

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구  
국제사무국

(43) 국제공개일  
2019년 7월 4일 (04.07.2019)



(10) 국제공개번호  
WO 2019/132560 A1

(51) 국제특허분류:  
C07D 487/04 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2018/016812

(22) 국제출원일: 2018년 12월 28일 (28.12.2018)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:  
10-2017-0183060 2017년 12월 28일 (28.12.2017)KR

(71) 출원인: 주식회사 대웅제약 (DAEWOONG PHARMA-  
CEUTICAL CO., LTD.) [KR/KR]; 18623 경기도 화성시  
향남읍 제약공단4길 35-14, Gyeonggi-do (KR).

(72) 발명자: 김인우 (KIM, In Woo); 08284 서울시 구로구 가  
마산로 231, 2동 306호, Seoul (KR). 정승환 (JUNG, Se-  
ung Hwarn); 34049 대전시 유성구 엑스포로 448, 109동  
903호, Daejeon (KR). 김남윤 (KIM, Nam Youn); 17028  
경기도 용인시 처인구 포곡로 288, 403호, Gyeonggi-do  
(KR). 이준희 (LEE, Jun Hee); 05036 서울시 광진구 광  
나루로46길 45-3, 302호, Seoul (KR).

(74) 대리인: 유미특허법인 (YOU ME PATENT AND LAW  
FIRM); 06134 서울시 강남구 테헤란로 115, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국  
내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC,  
EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU,  
ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ,  
LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK,  
MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA,  
PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD,  
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역  
내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE,  
LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유  
럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK,  
MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

공개:  
— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(54) Title: AMINO-FLUOROPIPERIDINE DERIVATIVE AS KINASE INHIBITOR

(54) 발명의 명칭: 카이네이즈 저해제로서의 아미노-플루오로피페리딘 유도체

(57) Abstract: The present invention relates to a compound represented by chemical formula (1) or pharmaceutically acceptable salts thereof. The compound according to the present invention can be utilized for preventing or treating diseases that benefit from kinase inhibitory action.

(57) 요약서: 본 발명은 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로, 본 발명에 따른 화합물은 카이네이즈 저해 작용이 유익한 질환의 예방 또는 치료에 유용하게 사용할수 있다.



WO 2019/132560 A1

【명세서】

【발명의 명칭】

카이네이즈 저해제로서의 아미노-플루오로피페리딘 유도체

【기술분야】

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

【배경기술】

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5 유용한 치료적 접근일 수 있다.

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

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

15 등이 있다.

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

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

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

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

30 【발명의 내용】

【해결하려는 과제】

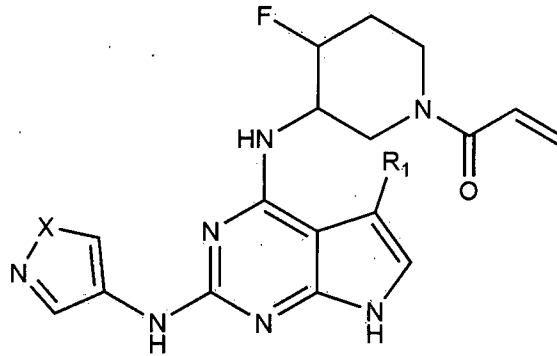
본 발명은 카이네이즈, 특히 타이로신 카이네이즈에 대한 저해능을 가지는 화합물, 이의 제조방법 및 이의 용도를 제공하기 위한 것이다.

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

【과제의 해결 수단】

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

[화학식 1]



10

상기 화학식 1에서,

R<sub>1</sub>은 C<sub>1-5</sub> 알킬, 할로젠, 또는 시아노이고,

X는 N-R<sub>2</sub>, O, 또는 S이고,

R<sub>2</sub>는 C<sub>1-5</sub> 알킬, C<sub>1-5</sub> 할로알킬, 또는 C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬이다.

15

바람직하게는, R<sub>1</sub>은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펀틸, 브로모, 클로로, 플루오로, 또는 시아노이다.

20

바람직하게는, R<sub>2</sub>는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펀틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실이다.

25

상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 대표적인 예는 하기와 같다:

- 1) 1-((3S,4R)-3-(5-클로로-2-(1-에틸-1H-피라졸-4-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- 5        2) 1-((3S,4R)-3-(5-클로로-2-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- 3) 1-((3S,4R)-3-(5-클로로-2-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-4-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- 10        4) 1-((3S,4R)-3-(5-클로로-2-(이소옥사졸-4-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- 5) 1-((3S,4R)-3-(5-클로로-2-(이소싸이아졸-4-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- 15        6) 4-((3S,4R)-1-아크릴로일-4-플루오로피페리딘-3-일아미노)-2-(1-에틸-1H-피라졸-4-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴,
- 7) 4-((3S,4R)-1-아크릴로일-4-플루오로피페리딘-3-일아미노)-2-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴,
- 20        8) 4-((3S,4R)-1-아크릴로일-4-플루오로피페리딘-3-일아미노)-2-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-4-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴,
- 9) 4-((3S,4R)-1-아크릴로일-4-플루오로피페리딘-3-일아미노)-2-(이소옥사졸-4-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴,
- 10) 1-((3S,4R)-3-(2-(1-에틸-1H-피라졸-4-일아미노)-5-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- 30        11) 1-((3S,4R)-4-플루오로-3-(2-(이소옥사졸-4-일아미노)-5-

메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일(아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온, 및

12) 1-(((3S,4S)-3-((5-클로로-2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온.

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

무기산 또는 유기산을 사용하여 통상적인 방법으로 약학적으로 허용 가능한 염을 얻을 수 있다. 예를 들어 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 수산화성 유기용매, 예를 들면 아세톤, 메탄올, 에탄올, 또는 아세토나이트릴에 용해시키고, 유기산 또는 무기산을 가하여 침전된 결정을 여과하여 제조, 건조시켜 약학적으로 허용가능한 염을 얻을 수 있다. 또는 산이 부가된 반응 혼합물에서 용매나 과량의 산을 감압하여, 잔사를 건조시켜서 제조하거나, 또는 다른 유기용매를 가하여 석출된 염을 여과하여 제조할 수 있다. 이때 바람직한 염으로서, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산, 아세트산, 글리콜산, 락트산, 피루브산, 말론산, 석신산, 글루타르산, 푸마르산, 말산, 만델산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 팔미트산, 말레산, 하이드록시말레산, 벤조산, 하이드록시벤조산, 페닐아세트산, 신남산, 살리실산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산 또는 툴루엔술폰산 등으로부터 유도된 염을 들 수 있다.

약학적으로 허용 가능하지 않은 화학식 1로 표시되는 화합물의 염

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

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

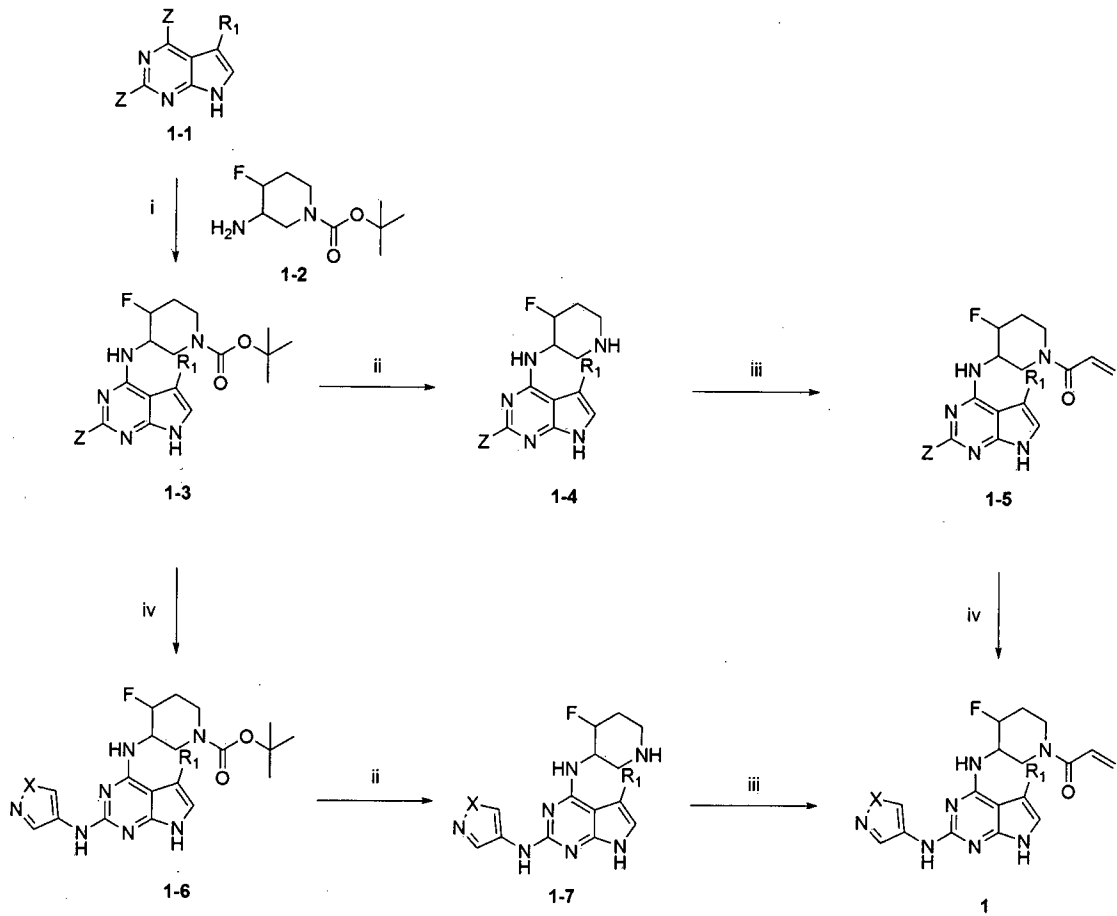
10

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

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

[반응식 1]





(상기 반응식 1에서, R<sub>1</sub>과 X의 정의는 앞서 정의된 바와 같으며, Z는 할로젠이며 바람직하게는 Z는 클로로이다)

- 5        상기 단계 i는, 화학식 1-1로 표시되는 화합물과 화학식 1-2로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 1-3으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다. 상기 반응은, 디이소프로필에틸아민 존재 하에 상온 내지 고온에서 반응시키는 것이 바람직하며, 용매는 에탄올이 바람직하다.
  
- 10       상기 단계 ii는, 화학식 1-3으로 표시되는 화합물의 보호기 제거 반응으로 화학식 1-4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다. 상기 반응은 염산 조건(바람직하게는, 6 N 염산 조건) 하에 반응시키는 것이 바람직하며, 용매는 메탄올이 바람직하다.
  
- 15       상기 단계 iii은, 화학식 1-4로 표시되는 화합물을 아실클로라이드와 반응시켜 화학식 1-5로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다. 상기 반응은,

트리에틸아민 또는 탄산수소나트륨 조건 하에  $-20^{\circ}\text{C}$  내지  $0^{\circ}\text{C}$ 에서 반응시키는 것이 바람직하다. 또한, 용매는 디클로로메탄 또는 테트라히드로퓨란과 물의 혼합액이 바람직하다.

- 5           상기 단계 iv는, 상기 화학식 1-5로 표시되는 화합물을 아민과 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다. 상기 반응은 트리플루오로아세트산 조건 하에 고온에서 반응시키는 것이 바람직하며, 용매는 2-부탄올이 바람직하다.
- 10           또한, 상기 반응식 1과 같이, 화학식 1-3으로 표시되는 화합물로부터 화학식 1-6으로 표시되는 화합물, 화학식 1-7로 표시되는 화합물 및 화학식 1로 표시되는 화합물의 순서로도 제조할 수 있으며, 각각의 단계 iv, ii 및 iii은 반응물을 제외하고는 앞서 설명한 바와 동일하다.
- 15           또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 이성체를 유효성분으로 포함하는 카이네이즈 저해 작용이 유의한 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- 20           이때 상기 카이네이즈 저해 작용이 유의한 질환은, 염증성 질환, 자가면역 질환, 증식성 질환, 과다증식성 질환, 면역학적으로 매개된 질환, 암, 또는 종양 등을 포함한다.

본 발명의 용어 "예방"은 본 발명의 조성물의 투여로 상기 질환의  
 25 발생, 확산 및 재발을 억제시키거나 지연시키는 모든 행위를 의미하고, "치료"는 본 발명의 조성물의 투여로 상기 질환의 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.

본 발명의 약학적 조성물은 표준 약학적 실시예 따라 경구 또는  
 30 비경구 투여 형태로 제형화할 수 있다. 이들 제형은 유효성분 이외에

약학적으로 허용 가능한 담체, 보조제 또는 희석액 등의 첨가물을 함유할 수 있다.

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

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

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

본 발명의 화합물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물의 형태, 투여 경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 그러나, 바람직한 효과를 위해서, 본 발명의 화합물을 1일 0.0001 내지 100 mg/kg(체중), 바람직하게는 0.001 내지 100 mg/kg(체중)으로 투여하는 것이 좋다. 투여는 1일 1회 또는 분할하여 경구 또는 비경구적 경로를 통해 투여될 수 있다. 투여 방법에 따라, 조성물은 본 발명의 화합물을 0.001 내지 99 중량%, 바람직하게는 0.01 내지 60 중량%

함유할 수 있다.

본 발명의 약학 조성물은 쥐, 생쥐, 가축 및 인간 등을 비롯한 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들어, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관(intracerebroventricular) 주사에 의해 투여될 수 있다.

**【발명의 효과】**

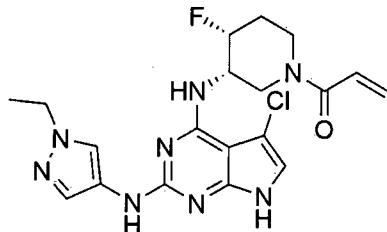
본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 이성체는, 카이네이즈 저해 작용이 유익한 질환의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

**【발명을 실시하기 위한 구체적인 내용】**

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

15

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



20 단계 1) 터트-부틸 (3S,4R)-3-((2,5-디클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

2,4,5-트리클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(2.0 g, 9.0 mmol)을 에탄올(10.0 mL)에 녹인 후에, N,N-디이소프로필에틸아민(4.8 mL, 28.0 mmol)과 터트-부틸 (3S,4R)-3-아미노-4-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트(2.0 g, 9.0 mmol)를 가하였다. 반응물을 110°C에서 24시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트를 가한 후, 증류수를 가하여 유기층을 분리하였다. 황산마그네슘으로 처리하여 여과한 후 감압 농축하였다.

25

잔사물을 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 표제 화합물 1.8 g(수율: 45.9%)를 수득하였다.

1H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.12(s, 1H), 6.35-6.33(m, 1H), 5.08-4.98(m, 1H), 4.52-4.49(m, 1H), 4.02-4.00(m, 1H), 3.75-3.73(m, 1H),  
5 3.44-3.42(m, 1H), 2.09-1.46(m, 2H), 1.41(s, 9H)

단계 2) 2,5-디클로로-N-((3S,4R)-4-플루오로피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민의 제조

10 터트-부틸 (3S,4R)-3-((2,5-디클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트(1.8 g, 4.4 mmol)에, 메탄올에 녹여있는 6 N 염산 용액(180.0 mL, 과량)을 넣었다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 반응물을 농축한 뒤, 분리 없이 다음 반응을 진행하였다.

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

20 2,5-디클로로-N-((3S,4R)-4-플루오로피페리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민(1.3 g, 4.0 mmol)과, 소듐바이카보네이트(1.8 g, 22.0 mmol)에 테트라히드로퓨란/증류수(5.0 mL / 1.0 mL)에 용해한 후 0°C에서 아크릴로일 클로라이드(355.0 μL, 4.0 mmol)를 가하였다. 반응물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트를 가한 후, 증류수를 가하여 유기층을 분리하였다. 황산마그네슘으로 처리하여 여과한 후 감압 농축하였다. 잔사물을 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 표제 화합물 1.1 g(수율: 67.5%)를 수득하였다.

25 1H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.14(s, 1H), 6.92-6.87(m, 1H), 6.25-6.22(m, 1H), 5.78-5.76(m, 1H), 5.17-5.03(m, 1H), 4.60-4.28(m, 3H), 3.49-3.44(m, 1H), 3.23-3.20(m, 1H), 2.17-2.15(m, 1H), 2.01-1.94(m, 1H)

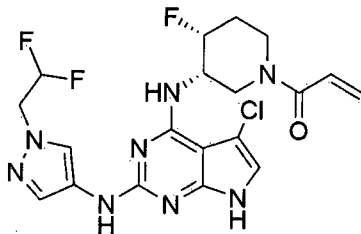
30 단계 4) 1-((3S,4R)-3-((5-클로로-2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-플루오로피페리딘-1-

일)프로프-2-엔-1-온의 제조

1-((3S,4R)-3-((2,5-디클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(1.0 g, 2.8 mmol)과 1-에틸-1H-피라졸-4-아민(238.7 mg, 2.1 mmol)을 2-부탄올(10.0 mL)에  
 5 녹였다. 상기 반응물에 트리플루오로아세트산(197.3 mL, 2.6 mmol)을 가한 후, 110°C에서 12시간 동안 반응시킨 후, 용매를 농축하였다. 상기 반응물을 메탄올에 녹여있는 7 N 암모니아 용액을 가하여 중화시킨 뒤 잔사물을 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 표제 화합물 179.0 mg(수율: 19.3%)를 수득하였다.

10 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.96-7.91(m, 1H), 7.53-7.48(m, 1H), 6.84-6.62(m, 2H), 6.30-6.14(m, 1H), 5.81-5.61(m, 1H), 5.12-5.02(m, 1H), 4.55-4.41(m, 1H), 4.24-4.01(m, 4H), 3.53-3.41(m, 1H), 3.25-2.95(m, 1H), 2.20-2.17(m, 1H), 1.99-1.84(m, 1H), 1.44-1.39(m, 3H)

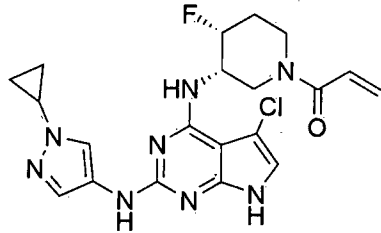
15 실시예 2: 1-((3S,4R)-3-(5-클로로-2-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조



상기 실시예 1에서 1-에틸-1H-피라졸-4-아민 대신 1-(2,2-  
 20 디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-아민을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 공정을 수행하여 표제 화합물 29.3 mg(수율: 57.1%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.10-7.99(m, 1H), 7.62-7.51(m, 1H), 6.84-6.61(m, 2H), 6.29-6.13(m, 1H), 5.82-5.60(m, 1H), 5.12-5.02(m, 1H),  
 25 4.55-4.41(m, 3H), 4.23-4.02(m, 1H), 3.52-3.40(m, 1H), 3.26-2.95(m, 1H), 2.22-2.11(m, 1H), 1.99-1.86(m, 1H), 1.32-1.28(m, 2H)

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

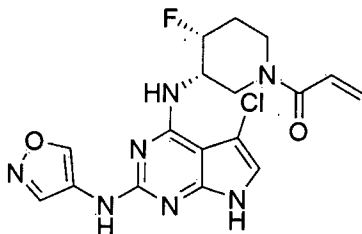


5           상기 실시예 1에서 1-에틸-1H-피라졸-4-아민 대신 1-사이클로프로필-1H-피라졸-4-아민을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 공정을 수행하여 표제 화합물 7.3 mg(수율: 13.3%)을 수득하였다.

1H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.99-7.96(m, 1H), 7.50-7.48(m, 1H),  
6.85-6.61(m, 2H), 6.29-6.15(m, 1H), 5.81-5.63(m, 1H), 5.14-5.04(m, 1H),  
10 4.58-4.42(m, 1H), 4.27-4.01(m, 1H), 3.57-3.46(m, 2H), 3.26-2.97(m, 1H),  
2.20-2.17(m, 1H), 2.01-1.98(m, 1H), 1.94-1.60(m, 1H), 1.04-0.89(m, 4H)

실시예 4: 1-((3S,4R)-3-(5-클로로-2-(이소옥사졸-4-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-

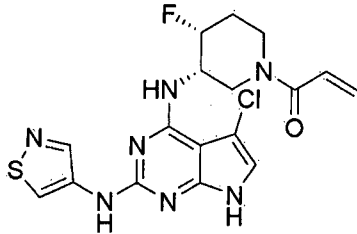
15 1-온의 제조



상기 실시예 1에서 1-에틸-1H-피라졸-4-아민 대신 이소옥사졸-4-아민을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 공정을 수행하여 표제 화합물 18.7 mg(수율: 24.1%)을 수득하였다.

20 1H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.08-8.99(m, 1H), 8.51-8.40(m, 1H),  
6.89-6.66(m, 2H), 6.33-6.09(m, 1H), 5.85-5.60(m, 1H), 5.15-4.98(m, 1H),  
4.62-4.28(m, 1H), 4.27-3.96(m, 2H), 3.58-3.38(m, 1H), 3.09-2.65(m, 1H),  
2.25-2.08(m, 1H), 1.97-1.78(m, 1H)

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

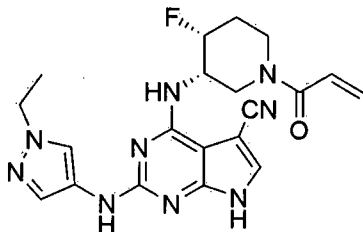


5            상기 실시예 1에서 1-에틸-1H-피라졸-4-아민 대신 이소싸이아졸-4-아민을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 공정을 수행하여 표제 화합물 7.3 mg(수율: 40.3%)을 수득하였다.

1H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.00-8.85(m, 1H), 8.65-8.55(m, 1H), 7.15-6.65(m, 2H), 6.35-6.10(m, 1H), 5.85-5.60(m, 1H), 5.20-5.05(m, 1H),  
10 4.65-4.00(m, 3H), 3.60-3.40(m, 1H), 3.10-3.00(m, 1H), 2.10-1.90(m, 1H), 1.65-1.55(m, 1H)

실시예 6: 4-((3S,4R)-1-아크릴로일-4-플루오로피페리딘-3-일아미노)-2-(1-에틸-1H-피라졸-4-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-

15    카르보니트릴의 제조

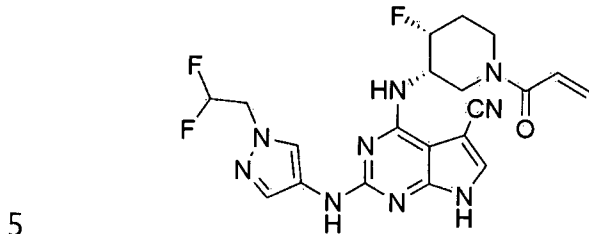


상기 실시예 1에서 2,4,5-트리클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 대신 2,4-디클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 공정을 수행하여 표제 화합물 2.8  
20 mg(수율: 23.1%)을 수득하였다.

1H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.00-7.90(m, 1H), 7.60-7.50(m, 2H), 6.90-6.60(m, 1H), 6.30-6.10(m, 1H), 5.82-5.60(m, 1H), 5.20-5.00(m, 1H), 4.60-4.45(m, 1H), 4.30-4.00(m, 3H), 3.60-3.40(m, 1H), 2.25-2.10(m, 1H), 2.08-1.85(m, 2H), 1.63-1.52(m, 1H), 1.45-1.38(m, 3H)



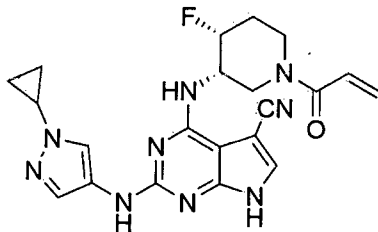
실시예 7: 4-((3S,4R)-1-아크릴로일-4-플루오로피페리딘-3-일아미노)-2-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴의 제조



상기 실시예 1에서 2,4,5-트리클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 대신 2,4-디클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴을 사용하고, 1-에틸-1H-피라졸-4-아민 대신 1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-아민을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 공정을 수행하여 표제 화합물 5.6 mg(수율: 42.4 %)을 수득하였다.

1H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.17-7.97(m, 1H), 7.70-7.50(m, 2H), 6.90-6.60(m, 1H), 6.33-5.98(m, 2H), 5.82-5.60(m, 1H), 5.20-5.00(m, 1H), 4.60-4.40(m, 3H), 4.30-3.00(m, 3H), 2.25-2.10(m, 1H), 2.02-1.85(m, 1H), 1.65-1.50(m, 1H)

실시예 8: 4-((3S,4R)-1-아크릴로일-4-플루오로피페리딘-3-일아미노)-2-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-4-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴의 제조

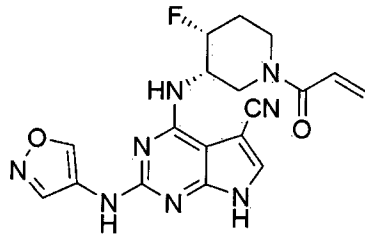


상기 실시예 1에서 2,4,5-트리클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 대신 2,4-디클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴을 사용하고, 1-에틸-1H-피라졸-4-아민 대신 1-사이클로프로필-1H-피라졸-4-아민을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 공정을 수행하여 표제 화합물 4.1 mg(수율: 32.8%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.05-7.97(m, 1H), 7.60-7.50(m, 2H), 6.90-6.60(m, 1H), 6.30-6.10(m, 1H), 5.82-5.60(m, 1H), 5.20-5.00(m, 1H), 4.62-4.40(m, 1H), 4.30-4.00(m, 1H), 3.60-3.30(m, 2H), 3.10-3.00(m, 1H), 2.30-2.10(m, 1H), 2.05-1.95(m, 1H), 1.65-1.55(m, 1H), 1.08-0.93(m, 4H)

5

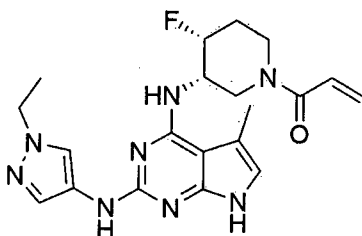
실시예 9: 4-((3S,4R)-1-아크릴로일-4-플루오로피페리딘-3-일아미노)-2-(이소옥사졸-4-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴의 제조



10 상기 실시예 1에서 2,4,5-트리클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 대신 2,4-디클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴을 사용하고, 1-에틸-1H-피라졸-4-아민 대신 이소옥사졸-4-아민을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 공정을 수행하여 표제 화합물 11.5 mg(수율: 12.2%)을 수득하였다.

15 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.10-9.00(m, 1H), 8.50-8.40(m, 1H), 7.63-7.55(m, 1H), 6.90-6.65(m, 1H), 6.30-6.10(m, 1H), 5.85-5.60(m, 1H), 5.20-5.05(m, 1H), 4.65-4.00(m, 3H), 3.65-3.00(m, 2H), 2.10-1.90(m, 1H), 1.65-1.50(m, 1H)

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

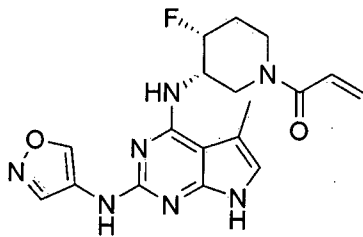


상기 실시예 1에서 2,4,5-트리클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 대신

2,4-디클로로-5-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 공정을 수행하여 표제 화합물 13.8 mg(수율: 41.4%)을 수득하였다.

1H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.00-7.85(m, 1H), 7.50-7.40(m, 1H),  
 5 6.90-6.60(m, 1H), 6.52(s, 1H), 6.33-6.13(m, 1H), 5.85-5.60(m, 1H),  
 5.20-5.02(m, 1H), 4.55-4.40(m, 1H), 4.15-4.00(m, 3H), 3.55-3.40(m, 1H),  
 3.30-2.98(m, 1H), 2.40-2.30(m, 3H), 2.25-1.55(m, 3H), 1.45-1.32(m, 3H)

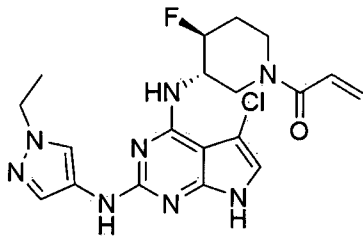
실시예 11: 1-((3S,4R)-4-플루오로-3-(2-(이소옥사졸-4-일아미노)-5-  
 10 메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-  
 온의 제조



상기 실시예 1에서 2,4,5-트리클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 대신  
 2,4-디클로로-5-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 사용하고, 1-에틸-1H-  
 15 피라졸-4-아민 대신 이소옥사졸-4-아민을 사용한 것을 제외하고, 상기  
 실시예 1과 동일한 공정을 수행하여 표제 화합물 10.4 mg(수율: 13.5%)을  
 수득하였다.

1H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.10-9.00(m, 1H), 8.50-8.40(m, 1H),  
 6.95-6.68(m, 1H), 6.60-6.52(m, 1H), 6.33-6.13(m, 1H), 5.85-5.60(m, 1H),  
 20 5.20-5.02(m, 1H), 4.55-4.40(m, 1H), 4.35-4.00(m, 2H), 3.60-3.40(m, 1H),  
 3.10-3.00(m, 1H), 2.36(s, 3H), 2.10-1.95(m, 2H)

실시예 12: 1-((3S,4S)-3-((5-클로로-2-((1-에틸-1H-피라졸-4-  
 일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-플루오로피페리딘-1-  
 25 일)프로프-2-엔-1-온의 제조



5     상기 실시예 1에서 터트-부틸 (3S,4R)-3-아미노-4-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 대신 터트-부틸 (3S,4S)-3-아미노-4-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 공정을 수행하여 표제 화합물 14.4 mg(수율: 15.5%)을 수득하였다.

1H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.95-7.88(m, 1H), 7.55-7.48(m, 1H), 6.88-6.60(m, 2H), 6.30-6.15(m, 1H), 5.85-5.60(m, 1H), 5.15-4.97(m, 1H), 4.60-4.35(m, 1H), 4.15-4.05(m, 2H), 4.04-3.92(m, 1H), 3.90-3.65(m, 2H), 2.20-1.80(m, 3H), 1.48-1.35(m, 3H)

10

**실험예 1: JAK3 및 BTK 효소의 활성 저해 시험**

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

15

구체적으로, JAK3 및 BTK 카이네이즈에 대한 저해 활성 측정은 JAK3 카이네이즈 어세이 키트(Promega, V9441) 및 BTK 카이네이즈 어세이 키트(Promega, V9071)를 사용하였고, 프로메가사(Promega)로부터 구입하였다. 재조합 정제 인간 JAK3 및 BTK를 1 x 카이네이즈 반응 완충액(JAK3: 40 mM Tris-Cl, pH 7.5, 20 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.1 mg/mL BSA 및 50 uM DTT / BTK: 40 mM Tris-Cl, pH 7.5, 20 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.1 mg/mL BSA, 2 mM MnCl<sub>2</sub> 및 50 uM DTT)으로 희석하고(JAK3: 반응 당 최종 농도 4 ng / BTK: 반응 당 최종 농도 8 ng) 96 웰 플레이트에 첨가하였다. 앞서 제조한 실시예의 화합물은 최종적으로 1% DMSO 수용액이 되게 처리하였으며, 총 25 uL의 반응물 중 ATP(JAK3: 최종 농도 5 uM / BTK: 최종 농도 10 uM) 및 0.2 ug/uL의 Poly(Glu4,Tyr1) peptide(JAK3 및 BTK 최종 농도)를 함유하는 기질 25     각테일을 96 웰 플레이트에 첨가함으로써, 효소적 반응을 개시시켰다.

- 1시간의 항온 처리(30℃) 후, 동등한 부피(반응 당 25  $\mu$ L)의 ADP 글로(Glo)를 첨가하고, 실온에서 40분 동안 항온 처리(30℃)하였다. 이어서, 카이네이즈 검출 시약(반응 당 50  $\mu$ L)을 첨가하고, 실온에서 30분 동안 항온 처리(30℃)하였다. ADP 글로(Glo) 카이네이즈 어세이 키트 설명서에
- 5 따라 화학 발광법에 의해 카이네이즈 활성을 측정하고, 본 발명에 따른 화합물의 저해 활성을 계산하였다. 각 화합물의 결과 분석은 마이크로소프트 엑셀을 이용하였으며, IC<sub>50</sub> 값은 시그마플롯(SigmaPlot) 소프트웨어에 의해 계산하였으며, 상기 결과를 하기 표 1에 나타내었다. 또한, 비교를 위하여, Tofacitinib 및 Ibrutinib도 같은 방법으로
- 10 평가하였다.

【표 1】

실시에 번호	JAK3 IC <sub>50</sub> (nM)	BTK IC <sub>50</sub> (nM)
1	0.1	0.6
2	0.1	0.8
3	0.1	0.8
4	0.2	3.2
5	0.6	3.9
6	0.2	0.9
7	0.2	0.8
8	0.3	0.9
9	0.3	2.2
10	0.5	3.3
11	0.7	9.1
12	0.2	1.0
Tofacitinib	3.3	-
Ibrutinib	-	0.7

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

- 상기 실시예에서 얻어진 화합물에 대하여 HT-2 세포에서 IL-2 자극에
- 15 의하여 유도되는 STAT5 인산화의 시험관내 분석을 통하여 세포수준에서의 JAK3 카이네이즈에 대한 저해 활성을 측정하였다. 구체적으로 STAT5 인산화 분석은 HTRF® phospho-STAT5(Tyr694) 어세이 키트(Cisbio, 64AT5PEG)를 사용하였고, 시스바이오사(Cisbio)로부터 구입하였다. HT-2 세포를 성장인자가 없는 배지에서 2시간 동안 배양하였다. 배양된 HT-2 세포는 96-
- 20 well 플레이트에  $2.5 \times 10^5$  cells/well의 밀도가 되도록 50  $\mu$ L씩 분주하였다. 앞서 제조한 실시예의 화합물은 최종적으로 0.3% DMSO

- 수용액이 되도록 제조하여, HT-2 세포에 30분 동안 처리하였다. 화합물 처리 후 IL-2를 최종적으로 20 ng/ml의 농도가 되도록 제조하여, HT-2 세포에 10분 동안 처리하였다. 이어서 lysis 버퍼를 30분 동안 처리하여 세포를 파쇄하였다. HTRF® phospho-STAT5 어세이 키트 설명서에 따라
- 5 STAT5 인산화 정도를 측정하고, 본 발명에 따른 화합물의 저해 활성을 계산하였다. 각 화합물의 결과 분석은 마이크로소프트 엑셀을 이용하였으며, IC<sub>50</sub> 값은 시그마플롯(SigmaPlot) 소프트웨어에 의해 계산되었다.

【표 2】

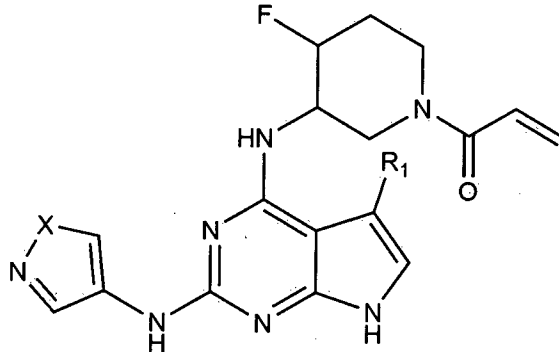
실시예 번호	JAK3 Cell IC <sub>50</sub> (nM)
1	30.9
2	49
4	51.8
5	288.3
9	282.0
10	241.5
11	248
12	25.4

【특허청구범위】

【청구항 1】

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

5 [화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R<sub>1</sub>은 C<sub>1-5</sub> 알킬, 할로젠, 또는 시아노이고,

X는 N-R<sub>2</sub>, O, 또는 S이고,

10 R<sub>2</sub>는 C<sub>1-5</sub> 알킬, C<sub>1-5</sub> 할로알킬, 또는 C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬이다.

【청구항 2】

제1항에 있어서,

R<sub>1</sub>은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 펜틸,  
15 이소펜틸, 네오펜틸, 브로모, 클로로, 플루오로, 또는 시아노인,

화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

【청구항 3】

제1항에 있어서,

20 R<sub>2</sub>는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 펜틸,  
이소펜틸, 네오펜틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2-  
플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸,  
사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실인,

화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

25

【청구항 4】

제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은,

- 1) 1-((3S,4R)-3-(5-클로로-2-(1-에틸-1H-피라졸-4-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- 2) 1-((3S,4R)-3-(5-클로로-2-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- 10 3) 1-((3S,4R)-3-(5-클로로-2-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-4-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- 4) 1-((3S,4R)-3-(5-클로로-2-(이소옥사졸-4-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- 15 5) 1-((3S,4R)-3-(5-클로로-2-(이소싸이아졸-4-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- 6) 4-((3S,4R)-1-아크릴로일-4-플루오로피페리딘-3-일아미노)-2-(1-에틸-1H-피라졸-4-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴,
- 20 7) 4-((3S,4R)-1-아크릴로일-4-플루오로피페리딘-3-일아미노)-2-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴,
- 8) 4-((3S,4R)-1-아크릴로일-4-플루오로피페리딘-3-일아미노)-2-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-4-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴,
- 25 9) 4-((3S,4R)-1-아크릴로일-4-플루오로피페리딘-3-일아미노)-2-(이소옥사졸-4-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴,
- 10) 1-((3S,4R)-3-(2-(1-에틸-1H-피라졸-4-일아미노)-5-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-
- 30



1-온,

11) 1-((3S,4R)-4-플루오로-3-(2-(이소옥사졸-4-일아미노)-5-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온, 및

5 12) 1-((3S,4S)-3-((5-클로로-2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온

으로 구성되는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

10

**【청구항 5】**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 염증성 질환, 자가면역 질환, 증식성 질환, 과다증식성 질환, 면역학적으로 매개된 질환, 암, 또는 종양의 예방 또는

15

치료용 약학적 조성물.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2018/016812

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 487/04(2006.01)i, A61K 31/519(2006.01)i, A61P 37/00(2006.01)i, A61P 35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 487/04; A61K 31/4375; A61K 31/519; A61K 31/52; C07D 403/12; C07D 473/16; C07D 495/04; A61P 37/00; A61P 35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal), STN (Registry, Caplus, Marpat) &amp; Keywords: JAK, cancer, inflammatory disease, autoimmune disease, proliferative disease, amino-fluoropiperidine derivative

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2014-0059246 A (PFIZER INC.) 15 May 2014 See abstract; page 178; and claims 1-21.	1-5
X	KR 10-2016-0092012 A (PFIZER INC.) 03 August 2016 See abstract; compound 63; and claims 1-15.	1-5
X	KR 10-2016-0054014 A (BEIJING HANMI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 13 May 2016 See compounds 106, 135; and claims 1-27.	1-5
X	KR 10-2012-0047208 A (DANA-FARBER CANCER INSTITUTE INC.) 11 May 2012 See abstract; compounds 1-5, 6-32; and claims 126, 127.	1-5
X	ZHOU, W. et al., "Discovery of Selective Irreversible Inhibitors for EGFR-T790M", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2011, vol. 21, pages 638-643 See abstract; and table 1.	1-5
PX	WO 2018-004306 A1 (DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 04 January 2018 See example 86 of page 98; and claims 1-14.	1-5



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

03 APRIL 2019 (03.04.2019)

Date of mailing of the international search report

03 APRIL 2019 (03.04.2019)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office  
Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsa-ro, Seo-gu,  
Daejeon, 35208, Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/KR2018/016812**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2014-0059246 A	15/05/2014	AR 088760 A1	02/07/2014
		AU 2012-311184 A1	06/03/2014
		BR 112014006840 A2	04/04/2017
		CA 2847540 A1	28/03/2013
		CA 2847540 C	17/05/2016
		CL 2014000566 A1	10/10/2014
		CL 2014002726 A1	13/02/2015
		CN 103814030 A	21/05/2014
		CO 6910196 A2	31/03/2014
		CR 20140132 A	16/05/2014
		CU 20140033 A7	27/05/2014
		DO P2014000055 A	15/05/2014
		EA 201490673 A1	30/06/2014
		EC SP14013253 A	30/04/2014
		EP 2758402 A1	30/07/2014
		EP 2758402 B1	27/04/2016
		EP 2758402 B9	14/09/2016
		ES 2575710 T3	30/06/2016
		ES 2575710 T9	17/10/2016
		IL 231592 A	28/05/2014
		JP 2014-526549 A	06/10/2014
		JP 5914667 B2	11/05/2016
		MA 35451 B1	01/09/2014
		MD 20140023 A2	30/06/2014
		MX 2014003501 A	22/07/2014
		PE 12282014 A1	01/10/2014
		SG 2014014450 A	26/09/2014
		TN 2014000115 A1	01/07/2015
		TW 201313723 A	01/04/2013
		TW 1492946 B	21/07/2015
		UA 110259 C2	10/12/2015
		US 2013-0079324 A1	28/03/2013
		US 2015-0203502 A1	23/07/2015
		US 9040547 B2	26/05/2015
UY 34342 A	30/04/2013		
WO 2013-042006 A1	28/03/2013		
KR 10-2016-0092012 A	03/08/2016	AR 099363 A1	20/07/2016
		AU 2014-358792 A1	02/06/2016
		AU 2014-358792 B2	08/06/2017
		CA 2932425 A1	11/06/2015
		CA 2932425 C	17/07/2018
		CL 2016001216 A1	20/01/2017
		CN 106061973 A	26/10/2016
		CN 107417684 A	01/12/2017
		CR 20160250 A	19/09/2016
		CY 1119778 T1	27/06/2018
		DK 3077395 T3	02/01/2018
		DO P2016000124 A	31/10/2016

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/KR2018/016812**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		EA 030472 B1	31/08/2018
		EA 201600373 A1	31/10/2016
		EP 3077395 A1	12/10/2016
		EP 3077395 B1	15/11/2017
		EP 3318565 A1	09/05/2018
		ES 2654051 T3	12/02/2018
		GE P20186840 B	10/04/2018
		HR P20171846 T1	12/01/2018
		HU E035264 T2	02/05/2018
		IL 246038 A	02/08/2016
		JP 2016-539137 A	15/12/2016
		JP 2018-008996 A	18/01/2018
		JP 6192839 B2	06/09/2017
		LT 3077395 T	12/02/2018
		MA 39092 A1	29/06/2018
		MA 39092 B1	28/09/2018
		MD 20160058 A2	30/11/2016
		ME 02883 B	20/04/2018
		MX 2016007156 A	21/07/2016
		PE 12462016 A1	25/11/2016
		PH 12016500938 A1	27/06/2016
		PH 12016500938 B1	27/06/2016
		PL 3077395 T3	30/04/2018
		PT 3077395 T	03/01/2018
		RS 56728 B1	30/03/2018
		SI 3077395 T1	30/03/2018
		TN 2016000227 A1	06/10/2017
		TW 201524977 A	01/07/2015
		TW 1548636 B	11/09/2016
		UA 117040 C2	11/06/2018
		US 2015-0158864 A1	11/06/2015
		US 2017-0247372 A1	31/08/2017
		US 9617258 B2	11/04/2017
		UY 35861 A	31/07/2015
		WO 2015-083028 A1	11/06/2015
KR 10-2016-0054014 A	13/05/2016	AU 2014-323777 A1	28/04/2016
		AU 2014-323777 B2	09/03/2017
		AU 2014-323777 C1	26/04/2018
		BR 112016005881 A2	12/09/2017
		CA 2924362 A1	26/03/2015
		CA 2924362 C	18/12/2018
		CN 104311573 A	28/01/2015
		CN 104311573 B	15/12/2017
		CN 106065017 A	02/11/2016
		CN 106065017 B	01/06/2018
		CN 106083887 A	09/11/2016
		CN 106083887 B	20/11/2018
		EP 3048105 A1	27/07/2016
		EP 3048105 A4	17/05/2017

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/KR2018/016812**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		IL 244611 A	21/04/2016
		JP 2016-530335 A	29/09/2016
		JP 6458039 B2	23/01/2019
		MX 2016003582 A	02/06/2016
		NZ 718728 A	31/03/2017
		PH 12016500531 A1	16/05/2016
		RU 2016110755 A	23/10/2017
		RU 2650512 C2	16/04/2018
		SG 11201601980 A	28/04/2016
		US 2016-0229865 A1	11/08/2016
		US 2018-0051036 A1	22/02/2018
		US 9840517 B2	12/12/2017
		WO 2015-039612 A1	26/03/2015
		WO 2015-039612 A8	03/03/2016
KR 10-2012-0047208 A	11/05/2012	CA 2760794 A1	11/11/2010
		CA 2760794 C	25/07/2017
		CN 102482277 A	30/05/2012
		CN 102482277 B	19/09/2017
		EP 2440559 A2	18/04/2012
		EP 2440559 A4	21/11/2012
		EP 2440559 B1	10/01/2018
		ES 2659725 T3	19/03/2018
		IL 216140 A	31/01/2012
		JP 2012-526113 A	25/10/2012
		JP 5918693 B2	18/05/2016
		US 2012-0094999 A1	19/04/2012
		US 2019-0040065 A1	07/02/2019
		US 9908884 B2	06/03/2018
		WO 2010-129053 A2	11/11/2010
		WO 2010-129053 A3	24/03/2011
		WO 2010-129053 A8	15/12/2011
WO 2018-004306 A1	04/01/2018	AU 2017-287762 A1	13/12/2018
		CA 3025636 A1	04/01/2018
		CN 109311896 A	05/02/2019
		CO 2018013293 A2	09/01/2018
		KR 10-2018-0003472 A	09/01/2018
		SG 11201811470 A	30/01/2019

**A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))**  
C07D 487/04(2006.01)i, A61K 31/519(2006.01)i, A61P 37/00(2006.01)i, A61P 35/00(2006.01)i

**B. 조사된 분야**  
조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)  
C07D 487/04; A61K 31/4375; A61K 31/519; A61K 31/52; C07D 403/12; C07D 473/16; C07D 495/04; A61P 37/00; A61P 35/00

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌  
한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC  
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))  
eKOMPASS(특허청 내부검색 시스템), STN (Registry, Caplus, Marpat) & 키워드: JAK, 암, 염증성 질환, 자가면역 질환, 증식성 질환, 아미노-플루오로피페리딘 유도체

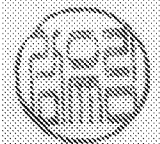
**C. 관련 문헌**

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-2014-0059246 A (화이자 인코포레이티드) 2014.05.15 요약; 페이지 178; 및 청구항 1-21 참조.	1-5
X	KR 10-2016-0092012 A (화이자 인코포레이티드) 2016.08.03 요약; 화합물 63; 및 청구항 1-15 참조.	1-5
X	KR 10-2016-0054014 A (베이징 한미 콰마슈티컬 컴퍼니 리미티드) 2016.05.13 화합물 106, 135; 및 청구항 1-27 참조.	1-5
X	KR 10-2012-0047208 A (다나-파버 캔서 인스티튜트 인크.) 2012.05.11 요약; 화합물 1-5, 6-32; 및 청구항 126, 127 참조.	1-5
X	ZHOU, W. 등, "Discovery of selective irreversible inhibitors for EGFR-T790M", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2011, 21권, 페이지 638-643 초록; 및 표 1 참조.	1-5
PX	WO 2018-004306 A1 (DAEWONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2018.01.04 페이지 98의 실시예 86; 및 청구항 1-14 참조.	1-5

추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.  대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

\* 인용된 문헌의 특별 카테고리:  
 "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 "T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌  
 "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.  
 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.  
 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌  
 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일 2019년 04월 03일 (03.04.2019)	국제조사보고서 발송일 2019년 04월 03일 (03.04.2019)
--	---

ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578	심사관 감유림 전화번호 +82-42-481-3516	
---	------------------------------------	---

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2014-0059246 A	2014/05/15	AR 088760 A1	2014/07/02
		AU 2012-311184 A1	2014/03/06
		BR 112014006840 A2	2017/04/04
		CA 2847540 A1	2013/03/28
		CA 2847540 C	2016/05/17
		CL 2014000566 A1	2014/10/10
		CL 2014002726 A1	2015/02/13
		CN 103814030 A	2014/05/21
		CO 6910196 A2	2014/03/31
		CR 20140132 A	2014/05/16
		CU 20140033 A7	2014/05/27
		DO P2014000055 A	2014/05/15
		EA 201490673 A1	2014/06/30
		EC SP14013253 A	2014/04/30
		EP 2758402 A1	2014/07/30
		EP 2758402 B1	2016/04/27
		EP 2758402 B9	2016/09/14
		ES 2575710 T3	2016/06/30
		ES 2575710 T9	2016/10/17
		IL 231592 A	2014/05/28
		JP 2014-526549 A	2014/10/06
		JP 5914667 B2	2016/05/11
		MA 35451 B1	2014/09/01
		MD 20140023 A2	2014/06/30
		MX 2014003501 A	2014/07/22
		PE 12282014 A1	2014/10/01
		SG 2014014450 A	2014/09/26
		TN 2014000115 A1	2015/07/01
		TW 201313723 A	2013/04/01
		TW I492946 B	2015/07/21
		UA 110259 C2	2015/12/10
		US 2013-0079324 A1	2013/03/28
		US 2015-0203502 A1	2015/07/23
US 9040547 B2	2015/05/26		
UY 34342 A	2013/04/30		
WO 2013-042006 A1	2013/03/28		
KR 10-2016-0092012 A	2016/08/03	AR 099363 A1	2016/07/20
		AU 2014-358792 A1	2016/06/02
		AU 2014-358792 B2	2017/06/08
		CA 2932425 A1	2015/06/11
		CA 2932425 C	2018/07/17
		CL 2016001216 A1	2017/01/20
		CN 106061973 A	2016/10/26
		CN 107417684 A	2017/12/01
		CR 20160250 A	2016/09/19
		CY 1119778 T1	2018/06/27
		DK 3077395 T3	2018/01/02
		DO P2016000124 A	2016/10/31

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		EA 030472 B1	2018/08/31
		EA 201600373 A1	2016/10/31
		EP 3077395 A1	2016/10/12
		EP 3077395 B1	2017/11/15
		EP 3318565 A1	2018/05/09
		ES 2654051 T3	2018/02/12
		GE P20186840 B	2018/04/10
		HR P20171846 T1	2018/01/12
		HU E035264 T2	2018/05/02
		IL 246038 A	2016/08/02
		JP 2016-539137 A	2016/12/15
		JP 2018-008996 A	2018/01/18
		JP 6192839 B2	2017/09/06
		LT 3077395 T	2018/02/12
		MA 39092 A1	2018/06/29
		MA 39092 B1	2018/09/28
		MD 20160058 A2	2016/11/30
		ME 02883 B	2018/04/20
		MX 2016007156 A	2016/07/21
		PE 12462016 A1	2016/11/25
		PH 12016500938 A1	2016/06/27
		PH 12016500938 B1	2016/06/27
		PL 3077395 T3	2018/04/30
		PT 3077395 T	2018/01/03
		RS 56728 B1	2018/03/30
		SI 3077395 T1	2018/03/30
		TN 2016000227 A1	2017/10/06
		TW 201524977 A	2015/07/01
		TW I548636 B	2016/09/11
		UA 117040 C2	2018/06/11
		US 2015-0158864 A1	2015/06/11
		US 2017-0247372 A1	2017/08/31
		US 9617258 B2	2017/04/11
		UY 35861 A	2015/07/31
		WO 2015-083028 A1	2015/06/11
KR 10-2016-0054014 A	2016/05/13	AU 2014-323777 A1	2016/04/28
		AU 2014-323777 B2	2017/03/09
		AU 2014-323777 C1	2018/04/26
		BR 112016005881 A2	2017/09/12
		CA 2924362 A1	2015/03/26
		CA 2924362 C	2018/12/18
		CN 104311573 A	2015/01/28
		CN 104311573 B	2017/12/15
		CN 106065017 A	2016/11/02
		CN 106065017 B	2018/06/01
		CN 106083887 A	2016/11/09
		CN 106083887 B	2018/11/20
		EP 3048105 A1	2016/07/27
		EP 3048105 A4	2017/05/17



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		IL 244611 A	2016/04/21
		JP 2016-530335 A	2016/09/29
		JP 6458039 B2	2019/01/23
		MX 2016003582 A	2016/06/02
		NZ 718728 A	2017/03/31
		PH 12016500531 A1	2016/05/16
		RU 2016110755 A	2017/10/23
		RU 2650512 C2	2018/04/16
		SG 11201601980 A	2016/04/28
		US 2016-0229865 A1	2016/08/11
		US 2018-0051036 A1	2018/02/22
		US 9840517 B2	2017/12/12
		WO 2015-039612 A1	2015/03/26
		WO 2015-039612 A8	2016/03/03
KR 10-2012-0047208 A	2012/05/11	CA 2760794 A1	2010/11/11
		CA 2760794 C	2017/07/25
		CN 102482277 A	2012/05/30
		CN 102482277 B	2017/09/19
		EP 2440559 A2	2012/04/18
		EP 2440559 A4	2012/11/21
		EP 2440559 B1	2018/01/10
		ES 2659725 T3	2018/03/19
		IL 216140 A	2012/01/31
		JP 2012-526113 A	2012/10/25
		JP 5918693 B2	2016/05/18
		US 2012-0094999 A1	2012/04/19
		US 2019-0040065 A1	2019/02/07
		US 9908884 B2	2018/03/06
		WO 2010-129053 A2	2010/11/11
		WO 2010-129053 A3	2011/03/24
		WO 2010-129053 A8	2011/12/15
WO 2018-004306 A1	2018/01/04	AU 2017-287762 A1	2018/12/13
		CA 3025636 A1	2018/01/04
		CN 109311896 A	2019/02/05
		CO 2018013293 A2	2018/01/09
		KR 10-2018-0003472 A	2018/01/09
		SG 11201811470 A	2019/01/30