이드를 탈보호시켜, 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((1S,2S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-부틸)-아마이드를 백색 결정질 고체로서 수득하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 303; mp = 243.0-245.0.

[1063] 실시예 104

[1064] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((1S,2R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-부틸)-아마이드

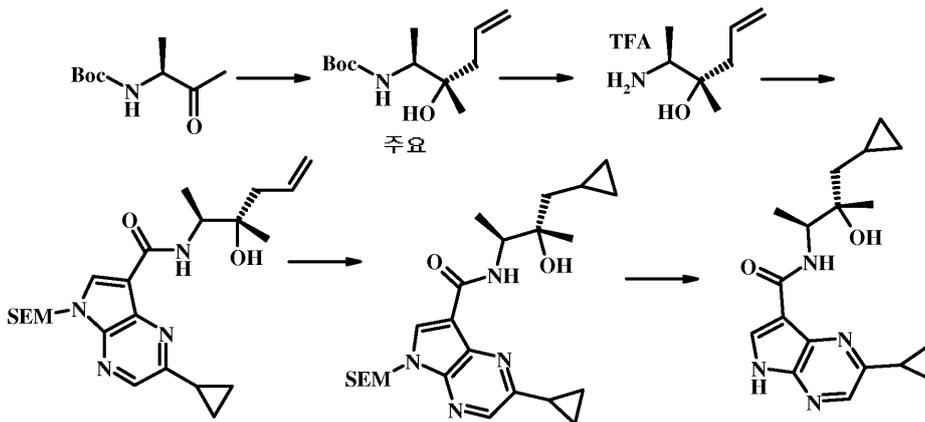


[1065]

[1066] 실시예 103에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 메틸 마그네슘 브로마이드를 에틸 마그네슘 브로마이드로 대체하고, 단계 2에서, 에틸 마그네슘 브로마이드를 메틸 마그네슘 브로마이드로 대체하여 제조하였다. 단계 2의 생성물은, 바람직한 (1S,2R) 배열을 선호하는 부분입체 이성질체들의 3:2 혼합물이었다. 최종 생성물은 18%의 (1S,2S) 부분입체 이성질체를 함유하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 303; mp = 262.0-264.0.

[1067] 실시예 105

[1068] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((1S,2S)-3-사이클로프로필-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드



[1069]

[1070] 단계 1

[1071] 실시예 103의 단계 2에 개시된 절차에 따라, 에틸 마그네슘 브로마이드를 알릴 마그네슘 브로마이드로 대체하여, ((1S,2S)-2-하이드록시-1,2다이메틸-펜트-4-엔일)-카밤산 3급-부틸 에스터를 제조하였다.

[1072] 단계 2

[1073] 실시예 103의 단계 3에 개시된 절차에 따라, ((1S,2S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-부틸)-카밤산 3급-부틸 에스터를 ((1S,2S)-2-하이드록시-1,2다이메틸-펜트-4-엔일)-카밤산 3급-부틸 에스터로 대체하여, (2S,3S)-2-아미노-3-메틸헥스-5-엔-3-올 트라이플루오로아세테이트를 제조하였다.

[1074] 단계 3

[1075] 실시예 103의 단계 4에 개시된 절차에 따라, (2S,3S)-2-아미노-3-메틸-펜탄-3-올 트라이플루오로아세테이트를

(2S,3S)-2-아미노-3-메틸헥스-5-엔-3-올 트라이플루오로아세테이트로 대체하여, 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((1S,2S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-펜트-4-엔일)-아마이드를 제조하였다.

[1076] 단계 4

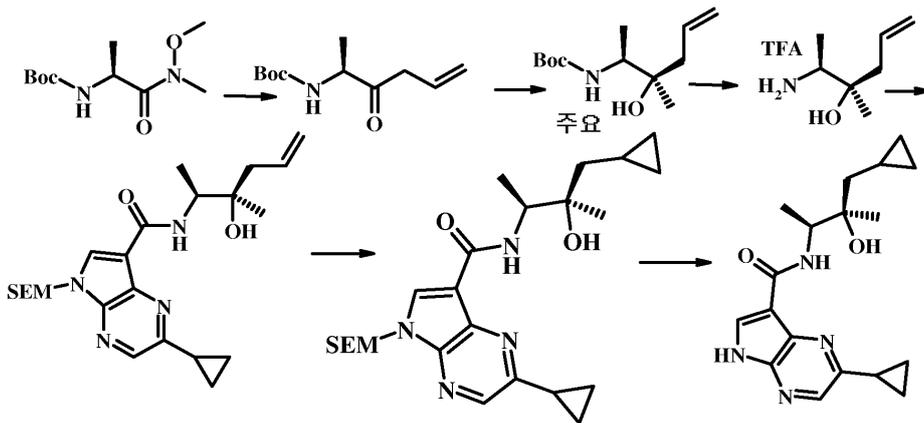
[1077] 테트라하이드로퓨란(2 mL) 및 다이에틸 에터(0.5 mL) 중의 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((1S,2S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-펜트-4-엔일)-아마이드(98 mg, 0.23 mmol)의 용액에 팔라듐 아세테이트(5 mg, 촉매량)를 가하고, 이 혼합물을 병욕에서 냉각시켰다. 다이아조메탄 용액(6 내지 8 mL, 에터 중의 0.5 M)을 적가하고, 이 물질을 30분 동안 냉각 하에 두고, 가끔 교반하였다. 가끔 교반하면서, 추가적인 다이아조메탄 용액(4 mL)을 가했다. 10분 후, 이 물질을 셀라이트의 플러그를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 잘 세척하였다. 휘발성 물질을 증발시켜, 132 mg의 조질 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((1S,2S)-3-사이클로프로필-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드를 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1078] 단계 5

[1079] 실시예 103의 단계 5에 개시된 절차에 따라, 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((1S,2S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-부틸)-아마이드를 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((1S,2S)-3-사이클로프로필-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드로 대체하여, 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((1S,2S)-3-사이클로프로필-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드를 제조하였다. 생성물을 연황색 고체로서 단리하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 329.

[1080] 실시예 106

[1081] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((1S,2R)-3-사이클로프로필-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드



[1082]

[1083] 단계 1

[1084] 실시예 103의 단계 1에 개시된 절차에 따라, 메틸 마그네슘 브로마이드를 알릴 마그네슘 브로마이드로 대체하여, ((S)-1-메틸-2-옥소-펜트-4-엔일)-카바산 3급-부틸 에스터를 제조하였다.

[1085] 단계 2

[1086] 실시예 103의 단계 2에 개시된 절차에 따라, 에틸 마그네슘 브로마이드를 메틸 마그네슘 브로마이드로 대체하여, ((1S,2R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-펜트-4-엔일)-카바산 3급-부틸 에스터를 제조하였다.

[1087] 단계 3

[1088] 실시예 103의 단계 3에 개시된 절차에 따라, ((1S,2S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-부틸)-카바산 3급-부틸 에스터를 ((1S,2R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-펜트-4-엔일)-카바산 3급-부틸 에스터로 대체하여, (2S,3R)-2-아미노-3-메틸헥스-5-엔-3-올 트라이플루오로아세테이트를 제조하였다.

[1089] 단계 4

[1090] 실시예 103의 단계 4에 개시된 절차에 따라, (2S,3S)-2-아미노-3-메틸-펜탄-3-올 트라이플루오로아세테이트를 (2S,3R)-2-아미노-3-메틸헥스-5-엔-3-올 트라이플루오로아세테이트로 대체하여, 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((1S,2R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-펜트-4-엔일)-아마이드를 제조하였다.

[1091] 단계 5

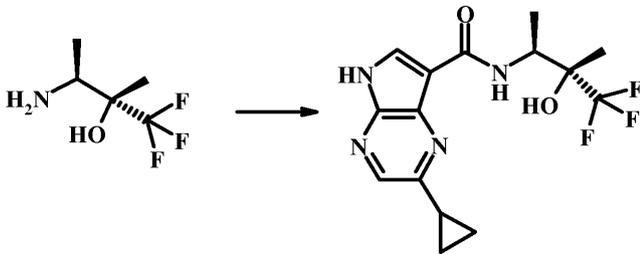
[1092] 실시예 105의 단계 4에 개시된 절차에 따라, 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((1S,2S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-펜트-4-엔일)-아마이드를 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((1S,2R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-펜트-4-엔일)-아마이드로 대체하여, 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((1S,2R)-3-사이클로프로필-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드를 제조하였다.

[1093] 단계 6

[1094] 실시예 103의 단계 5에 개시된 절차에 따라, 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((1S,2S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-부틸)-아마이드를 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((1S,2R)-3-사이클로프로필-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드로 대체하여, 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((1S,2R)-3-사이클로프로필-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드를 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 329.

[1095] 실시예 107

[1096] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((1S,2R)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드

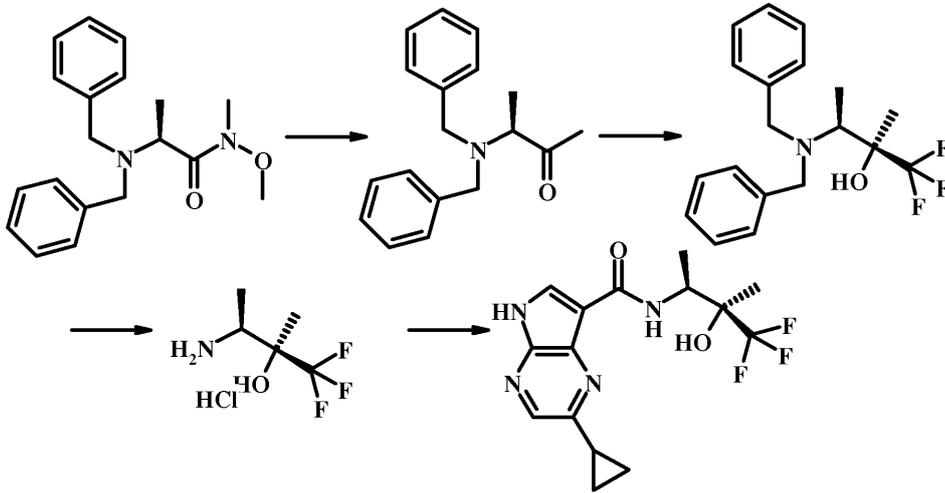


[1097]

[1098] 문헌[Andres, J. M.; Pedrosa, R.; Perez-Encabo, A. Eur. J. Org. Chem. 2004, 1558-1566] 및 그의 참고문헌의 절차에 따라, (S)-2-다이벤질아미노-프로피온알데하이드로부터 (2R,3S)-3-아미노-1,1,1-트라이플루오로-2-메틸-부탄-2-올을 제조하였다. 실시예 1의 단계 4 및 5에 개시된 절차에 따라, 1-((R)-1-아미노-에틸)-사이클로펜탄올 하이드로클로라이드를 (2R,3S)-3-아미노-1,1,1-트라이플루오로-2-메틸-부탄-2-올로 대체하여, 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((1S,2R)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드를 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 343; mp = 280.0-283.0.

[1099] 실시예 108

[1100] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((1S,2S)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드



[1101]

[1102] 단계 1

[1103] 0°C에서(빙욕) 아르곤 대기 하에, (S)-2-다이벤질아미노-N-메톡시-N-메틸-프로피온아마이드(492 mg, 1.57 mmol)(문헌[*Josop Bonjoch et al., Tetrahedron 2006, 62, 9166-9173*]에 기술된 합성방법)를 건조 테트라하이드로퓨란(10 mL)에 용해시켰다. 메틸마그네슘 브로마이드(2.1 mL, 6.3 mmol)의 3 M 용액을 적가하고, 이 반응 혼합물을 0°C에서 3시간 동안 교반하였다. 포화된 암모늄 클로라이드 용액(20 mL, 수성)을 가하고, 이어서 물(40 mL) 및 에틸 아세테이트(60 mL)를 가했다. 이 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고, 진탕하였다. 에틸 아세테이트 상을 수집하고, 염수(60 mL)로 세척하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트(2 X 40 mL)로 재추출하고, 마그네슘 설페이트로부터 건조하고, 여과하고, 스트리핑하여, 조 생성물을 수득하였다. 잔사를 메틸렌 클로라이드 중에 취하고, 실리카 겔의 짧은 칼럼을 통해 여과하여, 401 mg의 (S)-3-다이벤질아미노-부탄-2-온을 황갈색 이동성(mibile) 오일로서 수득하였다.  $(M+H)^+ = 268$ .

[1104] 단계 2

[1105] 건조 테트라하이드로퓨란(7 mL) 중의 (S)-3-다이벤질아미노-부탄-2-온 (400 mg, 1.5 mmol)의 용액에, 테트라-N-부틸암모늄 플루오라이드 용액(0.08 mL, THF 중의 1.0 M)을 가하고, 이 반응 혼합물을 아르곤 대기 하에 0°C(빙욕)로 냉각시켰다. 트라이메틸(트라이플루오로메틸)실란(0.35 mL, 2.25 mmol)을 적가하고, 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 포화된 암모늄 클로라이드 용액(20 mL, 수성)을 가하고, 대부분의 용매를 회전식 증발기 상에서 스트리핑하였다. 나머지를 에터(40 mL) 및 물(40 mL) 중에 취하고, 분별 깔때기로 옮겼다. 이 혼합물을 진탕하고, 에터 상을 수집하고, 염수로 세척하였다. 수성 상을 에터(2 X 30 mL)로 재추출하고, 합치고, 마그네슘 설페이트로부터 건조하고, 여과하고, 스트리핑하여, 조절 실험 에터 중간체를 수득하였다. 이 물질을 분취용 TLC(2개의 플레이트를 이용하고, 30% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리함)로 정제하여, 반-이동성(semi-mobile) 오일(462 mg)을 수득하였다. 이 물질을 건조 테트라하이드로퓨란(5 mL) 중에 취하고, 테트라-N-부틸암모늄 플루오라이드 용액(0.4 mL, THF 중의 1.0 M)을 가했다. 이 물질을 1시간 동안 교반하고, 이어서 전술된 바와 같이 분리정제하였다. 조 생성물을 다이클로로메탄 중에 취하고, 실리카의 짧은 플러그를 통해 여과하였다. 용매를 스트리핑하여, 402 mg의 바람직한 (2S,3S)-3-다이벤질아미노-1,1,1-트라이플루오로-2-메틸-부탄-2-올을 투명한 반-점성 오일로서 수득하였다.  $(M+H)^+ = 338$ .

[1106] 단계 3

[1107] (2S,3S)-3-다이벤질아미노-1,1,1-트라이플루오로-2-메틸-부탄-2-올(130 mg, 0.42 mmol)을 메탄올(4 mL)에 용해시키고, 펄만(Pearlmann's) 촉매(40 mg)를 가했다. 이 플라스크를 배기하고, 수소 풍선 하에 두었다. 이 혼합물을 밤새도록 교반하고, 이어서 셀라이트의 플러그를 통해 여과하고, 메탄올로 잘 세척하였다. 이 물질에, 염산 용액(1.5 mL, 메탄올 중의 약 50%)을 가했다. 용매를 회전식 증발기 상에서 스트리핑하여, (2S,3S)-3-아미노-1,1,1-트라이플루오로-2-메틸-부탄-2-올 하이드로클로라이드(82 mg)를 희백색 반-고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

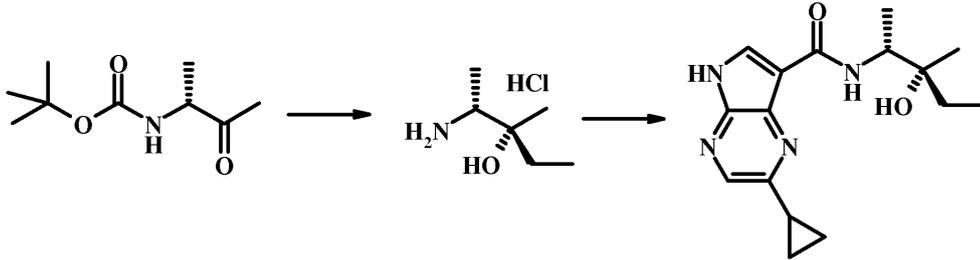
[1108] 단계 4

[1109] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((1S,2S)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시-1,2-다이메

틸-프로필)-아마이드를 제조하였다. 실시예 1의 단계 4 및 5에 개시된 절차에 따라, 1-((R)-1-아미노-에틸)-사이클로펜탄올 하이드로클로라이드를 (2S,3S)-3-아미노-1,1,1-트리플루오로-2-메틸-부탄-2-올 하이드로클로라이드로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 343; mp = 290.0-292.0.

[1110] 실시예 109

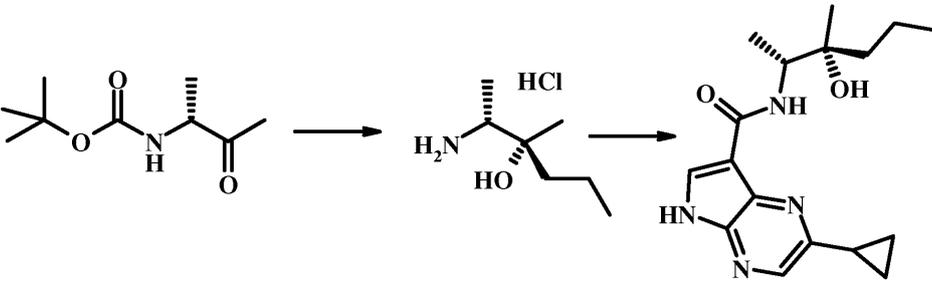
[1111] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((1R,2R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-부틸)-아마이드



[1112] 실시예 103에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, N-(3급-부톡시카보닐)-L-알라닌-N'-메톡시-N'-메틸 아마이드를 N-(3급-부톡시카보닐)-D-알라닌-N'-메톡시-N'-메틸 아마이드로 대체하여 제조하였다. 단계 2의 생성물은, 바람직한 (1R,2R) 배열을 선호하는 부분입체 이성질체들의 4:1 혼합물이었다. 단계 3에서, Boc 기 탈보호를 위해, TFA 대신 HCl/MeOH을 사용하였다. 단계 4 이후, 분취용 HPLC를 이용하여 부분입체 이성질체들을 분리하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 303; mp = 245.0-247.0.

[1114] 실시예 110

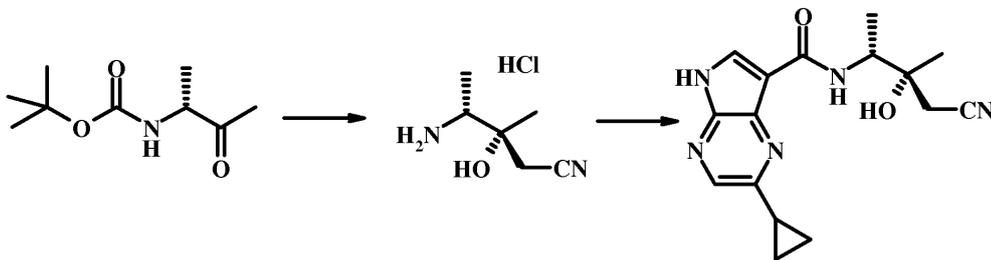
[1115] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((1R,2R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-펜틸)-아마이드



[1116] 실시예 103에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, N-(3급-부톡시카보닐)-L-알라닌-N'-메톡시-N'-메틸 아마이드를 N-(3급-부톡시카보닐)-D-알라닌-N'-메톡시-N'-메틸 아마이드로 대체하고, 단계 2에서, 에틸 마그네슘 브로마이드를 프로필 마그네슘 클로라이드로 대체하여 제조하였다. 단계 2의 생성물은, 바람직한 (1R,2R) 배열을 선호하는 부분입체 이성질체들의 4:1 혼합물이었다. 단계 3에서, Boc 기 탈보호를 위해, TFA 대신 HCl/MeOH을 사용하였다. 단계 4 이후, 분취용 HPLC를 이용하여 부분입체 이성질체들을 분리하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 317; mp = 222.0-224.0.

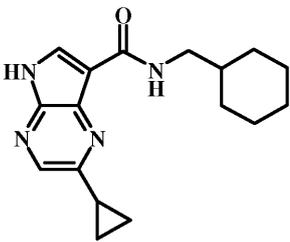
[1118] 실시예 111

[1119] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((1R,2R)-3-시아노-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드



[1120]

- [1121] 단계 1
- [1122] 실시예 21의 단계 1에 개시된 절차에 따라, N-(3급-부톡시카보닐)-L-알라닌-N'-메톡시-N'-메틸 아마이드를 N-(3급-부톡시카보닐)-D-알라닌-N'-메톡시-N'-메틸 아마이드로 대체하여, ((R)-1-메틸-2-옥소-프로필)-카밤산 3급-부틸 에스터를 제조하였다.
- [1123] 단계 2
- [1124] -78℃에서, THF(25 mL) 중의 아세트나이트릴(0.50 mL, 9.5 mmol)의 용액에, 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드(THF 중의 1.0 M, 9.5 mL, 9.5 mmol)를 가했다. 이 반응 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서 THF(5 mL) 중의 ((R)-1-메틸-2-옥소-프로필)-카밤산 3급-부틸 에스터(400 mg, 2.1 mmol)의 용액을 적가하였다. 이 반응 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl으로 켄칭시키고, 실온으로 가온하였다. 이 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc(2x)로 추출하였다. 합친 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 이어서 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, 0% 내지 40% EtOAc/헥산으로 용리하는 24 g의 SiO<sub>2</sub> 상에서 크로마토그래피로 정제하여, 453 mg(93%)의 ((1R,2R)-3-시아노-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-카밤산 3급-부틸 에스터를 연황색 오일로서 수득하였으며, 이는 NMR 분석에 의해 95:5 dr을 갖는 것으로 판단되었다.
- [1125] 단계 3
- [1126] ((1R,2R)-3-시아노-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-카밤산 3급-부틸 에스터(180 mg, 0.78 mmol)를 염화 수소(MeOH 중의 1.0 M, 5 mL, 5 mmol)에 용해시켰다. 이 용액을 실온에서 밤새도록 교반하고, 이어서 농축하여, 87 mg의 (3R,4R)-4-아미노-3-하이드록시-3-메틸-펜탄나이트릴 하이드로클로라이드를 갈색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.
- [1127] 단계 4
- [1128] 실시예 1의 단계 4 및 5에 개시된 절차에 따라, 1-((R)-1-아미노-에틸)-사이클로펜탄올 하이드로클로라이드를 (3R,4R)-4-아미노-3-하이드록시-3-메틸-펜탄나이트릴 하이드로클로라이드로 대체하여, 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((1R,2R)-3-시아노-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드를 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 314; mp = 234.0-236.0.
- [1129] 실시예 112
- [1130] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 사이클로헥실메틸-아마이드

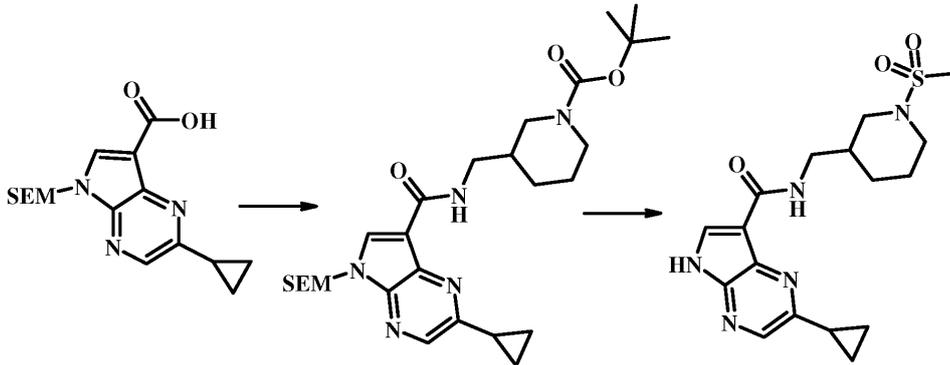


- [1131]
- [1132] 단계 1
- [1133] THF(2 mL) 중의 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산(80 mg, 0.24 mmol)의 용액에, 1,1'-카보닐다이이미다졸(47 mg, 0.29 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 60℃에서 45분 동안 교반하고, 이어서 실온으로 냉각시키고, 사이클로헥산메틸아민(0.31 mL, 2.4 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 물로 켄칭시키고, EtOAc(2x)로 추출하였다. 합친 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 이어서 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, 0% 내지 40% EtOAc/헥산으로 용리하는 8 g의 SiO<sub>2</sub> 상에서 크로마토그래피로 정제하여, 102 mg(99%)의 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 사이클로헥실메틸-아마이드를 희백색 고체로서 수득하였다.
- [1134] 단계 2
- [1135] 실시예 1의 단계 5에 개시된 절차에 따라, 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 [(R)-1-(1-하이드록시-사이클로펜틸)-에틸]-아마이드를 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸

실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 사이클로헥실메틸-아마이드로 대체하여, 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 사이클로헥실메틸-아마이드를 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 299; mp = 284.2.0-284.7.

[1136] 실시예 113

[1137] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (1-메탄설폰일-피페리딘-3-일메틸)-아마이드



[1138]

[1139] 단계 1

[1140] 10 mL 환저 플라스크에 2-사이클로프로필-5-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산(250 mg, 0.75 mmol), 3-(아미노메틸)-1-N-Boc-피페리딘(241 mg, 1.12 mmol), HOBt(111 mg, 0.82 mmol) 및 EDC(158 mg, 0.82 mmol)를 투입하였다. 이어서, DMF(3.3 mL) 및 이어서 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.20 mL, 1.12 mmol)을 가했다. 이 황색 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하고, 이어서 H<sub>2</sub>O(5 mL)로 켄칭시키고, Et<sub>2</sub>O(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 H<sub>2</sub>O로 2회 및 염수로 1회 세척하고, 이어서 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, EtOAc/헥산(구배: 0 내지 40% EtOAc)을 이용하는 24 g SiO<sub>2</sub> 상에서 크로마토그래피로 정제하여, 393 mg(99%)의 3-({[2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카보닐]-아미노}-메틸)-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터를 연황색 오일로서 수득하였다.

[1141] 단계 2

[1142] 25 mL 환저 플라스크 내에서, 3-({[2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카보닐]-아미노}-메틸)-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터(0.39 g, 0.74 mmol)를 MeOH(6.0 mL)에 용해시켰다. 이 용액을 0°C로 냉각시키고, 아세트 클로라이드(1.05 mL, 14.8 mmol)를 10분에 걸쳐 적가하였다. 병욕을 제거하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 용매를 실온에서 증발시키고, 잔사를 고진공 하에 건조하여, 339 mg(98%)의 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (피페리딘-3-일메틸)-아마이드 하이드로클로라이드를 연황색 거품으로서 수득하였다.

[1143] 단계 3

[1144] 15 mL 환저 플라스크 내에서, 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (피페리딘-3-일메틸)-아마이드 하이드로클로라이드(160 mg, 0.34 mmol)를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 mL)에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. 트라이에틸아민(0.11 mL, 0.75 mmol) 및 이어서 메탄설폰일 클로라이드(0.032 mL, 0.41 mmol)를 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 7시간 동안 교반하고, 이어서 25 mL의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석하고, 물(5 mL)로 세척하였다. 수성 층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(25 mL)로 추출하고, 합친 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, EtOAc/헥산(구배: 0 내지 100% EtOAc)을 사용하여 8 g SiO<sub>2</sub> 상에서 크로마토그래피로 정제하여, 171 mg(98%)의 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (1-메탄설폰일-피페리딘-3-일메틸)-아마이드를 희백색 거품으로서 수득하였다.

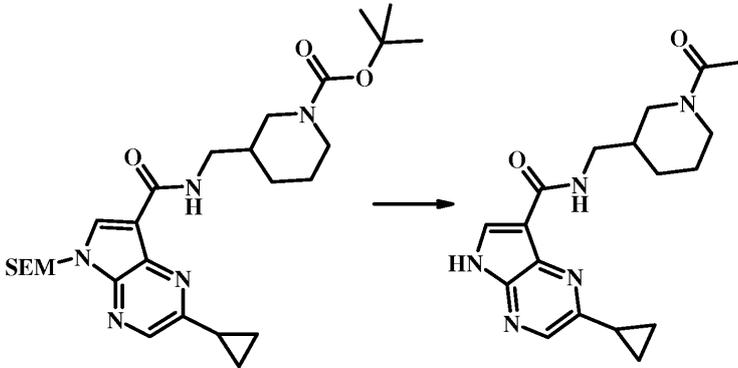
[1145] 단계 4

[1146] 10 mL 환저 플라스크 내에서, 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-

카복실산 (1-메탄설폰일-피페리딘-3-일메틸)-아마이드(159 mg, 0.32 mmol)를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.3 mL)에 용해시켰다. 트라이플루오로아세트산(1.0 mL, 13.0 mmol)을 가하고, 이 연황색 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 농축하였다. 잔사를 톨루엔(3 mL) 중에 취하고, 농축하고, 이어서 고진공 하에 건조하였다. 잔사를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.3 mL)에 용해시키고, 에틸렌다이아민(1.3 mL, 19.3 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 2.5 시간 동안 교반하고, 이어서 H<sub>2</sub>O 및 EtOAc를 가했다. 생성 현탁액을 여과하고, H<sub>2</sub>O 및 EtOAc로 세척하고, 고진공 하에 건조하여, 59 mg(50%)의 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (1-메탄설폰일-피페리딘-3-일메틸)-아마이드를 연황색 고체로서 수득하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 378; mp = 247.6-248.4.

[1147] 실시예 114

[1148] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (1-아세틸-피페리딘-3-일메틸)-아마이드



[1149]

[1150] 단계 1

[1151] 25 mL 환저 플라스크 내에서, 3-({[2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카보닐]-아미노}-메틸)-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터(0.39 g, 0.74 mmol)를 MeOH(6.0 mL)에 용해시켰다. 이 용액을 0°C로 냉각시키고, 아세틸 클로라이드(1.05 mL, 14.8 mmol)를 10분에 걸쳐 적가하였다. 병목을 제거하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 용매를 실온에서 증발시키고, 잔사를 고진공 하에 건조하여, 339 mg(98%)의 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (피페리딘-3-일메틸)-아마이드 하이드로클로라이드를 연황색 거품으로서 수득하였다.

[1152] 단계 2

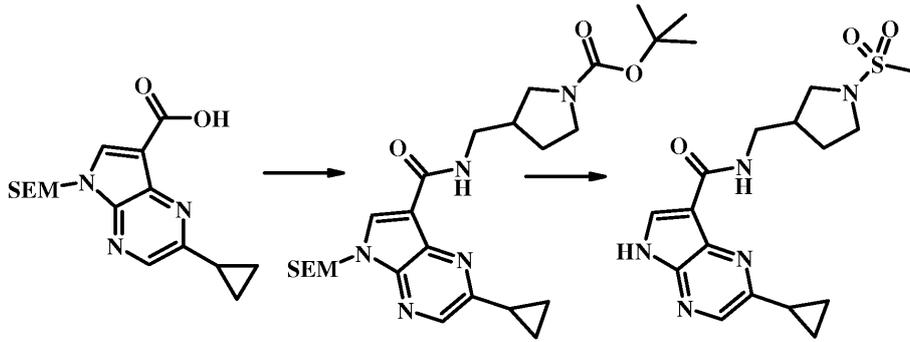
[1153] 15 mL 환저 플라스크 내에서, 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (피페리딘-3-일메틸)-아마이드 하이드로클로라이드(175 mg, 0.38 mmol, 실시예 31, 단계 2로부터)를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 mL)에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. 트라이에틸아민(0.12 mL, 0.83 mmol) 및 이어서 아세틸 클로라이드(0.032 mL, 0.45 mmol)를 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 7.5시간 동안 교반하고, 이어서 30 mL의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석하고, 물(5 mL)로 세척하였다. 수성 층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30 mL)로 추출하고, 합친 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, EtOAc/헥산(구배: 50 내지 100% EtOAc) 및 이어서 MeOH/EtOAc(구배: 0 내지 10% MeOH)를 사용하여 8 g SiO<sub>2</sub> 상에서 크로마토그래피로 정제하여, 159 mg(90%)의 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (1-아세틸-피페리딘-3-일메틸)-아마이드를 연황색 오일로서 수득하였다.

[1154] 단계 3

[1155] 실시예 113의 단계 4에 개시된 절차에 따라, 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (1-메탄설폰일-피페리딘-3-일메틸)-아마이드를 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (1-아세틸-피페리딘-3-일메틸)-아마이드로 대체하여, 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (1-아세틸-피페리딘-3-일메틸)-아마이드를 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 342; mp = 198.4-199.1.

[1156] 실시예 115

[1157] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (1-메탄설폰일-피롤리딘-3-일메틸)-아마이드



[1158]

[1159] 단계 1

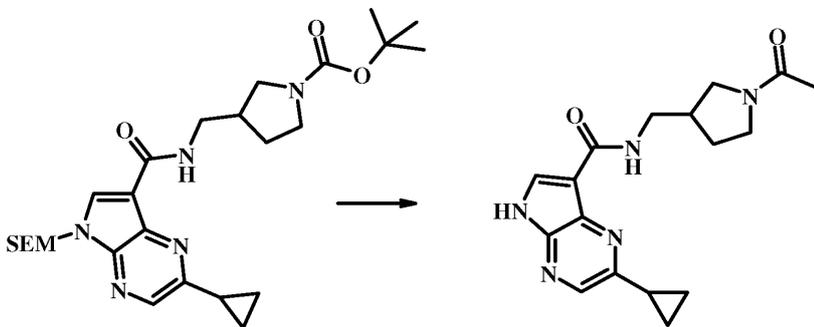
[1160] A 10 mL 환저 플라스크에 2-사이클로프로필-5-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산(260 mg, 0.78 mmol), 3-(아미노메틸)-1-N-Boc-피롤리딘(234 mg, 1.17 mmol), HOBt(116 mg, 0.86 mmol) 및 EDC(164 mg, 0.86 mmol)를 투입하였다. 이어서, DMF(3.4 mL) 및 이어서 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.20 mL, 1.12 mmol)을 가했다. 이 황색 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하고, 이어서, H<sub>2</sub>O(5 mL)로 켄칭시키고, Et<sub>2</sub>O(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 H<sub>2</sub>O로 2회 및 염수로 1회 세척하고, 이어서 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, EtOAc/헥산(구배: 0 내지 50% EtOAc)을 사용하여 24 g SiO<sub>2</sub> 상에서 크로마토그래피로 정제하여, 339 mg(84%)의 3-({[2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시)메틸]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카보닐]-아미노}-메틸)-피롤리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터를 연황색 오일로서 수득하였다.

[1161] 단계 2

[1162] 실시예 113의 단계 2 내지 4에 개시된 절차에 따라, 3-({[2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시)메틸]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카보닐]-아미노}-메틸)-피롤리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터를 3-({[2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시)메틸]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카보닐]-아미노}-메틸)-피롤리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터로 대체하여, 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (1-메탄설폰일-피롤리딘-3-일메틸)-아마이드를 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 364; mp = 248.0-249.0.

[1163] 실시예 116

[1164] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (1-아세틸-피롤리딘-3-일메틸)-아마이드

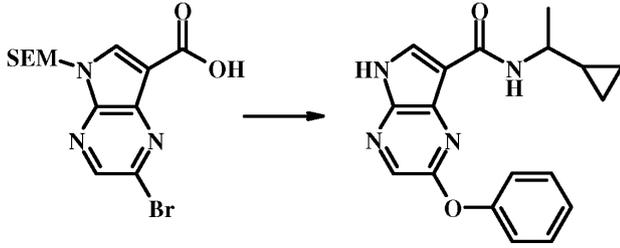


[1165]

[1166] 실시예 114에 개시된 절차에 따라, 3-({[2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시)메틸]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카보닐]-아미노}-메틸)-피롤리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터를 3-({[2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시)메틸]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카보닐]-아미노}-메틸)-피롤리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 328; mp = 233.8-235.0.

[1167] 실시예 117

[1168] 2-페녹시-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (1-사이클로프로필-에틸)-아마이드



[1169]

[1170] 단계 1

[1171] 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산(0.276 g, 0.741 mmol), 7 mL의 다이클로로메탄, 4-다이메틸아미노피리딘(0.0850 g, 0.696 mmol), 1-사이클로프로필에틸아민(0.151 g, 1.77 mmol) 및 (3-다이메틸아미노-프로필)-에틸-카보다이이미드(0.285 g, 1.49 mmol)의 용액을 20시간 동안 교반하고, 이어서 황색 오일로 농축하였다. 이 오일을 10 mL의 에틸 아세테이트와 10 mL의 10% 시트르산 용액에 분배하고, 유기 층을 10 mL의 물 및 10 mL의 포화된 NaCl 수용액으로 순차적으로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고, 황색 오일로 농축하였다. 칼럼 크로마토그래피(0 내지 33% EtOAc/헥산)로 정제하여, 0.190 g(58%)의 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (1-사이클로프로필-에틸)-아마이드를 백색 고체로서 수득하였다.

[1172] 단계 2

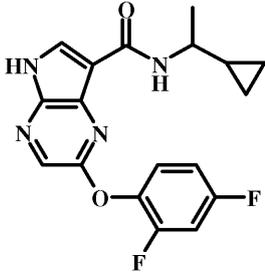
[1173] 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (1-사이클로프로필-에틸)-아마이드(0.092 g, 0.210 mmol), 페놀 (0.0246 g, 0.261 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(0.106 g, 0.498 mmol), [2'-(다이-3급-부틸-포스판일)-바이페닐-2-일]-다이메틸-아민(0.0036 g, 0.011 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub>(0.0018 g, 0.0080 mmol) 및 2 mL의 톨루엔의 혼합물을 질소 하에 150°C의 밀봉된 튜브 내에서 38시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 10 mL의 에틸 아세테이트와 10 mL의 물 사이에 분배하였다. 수성 층을 10 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 합친 유기 층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고, 오렌지색 잔사로 농축하였다. 칼럼 크로마토그래피(0 내지 33% EtOAc/헥산)로 정제하여, 0.047 g(46%)의 2-페녹시-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (1-사이클로프로필-에틸)-아마이드를 연황색 오일로서 수득하였다.

[1174] 단계 3

[1175] 1 mL의 다이클로로메탄 및 1 mL의 트라이플루오로아세트산 중의 2-페녹시-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (1-사이클로프로필-에틸)-아마이드(0.047 g, 0.105 mmol)의 용액을 2시간 동안 교반하고, 이어서 농축하고, 톨루엔으로 채이싱하고, 황색 잔사를 수득하였다. 이 잔사를 0.6 mL의 다이클로로메탄 및 0.6 mL의 에틸렌다이아민으로 처리하였다. 생성 용액을 1시간 동안 교반하고, 이어서 10 mL의 에틸 아세테이트와 5 mL의 물 사이에 분배하였다. 수성 층을 10 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 합친 유기 층을 황색 고체로 농축하였다. 칼럼 크로마토그래피(20 내지 100% EtOAc/헥산)로 정제하여, 0.024 g(70%)의 2-페녹시-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (1-사이클로프로필-에틸)-아마이드를 연황색 고체로서 수득하였다.  
MS: (M+H)<sup>+</sup> = 323; mp = 242.0-245.0.

[1176] 실시예 118

[1177] 2-(2,4-다이플루오로-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (1-사이클로프로필-에틸)-아마이드

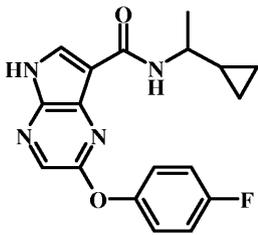


[1178]

[1179] 실시예 117에 개시된 절차에 따라, 단계 2에서, 페놀을 2,4-다이플루오로페놀로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 359$ .

[1180] 실시예 119

[1181] 2-(4-플루오로-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (1-사이클로프로필-에틸)-아마이드

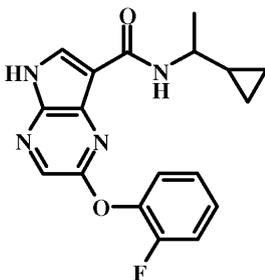


[1182]

[1183] 실시예 117에 개시된 절차에 따라, 단계 2에서, 페놀을 4-플루오로페놀로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 341$ .

[1184] 실시예 120

[1185] 2-(2-플루오로-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 (1-사이클로프로필-에틸)-아마이드

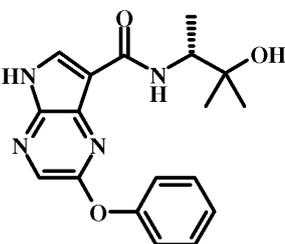


[1186]

[1187] 실시예 117에 개시된 절차에 따라, 단계 2에서, 페놀을 2-플루오로페놀로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 341$ .

[1188] 실시예 121

[1189] 2-페녹시-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드



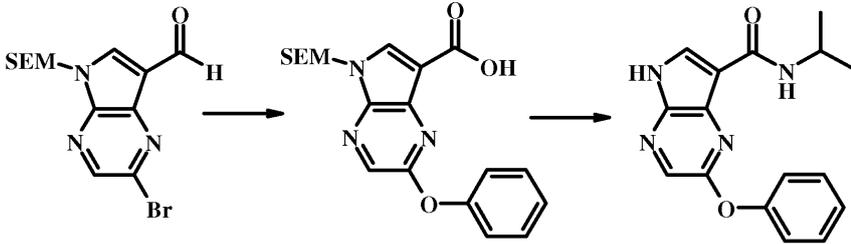
[1190]

[1191] 실시예 117의 단계 2 및 3에 개시된 절차에 따라, 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-

b) 피라진-7-카복실산 (1-사이클로프로필-에틸)-아마이드를 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드 [실시예 32, 단계 3으로부터]로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 341.

[1192] 실시예 122

[1193] 2-페녹시-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드



[1194]

[1195] 단계 1

[1196] 질소 하에, 밀봉된 튜브 내에서, 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카브알데하이드(3.29 g, 9.23 mmol), 페놀 (1.04 g, 11.08 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(3.92 g, 18.46 mmol), [2'-(다이-3급-부틸-포스판일)-바이페닐-2-일]-다이메틸-아민(0.157 g, 0.46 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub>(0.103 g, 0.46 mmol) 및 탈기된 톨루엔(50 mL)의 혼합물을 150°C에서 밤새도록 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합친 유기 층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 SiO<sub>2</sub> 칼럼 크로마토그래피(0 내지 30% EtOAc/헥산)로 정제하여, 2.09 g(61%)의 2-페녹시-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카브알데하이드를 베이지색 고체로서 수득하였다.

[1197] 단계 2

[1198] 진한 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(2.3 mL)을 CrO<sub>3</sub>(2.67 g)에 조심스럽게 가하고 이어서 H<sub>2</sub>O를 이용하여 10 mL로 희석함으로써, 존스 시약(2.67 M)의 모액을 제조하였다. 0°C에서, 아세톤 (75 mL) 중의 2-페녹시-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카브알데하이드(2.35 g, 6.37 mmol)의 용액에, 존스 시약(5 mL, 13.4 mmol)을 적가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 i-PrOH(2 mL)로 켄칭시키고, EtOAc으로 희석하고, 셀라이트 상에서 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 여액을 냉수(3x) 및 염수로 세척하고, 이어서 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 SiO<sub>2</sub> 칼럼 크로마토그래피(30 내지 70% EtOAc/헥산)로 정제하여, 1.59 g(65%)의 2-페녹시-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산을 연황색 고체로서 수득하였다.

[1199] 단계 3

[1200] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 mL) 중의 2-페녹시-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산(0.115 g, 0.30 mmol), 4-다이메틸아미노피리딘(0.048 g, 0.39 mmol) 및 (3-다이메틸아미노-프로필)-에틸-카보다이이미드(0.075 g, 0.39 mmol)의 용액에, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.5 mL) 중의 아이소프로필아민(0.023 g, 0.39 mmol)의 용액을 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하고, 이어서 물로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화된 NaCl 수용액으로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여, 2-페녹시-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아미드를 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

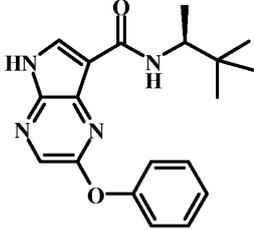
[1201] 단계 4

[1202] 다이클로로메탄(0.7 mL) 중의 상기 단계 3으로부터의 2-페녹시-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아미드의 용액에, 트라이플루오로아세트산(0.7 mL)을 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하고, 이어서 농축하였다. 잔사를 THF(1 mL), 물(0.5 mL) 및 Et<sub>3</sub>N(0.5 mL)와 함께 2시간 동안 교반하고, 이어서 농축하였다. 잔사를 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하고, 수성 층

을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합친 유기 층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 SiO<sub>2</sub> 칼럼 크로마토그래피(5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 정제하여, 0.070 g(78%, 2 단계)의 2-페녹시-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아미드를 황색 고체로서 수득하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 297; mp = 263.0-265.0.

[1203] 실시예 123

[1204] 2-페녹시-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

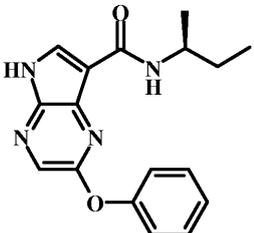


[1205]

[1206] 실시예 122에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 아이소프로필아민을 (S)-1,2,2-트라이메틸-프로필아민으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 339; mp = 270.0-273.0.

[1207] 실시예 124

[1208] 2-페녹시-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2급-부틸)-아마이드

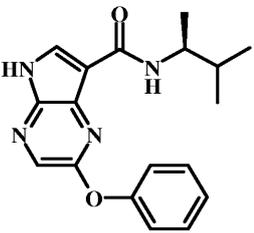


[1209]

[1210] 실시예 122에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 아이소프로필아민을 (S)-2급-부틸아민으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 311; mp = 227.0-229.0.

[1211] 실시예 125

[1212] 2-페녹시-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드

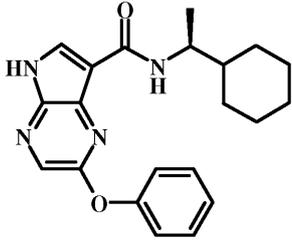


[1213]

[1214] 실시예 122에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 아이소프로필아민을 (S)-1,2-다이메틸-프로필아민으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 325; mp = 234.0-235.0.

[1215] 실시예 126

[1216] 2-페녹시-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1-사이클로헥실-에틸)-아마이드

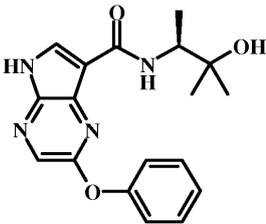


[1217]

[1218] 실시예 122에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 아이소프로필아민을 (S)-(+)-1-사이클로헥실에틸아민으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 365; mp = 227.0-230.0.

[1219] 실시예 127

[1220] 2-페녹시-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드

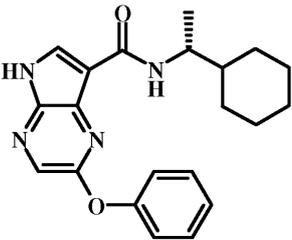


[1221]

[1222] 실시예 122에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 아이소프로필아민을 (S)-3-아미노-2-메틸-부탄-2-올로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 341; mp = 232.0-232.0.

[1223] 실시예 128

[1224] 2-페녹시-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-1-사이클로헥실-에틸)-아마이드

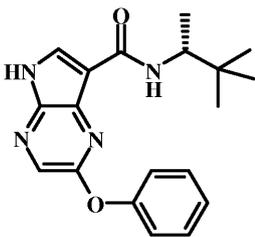


[1225]

[1226] 실시예 122에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 아이소프로필아민을 (R)-(-)-1-사이클로헥실에틸아민으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 365; mp = 231.0-232.0.

[1227] 실시예 129

[1228] 2-페녹시-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

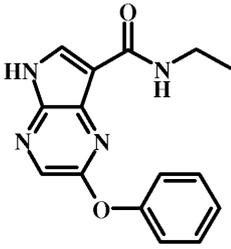


[1229]

[1230] 실시예 122에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 아이소프로필아민을 (R)-1,2,2-트라이메틸-프로필아민으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 339; mp = 273.0-274.0.

[1231] 실시예 130

[1232] 2-페녹시-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드

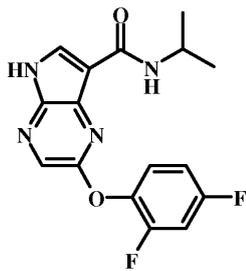


[1233]

[1234] 실시예 122에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 아이소프로필아민을 70% 수성 에틸아민으로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 283$ ; mp = 230.0-232.0.

[1235] 실시예 131

[1236] 2-(2,4-다이플루오로-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드

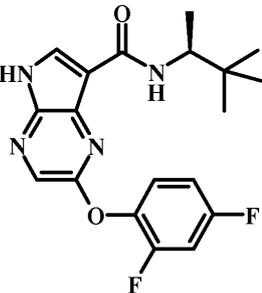


[1237]

[1238] 실시예 122에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 페놀을 2,4-다이플루오로페놀로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 333$ .

[1239] 실시예 132

[1240] 2-(2,4-다이플루오로-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

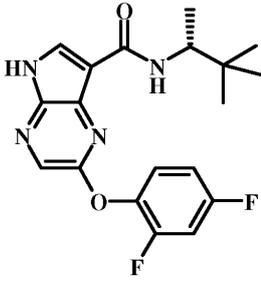


[1241]

[1242] 실시예 122에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 페놀을 2,4-다이플루오로페놀로 대체하고, 단계 3에서, 아이소프로필아민을 (S)-1,2,2-트라이메틸-프로필아민으로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 375$ .

[1243] 실시예 133

[1244] 2-(2,4-다이플루오로-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

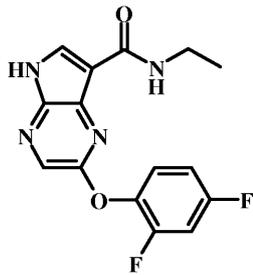


[1245]

[1246] 실시예 122에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 페놀을 2,4-다이플루오로페놀로 대체하고, 단계 3에서, 아이소프로필아민을 (R)-1,2,2-트라이메틸-프로필아민으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 375.

[1247] 실시예 134

[1248] 2-(2,4-다이플루오로-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드

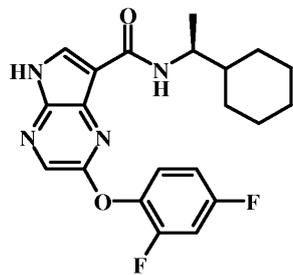


[1249]

[1250] 실시예 122에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 페놀을 2,4-다이플루오로페놀로 대체하고, 단계 3에서, 아이소프로필아민을 에틸아민으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 319.

[1251] 실시예 135

[1252] 2-(2,4-다이플루오로-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1-사이클로헥실-에틸)-아마이드

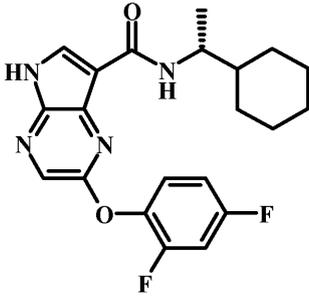


[1253]

[1254] 실시예 122에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 페놀을 2,4-다이플루오로페놀로 대체하고, 단계 3에서, 아이소프로필아민을 (S)-(+)-1-사이클로헥실에틸아민으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 401; mp = 233.0-235.0.

[1255] 실시예 136

[1256] 2-(2,4-다이플루오로-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-1-사이클로헥실-에틸)-아마이드

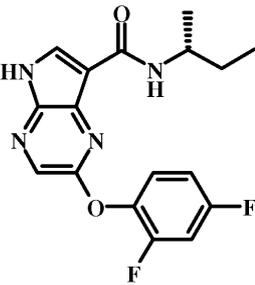


[1257]

[1258] 실시예 122에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 페놀을 2,4-다이플루오로페놀로 대체하고, 단계 3에서, 아이소프로필아민을 (R)-(+)-1-사이클로헥실에틸아민으로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 401$ ; mp = 233.0-235.0.

[1259] 실시예 137

[1260] 2-(2,4-다이플루오로-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-2급-부틸)-아마이드

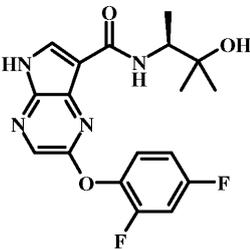


[1261]

[1262] 실시예 122에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 페놀을 2,4-다이플루오로페놀로 대체하고, 단계 3에서, 아이소프로필아민을 (R)-2급-부틸아민으로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 347$ ; mp = 246.0-248.0.

[1263] 실시예 138

[1264] 2-(2,4-다이플루오로-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드

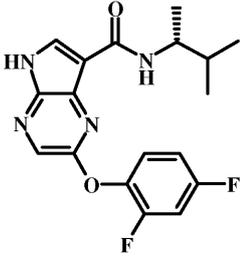


[1265]

[1266] 실시예 122에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 페놀을 2,4-다이플루오로페놀로 대체하고, 단계 3에서, 아이소프로필아민을 (S)-3-아미노-2-메틸-부탄-2-올로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 377$ ; mp = 224.0-226.0.

[1267] 실시예 139

[1268] 2-(2,4-다이플루오로-페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-1,2-다이메틸-프로필)-아마이드

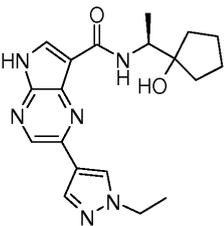


[1269]

[1270] 실시예 122에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 페놀을 2,4-다이플루오로페놀로 대체하고, 단계 3에서, 아이소프로필아민을 (R)-1,2-다이메틸-프로필아민으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 361; mp = 235.0-237.0.

[1271] 실시예 140

[1272] 2-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 [(S)-1-(1-하이드록시-사이클로펜틸)-에틸]-아마이드

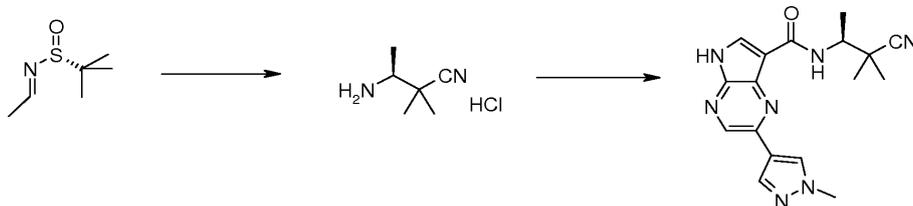


[1273]

[1274] 실시예 1에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, Boc-D-알라닌 메틸 에스터를 Boc-L-알라닌 메틸 에스터로 대체하고, 단계 4에서, 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산을 2-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 369.

[1275] 실시예 141

[1276] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-시아노-1,2,2-트라이메틸-에틸)-아마이드



[1277]

[1278] 단계 1

[1279] 플라스크 내에서, (R)-2-메틸-프로판-2-설피산 아마이드(4.00 g, 33.0 mmol)를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(14.0 mL)에 용해시켰다. 아세트알데하이드(16.7 mL, 297 mmol), MgSO<sub>4</sub>(11.9 g, 99.0 mmol) 및 피리디늄 토실레이트(415 mg, 1.65 mmol)를 가했다. 이 반응 혼합물을 밤새도록 실온에서 교반하고, 여과하고, 농축하여, 5.21 g의 (R)-2-메틸-프로판-2-설피산 (E)-에틸리덴아마이드를 황색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1280] 단계 2

[1281] 플라스크 내에서, 아이소부티로나이트릴(6.39 g, 92.4 mmol)을 다이에틸 에터(190 mL)에 용해시키고, -78°C로 냉각시켰다. NaHMDS(THF 중의 1.0 M, 99.0 mL, 99.0 mmol)를 가하고, 이 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 교반하였다. THF(50.0 mL) 중의 (R)-2-메틸-프로판-2-설피산 (E)-에틸리덴아마이드(단계 1로부터의 조질, 5.21 g, 33.0 mmol)의 용액을 천천히 가했다. 이 혼합물을 -78°C에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 밤새도록 실온으로 가온하였다. 이 반응 혼합물을 포화된 수성 암모늄 클로라이드로 퀀칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 합친 유기

물을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피(20 내지 100% EtOAc/헥산)로 정제하여, 2.93 g(41%)의 (R)-2-메틸-프로판-2-설피산 ((S)-2-시아노-1,2,2-트라이메틸-에틸)-아미드를 연황색 오일로서 수득하였다.

[1282] 단계 3

[1283] (R)-2-메틸-프로판-2-설피산 (2-시아노-1,2,2-트라이메틸-에틸)-아미드(2.93 g, 13.6 mmol)를 MeOH에 용해시키고, HCl(1,4-다이옥산 중의 4.0 M, 6.8 mL, 27.2 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 농축하여, 1.90 g(94%)의 (S)-3-아미노-2,2-다이메틸-부티로나이트릴 하이드로클로라이드를 백색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1284] 단계 4

[1285] 상기 절차 4에 따라, 단계 1에서, 1-에틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸로 대체하여, 2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산을 제조하였다.

[1286] 단계 5

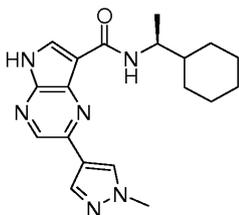
[1287] 플라스크 내에서, 2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산(120 mg, 0.32 mmol), (S)-3-아미노-2,2-다이메틸-부티로나이트릴 하이드로클로라이드(72 mg, 0.48 mmol), EDC(142 mg, 0.74 mmol) 및 HOBt(125 mg, 0.74 mmol)을 합쳤다. DMF(4.0 mL) 및 이어서 i-Pr<sub>2</sub>NEt(0.39 mL, 2.25 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 물로 켄칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기물을 10% 시트르산, 포화된 NaHCO<sub>3</sub>, 포화된 LiCl 및 포화된 NaCl으로 세척하고, 이어서 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피(50 내지 100% EtOAc/헥산)으로 정제하여, 150 mg(99%)의 2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-시아노-1,2,2-트라이메틸-에틸)-아미드를 연황색 점성 오일로서 수득하였다.

[1288] 단계 6

[1289] 플라스크 내에서, 2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-시아노-1,2,2-트라이메틸-에틸)-아미드(150 mg, 0.32 mmol)를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2.25 mL)에 용해시키고, TFA(0.75 mL)를 가했다. 이 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 농축하였다. 잔사를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH(60:10:1) (3 mL)에 용해시키고, 실온에서 밤새도록 교반하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 농축하고, 잔사를 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피(0 내지 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 정제하여, 72 mg(67%)의 2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-시아노-1,2,2-트라이메틸-에틸)-아미드를 백색 분말로서 수득하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 338.

[1290] 실시예 142

[1291] 2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1-사이클로헥실-에틸)-아미드

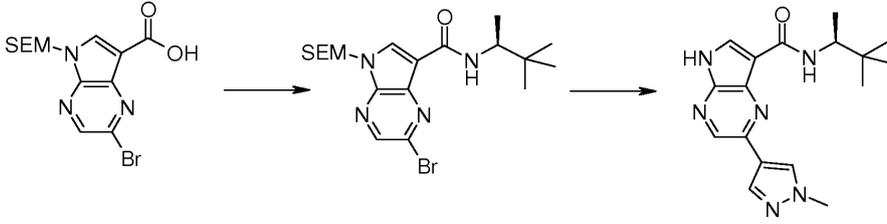


[1292]

[1293] 실시예 1의 단계 4 및 5에 개시된 절차에 따라, 단계 4에서, 1-((R)-1-아미노-에틸)-사이클로펜탄올 하이드로클로라이드를 (S)-(+)-1-사이클로헥실에틸아민으로 대체하고, 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산을 2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 353.

[1294] 실시예 143

[1295] 2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드



[1296]

[1297] 단계 1

[1298] 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산(1.5 g, 4.8 mmol)을 다이클로로메탄(40 mL)에 부분적으로 용해시켰다. 1-에틸-3-(3-(다이메틸아미노)프로필)카보다이이미드(1.54 g, 8.06 mmol), 4-다이메틸아미노피리딘(0.49 g, 4 mmol), N,N-다이아이소프로필에틸아민(1.4 mL, 8.06 mmol) 및 이어서 (S)-3,3-다이메틸부탄-2-아민(0.49 g, 4.8 mmol)을 가하고, 이 반응물을 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 HCl 용액으로 희석하고, 수성 층을 다이클로로메탄으로 2회 추출하였다. 합친 유기 층을 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여, 1.23 g(67%)의 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드를 수득하였다.

[1299] 단계 2

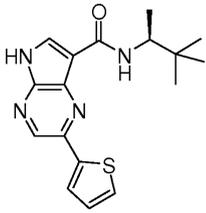
[1300] 초음파 바이알 내에서, 1,4-다이옥산(1.8 mL) 및 물(0.4 mL)의 혼합물을 아르곤 기체로 퍼지하였다. 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드(100 mg, 0.22 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(50 mg, 0.24 mmol), 팔라듐 테트라키스(트라이페닐포스핀) (12.7 mg, 0.011 mmol), 및 이어서 칼륨 카보네이트(91 mg, 0.66 mmol)를 가했다. 상기 바이알을 밀봉하고, 초음파 반응기 내에서 140℃로 1시간 동안 가열하였다. 이 반응물을 냉각시키고, 물, 중탄산나트륨 용액 및 에틸 아세테이트를 가했다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 더 추출하고, 이어서 합친 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여, 89 mg(88%)의 2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드를 수득하였다.

[1301] 단계 3

[1302] 2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드(87 mg, 0.19 mmol)를 다이클로로메탄(1.3 mL)에 용해시키고, 이어서 빙욕 내에서 교반하였다. 트라이플루오로아세트산(0.6 mL)을 천천히 가하고, 빙욕을 제거하였다. 이 반응물을 3시간 동안 교반하고, 이어서 빙욕에서 재냉각시켰다. 중탄산나트륨 용액을 가하고, 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합친 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 무수 에탄올(8 mL)에 용해시키고, 나트륨 아세테이트(313 mg, 3.8 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 60℃에서 20시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 물 및 에틸 아세테이트를 가했다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 더 추출하고, 이어서 합친 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 36 mg(57%)의 2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드를 수득하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 327; mp = 296-297℃.

[1303] 실시예 144

[1304] 2-티오펜-2-일-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

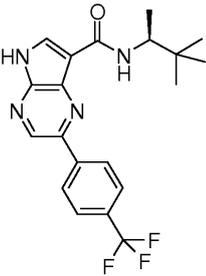


[1305]

[1306] 실시예 143의 단계 2 및 3에 개시된 절차에 따라, 단계 2에서, 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 티오펜-2-일보론산으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 329; mp = 311-312°C.

[1307] **실시예 145**

[1308] 2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

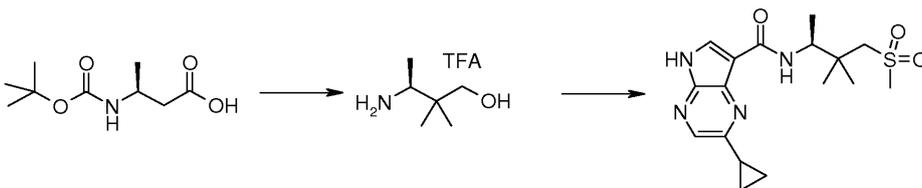


[1309]

[1310] 실시예 143의 단계 2 및 3에 개시된 절차에 따라, 단계 2에서, 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 4-(트리플루오로메틸)페닐보론산으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 391; mp >300°C.

[1311] **실시예 146**

[1312] 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-3-메탄설폰일-1,2,2-트라이메틸-프로필)아마이드



[1313]

[1314] 단계 1

[1315] (S)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)부탄산 (1.0 g, 4.9 mmol)을 톨루엔(38 mL) 및 메탄올(11 mL)에 용해시켰다. 이 용액을 빙수욕 내에서 냉각시키고, 트라이메틸실릴 다이아조메탄(헥산 중의 2 M 용액, 12.3 mL, 24.6 mmol)을 천천히 가했다. 이 반응물을 20°C에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상에 흡수시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여, 1.06 g(99%)의 (S)-3-3급-부톡시카보닐아미노-부티르산 메틸 에스터를 수득하였다.

[1316] 단계 2

[1317] (S)-3-3급-부톡시카보닐아미노-부티르산 메틸 에스터(1.06 g, 2.9 mmol)를 THF(29 mL)에 용해시키고, 드라이아이스/아세톤 욕 내에서 교반하였다. 별도의 플라스크 내에서, 부틸 리튬 용액(헥산 중의 2.6 M, 4.2 mL, 10.8 mmol)을, 드라이아이스/아세톤 욕으로 냉각된 THF(4 mL) 중의 다이아이소프로필아민(1.54 mL, 10.8 mmol)의 용액에 가하고 이어서 45분 동안 교반함으로써, 리튬 다이아이소프로필아미드를 제조하였다. 이 리튬 다이아이소프로필아미드 용액을 캐놀라를 통해 상기 에스터 용액에 20분에 걸쳐 가하고, 이 반응물을 드라이아이스/아세톤 온도에서 추가로 30분 동안 교반하였다. 이 반응물에 요오도메탄(0.7 mL, 10.8 mmol)을 가하고, 이 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 추가적인 요오도메탄(0.7 mL, 10.8 mmol)을 20분에 걸쳐 가하고, 이어서 교반 하에 이 반응물을 16시간에 걸쳐 0°C로 가온하였다. 암모늄 클로라이드 용액을 가하고, 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를

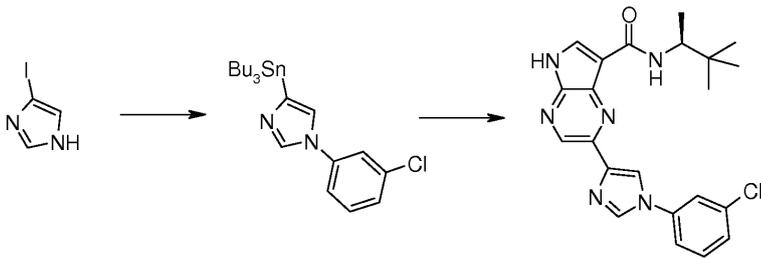
실리카 겔 크로마토그래피(다이에틸 에터/헥산)로 정제하여, 0.49 g(39%)의 (S)-3-3급-부톡시카보닐아미노-2,2-다이메틸-부티르산 메틸 에스터를 수득하였다.

[1318] 단계 3

[1319] (S)-3-3급-부톡시카보닐아미노-2,2-다이메틸-부티르산 메틸 에스터(0.47 g, 1.92 mmol)를 THF(11 mL)에 용해시키고, -35°C로 냉각시켰다. 리튬 알루미늄 하이드라이드(THF 중의 1.0 M, 1.9 mL, 1.9 mmol)를 적가하였다. 2시간 후에 온도가 점진적으로 5°C에 도달할 때, 이 반응물을 교반하였다. 이어서, 약 75 μL의 물 및 이어서 120 μL의 10% NaOH 용액 및 이어서 190 μL의 물을 가했다. 생성 고체를 여과하고, 에터로 세척하고, 증발시켜, 0.37 g(88%)의 ((S)-3-하이드록시-1,2,2-트라이메틸-프로필)-카바산 3급-부틸 에스터를 백색 고체로서 수득하였다.

[1320] 단계 4

[1321] ((S)-3-하이드록시-1,2,2-트라이메틸-프로필)-카바산 3급-부틸 에스터(244 mg, 1.12 mmol)를 다이클로로메탄(7.5 mL)에 용해시키고, 빙욕 내에서 교반하였다. 트라이플루오로아세트산(3.5 mL)을 천천히 가하고, 이 반응물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하고, 이어서 증발 건조하고, (S)-3-아미노-2,2-다이메틸-부탄-1-올 트라이플루오로아세테이트를 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.



[1322]

[1323] 단계 5

[1324] (S)-3-아미노-2,2-다이메틸-부탄-1-올 트라이플루오로아세테이트(상기 단계 4로부터의 조질)를 아세트나이트릴(3.75 mL)에 용해시켰다. 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산(250 mg, 0.75 mmol) 및 0-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 테트라플루오로보레이트(361 mg, 1.12 mmol) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.46 mL, 2.62 mmol)을 가하고, 이 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 물 및 에틸 아세테이트를 가하고, 층들을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 더 추출하였다. 합친 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/다이클로로메탄)로 정제하여, 130 mg(40%)의 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-3-하이드록시-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드를 수득하였다.

[1325] 단계 6

[1326] 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-3-하이드록시-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드(0.13 g, 0.3 mmol)를 1.5 mL의 다이클로로메탄에 용해시키고, 빙욕에서 냉각시켰다. N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.08 mL, 0.45 mmol)을 가하고, 이어서 메탄설폰일 클로라이드(0.041 mL, 0.36 mmol)를 천천히 가했다. 이 반응물을 5시간에 걸쳐 실온으로 가온하였다. 이 반응물에 암모늄 클로라이드 용액을 가하고, 이어서 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합친 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 증발시켜, 메탄설폰산 (S)-3-([2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카보닐]-아미노)-2,2-다이메틸-부틸 에스터를 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 단계 7에 사용하였다.

[1327] 초음파 바이알 내에서, 메탄설폰산 (S)-3-([2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카보닐]-아미노)-2,2-다이메틸-부틸 에스터(단계 6으로부터의 조질)를 DMF(3 mL)에 용해시켰다. 나트륨 티오메톡사이드(0.2 g, 2.8 mmol) 및 이어서 0.3 mL의 물을 가했다. 상기 바이알을 밀봉하고, 초음파 반응기 내에서 110°C로 1시간 동안 가열하였다. 이 반응물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트 및 중탄산나트륨 용액에 부었다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 한번 더 추출하였다. 합친 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(메탄올/에틸 아세

테이트)로 정제하여, 35 mg(32%)의 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-3-메틸실란일-프로필)-아마이드를 수득하였다.

[1328] 단계 8

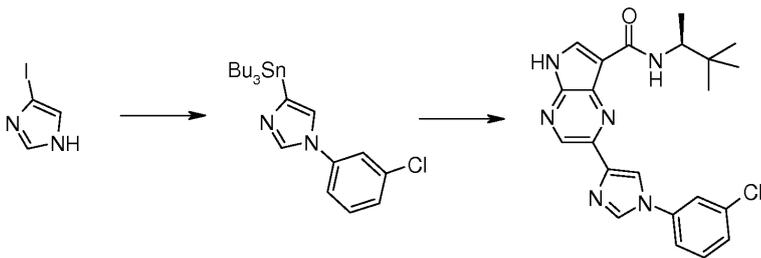
[1329] 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-3-메틸실란일-프로필)-아마이드(45 mg, 0.097 mmol)를 THF(0.35 mL)에 용해시켰다. THF(1.3 mL)에 현탁된 옥손(0.18 g, 0.29 mmol)을 가하고, 이 반응물을 5시간 동안 교반하고, 이어서 냉장고에 밤새도록 보관하였다. 물 및 에틸 아세테이트를 가했다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 더 추출하였다. 합친 유기 층을 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 증발시켜, 45 mg의 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-3-메탄설폰일-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드를 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1330] 단계 9

[1331] 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-3-메탄설폰일-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드(45 mg, 0.097 mmol)를 다이클로로메탄(0.7 mL)에 용해시키고, 이어서 빙욕 내에서 교반하였다. 트라이플루오로아세트산(0.3 mL)을 천천히 가하고, 빙욕을 제거하였다. 이 반응물을 3시간 동안 교반하고, 이어서 빙욕에서 재냉각시켰다. 중탄산나트륨 용액을 가하고, 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합친 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 무수 에탄올(4 mL)에 용해시키고, 나트륨 아세테이트(159 mg, 1.94 mmol)를 가했다. 이 반응 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 물 및 에틸 아세테이트를 가했다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 더 추출하고, 이어서 합친 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(MeOH/다이클로로메탄)로 정제하여, 17 mg(47%)의 2-사이클로프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-3-메탄설폰일-1,2,2-트라이메틸-프로필)아마이드를 수득하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 365; mp = 232-234°C.

[1332] 실시예 147

[1333] 2-[1-(3-클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드



[1334]

[1335] 단계 1

[1336] 4-요오도-1H-이미다졸(1.0 g, 5.16 mmol)을 THF(32 mL)에 용해시켰다. 구리 TMEDA 촉매(480 mg, 1.03 mmol, 알드리치(Aldrich)) 및 이어서 3-클로로페닐보론산(0.56 g, 3.6 mmol)을 가했다. 이 반응물 내로 산소 기체를 20분 동안 버블링시켰다. 이어서, 이 혼합물을 90분 동안 교반하였다. 추가적인 0.28 g의 3-클로로페닐보론산을 가하고, 이어서 추가로 20분 동안 산소를 버블링시키고, 실온에서 75분 동안 교반하였다. 추가적인 0.28 g의 3-클로로페닐보론산을 가하고, 이어서 추가로 20분 동안 산소를 버블링시키고, 이어서 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 중성 알루미늄의 층을 통해 여과하고, 여액을 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여, 0.76 g(48%)의 4-요오도-1-(3-클로로페닐)-1H-이미다졸을 수득하였다.

[1337] 단계 2

[1338] 4-요오도-1-(3-클로로페닐)-1H-이미다졸(0.76 g, 2.5 mmol)을 무수 THF(13 mL)에 용해시켰다. 아이소프로필마그네슘 클로라이드(THF 중의 2.0 M, 1.56 mL, 3.12 mmol)를 적가하였다. 이 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 트라이부틸스테인 클로라이드(0.71 mL, 2.6 mmol)를 천천히 가했다. TLC에 의해 반응이 완료된 것

으로 판단된 후, 암모늄 클로라이드 용액 및 에틸 아세테이트를 가했다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 더 추출하고, 합친 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(트라이에틸아민/에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여, 0.45 g(38%)의 1-(3-클로로페닐)-4-트라이부틸스탄난일-1H-이미다졸을 수득하였다.

[1339] 단계 3

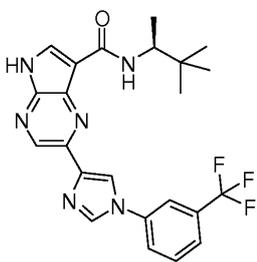
[1340] 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드(100 mg, 0.19 mmol) 및 1-(3-클로로페닐)-4-트라이부틸스탄난일-1H-이미다졸(107 mg, 0.229 mmol)을 DMF(1.9 mL)에 용해시키고, 이 반응 혼합물을 Ar 기체로 퍼지하였다. 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(11 mg, 0.010 mmol) 및 이어서 구리(I) 요오다이드(7 mg, 0.038 mmol)를 가하고, 이 반응물을 밀봉하고, 100°C의 오일 욕에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 냉각시키고, 물, 에틸 아세테이트, 및 중탄산나트륨 용액을 가했다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 더 추출하였다. 합친 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 이어서 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여, 70 mg(68%)의 2-[1-(3-클로로-페닐)-1H-이미다졸-4-일]-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드를 수득하였다. (M+H)<sup>+</sup> = 553.

[1341] 단계 4

[1342] 2-[1-(3-클로로-페닐)-1H-이미다졸-4-일]-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드(145 mg, 0.26 mmol)를 다이클로로메탄(1.6 mL)에 용해시키고, 이어서 빙욕 내에서 교반하였다. 트라이플루오로아세트산(0.8 mL)을 천천히 가하고, 빙욕을 제거하였다. 이 반응물을 2.5시간 동안 교반하고, 이어서 빙욕에서 재냉각시켰다. 중탄산나트륨 용액을 가하고, 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합친 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 무수 에탄올(10 mL)에 용해시키고, 나트륨 아세테이트(430 mg, 5.24 mmol)를 가했다. 이 반응 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 물 및 에틸 아세테이트를 가했다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 더 추출하고, 이어서 합친 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(MeOH/다이클로로메탄)로 정제하여, 75 mg(68%)의 2-[1-(3-클로로-페닐)-1H-이미다졸-4-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드를 수득하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 423; mp = 337-339°C.

[1343] 실시예 148

[1344] 2-[1-(3-트라이플루오로메틸페닐)-1H-이미다졸-4-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

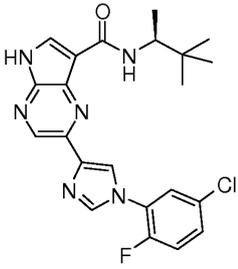


[1345]

[1346] 실시예 147에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 3-클로로페닐보론산을 3-(트라이플루오로메틸)페닐보론산으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+Na)<sup>+</sup> = 479; mp = 332-333°C.

[1347] 실시예 149

[1348] 2-[1-(5-클로로-2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

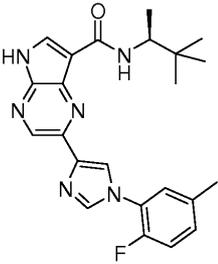


[1349]

[1350] 실시예 147에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 3-클로로페닐보론산을 2-플루오로-5-클로로페닐보론산으로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+Na)^+ = 463$ ; mp = 337-339°C.

[1351] 실시예 150

[1352] 2-[1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-1H-이미다졸-4-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

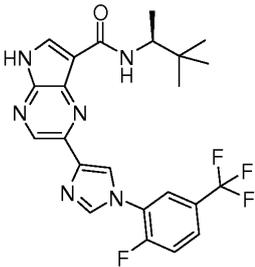


[1353]

[1354] 실시예 147에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 3-클로로페닐보론산을 2-플루오로-5-메틸페닐보론산으로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+Na)^+ = 443$ ; mp = 331-332°C.

[1355] 실시예 151

[1356] 2-[1-(2-플루오로-5-트라이플루오로메틸페닐)-1H-이미다졸-4-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

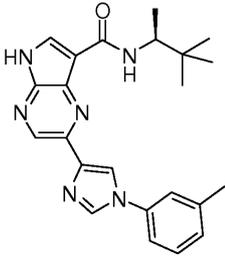


[1357]

[1358] 실시예 147에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 3-클로로페닐보론산을 2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐보론산으로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+Na)^+ = 497$ ; mp >300°C.

[1359] 실시예 152

[1360] 2-(1-(3-메틸페닐)-1H-이미다졸-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

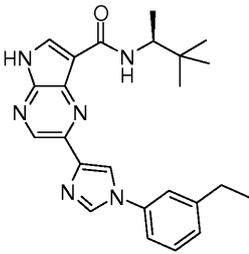


[1361]

[1362] 실시예 147에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 3-클로로페닐보론산을 3-메틸페닐보론산으로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+Na)^+ = 425$ ; mp = 314-316°C.

[1363] **실시예 153**

[1364] 2-(1-(3-에틸페닐)-1H-이미다졸-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

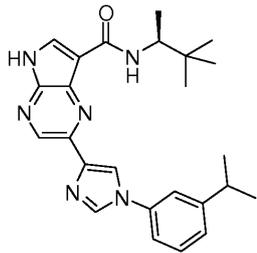


[1365]

[1366] 실시예 147에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 3-클로로페닐보론산을 3-에틸페닐보론산으로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+Na)^+ = 439$ ; mp = 284-287°C.

[1367] **실시예 154**

[1368] 2-[1-(3-아이소프로필페닐)-1H-이미다졸-4-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

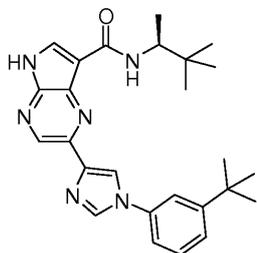


[1369]

[1370] 실시예 147에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 3-클로로페닐보론산을 3-아이소프로필페닐보론산으로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+Na)^+ = 453$ ; mp = 242-245°C.

[1371] **실시예 155**

[1372] 2-[1-(3-3급-부틸페닐)-1H-이미다졸-4-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

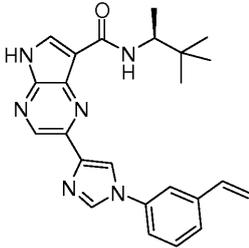


[1373]

[1374] 실시예 147에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 3-클로로페닐보론산을 3-3급-부틸페닐보론산으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 445; mp = 226-228°C.

[1375] 실시예 156

[1376] 2-[1-(3-비닐페닐)-1H-이미다졸-4-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

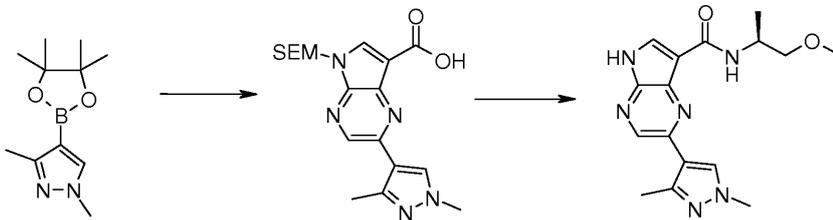


[1377]

[1378] 실시예 147에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 3-클로로페닐보론산을 3-비닐페닐보론산으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 415; mp = 253-257°C.

[1379] 실시예 157

[1380] 2-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-아마이드



[1381]

[1382] 단계 1

[1383] 25 mL 압력 용기 내에서, 1,3-다이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(439 mg, 1.98 mmol), 리튬 클로라이드(52 mg, 1.23 mmol) 및 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실알데하이드(440 mg, 1.23 mmol)를 에탄올(7 mL) 및 톨루엔(7 mL)과 합치고, 이 혼합물을 N<sub>2</sub>로 퍼지하였다. 3염기성 칼륨 포스페이트(917 mg, 4.32 mmol)를 4 mL 물에 용해시키고, 상기 혼합물에 가했다. N<sub>2</sub>로 더 퍼지한 후, 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II) 다이클로라이드(87 mg, 0.12 mmol)를 가하고, 이 용기를 캡핑하고, 60 내지 65°C에서 20시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 냉각시키고, 이어서 에틸 아세테이트 및 물로 희석하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조하고, 증발시켰다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 80 g, 100% EtOAc to 20% THF/EtOAc)로 정제하여, 360 mg(71% 수율; 90% 순도)의 2-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실알데하이드를 수득하였다.

[1384] 단계 2

[1385] 5°C에서, 1,4-다이옥산(20 mL) 중의 2-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실알데하이드(440 mg, 1.18 mmol)의 용액에, 물(7 mL) 중의 설판산(690 mg, 7.11 mmol)의 용액을 가했다. 이어서, 물(4 mL) 중의 NaClO<sub>2</sub>(139 mg, 1.54 mmol) 및 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>(161 mg, 1.18 mmol)의 용액을 5분에 걸쳐 천천히 가했다. 빙욕을 제거하고, 황색의 뿌연 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매의 절반을 증발시키고, 나머지를 염수에 붓고, 80% EtOAc/헥산(2x)으로 추출하였다. 합친 유기물을 염수로 세척하고, 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(MeOH/다이클로로메탄)로 정제하고, 이어서 차가운 다이에틸 에터/헥산으로 마쇄하여, 320 mg(66%)의 2-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산을 백색 고체로서 수득하였다.

[1386] 단계 3

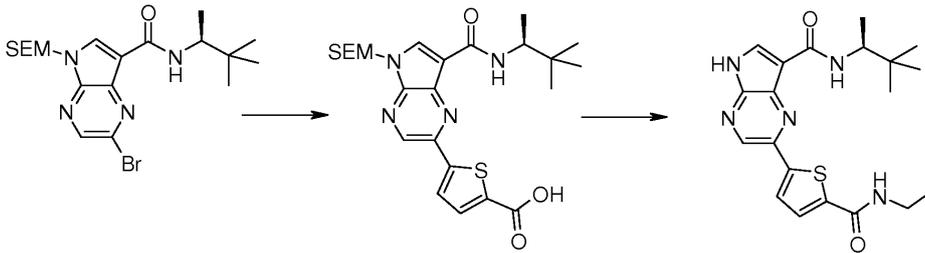
[1387] 환저 플라스크 내에서, (S)-(+)-1-메톡시-2-프로필아민(23.2  $\mu$ L, 0.22 mmol), N,N-다이아이소프로필에틸아민(38  $\mu$ L, 0.22 mmol) 및 HATU(83 mg, 0.22 mmol) 및 2-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산(85 mg, 0.22 mmol)을 DMF(10 mL)와 합치고 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 EtOAc(50 mL) 및 헥산(10 mL)으로 희석하고, 30% 염수/물에 붓고, 및 EtOAc(2x)로 추출하였다. 합친 유기물을 염수로 세척하고, 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(MeOH/다이클로로메탄)로 정제하여, 2-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-아마이드를 수득하였다.

[1388] 단계 4

[1389] 2-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-아마이드. 실시예 1의 단계 5에 개시된 절차에 따라, 2-사이클로프로필-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 [(R)-1-(1-하이드록시-사이클로펜틸)-에틸]-아마이드를 2-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-아마이드로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 329.

[1390] 실시예 158

[1391] 2-(5-에틸카bam오일-티오펜-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드



[1392]

[1393] 단계 1

[1394] 압력 튜브 내에서, 다이옥산/물(4:1, 15 mL) 중의 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드(500 mg, 1.10 mmol)의 교반된 용액에 2-폼일티오펜-5-보론산(274 mg, 1.76 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(455 mg, 3.29 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 퍼지하고, 이어서 PdCl<sub>2</sub>dppf · CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(90 mg, 0.11 mmol)를 가했다. 상기 튜브를 밀봉하고, 120°C에서 18 시간 동안 가열하고, 이어서 실온으로 냉각시키고, 물과 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 감압 하에 증발시켰다. 조질 잔사를, 용리액으로서 EtOAc/헥산(1:5)을 이용하는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 0.32 g(60%)의 2-(5-폼일-티오펜-2-일)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드를 연황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: 487 (M+H)<sup>+</sup>.

[1395] 단계 2

[1396] 다이옥산/물(1:1, 50 mL) 중의 2-(5-폼일-티오펜-2-일)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드(1.5 g, 3.09 mmol)의 교반된 용액에, 설파산(1.8 g, 18.51 mmol), 나트륨 클로라이드(0.36 g, 4.01 mmol) 및 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>(5.04 g, 37.03 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 25°C에서 30시간 동안 교반하고, 이어서 물과 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 감압 하에 증발시켜, 1.3 g(84%)의 5-[7-((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필카bam오일)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일]-티오펜-2-카복실산을 연황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다. LC-MS: 503 [M+H]<sup>+</sup>.

[1397] 단계 3

[1398] THF 중의 5-[7-((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필카bam오일)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일]-티오펜-2-카복실산(200 mg, 0.40 mmol)의 교반된 용액에, 트라이에틸아민(0.22 mL, 1.6 mmol),

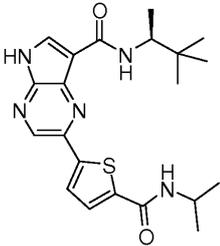
PyBOP(416 mg, 0.80 mmol) 및 에틸아민(THF 중의 2.0 M, 0.90 mL, 1.80 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 25 °C에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 물과 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 감압 하에 증발시켰다. 조질 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산)로 정제하여, 160 mg(76%)의 2-(5-에틸카바모일-티오펜-2-일)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드를 연황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: 530 [M+H]<sup>+</sup>.

[1399] 단계 4

[1400] AcOH 중의 1.0 M HCl 중의 2-(5-에틸카바모일-티오펜-2-일)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드(150 mg, 0.28 mmol)의 교반된 용액을 60 °C에서 3시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 잔사를 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1:1, 3 mL)에 용해시키고, 에틸렌다이아민(0.3 mL)을 가했다. 이 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 감압 하에 농축하였다. 조질 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 정제하여, 100 mg(89%)의 2-(5-에틸카바모일-티오펜-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드를 회백색 고체로서 수득하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 400.

[1401] 실시예 159

[1402] 2-(5-아이소프로필카바모일-티오펜-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

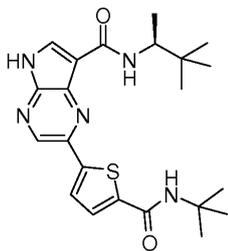


[1403]

[1404] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 아이소프로필아민으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 414.

[1405] 실시예 160

[1406] 2-(5-3급-부틸카바모일-티오펜-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

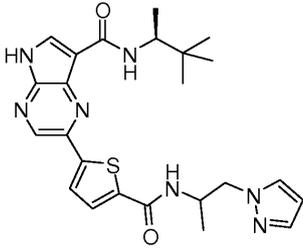


[1407]

[1408] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 3급-부틸아민으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 428.

[1409] 실시예 161

[1410] 2-[5-(1-메틸-2-피라졸-1-일-에틸카바모일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

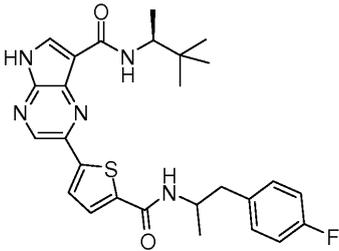


[1411]

[1412] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 1-메틸-2-피라졸-1-일-에틸아민으로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 480$ .

[1413] **실시예 162**

[1414] 2-{5-[2-(4-플루오로-페닐)-1-메틸-에틸카bam오일]-티오펜-2-일}-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

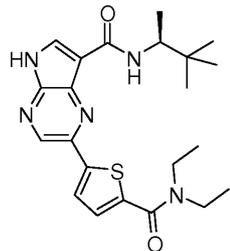


[1415]

[1416] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 2-(4-플루오로-페닐)-1-메틸-에틸아민으로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 508$ .

[1417] **실시예 163**

[1418] 2-(5-다이에틸카bam오일-티오펜-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

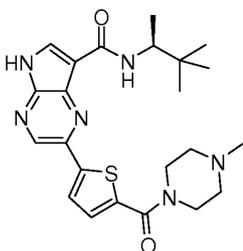


[1419]

[1420] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 다이에틸아민 단계 3에서, 에틸아민을 으로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 428$ .

[1421] **실시예 164**

[1422] 2-[5-(4-메틸-피페라진-1-카보닐)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

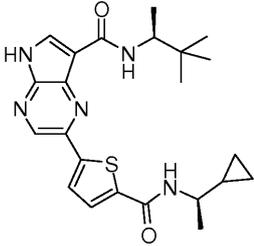


[1423]

[1424] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 1-메틸피페라진으로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 455$ .

[1425] **실시예 165**

[1426] 2-[5-((R)-1-사이클로프로필에틸카bam오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

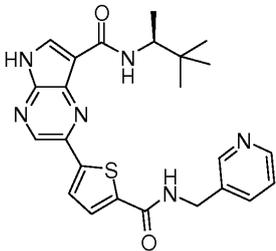


[1427]

[1428] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 (R)-1-사이클로프로필에틸아민으로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 440$ .

[1429] **실시예 166**

[1430] 2-[5-[(피리딘-3-일메틸)-카bam오일]-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

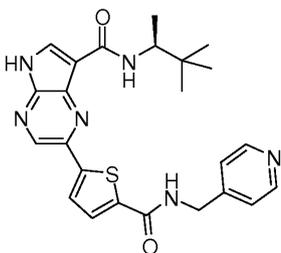


[1431]

[1432] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 3-(아미노메틸)피리딘으로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 463$ .

[1433] **실시예 167**

[1434] 2-[5-[(피리딘-4-일메틸)-카bam오일]-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

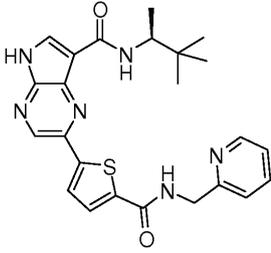


[1435]

[1436] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 4-(아미노메틸)피리딘으로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 463$ .

[1437] **실시예 168**

[1438] 2-[5-[(피리딘-2-일메틸)-카bam오일]-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

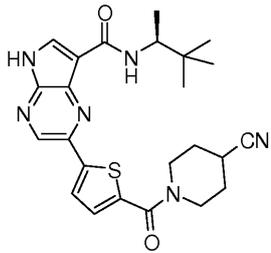


[1439]

[1440] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 2-(아미노메틸)피리딘으로 대체하여 제조하였다.  
MS: (M+H)<sup>+</sup> = 463.

[1441] 실시예 169

[1442] 2-[5-(4-시아노-피페리딘-1-카보닐)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

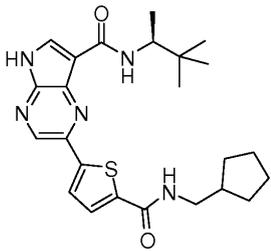


[1443]

[1444] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 피페리딘-4-카보나이트릴로 대체하여 제조하였다.  
MS: (M+H)<sup>+</sup> = 465.

[1445] 실시예 170

[1446] 2-[5-(사이클로헥실메틸-카bam오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

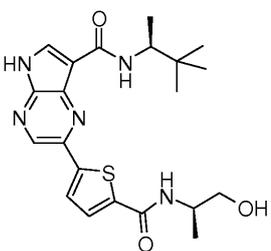


[1447]

[1448] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 사이클로헥실메틸 아민으로 대체하여 제조하였다.  
MS: (M+H)<sup>+</sup> = 454.

[1449] 실시예 171

[1450] 2-[5-((R)-2-하이드록시-1-메틸-에틸카bam오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

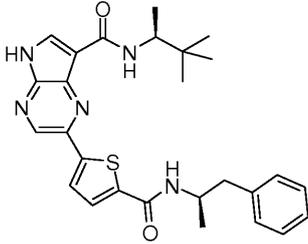


[1451]

[1452] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 (R)-2-아미노프로판-1-올로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 430.

[1453] 실시예 172

[1454] 2-[5-((R)-1-메틸-2-페닐-에틸카bam오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

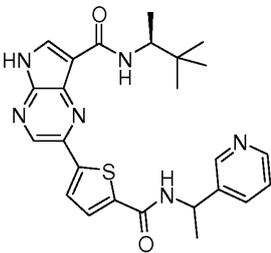


[1455]

[1456] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 (R)-1-메틸-2-페닐에틸아민 하이드로클로라이드로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 490.

[1457] 실시예 173

[1458] 2-[5-(1-피리딘-3-일-에틸카bam오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

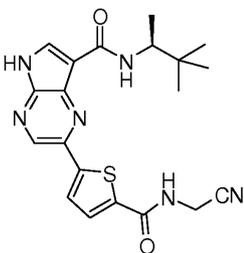


[1459]

[1460] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 1-피리딘-3-일-에틸아민으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 477.

[1461] 실시예 174

[1462] 2-[5-(시아노메틸-카bam오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

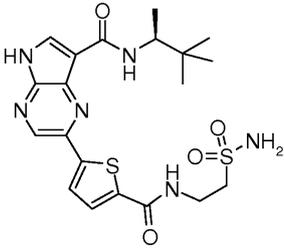


[1463]

[1464] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 아미노아세트나이트릴로 대체하여 제조하였다. 단계 4에서는, THF 중의 TBAF(THF 중의 1.0 M)를 이용하여 16시간 동안 환류시키고, 이어서 에틸렌다이아민으로 처리하여, SEM 탈보호를 달성하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 411.

[1465] 실시예 175

[1466] 2-[5-(2-설팜오일-에틸카bam오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

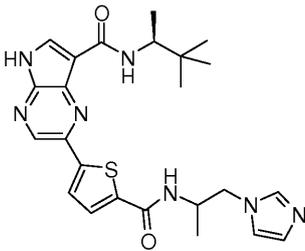


[1467]

[1468] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 2-아미노-에탄설펜산 아마이드 단계 3에서, 에틸아민을 으로 대체하여 제조하였다. 단계 4에서는, THF 중의 TBAF(THF 중의 1.0 M)를 이용하여 16시간 동안 환류시키고, 이어서 에틸렌다이아민으로 처리하여, SEM 탈보호를 달성하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 479.

[1469] 실시예 176

[1470] 2-[5-(2-이미다졸-1-일-1-메틸-에틸카bam오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

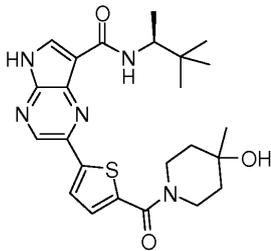


[1471]

[1472] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 2-이미다졸-1-일-1-메틸에틸아민으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 480.

[1473] 실시예 177

[1474] 2-[5-(4-하이드록시-4-메틸-피페리딘-1-카보닐)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

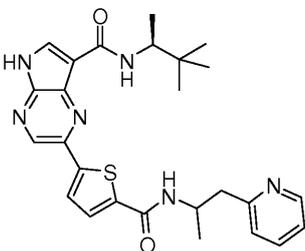


[1475]

[1476] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 4-메틸-피페리딘-4-올 하이드로클로라이드로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 470.

[1477] 실시예 178

[1478] 2-[5-(1-메틸-2-피리딘-2-일-에틸카bam오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

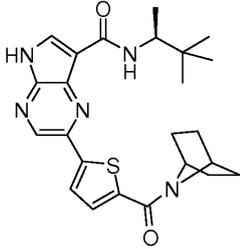


[1479]

[1480] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 1-메틸-2-피리딘-2-일-에틸아민으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 491.

[1481] 실시예 179

[1482] 2-[5-(7-아자-바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카보닐)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

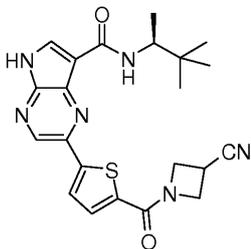


[1483]

[1484] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 7-아자-바이사이클로[2.2.1]헵탄 하이드로클로라이드로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 452.

[1485] 실시예 180

[1486] 2-[5-(3-시아노-아제티딘-1-카보닐)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

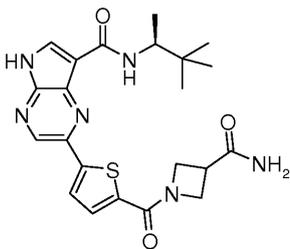


[1487]

[1488] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 아제티딘-3-카보나이트릴로 대체하여 제조하였다. 단계 4에서는, THF 중의 TBAF(THF 중의 1.0 M)를 이용하여 16시간 동안 환류시키고, 이어서 에틸렌다이아민으로 처리하여, SEM 탈보호를 달성하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 437.

[1489] 실시예 181

[1490] 2-[5-(3-카바모일-아제티딘-1-카보닐)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

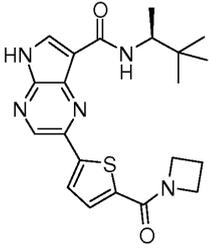


[1491]

[1492] 실시예 180의 단계 4로부터의 추가적인 생성물로서 단리하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 455.

[1493] 실시예 182

[1494] 2-[5-(아제티딘-1-카보닐)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

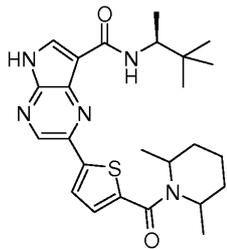


[1495]

[1496] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 아제티딘 하이드로클로라이드로 대체하여 제조하였다. 단계 4에서는, THF 중의 TBAF(THF 중의 1.0 M)를 이용하여 16시간 동안 환류시키고, 이어서 에틸렌다이아민으로 처리하여, SEM 탈보호를 달성하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 412.

[1497] 실시예 183

[1498] 2-[5-(2,6-다이메틸피페리딘-1-카보닐)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

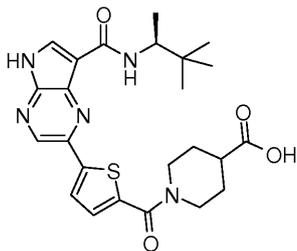


[1499]

[1500] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 2,6-다이메틸피페리딘으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 468.

[1501] 실시예 184

[1502] 1-{5-[7-((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필카bamoyl)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일]-티오펜-2-카보닐}-피페리딘-4-카복실산

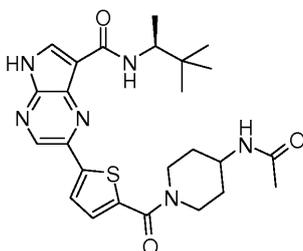


[1503]

[1504] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 피페리딘-4-카복실산 메틸 에스터로 대체하여 제조하였다. 이 메틸 에스터를 커플링 후 산으로 가수분해시켰다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 484.

[1505] 실시예 185

[1506] 2-[5-(4-아세틸아미노-피페리딘-1-카보닐)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

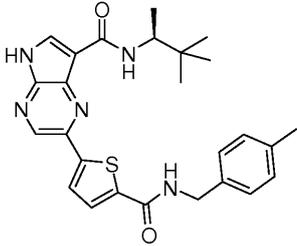


[1507]

[1508] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 N-피페리딘-4-일-아세트아마이드로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 497.

[1509] **실시예 186**

[1510] 2-[5-(4-메틸벤질카bam오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

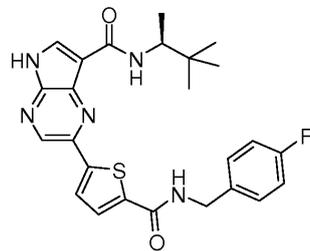


[1511]

[1512] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 4-메틸벤질아민으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 476.

[1513] **실시예 187**

[1514] 2-[5-(4-플루오로벤질카bam오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

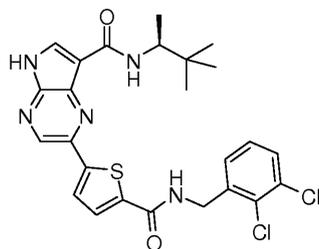


[1515]

[1516] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 4-플루오로벤질아민으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 480.

[1517] **실시예 188**

[1518] 2-[5-(2,3-다이클로로벤질카bam오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

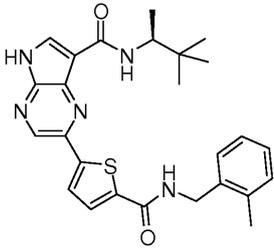


[1519]

[1520] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 2,3-다이클로로벤질아민으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 531.

[1521] **실시예 189**

[1522] 2-[5-(2-메틸벤질카bam오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

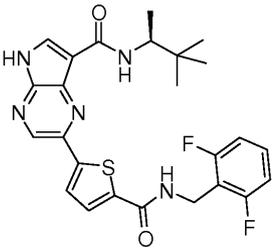


[1523]

[1524] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 2-메틸벤질아민으로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 476$ .

[1525] **실시예 190**

[1526] 2-[5-(2,6-다이플루오로벤질카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

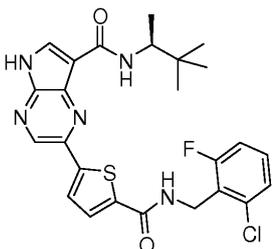


[1527]

[1528] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 2,6-다이플루오로벤질아민으로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 498$ .

[1529] **실시예 191**

[1530] 2-[5-(2-클로로-6-플루오로벤질카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

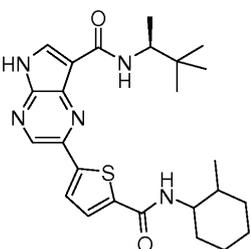


[1531]

[1532] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 2-클로로-6-플루오로벤질아민으로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 515$ .

[1533] **실시예 192**

[1534] 2-[5-(2-메틸사이클로헥실카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

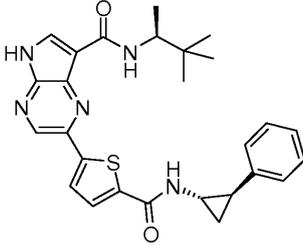


[1535]

[1536] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 2-메틸사이클로헥실아민으로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 468$ .

[1537] 실시예 193

[1538] 2-[5-((1S,2R)-2-페닐사이클로프로필카bam오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

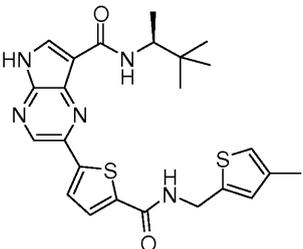


[1539]

[1540] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 (1S,2R)-2-페닐사이클로프로필아민 하이드로클로라이드로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 488$ .

[1541] 실시예 194

[1542] 2-[5-[(4-메틸티오펜-2-일메틸)-카bam오일]-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

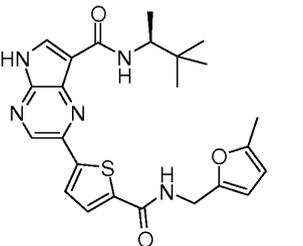


[1543]

[1544] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, (4-메틸티오펜-2-일)-메틸아민 단계 3에서, 에틸아민을 으로 대체하여 제조하였다. 단계 4에서는, THF 중의 TBAF(THF 중의 1.0 M)를 이용하여 16시간 동안 환류시키고, 이어서 에틸렌다이아민으로 처리하여, SEM 탈보호를 달성하였다. MS:  $(M+H)^+ = 482$ .

[1545] 실시예 195

[1546] 2-[5-[(5-메틸퓨란-2-일메틸)-카bam오일]-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드



[1547]

[1548] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, (5-메틸퓨란-2-일)-메틸아민 단계 3에서, 에틸아민을 으로 대체하여 제조하였다. 단계 4에서는, THF 중의 TBAF(THF 중의 1.0 M)를 이용하여 16시간 동안 환류시키고, 이어서 에틸렌다이아민으로 처리하여, SEM 탈보호를 달성하였다. MS:  $(M+H)^+ = 466$ .

[1549] 실시예 196

[1550] 2-[5-(아다만탄-1-일카bam오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산

((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

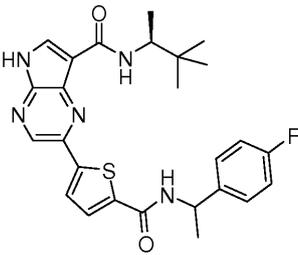


[1551]

[1552] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 아다만탄-1-일아민 하이드로클로라이드로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 504.

[1553] 실시예 197

[1554] 2-{5-[1-(4-플루오로-페닐)-에틸카bam오일]-티오펜-2-일}-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

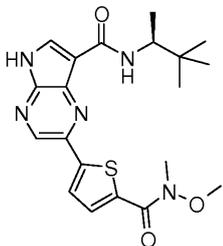


[1555]

[1556] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 1-(4-플루오로페닐)-에틸아민으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 494.

[1557] 실시예 198

[1558] 2-[5-(메톡시메틸카bam오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

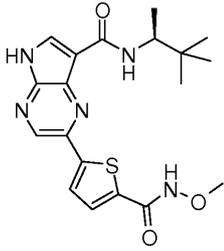


[1559]

[1560] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 N,0-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 416.

[1561] 실시예 199

[1562] 2-(5-메톡시카밤오일티오펜-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

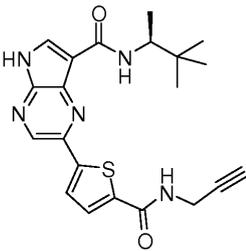


[1563]

[1564] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 0-메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 402.

[1565] 실시예 200

[1566] 2-(5-프로프-2-인일카밤오일-티오펜-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

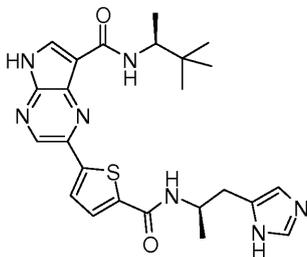


[1567]

[1568] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 프로파길아민으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 410.

[1569] 실시예 201

[1570] 2-{5-[(R)-2-(3H-이미다졸-4-일)-1-메틸-에틸카밤오일]-티오펜-2-일}-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드



[1571]

[1572] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 (R)-2-(3H-이미다졸-4-일)-1-메틸에틸아민 다이하이드로클로라이드로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 480.

[1573] 실시예 202

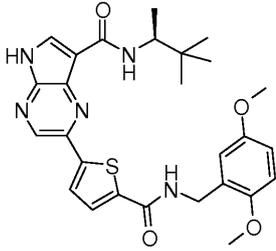
[1574] 2-[5-(5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드



(M+H)<sup>+</sup> = 492.

[1589] 실시예 206

[1590] 2-[5-(2,5-다이메톡시벤질카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

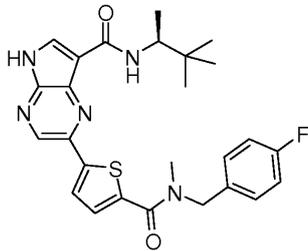


[1591]

[1592] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 2,5-다이메톡시벤질아민으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 522.

[1593] 실시예 207

[1594] 2-{5-[(4-플루오로벤질)-메틸-카밤오일]-티오펜-2-일}-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

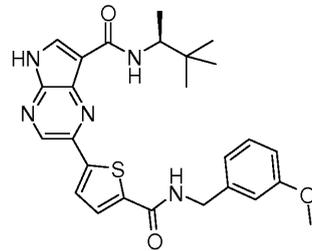


[1595]

[1596] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 (4-플루오로벤질)-메틸아민으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 494.

[1597] 실시예 208

[1598] 2-[5-(3-메톡시벤질카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

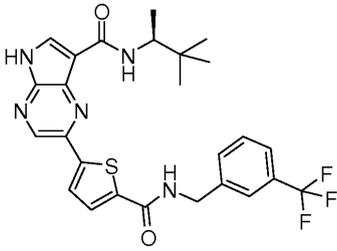


[1599]

[1600] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 3-메톡시벤질아민으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 492.

[1601] 실시예 209

[1602] 2-[5-(3-트라이플루오로메틸벤질카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

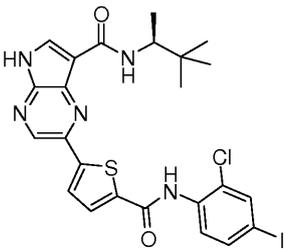


[1603]

[1604] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 3-트라이플루오로메틸벤질아민으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 530.

[1605] **실시예 210**

[1606] 2-[5-(2-클로로-4-요오도페닐카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드



[1607]

[1608] 단계 1

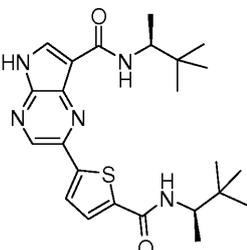
[1609] 건조 피리딘 중의 5-[7-((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필카밤오일)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일]-티오펜-2-카복실산(150 mg, 0.30 mmol)의 교반된 용액에, HATU(228 mg, 0.60 mmol) 및 2-클로로-4-요오도아닐린(380 mg, 1.50 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하고, 이어서 감압 하에 증발시키고, 물과 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 농축하였다. 조질 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산)로 정제하여, 80 mg(36%)의 2-[5-(2-클로로-4-요오도-페닐카밤오일)-티오펜-2-일]-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드를 황색 고체로서 수득하였다.

[1610] 단계 2

[1611] 2-[5-(2-클로로-4-요오도페닐카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드. 실시예 170의 단계 4에 개시된 절차에 따라, 2-(5-에틸카밤오일-티오펜-2-일)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드를 2-[5-(2-클로로-4-요오도-페닐카밤오일)-티오펜-2-일]-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 608.

[1612] **실시예 211**

[1613] 2-[5-((R)-1,2,2-트라이메틸-프로필카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드



[1614]

[1615] 단계 1

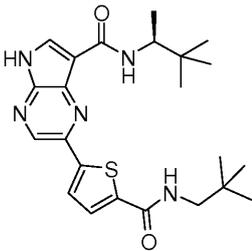
[1616] 5-[7-((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필카bam오일)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일]-티오펜-2-카복실산(0.042 g, 0.084 mmol), 2 mL의 무수 다이클로로메탄, (R)-3,3-다이메틸부탄-2-아민(0.025 mL, 0.19 mmol), 4-다이메틸아미노피리딘(0.012 g, 0.101 mmol) 및 N-(3-다이메틸아미노프로필)-N'-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(0.037 g, 0.190 mmol)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 다이클로로메탄(10 mL)을 가하고, 이 용액을 10 mL의 1 M 시트르산 용액, 10 mL의 물, 10 mL의 10% NaOH 용액, 및 10 mL의 물로 순차적으로 세척하고, 이어서 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여, 0.074 g(100% 초과)의 2-[5-((R)-1,2,2-트라이메틸-프로필카bam오일)-티오펜-2-일]-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드를 황색 필름으로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다. MS: (M+Na)<sup>+</sup> = 608.

[1617] 단계 2

[1618] 상기에서 제조된 조질 2-[5-((R)-1,2,2-트라이메틸-프로필카bam오일)-티오펜-2-일]-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드, 1 mL의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 및 1 mL의 트라이플루오로아세트산의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 농축하여, 황색 잔사를 수득하였다. 이 잔사에 0.5 mL의 다이클로로메탄 및 0.5 mL의 에틸렌다이아민을 가했다. 이 황색 용액을 90분 동안 교반하고, 이어서 10 mL의 에틸 아세테이트와 5 mL의 물 사이에 분배하였다. 수성 층을 10 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합친 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여, 황색 오일성 잔사를 수득하였다. 칼럼 크로마토그래피(80 내지 100% EtOAc/헥산)로 정제하여, 0.018 g(46%, 2단계)의 2-[5-((R)-1,2,2-트라이메틸-프로필카bam오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드를 연황색 고체로서 수득하였다. MS: (M+Na)<sup>+</sup> = 478.

[1619] 실시예 212

[1620] 2-[5-(2,2-다이메틸-프로필카bam오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

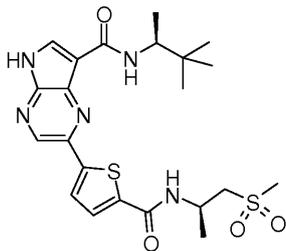


[1621]

[1622] 실시예 211에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, (R)-3,3-다이메틸부탄-2-아민을 2,2-다이메틸-프로필아민으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+Na)<sup>+</sup> = 464.

[1623] 실시예 213

[1624] 2-[5-((R)-2-메탄설폰일-1-메틸-에틸카bam오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드



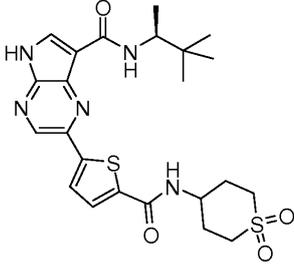
[1625]

[1626] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 (R)-1-(메탄설폰일)프로판-2-아민 하이드로클로라이

드로 대체하여 제조하였다. 단계 4에서는, TFA 및 이어서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}(80:19:1)$ 을 사용하여 SEM 탈보호를 수행하였다. MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 492$ .

[1627] 실시예 214

[1628] 2-[5-(1,1-다이옥소-헥사하이드로-1-티오피란-4-일카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

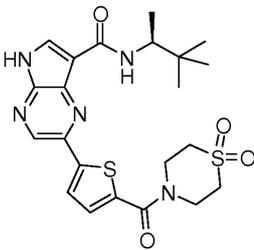


[1629]

[1630] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 (1,1-다이옥사이드오테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)아민 하이드로클로라이드로 대체하여 제조하였다. 단계 4에서는, TFA 및 이어서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}(80:19:1)$ 을 사용하여 SEM 탈보호를 수행하였다. MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 504$ .

[1631] 실시예 215

[1632] 2-[5-(1,1-다이옥소-1-티오모폴린-4-카보닐)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

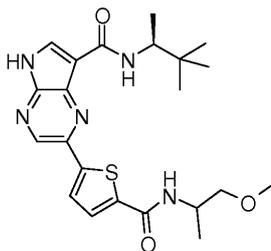


[1633]

[1634] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 티오모폴린 1,1-다이옥사이드로 대체하여 제조하였다. 단계 4에서는, TFA 및 이어서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}(80:19:1)$ 을 사용하여 SEM 탈보호를 수행하였다. MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 490$ .

[1635] 실시예 216

[1636] 2-[5-(2-메톡시-1-메틸에틸카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

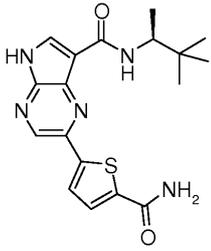


[1637]

[1638] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 1-메톡시프로판-2-아민 단계 3에서, 에틸아민을 으로 대체하여 제조하였다. 단계 4에서는, TFA 및 이어서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}(80:19:1)$ 을 사용하여 SEM 탈보호를 수행하였다. MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 444$ .

[1639] 실시예 217

[1640] 2-(5-카바모일-티오펜-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

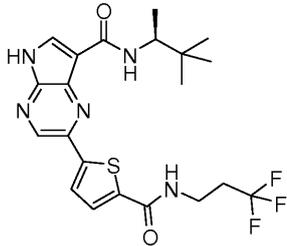


[1641]

[1642] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 1,1,1-트리플루오로프로판-2-아민으로 대체하여 제조하였다. 표제 화합물은, 초기에 형성된 1,1,1-트리플루오로-2-프로필아마이드 또는 불순한 1,1,1-트리플루오로프로판-2-아민 출발 물질의 가수분해의 결과인 것으로 생각되었다. 단계 4에서는, TFA 및 이어서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}(80:19:1)$ 을 사용하여 SEM 탈보호를 수행하였다. MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 372$ .

[1643] 실시예 218

[1644] 2-[5-(3,3,3-트리플루오로프로필카바모일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

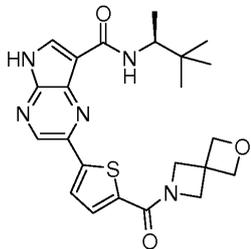


[1645]

[1646] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 하이드로클로라이드 단계 3에서, 에틸아민을 3,3,3-트리플루오로프로판-1-아민으로 대체하여 제조하였다. 단계 4에서는, TFA 및 이어서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}(80:19:1)$ 을 사용하여 SEM 탈보호를 수행하였다. MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 468$ .

[1647] 실시예 219

[1648] 2-[5-(2-옥사-6-아자스파이로[3.3]헵탄-6-카보닐)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

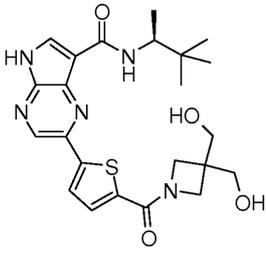


[1649]

[1650] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 에틸아민을 2-옥사-6-아자스파이로[3.3]헵탄 헤미옥살레이트로 대체하여 제조하였다. 단계 4에서는, TFA 및 이어서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}(80:19:1)$ 을 사용하여 SEM 탈보호를 수행하였다. MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 454$ .

[1651] 실시예 220

[1652] 2-[5-(3,3-비스하이드록시메틸-아제티딘-1-카보닐)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

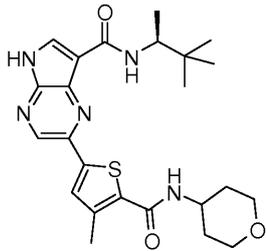


[1653]

[1654] 실시예 219의 단계 4로부터의 부산물로서 단리하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 472.

[1655] **실시예 221**

[1656] 2-[4-메틸-5-(테트라하이드로피란-4-일카bam오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

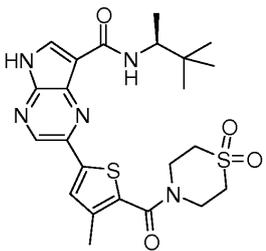


[1657]

[1658] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 2-폼일티오펜-5-보론산을 5-폼일-4-메틸티오펜-2-일보론산으로 대체하고, 단계 3에서, 에틸아민을 테트라하이드로-2H-피란-4-아민 하이드로클로라이드로 대체하여 제조하였다. 단계 4에서는, TFA 및 이어서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH(80:19:1)을 사용하여 SEM 탈보호를 수행하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 470.

[1659] **실시예 222**

[1660] 2-[5-(1,1-다이옥소-1-티오모폴린-4-카보닐)-4-메틸-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

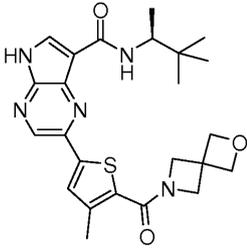


[1661]

[1662] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 2-폼일티오펜-5-보론산을 5-폼일-4-메틸티오펜-2-일보론산으로 대체하고, 단계 3에서, 에틸아민을 티오모폴린 1,1-다이옥사이드로 대체하여 제조하였다. 단계 4에서는, TFA 및 이어서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH(80:19:1)을 사용하여 SEM 탈보호를 수행하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 504.

[1663] **실시예 223**

[1664] 2-[4-메틸-5-(2-옥사-6-아자-스파이로[3.3]헵탄-6-카보닐)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

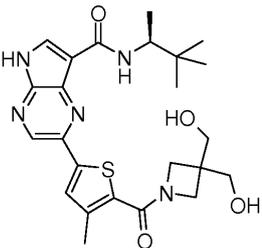


[1665]

[1666] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 2-폼일티오펜-5-보론산을 5-폼일-4-메틸티오펜-2-일보론산으로 대체하고, 단계 3에서, 에틸아민을 2-옥사-6-아자스파이로[3.3]헵탄 헤미옥살레이트로 대체하여 제조하였다. 단계 4에서는, TFA 및 이어서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}(80:19:1)$ 을 사용하여 SEM 탈보호를 수행하였다. MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 468$ .

[1667] 실시예 224

[1668] 2-[5-(3,3-비스하이드록시메틸-아제티딘-1-카보닐)-4-메틸-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

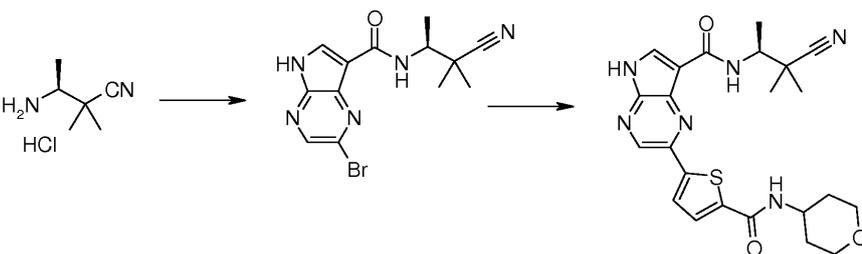


[1669]

[1670] 실시예 223의 단계 4의 부산물로부터 단리하였다. MS:  $(\text{M}-\text{H})^- = 484$ .

[1671] 실시예 225

[1672] 2-[5-(테트라하이드로피란-4-일카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-시아노-1,2,2-트라이메틸-에틸)-아마이드



[1673]

[1674] 단계 1

[1675] 실시예 141의 단계 1 내지 3에 따라, (S)-3-아미노-2,2-다이메틸-부티로나이트릴 하이드로클로라이드를 제조하였다.

[1676] 단계 2

[1677] 플라스크 내에서, 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산(1.10 g, 2.95 mmol), (S)-3-아미노-2,2-다이메틸-부티로나이트릴 하이드로클로라이드(439 mg, 2.95 mmol), EDC(1.30 g, 6.80 mmol) 및 HOBt(1.15 g, 6.80 mmol)을 합쳤다. DMF(27 mL) 및 이어서  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (3.6 mL, 20.7 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하고, 이어서 물로 켄칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기물을 10% 시트르산, 포화된  $\text{NaHCO}_3$ , 포화된 LiCl 및 포화된 NaCl으로 세척하고, 이어서  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를  $\text{SiO}_2$  크로마토그래피(20 내지 100% EtOAc/헥산)로 정제하여, 1.32 g(96%)의 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-시아노-1,2,2-트라이메틸-에

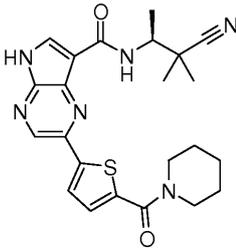
틸)-아마이드를 회백색 고체로서 수득하였다.

[1678] 단계 3

[1679] 2-[5-(테트라하이드로피란-4-일카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-시아노-1,2,2-트라이메틸-에틸)-아마이드를 제조하였다. 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드를 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-시아노-1,2,2-트라이메틸-에틸)-아마이드로 대체하고, 단계 3에서, 에틸아민을 테트라하이드로-2H-피란-4-아민 하이드로클로라이드로 대체하여 제조하였다. 단계 4에서는, TFA 및 이어서 에틸렌다이아민을 사용하여 SEM 탈보호를 수행하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 467.

[1680] 실시예 226

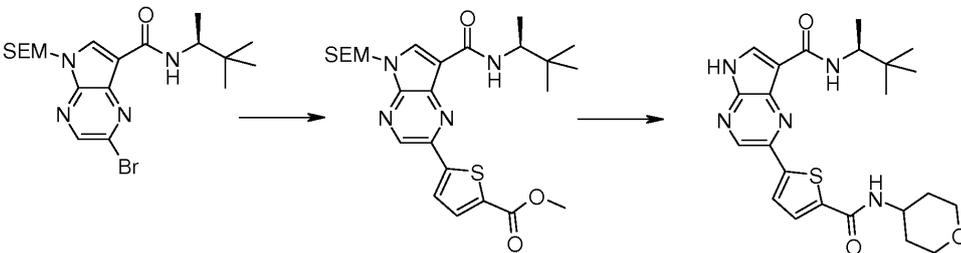
[1681] 2-[5-(피페리딘-1-카보닐)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-시아노-1,2,2-트라이메틸-에틸)-아마이드



[1682] 실시예 158에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드를 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2-시아노-1,2,2-트라이메틸-에틸)-아마이드로 대체하고, 단계 3에서, 에틸아민을 피페리딘으로 대체하여 제조하였다. 단계 4에서는, TFA 및 이어서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH(90:9:1)을 사용하여 SEM 탈보호를 수행하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 467; mp = 253-257.

[1684] 실시예 227

[1685] 2-[5-(테트라하이드로피란-4-일카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드



[1686] 단계 1

[1687] 초음파 바이알 내에서, 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드(100 mg, 0.22 mmol)를 다이옥산/물(5:1, 6 mL)에 용해시켰다. 상기 바이알을 아르곤으로 퍼지하고, 이어서 5-(메톡시카보닐)티오펜-2-일 보론산(45 mg, 0.24 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(70 mg, 0.66 mmol) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(13 mg, 0.011 mmol)을 가했다. 상기 바이알을 밀봉하고, 초음파 반응기 내에서 140℃로 1시간 동안 가열하였다. 추가량의 5-(메톡시카보닐)티오펜-2-일 보론산(23 mg, 0.12 mmol) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(6 mg, 0.005 mmol)을 가하고, 이 반응물을 다시 초음파 반응기 내에서 140℃로 1시간 동안 가열하였다. 이 반응을 동일한 크기로 반복하고, 2회 작업으로부터의 조질 반응 혼합물을 합치고, 물과 EtOAc 사이에 분배하였다. 포화된 NaHCO<sub>3</sub>를 가하고, 수성 층을 EtOAc(2x)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수로 세척하고, 이어서 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

상에서 건조하고, 감압 하에 증발시켰다. 조질 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(0 내지 50% EtOAc/헥산)로 정제하여, 90 mg(40%, 합침, 2회 작업)의 5-[7-((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필카밤오일)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일]-티오펜-2-카복실산 메틸 에스터를 회백색 고체로서 수득하였다.

[1689] 단계 2

[1690] 5-[7-((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필카밤오일)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일]-티오펜-2-카복실산 메틸 에스터(90 mg, 0.17 mmol)를 THF(1 mL) 및 메탄올(0.5 mL)에 용해시켰다. 물(1 mL) 중의 리튬 하이드록사이드 (29 mg, 0.70 mmol)를 천천히 가했다. 이 용액을 2시간 동안 교반하고, 이어서 물 및 에틸 아세테이트를 가했다. pH를 3으로 조절하고, 층들을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 더 추출하였다. 합친 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 농축하여, 5-[7-((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필카밤오일)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일]-티오펜-2-카복실산을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1691] 단계 3

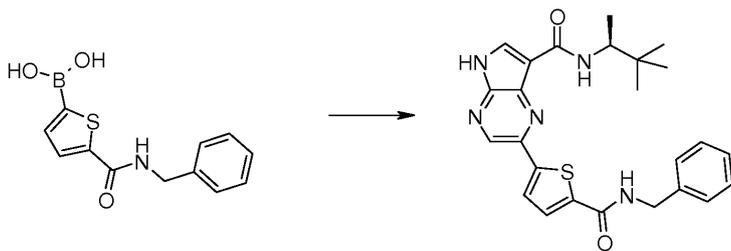
[1692] 5-[7-((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필카밤오일)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일]-티오펜-2-카복실산(87 mg, 0.17 mmol), 0-벤조트리아아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 테트라플루오로보레이트(61 mg, 0.19 mmol) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.10 mL, 0.52 mmol)을 아세트나이트릴(1.7 mL)에 용해시켰다. 테트라하이드로-2H-피란-4-아민 하이드로클로라이드(26 mg, 0.19 mmol)를 가하고, 이 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 물, 묽은 HCl 용액 및 에틸 아세테이트를 가하고, 층들을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 더 추출하였다. 합친 유기 층을 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여, 80 mg(76%)의 2-[5-(테트라하이드로-피란-4-일카밤오일)-티오펜-2-일]-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드를 수득하였다.

[1693] 단계 4

[1694] 2-[5-(테트라하이드로-피란-4-일카밤오일)-티오펜-2-일]-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드(80 mg, 0.137 mmol)를 다이클로로메탄(1 mL)에 용해시키고, 이어서 빙옥 내에서 교반하였다. 트라이플루오로아세트산(0.4 mL)을 천천히 가하고, 빙옥을 제거하였다. 이 반응물을 3시간 동안 교반하고, 이어서 빙옥 중에서 냉각시켰다. 중탄산나트륨 용액을 가하고, 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합친 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하였다. 이를 증발시킨 후, 잔사를 무수 에탄올(6 mL)에 용해시키고, 나트륨 아세테이트(224 mg, 2.7 mmol)를 가했다. 이 혼합물을 60°C에서 20시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 냉각시키고, 물 및 에틸 아세테이트를 가했다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 더 추출하였다. 합친 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(MeOH/다이클로로메탄)로 정제하여, 49 mg(79%)의 2-[5-(테트라하이드로-피란-4-일카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드를 회백색 고체로서 수득하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 456; mp = 333-334°C.

[1695] 실시예 228

[1696] 2-(5-벤질카밤오일-티오펜-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드



[1697]

[1698] 단계 1

[1699] 티오펜카복실레이트 보론산(0.5 g, 2.9 mmol)을 THF(12 mL)에 용해시켰다. 1,1'-카보닐다이이미다졸(0.47 g, 2.9 mmol)을 가하고, 이 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 벤질아민(0.32 mL, 2.9 mmol)을 천천히 가

하고, 이 반응물을 18시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 암모늄 클로라이드 용액으로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 증발시켜, 0.55 g의 5-(벤질카밤오일)티오펜-2-일 보론산을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS: (M+Na)<sup>+</sup> = 284.

[1700] 단계 2

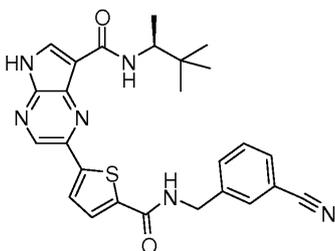
[1701] 초음파 바이알 내에서, 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드(100 mg, 0.22 mmol)를 다이옥산/물(5:1, 6 mL)에 용해시켰다. 상기 바이알을 아르곤으로 퍼지하고, 이어서 5-(벤질카밤오일)티오펜-2-일 보론산(86 mg, 0.33 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(70 mg, 0.66 mmol) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(13 mg, 0.011 mmol)을 가했다. 상기 바이알을 밀봉하고, 초음파 반응기 내에서 150℃로 0.5시간 동안 가열하였다. 추가량의 5-(벤질카밤오일)티오펜-2-일 보론산(40 mg, 0.15 mmol) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(6 mg, 0.005 mmol)을 가하고, 이 반응물을 다시 초음파 반응기 내에서 140℃로 1시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 물과 EtOAc 사이에 분배하였다. 포화된 NaHCO<sub>3</sub>를 가하고, 수성 층을 EtOAc(2x)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수로 세척하고, 이어서 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 감압 하에 증발시켰다. 조질 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산)로 정제하여, 68 mg(52%)의 2-(5-벤질카밤오일-티오펜-2-일)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드를 희백색 고체로서 수득하였다.

[1702] 단계 3

[1703] 2-(5-벤질카밤오일-티오펜-2-일)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드(65 mg, 0.11 mmol)를 다이클로로메탄(0.8 mL)에 용해시키고, 이어서 빙욕 내에서 교반하였다. 트라이플루오로아세트산(0.4 mL)을 천천히 가하고, 빙욕을 제거하였다. 이 반응물을 3시간 동안 교반하고, 이어서 빙욕 내에서 냉각시켰다. 중탄산나트륨 용액을 가하고, 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합친 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하였다. 이를 증발시킨 후, 잔사를 무수 에탄올(7 mL)에 용해시키고, 나트륨 아세테이트(180 mg, 2.2 mmol)을 가했다. 이 혼합물을 60℃에서 20시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 냉각시키고, 물 및 에틸 아세테이트를 가했다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 더 추출하였다. 합친 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(MeOH/다이클로로메탄)로 정제하여, 40 mg(79%)의 2-(5-벤질카밤오일-티오펜-2-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드를 희백색 고체로서 수득하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 462; mp = 225-226℃.

[1704] 실시예 229

[1705] 2-[5-(3-시아노벤질카밤오일)-티오펜-2-일]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

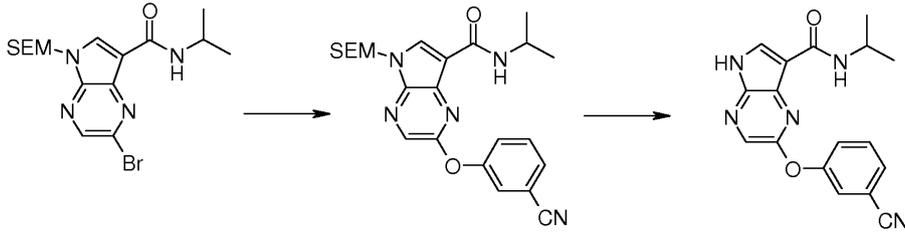


[1706]

[1707] 실시예 228에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 벤질아민을 3-시아노벤질아민으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 487; mp = 171-174℃.

[1708] 실시예 230

[1709] 2-(3-시아노페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드



[1710]

[1711] 단계 1

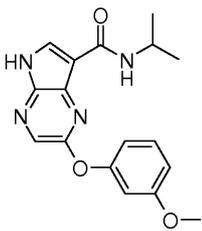
[1712] 압력 튜브 내에서, 톨루엔(5 mL) 중의 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드(200 mg, 0.48 mmol)의 교반된 용액에, 3-시아노페놀 (87 mg, 0.73 mmol),  $K_3PO_4$ (204 mg, 0.96 mmol), 및 2-다이-3급-부틸포스포노-2'-(N,N-다이메틸아미노)바이페닐(24 mg, 0.07 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 아르곤 기체로 20분 동안 완전히 퍼지하고, 이어서  $Pd(OAc)_2$ (11 mg, 0.05 mmol)을 가했다. 상기 튜브를 밀봉하고, 이 반응 혼합물을 140°C로 18시간 동안 가열하고, 이어서 실온으로 냉각시키고, 물(20 mL)로 켄칭시키고, EtOAc(3×5 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수로 세척하고, 무수  $Na_2SO_4$  상에서 건조하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를, 용리 용매로서 20 내지 60% EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔(100 내지 200 메쉬) 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 160 mg(73%)의 2-(3-시아노-페녹시)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드를 황갈색 오일로서 수득하였다.

[1713] 단계 2

[1714] AcOH(5 mL) 중의 1.0 M HCl 중의 2-(3-시아노-페녹시)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드(160 mg, 0.35 mmol)의 교반된 용액을 65°C로 3시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 잔사를 MeOH/ $Et_3N/H_2O$ (8:1:1, 3 mL)에 용해시키고, 0°C에서 에틸렌다이아민(0.1 mL)을 가했다. 이 반응 혼합물을 25°C에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 감압 하에 농축하였다. 조질 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(MeOH/ $CH_2Cl_2$ )로 정제하여, 50 mg(44%)의 2-(3-시아노페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드를 회백색 고체로서 수득하였다. MS:  $(M+H)^+ = 322$ .

[1715] 실시예 231

[1716] 2-(3-메톡시페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드

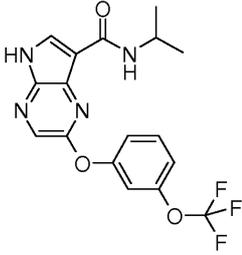


[1717]

[1718] 실시예 230에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 3-시아노페놀을 3-메톡시페놀로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 327$ .

[1719] 실시예 232

[1720] 2-(3-트라이플루오로메톡시페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드

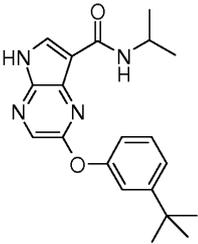


[1721]

[1722] 실시예 230에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 3-시아노페놀을 3-(트라이플루오로메톡시)페놀로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 381$ .

[1723] **실시예 233**

[1724] 2-(3-3급-부틸페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드

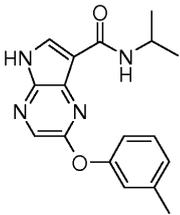


[1725]

[1726] 실시예 230에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 3-시아노페놀을 3-3급-부틸페놀로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 353$ .

[1727] **실시예 234**

[1728] 2-(3-메틸페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드

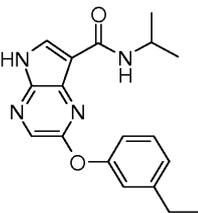


[1729]

[1730] 실시예 230에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 3-시아노페놀을 3-메틸페놀로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 311$ .

[1731] **실시예 235**

[1732] 2-(3-에틸페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드

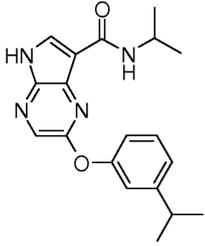


[1733]

[1734] 실시예 230에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 3-시아노페놀을 3-에틸페놀로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 325$ .

[1735] **실시예 236**

[1736] 2-(3-아이소프로필페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드

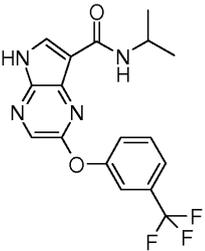


[1737]

[1738] 실시예 230에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 3-시아노페놀을 3-아이소프로필페놀로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 339.

[1739] 실시예 237

[1740] 2-(3-트라이플루오로메틸페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드

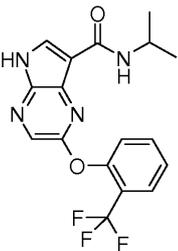


[1741]

[1742] 실시예 230에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 3-시아노페놀을 3-(트라이플루오로메틸)페놀로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 365.

[1743] 실시예 238

[1744] 2-(2-트라이플루오로메틸페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드

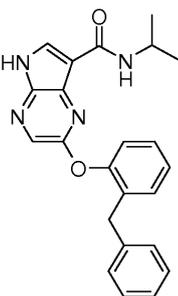


[1745]

[1746] 실시예 230에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 3-시아노페놀을 2-(트라이플루오로메틸)페놀로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 365.

[1747] 실시예 239

[1748] 2-(2-벤질페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드



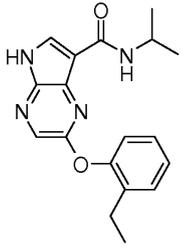
[1749]

[1750] 실시예 230에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 3-시아노페놀을 2-벤질페놀로 대체하여 제조하였다. MS:

$(M+H)^+ = 387$ .

[1751] 실시예 240

[1752] 2-(2-에틸페놀시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드

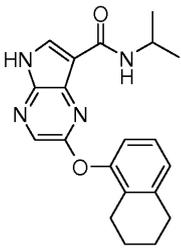


[1753]

[1754] 실시예 230에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 3-시아노페놀을 2-에틸페놀로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 325$ .

[1755] 실시예 241

[1756] 2-(5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드

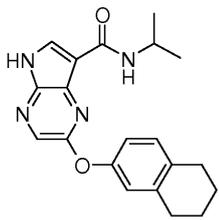


[1757]

[1758] 실시예 230에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 3-시아노페놀을 5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-올로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 351$ .

[1759] 실시예 242

[1760] 2-(5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드

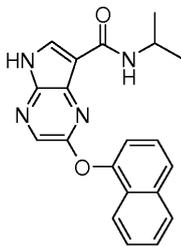


[1761]

[1762] 실시예 230에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 3-시아노페놀을 5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-올로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 351$ .

[1763] 실시예 243

[1764] 2-(나프탈렌-1-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드

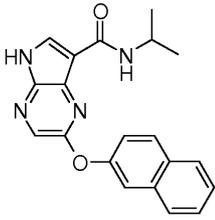


[1765]

[1766] 실시예 230에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 3-시아노페놀을 나프탈렌-1-올로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 347$ .

[1767] **실시예 244**

[1768] 2-(나프탈렌-2-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아미드

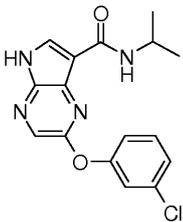


[1769]

[1770] 실시예 230에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 3-시아노페놀을 나프탈렌-2-올로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 347$ .

[1771] **실시예 245**

[1772] 2-(3-클로로페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아미드

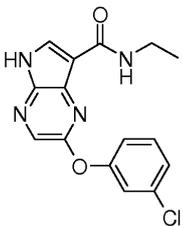


[1773]

[1774] 실시예 230에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 3-시아노페놀을 3-클로로페놀로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 332$ .

[1775] **실시예 246**

[1776] 2-(3-클로로페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아미드

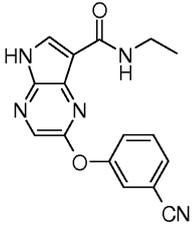


[1777]

[1778] 실시예 230에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아미드를 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아미드로 대체하고, 3-시아노페놀을 3-클로로페놀로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 318$ .

[1779] **실시예 247**

[1780] 2-(3-시아노페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드

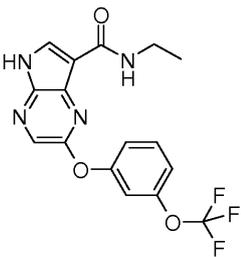


[1781]

[1782] 실시예 230에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드를 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 308.

[1783] 실시예 248

[1784] 2-(3-트리플루오로메톡시페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드

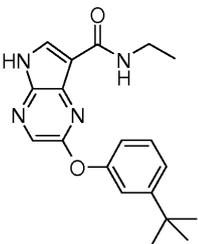


[1785]

[1786] 실시예 230에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드를 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드로 대체하고, 3-시아노페놀을 3-(트리플루오로메톡시)페놀로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 367.

[1787] 실시예 249

[1788] 2-(3-3급-부틸페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드

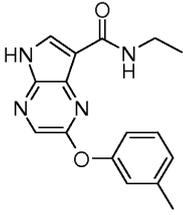


[1789]

[1790] 실시예 230에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드를 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드로 대체하고, 3-시아노페놀을 3-3급-부틸페놀로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 339.

[1791] 실시예 250

[1792] 2-(3-메틸페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드

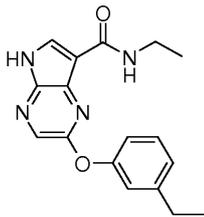


[1793]

[1794] 실시예 230에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드를 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드로 대체하고, 3-시아노페놀을 3-메틸페놀로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 297.

[1795] 실시예 251

[1796] 2-(3-에틸페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드

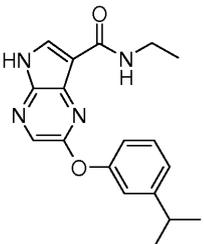


[1797]

[1798] 실시예 230에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드를 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드로 대체하고, 3-시아노페놀을 3-에틸페놀로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 311.

[1799] 실시예 252

[1800] 2-(3-아이소프로필페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드

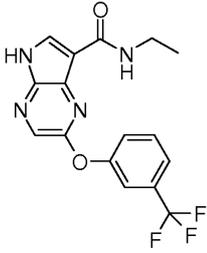


[1801]

[1802] 실시예 230에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드를 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드로 대체하고, 3-시아노페놀을 3-아이소프로필페놀로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 325.

[1803] 실시예 253

[1804] 2-(3-트라이플루오로메틸페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드

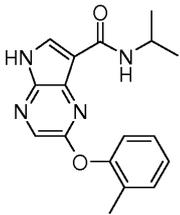


[1805]

[1806] 실시예 230에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아미드를 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아미드로 대체하고, 3-시아노페놀을 3-(트라이플루오로메틸)페놀로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 351.

[1807] 실시예 254

[1808] 2-(2-메틸페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아미드

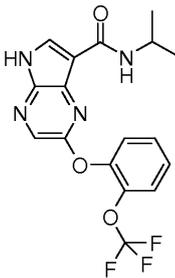


[1809]

[1810] 실시예 230에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 3-시아노페놀을 2-메틸페놀로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 311.

[1811] 실시예 255

[1812] 2-(2-트라이플루오로메톡시페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아미드

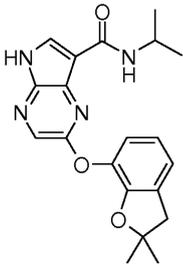


[1813]

[1814] 실시예 230에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 3-시아노페놀을 2-(트라이플루오로메톡시)페놀로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 381.

[1815] 실시예 256

[1816] 2-(2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로벤조퓨란-7-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아미드

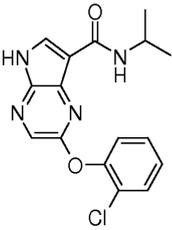


[1817]

[1818] 실시예 230에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 3-시아노페놀을 2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-7-올로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 367$ .

[1819] **실시예 257**

[1820] 2-(2-클로로페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드

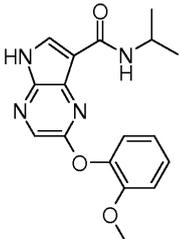


[1821]

[1822] 실시예 230에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 3-시아노페놀을 2-클로로페놀로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 332$ .

[1823] **실시예 258**

[1824] 2-(2-메톡시페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드

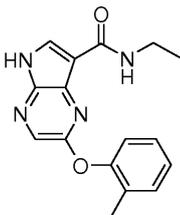


[1825]

[1826] 실시예 230에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 3-시아노페놀을 2-메톡시페놀로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 327$ .

[1827] **실시예 259**

[1828] 2-(2-메틸페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드

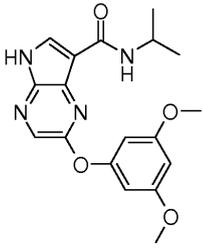


[1829]

[1830] 실시예 230에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드를 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드로 대체하고, 3-시아노페놀을 2-메틸페놀로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 297$ .

[1831] 실시예 260

[1832] 2-(3,5-다이메톡시페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드

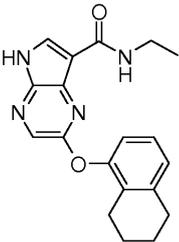


[1833]

[1834] 실시예 230에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 3-시아노페놀을 3,5-다이메톡시페놀로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 357.

[1835] 실시예 261

[1836] 2-(5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드

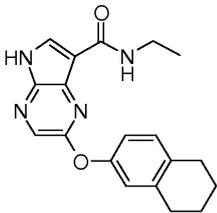


[1837]

[1838] 실시예 230에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드를 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드로 대체하고, 3-시아노페놀을 5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-올로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 337.

[1839] 실시예 262

[1840] 2-(5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드

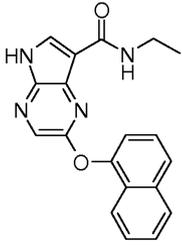


[1841]

[1842] 실시예 230에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드를 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드로 대체하고, 3-시아노페놀을 5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-올로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 337.

[1843] 실시예 263

[1844] 2-(나프탈렌-1-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드

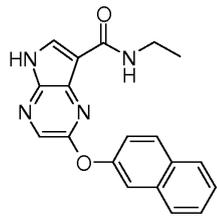


[1845]

[1846] 실시예 230에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드를 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드로 대체하고, 3-시아노페놀을 나프탈렌-1-올로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 333.

[1847] 실시예 264

[1848] 2-(나프탈렌-2-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드

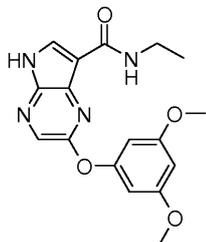


[1849]

[1850] 실시예 230에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드를 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드로 대체하고, 3-시아노페놀을 나프탈렌-2-올로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 333.

[1851] 실시예 265

[1852] 2-(3,5-다이메톡시페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드

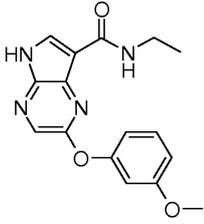


[1853]

[1854] 실시예 230에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드를 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드로 대체하고, 3-시아노페놀을 3,5-다이메톡시페놀로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 343.

[1855] 실시예 266

[1856] 2-(3-메톡시페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드

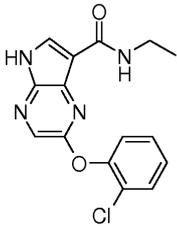


[1857]

[1858] 실시예 230에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드를 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드로 대체하고, 3-시아노페놀을 3-메톡시페놀로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 313.

[1859] 실시예 267

[1860] 2-(2-클로로페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드

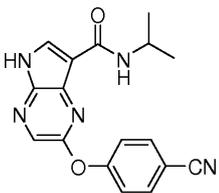


[1861]

[1862] 실시예 230에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드를 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드로 대체하고, 3-시아노페놀을 2-클로로페놀로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 318.

[1863] 실시예 268

[1864] 2-(4-시아노페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드

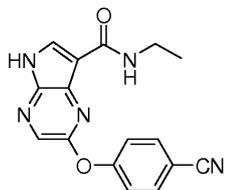


[1865]

[1866] 실시예 230에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 3-시아노페놀을 4-시아노페놀로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 322.

[1867] 실시예 269

[1868] 2-(4-시아노페녹시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드



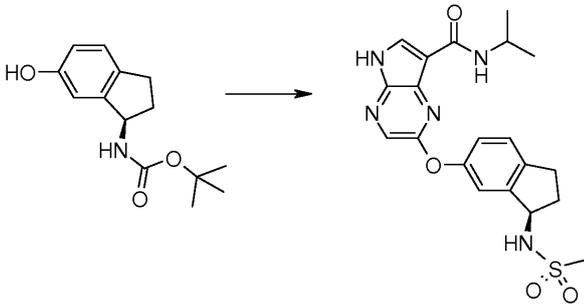
[1869]

[1870] 실시예 230에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드를 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드로 대체하고, 3-시아노페놀을 4-시아노페놀로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 322.

라진-7-카복실산 에틸아미드로 대체하고, 3-시아노페놀을 4-시아노페놀로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 308.

[1871] 실시예 270

[1872] 2-((R)-3-메탄설폰일아미노인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아미드



[1873]

[1874] 단계 1

[1875] THF(4 mL) 중의 (R)-3-아미노인단-5-올(100 mg, 0.67 mmol)의 용액에, 다이-3급-부틸 다이카보네이트(0.13 mL, 0.60 mmol) 및 트라이에틸아민(0.11 mL, 0.80 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 용매를 증발시켰다. 잔사를 물과 EtOAc 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하고, 합친 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를, 용리 용매로서 EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 100 mg(60%)의 ((R)-6-하이드록시인단-1-일)-카바산 3급-부틸 에스터를 백색 고체로서 수득하였다.

[1876] 단계 2

[1877] 톨루엔(5 mL) 중의 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아미드(250 mg, 0.60 mmol)의 교반된 용액에, ((R)-6-하이드록시인단-1-일)-카바산 3급-부틸 에스터(190 mg, 0.78 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(250 mg, 1.20 mmol), 및 2-다이-3급-부틸포스포노-2'-(N,N-다이메틸아미노)바이페닐(41 mg, 0.12 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 아르곤 기체로 20분 동안 완전히 퍼지하고, 이어서 Pd(OAc)<sub>2</sub>(13 mg, 0.06 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 140℃로 18시간 동안 교반하고, 이어서 실온으로 냉각시키고, 물(20 mL)로 켄칭시키고, EtOAc(3×5 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를, 용리 용매로서 20 내지 60% EtOAc/헥산을 이용하는 실리카 겔(100 내지 200 메쉬) 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 220 mg(65%)의 ((R)-6-[7-아이소프로필카바오일-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일옥시]-인단-1-일}-카바산 3급-부틸 에스터를 갈색 고체로서 수득하였다.

[1878] 단계 3

[1879] 0℃에서, 건조 MeOH(10 mL) 중의 ((R)-6-[7-아이소프로필카바오일-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일옥시]-인단-1-일}-카바산 3급-부틸 에스터(450 mg, 0.77 mol)의 교반된 용액에, 아세틸 클로라이드(1.09 mL, 15.46 mmol)를 적가하였다. 첨가 후, 이 반응물을 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 감압 하에 농축하여, 2-((R)-3-아미노-인단-5-일옥시)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아미드 하이드로클로라이드를 갈색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1880] 단계 4

[1881] 0℃에서, 다이클로로메탄(8 mL) 중의 2-((R)-3-아미노-인단-5-일옥시)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아미드 하이드로클로라이드(200 mg, 0.38 mmol)의 교반된 용액에, 다이아이소프로필에틸아민(0.29 mL, 1.66 mmol) 및 이어서 메탄설폰일 클로라이드(0.038 mL, 0.49 mmol)를 가했다. 이 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 및 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 물로 켄칭시키고, EtOAc(3x)로 추출하였다. 합친 유기물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, 용리 용매로서 EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔(100 내지 200 메쉬) 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 170 mg(73%)의

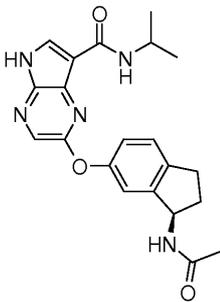
2-((R)-3-메탄설펜일아미노-인단-5-일옥시)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드를 회색 고체로서 수득하였다.

[1882] 단계 5

[1883] 무수 THF(5 mL) 중의 2-((R)-3-메탄설펜일아미노-인단-5-일옥시)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드(170 mg, 0.30 mmol)의 교반된 용액에, 테트라부틸암모늄 플루오라이드(THF 중의 1.0 M, 6.0 mL, 6 mmol) 및 에틸렌다이아민(0.40 mL, 6.0 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 18시간 동안 가열환류시키고, 이어서 실온으로 냉각시키고, 물로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 합친 유기물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, 용리 용매로서 2 내지 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 사용하는 실리카 겔(100 내지 200 메쉬) 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 43 mg(34%)의 2-((R)-3-메탄설펜일아미노인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드를 회색 고체로서 수득하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 430.

[1884] 실시예 271

[1885] 2-((R)-3-아세틸아미노인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드

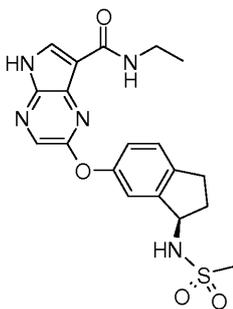


[1886]

[1887] 실시예 270에 개시된 절차에 따라, 단계 4에서, 메탄설펜일 클로라이드 및 다이아이소프로필에틸아민을 아세트산 무수물 및 피리딘으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 394.

[1888] 실시예 272

[1889] 2-((R)-3-메탄설펜일아미노인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드

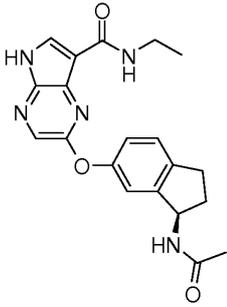


[1890]

[1891] 실시예 270에 개시된 절차에 따라, 단계 2에서, 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드를 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 416.

[1892] 실시예 273

[1893] 2-((R)-3-아세틸아미노인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드

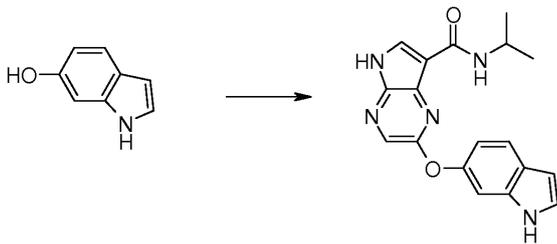


[1894]

[1895] 실시예 270에 개시된 절차에 따라, 단계 2에서, 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드를 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드로 대체하고, 단계 4에서, 메탄설폰일 클로라이드 및 다이아이소프로필에틸아민을 아세트산 무수물 및 피리딘으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 380.

[1896] 실시예 274

[1897] 2-(1H-인돌-6-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드



[1898]

[1899] 단계 1

[1900] MeCN(15 mL) 중의 6-하이드록시인돌(0.40 g, 3.00 mmol)의 교반된 용액에, 다이-3급-부틸 다이카보네이트(1.9 mL, 9.00 mmol), DMAP(0.184 g, 1.5 mmol) 및 트라이에틸아민(1.2 mL, 9.00 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 용매를 완전히 증류시켰다. 잔사를, 용리 용매로서 10 내지 20% EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔(100 내지 200 메쉬) 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 0.87 g(87%)의 6-3급-부톡시카보닐옥시-인돌-1-카복실산 3급-부틸 에스터를 무색 오일로서 수득하였다.

[1901] 단계 2

[1902] 다이클로로메탄(20 mL) 중의 6-3급-부톡시카보닐옥시-인돌-1-카복실산 3급-부틸 에스터(1.0 g, 3.00 mmol)의 교반된 용액에, 모폴린(7.8 mL, 90.1 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 25°C에서 20시간 동안 교반하고, 이어서 용매를 완전히 증류시켰다. 잔사를, 용리 용매로서 10 내지 20% EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔(100 내지 200 메쉬) 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 0.35 g(50%)의 6-하이드록시인돌-1-카복실산 3급-부틸 에스터 무색 오일로서 수득하였다.

[1903] 단계 3

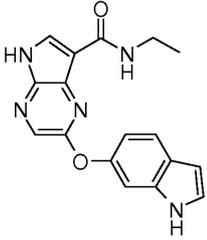
[1904] 톨루엔(10 mL) 중의 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드(550 mg, 1.33 mmol)의 교반된 용액에, 6-하이드록시인돌-1-카복실산 3급-부틸 에스터(466 mg, 2.00 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(564 mg, 2.66 mmol), 및 2-다이-3급-부틸포스포노-2'-(N,N-다이메틸아미노)바이페닐(136 mg, 0.40 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 아르곤 기체로 20분 동안 완전히 퍼지하고, 이어서 Pd(OAc)<sub>2</sub>(58 mg, 0.26 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 140°C로 18시간 동안 가열하고, 이어서 실온으로 냉각시키고, 물(20 mL)로 켄칭시키고, EtOAc(3×5 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를, 용리 용매로서 20 내지 60% EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔(100 내지 200 메쉬) 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 320 mg(52%)의 2-(1H-인돌-6-일옥시)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드를 황갈색 오일로서 수득하였다.

[1905] 단계 4

[1906] 0°C에서, 다이클로로메탄(5 mL) 중의 2-(1H-인돌-6-일옥시)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드(63 mg, 0.135 mmol)의 교반된 용액에, 트라이플루오로아세트산(1 mL)을 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 이어서 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 MeOH/다이클로로메탄(1:1, 5 mL)에 용해시키고, 0°C에서 에틸렌다이아민(0.2 mL)을 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 감압 하에 농축하였다. 조질 잔사를 분취용 HPLC로 정제하여, 3.8 mg(8%)의 2-(1H-인돌-6-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드를 수득하였다. MS:  $(M+H)^+ = 336$ .

[1907] 실시예 275

[1908] 2-(1H-인돌-6-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드

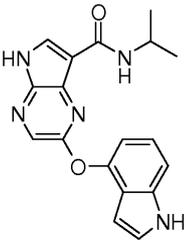


[1909]

[1910] 실시예 274에 개시된 절차에 따라, 단계 3에서, 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드를 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 322$ .

[1911] 실시예 276

[1912] 2-(1H-인돌-4-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드

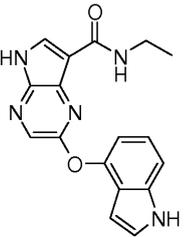


[1913]

[1914] 실시예 274에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 6-하이드록시인돌을 4-하이드록시인돌로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 336$ .

[1915] 실시예 277

[1916] 2-(1H-인돌-4-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드

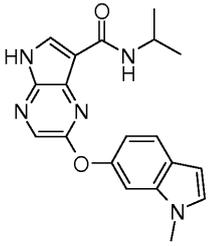


[1917]

[1918] 실시예 274에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 6-하이드록시인돌을 4-하이드록시인돌로 대체하고, 단계 3에서, 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드를 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 에틸아마이드로 대체하여 제조하였다. MS:  $(M+H)^+ = 322$ .

[1919] 실시예 278

[1920] 2-(1-메틸-1H-인돌-6-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드



[1921]

[1922] 단계 1

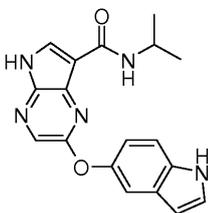
[1923] 0°C에서, 무수 DMF(10 mL) 중의 NaH(미네랄 오일 중의 60%, 36 mg, 0.90 mmol)의 교반된 현탁액에, 무수 DMF(5 mL) 중의 2-(1H-인돌-6-일옥시)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드(275 mg, 0.59 mmol)의 용액을 가했다. 이 반응 혼합물을 25°C에서 30분 동안 교반하고, 이어서 0°C로 냉각시키고, 요오도메탄(44 μL, 0.70 mmol)을 천천히 가했다. 이 반응 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 DMF를 증류시켰다. 조질 잔사를, 헥산 중의 7% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 160 mg(56%)의 2-(1-메틸-1H-인돌-6-일옥시)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드를 황색 오일로서 수득하였다.

[1924] 단계 2

[1925] 무수 THF(5 mL) 중의 2-(1-메틸-1H-인돌-6-일옥시)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드(160 mg, 0.33 mmol)의 교반된 용액에, 테트라부틸암모늄 플루오라이드(THF 중의 1.0 M, 6.6 mL, 6.6 mmol) 및 에틸렌다이아민(0.44 mL, 6.6 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 16시간 동안 가열환류시키고, 이어서 실온으로 냉각시키고, 물로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트(4x)로 추출하였다. 합친 유기물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, 용리 용매로서 2 내지 6% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 사용하는 실리카 겔(100 내지 200 메쉬) 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 59 mg(52%)의 2-(1-메틸-1H-인돌-6-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드를 연황색 고체로서 수득하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 350.

[1926] 실시예 279

[1927] 2-(1H-인돌-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드



[1928]

[1929] 단계 1

[1930] MeCN(35 mL) 중의 5-하이드록시인돌(1.0 g, 7.50 mmol)의 교반된 용액에, 다이-3급-부틸 다이카보네이트(4.9 g, 22.5 mmol), DMAP(0.46 g, 3.75 mmol) 및 트라이에틸아민(3.2 mL, 22.5 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 용매를 완전히 증류시켰다. 잔사를, 용리 용매로서 10 내지 20% EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔(100 내지 200 메쉬) 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 2.5 g(100%)의 5-3급-부톡시카보닐옥시-인돌-1-카복실산 3급-부틸 에스터를 무색 오일로서 수득하였다.

[1931] 단계 2

[1932] 다이클로로메탄(30 mL) 중의 5-3급-부톡시카보닐옥시-인돌-1-카복실산 3급-부틸 에스터(1.5 g, 4.50 mmol)의 교반된 용액에, 모폴린(11.8 mL, 135 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 용매를 완전히 증류시켰다. 잔사를, 용리 용매로서 10 내지 20% EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔(100 내지

200 메쉬) 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 0.8 g(77%)의 5-하이드록시인돌-1-카복실산 3급-부틸 에스터를 무색 오일로서 수득하였다.

[1933] 단계 3

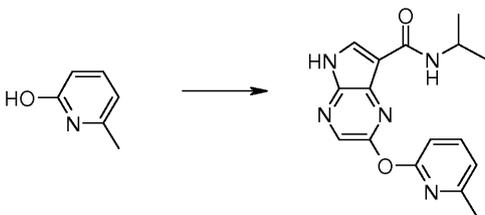
[1934] 초음파 바이알 내에서, DMF(4 mL) 중의 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드(100 mg, 0.24 mmol)의 교반된 용액에, 5-하이드록시인돌-1-카복실산 3급-부틸 에스터(68 mg, 0.29 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(235 mg, 0.72 mmol)을 가했다. 상기 바이알을 밀봉하고, 초음파 반응기 내에서 120℃로 1시간 동안 가열하였다. 이 반응물을 물(20 mL)로 켄칭시키고, EtOAc(3x)로 추출하였다. 합친 유기 상을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를, 용리 용매로서 20 내지 60% EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔(100 내지 200 메쉬) 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 60 mg(36%)의 2-(1H-인돌-5-일옥시)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드를 갈색 오일로서 수득하였다.

[1935] 단계 4

[1936] 무수 THF(4 mL) 중의 2-(1H-인돌-5-일옥시)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드(60 mg, 0.13 mmol)의 교반된 용액에, 테트라부틸암모늄 플루오라이드(THF 중의 1.0 M, 2.6 mL, 2.6 mmol)를 가했다. 이 반응 혼합물을 16시간 동안 가열환류시키고, 이어서 실온으로 냉각시키고, 물로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트(4x)로 추출하였다. 합친 유기물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, 용리 용매로서 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 사용하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 3.4 mg(8%)의 2-(1H-인돌-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드를 회백색 고체로서 수득하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 336.

[1937] 실시예 280

[1938] 2-(6-메틸피리딘-2-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드



[1939]

[1940] 단계 1

[1941] 압력 튜브 내에서, DMF(4 mL) 중의 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드(145 mg, 0.35 mmol)의 교반된 용액에, 6-메틸피리딘-2-올(115 mg, 1.05 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(342 mg, 1.05 mmol)을 가했다. 상기 튜브를 밀봉하고, 140℃로 18시간 동안 가열하였다. 이 반응물을 냉각시키고, 이어서 물(20 mL)로 켄칭시키고, EtOAc(4x)로 추출하였다. 합친 유기 상을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를, 용리 용매로서 20 내지 60% EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔(100 내지 200 메쉬) 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 95 mg(61%)의 2-(6-메틸피리딘-2-일옥시)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드를 무색 오일로서 수득하였다.

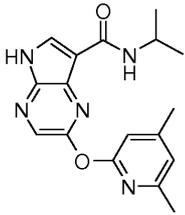
[1942] 단계 4

[1943] 무수 THF(4 mL) 중의 2-(6-메틸피리딘-2-일옥시)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드(160 mg, 0.36 mmol)의 교반된 용액에, 테트라부틸암모늄 플루오라이드(THF 중의 1.0 M, 7.2 mL, 7.2 mmol) 및 에틸렌다이아민(0.48 mL, 7.2 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 16시간 동안 가열환류시키고, 이어서 실온으로 냉각시키고, 물로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트(4x)로 추출하였다. 합친 유기물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, 용리 용매로서 2 내지 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 사용하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 65 mg(58%)의 2-(6-메틸피리딘-2-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산

아이소프로필아미드를 회백색 고체로서 수득하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 312.

[1944] 실시예 281

[1945] 2-(4,6-다이메틸피리딘-2-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아미드

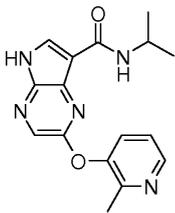


[1946]

[1947] 실시예 280에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 6-메틸피리딘-2-올을 4,6-다이메틸피리딘-2-올로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 326.

[1948] 실시예 282

[1949] 2-(2-메틸피리딘-3-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아미드

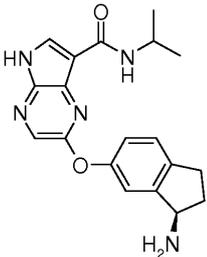


[1950]

[1951] 실시예 280에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, 6-메틸피리딘-2-올을 2-메틸피리딘-3-올로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 312.

[1952] 실시예 283

[1953] 2-((R)-3-아미노인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아미드

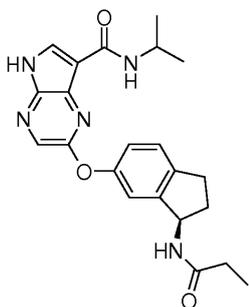


[1954]

[1955] 실시예 270에 개시된 절차에 따르면, 단계 4는 생략하고 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 352.

[1956] 실시예 284

[1957] 2-((R)-3-프로피온일아미노인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아미드

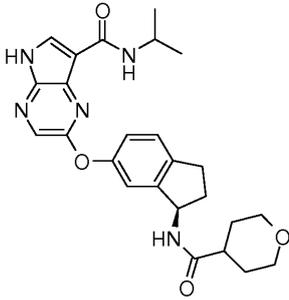


[1958]

[1959] 실시예 270에 개시된 절차에 따라, 단계 4에서, 메탄설폰일 클로라이드 및 다이아이소프로필에틸아민을 프로피온일 클로라이드 및 피리딘으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 408.

[1960] 실시예 285

[1961] 2-[(R)-3-[(테트라하이드로피란-4-카보닐)-아미노]-인단-5-일옥시]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드

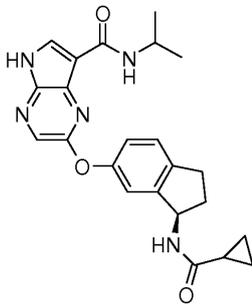


[1962]

[1963] 실시예 270에 개시된 절차에 따라, 단계 4에서, 메탄설폰일 클로라이드 및 다이아이소프로필에틸아민을 테트라하이드로피란-4-카보닐 클로라이드 및 피리딘으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 464.

[1964] 실시예 286

[1965] 2-[(R)-3-(사이클로프로판카보닐-아미노)-인단-5-일옥시]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드

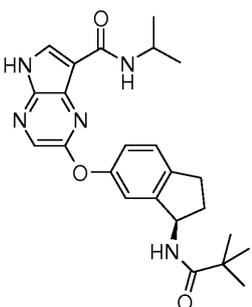


[1966]

[1967] 실시예 270에 개시된 절차에 따라, 단계 4에서, 메탄설폰일 클로라이드 및 다이아이소프로필에틸아민을 사이클로프로판카보닐 클로라이드 및 피리딘으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 420.

[1968] 실시예 287

[1969] 2-[(R)-3-(2,2-다이메틸-프로피온일아미노)-인단-5-일옥시]-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드

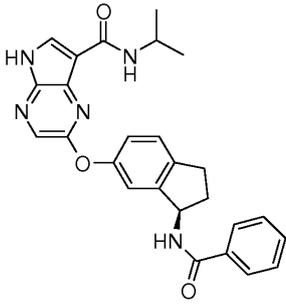


[1970]

[1971] 실시예 270에 개시된 절차에 따라, 단계 4에서, 메탄설폰일 클로라이드 및 다이아이소프로필에틸아민을 트라이메틸아세틸 클로라이드 및 피리딘으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 436.

[1972] 실시예 288

[1973] 2-((R)-3-벤조일아미노인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드

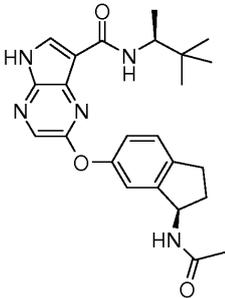


[1974]

[1975] 실시예 270에 개시된 절차에 따라, 단계 4에서, 메탄설폰일 클로라이드 및 다이아이소프로필에틸아민을 벤조일 클로라이드 및 피리딘으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 456.

[1976] 실시예 289

[1977] 2-((R)-3-아세틸아미노인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

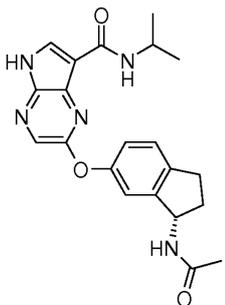


[1978]

[1979] 실시예 270에 개시된 절차에 따라, 단계 2에서, 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드를 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드로 대체하고, 단계 4에서, 메탄설폰일 클로라이드 및 다이아이소프로필에틸아민을 아세틸 클로라이드 및 피리딘으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 436.

[1980] 실시예 290

[1981] 2-((S)-3-아세틸아미노인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드

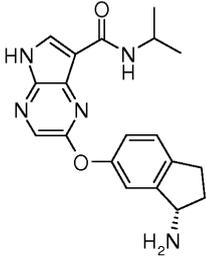


[1982]

[1983] 실시예 270에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서 (R)-3-아미노인단-5-올을 (S)-3-아미노인단-5-올로 대체하고, 단계 4에서, 메탄설폰일 클로라이드 및 다이아이소프로필에틸아민을 아세틸 클로라이드 및 피리딘으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 394.

[1984] 실시예 291

[1985] 2-((S)-3-아미노인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드

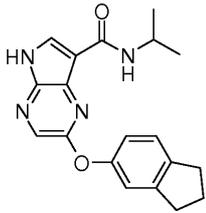


[1986]

[1987] 실시예 270에 개시된 절차에 따르되, 단계 1에서 (R)-3-아미노인단-5-올을 (S)-3-아미노인단-5-올로 대체하고, 단계 4는 생략하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 352.

[1988] 실시예 292

[1989] 2-(인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드

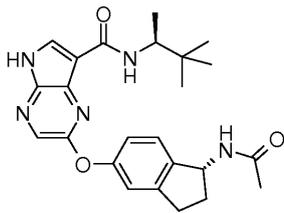


[1990]

[1991] 실시예 270의 단계 2 및 5에 개시된 절차에 따라, 단계 2에서, ((R)-6-하이드록시인단-1-일)-카밤산 3급-부틸 에스터를 인단-5-올로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 337.

[1992] 실시예 293

[1993] 2-((R)-1-아세틸아미노인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드

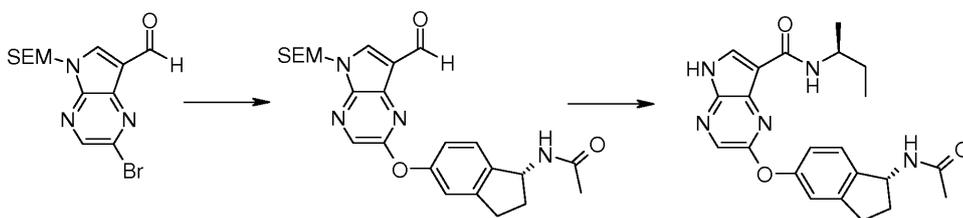


[1994]

[1995] 실시예 270에 개시된 절차에 따라, 단계 1에서, (R)-3-아미노인단-5-올을 (R)-1-아미노-인단-5-올 하이드로클로라이드로 대체하고, 단계 2에서, 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 아이소프로필아마이드를 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1,2,2-트라이메틸-프로필)-아마이드로 대체하고, 단계 4에서, 메탄설폰일 클로라이드 및 다이아이소프로필 에틸아민을 아세틸 클로라이드 및 피리딘으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 436.

[1996] 실시예 294

[1997] 2-((R)-1-아세틸아미노인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2급-부틸)-아마이드



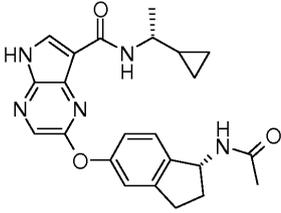
[1998]

- [1999] 단계 1
- [2000] 압력 튜브 내에서, 톨루엔 중의 2-브로모-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b] 피라진-7-카브알데하이드(0.25 g, 0.70 mmol)의 교반된 용액에, ((R)-6-하이드록시인단-1-일)-카밤산 3급-부틸 에스터(0.209 g, 0.84 mmol), 2-다이-3급-부틸포스포노-2'-(N,N-다이메틸아미노)바이페닐(0.072 g, 0.210 mmol), 및  $K_3PO_4$ (0.298 g, 1.404 mmol)을 가했다. 이 반응물을 질소 기체로 20분 동안 퍼지하고,  $Pd(OAc)_2$ (0.032 g, 0.140 mmol)을 가했다. 상기 튜브를 밀봉하고, 90°C로 16시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 냉각시키고, 용매를 진공 하에 증발시켰다. 조질 잔사를, 용리 용매로서 EtOAc/헥산(10 내지 15%)을 사용하는 실리카 겔(100 내지 200 메쉬) 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 0.10 g(27%)의 {(R)-6-[7-폼일-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일옥시]-인단-1-일}-카밤산 3급-부틸 에스터를 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 525.
- [2001] 단계 2
- [2002] 0°C에서, 메탄올 중의 {(R)-6-[7-폼일-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일옥시]-인단-1-일}-카밤산 3급-부틸 에스터(1.0 g, 1.91 mmol)의 교반된 용액에, 아세틸 클로라이드(2.71 mL, 38.1 mmol)를 천천히 가했다. 이 반응 혼합물을 0°C에서 10분 동안 및 이어서 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 실온에서 감압 하에 증발시켜, 0.90 g의 2-((R)-3-아미노인단-5-일옥시)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카브알데하이드 하이드로클로라이드 염을 갈색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.
- [2003] 단계 3
- [2004] 0°C에서, 다이클로로메탄 중의 2-((R)-3-아미노인단-5-일옥시)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카브알데하이드 하이드로클로라이드 염(0.90 g, 2.12 mmol)의 교반된 용액을 피리딘(0.671 g, 8.492 mmol)을 사용하여 pH 7로 중화시키고, 0°C에서 20분 동안 교반하였다.  $Ac_2O$ (0.325 g, 3.18 mmol)를 가하고, 이 반응 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 조질 잔사를, 용리액으로서 EtOAc/헥산(10 내지 15%)을 사용하는 실리카 겔(100 내지 200 메쉬) 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 0.45 g(45%)의 N-{(R)-6-[7-폼일-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일옥시]-인단-1-일}-아세트아마이드를 연황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 467.
- [2005] 단계 4
- [2006] 다이옥산 (10 mL) 중의 N-{(R)-6-[7-폼일-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로 [2,3-b] 피라진-2-일옥시]-인단-1-일}-아세트아마이드(0.45 g, 0.97 mmol)의 교반된 용액에,  $NH_2SO_3H$ (0.56 g, 5.80 mmol) 및 이어서 물(5 mL) 중의  $NaClO_2$ (0.114 g, 1.25 mmol) 및  $KH_2PO_4$ (1.57 g, 11.592 mmol)의 용액을 가했다. 이 반응 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 물로 희석하고, EtOAc(3×50 mL)로 추출하였다. 합친 유기 상을  $Na_2SO_4$  상에서 건조하고, 감압 하에 농축하여, 0.35 g(75%)의 2-((R)-3-아세틸아미노인단-5-일옥시)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산을 백색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.
- [2007] 단계 5
- [2008] 다이클로로메탄(10 mL) 중의 2-((R)-3-아세틸아미노인단-5-일옥시)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산(0.20 g, 0.41 mmol)의 교반된 용액에, (S)-1-2급-부틸 아민(0.033 g, 0.46 mmol) 및 HATU(175 mg, 0.46 mmol)를 가했다. 0°C에서, 다이아이소프로필에틸아민(0.21 mL, 1.23 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 물로 켄칭시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합친 유기 상을  $Na_2SO_4$  상에서 건조하고, 감압 하에 농축하였다. 조질 잔사를 실리카 겔(100 내지 200 메쉬) 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 0.12 g(54%)의 2-((R)-3-아세틸아미노인단-5-일옥시)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2급-부틸)-아마이드를 황색 점착성 고체로서 수득하였다.
- [2009] 단계 6
- [2010] 아세트산(5 mL) 중의 1.0 M HCl 중의 2-((R)-3-아세틸아미노인단-5-일옥시)-5-(2-트라이메틸실란일-에톡시메

틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2급-부틸)-아마이드(0.12 g, 0.22 mmol)의 교반된 용액을 65°C에서 3시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 완전히 증류시켰다. 잔사를 MeOH:다이클로로메탄(1:1)에 용해시키고, 0°C에서 에틸렌다이아민(20.0 당량)을 가했다. 이 반응 혼합물을 25°C에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 용매를 감압 하에 완전히 증발시키고, 조질 잔사를, 용리액으로서 MeOH/DCM(2 내지 6%)을 사용하는 실리카 겔(100 내지 200 메쉬) 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 17 mg(19%)의 2-((R)-3-아세틸아미노인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-2급-부틸)-아마이드를 희백색 고체로서 수득하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 408.

[2011] **실시예 295**

[2012] 2-((R)-1-아세틸아미노인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((R)-1-사이클로프로필-에틸)-아마이드

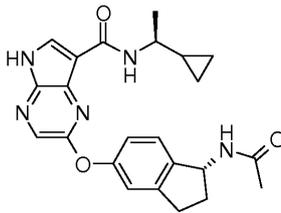


[2013]

[2014] 실시예 294에 개시된 절차에 따라, 단계 5에서, (S)-1-2급-부틸 아민을 (R)-1-사이클로프로필-에틸아민으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 420.

[2015] **실시예 296**

[2016] 2-((R)-1-아세틸아미노인단-5-일옥시)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-카복실산 ((S)-1-사이클로프로필-에틸)-아마이드



[2017]

[2018] 실시예 294에 개시된 절차에 따라, 단계 5에서, (S)-1-2급-부틸 아민을 (S)-1-사이클로프로필-에틸아민으로 대체하여 제조하였다. MS: (M+H)<sup>+</sup> = 420.

[2019] JAK 분석 정보

[2020] **야누스 키나아제(JAK) 억제제의 IC<sub>50</sub> 결정:**

[2021] 사용한 효소 및 펩타이드를 하기에 기술한다:

[2022] JAK1: 인비트로젠(Invitrogen)으로부터의 재조합 인간 키나아제 도메인(카탈로그 번호 PV4774);

[2023] JAK3: 밀리포어(Millipore)로부터의(카탈로그 번호 14-629) 또는 제조된 재조합 인간 키나아제 도메인;

[2024] JAK2: 밀리포어로부터의 재조합 인간 키나아제 도메인(카탈로그 번호 14-640);

[2025] 기질: 비오틴(Biotin)-KAIETDKYEYTVKD 펩타이드 기질의 서열을 갖는 JAK1의 활성화 루프로부터 유도되고 N-말단이 비오틴화된 14-머 펩타이드;

[2026] 사용된 분석 조건을 하기에 기술한다:

[2027] 분석 완충액: JAK 키나아제 완충액: 50 mM Hepes [pH 7.2], 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT, 1 mg/mL BSA(이 완충액 내에서 분석을 수행함);

- [2028] 분석 포맷: 3가지 JAK 키나아제 모두의 키나아제 활성을 미량의 <sup>33</sup>P-ATP를 사용하고 방사성 종말 분석을 이용하여 측정함(이 분석은 96-웰 폴리프로필렌 플레이트 내에서 수행함);
- [2029] **실험 방법:**
- [2030] 모든 농도는 반응 혼합물에서 최종적인 것이며, 모든 배양은 실온에서 수행하였다. 분석 단계는 하기에 기술된다:
- [2031] 화합물들은 일반적으로 1 mM인 10x 출발농도에서 100% DMSO에 연속적으로 희석한다. 반응물 중 DMSO의 최종 농도는 10%이다. 화합물들은 효소(0.5 nM JAK3(시판되어 입수가 가능), 0.2 nM JAK3(제조함), 1 nM JAK2, 5 nM JAK1)와 함께 10분 동안 미리 배양한다. 두 기질(JAK 키나아제 완충액 중에 미리 혼합한 ATP 및 펩타이드)의 각테일을 첨가하여 반응을 개시한다. JAK2/JAK3 분석에서, ATP 및 펩타이드는 각각 1.5 μM 및 50 μM의 농도로 사용된다. JAK1 분석은 10 μM의 ATP 농도 및 50 μM의 펩타이드 농도에서 수행된다.
- [2032] JAK2 및 JAK3에 대한 분석 시간은 20분이다. JAK1 분석은 40분 동안 수행한다. 세 효소 모두의 경우, 0.5 M EDTA를 최종 농도 100 mM가 되도록 첨가하여 반응을 종결시킨다.
- [2033] 25 μL의 종결된 반응물들은, 96-웰 1.2 μM 멀티스크린(MultiScreen)-BV 필터 플레이트 중의, 50 mM의 EDTA를 포함하며, MgCl<sub>2</sub> 및 CaCl<sub>2</sub>가 없는 1x 포스페이트 완충 식염수 중의 스트렙타비딘-코팅된 세파로오스 비드의 7.5 부피% 슬러리 150 μL로 옮긴다. 30분 동안 배양한 후, 비드를 진공 하에 하기와 같이 완충액으로 세척했다:
- [2034] 200 μL의 2M NaCl로 3 내지 4 회 세척;
- [2035] 200 μL의 2M NaCl 및 1 부피% 인산으로 3 내지 4 회 세척;
- [2036] 물로 1 회 세척.
- [2037] 세척한 플레이트는 1 내지 2시간 동안 60°C 오븐에서 건조하였다. 70 μL의 마이크로신티(Microscint) 20 섬광액을 필터 플레이트의 각 웰에 첨가하고, 30분 이상의 배양 후, 방사성 카운트를 퍼킨엘머(Perkinelmer) 마이크로플레이트 섬광 카운터에서 측정했다.
- [2038] 대표적인 IC<sub>50</sub> 결과를 하기 표 II에 제시한다:
- [2039] [표 II]

화합물	IC <sub>50</sub> h-jak3(810-1124)-sf9-c:첨가제 없음 (μM)		
I-1	0.22486	I-20	0.02977
I-2	0.00523	I-21	0.04500
I-3	0.01219	I-22	0.00590
I-4	0.03485	I-24	0.17964
I-5	0.30171	I-25	0.00673
I-6	0.12621	I-26	0.00408
I-7	0.00451	I-27	0.93386
I-8	0.04879	I-28	0.68064
I-9	0.01960	I-29	0.05427
I-10	0.03433	I-30	0.01905
I-11	0.15173	I-31	0.03948
I-12	0.19236	I-32	0.02008
I-13	0.43629	I-33	0.49272
I-14	0.40877	I-34	0.03643
I-15	0.00749	I-35	1.03872
I-16	0.45888	I-36	0.03361
I-17	0.08448	I-37	0.02204
I-18	0.00305	I-38	0.11500
I-19	0.00614	I-39	0.30185
		I-40	0.12828
		I-41	0.11153
		I-42	0.13101
		I-43	0.12077

[2040]

I-44	0.04604	I-89	0.01339
I-45	0.20773	I-90	0.01454
I-46	0.22824	I-91	0.03868
I-47	0.34309	I-92	0.09507
I-48	0.11565	I-93	0.05784
I-49	0.45253	I-94	0.87751
I-50	0.00903	I-95	0.00999
I-51	0.41420	I-96	0.02595
I-52	0.01107	I-97	0.01804
I-53	0.00838	I-98	0.01113
I-54	0.00546	I-99	0.00661
I-55	0.02940	I-100	0.03846
I-56	0.00984	I-101	0.01203
I-57	0.21673	I-102	0.01032
I-58	0.03768	I-103	0.00725
I-59	0.05887	I-104	0.01632
I-60	0.01505	I-105	0.10280
I-61	0.00257	I-106	0.01475
I-62	0.00746	I-107	0.06129
I-63	0.03047	I-108	0.16295
I-64	0.03513	I-109	0.23090
I-65	0.26197	I-110	0.04545
I-66	0.04997	I-111	0.27573
I-67	0.42702	I-112	0.08615
I-68	0.35826	I-113	0.03568
I-69	0.14348	I-114	0.06343
I-70	0.08700	I-115	3.30096
I-71	0.00380	I-116	0.68209
I-72	0.01000	I-117	0.02677
I-73	0.09242	I-118	0.14998
I-74	0.02706	I-119	0.15058
I-75	0.06867	I-120	0.02436
I-76	0.13209	I-121	0.05950
I-77	0.01367	I-122	0.06382
I-78	0.07861	I-123	1.33371
I-79	0.04069	I-124	0.44223
I-80	0.00390	I-125	0.50236
I-81	0.01599	I-126	0.19021
I-82	0.01516	I-127	0.14283
I-83	0.04725	I-128	0.21127
I-84	0.06514	I-129	0.22225
I-85	0.07251	I-130	0.65874
I-86	0.03919	I-131	1.02865
I-87	0.00182	I-132	0.41477
I-88	1.41346	I-133	0.15380

[2041]

I-134	0.89130	I-180	0.00032
I-135	0.02064	I-181	0.00062
I-136	0.28345	I-182	0.00032
I-137	0.34633	I-183	0.00032
I-138	0.00501	I-184	0.00032
I-139	0.00055	I-185	0.00032
I-140	0.00088	I-186	0.00046
I-141	0.00019	I-187	0.00046
I-142	0.00018	I-188	0.00041
I-143	0.00628	I-189	0.00060
I-144	0.00340	I-190	0.00069
I-145	0.00461	I-191	0.00055
I-146	0.01312	I-192	0.00040
I-147	0.00246	I-193	0.00042
I-148	0.00325	I-194	0.00134
I-149	0.00299	I-195	0.00046
I-150	0.00512	I-196	0.00047
I-151	0.01244	I-197	0.00032
I-152	0.02528	I-198	0.00054
I-153	0.07538	I-199	0.00065
I-155	0.00032	I-200	0.00073
I-156	0.00035	I-201	0.00057
I-157	0.00043	I-202	0.00052
I-158	0.00032	I-203	0.00040
I-159	0.00053	I-204	0.00056
I-160	0.00032	I-205	0.00076
I-161	0.00032	I-206	0.00032
I-162	0.00032	I-207	0.00073
I-163	0.00300	I-209	0.00047
I-164	0.00032	I-210	0.00071
I-165	0.00017	I-211	0.00022
I-166	0.00011	I-212	0.00016
I-167	0.00032	I-213	0.00011
I-168	0.00022	I-214	0.00028
I-169	0.00029	I-215	0.00021
I-170	0.00058	I-216	0.00018
I-171	0.00023	I-217	0.00011
I-172	0.00014	I-218	0.00013
I-173	0.00020	I-219	0.00024
I-174	0.00022	I-220	0.00023
I-175	0.00010	I-221	0.00008
I-176	0.00046	I-222	0.00011
I-177	0.00032	I-223	0.00091
I-178	0.00032	I-224	0.00036
I-179	0.00032	I-225	0.00019

[2042]

I-226	0.00050	I-266	0.38114
I-227	0.01056	I-267	2.35818
I-228	0.61869	I-268	0.15540
I-229	0.18371	I-269	0.08561
I-230	2.61358	I-270	0.73976
I-231	4.22410	I-271	1.27124
I-232	0.17718	I-272	0.02931
I-233	0.40678	I-273	0.46951
I-234	0.97958	I-274	0.35325
I-235	0.78443	I-275	0.62606
I-236	2.96483	I-276	0.57423
I-237	5.35592	I-277	0.22900
I-238	3.84823	I-278	0.49109
I-239	5.19661	I-279	1.10872
I-240	0.31533	I-280	3.97752
I-241	0.67717	I-281	0.13848
I-242	1.17718	I-282	0.12540
I-243	0.30967	I-283	0.05667
I-244	1.07179	I-284	0.04997
I-245	3.30868	I-285	0.23431
I-246	3.45523	I-286	0.15244
I-247	6.45564	I-287	0.02015
I-248	1.03367	I-288	0.29715
I-249	1.59120	I-289	0.53285
I-250	4.58553	I-290	0.26103
I-251	4.03349	I-291	0.03697
I-252	0.91369	I-292	0.09174
I-253	2.17078	I-293	0.16189
I-254	2.98880	I-294	0.01234
I-255	0.38180	I-295	0.00964
I-256	0.93054	I-296	0.02288
I-257	2.74335	I-297	0.57324
I-258	0.24613	I-298	0.38682
I-259	6.70858	I-299	0.14336
I-260	1.52760	I-300	0.19924
I-261	2.98802	I-301	0.11839
I-262	1.87094	I-302	0.15723
I-263	2.34964	I-303	0.13997
I-264	0.81002	I-304	0.15495
I-265	1.10243		

[2043]

[2044] SYK 분석 정보

[2045] 비장 타이로신 키나아제(SYK) 억제제의 IC<sub>50</sub> 결정:

[2046] SYK 키나아제 분석은 96 웰 플레이트 포맷에 맞춘 표준 키나아제 분석이다. 이 분석은 10 하프 로그 희석 및 40 μL의 반응 부피를 나타내는 8개의 시료를 이용한 IC<sub>50</sub> 측정용 96-웰 포맷에서 수행한다. 이 분석은, 자연 발생적인 인광체 수용자 컨센서스 서열로부터 유도된 N-말단 비오틴화된 펩타이드 기질(비오틴-11aa DY<sup>\*</sup>E)에 대해 방사성표지된 <sup>33</sup>P γ-ATP의 혼입을 측정한다. EDTA와의 반응의 종결 및 스트렙타비딘-코팅된 비드의 첨가시 인산화된 생성물이 검출되었다. 대표적인 결과는 상기 표 II에 제시되어 있다.

[2047] 분석 플레이트: 96-웰 멀티스크린 0.65 μm 필터 플레이트(밀리포어 카탈로그 번호: MADVNOB10);

[2048] 스트렙타비딘-코팅된 비드: 스트렙타비딘 세파로스(Streptavidin Sepharose, 상표명), 50 mM EDTA/PBS에 희석된(1:100) 현탁액 5.0 mL(애머삼(Amersham), 카탈로그 번호: 17-5113-01);

[2049] 화합물: 100% 디메틸설폭사이드(DMSO) 중의 10 mM, 최종 농도: 10% DMSO 중 화합물 0.003 내지 100 μM;

[2050] 효소: 비장 타이로신 키나아제 aa 360 내지 635의 SYK RPA 정제된 절단 구조물, 원액 1 mg/mL, MW: 31.2 KDa,

최종 농도: 0.0005 μM;

- [2051] 펩타이드 1: 비오틴화된 펩타이드는 자연 발생적인 인광체-수용자 컨센서스 서열로부터 유도됨(비오틴-EPEGDYEEVLE), QCB에서 특별 주문함, 원액 용액 20 mM, 최종 농도: 5.0 μM;
- [2052] ATP: 아데노신-5'-트라이포스페이트 20 mM, (로슈(ROCHE) 카탈로그 번호: 93202720), 최종 농도: 20 μM;
- [2053] 완충액: HEPES: 2-하이드록시에틸 피페라진-2-에탄술폰산(시그마(Sigma), 카탈로그 번호: H-3375), 최종 농도: 50 mM HEPES pH 7.5;
- [2054] BSA: 최종 농도 0.1% 로 희석한 소 태아 혈청 알부민 분획 V, 지방산 없음 (로슈 다이애그노스틱스 게엠베하 (Roche Diagnostics GmbH), 카탈로그 번호 9100221);
- [2055] EDTA: EDTA 원액 용액 500 mM(깁코(GIBCO), 카탈로그 번호: 15575-038), 최종 농도: 0.1 mM;
- [2056] DTT: 1,4-디티오프레이톨(Roche Diagnostics GmbH, 카탈로그 번호: 197777), 최종 농도: 1 mM;
- [2057] MgCl<sub>2</sub> x 6H<sub>2</sub>O: MERCK, 카탈로그 번호: 105833.1000, 최종 농도: 10 mM;
- [2058] 분석 희석 완충액(ADB): 50 mM HEPES, 0.1 mM EGTA, 0.1 mM Na 바나데이트, 0.1 mM β-글리세로포스페이트, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT, 0.1% BSA, pH 7.5;
- [2059] 비드 세척 완충액: 2M NaCl + 1% 인산이 있는 10 g/L PBS(포스페이트 완충 식염수).
- [2060] **실험 방법:**
- [2061] 40 μL의 부피에서, 26 μL의 ADB 희석되고 정제된 재조합 인간 SYK360-635[0.5 nM]을 [10%] DMSO 중의 시험 화합물의 10X 농축물[일반적으로 100 μM 내지 0.003 μM] 4 μL와 혼합하고, 이 혼합물을 10분 동안 RT에서 배양했다.
- [2062] DYE 펩타이드 기질[0 또는 5 μM], ATP[20 μM] 및 <sup>33</sup>P γ ATP[2 μCi/rxn]를 함유하는 10 μL의 4x 기질 각테일을 첨가하여, 키나아제 반응을 개시했다. 30°C에서의 15분 동안의 배양 후, 25 μL의 반응 시료를, PBS 중에 200 μL의 5 mM EDTA 및 20% 스트렙타비딘 코팅된 비드를 포함하는 96-웰 0.65 μm 밀리포어 MADVNOB 멤브레인/플레이트로 옮겨 반응을 종결시켰다.
- [2063] 결합되지 않은 방사핵종들은 진공 하에 3 x 250 μL의 2M NaCl; 2 x 250 μL의 2M NaCl + 1% [0457] 인산; 1 x 250 μL의 H<sub>2</sub>O로 세척했다. 최종 세척 후, 멤브레인/플레이트를 어댑터 플레이트로 옮기고, 15분 동안 60°C에서 가열하고, 50 μL 점광 각테일을 각 웰에 첨가하고, 4시간 후 방사성의 양을 탐 카운터에서 카운팅했다.
- [2064] 억제되지 않은 효소 비율을 기초로 억제율을 계산했다:
- [2065]  $\text{억제율}\% = 100 / (1 + (\text{IC}_{50} / \text{억제제 농도})^n)$
- [2066] IC<sub>50</sub>은 Xlfit 소프트웨어(영국 서레이주 길포드 소재의 아이디 비즈니스 솔루션 리미티드(ID Business Solution Ltd.))를 이용해 맞춘 비선형적 곡선을 이용하여 계산했다.
- [2067] 전술된 본 발명은 명쾌함 및 이해를 목적으로 설명 및 예에 의해 자세히 기술되었다. 첨부된 청구의 범위의 범위 내에서 변화 및 변경이 가능하다는 것이 당업자에게 자명할 것이다. 따라서, 상기한 명세서는 설명을 의도로 한 것이며, 제한을 의도한 것이 아님이 이해되어야 한다. 따라서, 본 발명의 범위는 상기한 명세서를 참조로 결정될 것이 아니라, 첨부된 특허청구범위에 대한 등가물의 전체 범위와 함께, 첨부된 특허청구범위를 참조하여 결정되어야 할 것이다.
- [2068] 본 출원에 인용된 모든 특허, 특허 출원 및 공보는, 각각의 개별 특허, 특허 출원 또는 공보가 개별적으로 언급된 것과 마찬가지로의 범위로, 임의의 목적을 위해 본원에 그 전체를 참고로 인용한다.