



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0140370
(43) 공개일자 2017년12월20일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2013.01)
A61K 31/437 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7034258
- (22) 출원일자(국제) 2016년04월26일
심사청구일자 2017년11월27일
- (85) 번역문제출일자 2017년11월27일
- (86) 국제출원번호 PCT/CN2016/080208
- (87) 국제공개번호 WO 2016/173484
국제공개일자 2016년11월03일
- (30) 우선권주장
201510213187.8 2015년04월29일 중국(CN)

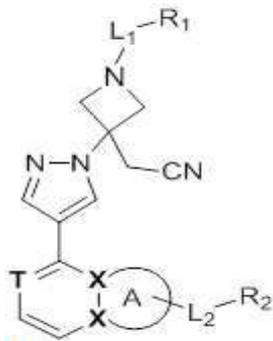
- (71) 출원인
우시 포춘 파마슈티컬 컴퍼니 리미티드
중국, 장쑤 214191, 우시, 시산 이코노믹 존, 룡양1로 2호
- (72) 발명자
우, 하오
중국 200131 상해시 푸둥신구 푸테중로 288리, 쩡
중국 200131 상해시 푸둥신구 푸테중로 288
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
김태선

전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 JAK 억제제

(57) 요약

본 발명은 일련의 JAK 억제제를 개시하고, 화학식(I)로 표시된 화합물 또는 그의 약학적으로 인정된 염에 관한 것이다.



화학식 (I)

(52) CPC특허분류

A61K 31/519 (2013.01)

C07D 413/14 (2013.01)

C07D 417/14 (2013.01)

C07D 487/04 (2013.01)

(72) 발명자

마오, 웨이웨이

중국 200131 상해시 푸둥신구 푸테중로 288

첸, 슈후이

중국 200131 상해시 푸둥신구 푸테중로 288

왕, 웨이

중국 200131 상해시 푸둥신구 푸테중로 288

리, 지안

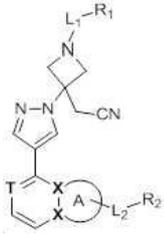
중국 200131 상해시 푸둥신구 푸테중로 288

명세서

청구범위

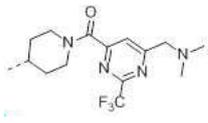
청구항 1

화학식(I)에 표시된 화합물 또는 그의 약학적으로 인정된 염에 있어서,



화학식 (I)

R₁은 H이거나, 1, 2, 3 또는 4개의 R로 치환된 C₁₋₆알킬기, C₁₋₆헤테로알킬기, C₃₋₇시클로알킬기, 3~7원자 헤테

로시클로알킬기, 5~6원자 아릴, 5~6원자 헤테로아릴, 및  로 이루어진 군으로 선출된 임의의 하나이고,

L₁, L₂ 각각은 단결합, -S(=O)₂-, -S(=O)-, -C(=O)- 및 -NHC(=O)-로부터 선출된 것이고,

R₂는 H이거나, 1, 2, 3 또는 4개의 R로 치환된: NH₂, C₁₋₆알킬기, C₁₋₆헤테로알킬기, C₃₋₇시클로알킬기, 3~7원자헤테로시클로알킬기, 5~6원자아릴 및 5~6원자헤테로아릴로부터 임의로 선출될 것이고,

고리 A는 5~6원자헤테로아릴로부터 선출된 것이고,

X는 N 또는 C로부터 선출된 것이고,

T는 N 이나 C(R)로부터 선출된 것이고,

R은 H, 할로젠, NH₂, CN 및 OH로부터 선출될 것이거나, 1, 2, 3 또는 4개의 R'로 치환된: C₁₋₃알킬기, C₁₋₃헤테로알킬기, C₃₋₆시클로알킬기, 3~6원자 헤테로시클로알킬기, 5~6원자 아릴 및 5~6원자 헤테로아릴로부터 선출된 것이고,

R'은 할로젠, OH, CN 및 NH₂로부터 선출된 것이고,

상기 "헤테로"는 헤테로원자 또는 헤테로원자단을 의미하며, 각각은 O, S, N, C(=O), S(=O) 또는 S(=O)₂로부터 선출된 것이고,

헤테로원자 또는 헤테로원자단 개수 각각은 0, 1, 2, 3 또는 4로부터 선출된 것인 화학식(I)에 표시된 화합물 또는 그의 약학적으로 인정된 염 .

청구항 2

청구항 1에 있어서,

상기 R 은 H, 할로젠, OH, NH₂ 및 CN로부터 선출된 것이거나, 1, 2, 3 또는 4개의 R'로 치환된 C₁₋₃알킬기, C₁₋₃알콕시 및 C₁₋₃알킬아미노기로부터 선출된 것이거나,

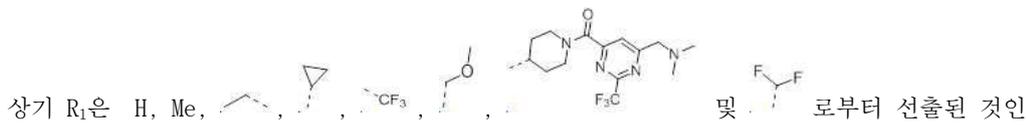
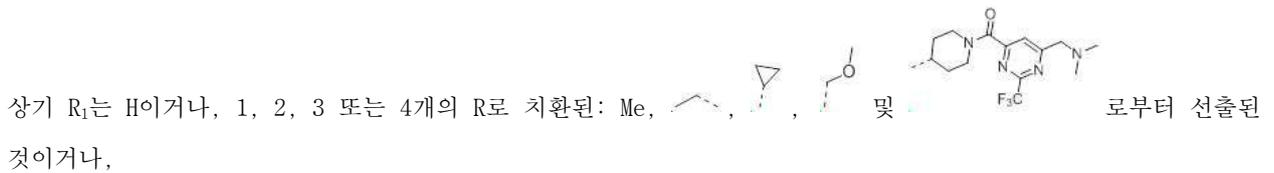
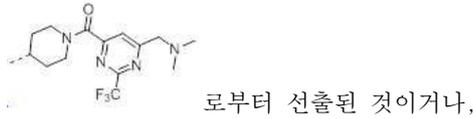
상기 R은, H, F, Cl, Br, I, OH, CN, NH₂, Me, Et, N(CH₃)₂ 및 NH(CH₃) 로부터 선출된 것인

화학식 (I)에 표시된 화합물 또는 그의 약학적으로 인정된 염.

청구항 3

청구항 1에 있어서,

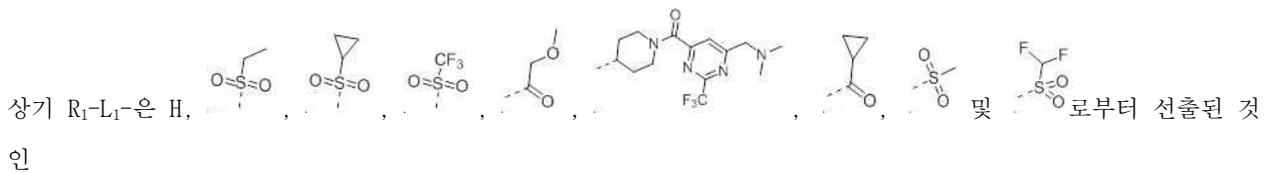
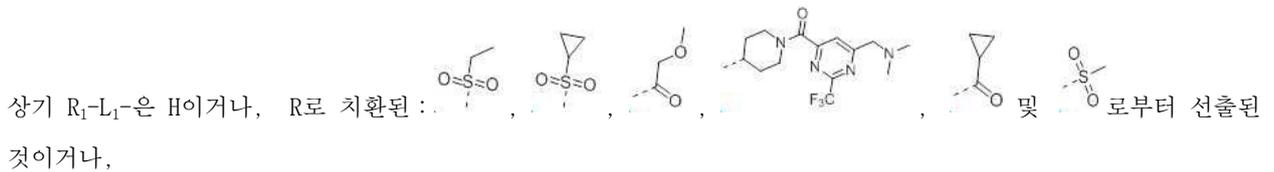
상기 R₁은 H이거나, 1, 2, 3 또는 4개의 R로 치환된: C₁₋₃알킬기, C₃₋₆시클로알킬기, C₃₋₆헤테로시클로알킬기, C₁₋₃알킬기-O-C₁₋₃알킬기-, C₁₋₃알킬기-S-C₁₋₃알킬기-, C₁₋₃알킬기-, -NH-C₁₋₃알킬기-, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알킬아미노기 및



화학식 (I)에 표시된 화합물 또는 그의 약학적으로 인정된 염.

청구항 4

청구항 1에 있어서,

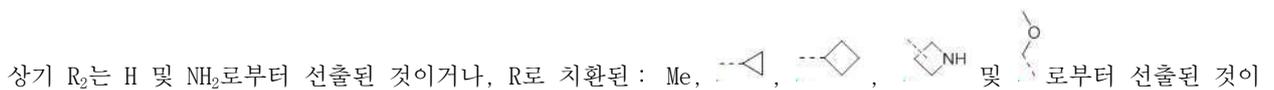


화학식 (I)에 표시된 화합물 또는 그의 약학적으로 인정된 염.

청구항 5

청구항 1에 있어서,

상기 R₂는 H 및 NH₂로부터 선출된 것이거나, 1, 2, 3 또는 4개의 R로 치환된: C₁₋₃알킬기, C₃₋₆시클로알킬기, 3-6원자헤테로시클로알킬기, C₁₋₃알킬기-O-C₁₋₃알킬기-, C₁₋₃알킬기-S-C₁₋₃알킬기-, C₁₋₃알킬기-NH-C₁₋₃알킬기-, C₁₋₆알콕시 및 C₁₋₆알킬아미노기로부터 선출된 것이거나,

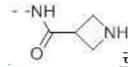


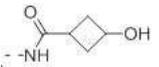
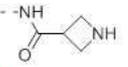
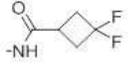
거나,

상기 R₂는 H, NH₂, , , , , ,  및 로부터 선출된 것인 화학식(I)에 표시된 화합물 또는 그의 약학적으로 인정된 염.

청구항 6

청구항 1에 있어서,

상기 R₂-L₂는 H 이거나, R'로 치환된: NH₂, , , ,  및 로부터 선출된 것이거나,

상기 R₂-L₂는 H, NH₂, , , , , ,  및 로부터 선출된 것인 화학식(I)에 표시된 화합물 또는 그의 약학적으로 인정된 염.

청구항 7

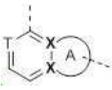
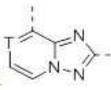
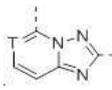
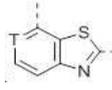
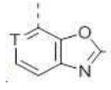
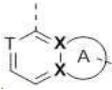
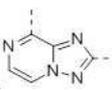
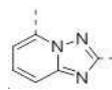
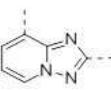
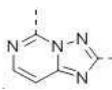
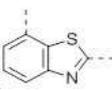
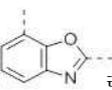
청구항 1에 있어서,

상기 고리 A는 1, 3, 4-트리아졸, 이미다졸릴, 옥사졸릴 및 티아졸일로부터 선출된 것이거나,

상기 고리 A는 ,  및 로부터 선출된 화학식(I)에 표시된 화합물 또는 그의 약학적으로 인정된 염.

청구항 8

청구항 1 또는 청구항 7에 있어서,

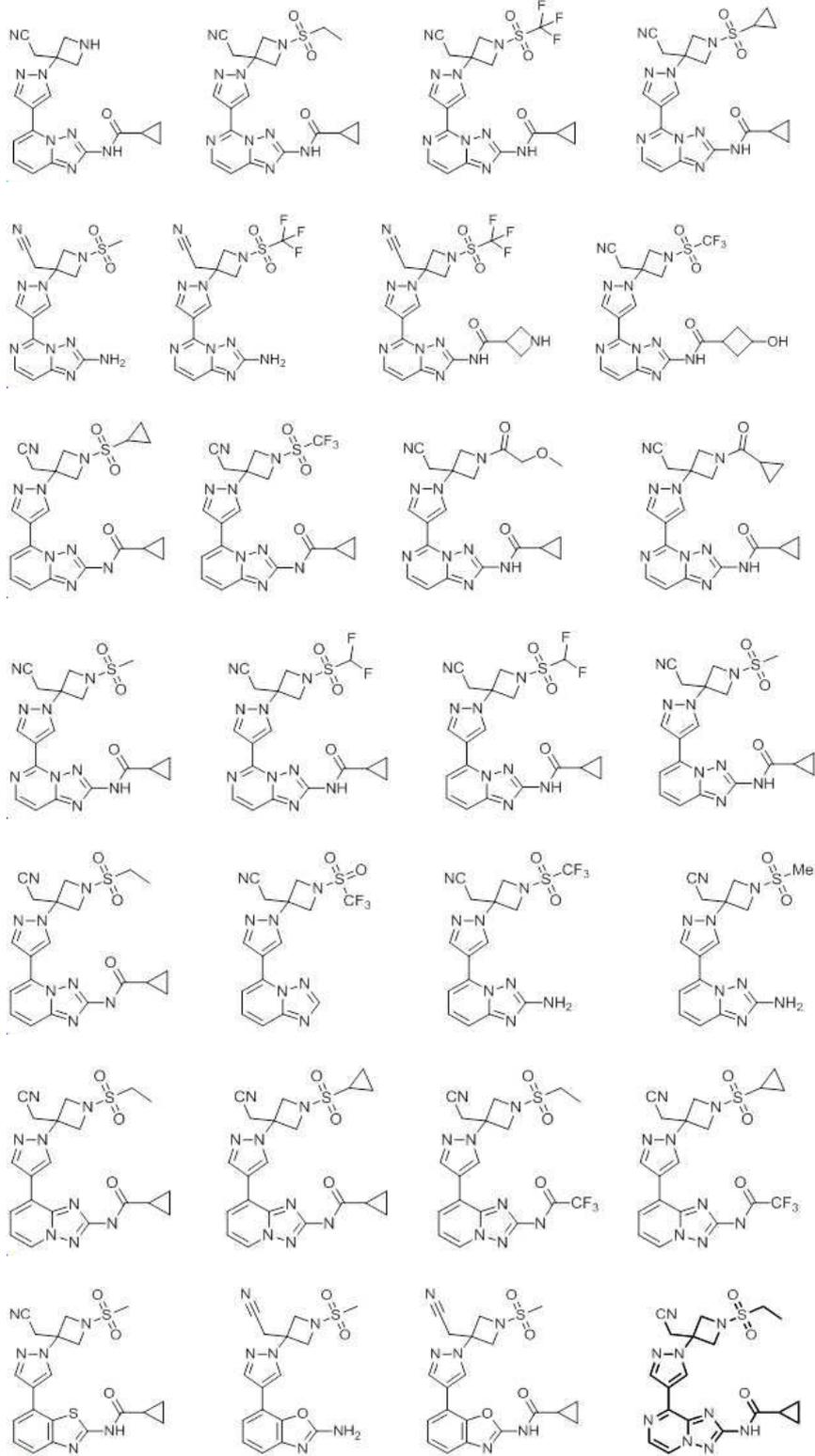
상기 화합물 또는 그의 약학적으로 인정된 염에서, 구조 단위 은, , ,  및 로부터 선출된 것이고, 구조단위 는 , , , ,  및 로부터 선출된 화학식(I)에 표시된 화합물 또는 그의 약학적으로 인정된 염.

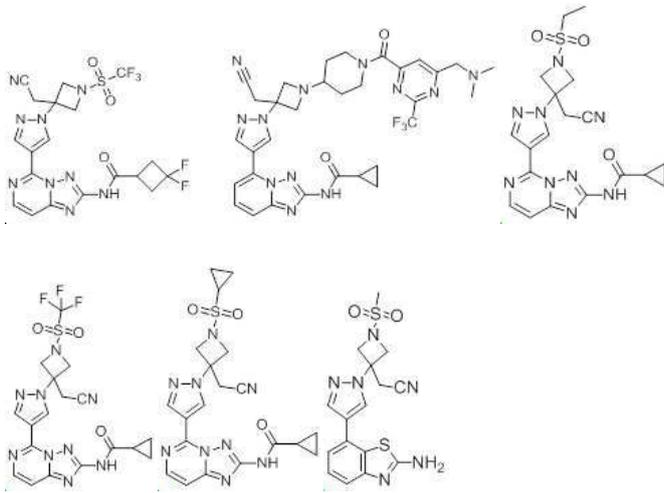
청구항 9

청구항 1에 있어서,

상기 화합물은 하기 구조인 화합물들로부터 선출된 것인

화학식 (I)에 표시된 화합물 또는 그의 약학적으로 인정된 염.





발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 일련의 JAK 억제제에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 화학식(I)로 표시되는 화합물 또는 그의 약학적으로 인정된 염에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] JAK는 염증, 자기면역질환, 증식성질환, 이식거부, 연골갱신(turnover)이 손상된것에 관한 질병, 선천성연골기형 및/혹은 IL6 분비과다와 상관된 질병에 참여하는 타이로신 키나아제 계열에 속한다. 본 발명은 상기 화합물, 상기 화합물을 함유한 약학 조성물의 생산방법과 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 통해 염증, 자기면역질환, 증식성질환, 이식거부, 연골갱신이 손상된것에 관한 질병, 선천성연골기형 및/혹은 IL6분비과다와 상관된 질병을 예방 및/혹은 치료하는 방법을 제공한다.

[0003] Janus 키나아제(JAK)는 세포인자신호를 막 수용체로부터 STAT 전사인자로 전달(transduction)하는 세포질 타이로신 키나아제이다. 종래 기술에서 이미 네가지 JAK계열 맴버 : JAK1, JAK2, JAK3와 TYK2를 서술하였다. 세포인자와 이의 수용체가 결합할때, JAK계열 맴버는 자체 인산화 및/혹은 서로 인산 전이화하고, 그다음 STATs인산화하며 그 후 세포핵내에 이전하여 전사를 조절한다. JAK-STAT세포내의 신호 전달은 인터페론, 대부분의 인터류킨 및 여러종류의 세포인자와 내분비인자, 예를 들면 EPO, TPO, GH, OSM, LIF, CNTF, GM-CSF와 PRL(Vainchenker W. 등 사람(2008))등에 적용된다.

[0004] 유전학 모델과 소분자 JAK억제제의 조합연구는 몇가지의 JAKs의 치료 잠재력을 제시하였다. JAK2유전자 돌연변이 연구는 근년 혈액질환 연구에 대한 획기적인 진전 중의 하나이다. 종래 기술에 개시된 진성적혈구증가증 (polycythemia vella, PV), 본태성혈소판증가증 (essential thrombocythemia, ET) 및 특발성골수섬유증 (idiopathicmyelofibrosis, IMF)이 포함된 골수증식성질환 (myeloproliferative diseases, MPD)은 일련의 조혈모세포 병변으로 인한 악종 질병이고, 2005년 연구인원들이 이러한 일련의 질병에서 JAK2점돌연변이 (JAK2V617F)가 존재한다는 것을 발견했으므로써 MPD에 대한 진료의 신기원을 맞이하게 되었다. JAK2V617F는 엑손 14의 v617 로커스(locus)에서 발생된 점돌연변이므로, 발린 (valine, V)이 페닐알라닌 (phenylalanine, F)으로 치환된다. JAK2 구성에 있어서, JH1은 인산화효소 영역이며 Val617은 JH1과 인접한 JH2에 위치하고, 후자는 가짜의 인산화효소 영역이며 JH1과 결합되어 그의 활성화를 억제한다. V617F 돌연변이에 의해 JH2는 JH1인산화효소의 활성에 대한 억제 작용이 잃게 되어, JAK2가 지속적으로 활성화되기 때문에 세포의 증식 활성이 강해지게 된다[Kilpivaara 0, Levine RL. JAK2 and MPL mutations in myeloprolifer-ative neoplasms :discovery andscience. Leukemia.2008 ; 22(10) : 1813-7]. 진성적혈구증가증, 본태성혈소판증가증 및 특발성골수섬유증 환자 중에서 JAK2V617F돌연변이의 발생율은 아주 높다. 대립 유전자 특이성 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction)을 통해 JAK2 V617F돌연변이는 진성적혈구증가증 환자들에서의 발생율이 90%이고, 본태성혈소판증가증 및 특발성골수섬유증 환자들에서의 발생율이 50%-60% 인 것을 검출하였다[Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Lancet.2005 ; 365(9464) : 1054-61]. JAK2돌연변이가 발견되지 못하거나 V617F돌연변이 결핍인 환자인 경우, 이러한 질병의 분자 구성은 아직 잘 알지 못한다. 2007년, JAK2 V617F돌연변이 음성인 MPD환자에서 엑손

12의 돌연변이가 발견된 연구가 있었다. 이 돌연변이도 마찬가지로 JH2가 JH인산화효소 활성화에 대한 억제 작용이 없어지게 한다. 이는 JAK2 V617F음성의 골수증식성질환 환자를 위해 분자 표식자와 유전적 기제를 제공할 수 있게 되었다[Scott LM, Tong W, Levine RL, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. NEngl J Med 2007;356:459-68].

[0005] 정상적인 생리 상황에서, JAK2은 적혈구생성소 (EPO), 트롬보포이에틴 (TPO), 과립구-대식세포집락자극인자, 인터류킨_3 및 성장인자가 포함된 다양한 세포인자의 신호 전달을 조정하고, 세포 증식을 조절/촉진한다. JAK2유전자는 조혈 조절에서 중요한 역할을 발휘한다. 하류의 STAT군은 DNA와 결합할 수 있는 단백질 군이며, JAK인산화된 신호전달경로 커플링 (JAK-STAT 신호전달경로) 하고, 전사를 조절하는 작용을 발휘한다. JAK-STAT는 세포외 신호와 유전자 발현의 조절을 직접 연결시킬 수 있으며, 응답 유전자의 전사와 발현을 시작하여 적혈구생성소 수용체 (EPOR) 및 트롬보포이에틴 수용체 (MPL/TPOR)와 같은 세포인자 수용체에 의해 조정된 신호 전달 과정을 완성하고 세포 증식 효과를 얻는다.

[0006] Tofacitinib는 pan jak 억제제, 특이성이 높지 않은 JAK2 억제제로서, 그의 구조식은 아래와 같다.

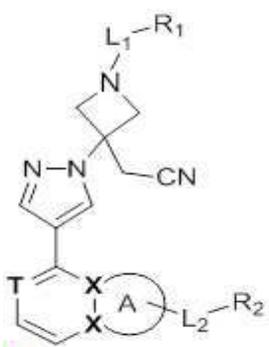


[0007] **발명의 내용**

해결하려는 과제

[0008] 본 발명의 목적으로서 화학식(I)의 화합물이거나 그의 약학적으로 인정된 염을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단



[0009] 화학식 (I)

[0011] 화학식(I)의 화합물이거나 그의 약학적으로 인정된 염에 있어서,

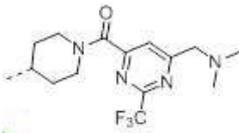
[0012] R₁은 H이거나, 1,2, 3 또는 4개의 R로 치환된 C1-6알킬기, C1-6헤테로알킬기, C3-7시클로알킬기, 3-7원자헤테로

시클로알킬기, 5-6원자아릴, 5-6원자헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선출된 임의의 하나이고,

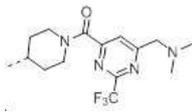
[0013] L₁, L₂ 각각은 단결합, -S(=O)₂-, -S(=O)-, -C(=O)-, -NHC(=O)-로부터 독립적으로 선출된 것이고,

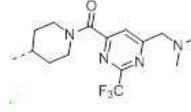
[0014] R₂는 H이거나, 1,2, 3 또는 4개의 R로 치환된 NH₂, C₁₋₆알킬기, C₁₋₆헤테로알킬기, C₃₋₇시클로알킬기, 3-7원자헤테로시클로알킬기, 5-6원자아릴, 및 5-6원자헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 임의로 선출된 것이고,

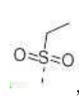
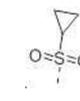
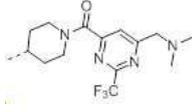
- [0015] 고리 A는 5~6원자헤테로아릴로부터 선출된 것이고,
- [0016] X는 N 또는 C로부터 선출된 것이고,
- [0017] T는 N이나 C(R)로부터 선출된 것이고,
- [0018] R은 H, 할로젠, NH₂, CN 및 OH로부터 선출된 것이거나, 1,2, 3 또는 4개의 R'로 치환된 C₁₋₃알킬기, C₁₋₃헤테로알킬기, C₃₋₆시클로알킬기, 3~6원자헤테로시클로알킬기, 5~6원자아릴 및 5~6원자헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 임의로 선출된 것이고,
- [0019] R'은 할로젠, OH, CN 및 NH₂로부터 선출된 것이고,
- [0020] 상술한 "헤테로"는 O, S, N, C(=O), S(=O) 또는 S(=O)₂로부터 독립적으로 선출된 헤테로원자이나 헤테로원자단 각각을 의미하고, 헤테로원자이나 헤테로원자단 개수 각각은 0, 1, 2, 3 또는 4로부터 선출된 수치이다.
- [0021] 본 발명에 따른 일 측면에 의하면, 상기 R 각각은 H, 할로젠, OH, NH₂ 및 CN로부터 선출된 것이거나, 1,2, 3 또는 4개의 R'로 치환된 C₁₋₃알킬기, C₁₋₃알콕시 및 C₁₋₃알킬아미노기로 이루어진 군으로부터 선출된 임의의 하나이다.
- [0022] 본 발명에 따른 일 측면에 의하면, 상기 R은 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, NH₂, Me, Et, N(CH₃)₂ 및 NH(CH₃)로부터 선출된 것이다.
- [0023] 본 발명에 따른 일 측면에 의하면, 상기 R₁은 H이거나, 1,2, 3 또는 4개의 R로 치환된: C₁₋₃알킬기, C₃₋₆시클로알킬기, C₃₋₆헤테로시클로알킬기, C₁₋₃알킬기-O-C₁₋₃알킬기-, C₁₋₃알킬기-S-C₁₋₃알킬기-, C₁₋₃알킬기-NH-C₁₋₃알킬기-, C₁₋

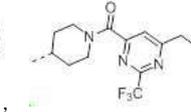
6알콕시 및 C₁₋₆알킬아미노기 및  로 이루어진 군으로부터 선출된 임의의 하나이다.

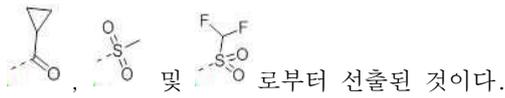
[0024]

[0025] 본 발명에 따른 일 측면에 의하면, 상기 R₁은 H이거나, 1,2, 3 또는 4개의 R로 치환된 Me, , ,  및  로부터 선출된 것이다.

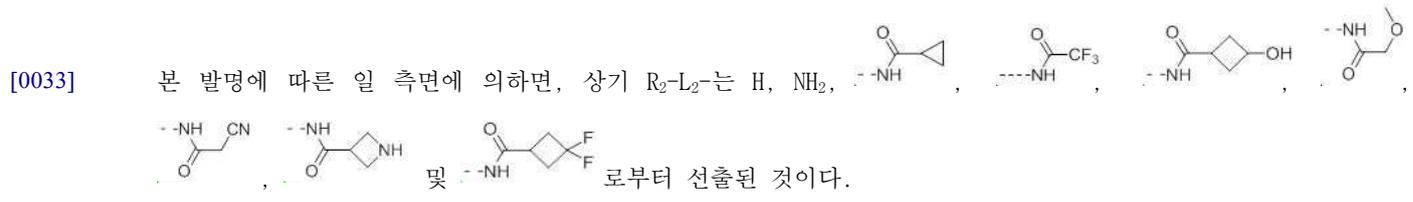
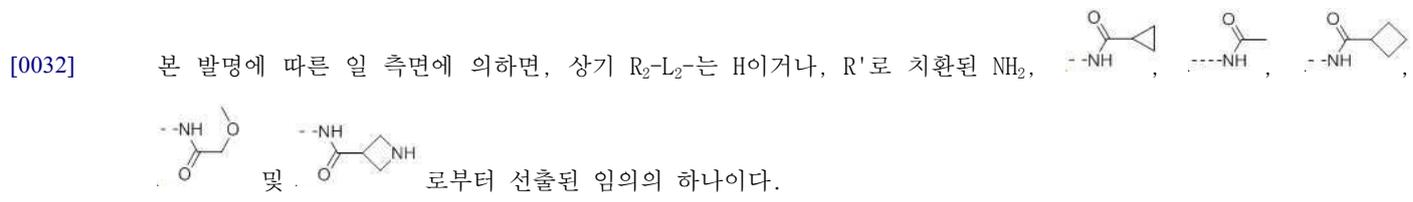
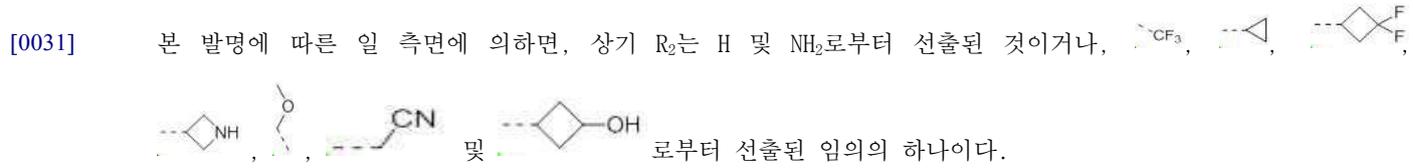
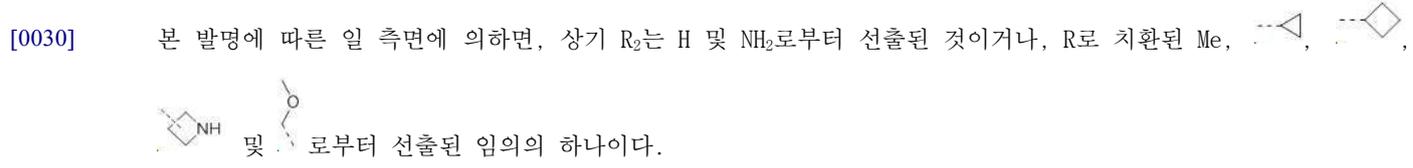
[0026] 본 발명에 따른 일 측면에 의하면, 상기 R₁은 H, Me, , , , ,  및  로부터 선출된 것이다.

[0027] 본 발명에 따른 일 측면에 의하면, 상기 R_{1-L1}-은 H이거나, R로 치환된 , , , ,  및  로부터 선출된 것이다.

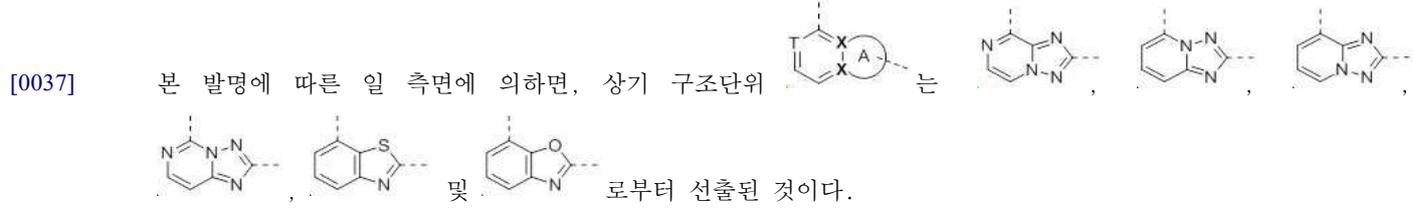
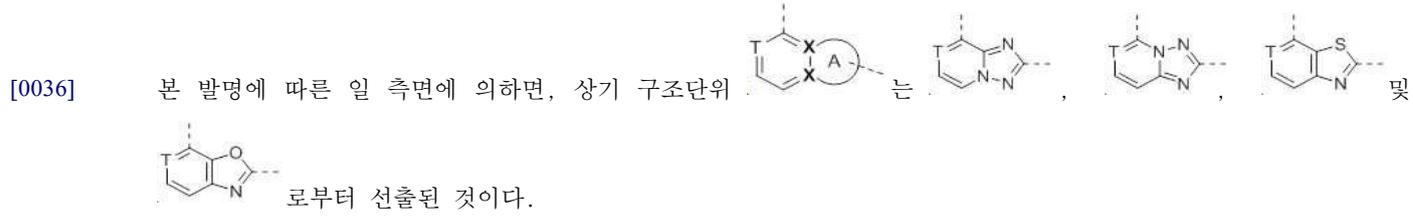
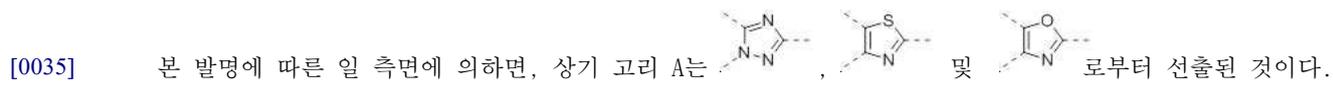
[0028] 본 발명에 따른 일 측면에 의하면, 상기 R_{1-L1}-은 H, , , , , ,  및  로부터 선출된 것이다.



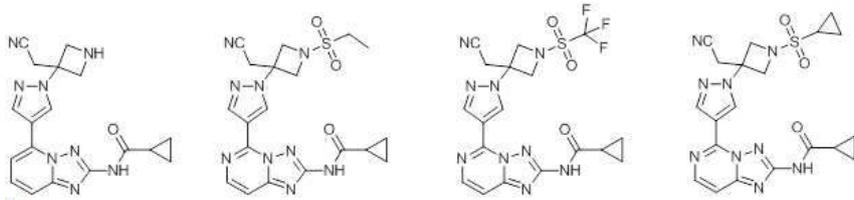
[0029] 본 발명에 따른 일 측면에 의하면, 상기 R₂는 H 및 NH₂로 선출된 것이거나, 1,2, 3 또는 4개의 R로 치환된 C₁₋₃알킬기, C₃₋₆시클로알킬기, 3~6원자헤테로시클로알킬기, C₁₋₃알킬기-O-C₁₋₃알킬기-, C₁₋₃알킬기-S-C₁₋₃알킬기-, C₁₋₃알킬기-NH-C₁₋₃알킬기-, C₁₋₆알콕시 및 C₁₋₆알킬아미노기로부터 선출된 임의의 하나이다.



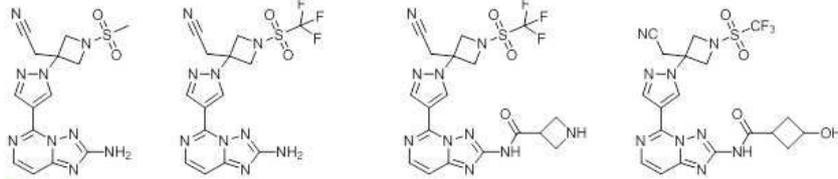
[0034] 본 발명에 따른 일 측면에 의하면, 상기 고리 A는 1,3,4-트리아졸, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸일이다.



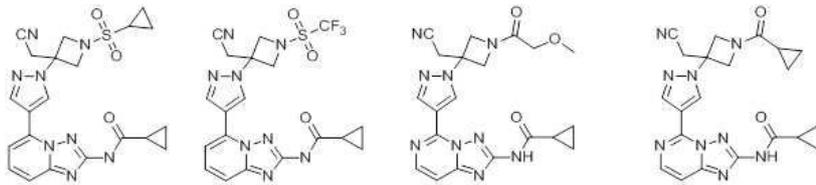
[0038] 본 발명에 따른 화합물은 하기 화합물들로부터 선출된 것이다.



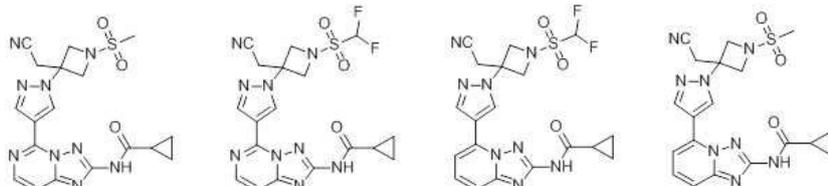
[0039]



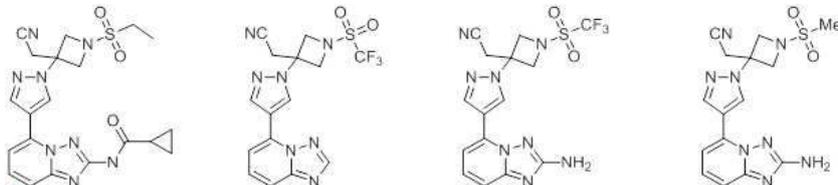
[0040]



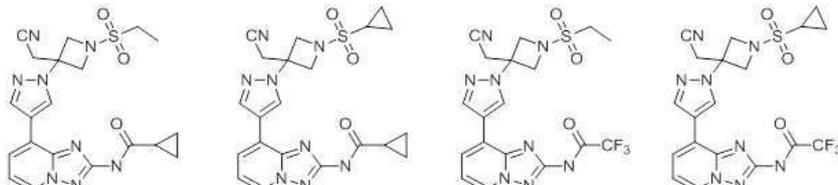
[0041]



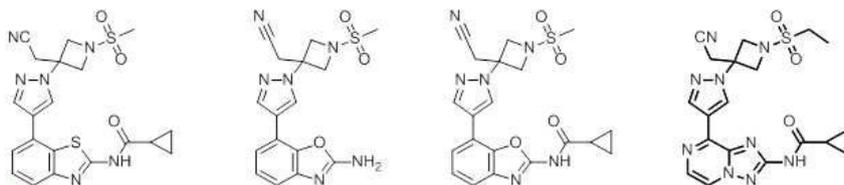
[0042]



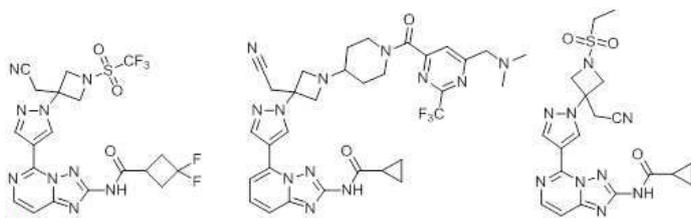
[0043]



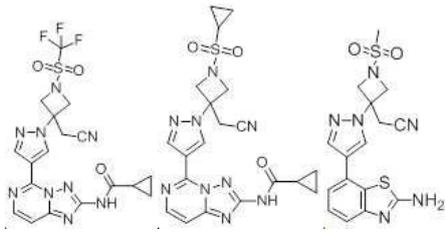
[0044]



[0045]



[0046]



[0047]

[0048]

정의 및 설명

[0049]

특별히 따로 설명이 없는한, 본문의 이하 용어와 구절은 이하 열거한 함의를 가진다. 하나의 특정된 용어 혹은 구절은 특별정의가 없는 정황하에서 불확정하거나 분명하지 않은것으로 인정될것이 아니라, 통상적인 함의로 이해되어야 한다. 본문중에서 상품명이나 나타날 경우, 이에 대응하는 상품 혹은 이의 활성성분을 의미한다.

[0050]

C₁₋₆은 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 및 C₆로부터 선출된 것이고, C₃₋₇은 C₃, C₄, C₅, C₆ 및 C₇로부터 선출된 것이고, 3~7원자는 3원자, 4원자, 5원자, 6원자 및 7원자로부터 선출된 것이다.

[0051]

여기서 사용된 용어 "약학상 허용가능한"은 화합물, 재료, 조성물 및/혹은 제형에 대해, 이러한것이 신뢰할만한 약학상 판단의 범위내에서 인류와 동물의 조직의 접촉사용에 적용하며, 과다한 독성, 자극성, 민감성반응 혹은 기타 문제거나 합병증이 없고, 합리적인 이익/리스크 비율에 부합되는 것이다.

[0052]

용어 "약학상 허용가능한 염"은 본 발명의 화합물의 염을 가리킨다. 본 발명의 발견한 특정 치환기가 있는 화합물과 상대적인 무독한 산 혹은 염기를 이용하여 상기 염을 제조하였다. 본 발명의 화합물중에 상대적으로 산성인 작용기를 함유할 경우, 순수한 용액 혹은 적합한 불활성 용제중에서 충분한 양의 염기와 이 종류의 화합물의 중성 형식접촉의 방식을 통해 염기 부가염을 얻는다. 약학상 허용가능한 염기 부가염은 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 암모니아 혹은 마그네슘의 염 혹은 유사한 염을 포함한다. 본 발명의 화합물중에 상대적으로 염기성인 관능기를 포함한 경우, 순수한 용액 혹은 적합한 불활성 용제중에서 충분한 양의 산과 이 종류의 화합물의 중성 형식의 접촉 방식을 통해 산 부가염을 얻는다. 약학상 허용가능한 산 부가염의 실예는 무기산염, 유기산염, 아미노산(예를 들어 아르기닌 등)의 산, 및 글루크론산 등 유기산의 염을 포함하는데, 상기 무기산염은 염산, 브롬화수소산, 질산, 탄산, 중탄산기, 인산, 모노하이드로젠 인산, 디하이드로젠 인산, 황산, 중황산기, 수소요오드산, 아인산 등을 포함하며; 상기 유기산염은 초산, 프로피온산, 이소부티르산, 말레인산, 말론산, 벤조산, 석신산, 수베르산, 푸마르산, 젯산, 만델산, 프탈산, 벤젠술포산, 파라톨루엔술포산, 구연산, 주석산, 메탄술포산 등 유사한 산을 포함한다 (Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)을 참조). 본 발명의 일부 특정된 화합물은 염기성과 산성의 관능기를 포함하여, 임의의 염기 혹은 산 부가염으로 전환될수 있다.

[0053]

바람직하게, 통상적인 방식으로 염이 염기 혹은 산과 접촉하게 한 다음, 모 화합물을 재분리 하여 화합물의 중성형식을 재생한다. 화합물의 모체형식이 이의 각종 염의 형식과 부동한 점은 일부 물리적 성질에 있는데, 예를 들면 극성 용매중에서 용해도가 부동한 것이다.

[0054]

본문에서 사용한 "약학상 허용가능한 염"은 본 발명 화합물의 파생물에 속한다. 여기서, 산과 염을 형성 혹은 염기와 염을 형성하는 방식을 통해 상기 모 화합물을 수식한다. 약학상 허용가능한 염의 실예는 이하를 포함하는데 이에 한정하지 않는다: 염기는 예를 들어 아민의 무기산 혹은 유기산염, 산기는 예를 들어 카르복시산의 염기성 금속 혹은 유기염 등등이다. 약학상 허용가능한 염은 통상적인 무독성의 염 혹은 모 화합물의 사차 암모늄염을 포함하는데, 예를 들면 무독성의 무기산 혹은 유기산으로 형성된 염을 말한다. 통상적인 무독성의 염은 무기산과 유기산으로부터 파생된 염을 포함하는데 이에 한정하지 않는다. 상기 무기산 혹은 유기산은 2-아세톡시벤조산, 2-이세티온산, 초산, 아스코르빈산, 벤젠술포산, 벤조산, 중탄산기, 탄산, 구연산, 에테트산, 에탄디술포산, 에탄술포산, 푸마르산, 글루코헵토오스, 글루콘산, 글루탐산, 글리콜산, 브롬화수소산, 염산, 요오드화수소산염, 수산기, 히드록시나프토기, 이세티온산, 젯산, 유당, 도데실술포산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄술포산, 질산, 수산, 디히드록시나프탈렌산, 판토텐산, 페닐아세트산, 인산, 폴리갈락투론산, 프로피온산, 살리실산, 스테아르산, 칼슘 폴리네이트, 석신산, 술폰산, 설파닐산, 황산, 타닌, 주석산, 파라-톨루엔술포산에서 선택된다.

[0055]

본 발명의 약학상 허용가능한 염은 산기 혹은 알칼기를 포함하는 모 화합물이 통상적인 화학방법을 통해 합성하였다. 일반적인 경우에, 이러한 염의 제조방법은: 물 혹은 유기용매 혹은 양자의 혼합물중에서, 유리산 혹은 염

기 형식인 이러한 화합물과 화학계량의 적당한 염기 혹은 산의 반응을 통해 제조한다. 일반적으로, 바람직하게 에테르, 아세트산에틸, 에탄올, 이소프로판올 혹은 아세토니트릴 등 비수용성 매질이다.

- [0056] 염 형식을 제외하고, 본 발명에서 제공하는 화합물은 프로드러그 형식도 존재한다. 본 문에서 서술하는 화합물의 프로드러그는 생리조건하에서 쉽게 화학변화가 발생하여 본 발명의 화합물로 전환된다. 또한, 프로드러그는 체내환경중에서 화학 혹은 생화학적 방법을 통해 본 발명의 화합물로 전환된다.
- [0057] 본 발명의 일부 화합물은 비용제화 형식 혹은 용제화 형식으로 존재할수 있는데 수화물 형식을 포함한다. 일반적으로, 용제화 형식과 비용제화 형식은 상당하고, 모두 본 발명 범위내에 포함된다.
- [0058] 본 발명의 일부 화합물은 비대칭 탄소원자(광학중심) 혹은 이중결합을 구비할수 있다. 라세미체, 디아스테레오머, 기하이성질체와 단일 이성질체 등은 모두 본 발명 범위내에 있다.
- [0059] 본문중의 라세미체, ambiscalemic and scalemic 혹은 거울상 이성체의 순수한 화합물의 도시법은 Maehr, J. Chem. Ed. 1985, 62: 114-120중에서 온것이다. 별도로 설명이 없으면, 췌기 결합과 점선 결합은 하나의 입체중심의 절대 배열을 표시한다. 본 문의 상기 화합물이 올레핀 이중결합 혹은 기타 기하 비대칭중심을 포함할때, 별도로 규정이 없는한, 이들은 E,Z 기하 이성질체를 포함한다. 마찬가지로, 모든 호변이성 형식은 모두 본 발명의 범위내에 포함된다.
- [0060] 본 발명의 화합물은 특정된 기하 혹은 입체 이성질체 형식이 존재할수 있다. 본 발명의 가상의 모든 이 종류의 화합물은시스 이성질체와 트랜스 이성질체, (-)-와 (+)- 거울상 이성체, (R)-와 (S)-거울상 이성체, 디아스테레오머, (D)-이성질체, (L)-이성질체, 및 그 라세미 혼합물과 기타 혼합물, 예를 들면 거울상 이성체 혹은 디아스테레오머가 농축된 혼합물 등을 포함하고, 모든 이러한 혼합물은 다 본 발명의 범위내에 속한다. 알킬기 등 치환기중에는 별도의 비대칭 탄소원자가 존재할 수 있다. 모든 이러한 이성질체 및 이들의 혼합물은 모두 본 발명의 범위내에 포함된다.
- [0061] 키랄성합성 혹은 키랄성시제 혹은 기타 통상적인 기술을 통해 광학 활성의 (R)-와 (S)-이성질체 및 D와 L 이성질체를 제조한다. 만약 본 발명의 어느 화합물의 한 가지 거울상 이성체를 얻으려면, 비대칭합성 혹은 키랄성 보조제를 구비한 파생작용으로 제조할수 있는데, 여기서 얻은 디아스테레오머 혼합물을 분리하고, 원자단의 열개를 보조하여 순수한 얻고자하는 거울상 이성질체를 제공한다. 혹은, 분자중에 염기성 관능기(예를 들면 아미노기) 혹은 산성 관능기(예를 들면 카르복실기)를 함유할 경우, 적당한 광학 활성의 산 혹은 염기와 디아스테레오머의 염을 형성하고, 그다음 본 분야 공지의 통상적인 방법을 통해 디아스테레오머의 분할을 진행하며, 그 후 순수한 거울상 이성체를 회수하여 얻는다. 그리고 거울상 이성질체와 디아스테레오머의 분리는 일반적으로 크로마토그래피를 사용하여 완성된다. 상기 크로마토그래피는 비대칭 고정상을 이용하여 임의로 선택되어 화학유도법과 상결합한다(예를 들면 아민으로 카르복산염을 생성).
- [0062] 본 발명의 화합물은 하나 혹은 다수개 이러한 화합물을 구성하는 원자상에 비천연비례의 원자 동위원소를 포함한다. 예를 들면, 방사성 동위원소로 화합물을 표기할수 있다. 예를 들면, 트리튬(³H), 요오드-125(¹²⁵I) 혹은 C-14(¹⁴C)등이 될수 있다. 본 발명의 화합물의 모든 동위 원소로 조성된 변환은 방사성 여부를 물론하고 모두 본 발명의 범위내에 포함된다.
- [0063] 용어 "약학상 허용가능한 담체"는 본 발명의 유효량의 활성 물질을 전송할수 있고, 활성물질의 생물활성을 영항주지 않고 그리고 숙주 혹은 환자에게 무독이고 부작용이 없는 임의의 제제 혹은 담체매질을 가리키는데, 대표적인 담체는 물, 기름, 야체와 광물질, 크림 기질, 로우션 기질, 연고 기질 등을 포함한다. 이러한 기질은 현탁제, 점착부여제, 경피 촉진제 등을 포함한다. 이들의 제제는 화장품 분야 혹은 국부 약물 분야의 당업자에게는 익숙한것이다. 담체의 기타 정보에 관해, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005)을 참조할수 있는데, 이 문헌의 내용은 인용의 방식으로 본문에 통합된다.
- [0064] 용어 "부형제"는 일반적으로 유효한 약물 조성물을 조제할때 필요한 담체, 희석제 및/혹은 매질을 가리킨다.
- [0065] 약물 혹은 약리학 활성제에 대해, 용어 "유효량" 혹은 "치료유효량"은 무독성이지만 기대효과에 도달할수 있는 약물 혹은 약제의 충분한 용량을 가리킨다. 본 발명중의 경구 제형에 대해, 조성물중 일종의 활성물질의 "유효량"은 이러한 조성물중에서 다른 일종의 활성물질을 같이 쓸때 기대효과에 도달하기 위해 수요하는 용량을 가리킨다. 유효량의 확정은 사람에 따라 다른데, 수용체의 연령과 일반상황에 의해 결정되고, 구체적인 활성물질에 의해서도 결정되는데, 개별 케이스에 있어서 적합한 유효량은 해당 분야의 당업자가 통상적인 실험을 통해 결정

할수 있다.

[0066] 용어 "활성성분", "치료제", "활성물질" 혹은 "활성제"는 일종의 화학적 실체를 가리키는데, 이는 목표 장애, 질환 혹은 병증을 효과적으로 치료할 수 있다.

[0067] 용어 "치환되다"는 특정된 원자상의 임의의 하나 혹은 다수개의 수소원자가 치환기에 의해 치환된것을 가리키는데, 중수소와 수소의 변체를 포함할수 있으며, 특정된 원자의 원자가 상태만 정상적이고 치환후의 화합물이 안정적이면 된다. 치환기가 케톤기(즉 =O)일 경우, 두개의 수소원자가 치환되었다는것을 의미한다. 케톤 치환은 아릴기에서 발생되지 않는다. 용어 "임의로 치환될수 있다"는 치환될 수도 있고 치환되지 않을 수도 있다는것을 가리키는데, 별도로 규정이 없는 한, 치환기의 종류와 개수는 화학상에서 실현할 수 있는 기초상에서 임의로 다 된다.

[0068] 임의의 변량(예를 들면 R)이 화합물의 조성 혹은 구조중에서 한번 이상 나타날 경우, 이의 매 한가지 경우에서의 정의는 모두 독립적이다. 그러므로, 예를 들면, 만약 하나의 라디칼이 0-2개의 R로 치환될 경우, 상기 라디칼은 임의 및 최대로 두개의 R로 치환될 수 있고, 매 한가지 경우에서의 R은 모두 독립적인 선택항이 있다. 그리고, 치환기 및/혹은 이의 변체의 조합은 이러한 조합중이 안정된 화합물을 생성할 수 있는 경우에서만 허용된다.

[0069] 이중의 한개 변량이 단결합에서 선택될 경우, 연결된 두개 라디칼이 직접적으로 연결된것을 표시한다. 예를 들면 A-L-Z중에서 L이 단결합을 대표할 경우, 이러한 구조는 실질적으로 A-Z임을 표시한다.

[0070] 하나의 치환기가 공백일 경우, 이러한 치환기가 존재하지 않는것을 표시한다. 예를 들면 A-X중에서 X가 공백일 경우 이러한 구조는 실질적으로는 A이다. 하나의 치환기의 결합이 하나의 환상의 두개 원자와 교차 연결될 경우, 이러한 치환기는 이 환의 임의의 원자와 결합될수 있다. 열거한 치환기중에서 이 치환기가 어느 원자를 통해 화학구조 일반식에 포함되지만 구체적으로 언급되지 않은 화합물에 연결된것을 지시하지 않은 경우, 이러한 치환기는 임의의 원자를 통해 서로 결합될수 있다. 치환기 및/혹은 이의 변체의 조합은 이러한 조합이 안정

된 화합물을 형성할수 있는 경우에만 허용된다. 예를 들면, 구조유닛  혹은  은 이 유닛이 시클로헥실 혹은 시클로헥사디엔의 임의의 위치에서 치환이 발생할수 있다는것을 표시한다.

[0071] 알킬기 및 헤테로알킬기인 원자단의 치환기는 통상적으로 "알킬기 치환기"라 칭하며, -R', -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', 할로젠, -SiR'R''R''', OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', NR''C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NR'''''-C(NR'R'R''')=NR''', NR'''' C(NR'R'R'')=NR''', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', NR''SO₂R', -CN, -NO₂, -N₃, -CH(Ph)₂ 및 플루오로(C₁-C₄)알킬기로 이루어진 군으로부터 선출된 적어도 하나이나, 이에 한정되지 않는다. 치환기 개수는 0 ~ (2m+1) 이고, 여기서 m'은 이 유형의 원자단에서서의 탄소의 총개수이다. 바람직하게는 R', R'', R''', R'''' 및 R''''' 각각은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않는 헤테로알킬기, 치환되거나 치환되지 않는 아릴 (예를 들어, 1~3개의 할로젠으로 치환된 아릴), 치환되거나 치환되지 않는 알킬기, 알콕시, 티오알콕시기 또는 아르알킬이다. 본 발명에 따른 화합물이 하나 이상의 R 관능기를 포함한 경우, 예를 들어, R 관능기 각자는 독립적으로 선택된 것이며, 하나 이상의 R', R'', R''', R'''' 및 R''''' 관능기일 때의 이러한 관능기 각각을 선택한 것이다. R'과 R''이 동일한 질소에 연결될 경우 상기 질소와 결합하여 5-원자, 6-원자 또는 7-원자 고리를 이룰 수 있다. 예를 들어, -NR'R''은 1-피롤알킬기 및 4-모르폴리노를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 상술한 치환기에 대해 설명한 바, 당해 분야의 통상의 기술을 가진 자라면, 전문 용어 "알킬기" 탄소가 비수소 관능기에 결합하여 얻은 관능기를 포함함을 의미하는 것을 이해할 수 있다. 예를 들어, 할로알킬기 (예를 들어 -CF₃, -CH₂CF₃) 및 아실 (예를 들어 -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -C(O)CH₂OCH₃ 등) 이다.

[0072] 알킬기 원자단 등과 같은 치환기와 유사하며, 아릴 및 헤테로아릴 치환기는 통상적으로 "아릴 치환기"라 칭하며, 예를 들어 -R', -OR', -NR'R'', -SR', -할로젠, -SiR'R''R''', OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', NR'' C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NR'''''-C(NR'R'R''')=NR''', NR'''' C(NR'R'R'')=NR''', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', NR''SO₂R', -CN, -NO₂, -N₃, -CH(Ph)₂, 플루오르(C₁-C₄)알콕시 및 플루오르(C₁-C₄)알킬기 등으로부터 선출된 것이며, 치환기 개수는 0 내지 방향족고리 상의 오픈된 원자가(open valences)의 총수 사이이다. 여기서, 바람직하게 R', R'', R''', R'''' 및 R''''' 각각은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않는 알킬기, 치환되거나 치환되지 않는 헤테로알킬기, 치환되거나 치환되지 않는 아릴 및 치환되거나 치환되지 않는 헤테로아릴이다. 본 발명에 따른 화합물에 하나이상의 R 관능기가 포함되어 있을 경우, 예를 들어, 예를 들어,

R 관능기 각자는 독립적으로 선택된 것이며, 하나 이상의 R', R'', R''', R'''' 및 R''''' 관능기일 때의 이러한 관능기 각각을 선택한 것이다.

[0073] 다만 별도의 규정이 있을 경우, 아틸이나 헤테로아틸고리의 인접 원자 상의 두 치환기 중의 적어도 하나가 일반식이 $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$ 인 치환기로 치환될 수 있으며, 여기서 T 및 U 각각은 독립적으로 $-NR-$, $-O-$, $CRR'-$ 또는 단결합으로부터 선출된 것이고, q는 0 내지 3의 정수이다. 대체 가능한 선택으로서, 아틸이나 헤테로아틸고리의 인접된 원자 상의 두 치환기 중의 적어도 하나가 일반식이 $-A(CH_2)_r-B-$ 인 치환기로 치환될 수 있으며, 여기서 A 및 B 각각은 독립적으로 $-CRR'-$, $-O-$, $-NR-$, $-S-$, $-S(O)-$, $S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'-$ 이나 단결합으로부터 선출된 것이고, r은 1~4의 정수이다. 선택적으로, 이로 형성된 새로운 고리 상의 일 단결합은 이중 결합으로 대체될 수 있다. 대체 가능한 선택으로서, 아틸이나 헤테로아틸 고리의 인접 원자 상의 두 치환기 중의 적어도 하나가 일반식이 $-(CRR')_s-X-(CR''R''')_d-$ 인 치환기로 치환될 수 있으며, 여기서 s 및 d 각각은 독립적으로 0~3인 정수로부터 선출될 수 있으며, X는 $-O-$, $-NR'$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ 또는 $-S(O)_2NR'-$ 이고. 바람직하게는, 치환기 R, R', R'' 및 R''' 각각은 독립적으로 수소 및 치환되거나 치환되지 않는(C₁-C₆)알킬기로부터 선출된 것이다.

[0074] 별도로 규정이 없는 한, 용어 "할로젠원소" 혹은 "할로젠" 자체 혹은 다른 하나의 치환기의 일부분으로 불소, 염소, 브롬 혹은 요오드원자를 표시한다. 그리고, 용어 "할로젠화 알킬기"는 단 할로젠화 알킬기 혹은 다중 할로젠화 알킬기를 포함하는것을 의미한다. 예를 들면, 용어 "할로젠화(C₁-C₄)알킬기"는 트리플루오로메틸기, 2, 2, 2-트리플루오로에틸기, 4-클로로부틸기와 3-브로모 프로필기 등을 포함하는데 이에 한정하지 않는것을 의미한다.

[0075] 할로젠화알킬기의 실예는 트리플루오로메틸기, 트리클로로메틸기, 펜타플루오로에틸기와 펜타클로로에틸기를 포함하는데 이에 한정하지 않는다. "알콕시기"는 산소 가교를 통해 연결된 특정 개수 탄소원자를 지니는 상기 알킬기를 대표하고, 별도로 규정이 없는 한, C₁₋₆알콕시기는 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅와 C₆의 알콕시기를 포함한다. 알콕시기의 예는 메톡시기, 에톡시기, N-프로폭시, 이소프로폭시, N-부톡시, S-부톡시, Tert-부톡시, N-펜틸옥시, S-펜틸옥시를 포함하는데 이에 한정하지 않는다. "시클로알킬기"는 포화 형태의 고리형 관능기를 포함하며, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸이나 시클로펜틸을 포함할 수 있다. 3-7시클로알킬기는 C₃, C₄, C₅, C₆ 및 C₇시클로알킬기를 포함한다. "알켄닐기"는 곧은 사슬모양이나 분기 사슬모양의 탄화수소 결합을 포함하고, 상기 탄화수소 결합 상의 임의의 안정된 로커스(locus) 상에 하나 또는 복수의 C-C 이중 결합을 포함하며, 예를 들어 비닐기 및 알릴기를 포함한다.

[0076] 전문 용어 "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 및 옥소를 포함한다.

[0077] 별도로 규정이 없는 한, 용어 "헤테로"는 헤테로 원자 혹은 헤테로 원자단(헤테로 원자를 포함하고 있는 원자단)을 표시하는데, 이는 탄소(C)와 수소(H)이외의 원자 및 이런 헤테로원자를 함유하는 원자단을 포함하고, 예를 들면 산소(O), 질소(N), 유황(S), 규소(Si), 게르마늄(Ge), 알루미늄(Al), 붕소(B), $-O-$, $-S-$, $=O$, $=S$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, 및 임의로 치환된 $-C(=O)N(H)-$, $-N(H)-$, $-C(=NH)-$, $-S(=O)_2N(H)-$ 혹은 $-S(=O)N(H)-$ 을 포함한다.

[0078] 별도로 규정이 없는 한, 용어 "시클로"는 치환되었거나 혹은 치환되지 않은 나프텐기, 헤테로 시클로알킬기, 시클로 알케닐기, 헤테로 시클로 알케닐기, 시클로 알킬닐기, 헤테로 시클로 알킬닐기, 아틸기 혹은 헤테로 아틸기를 표시한다. 소위의 시클로는 일환, 연환, 나선환, 병렬환 혹은 브릿지환을 포함한다. 환상의 원자의 개수는 일반적으로 환의 원수로 정의되는데, 예를 들면, "5-7원환"은 5-7개 원자가 둘러서 배열된것을 가리킨다. 별도로 규정이 없는 한, 상기 환은 임의로 1-3개 헤테로 원자를 포함한다. 그러므로, "5-7원환"은 예를 들면 페닐기, 피리딜기와 피페리딜기를 포함하고; 다른 한 방면으로, 용어 "5-7원 헤테로 시클로 알킬기 환"은 피리딜기와 피페리딜기를 포함하지만, 페닐기는 포함하지 않는다. 용어 "시클로"는 적어도 하나의 환을 함유한 환계열을 포함하는데, 이중에서 매 하나의 "환"은 모두 독립적으로 상기 정의에 부합된다.

[0079] 별도로 규정이 없는 한, 용어 "헤테로 환" 혹은 "헤테로 시클로기"는 안정한 헤테로 원자 혹은 헤테로 원자단을 함유한 일환, 쌍환 혹은 삼환을 가리키는데, 이는 포화되거나, 부분 포화된, 혹은 불포화된(방향족의)것일 수 있고, 이는 탄소원자와 1, 2, 3 혹은 4개 독립적으로 N, O와 S중에서 선택된 시클로 헤테로 원자를 포함하고, 여기서 상기 임의의 헤테로 환은 한 벤젠환에 축합되어 쌍환을 형성할수 있다. 질소와 황 헤테로원자는 임의로 산화될수 있다(즉 NO 와 S(O)_p). 질소 원자는 치환되었거나 치환되지 않은것일수 있다(즉 N혹은 NR, 여기서 R은

H 혹은 본문에서 이미 정의된 기타 치환기이다). 상기 헤테로 환은 임의의 헤테로 원자 혹은 탄소원자의 측기에 접착되어 안정된 구조를 형성할 수 있다. 산생된 화합물이 안정된 것이라면, 본문에서 상기의 헤테로 환은 탄소 위치 혹은 질소 위치에서 치환이 발생할 수 있다. 헤테로 환중의 질소 원자는 임의로 4차 반응화될 수 있다. 바람직한 수단은, 헤테로 환중의 S 및 O 원자의 총수가 1을 초과할 때, 이러한 헤테로 원자는 서로 인접되지 않았다. 다른 한 가지 바람직한 수단은, 헤테로 환중의 S와 O 원자의 총수가 1을 초과하지 않는 것이다. 본문에서 사용되는 바와 같이, 용어 "방향족 헤테로 시클로 원자단" 혹은 "헤테로 아릴기"는 안정한 5, 6, 7원 일환 혹은 쌍환, 혹은 7, 8, 9 혹은 10원 쌍환 헤테로 시클로기의 방향환을 가리키는데, 이는 탄소 원자와 1, 2, 3 혹은 4개 독립적으로 N, O와 S 중에서 선택된 시클로 헤테로 원자를 포함한다. 질소 원자는 치환되었거나 치환되지 않은 것일 수 있다(즉 N 혹은 NR, 여기서 R은 H 혹은 본문에서 이미 정의된 기타 치환기이다). 질소와 황 헤테로 원자는 임의로 산화될 수 있다(즉 NO와 S(O)_p). 유의해야 할 점은, 방향족 헤테로 환상의 S와 O 원자의 총수는 1을 초과하지 말아야 한다. 브릿지 환도 헤테로 환의 정의중에 포함된다. 하나 혹은 여러개 원자(즉, C, O, N 혹은 S)가 두 개의 인접하지 않은 탄소 원자 혹은 질소 원자를 연결할 때 브릿지 환이 형성된다. 바람직한 브릿지 환은 하나의 탄소 원자, 두 개의 탄소 원자, 하나의 질소 원자, 두 개 질소 원자와 하나의 탄소-질소기를 포함하는데 이에 한정하지 않는다. 유의해야 할 점은, 하나의 브릿지는 계속 일환을 삼환으로 전환시킨다. 브릿지 환중에서, 환상의 치환기는 브릿지상에서 나타날 수도 있다.

[0080] 헤테로환 화합물은 실예로 아크리디닐, 아조신, 벤조이미다졸기, 벤조푸릴기, 벤조티올푸릴기, 벤조티올페닐기, 벤조옥사진기, 벤조옥사조리닐기, 벤조티아조릴기, 벤조트리아조릴기, 벤조테트라조릴기, 벤조이소옥사조릴기, 벤조이소티아조릴기, 벤조이미다조리닐기, 카르바졸기, 4aH-카르바졸기, 카르볼린기, 벤조다이드로피란일기, 크로멘, 신놀린기, 데카하이드로퀴놀린기, 2H, 6H-1,5,2-디티아지닐기, 다이하이드로퓨란[2,3-*b*]테트라히드로푸릴기, 푸릴기, 푸라잔기, 이미다졸리닐기, 이미다졸린기, 이미다졸기, 1H-인다졸일기, 인돌알켄기, 인돌리닐기, 인돌리진기, 인돌일, 3H-인돌일, 이사티노(isatino)기, 이소벤조푸릴기, 피라닐, 이소인돌일, 이소인돌리닐, 인돌일, 이소퀴놀린기, 이소티아졸일기, 이소옥사졸일기, 메틸렌디옥시페닐기, 모르폴리닐기, 나프티리디닐기, 옥타하이드로이소퀴놀린기, 옥사디아졸기, 1,2,3-옥사디아졸기, 1,2,4-옥사디아졸기, 1,2,5-옥사디아졸기, 1,3,4-옥사디아졸기, 옥사졸리디닐기, 옥사졸리닐기, 히드록시인돌일, 피리미딘일기, 페난트리딘일기, 페난트로리닐기, 페나진, 페노티아진, 벤조잔티닐기, 벤족사지닐기, 프탈라지닐기, 피페라지닐기, 피페리딘일기, 피페리도닐기, 4-피페리도닐기, 피페로닐기, 프테리딘기, 푸리닐기, 피란일, 피라진일기, 피라조리딘일기, 피라졸린일기, 피라졸일기, 피리다진일기, 피리도옥사졸, 피리도이미다졸, 피리도티아졸, 피리딜기, 피롤리딘일기, 피롤린일기, 2H-피롤일기, 피롤일기, 퀴나졸린일기, 퀴놀린기, 4H-퀴놀리진일기, 퀴놀살릴기, 퀴놀리딘일기, 테트라히드로푸릴기, 테트라히드로이소퀴놀린기, 테트라히드로퀴놀린기, 테트라졸일기, 6H-1,2,5-티아디아진일기, 1,2,3-티아디아졸일기, 1,2,4-티아디아졸일기, 1,2,5-티아디아졸일기, 1,3,4-티아디아졸일기, 티안트렌일기, 티아졸일기, 이소티아졸일기, 티에닐기, 싸이에노옥사졸기, 싸이에노티아졸일기, 싸이에노이미다졸기, 티에닐기, 트리아진일기, 1,2,3-트리아졸일기, 1,2,4-트리아졸일기, 1,2,5-트리아졸일기, 1,3,4-트리아졸일기와 크산텐일기를 포함한다. 그리고 또 축합고리와 나선고리 화합물을 포함한다.

[0081] 별도로 규정이 없는 한, 용어 "탄화수소기" 혹은 이의 하위개념(예를 들면 알킬기, 알켄기, 알키닐기, 아릴기 등) 자체 혹은 다른 하나의 치환기의 일부분으로 직쇄, 측쇄 혹은 고리상의 탄화수소 원자단 혹은 이들의 조합을 표시하는데, 완전포화된, 단원 혹은 다원불포화된 것이 될 수 있고, 단일 치환이 될 수 있고 혹은 다중 치환일 수 있으며, 1가(예를 들면 메틸기), 2가(예를 들면 메틸렌기), 혹은 다가(예를 들면 메테닐기)가 될 수 있으며, 2가 혹은 다가 원자단을 포함할 수 있고, 지정된 수량의 탄소 원자(예를 들면, C₁-C₁₀은 1내지 10개 탄소를 표시하고)를 구비한다. "탄화수소기"는 지방족 탄화수소기와 방향족 탄화수소기를 포함하는데 이에 한정하지 않는다. 상기 지방족 탄화수소기는 사슬형과 고리형을 포함하고 구체적으로 알킬기, 알켄기, 알키닐기를 포함하는데 이에 한정하지 않고, 상기 방향족 탄화수소기는 6-12원의 방향족 탄화수소기(예를 들어 벤젠, 나프탈렌 등)를 포함하는데 이에 한정하지 않는다. 일부 실시예중에서, 용어 "탄화수소기"는 직쇄 혹은 측쇄의 원자단 혹은 이들의 조합을 표시하는데, 완전포화된, 단원불포화 혹은 다원불포화된 것이 될 수 있고, 2가와 다가 원자단을 포함할 수 있다. 포화탄화수소 원자단의 실시예는 메틸기, 에틸기, N-프로필기, 이소프로필기, N-부틸기, Tert-부틸기, 이소부틸기, 이차 부틸기, 이소부틸기, 시클로헥실, (시클로헥실)메틸기, 시클로프로필메틸, 및 N-아밀, N-헥실, N-헵틸, N-옥틸 등 원자단의 동족체 혹은 이성질체를 포함하는데 이에 한정하지 않는다. 불포화 탄화수소는 하나 혹은 다수개의 이중결합 혹은 삼중결합을 구비하는데, 이의 실예는 에틸일기, 2-프로펜일기, 부틸일기, 크로틸기, 2-이소펜틸일기, 2-(부타디에닐기), 2, 4-펜타디에닐기, 3-(1, 4-펜타디에닐기), 에틸일기, 1-프로필일기와 3-프로필일기, 3-부틸일기 및 더 고급족인 동족체 혹은 이성질체를 포함하는데 이에 한정하지 않

는다.

[0082] 별도로 규정이 없는 한, 용어 "헤테로 탄화수소기" 혹은 이의 하위개념(예를 들면 헤테로 알킬기, 헤테로 알켄기, 헤테로 알키닐기, 헤테로 아릴기 등등)자체 혹은 다른 용어와 연합하여 안정된 직쇄, 측쇄 혹은 고리형의 탄화수소원자단 혹은 이들의 조합을 표시하는데, 이는 일정 개수의 탄소원자와 적어도 하나의 헤테로 원자로 조성되었다. 일부 실시예중에서, 용어 "헤테로 알킬기"자체 혹은 다른 한 용어와 연합하여 안정된 직쇄, 측쇄의 탄화수소 원자단 혹은 이의 조성물을 표시하고, 이는 일정 개수의 탄소원자와 적어도 하나의 헤테로 원자로 조성되었다. 하나의 전형적인 실시예중에서, 헤테로 원자는 B, O, N 와 S중에서 선택되고, 여기서 질소와 유황원자는 임의로 산화되거나, 질소 헤테로 원자는 임의로 4차화반응 될수 있다. 헤테로 원자 혹은 헤테로 원자단은 헤테로 탄화수소기의 임의의 내부 위치에 위치할수 있고, 상기 탄화수소기가 분자의 나머지 부분에 부착된 위치도 포함한다. 실예는 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-CH=CH-O-CH_3$, $-CH_2-CH=N-OCH_3$ 와 $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ 을 포함하는데 이에 한정하지 않는다. 최대로 두개의 헤테로 원자는 연속된것일수 있는데, 예를 들면 $-CH_2-NH-OCH_3$ 이다.

[0083] 별도로 규정이 없는 한, 용어 "알콕시기", "알킬아미노기"와 "알킬티올기" (혹은 티오알콕시기)는 모두 통상적인 표현에 속하며, 각각 하나의 산소원자, 아미노기 혹은 유황 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 연결된 그러한 알킬기 라디칼을 가리킨다.

[0084] 별도로 규정이 없는 한, 용어 "시클로탄화수소기", "헤테로 시클로탄화수소기" 혹은 이의 하위개념(예를 들면 아릴기, 헤테로 아릴기, 시클로알킬기, 헤테로 시클로알킬기, 시클로알켄기, 헤테로 시클로알켄기, 시클로알케닐기, 헤테로 시클로알케닐기 등등)자체 혹은 기타 용어와 연합하여 각각 시클로화된 "탄화수소기", "헤테로 탄화수소기"를 표시한다. 그리고, 헤테로 탄화수소기 혹은 헤테로 시클로탄화수소기(예를 들면 헤테로 알킬기, 헤테로 시클로알킬기)에 대해, 헤테로 원자는 이러한 헤테로 고리가 분자의 나머지 부분에 부착된 위치를 점유할수 있다. 시클로탄화수소기의 실예는 시클로펜틸기, 시클로헥실기, 1-시클로헥세닐기, 3-시클로헥세닐기, 시클로헵틸 등을 포함하는데 이에 한정하지 않는다. 헤테로시클로기의 비제한적 실예는 1-(1,2,5,6-테트라히드로피리딜기), 1-피페리딜기, 2-피페리딜기, 3-피페리딜기, 4-모르폴린일기, 3-모르폴린일기, 테트라히드로푸란-2-일, 테트라히드로푸란인도틸-3-일, 테트라하이드로티오펜-2-일, 테트라하이드로티오펜-3-일, 1-피페라지닐기와 2-피페라지닐기를 포함한다.

[0085] 별도로 규정이 없는 한, 용어 "아릴기"는 다중 불포화된 방향족탄화수소 치환기를 표시하고, 단일 치환된것 혹은 다중 치환된것일수 있고, 1가, 2가 혹은 다가가 될수 있고, 일환 혹은 다환(예를 들면 1-3개환: 여기서 적어도 하나의 환은 방향족의 것이다)이 될수 있고, 이들이 함께 축합될수 있고 혹은 공유연결될 수 있다. 용어 "헤테로아릴기"는 하나 내지는 4개 헤테로 원자를 포함하는 아릴기(혹은 환)을 의미한다. 하나의 예시성 실예중, 헤테로 원자는 B, N, O와 S중에서 선택되고, 여기서 질소와 유황원자는 임의로 산화될수 있고, 질소원자는 임의로 4차화반응화 될수 있다. 헤테로아릴기는 헤테로 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 연결될수 있다. 아릴기 혹은 헤테로아릴기의 비제한성 실예는 페닐기, 1-나프틸기, 2-나프틸기, 4-비페닐기, 1-피롤일기, 2-피롤일기, 3-피롤일기, 3-피라졸일기, 2-이미다졸일기, 4-이미다졸일기, 피라진일기, 2-옥사졸일기, 4-옥사졸일기, 2-페닐-4-옥사졸일기, 5-옥사졸일기, 3-이소옥사졸일기, 4-이소옥사졸일기, 5-이소옥사졸일기, 2-티아졸일기, 4-티아졸일기, 5-티아졸일기, 2-푸릴기, 3-푸릴기, 2-티에닐기, 3-티에닐기, 2-피리딜기, 3-피리딜기, 4-피리딜기, 2-피리미딘일기, 4-피리미딘일기, 5-벤조티아졸일기, 푸리닐기, 2-벤조이미다졸일기, 5-인돌일기, 1-이소퀴놀릴기, 5-이소퀴놀릴기, 2-퀴놀살릴기, 5-퀴놀살릴기, 3-퀴놀릴기와6-퀴놀릴기를 포함한다.

[0086] 별도로 규정이 없는 한, 아릴기가 기타 용어와 연합되어 사용할때 (예를 들면 아릴옥시, 아릴티오기, 아르알킬기) 상기 정의된 아릴기와 헤테로 아릴기환을 포함한다. 그러므로, 용어 "아르알킬기"는 아릴기가 알킬기의 그러한 원자단(예를 들면 벤질기, 페네틸기, 피리딜메틸기 등)에 부착되는것을 포함하는것을 의미하는데, 이는 그중 탄소원자(예를 들면 메틸렌기)가 이미 예를 들면 산소원자에 의해 대체된 그러한 알킬기를 포함하며, 예를 들면, 페녹시메틸기, 2-피리딜옥시메틸기3-(1-나프틸옥시)프로필기 등이 있다.

[0087] 용어 "이탈기"는 다른 관능기 혹은 원자에 의해 치환반응(예를 들면 친화치환반응)을 통해 치환될수 있는 관능기 혹은 원자이다. 예를 들면, 대표적인 이탈기는 트리플루오로메탄술포네이트; 염소, 브롬, 요오드; 술포네이트기, 예를 들면 메탄술포네이트, 토실레이트, P-브로모벤젠술포네이트, P-톨루엔술포네이트 등; 아실옥시, 예를 들면 아세톡실기, 트리플루오로아세톡실기 등등을 포함한다.

[0088] 용어 "보호기"는 "아미노보호기", "히드록실보호기" 혹은 "티올보호기"를 포함하는데 이에 한정하지 않는다. 용

어 "아미노보호기"는 아미노기 질소위치상의 부반응을 저지하는데 적합한 보호 라디칼이다. 대표적인 아미노보호기는 포르밀기; 아실기, 예를 들면 체인알킬아실기(예를 들면 아세틸, 트리클로로아세틸기 혹은 트리플루오로아세틸기); 알콕시카르보닐기, 예를 들면 T-부톡시카르보닐(Boc); 아릴메톡시카르보닐기, 예를 들면 카보벤족시(Cbz)와 9-플루오렌메톡시카르보닐기(Fmoc); 아릴메틸기, 예를 들면 벤질기(Bn), 트리틸(Tr), 1,1-디-(4'-메톡시페닐)메틸기; 실릴, 예를 들면 트리메틸실릴기(TMS)와 T-부틸디메틸실릴기(TBS) 등등을 포함하는데 이에 한정하지 않는다. 용어 "히드록실보호기"는 히드록실기가 부반응하는것을 저지하는데 사용하기 적합한 보호기를 가리킨다. 대표적인 히드록실보호기는 알킬기, 예를 들면 메틸기, 에틸기와 T-부틸기; 아실기, 예를 들면 체인알킬아실기(예를 들면 아세틸기); 아릴메틸기, 예를 들면 벤질기(Bn), P-메톡시벤질기(PMB), 9-플루오렌일메틸기(Fm)와 디페닐기메틸기(디페닐메틸기, DPM); 실릴, 예를 들면 트리메틸실릴기(TMS)와 T-부틸디메틸실릴기(TBS) 등등을 포함하는데 이에 한정하지 않는다.

[0089] 본 발명의 화합물은 해당 분야의 당업자가 익숙한 여러가지 합성방법으로 제조할수 있는데 이하 열거한 구체적인 실시방식, 이 방식과 기타 화학합성방법의 결합에 의해 형성된 실시방식 및 해당분야의 당업자가 익숙한 동등한 교체방식을 포함하는데, 바람직한 실시방식은 본 발명의 실시예를 포함하는데 이에 한정하지 않는다.

[0090] 본 발명에서 사용하는 용어는 시판을 통해 얻을수 있다. 본 발명의 이하 간략어를 쓴다; aq는 물을 대표하고; HATU는 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N, N, N', N'-테트라메틸우레아헥사플루오로인산염을 대표하고; EDC는 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드염산염을 대표하고; eq는 당량, 등량을 대표하고; CDI는 카르보닐디이미다졸을 대표하고; DCM은 다이클로로메테인을 대표하고; PE는 석유에테르를 대표하고; DIAD는 디이소프로필아조디포르메이트를 대표하고; DMF는 N, N-디메틸포름아미드를 대표하고; DMSO는 디메틸 술폰을 대표하고; EtOH는 에탄올을 대표하고; MeOH는 메탄올을 대표하고; Cbz는 카르보벤족시를 대표하고, 이는 일종의 아민 보호 라디칼이다; BOC는 T-부틸카르보닐을 대표하는데 이는 일종의 아민보호 라디칼이다; HOAc는 아세트산을 대표하고; NaCNBH₃는 시아노수소화붕소나트륨을 대표하고; r. t.는 실온을 대표하고; O/ N는 하루밤이 지나는것을 대표하고; THF는 테트라히드로푸란을 대표하고; Boc₂O는 디-T-부틸디카보네이트 에스테르를 대표하고; DIPEA는 디이소프로필에틸아민을 대표하고; TsOH는 P-톨루엔술포산을 대표하고; NFSI는 N-플루-N-(벤젠술포닐)벤젠술포아미드를 대표하고; NCS는 1-클로로피리딘-2,5-디케톤을 대표하고; n-Bu₄NF는 플루오르화테트라부틸암모늄을 대표하고; iPrOH은 2-프로판올을 대표하고; mp는 녹는점을 대표하고; LDA는 리튬디이소프로필아미드를 대표하고; MsCl은 염화메탄술포닐을 대표하고; Pd(dppf)Cl₂는 [1,1'-bis(디페닐포스피노)페로센]이염화팔라듐을 대표하고; DBU는 1,8-디아자비시클 로운데칸-7-엔을 대표하고; TFA는 트리플루오로 아세트산을 대표하고; EtOAc 또는 EA는 아세트산 에틸을 대표하고; EDCI는 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 염산염을 대표하고; DMAP는 4-디메틸아미노피리딘을 대표하고; DIEA는 디이소프로필아민을 대표하고; MTBE는 메틸 삼차 부틸 에테르를 대표하고; BnBr은 브롬화벤질을 대표하고; DAST는 디에틸아미노 트리플루오르화황을 대표한다.

[0091] 화합물은 수공 혹은 ChemDraw®소프트웨어로 명명되고, 시판 화합물은 공급상 목록 명칭을 사용하였다.

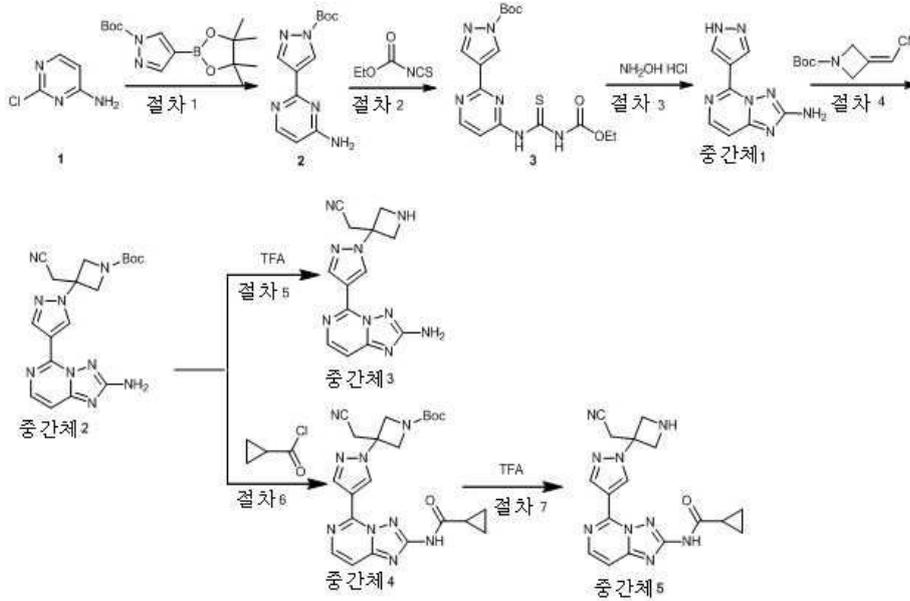
발명의 효과

[0092] 본 발명 화합물의 JAK2에 대한 선택성은 Tofacitinib보다 훌륭하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0093] 중간체 화합물의 제조

[0094] 중간체 1-5의 제조



[0095]

[0096] 절차1: 4-(4-아미노피리미딘일-2-일)피라졸-1-t-부틸 카르복실산(2)의 제조

[0097] 2-클로로-4-아미노피리딘(3.0g, 23.2mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸-1-t-부틸 카르복실산(8.2g, 27.8mmol), 탄산칼륨(9.6g, 69.5mmol)를 다이옥세인(30mL)과 물(5mL)의 혼합 용매에 용해시킨다. 잠시 후, Pd(dppf)Cl₂ (1.7g, 2.3mmol)를 첨가하고, 진공으로 만들어 질소 가스로 치환한다. 질소 가스의 보호 하에서, 반응액을 80℃ 유조에 놓아 2시간 교반하고, 박층(薄層) 크로마토그래피(TLC)에 의해 반응 완료될 때까지 추적 측정한다. 반응액이 냉각된 후, 규조토에 의해 여과하고, 에틸 아세테이트(100mL)와 테트라히드로푸란(100mL)로 필터 케이크를 세척한다. 여과액은 무수황산나트륨에 의한 건조, 여과, 감압/농축 처리를 거친다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정화하여 (석유에테르/에틸 아세테이트 =2/1~1/1 용출), 황갈색 유성물질4-(4-아미노피리미딘일-2-일)피라졸-1-t-부틸 카르복실산(4.50g, 수율: 59.49%)을 얻는다.

[0098] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.50(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.07(d, J=5.8 Hz, 1H), 6.92(br. s., 2H), 6.30(d, J=5.8 Hz, 1H), 1.58(s, 9H). MS(ESI) 계산되어진 값:C₁₂H₁₅N₅O₂ [M + H]⁺ 262, 측정값: 262.

[0099] 절차2: 4-(4-(3-(에톡시카르보닐)티오우레이도)피리미딘일-2-일)-1H-피라졸-1-t-부틸포름산(3)를 제조한다

[0100] 4-(4-아미노피리미딘일-2-일)피라졸-1-t-부틸 카르복실산(4.0g, 15.3mmol)이 용해되어 있는 테트라히드로푸란(40mL) 용액 및 디클로로메탄(40mL) 용액에 에톡시카르보닐 이소티오시안산염(4g, 30.6mmol)을 첨가한다. 반응액을 70℃로 될 때까지 가열하고 16시간 교반한다. 박층(薄層) 크로마토그래피(TLC)에 의해 반응이 완료되면, 반응액을 감압/농축하고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정화 (석유에테르:에틸 아세테이트=10:1~2:1용출) 하여, 황갈색 유성물질4-(4-(3-(에톡시카르보닐))티오우레이도)피리미딘일-2-일)-1H-피라졸-1-t-부틸포름산(4.00g, 수율:63.25%)을 얻는다.

[0101] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.49(br. s., 1H), 12.16(br. s., 1H), 8.78(d, J=5.8 Hz, 1H), 8.72(s, 1H), 8.32(s, 1H), 8.22(br. s., 1H), 4.27(q, J=7.1 Hz, 2H), 1.62(s, 9H), 1.30(t, J=7.2 Hz, 3H). MS(ESI) 계산되어진 값:C₁₆H₂₀N₆O₄S [M + H]⁺ 393, 측정값:393.

[0102] 절차3: 5-(1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-2-아민(중간체 1)를 제조한다.

[0103] 염화히드록실암모늄(3.5g, 50.9mmol)이 용해되어 있는 메탄올(50mL) 및 에탄올(50mL) 용액에 DIEA(4.0g, 30.6mmol)를 첨가한다. 얻은 혼합액을 26℃에서 1시간 교반한 후, 4-(4-(3-(에톡시카르보닐) 티오우레이도)피리미딘일-2-일)-1H-피라졸-1-t-부틸포름산(4.0g, 10.2mmol)을 첨가하여, 반응액을 90℃까지 가열하고 3시간 환류시켜, 박층(薄層) 크로마토그래피(TLC)에 의해 반응이 완료되었음을 알게 된다. 반응액을 감압/농축하여, 물

(20mL)을 첨가하고, 여과하여 생성된 침전물을 수집한다. 진공 조건에서 건조하여 백색 고체 5-(1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-2-아민(1.7g, 수율: 82.9%)을 얻는다.

[0104] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ = 13.53(br. s., 1H), 8.87(br. s., 1H), 8.47(br. s., 1H), 8.10(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.23(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.50(s, 2H). MS(ESI) 계산되어진 값: $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_7$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 202, 측정값: 202.

[0105] **절차4:** 3-[4-(2-아미노-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-5-일)피라졸-1-일]-3-(아미노메틸)아제티딘-1-t-부틸 카르복실산(중간체 2)을 제조한다.

[0106] 중간체 1(500mg, 2.5mmol)의 아세트니트릴(10mL)이 약간 용해되어 있는 현탁액에 3-(아미노메틸알켄닐)아제티딘-1-t-부틸 카르복실산(600mg, 3.1mmol) 및 DBU(756mg, 4.97mmol)를 첨가한다. 반응액을 26°C에서 16시간 교반한다. 박층(薄層) 크로마토그래피(TLC)에 의해 반응이 완료되었음을 알게 된다. 반응액을 감압/농축하고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정화하여 (석유에테르:에틸 아세테이트 =1:1~1:3 용출), 백색 고체 3-[4-(2-아미노-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-5-일)피라졸-1-일]-3-(아미노메틸)아제티딘-1-t-부틸 카르복실산(800mg, 수율: 81.3%)을 얻는다.

[0107] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ = 9.03(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.17(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.24(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.83(s, 2H), 4.57(d, $J=9.8$ Hz, 2H), 4.33(d, $J=9.8$ Hz, 2H), 3.36(s, 2H), 1.49(s, 9H). MS(ESI) 계산되어진 값: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_9\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 396, 측정값: 396.

[0108] **절차5:** 2-[3-[4-(2-아미노-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-5-일)피라졸-1-일]시클로부틸아미노-3-일]아세트니트릴(중간체 3)을 제조한다.

[0109] 15°C에서 중간체 2(500mg, 1.3mmol)의 DCM(10mL) 용액에 TFA(4mL)를 첨가하여 이 온도에서 교반하여 3시간 반응시킨다. 반응이 완료된 후 반응액을 감압/농축하여 갈색 고체 2-[3-[4-(2-아미노-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-5-일)피라졸-1-일]시클로부틸아미노-3-일]아세트니트릴(515mg, 수율: 99.9%, TFA염)을 얻는다. MS(ESI) 계산되어진 값: $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_9$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 296, 측정값: 296.

[0110] **절차6:** 제조3-(아미노메틸)-3-[4-[2-(시클로프로판카르보닐아미노)-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-5-일]피라졸-1-일]아제티딘-1-t-부틸 카르복실산(중간체4)

[0111] 3-[4-(2-아미노-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-5-일)피라졸-1-일]-3-(아미노메틸)아제티딘-1-t-부틸 카르복실산(400mg, 1.0mmol)이 약간 용해되어 있는 아세트니트릴(8mL)의 혼탁액에 사이클로프로페인카복시산클로라이드(317mg, 3.0mmol)와 트리에틸아민(307mg, 3.0mmol)을 첨가한다. 26°C에서 반응액을 16시간 교반한다. 박층(薄層) 크로마토그래피(TLC)에 의해 반응이 완료되었음을 알게 된다. LC-MS에 의하면 모두 2기 치환의 산물로 생성되었다. 반응액을 감압/농축한 후, 메틸아민의 에탄올 용액 (27%~32%, 3mL)을 첨가하여, 26°C에서 0.5시간 교반한다. LC-MS에 따르면 모두 1기 치환의 타겟 산물로 생성되었다. 반응액을 감압/농축하고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정화하여 (석유에테르:에틸 아세테이트 =1:1~1:3용출), 백색 고체 3-(아미노메틸)-3-[4-[2-(시클로프로판카르보닐아미노)-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-5-일]피라졸-1-일]아제티딘-1-t-부틸 카르복실산(420mg, 수율: 89.7%)을 얻는다.

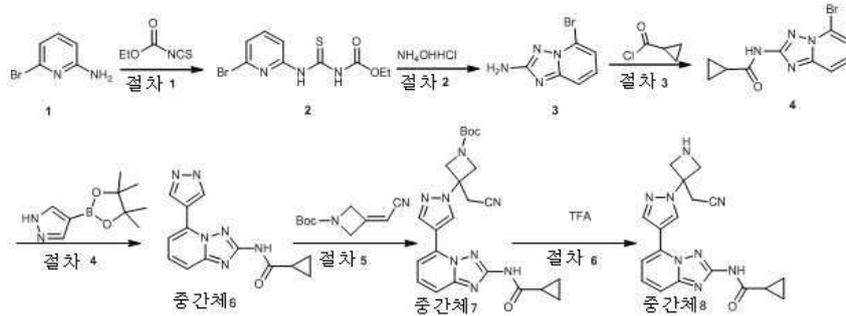
[0112] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ = 9.31(s, 1H), 9.11(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.28(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.42(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.58(d, $J=9.5$ Hz, 2H), 4.34(d, $J=9.5$ Hz, 2H), 3.37(s, 2H), 1.50(s, 9H), 1.31-1.22(m, 3H), 1.03(qd, $J=3.7, 7.4$ Hz, 2H). MS(ESI) 계산되어진 값: $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_9\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 464, 측정값: 464.

[0113] **절차7:** N-[5-[1-[3-(아미노메틸)아제티딘-3-일]피라졸-4-일]-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-2-일]시클로프로판카르복사미드(중간체 5)를 제조한다

[0114] 3-(아미노메틸)-3-[4-[2-(시클로프로판카르보닐아미노)-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-5-일]피라졸-1-일]아제티딘-1-t-부틸 카르복실산(220mg, 474.7 μ mol)이 용해되어 있는 디클로로메탄(8mL) 용액에 트리플루오로아세트산(2mL)을 첨가한다. 26°C에서 반응액을 2시간 교반한다. 박층(薄層) 크로마토그래피(TLC)에 의해 반응이 완료되었음을 알게 된다. 반응액을 감압/농축하여, 황갈색 고체 N-[5-[1-[3-(아미노메틸)아제티딘-3-일]피라졸-4-일]-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-2-일]시클로프로판카르복사미드(280mg, 조생성물은 직접 다음 절차의

반응에 사용된다)를 얻는다. MS(ESI) 계산되어진 값: $C_{17}H_{17}N_9O$ $[M + H]^+$ 364, 측정값: 364.

[0115] 중간체 6~8의 제조



[0116]

[0117] 절차1: 에틸-N-[(6-브로모-2-피리딜) 티오아미노포르밀]카르바산(2)을 제조한다.

[0118] 6-브로모피리딘-2-아민 (30g, 173.4mmol) 이 용해되어 있는 디클로로메탄(400mL)에 이소티오시안산에틸 (25.0g, 190.7mmol) 을 천천히 적가한다. 적가한 다음, 25℃에서 16시간 반응시킨다. 박층(薄層) 크로마토그래피(TLC)의 검출에 의해 반응이 완료되었음을 나타낸 후, 반응액을 감압/증류하여, 얻은 잔류물을 200mL석유에테르로 30분 동안 교반하면서 세척하고, 여과한다. 필터 케이크를 건조하여 담홍색 고체 에틸-N-[(6-브로모-2-피리딜) 티오아미노포르밀] 카르바산(51g, 수율: 96.7%)을 얻는다.

[0119] 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.17(s, 1 H), 11.66(br. s. , 1 H), 8.65(d, $J=7.54$ Hz, 1 H), 7.82(t, $J=7.92$ Hz, 1 H), 7.49(d, $J=7.78$ Hz, 1 H), 4.22(q, $J=7.18$ Hz, 2 H), 1.25(t, $J=7.16$ Hz, 3 H). MS(ESI) 계산되어진 값: $C_9H_{10}BrN_3O_2S$ $[M + H]^+$ 304, 측정값: 304.

[0120] 절차2: 5-브로모-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-2-아민(3)을 제조한다.

[0121] 염화히드록실암모늄 (35.2g, 503.1mmol) , 디이소프로필에틸아민 (54.1g, 419.3mmol) 을 에탄올 (500mL) 과 메탄올 (500mL) 의 혼합 용매에 용해하고, 25℃에서 1시간 교반한 후, 에틸-N-[(6-브로모-2-피리딜) 티오아미노포르밀]카르바산 (51.0g, 167.7mmol) 을 첨가하여 질소 가스로 3번 환기하여, 80℃까지 가열한 후 3시간 반응시킨 다음, 냉각한다. 박층(薄層) 크로마토그래피(TLC)의 검출에 의해 반응이 완료되었음을 알게 된다. 그 후, 반응액을 감압/증류하고, 얻은 잔류물을 물(500mL)로 10분 간 교반하면서 세척한다. 여과하여 필터 케이크를 수집하고 건조하여 백색 고체 5-브로모-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-2-아민(32g, 수율: 85.1%)을 얻는다.

[0122] 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) 7.30-7.39(m, 1 H), 7.20(dd, $J=6.78, 1.76$ Hz, 1 H), 6.27(s, 2 H). MS(ESI) 계산되어진 값: $C_6H_5 Br N_4$ $[M + H]^+$ 215, 측정값: 215.

[0123] 절차3: N- (5-브로모-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-2-일) 시클로프로필카르복사미드(4)를 제조한다.

[0124] 0℃에서, 5-브로모-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-2-아민(15.00g, 70.41mmol)과 트리에틸아민 (21.4g, 211.2mmol) 이 용해되어 있는 아세트니트릴(150mL)에 사이클로프로펜인카복시산클로라이드 (8.8g, 84.5mmol) 를 천천히 적가한다. 적가한 후, 혼합액을 실온까지 높여 16시간 반응 시킨다. 박층(薄層) 크로마토그래피(TLC)의 검출에 의해 원료의 반응이 완료되면, 반응액을 감압/증류한다. 얻은 잔류물을 메틸아미노알코올(150mL) 용액에 용해시키고, 80℃까지 가열하여 1시간 반응시킨 후, 냉각한다. 감압 증류하여 잔류물을 다시 얻고 물(100mL)과 에틸아세테이트(200mL)의 혼합액에 용해시킨다. 레이어 추출하고, 유기상을 병합하고 무수황산나트륨으로 건조하여, 여과한다. 여과액을 감압/증류하여 얻은 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정화 (에틸 아세테이트 / 석유에테르=0~70%용출) 하여 노란색 고체 N- (5-브로모-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-2-일) 시클로프로필카르복사미드(7.2g, 수율: 56.64%)를 얻는다.

[0125] 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ = 11.20(br. s. , 1 H), 7.68-7.73(m, 1 H), 7.52-7.58(m, 1 H), 7.46-7.51(m, 1 H), 1.96-2.09(m, 1 H), 0.82(d, $J=6.28$ Hz, 4 H). MS(ESI) 계산되어진 값: $C_{10}H_9 Br N_4O$ $[M + H]^+$ 282 측정값:

282.

[0126] **절차4:** N-[5-(1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-2-일]시클로프로판카르복사미드(중간체 6)를 제조한다.

[0127] 질소 가스의 분위기 하에서, N-(5-브로모-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-2-일)시클로프로판카르복사미드(3.0g, 10.67mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(2.4g, 12.9mmol)과 탄산칼륨(3.7g, 26.7mmol)이 용해되어 있는 다이옥세인(30mL)과 (5mL)의 혼합수용액에 Pd(dppf)Cl₂(260mg)를 첨가한다. 얻은 혼합액을 110°C까지 가열하여 3시간 반응시킨다. 실온까지 냉각한 후, 박층(薄層) 크로마토그래피(TLC) 검출에 의해 원료의 반응이 완료되면, 반응액을 여과한다. 여과액을 물(150mL)로 세척하여, 에틸 아세테이트(150mL×3)로 추출하고, 유기상을 병합하고 무수황산나트륨으로 건조한다. 여과하여, 여과액을 감압/증류함으로써 얻은 조생성물을 실리카젤 칼럼 크로마토그래피로 정화(에틸 아세테이트/석유에테르=50~100% 용출)하여, 회색 고체 N-[5-(1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-2-일]시클로프로판카르복사미드(2.1g, 수율: 62.4%)를 얻는다.

[0128] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ = 13.37(br. s., 1H), 11.15(br. s., 1H), 8.96(s, 1H), 8.53(s, 1H), 7.57-7.72(m, 2H), 7.51(d, J=8.28 Hz, 1H), 2.06(br. s., 1H), 0.78-0.91(m, 4H). MS(ESI) 계산되어진 값: C₁₃H₁₂N₆O [M + H]⁺ 269, 측정값: 269.

[0129] **절차5:** 3-(아미노메틸)-3-[4-[2-(시클로프로판카르보닐아미노)-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-5-일]피라졸-1-일]아제티딘-1-t-부틸 카르복실산(중간체 7)을 제조한다.

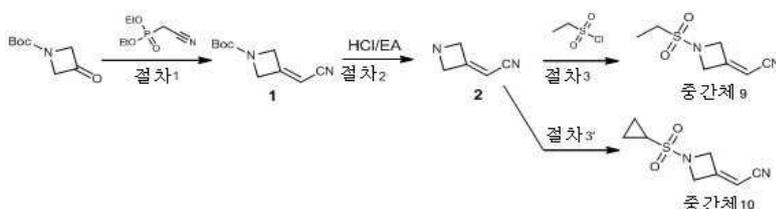
[0130] N-[5-(1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-2-일]시클로프로판카르복사미드(200mg, 745.5umol)와 3-(시아노메틸렌)아제티딘-1-t-부틸포름산(144.8mg, 745.5umol)이 용해되어 있는 아세트니트릴(5mL)액에 DBU(340.49mg, 2.3mmol)를 첨가하고, 실온 하에서 16시간 반응한다. LCMS 검출에 의해 원료의 반응이 완료되면, 반응액을 감압/증류하여, 얻은 잔류물을 물(20mL)과 에틸 아세테이트(20mL)의 혼합액에 용해시켜, 레이어 추출하고, 유기상을 병합하고 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과한다. 여과액을 감압/증류하여 얻은 조생성물을 제조용 박층(薄層) 크로마토그래피(TLC) 법으로(순 에틸 아세테이트) 정화,하여 얻은 노란색 고체 3-(아미노메틸)-3-[4-[2-(시클로프로판카르보닐아미노)-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-5-일]피라졸-1-일]아제티딘-1-t-부틸 카르복실산(170mg, 수율:44.4%)을 얻는다. MS(ESI) 계산되어진 값: C₂₃H₂₆N₈O₃ [M + H]⁺ 463, 측정값:463.

[0131] **절차6:** N-[5-[1-[3-(아미노메틸)아제티딘-3-일]피라졸-4-일]-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-2-일]시클로프로판카르복사미드(중간체 8)(WX00)를 제조한다.

[0132] 3-(아미노메틸)-3-[4-[2-(시클로프로판카르보닐아미노)-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-5-일]피라졸-1-일]아제티딘-1-t-부틸 카르복실산(150mg, 324.3 umol)이 용해되어 있는 5mL디클로로메탄(5mL) 용액에 트리플루오로아세트산(1mL)을 첨가하여 실온에서 2시간 반응시킨다. LCMS 검출에 의해 반응이 완료되었음을 나타낸 후, 반응액을 감압/증류하여 황색 유상 N-[5-[1-[3-(아미노메틸)아제티딘-3-일]피라졸-4-일]-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-2-일]시클로프로판카르복사미드(100mg)의 조생성물을 얻어서 직접 다음 절차에 사용한다.

[0133] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ = 11.16(br. s., 1H), 9.18(s, 1H), 8.71(s, 1H), 7.75-7.63(m, 2H), 7.61-7.50(m, 1H), 4.00(d, J=9.0 Hz, 2H), 3.71(d, J=9.0 Hz, 2H), 3.57(s, 2H), 2.13(br. s., 1H), 0.95-0.81(m, 4H). MS(ESI). 계산되어진 값: C₁₈H₁₈N₈O [M + H]⁺ 363, 측정값: 363.

[0134] 중간체 9의 제조



[0135]

[0136] 절차1: 3-(시아노메틸)질소헤테로고리 부텐-1-t-부틸탄산염(1)을 제조한다.

[0137] 아이스 배스로 냉각하는 조건 하에서, 수소 나트륨(1.2g, 30.7mmol)의 테트라히드로푸란(50mL) 용액에 시아노메틸다이에틸 아인산염(5.7g, 32.1mmol)의 테트라히드로푸란(50mL) 용액을 적가한다. 적가 완료된 후, 25 °C에서 혼합물을 1 hr 교반하여 0°C까지 다시 냉각한다. 그 다음에 1시간 내에서 3-질소헤테로사이클부텐-1-t-부틸탄산염(5.0g, 29.2mmol)의 테트라히드로푸란(50mL) 용액을 적가한다. 25°C에서 혼합물을 교반하여 16시간 반응시킨다. 반응이 완료된 후 반응액을 물(80mL)로 급랭한 후 에틸 아세테이트(80mL × 3)로 추출한다. 유기상을 합병하여 포화 소금물로 세척한다. 무수황산나트륨으로 건조한 후, 회전 탈수하여 황색 고체 조생성물 3-(시아노메틸)질소헤테로고리 부텐-1-t-부틸탄산염(5.2g, 수율: 78.0%) 을 얻는다. 조생성물은 다음 절차에 직접 사용될 수 있으며, 별도의 정화가 필요없다.

[0138] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ = 5.38(t, J=2.5 Hz, 1H), 4.73-4.68(m, 2H), 4.61(td, J=2.4, 4.3 Hz, 2H), 1.45(s, 9H). MS(ESI). 계산되어진 값: C₁₀H₁₄N₂O₂ [M + H]⁺ 195, 측정값: 195.

[0139] 절차2: 2-(질소헤테로사이클부텐-3-일알켄닐)시아노화 메틸(2)을 제조한다.

[0140] 3-(시아노메틸)질소헤테로고리 부텐-1-t-부틸탄산염(5.2g, 26.8mmol)을 소량의 에틸 아세테이트 (5mL) 로 침윤하여, 균일하게 교반한 후 0°C에서 염산에틸 아세테이트(150mL)를 첨가하여, 0°C에서 1시간 교반한다. 박층(薄層) 크로마토그래피(TLC)(석유에테르 : 에틸 아세테이트 =5:1)에 의해 반응의 완료여부를 검출한다. 반응으로 얻은 황색 현탁액을 여과하여, 고체를 소량의 차가운 에틸 아세테이트 (5mL×2) 로 세척한다. 진공 조건 하에서 건조하여 백색 고체 2-(질소헤테로사이클부텐-3-일알켄닐)시아노화 메틸(2.8g, 수율: 80.0 %)을 얻는다.

[0141] ¹H NMR(400MHz, D₂O) δ = 5.69-5.65(m, 1H), 4.95(d, J=2.5 Hz, 2H), 4.88(br. s., 2H). MS(ESI) 계산되어진 값: C₅H₆N₂ [M + H]⁺ 95 측정값: 95.

[0142] 절차3: 2-(1-(에틸염화설퍼릴)질소헤테로사이클부텐-3-일알켄닐)시아노화 메틸(중간체 9)을 제조한다.

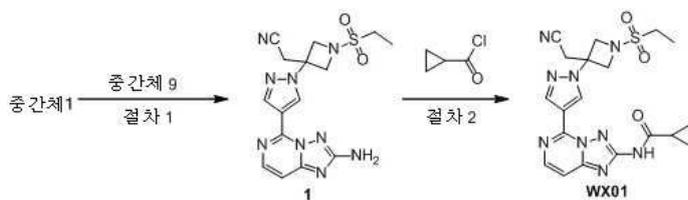
[0143] 질소 가스의 보호 하에서, 0°C에서 2-(질소헤테로사이클부텐-3-일알켄닐)시아노화 메틸(2.8g, 21.4mmol)과 DIPEA(8.3g, 64.3mmol)의 디클로로메탄(30mL) 용액에 에틸염화설퍼릴(4.1g, 32.1mmol)을 적가한다. 적가할 때 온도를 2°C 이하되도록 유지한다. 반응 혼합물을 25°C에서 16시간 교반하여 반응시킨다. 박층(薄層) 크로마토그래피(TLC)(석유에테르 : 에틸 아세테이트 =1:1)에 의해 반응 완료를 검출한다. 반응액을 물로 급랭한 후, 디클로로메탄(30mL×2)으로 추출한다. 유기상을 병합하여 포화 소금물(20mL×2)로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과하여 회전 탈수한다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 : 에틸 아세테이트 =3/1) 로 정화하여 황갈색고체 2-(1-(에틸염화설퍼릴)질소헤테로사이클부텐-3-일알켄닐)시아노화 메틸(1.4g, 수율: 33.0%)을 얻는다.

[0144] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ = 5.50-5.41(m, 1H), 4.79(d, J=3.0 Hz, 2H), 4.71(d, J=2.5 Hz, 2H), 3.06(q, J=7.4 Hz, 2H), 1.40(t, J=7.4 Hz, 3H). MS(ESI). 계산되어진 값: C₇H₁₀N₂O₂S [M + H]⁺ 187 측정값: 187.

[0145] 절차3': 2-(1-시클로프로필염화설퍼릴아제티딘-3-알켄닐)아세토니트릴(중간체 10)을 제조한다.

[0146] 중간체 9의 제조와 동일한 방법으로 중간체 10을 제조한다. 2-(1-시클로프로필염화설퍼릴아제티딘-3-알켄닐)아세토니트릴(1.5g), 황갈색 고체, MS(ESI) 계산되어진 값: C₇H₁₀N₂O₂S [M + H]⁺ 199 , 측정값: 199.

[0147] 실시예 1



[0148] ...

[0149] 절차1: 2-[3-[4-(2-아미노-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-5-일)피라졸-1-일]-1-에틸염화설퍼릴아제티딘-3-일]아세트니트릴(1)을 제고한다.

[0150] 중간체 1(150mg, 745.6 μ mol)아세트니트릴(4mL)과 DMF(2mL)이 약간 용해되어 있는 현탁액에 중간체 9(208mg, 1.1mmol)와 DBU(227mg, 1.5mmol)를 첨가한다. 이 반응액을 26°C에서 16시간 교반한다. LC-MS에 의해 반응이 완료되었음을 알게 된다. 여과하여 석출된 고체를 수집하고, 차가운 아세트니트릴(5mL)로 세척한다. 감압/건조하여 백색 고체 2-[3-[4-(2-아미노-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-5-일)피라졸-1-일]-1-에틸염화설퍼릴아제티딘-3-일]아세트니트릴(200mg, 수율: 69.2%)을 얻는다.

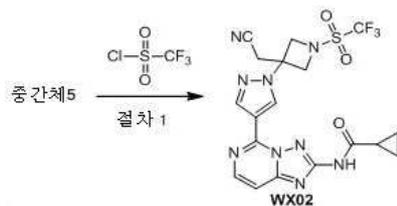
[0151] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.16(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.16(d, J =6.3 Hz, 1H), 7.31(d, J =6.0 Hz, 1H), 6.56(s,2H),4.53(d, J =9.0 Hz,2H),4.28(d, J =9.0 Hz,2H), 3.70(s,2H), 3.25(q, J =7.4 Hz,2H), 1.25(t, J =7.4 Hz, 3H). MS(ESI). 계산되어진 값: C₁₅H₁₇N₉O₂S [M + H]⁺ 388, 측정값: 388.

[0152] 절차2: N-[5-[1-[3-(아미노메틸)-1-에틸염화설퍼릴아제티딘-3-일]피라졸-4-일]-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-2-일]시클로프로판카르복사미드(WX01)를 제조한다.

[0153] 2-[3-[4-(2-아미노-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-5-일)피라졸-1-일]-1-에틸염화설퍼릴아제티딘-3-일]아세트니트릴(100mg,258.1 μ mol)이 약간 용해되어 있는 아세트니트릴(2mL)과 테트라히드로푸란(1mL)의 현탁액에 사이클로프로페인카복시산클로라이드(80.9mg, 774.4 μ mol)와 트리에틸아민(78mg, 774.4 μ mol)을 첨가한다. 반응액을 26°C에서 16시간 교반하여, 박층(薄層) 크로마토그래피(TLC)에 의해 반응이 완료되었음을 알게 된다. LC-MS에 의하면 모두 2기 치환의 산물로 생성되었다. 반응액을 감압/농축한 후, 메틸아민의 에탄올 용액 (27%~32%, 3mL) 을 첨가하고, 26°C에서 0.5시간 교반하면서 반응시킨다. LC-MS에 따르면 모두 1기 치환의 산물이 생성되었다. 반응액을 감압/농축하고, 제조용 HPLC (알칼리성 조건) 에 의해 정화하여, N-[5-[1-[3-(아미노메틸)-1-에틸염화설퍼릴아제티딘-3-일]피라졸-4-일]-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-2-일]시클로프로판카르복사미드(25 mg, 수율: 21.1%)를 얻는다.

[0154] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ = 11.43(br. s. , 1H), 9.25(s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.32(d, J =6.0 Hz, 1H), 7.60(d, J =6.3 Hz, 1H),4.50(d, J =9.0 Hz,2H),4.28(d, J =9.0 Hz,2H), 3.70(s,2H), 3.24(q, J =7.3 Hz,2H),2.18-2.02(m, 1H), 1.23(t, J =7.3 Hz, 3H), 0.95-0.80(m,4H). MS(ESI). 계산되어진 값: C₁₉H₂₁N₉O₃S [M + H]⁺ 456, 측정값:456.

[0155] 실시예 2



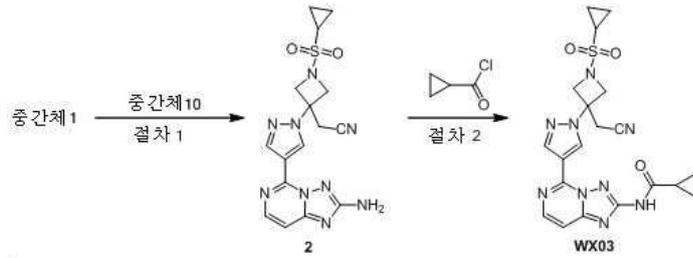
[0156] ...

[0157] 절차1: N-[5-[1-[3-(아미노메틸)-1-(트리플루오로메틸염화설퍼릴)아제티딘-3-일]피라졸-4-일]-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-2-일]시클로프로판카르복사미드(WX02)를 제조한다.

[0158] 중간체 5(100mg,209.5 μ mol)가 약간 용해되어 있는 디클로로메탄(3mL)혼탁액에 트리플루오로메틸염화설퍼릴(53mg, 314.2 μ mol)과 트리에틸아민(106mg, 1.1mmol)을 첨가한다. 반응액을 26°C에서 16시간 교반하며, LC-MS에 의해 반응이 완료되었음을 알게 된다. 반응액을 감압/농축하고, 제조용 HPLC (알칼리성 조건) 에 의해 정화하여, N-[5-[1-[3-(아미노메틸)-1-(트리플루오로메틸염화설퍼릴)아제티딘-3-일]피라졸-4-일]-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-2-일]시클로프로판카르복사미드(25mg, 수율: 24.1%)를 얻는다.

[0159] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ = 11.45(br. s. , 1H), 9.27(s, 1H), 8.90(s, 1H), 8.35(d, J =6.0 Hz, 1H), 7.63(d, J =6.3 Hz, 1H),4.90(d, J =9.0 Hz,2H),4.72(d, J =9.0 Hz,2H), 3.85(s,2H), 1.30-1.23(m, 1H), 0.97-0.87(m,4H). MS(ESI). 계산되어진 값: C₁₈H₁₆F₃N₉O₃S [M + H]⁺ 496, 측정값:496.

[0160] 실시예 3



[0161]

[0162] **결차 1:** 2-[3-[4-(2-아미노-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-5-일)피라졸-1-일]-1-시클로프로필염화설퍼릴-아제티딘-3-일]아세트니트릴(2)을 제조한다.

[0163] 중간체 1(150mg, 745.6umol)이 용해되어 있는 아세트니트릴(4mL) 현탁액에 중간체 10(192mg, 969.2umol)과 DBU(227mg, 1.5mmol)를 첨가한다. 반응액을 26℃에서 16시간 교반하고, 박층(薄層) 크로마토그래피(TLC)에 의해 반응이 완료되었음을 알게 된다. 여과하여 석출된 고체를 수집하고, 차가운 아세트니트릴(5mL)로 세척한다. 감압/건조하여 백색 고체 2-[3-[4-(2-아미노-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-5-일)피라졸-1-일]-1-시클로프로필염화설퍼릴-아제티딘-3-일]아세트니트릴(200mg, 수율: 67.2%)을 얻는다.

[0164] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.18(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.15(d, J=6.3 Hz, 1H), 7.30(d, J=6.0 Hz, 1H), 6.56(s,2H),4.59(d, J=9.3 Hz,2H),4.33(d, J=9.3 Hz,2H), 3.70(s,2H),2.90-2.82(m, 1H), 1.09-1.03(m,2H), 1.03-0.96(m,2H). MS(ESI). 계산되어진 값: C₁₆H₁₇N₉O₂S [M + H]⁺400, 측정값:400.

[0165] **결차 2:** N-[5-[1-[3-(아미노메틸)-1-시클로프로필염화설퍼릴-아제티딘-3-일]피라졸-4-일]-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-2-일]시클로프로판카르복사미드(WX03)를 제조한다.

[0166] 2-[3-[4-(2-아미노-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-5-일)피라졸-1-일]-1-시클로프로필염화설퍼릴-아제티딘-3-일]아세트니트릴(80mg, 200.3umol)이 약간 용해되어 있는 아세트니트릴(2mL) 현탁액에 사이클로프로페인카복시산클로라이드(63mg, 600.9umol)와 트리에틸아민(61mg, 600.9umol)을 첨가한다. 반응액을 26℃에서 16시간 교반하고, 80℃에서 3시간 더 교반하고, LC-MS에 따르면 1기 치환의 산물 및 2기 치환의 산물의 혼합물이 생성되었다. 반응액을 감압, 농축한 후, 메틸아민의 에탄올 용액 (27%~32%, 3mL)을 첨가하고, 26℃에서 0.5시간 교반하고, LC-MS에 따르면 모두 1기 치환의 산물이 생성되었다. 반응액을 감압/농축하고, 제조용 HPLC (알칼리성 조건)에 의해 정화하여, N-[5-[1-[3-(아미노메틸)-1-시클로프로필염화설퍼릴-아제티딘-3-일]피라졸-4-일]-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-2-일]시클로프로판카르복사미드(60mg, 수율: 64.1%)를 얻는다.

[0167] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.43(s, 1H), 9.27(s, 1H), 8.81(s, 1H), 8.32(d, J=6.0 Hz, 1H), 7.60(d, J=6.0 Hz, 1H),4.57(d, J=9.3 Hz,2H),4.32(d, J=9.3 Hz,2H), 3.70(s,2H),2.92-2.79(m, 1H),2.07(d, J=13.6 Hz, 1H), 1.07-0.96(m,4H), 0.91-0.83(m,4H). MS(ESI) 계산되어진 값: C₂₀H₂₁N₉O₃S [M + H]⁺468, 측정값:468.

[0168] 실시예 4



[0169]

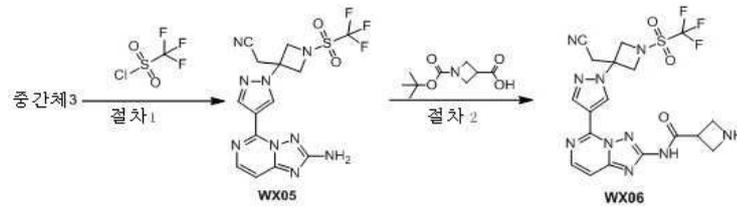
[0170] **결차 1:** 2-[3-[4-(2-아미노-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-5-일)피라졸-1-일]-1-메틸염화설퍼릴-시클로부틸아미노-3-일]아세트니트릴(WX04)을 제조한다.

[0171] 중간체 3(1.0g,2.4mmol, TFA염)과 트리에틸아민(617mg, 6.1mmol)이 용해되어 있는 DCM(50mL) 용액에 15℃ 조건 하에서 MsCl(307mg, 2.7mmol)를 적가한다. 적가 완료된 후, 반응 혼합물을 15℃에서 2시간 교반한다. 반응이 완료된 후 반응물을 농축하고, 얻은 고체를 제조 HPLC(알칼리성 방법)에 의해 분리, 정화하여, 2-[3-[4-(2-아미노

-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-5-일]피라졸-1-일]-1-트리플루오로메틸염화설퍼틸-시클로부틸아미노-3-일]아세트니트릴(800mg, 수율: 87.8%)을 얻는다.

[0172] ¹H-NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.17(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.15(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.30(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.56(brs, 2H), 4.55(d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.31(d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.69(s, 2H), 3.14(s, 3H). MS(ESI) 계산된 값: C₁₄H₁₂F₃N₉O₂S [M+H]⁺ 428, 측정값: 428.

[0173] 실시예 5



[0174] .

[0175] 절차1: 2-[3-[4-(2-아미노-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-5-일]피라졸-1-일]-1-(트리플루오로메틸염화설퍼틸)시클로부틸아미노-3-일]아세트니트릴(WX05)을 제조한다.

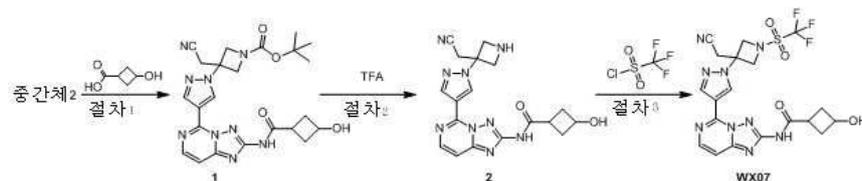
[0176] 중간체 3(515mg, 1.7mmol)과 TEA(264mg, 2.6mmol)가 용해되어 있는 DCM(10mL) 용액에, 15°C, 질소 가스의 보호 하에서 트리플루오로메틸염화설퍼틸(323mg, 1.9mmol)을 적가한다. 적가 완료된 후 반응 혼합물을 15°C에서 3시간 교반한다. 반응 완결된 후, 농축/건조하고, 얻은 고체를 물(20mL)로 펄핑(pulping)하고, 여과한다. 필터 케이크를 건조하여 백색 고체 2-[3-[4-(2-아미노-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-5-일]피라졸-1-일]-1-(트리플루오로메틸염화설퍼틸)시클로부틸아미노-3-일]아세트니트릴(700mg, 수율: 94.1%)을 얻는다.

[0177] ¹H-NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.18(s, 1H), 8.74(s, 1H), 8.15(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.30(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.55(brs, 2H), 4.91(d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.70(d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.82(s, 2H). MS(ESI). 계산된 값: C₁₄H₁₂F₃N₉O₂S [M+H]⁺ 428, 측정값: 428.

[0178] 절차2: N-[5-[1-[3-(시아노메틸)-1-(트리플루오로메틸염화설퍼틸)시클로부틸아미노-3-일]피라졸-4-일]-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-2-일]시클로부틸아미노-3-포름아미드 (WX06) 를 제조한다.

[0179] 질소 가스의 보호 하에서, N-t-부틸카복실산시클로부틸아미노-3-카복실산(198mg, 982.8umol)과 DMF(100 uL) 의 DCM(10mL) 용액에 0°C에서 염화옥살릴(156mg, 1.23mmol)의 DCM(1mL) 용액을 적가한다. 적가 완료된 후, 반응 혼합물을 0°C에서 2시간 교반한다. 그 다음에 반응 혼합물을 15°C에서 감압, 농축한다. 얻은 액체를 DCM(2mL)에 용해시켜, 질소 가스의 보호하에서 0°C에서 주사기에 의해 2-[3-[4-(2-아미노-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-5-일]피라졸-1-일]-1-트리플루오로메틸염화설퍼틸-시클로부틸아미노-3-일]아세트니트릴(350mg, 818.9umol)의 DCM(10mL) 용액에 적가한다. 적가 완료된 후, 반응 혼합물을 0°C에서 2시간 교반한다. 반응액을 직접 제조용 박층(薄層) 크로마토그래피(DCM/MeOH = 10/1)로 정화하여 Boc에 의해 보호 받은 산물 (10mg) 을 얻는다. 이 산물을 DCM(2mL)에 용해시키고, 15°C에서, 이 용액에 TFA(2mL)를 첨가한다. 얻은 혼합물을 15°C에서 1시간 교반한다. 반응이 완료된 후 농축, 건조하고, 얻은 고체를 제조용 HPLC(알칼리성 방법)로 분리, 정화하여 N-[5-[1-[3-(시아노메틸)-1-(트리플루오로메틸염화설퍼틸)시클로부틸아미노-3-일]피라졸-4-일]-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-2-일]시클로부틸아미노-3-포름아미드(2mg, 수율: 0.42%)를 얻는다. MS(ESI). 계산된 값: C₁₈H₁₇F₃N₁₀O₃S [M+H]⁺ 511, 측정값: 511.

[0180] 실시예 6



[0181] .

[0182] **절차1:** t-부틸-3-(시아노메틸)-3-[4-[2-[(3-히드록실히드록실사이클로부탄포르밀)아미노]-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-5-일]피라졸-1-일]히드록실사이클로부탄-1-포름산염(1)을 제조한다.

[0183] 중간체 2(300mg, 758.7umol), 3-히드록실히드록실사이클로부탄카복실산(106mg, 910.4umol) 및 EDCI(218mg, 1.1mmol)의 혼합물을 피리딘(10mL)에 첨가한 후, 얻은 혼합물을 질소 가스의 보호 하에서 16시간 가열 환류한다. 농축한 후, 남은 고체를 제조용 박층(薄層) 크로마토그래피(DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정화하여 백색 고체 t-부틸-3-(시아노메틸)-3-[4-[2-[(3-히드록실히드록실사이클로부탄포르밀)아미노]-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-5-일]피라졸-1-일]히드록실사이클로부탄-1-포름산염(36mg, 수율: 9.61%)을 얻는다. MS(ESI) 계산되어진 값: C₂₃H₂₇N₉O₄[M+H]⁺ 494, 측정값: 494.

[0184] **절차2:** N-[5-[1-[3-(시아노메틸)시클로부틸아미노-3-일]피라졸-4-일]-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-2-일]-3-히드록실-히드록실사이클로부탄포름아미드(2)를 제조한다.

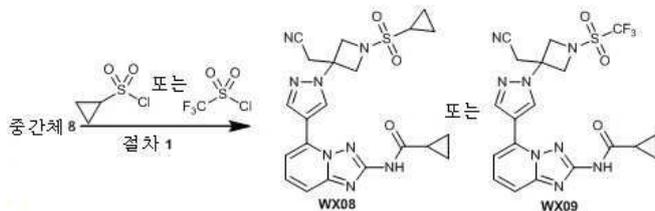
[0185] 15℃ 에서, t-부틸-3-(시아노메틸)-3-[4-[2-[(3-히드록실히드록실사이클로부탄포르밀)아미노]-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-5-일]피라졸-1-일]히드록실사이클로부탄-1-포름산염(36mg, 72.9umol)의 디클로로메탄(2.00mL) 용액에 TFA(1mL)를 적가한다. 얻은 혼합물을 15℃에서 30 min 교반한다. LCMS에 의해 반응이 완료되었음을 알게 된다. 반응 혼합물을 30℃에서 농축하여 황색 고체 N-[5-[1-[3-(시아노메틸)시클로부틸아미노-3-일]피라졸-4-일]-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-2-일]-3-히드록실-히드록실사이클로부탄포름아미드(37mg, 수율: 99.9% , TFA염)를 얻는다. MS(ESI) 계산되어진 값: C₁₈H₁₉N₉O₂ [M+H]⁺ 394, 측정값: 394.

[0186] **절차3:** N-[5-[1-[3-(시아노메틸)-1-(트리플루오로메틸염화설퍼릴)시클로부틸아미노-3-일]피라졸-4-일]-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-2-일]-3-히드록실-히드록실사이클로부탄포름아미드(WX07)를 제조한다.

[0187] 20℃, N₂의 보호 하에서, N-[5-[1-[3-(시아노메틸)시클로부틸아미노-3-일]피라졸-4-일]-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-2-일]-3-히드록실-히드록실사이클로부탄포름아미드(15mg, 29.6umol)와 트리에틸아민(9mg, 88.7umol)의 DCM(5.00mL) 용액에, 트리플루오로메틸염화설퍼릴(7mg, 44.34umol)의 DCM(1mL) 용액을 적가한다. 적가 완료된 후, 이 혼합물을 20℃에서 1시간 교반한다. 반응이 완료된 후 반응액을 마를 때까지 농축한다. 얻은 고체를 제조용 HPLC(0.1% NH₄OH은 첨가물임)로 분리, 정화하여 N-[5-[1-[3-(시아노메틸)-1-(트리플루오로메틸염화설퍼릴)시클로부틸아미노-3-일]피라졸-4-일]-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-2-일]-3-히드록실-히드록실사이클로부탄포름아미드(8mg, 수율: 51.50%)를 얻는다.

[0188] ¹H-NMR(400 MHz, MeOD-d₄) δ = 9.29(s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.32(d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.49(d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.00(d, J = 9.6 Hz, 2H), 4.70(d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.05-4.13(m, 1H), 3.70(s, 2H), 2.90(brs, 1H), 2.50-2.66(m, 2H), 2.20-2.35(m, 2H). MS(ESI) 계산되어진 값: C₁₉H₁₈F₃N₉O₄S [M+H]⁺ 526, 측정값: 526.

[0189] 실시예 7



[0190] **절차1:** N-(5-(1-(3-(아미노메틸)-1-(트리플루오로메틸염화설퍼릴)아제티딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-2-일)시클로프로판카복사미드를 제조한다.

[0192] 0℃에서, 중간체 8(100mg, 275.9umol)과 트리에틸아민(84mg, 827.9umol)이 용해되어 있는 디클로로메탄(5mL)에 트리플루오로메틸염화설퍼릴(56mg, 331.4umol)을 천천히 적가한다. 적가 완료된 후, 혼합액을 실온까지 온도를 높여 16시간 반응시킨다. LCMS 검출에 의해 반응이 완료되었음을 나타낸 후, 반응액을 물로(20mL) 희석하여, 디클로로메탄(20mL×3)으로 추출한다. 유기상을 병합하고 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과한다. 여과액을 감압하여 증류한 후 얻은 잔류물을 제조용 박층(薄層) 크로마토그래피 법(에틸 아세테이트)으로 정화하여, 백색 고체 N-(5-(1-(3-(아미노메틸)-1-(트리플루오로메틸염화설퍼릴)아제티딘-3-일)-1H-피라졸-

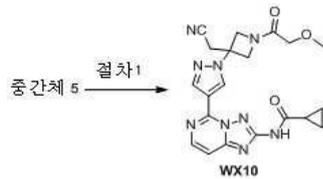
4-일) -[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-2-일) 시클로프로판카르복사미드(WX09, 45mg, 수율: 31.33%)를 얻는다.

[0193] ^1H NMR(400 MHz, METHANOL- d_4) δ = 9.21(s, 1 H), 8.59(s, 1 H), 7.71-7.77(m, 1 H), 7.60(dd, $J=14.44$, 8.16 Hz, 2 H), 5.00(d, $J=9.04$ Hz, 2 H), 4.70(d, $J=9.04$ Hz, 2 H), 3.68(s, 2 H), 1.28-1.39(m, 1 H), 1.11(quin, $J=3.84$ Hz, 2 H) 0.97-1.04(m, 2 H). MS(ESI) 계산되어진 값: $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_8\text{O}_3\text{F}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 495, 측정값: 495.

[0194] WX08의제조: WX09(절차1)와 유사한 제조 방법으로 제조한다. N-(5-(1-(3-(아미노메틸)-1-(시클로프로필염화설퍼릴)아제티딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-2-일)시클로프로판카르복사미드(WX08)를 얻는다.

[0195] ^1H NMR(400 MHz, METHANOL- d_4) δ = 9.23(s, 1 H), 8.58(s, 1 H), 7.71-7.76(m, 1 H), 7.58-7.65(m, 2 H), 4.70(d, $J=9.28$ Hz, 2 H), 4.39(d, $J=9.04$ Hz, 2 H), 3.64(s, 2 H), 2.72(dt, $J=12.74$, 6.31 Hz, 1 H), 1.78(d, $J=7.04$ Hz, 1 H), 1.08-1.14(m, 6 H), 1.00(dd, $J=7.28$, 3.26 Hz, 2 H). MS(ESI) 계산되어진 값: $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 467 측정값: 467.

[0196] 실시예 8



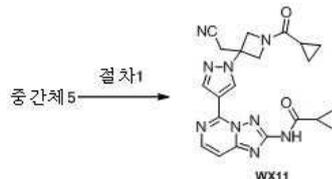
[0197]

[0198] 절차 1: N-[5-[1-[3-(시아노메틸)-1-(2-메톡시아세트아미드아세틸)아제티딘-3-]피라졸-4-]-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘-2-]시클로프로필포름아미드를 제조한다.

[0199] 2-메톡시아세트산 (11mg, 128.4 μmol) 을 혼합 용매DCM/DMF(6mL, 5:1) 에 용해시키고, 순차적으로 HOBt (35mg, 256.9 μmol) 및 EDCI (49mg, 256.9 μmol) 를 첨가한다. 얻은 혼합물을 교반하여 1시간 반응시킨다. 중간체 5 (70mg, 192.6 μmol) 및 DIEA (50mg, 385.3 μmol) 를 첨가하고, 15 $^{\circ}\text{C}$ 에서 12시간 교반하면서 반응시킨다. LC-MS에 따르면 원료가 모두 소모되어, 타겟 산물이 생성된다. 반응액을 감압/농축하여 DCM 및 DMF를 제거한다. 제조용 HPLC(알칼리성)에 의해 분리하여 N-[5-[1-[3-(시아노메틸)-1-(2-메톡시아세트아미드아세틸)아제티딘-3-]피라졸-4-]-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘-2-]시클로프로필포름아미드 (30mg, 수율: 53.7%) 를 얻는다.

[0200] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ = 9.26(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.34(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.61(d, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.81(d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.61(d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.46(d, $J=10.5$ Hz, 1H), 4.33(d, $J=10.3$ Hz, 1H), 4.01(s, 2H), 3.72(s, 2H), 3.32(s, 3H), 2.12(br. s., 1H), 0.98-0.84(m, 4H). MS(ESI) 계산되어진 값: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_9\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 436, 측정값: 436.

[0201] 실시예 9



[0202]

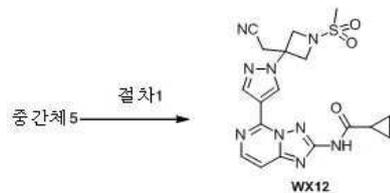
[0203] 절차 1: N-[5-[1-[3-(시아노메틸)-1-(시클로프로필포르미)아제티딘-3-]피라졸-4-]-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘-2-]시클로프로필포름아미드를 제조한다.

[0204] 중간체 5 (79mg, 216.3 μmol) 를 디클로로메탄 (3mL) 에 용해시켜, DIEA (84mg, 648.9 μmol) 를 첨가한다. 5분 내로 주사기로 시클로염화프로피오닐 (27mg, 259.6 μmol) 을 주입한다. 15 $^{\circ}\text{C}$ 에서 반응액을 3시간 교반 반응시킨다. LC-MS에 따르면 원료가 모두 소모되어 타겟 산물이 생성된다. 반응액을 감압/농축하여 DCM 및 DMF를 제거한다.

다. 제조용 HPLC(알칼리성)에 의해 분리하여 N-[5-[1-[3- (시아노메틸) -1- (시클로프로필포름) 아제티딘-3-]피라졸-4-]-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘2-]시클로프로필포름아미드 (50mg, 53.6%) 를 얻는다.

[0205] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ = 9.25(s, 1H), 8.83-8.78(m, 1H), 8.32(dd, J =3.8, 6.0 Hz, 1H), 7.60-7.52(m, 1H), 4.88(d, J =9.3 Hz, 1H), 4.68(d, J =9.5 Hz, 1H), 4.44(d, J =10.5 Hz, 1H), 4.29(d, J =10.3 Hz, 1H), 3.72(d, J =5.5 Hz, 2H), 3.13(br. s., 1H), 1.69-1.55(m, 1H), 0.98-0.85(m, 4H), 0.77(br. s., 4H). MS(ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_9\text{O}_2$ [M + H] $^+$ 432, 측정값: 432.

[0206] 실시예 10



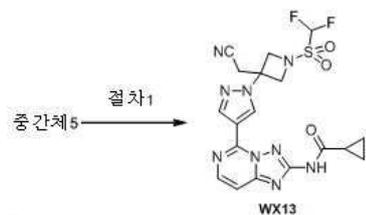
[0207] .

[0208] 절차 1: N-[5-[1-[3- (시아노메틸) -1-메틸염화설퍼릴-아제티딘-3-]피라졸-4-]-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘 2-]시클로프로필포름아미드(WX12)를 제조한다.

[0209] 중간체 5 (100mg, 275.2 μmol) 를 디클로로메탄 (8mL) 에 현탁시켜, 순차적으로 DIEA (107mg, 825.6 μmol) 와 MsCl (140mg, 1.2mmol) 를 첨가한다. 반응액을 15 $^{\circ}\text{C}$ 에서 2시간 교반하면서 반응시킨다. LC-MS에 의해 원료가 모두 소모됨을 나타내고, 타겟 산물도 검출하였다. 반응액을 감압/농축하여 DCM를 제거한다. 제조용 HPLC(알칼리성)에 의해 분리하여 N-[5-[1-[3- (시아노메틸) -1-메틸염화설퍼릴-아제티딘-3-]피라졸-4-]-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘2-]시클로프로필포름아미드 (39mg, 수율: 31.1%) 를 얻는다.

[0210] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ = 9.28(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.35(d, J =6.3 Hz, 1H), 7.63(d, J =6.3 Hz, 1H), 6.08(br. s., 1H), 4.55(d, J =9.5 Hz, 2H), 4.33(d, J =9.3 Hz, 2H), 3.72(s, 2H), 3.16(s, 3H), 2.10(d, J =14.8 Hz, 1H), 1.01-0.79(m, 4H). MS(ESI) 계산되어진 값: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_9\text{O}_3\text{S}$ [M + H] $^+$ 442, 측정값: 442.

[0211] 실시예 11



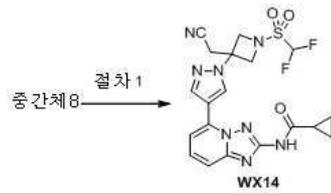
[0212] .

[0213] 절차 1: N-[5-[1-[3- (시아노메틸) -1- (디플루오로메틸염화설퍼릴) -아제티딘-3-]피라졸-4-]-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘2-]시클로프로필포름아미드(WX13)를 제조한다.

[0214] 중간체 5 (100mg, 275.2 μmol) 를 디클로로메탄 (8mL) 에 현탁시켜, 순차적으로 DIEA (178mg, 1.4mmol) 및 디플루오로메틸염화설퍼릴 (62mg, 412.8 μmol) 을 첨가한다. 반응액을 15 $^{\circ}\text{C}$ 에서 12시간 교반하면서 반응시킨다. LC-MS에 의해 원료가 모두 소모됨을 나타내고, 타겟 산물도 검출하였다. 반응액을 감압/농축하여 DCM를 제거한다. 잔류물을 DMF과 MeOH를 사용하여 용액 (5mL) 되도록 희석한다. 제조용 HPLC(알칼리성)에 의해 분리되어 N-[5-[1-[3- (시아노메틸) -1- (디플루오로메틸염화설퍼릴) -아제티딘-3-]피라졸-4-]-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘2-]시클로프로필포름아미드 (8mg, 6.1%) 를 얻는다.

[0215] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ = 11.46(br. s., 1H), 9.27(s, 1H), 8.87(s, 1H), 8.34(d, J =6.3 Hz, 1H), 7.63(d, J =6.0 Hz, 1H), 7.42-7.06(m, 1H), 4.79(d, J =9.0 Hz, 2H), 4.67-4.49(m, 2H), 3.78(s, 2H), 2.26-1.96(m, 1H), 0.97-0.84(m, 4H). MS(ESI) 계산되어진 값: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_9\text{O}_3\text{S}$ [M + H] $^+$ 478, 측정값: 478.

[0216] 실시예 12



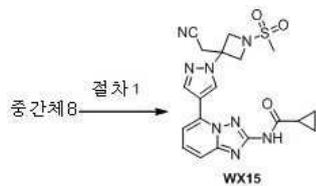
[0217]

[0218] 절차 1: N-[5-[1-[3-(시아노메틸) 1-(디플루오로메틸암소화설퍼릴) 아제티딘-3-]피라졸-4-]-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리딘-2-]시클로프로필포름아미드(WX14)를 제조한다.

[0219] 중간체 8 (300mg, 629.7umol, 트리플루오로아세트산염)을 DCM (4mL)에 현탁시켜, 순차적으로 DMAP (8mg, 63umol), DIEA (407mg, 3.2mmol)과 디플루오로메틸암소화설퍼릴 (142mg, 944.6umol)을 첨가한다. 혼합물을 15°C에서 12시간 교반하면서 반응한다. LC-MS에 의해 원료가 모두 소모됨을 나타내고, 타겟 산물도 검출하였다. 반응액을 감압, 농축하여 DCM을 제거한다. DMF와 MeOH를 사용하여 용액 (5mL) 되도록 희석한다. 제조용 HPLC (알칼리성)에 의해 분리하여 N-[5-[1-[3-(시아노메틸) 1-(디플루오로메틸암소화설퍼릴) 아제티딘-3-]피라졸-4-]-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리딘-2-]시클로프로필포름아미드 (8mg, 수율: 2.7%)를 얻는다.

[0220] ¹H NMR(400MHz, METHANOL-d₄) δ = 9.99(s, 1H), 9.57-9.44(m, 1H), 8.52-8.44(m, 1H), 8.39(d, J=7.3 Hz, 1H), 8.33(d, J=8.3 Hz, 1H), 8.01-7.68(m, 1H), 5.57(d, J=8.8 Hz, 2H), 5.36(d, J=9.0 Hz, 2H), 4.47(s, 2H), 1.81-1.61(m, 4H). MS(ESI) 계산되어진 값: C₁₉H₁₈F₂N₈O₃S [M + H]⁺ 477, 측정값: 477.

[0221] 실시예 13



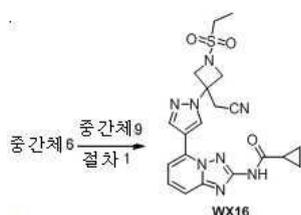
[0222]

[0223] 절차 1: N-[5-[1-[3-(시아노메틸) 1-메틸암소화설퍼릴-아제티딘-3-]피라졸-4-]-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리미딘-2-]시클로프로필포름아미드를 제조한다.

[0224] 중간체 8 (150mg, 314.9umol, 트리플루오로아세트산염)을 디클로로메탄 (2mL)에 현탁시켜, 순차적으로 DIEA (203mg, 1.6mmol), DMAP (11mg, 94.5umol)와 MsCl (180mg, 1.6mmol)를 첨가한다. 반응액을 15°C에서 12시간 교반하면서 반응시킨다. LC-MS에 의해 원료가 모두 소모됨을 나타내고, 타겟 산물도 검출하였다. 반응액을 감압/농축하여 DCM을 제거한다. MeOH를 사용하여 용액 (5mL) 되도록 희석한다. 제조용 HPLC(알칼리성)에 의해 분리되어 N-[5-[1-[3-(시아노메틸) 1-메틸암소화설퍼릴-아제티딘-3-]피라졸-4-]-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리미딘-2-]시클로프로필포름아미드 (10mg, 7.15%)를 얻는다.

[0225] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ = 11.17(br. s., 1H), 9.27(s, 1H), 8.79(s, 1H), 7.83-7.68(m, 1H), 7.62(dd, J=7.8, 17.6 Hz, 2H), 4.51(d, J=9.0 Hz, 2H), 4.34(d, J=9.0 Hz, 2H), 3.69(s, 2H), 3.16(s, 3H), 2.25-2.00(m, 1H), 0.95-0.80(m, 4H). MS(ESI) 계산되어진 값: C₁₉H₂₀N₈O₃S [M + H]⁺ 441, 측정값: 441.

[0226] 실시예 14



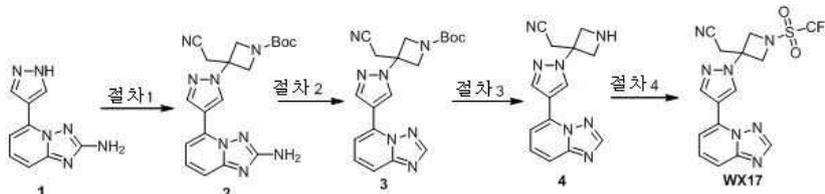
[0227]

[0228] **절차1:** N-(5-(1-(3-(시아노메틸)-1-(에틸염화설퍼틸)질소헤테로사이클부틸-3-일)-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-2-일)시클로프로필카르복사미드(WX16)를 제조한다.

[0229] 질소 가스의 보호 하에서, 중간체 6(1.5g, 5.6mmol)와 중간체 9(1.5g, 7.8mmol)의 아세트니트릴(15mL) 용액에 DBU(1.7g, 11.2mmol)를 적가한다. 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 교반하면서 반응시킨다. 박층(薄層) 크로마토그래피(TLC)(석유에테르 : 에틸 아세테이트 = 0:1)은 반응 완료함을 검출하였다. 0℃에서 반응액을 메탄올(200 mL)에 가입하여, 대량의 고체가 즉시로 석출된다. 10 min 교반한 후여과한다. 얻은 고체를 소량의 메탄올(5mL)로 세척한 후, 진공 조건 하에서 건조하여 산물N-(5-(1-(3-(시아노메틸)-1-(에틸염화설퍼틸)질소헤테로사이클부틸-3-일)-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-2-일)시클로프로필카르복사미드(1.60g, 수율: 60%)를 얻는다.

[0230] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.25(s, 1H), 8.79(s, 1H), 7.76-7.70(m, 1H), 7.64(d, J=7.0 Hz, 1H), 7.60(d, J=8.5 Hz, 1H), 4.49(d, J=9.0 Hz, 2H), 4.32(d, J=9.0 Hz, 2H), 3.68(s, 2H), 1.26(t, J=7.3 Hz, 3H), 0.91-0.85(m, 4H). MS(ESI) 계산되어진 값: C₂₀H₂₂N₈O₃ [M + H]⁺ 455, 측정값: 455.

[0231] 실시예 15



[0232] **절차 1:** 3-[4-(2-아미노-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-1-)-3-(시아노에틸)아제티딘-1-t-부틸포름산을 제조한다.

[0234] 5-(1H-피라졸-4-)-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-2-아민 (700mg, 3.5mmol) 과 3-(시아노메틸)아제티딘-1-t-부틸포름산 (747mg, 3.9mmol) 을 아세트니트릴 (20.00mL) 에 용해시키고, DBU (1.6g, 10.5mmol) 를 첨가한다. 혼합물을 40℃에서 3시간 반응시킨다. LC-MS는 원료의 반응 완료를 나타내고, 타겟 산물을 검출하였다. 혼합물을 물 (30mL) 에 가입한 후, 30분 교반한다. 수상은 에틸 아세테이트 (20mL×3) 로 추출한다. 유기층을 병합하고, 포화 소금물 (20mL×2) 로 세척한다. 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과한다. 감압/농축하여 갈색 고체 3-[4-(2-아미노-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-1-)-3-(시아노에틸)아제티딘-1-t-부틸포름산 (1.33g, 조생성물) 을 얻는다. MS(ESI) 계산되어진 값: C₁₉H₂₂N₈O₂ [M + H]⁺ 395, 측정값: 395.

[0235] **절차 2:** 3-(시아노메틸-3-[4-([1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-5-) 피라졸-1-]아제티딘-1-t-부틸포름산을 제조한다.

[0236] 3-[4-(2-아미노-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-1-)-3-(시아노에틸)아제티딘-1-t-부틸포름산 (150mg, 380.3umol) 을 테트라히드로푸란 (2mL) 에 용해시키고, t-BuONO (59mg, 570.5umol) 를 첨가한다, 15℃에서 3시간 교반하면서 반응시킨다. LC-MS는 원료 반응 완료를 나타내고, 타겟 산물을 검출한다. 반응액을 감압/농축하고, DCM (4mL) 로 희석한다. 제조용 박층(薄層) 크로마토그래피(TLC)에 의해 (DCM: MeOH = 10:1) 를 분리하여, 3-(시아노메틸-3-[4-([1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-5-) 피라졸-1-]아제티딘-1-t-부틸포름산 (80mg, 수율: 55.4%) 을 얻는다. MS(ESI) 계산되어진 값: C₁₉H₂₁N₇O₂ [M+H]⁺ 380, 측정값: 380.

[0237] **절차 3:** 2-[3-[4-([1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-5-) 피라졸-1-]아제티딘-3-]아세트니트릴을 제조한다.

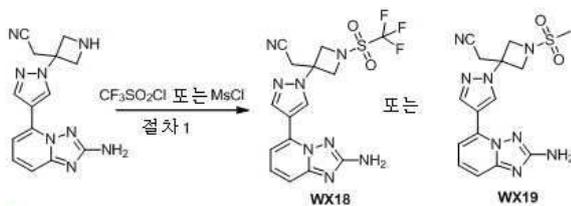
[0238] 3-(시아노메틸-3-[4-([1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-5-) 피라졸-1-]아제티딘-1-t-부틸포름산 (80mg, 210.9umol) 을 DCM (1.5mL) 에 현탁시켜, 트리플루오로아세트산 (857mg, 7.5mmol) 을 첨가한다. 15℃에서 3시간 교반하면서 반응한다. LC-MS에 의해 반응이 완료되었음을 나타내고 타겟 산물 MS를 검출한다. 반응액을 감압/농축하여 용제와 나머지 트리플루오로아세트산을 제거한다. 이로써, 갈색 점조물 2-[3-[4-([1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-5-) 피라졸-1-]아제티딘-3-]아세트니트릴 (129mg, 조생성물) 을 얻는다. MS(ESI) 계산되어진 값: C₁₄H₁₃N₇ [M+H]⁺ 280, 측정값: 280.

[0239] **절차4:** 2-[3-[4- ([1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-5-) 피라졸-1-]-1- (트리플루오로메틸염화설퍼릴) 아제티딘-3-]아세트니트릴을 제조한다.

[0240] 2-[3-[4- ([1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-5-) 피라졸-1-]아제티딘-3-]아세트니트릴 (60mg, 214.8 μ mol) 을 DCM (2mL) 에 용해시키고, DMAP (13mg, 107.4 μ mol) 와 Et₃N (109mg, 1.1mmol) 을 첨가한다. 그 다음에 15°C에서 트리플루오로메틸염화설퍼릴 (47mg, 279.3 μ mol) 을 적가한다. 반응물을 15°C에서 교반하여 4시간 반응시킨다. LC-MS는 원료 반응 완료함을 나타내고 타겟 산물 MS를 검출한다. 반응액 감압/농축하여 용제를 제거한다. 제조용 HPLC(알칼리성)에 의해 분리하여 2-[3-[4- ([1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-5-) 피라졸-1-]-1- (트리플루오로메틸염화설퍼릴) 아제티딘-3-]아세트니트릴 (25mg, 수율: 28.3%) 을 얻는다.

[0241] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.28(br. s. , 1H), 8.73(d, J=17.8 Hz,2H), 7.82(br. s. , 3H),5.22-4.50(m,4H), 3.86(br. s. ,2H). MS(ESI) 계산되어진 값: C₁₅H₁₂F₃N₇O₂S [M+H]⁺ 412, 측정값:412.

[0242] 실시예 16



[0243]

[0244] **절차1:** 2-(3-(4-(2-아미노-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘)-1H-피라졸)-1-(트리플루오로메틸염화설퍼릴)히드록실사이클로부탄)아세트니트릴(WX18)을 제조한다.

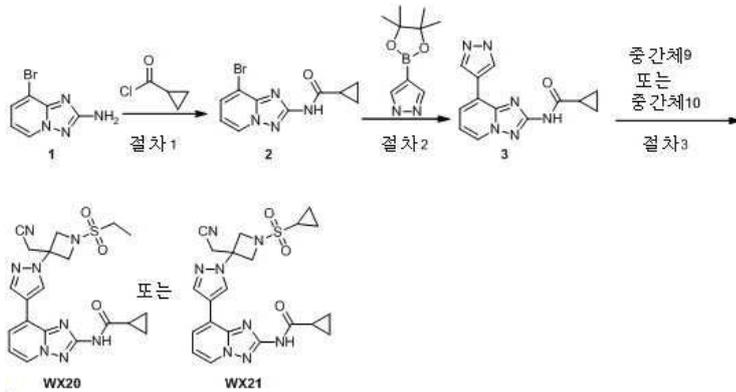
[0245] 2-(3-(4-(2-아미노-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘)-1H-피라졸)히드록실사이클로부탄)아세트니트릴(200mg, 489.8 μ mol)을 DCM(10mL)에 용해시키고, TEA(198mg, 2mmol)를 첨가한다. 얻은 혼합물을 0°C 까지 냉각하고, 트리플루오로메틸염화설퍼릴(107mg, 636 μ mol)을 이 용액에 천천히 적가한다. 적가 완료된 후 이 반응의 온도를 실온으로 다시 돌려, 실온에서 12시간 반응한다. LC-MS에 의해 반응이 완료되었음을 알게 된다. 용제를 감압, 회전 탈수하고, 잔류물을 DMF로 용해하고, 계속하여 제조용 HPLC (HCl) 에 의해 정화하고, 냉동하여 말린다. 2-(3-(4-(2-아미노-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘)-1H-피라졸)-1-(트리플루오로메틸염화설퍼릴)히드록실사이클로부탄)아세트니트릴을 얻는다.

[0246] ¹H-NMR(400 MHz, MeOD-d₄) δ = 9.14(s, 1H), 8.56(s, 1H), 7.58(t, J = 7.8, 1H), 7.41(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30(d, J = 8.8 Hz, 1H),4.98(d, J = 9.3 Hz,2H),4.68(d, J = 9.0 Hz,2H), 3.67(s,2H). MS(ESI) 계산되어진 값: C₁₅H₁₃F₃N₈O₂S [M+H]⁺ 427, 측정값:427.

[0247] WX19의 제조: WX18(절차1)과 동일한 제조 방법으로 WX19를 제조한다. 제조용 HPLC (HCl) 에 의해 정화하고, 냉동해서 말린다. 2-(3-(4-(2-아미노-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘)-1H-피라졸)-1-(메틸염화설퍼릴)히드록실사이클로부탄)아세트니트릴을 얻는다.

[0248] ¹H-NMR(400 MHz, MeOD-d₄) δ = 9.13(s, 1H), 8.53(s, 1H), 7.57(m, 1H), 7.41(d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.30(d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.64(d, J = 9.3 Hz,2H),4.35(d, J = 9.3 Hz,2H), 3.62(s,2H), 3.08(s, 3H). MS(ESI) 계산되어진 값: C₁₅H₁₆N₈O₂S[M+H]⁺ 373, 측정값: 373.

[0249] 실시예 17



[0250]

[0251]

[0252]

[0253]

[0254]

[0255]

[0256]

[0257]

절차1: N-(8-브로모-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-2-일) 시클로프로판카복사미드를 제조한다.

8-브로모-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-2-아민(1.0g, 4.7mmol), 트리에틸아민(1.4g, 14.1mmol)이 용해되어 있는 아세토니트릴(15.0mL)에 사이클로프로페인카복사미드(1.5g, 14.1mmol)를 적가한다. 그 다음, 혼합물을 26°C에서 12시간 교반하면서 반응시킨다. LC-MS에 의해 반응이 완료되었음을 알게 된다, 감압/증류를 통해 아세토니트릴을 제거한다. 잔류물에 H₂O(5mL)를 첨가하여, 수층은 DCM(15mL x 3)로 두 번 추출한다. 유기상을 병합하여 포화 소금물 (15mL) 로 세척한다. 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과한다. 여과액을 감압/증류를 통해 제거한다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM/ MeOH= 20/1) 에 의해 정화하여 황색 고체(700mg, 수율:47.8%)를 얻는다. MS(ESI) 계산되어진 값: C₁₀H₉N₄OBr [M + H]⁺ 282, 측정값: 282.

절차2: N-[8-(1H-피라졸-4-일) -[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-2-일]시클로프로판카복사미드를 제조한다.

N-(8-브로모-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-2-일) 시클로프로판카복사미드(700mg, 2.5mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일) -1H-피라졸(579mg, 3.0mmol)이 용해되어 있는 다이옥세인(25mL) 및 물(6mL)의 혼합 용매에, 탄산칼륨(1.0g, 7.5mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂(182mg, 249umol) 각각을 첨가한다. 체계를 진공으로 만들고 질소 가스를 충입하여 보호한다. 그 다음에 이 혼합물을 가열하여 1시간 환류한다. LC-MS에 의해 반응이 완료되었음을 나타낸후, 감압/증류를 통해 용제를 제거한다. 잔류물을 DCM(50mL) 및 물(10mL)에 용해시킨다. 유기층을 분리한다. 수층을 DCM(2 x 50mL)로 두 번 추출한다. 유기상을 병합하고, 포화 소금물(10mL)로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과한다. 여과액을 감압/증류를 통해 제거한다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (EA/ PE= 3/1-1/1) 에 의해 정화하여, 황색 고체(300mg, 수율:40.4%)를 얻는다. MS(ESI) 계산되어진 값: C₁₃H₁₂N₆O [M+H]⁺ 269, 측정값: 269.

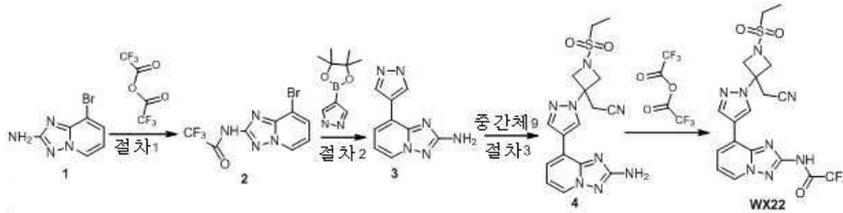
절차3: 화합물N-(8-(1-(3-(시아노메틸)-1-(에틸염화설퍼릴) 아제티딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4] 트리아졸[1,5-a] 피리딘-2-일) 시클로프로판카복사미드 (WX20) 를 제조한다.

N-[8-(1H-피라졸-4-일) -[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-2-일]시클로프로판카복사미드(100mg, 372.8umol), 2-(1-에틸염화설퍼릴아제티딘-3-일) 아세토니트릴(83mg, 447.3umol)이 용해되어 있는 아세토니트릴(15mL)에, DBU(68mg, 447.3umol)를 적가한다. 형성된 혼합물을 26°C에서 12시간 교반하면서 반응한다. 박층(薄層) 크로마토그래피(TLC)에 의해 반응이 완료되었음을 나타낸 후, 감압/증류를 통해 용제를 제거한다. 잔류물을 DCM(15mL) 및 물(10mL)에 용해시킨다. 유기층을 분리한다. 수층을 DCM(15mL x 2)로 두 번 추출한다. 유기상을 병합하고, 포화 소금물(10mL)로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과한다. 여과액을 감압/증류를 통해 제거한다. 잔류물을 제조용 HPLC에 의해 정화 (알칼리성 방법) 하여 (WX20) (65mg, 수율: 37.98%)을 얻는다:

¹H NMR(400MHz, METHANOL-d₄) δ = 8.72(s, 1H), 8.37(d, J=6.8 Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 7.71(d, J=7.3 Hz, 1H), 6.98(t, J=7.0 Hz, 1H), 4.63(d, J=9.0 Hz, 2H), 4.28(d, J=9.0 Hz, 2H), 3.58(s, 2H), 3.20(q, J=7.3 Hz, 2H), 1.44-1.31(m, 3H), 1.07(quin, J=3.8 Hz, 2H), 0.96(qd, J=3.7, 7.3 Hz, 2H). MS(ESI) 계산되어진 값: C₂₀H₂₂N₈O₃S [M+H]⁺ 455, 측정값: 455.

[0258] WX21의 제조 : WX21 (절차3) 과 동일한 제조 방법으로 WX21을 제조한다. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ = 8.93-8.82(m, 1H), 8.67(s, 1H), 8.42(d, J=6.3 Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 7.63(d, J=7.3 Hz, 1H), 6.96(t, J=7.2 Hz, 1H), 4.62(d, J=9.3 Hz, 2H), 4.25(d, J=9.3 Hz, 2H), 3.42(s, 2H), 2.54-2.42(m, 1H), 1.87(br. s., 1H), 1.25-1.17(m, 4H), 1.13-1.06(m, 2H), 0.94(dd, J=3.0, 7.5 Hz, 2H). MS(ESI) 계산되어진 값: C₂₁H₂₂N₈O₃S [M+H]⁺ 467, 측정값: 467.

[0259] 실시예 18



[0260]

[0261] 절차1 : N-(8-브로모-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-2-일) -2,2,2-트리플로로-아세트아미드를 제조한다.

[0262] 8-브로모-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-2-아민(1.0g, 4.7mmol), 트리에틸아민(1.4g, 14.1mmol)이 용해되어 있는 디클로로메탄(25.00mL) 용액에 트리플루오로아세트산(3.0g, 14.1mmol)을 적가한다. 형성된 반응액을 26°C에서 12시간 교반하면서 반응시킨다. LC-MS에 의해 반응이 완료되었음을 나타낸 후, 감압/증류를 통해 용제를 제거하고 잔류물을 DCM(50mL)과 포화물(10mL)에 용해시킨다. 유기층을 분리하고, 수층을 DCM(50mL×2)로 두 번 추출한다. 유기상을 병합하고, 포화 소금물(10mL)로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과한다. 여과액을 감압/증류를 통해 제거하여, 백색 조생성물 N-(8-브로모-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-2-일) -2,2,2-트리플로로-아세트아미드 (1.1 g) 을 얻는다. 이는 정화하지 않고 직접사용할 수 있다. MS(ESI) 계산되어진 값: C₈H₄N₄OBrF₃ [M + H]⁺ 310, 측정값: 310.

[0263] 절차2 : 제조8-(1H-피라졸-4-일) -[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-2-아민

[0264] N-(8-브로모-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-2-일) -2,2,2-트리플로로-아세트아미드(1.1g, 3.6mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일) -1H-피라졸(1.0g, 5.3mmol)이 용해되어 있는 다이옥세인(25mL) 및 물(6mL)에, 탄산칼륨(492mg, 3.6mmol)과 Pd(dppf)Cl₂(260mg, 356umol) 각각을 첨가한다. 체계를 진공으로 만들고 질소 가스를 충전하여 보호한다. 그 다음에 이 혼합물을 가열하여 1시간 환류한다. LC-MS에 의해 반응이 완료되었음을 나타낸 후, 여과한다. 여과액을 물 (10mL) 로 세척하여, EA (30mL x 3) 로 추출한다. 유기상을 병합하고, 포화 소금물(10mL)로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과한다. 여과액을 감압/증류를 통해 제거한다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM/ MeOH= DCM 내지 20/1) 에 의해 정화하여 황색 고체 8-(1H-피라졸-4-일) -[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-2-아민(430mg, 수율: 57.3%)을 얻는다. MS(ESI) 계산되어진 값: C₉H₈N₆ [M + H]⁺ 201, 측정값: 201.

[0265] 절차3 : 2-[3-[4-(2-아미노-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-8-일) 피라졸-1-일]-1-에틸염화설퍼릴-아제티딘-3-일]아세트니트릴을 제조한다.

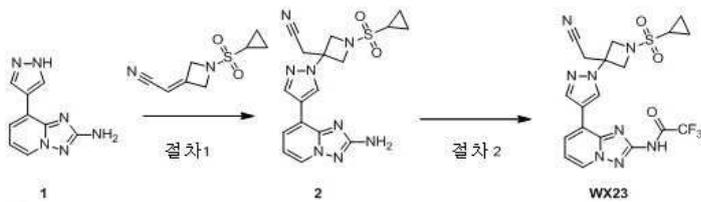
[0266] 8-(1H-피라졸-4-일) -[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-2-아민(50mg, 249.7umol), 2-(1-에틸염화설퍼릴아제티딘-3-서브유닛) 아세트니트릴(56mg, 299.7umol)이 용해되어 있는 아세트니트릴(8mL)에, DBU(46mg, 299.7umol)를 적가한다. 이 반응액을 26°C에서 12시간 교반하면서 반응시킨다. LC-MS에 의해 반응이 완료되었음을 나타낸 후, 감압 증류를 통해 아세트니트릴을 제거하고, 잔류물에 물 (10mL) 을 첨가하여 EA (10mLx3) 로 추출한다. 유기상을 병합하고, 포화 소금물(10mL)로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과한다. 여과액을 감압/증류를 통해 제거한다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피법(DCM/ MeOH= 20/1)으로 정화하여, 백색 고체 2-[3-[4-(2-아미노-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-8-일) 피라졸-1-일]-1-에틸염화설퍼릴-아제티딘-3-일]아세트니트릴(50mg, 수율:49.22%)을 얻는다. MS(ESI) 계산되어진 값: C₁₆H₁₈N₈SO₂[M + H]⁺ 387, 측정값: 387.

[0267] 절차4 : 제조N-(8-(1-(3-(시아노메틸)-1-(에틸염화설퍼릴) 아제티딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4] 트리아졸[1,5-a] 피리딘-2-일)-2,2,2-트리플로로아세트아미드(WX22)

[0268] 2-[3-[4- (2-아미노-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-8-일) 피라졸-1-일]-1-에틸염화설퍼릴-아제티딘-3-일]아세토니트릴(50mg, 129.4 μ mol), 트리에틸아민(39.28mg, 388.2 μ mol)이 용해되어 있는 디클로로메탄(5mL) 용액에, 무수트리플루오로아세트산(81.5mg, 388.2 μ mol)을 적가한다. 이 반응액을 26℃에서 12시간 교반하면서 반응시킨다. 박층(薄層) 크로마토그래피(TLC)에 의해 반응이 완료되었음을 나타낸 후, H₂O(5mL)을 첨가하여, 유기층을 분리하고, 수층을 DCM(15mL x 3)로 두 번 추출한다. 유기상을 병합하고, 포화 소금물(10mL)로 세척하고, 포화 소금물 (15mL)로 세척한다. 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과한다. 여과액을 감압/증류를 통해 제거한다. 잔류물을 제조용 박층(薄層) 크로마토그래피(DMC:MeOH=20:1)에 의해 정화하여(WX22)⁽¹⁾29mg, 46.5%)을 얻는다.

[0269] ¹H NMR(400MHz, METHANOL-*d*₄) δ = 8.93-8.89(m, 1H), 8.63-8.59(m, 1H), 8.48(s, 1H), 8.02(dd, *J*=1.0, 7.3 Hz, 1H), 7.28-7.21(m, 1H), 4.68-4.58(m, 4H), 4.32(s, 2H), 3.60(s, 2H), 3.19(q, *J*=7.4 Hz, 2H), 1.38(t, *J*=7.3 Hz, 3H). MS(ESI) 계산되어진 값: C₁₈H₁₇N₈SO₃F₃ [M + H]⁺ 483, 측정값: 483.

[0270] 실시예 19



[0271]

[0272] 절차1: 2-[3-[4- (2-아미노-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-8-일) 피라졸-1-일]-1-시클로프로필염화설퍼릴-아제티딘-3-일]아세토니트릴을 제조한다.

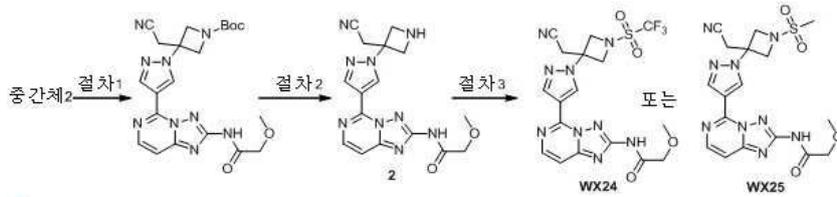
[0273] 8- (1H-피라졸-4-일) -[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-2-아민(250mg, 1.3mmol), 2- (1-시클로프로필염화설퍼릴 아제티딘-3-서브유닛) 아세토니트릴(297mg, 1.5 mmol)이 용해되어 있는 아세토니트릴(25.00mL)에, DBU(228mg, 1.5mmol)를 적가한다. 이 반응액을 26℃에서 12시간 교반하면서 반응시킨다. LC-MS에 의해 반응이 완료되었음을 나타낸 후, H₂O(5mL)을 첨가하여, 유기층을 분리하고, 수층을 DCM(2 x 15mL)로 두 번 추출한다. 유기상을 병합하고, 포화 소금물 (15mL)로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과한다. 여과액을 감압/증류를 통해 제거한다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피법 (DCM/ MeOH= 20/1) 으로 정화하여 황색 고체 2-[3-[4- (2-아미노-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-8-일) 피라졸-1-일]-1-시클로프로필염화설퍼릴-아제티딘-3-일]아세토니트릴(250mg, 수율:45.2%)을 얻는다. MS(ESI) 계산되어진 값: C₁₇H₁₈N₈SO₂[M + H]⁺ 399, 측정값: 399.

[0274] 절차2: 화합물WX23의 제조

[0275] 2-[3-[4- (2-아미노-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-8-일) 피라졸-1-일]-1-시클로프로필염화설퍼릴-아제티딘-3-일]아세토니트릴(50mg, 125.5 μ mol), 트리에틸아민(38mg, 376.5 μ mol)이 용해되어 있는 DCM(5mL) 용액에, 무수트리플루오로아세트산(79mg, 376.5 μ mol)을 적가한다. 이 반응액을 26℃에서 12시간 교반하면서 반응시킨다. LC-MS에 의해 반응이 완료되었음을 나타낸 후, H₂O(5mL)을 첨가하여, 유기층을 분리한다. 수층을 DCM(2 x 15mL)로 두 번 추출한다. 유기상을 병합하고, 포화 소금물 (15mL)로 세척하며, 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과한다. 여과액을 감압/증류를 통해 제거한다. 잔류물을 제조용 HPLC(알칼리성, 0-60)로 정화하여 (WX23)(17mg, 수율: 27.4%)을 얻는다.

[0276] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ = 9.09-9.04(m, 1H), 8.74(s, 1H), 8.55-8.52(m, 1H), 8.19(s, 1H), 7.79-7.74(m, 1H), 7.12(t, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.64(d, *J*=9.3 Hz, 2H), 4.27(d, *J*=9.3 Hz, 2H), 3.44(s, 2H), 2.50-2.43(m, 1H), 1.25-1.21(m, 2H), 1.15-1.08(m, 2H). MS(ESI) 계산되어진 값: C₁₉H₁₇N₈SO₃ [M + H]⁺ 495, 측정값: 495.

[0277] 실시예 20



[0278]

[0279] 절차1: 3-(시아노메틸)-3-(4-(2-(2-메톡시아세트아미드세트아미드)-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-t-부틸 카르복실산(1)을 제조한다.

[0280] 중간체 2(0.1g, 0.25mmol)와 트리에틸아민(0.15mL, 1.2mmol)이 용해되어 있는 DMF (10.00mL) 에 2-메톡시아세트아미드(65mg, 0.5mmol)를 첨가한다. LC-MS에 의해 반응이 완료되었음을 나타낼 때까지 얻은 혼합물을 60℃에서 16시간 교반하면서 반응시킨다. 혼합물을 10ml 물에 가입하고, 에틸 아세테이트(10ml×3)로 추출한다. 유기상을 병합하고, 포화 소금물 (20mL) 로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조하고, 농축한 후 조생성물(120mg)을 얻는다. 이는 직접 다음 절차의 반응에 사용된다. MS(ESI) 계산되어진 값: C₂₁H₂₅N₉O₄[M+H]⁺ 468, 측정값:468.

[0281] 절차2: N-(5-(1-(3-(시아노메틸) 아제티딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4] 트리아졸[1,5-c] 피리딘-2-일)-2-메톡시아세트아미드세트아미드(2)를 제조한다.

[0282] 3-(시아노메틸)-3-(4-(2-(2-메톡시아세트아미드세트아미드)-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-t-부틸 카르복실산(100mg, 0.2mmol)을, 디클로로메탄(5mL)에 용해시키고, 그 후에 TFA(5mL)를 첨가한다. 얻은 혼합물을 10℃에서 1시간 교반하면서 반응한 후, LC-MS에 의해 반응이 완료되었음을 알게 된다. 용제를 농축하여 직접 100mg 조생성물을 얻으며, 직접 다음 반응에 사용된다. MS(ESI) 계산되어진 값: C₁₆H₁₇N₉O₂[M+H]⁺ 482, 측정값:482.

[0283] 절차3: N-(5-(1-(3-(시아노메틸)-1-((트리플루오로메틸)술포닐) 아제티딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4] 트리아졸[1,5-c] 피리딘-2-일)-2-메톡시아세트아미드세트아미드(WX24)를 제조한다.

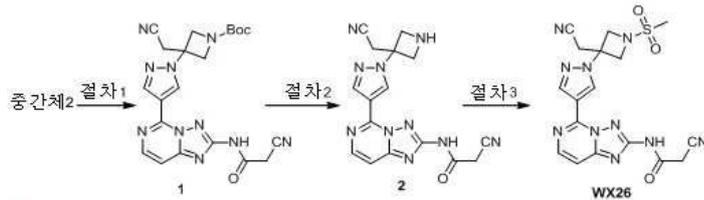
[0284] N-(5-(1-(3-(시아노메틸) 아제티딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4] 트리아졸[1,5-c] 피리딘-2-일)-2-메톡시아세트아미드세트아미드(50mg, 0.14mmol)를, 디클로로메탄(5mL)에 용해시키고, 선후로 트리에틸아민(42mg, 0.4mmol) 및 트리플루오로메틸염화설퍼릴(47mg, 0.28mmol)을 첨가한다. 얻은 혼합물을 10℃에서 1시간 교반하면서 반응한 후, LC-MS에 의해 반응이 완료되었음을 알게 된다. 용제를 농축하여 조생성물(50mg)을 직접 얻으며, 조생성물을 제조용 HPLC(알칼리성)에 의해 분리하여, 백색 고체 N-(5-(1-(3-(시아노메틸)-1-((트리플루오로메틸)술포닐) 아제티딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4] 트리아졸[1,5-c] 피리딘-2-일)-2-메톡시아세트아미드세트아미드(WX24, 10mg)를 얻는다.

[0285] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 9.30(s, 1 H), 8.89(s, 1 H), 8.36(d, J=6.27 Hz, 1 H), 7.66(d, J=6.02 Hz, 1 H), 4.74(s, 2 H), 3.86(s, 2 H), 3.40(s, 4 H). MS(ESI) 계산되어진 값: C₁₇H₁₆F₃N₉O₄S [M+H]⁺ 495, 측정값:495.

[0286] WX25의 제조: WX24(절차3)와 동일한 제조 방법으로 N-(5-(1-(3-(시아노메틸)-1-((메틸술포닐) 아제티딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4] 트리아졸[1,5-c] 피리딘-2-일)-2-메톡시아세트아미드세트아미드(WX25)를 제조한다.

[0287] ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ = 9.29-9.32(m, 1 H), 8.67-8.71(m, 1 H), 8.28-8.33(m, 1 H), 7.44-7.48(m, 1 H), 4.60-4.68(m, 1 H), 4.30-4.36(m, 2 H), 4.13-4.19(m, 1 H), 3.58(s, 2 H), 3.41-3.48(m, 1 H), 3.04(s, 3 H), 1.45(s, 3 H). MS(ESI) 계산되어진 값: C₁₇H₁₉N₉O₄S [M+H]⁺ 446, 측정값:446.

[0288] 실시예 21



[0289]

[0290] **결차1:** 3-(4-(2-(2-시아노세트아미드)-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(시아노메틸)아제티딘-1-t-부틸 카르복실산(1)을 제조한다.

[0291] 중간체 2(0.1g, 0.3mmol)와 트리에틸아민(0.17ml, 1.3mmol)이 용해되어 있는 DMF (10mL) 에 2-시아노아세트아미드(131mg, 1.3mmol)를 첨가한다. LC-MS에 의해 반응이 완료되었음을 나타낼 때까지 얻은 혼합물을 60°C에서 2시간 교반하면서 반응시킨다. 혼합물을 물(10mL)에 가입하고, 에틸 아세테이트(10mL×3)를 추출한다. 유기상을 병합하고, 무수황산나트륨으로 건조하고, 농축하여 3-(4-(2-(2-시아노세트아미드)-[1,2,4] 트리아졸[1,5-c] 피리딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(시아노메틸) 아제티딘-1-t-부틸 카르복실산(100mg, 조생성물)을 얻어서, 다음 반응에 직접 사용한다. MS(ESI) 계산되어진 값: C₂₁H₂₂N₁₀O₃ [M+H]⁺ 463, 측정값:463.

[0292] **결차2:** 2-시아노-N-(5-(1-(3-(시아노메틸) 아제티딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4] 트리아졸[1,5-c] 피리딘-2-일)세트아미드(2)를 제조한다.

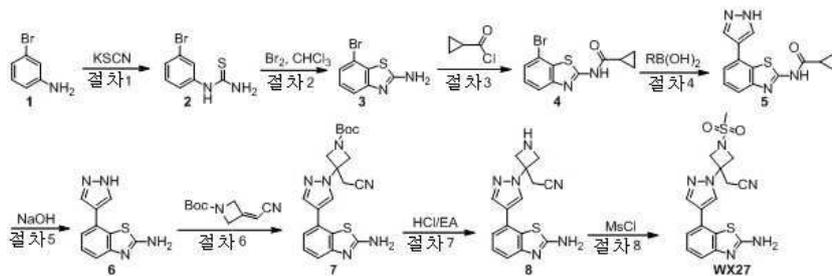
[0293] 3-(4-(2-(2-시아노세트아미드)-[1,2,4] 트리아졸[1,5-c] 피리딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(시아노메틸) 아제티딘-1-t-부틸 카르복실산(1)(100mg, 0.2mmol)을 디클로로메탄(5mL)에 용해시키고, TFA(5mL)를 첨가한다. 얻은 혼합물을 10°C에서 1시간 교반하면서 반응시킨다. LC-MS에 의해 반응이 완료되었음을 알게 된다. 용제를 농축하여 2-시아노-N-(5-(1-(3-(시아노메틸) 아제티딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4] 트리아졸[1,5-c] 피리딘-2-일)세트아미드(2)(100mg, 조생성물)를 직접 얻으며, 다음 반응에 직접 사용한다. MS(ESI) 계산되어진 값: C₁₆H₁₄N₁₀O[M+H]⁺ 463, 측정값:463.

[0294] **결차3:** 2-시아노-N-(5-(1-(3-(시아노메틸)-1-(메틸아미드화 술포닐)아제티딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4] 트리아졸[1,5-c] 피리딘-2-일)세트아미드(WX26)를 제조한다.

[0295] 2-시아노-N-(5-(1-(3-(시아노메틸)아제티딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리딘-2-일)세트아미드(50mg, 0.14mmol)를 디클로로메탄 (5mL) 에 용해시키고, 트리에틸아민(42mg, 0.4mmol) 및 메틸염화설피릴 (47mg, 0.28mmol) 을 선후로 첨가한다. 얻은 혼합물을 10°C에서 1시간 교반하면서 반응시킨 후, LC-MS에 의해 반응이 완료되었음을 알게 된다. 용제를 농축하여 50mg 조생성물을 직접 얻으며, 조생성물을 제조용 HPLC(알칼리성)를 통해 분리하여, 2-시아노-N-(5-(1-(3-(시아노메틸)-1-(메틸아미드화 술포닐) 아제티딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4] 트리아졸[1,5-c] 피리딘-2-일)세트아미드 (WX26 10mg) 를 얻는다.

[0296] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 9.27(s, 1 H), 8.83(s, 1 H), 8.25-8.52(m, 1 H), 7.67(d, J=6.27 Hz, 1 H), 4.56(d, J=9.29 Hz, 4 H), 4.34(d, J=9.29 Hz, 4 H), 3.73(s, 3 H). MS(ESI) 계산되어진 값: C₁₇H₁₆N₁₀O₃S[M+H]⁺ 441, 측정값:441.

[0297] 실시예 22



[0298]

[0299] **결차1:**제조1-(3-브로모페닐)티오우레아(2)

- [0300] 실온 하에서, 3-브로모아닐린(30.0g, 174mmol)의 묽은 염산 용액(1M, 50mL)에 티오시안산 칼륨(20.0g, 205.8mmol)을 첨가한다. 혼합물을 100°C에서 12 시간 교반하면서 반응시킨다. 박층(薄層) 크로마토그래피(TLC)(PE:EA=1:1)의 검출에 의해 3-브로모아닐린은 아직 일부 남아있다(약 20%). 반응액을 0°C까지 냉각한 후 수산화암모늄으로 pH=10까지 되도록 알칼리화한다. 얻은 자색 유탁액을 계층 반 신간 교반한 후, 에틸 아세테이트로 추출(200mL×4)한다. 유기상을 병합하고 포화 소금물(30mL)로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과, 회전 탈수하여 걸쭉한 자색 현탁액을 얻는다. 잠깐 냉각한 후 디클로로메탄(50mL)을 첨가하여 아이스 배스(ice bath)에서 0°C까지 냉각시킨다. 용해하지 못한 담자색 고체를 추출/여과한 후, 소량의 디클로로메탄(10mL×2)으로 세척하고, 진공 조건 하에서 건조하여 산물1-(3-브로모페닐)티오우레아(25g, 수율:55.8%)를 얻는다.
- [0301] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) 7.46(s, 1H), 7.39-7.44(m, 1H), 7.28-7.32(m, 1H), 7.25(s, 1H). MS(ESI) 계산되어진 값: $\text{C}_7\text{H}_7\text{BrN}_2\text{S}$ [M+H]⁺ 230, 측정값: 230.
- [0302] 절차2: 제조7-브로모벤조[d]티아졸 -2-아민(3)
- [0303] 0°C에서, (3-브로모페닐)티오우레아(5.0g, 21.6mmol)의 아세트산(50mL) 용액에 액상 브롬(4.7g, 29.2mmol)의 클로로폼 용액(5mL)을 적가한다. 혼합물을 85°C에서 3시간 교반하면서 반응시킨다. 박층(薄層) 크로마토그래피(TLC)(PE:EA=1:1)의 검출에 의하면 원료가 완전히 소모되고 새로운 두 TLC spot가 나타나게 된다. 반응액을 뜨거운 김에 여과하고, 용해하지 못한 고체를 소량의 디클로로메탄(10mL×2)으로 세척하여 건조한 후, 황색 고체 산물(4.2g, 수율 50%)을 얻는다. 여과액을 회전 탈수하여 황색 현탁액을 얻는다. 잔류물을 디클로로메탄(20mL)으로 펄핑(pulping)하고, 불용물을 추출/여과하여, 소량의 DCM(5mL×2)로 세척한 후, 진공 하에서 건조하여 바로 황색 고체 산물(1.2g, 수율 13%)을 얻는다. 소량 산물(P1 및 P2) 각각을(1mL)에 용해시키고, 수산화암모늄으로 pH=10까지 되도록 알칼리화하여, 에틸 아세테이트(0.2mL)로 추출한다. 두 개의 추출액 각각을 질소 가스로 건조한 후 바로 NMR 검출에 사용될 수 있다. NMR에 의하면 P1에는 주로 5-브로모이성체 부산물이고, P2에는 원하는 7-브로모 산물이다. 얻은 조생성물은 다음 반응에 직접 사용될 수 있으며, 별도의 정화는 필요없다.
- [0304] ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 7.13-7.16(m, 1 H), 7.16-7.22(m, 2 H), 7.32(dd, $J=7.28, 1.51$ Hz, 1 H), 7.48(d, $J=1.76$ Hz, 1 H), 7.62(d, $J=8.53$ Hz, 1 H), 7.71(br. s., 1 H), 7.73(s, 2 H). MS(ESI) 계산되어진 값: $\text{C}_7\text{H}_5\text{BrN}_2\text{S}$ [M+H]⁺ 228, 측정값: 228.
- [0305] 절차3: N-(7-브로모벤조[d]티아졸 -2-일)시클로프로필카르복사미드(4)를 제조한다.
- [0306] 질소 가스의 보호 하에서, 0°C에서 7-브로모벤조[d]티아졸 -2-아민(1.2g, 3.9mmol, HBr 염)과 트리에틸아민(1.6g, 15.5mmol)의 아세트니트릴(50mL) 용액에 사이클로프로페인염화카르보닐(1.2g, 11.6mmol)을 적가한다. 혼합물을 30°C에서 12시간 교반하면서 반응시킨다. 박층(薄層) 크로마토그래피(TLC)(PE:EA=1:1)의 검출에 의해 메인spot가 모노 치환에 필요한 산물인 것을 알게 된다. 반응액을 물로(60mL) 급랭하고, 에틸 아세테이트(30mL×3)로 추출한다. 유기상을 병합하고 포화 소금물(5mL)에 의한 세척하고, 무수황산나트륨에 의한 건조, 추출/여과, 회전 탈수를 걸친다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=5:1)로 정화하여 황색 고체 N-(7-브로모벤조[d]티아졸 -2-일)시클로프로필카르복사미드(580mg, 수율40%)를 얻는다.
- [0307] ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 12.85(s, 1 H), 7.75(d, $J=8.03$ Hz, 1 H), 7.52(d, $J=7.78$ Hz, 1 H), 7.38-7.43(m, 1 H), 1.98-2.05(m, 1 H), 0.95-1.02(m, 4 H), . MS(ESI) 계산되어진 값: $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{OS}$ [M+H]⁺ 296, 측정값: 296.
- [0308] 절차4: N-(7-(1H-피라졸-4-일)벤조[d]티아졸 -2-일)시클로프로필카르복사미드(5)를 제조한다.
- [0309] 질소 가스의 보호 하에서, N-(7-브로모벤조[d]티아졸 -2-일)시클로프로필카르복사미드(480mg, 1.6mmol)와 4-피나콜에스테르-1H-피라졸(317mg, 1.6mmol)의 다이옥세인(15mL) 액에 Pd(dppf)Cl₂(119mg, 162 μ mol), K₂CO₃(672mg, 4.9mmol)과 H₂O(2.5mL)을 첨가한다. 혼합물을 90°C에서 12 시간 교반하면서 반응시킨다. 박층(薄層) 크로마토그래피(TLC)(PE:EA=1:1)의 검출에 의해 새로운 spot가 나타난다. LC-MS는 타겟 산물을 검출하였다. 반응액을 물(100mL)로 희석한 후, 에틸 아세테이트(30mL×3)로 추출한다. 유기상을 병합하여 포화 소금물(5mL)에

의한 세척, 무수황산나트륨에 의한 건조, 추출/여과, 회전 탈수 처리를 걸친다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=1:1) 로 정화하여 황색 고체 산물 N-(7-(1H-피라졸-4-일)벤조[d]티아졸 -2-일)시클로프로필카르복사미드(80mg, 수율15.63%)를 얻는다.

[0310] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ = 13.22(br. s. , 1 H), 12.70(s, 1 H), 8.23(s, 1 H), 7.99(s, 1 H), 7.64(d, J =8.03 Hz, 1 H), 7.52-7.55(m, 1 H), 7.45-7.50(m, 1 H), 2.03(t, J =4.52 Hz, 1 H), 0.95-1.00(m, 4 H). MS(ESI) 계산되어진 값: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 285, 측정값: 285.

[0311] 절차5: 7-(1H-피라졸-4-일)벤조[d]티아졸 -2-아민(6)을 제조한다.

[0312] N-(7-(1H-피라졸-4-일)벤조[d]티아졸 -2-일)시클로프로필카르복사미드(120mg, 422.1 μmol)의 메탄올(3mL) 용액에 NaOH(240mg, 6mmol)의 수용액(1mL)을 한 방울씩 적가한다. 혼합물을 80°C에서 12시간 교반하면서 반응시킨다. LCMS 검출에 의하면 반응이 완료됨을 알게 된다. 반응액을 물(50mL)로 희석하고, 1M HCl로 pH=7까지 중화시킨다. 에틸 아세테이트(15mL \times 4)로 추출한다. 유기상을 병합하여, 포화 소금물(5mL)에 의한 세척, 무수황산나트륨에 의한 건조 처리를 걸치고, 추출/여과한 후 회전 탈수한다. 잔류물을 조생성물 7-(1H-피라졸-4-일)벤조[d]티아졸 -2-아민(100mg, 수율87.7%)으로 하고 직접 다음 절차의 반응에 사용할 수 있으며 별도의 정화가 필요 없다. MS(ESI) 계산되어진 값: $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 216, 측정값: 216.8.

[0313] 절차6: 3-(4-(2-아미노벤조[d]티아졸-7-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(시아노메틸)질소헥테로시클로부틸-1-t-부틸탄산염(7)을 제조한다.

[0314] 질소 가스의 보호 하에서, 7-(1H-피라졸-4-일)벤조[d]티아졸 -2-아민(100mg, 462.4 μmol)과 3-(시아노메틸알켄닐)질소헥테로시클로부틸-1-t-부틸탄산염(90mg, 463.4 μmol)의 아세트니트릴(3mL) 용액에 DBU(140.8mg, 924.8 μmol)를 적가한다. 혼합물을 30°C 에서 12시간 교반하면서 반응시킨다. LC-MS 검출에 의해 반응 완성을 알게 된다. 반응액을 물(50mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(20mL \times 3)로 추출한다. 유기상을 병합하여, 포화 소금물(30mL)에 의한 세척, 무수황산나트륨에 의한 건조, 추출/여과, 회전 탈수 처리를 걸친다. 잔류물을 산물3-(4-(2-아미노벤조[d]티아졸 -7-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(시아노메틸)질소헥테로시클로부틸-1-t-부틸탄산염(190mg, 수율80%)인 조생성물로 하여 직접 다음 절차의 반응에 사용되고 별도의 정화가 필요 없다. MS(ESI) 계산되어진 값: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 410, 측정값:411.

[0315] 절차7: 2-(3-(4-(2-아미노벤조[d]티아졸 -7-일)-1H-피라졸-1-일)질소헥테로사이클부틸-3-일)시안화 메틸(8)을 제조한다

[0316] 3-(4-(2-아미노벤조[d]티아졸-7-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(시아노메틸)질소헥테로시클로부틸-1-t-부틸탄산염(180mg, 438.5 μmol)과 염산에틸 아세테이트 용액(30mL)의 혼합물을 25°C에서 1시간 교반하면서 반응시킨다. LCMS에 의해 반응 완료의 검출 결과가 나타난다. 반응액을 직접 회전 탈수한다. 얻은 황색 고체를 산물2-(3-(4-(2-아미노벤조[d]티아졸-7-일)-1H-피라졸-1-일)질소헥테로사이클부틸-3-일)시안화 메틸(150mg, 수율 78.9%, HCl염)의 조생성물로 하여, 직접 다음 절차의 반응에 사용되며 별도의 정화 처리는 필요 없다. MS(ESI) 계산되어진 값: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 310, 측정값: 310.

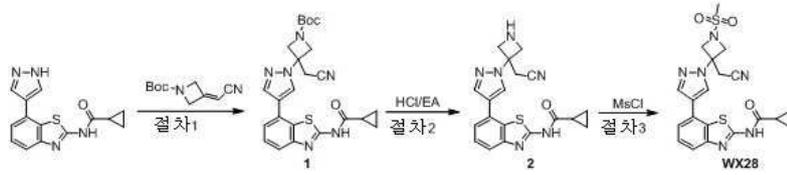
[0317] 절차8: 2-(3-(4-(2-아미노벤조[d]티아졸-7-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(메틸염화설퍼릴)질소헥테로사이클부틸-3-일)시안화 메틸(WX27)을 제조한다.

[0318] 질소 가스의 보호 하에서, 0°C에서 2-(3-(4-(2-아미노벤조[d]티아졸-7-일)-1H-피라졸-1-일)질소헥테로사이클부틸-3-일)시안화 메틸(150mg, 345.9 μmol , HCl염)과 Et_3N (140mg, 1.4mmol)의 디클로로메탄(3mL) 용액에 MsCl(80mg, 698.9 μmol)을 한 방울씩 적가한다. 혼합물을 0°C에서 1시간 교반하면서 반응시킨다. LC-MS에 의해 반응 완료의 검출 결과가 나타난다. 반응액을 물(50mL)로 급랭하고, 디클로로메탄(15mL \times 3)으로 추출한다. 유기상을 병합하여, 포화 소금물(5mL)에 의한 세척, 무수황산나트륨에 의한 건조를 걸치고, 추출/여과하여 회전 탈수한다. 잔류물을 제조용 박층(薄層) 크로마토그래피(DCM:MeOH=10:1)로 정화하여 황색 고체 산물2-(3-(4-(2-아미노벤조[d]티아졸-7-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(메틸염화설퍼릴)질소헥테로사이클부틸-3-일)시안화 메틸(30mg, 수율20.1%)을 얻는다.

[0319] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.55(s, 1 H), 8.07(s, 1 H), 7.56(s, 2 H), 7.28-7.31(m, 2 H), 7.25-7.28(m, 1

H), 4.54(d, $J=9.29$ Hz, 2 H), 4.27(d, $J=9.29$ Hz, 2 H), 3.66(s, 2 H), 3.14(s, 3 H). MS(ESI) 계산되어진 값: $C_{16}H_{16}N_6O_2S_2$ $[M+H]^+$ 389, 측정값: 389.

[0320] 실시예 23



[0321]

[0322] 절차1: 3-(시아노메틸)-3-(4-(2-(시클로프로필카르복사미드)벤조[d]티아졸-7-일)-1H-피라졸-1-일)질소헥테로시클로부틸-1-t-부틸탄산염을 제조한다.

[0323] 질소 가스의 보호 하에서, N-[7-(1H-피라졸-4-일)-1,3-벤조티아졸-2-일]시클로프로필카르복사미드(100mg, 351.7umol)와 3-(시아노메틸알켄닐)질소헥테로시클로부틸-1-t-부틸탄산염(100mg, 513.5umol)의 아세토니트릴(3mL) 용액에 DBU(107mg, 703.4umol)를 적가한다. 혼합물을 25℃에서 12시간 교반하면서 반응시킨다. 박층(薄層) 크로마토그래피(TLC)(PE:EA=1:1) 검출에 의해 반응이 완료되었음을 알게 된다. 반응액을 물(50mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(20mL×3)로 추출한다. 유기상을 병합하여, 포화 소금물(5mL)에 의한 세척, 무수황산나트륨에 의한 건조를 걸치고, 추출/여과한 후 회전 탈수한다. 잔류물을 제조용 박층(薄層) 크로마토그래피(TLC)(PE:EA=1:1)로 분리/정화하여 황색 고체 산물3-(시아노메틸)-3-(4-(2-(시클로프로필카르복사미드)벤조[d]티아졸-7-일)-1H-피라졸-1-일)질소헥테로시클로부틸-1-t-부틸탄산염(80mg, 수율47.5%)을 얻는다.

[0324] 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ = 11.30(br. s., 1 H), 8.05(d, $J=12.05$ Hz, 2 H), 7.75(d, $J=7.78$ Hz, 1 H), 7.48-7.53(m, 1 H), 7.43-7.47(m, 1 H), 4.58(d, $J=9.79$ Hz, 2 H), 4.32(d, $J=9.54$ Hz, 2 H), 3.31(s, 2 H), 1.74(dq, $J=7.97$, 3.95 Hz, 1 H), 1.51(s, 9 H), 1.27-1.31(m, 2 H), 1.01-1.09(m, 2 H). MS(ESI) 계산되어진 값: $C_{24}H_{26}N_6O_3S$ $[M+H]^+$ 479, 측정값: 479.

[0325] 절차2: N-(7-(1-(3-(시아노메틸)질소헥테로사이클부틸-3-일)-1H-피라졸-4-일)벤조[d]티아졸-2-일)시클로프로필카르복사미드를 제조한다.

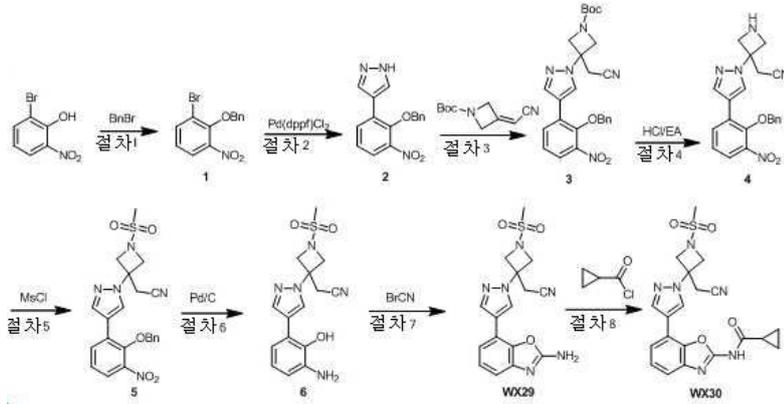
[0326] 3-(시아노메틸)-3-(4-(2-(시클로프로필카르복사미드)벤조[d]티아졸-7-일)-1H-피라졸-1-일)질소헥테로시클로부틸-1-t-부틸탄산염(80mg, 167.2umol)과 염산에틸 아세테이트(30mL)의 혼합물을 25℃에서 교반하면서 1시간 반응시킨다. LCMS에 의해 반응 완료의 검출 결과가 나타난다. 반응액을 직접 회전 탈수한다. 잔류물을 물(50mL)에 용해시키고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 약알칼리성(pH>7)되도록 조절한 후 에틸 아세테이트(15mL×3)로 추출한다. 유기상을 병합하고 포화 소금물(5mL)로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조한다. 추출/여과한 후 회전 탈수한다. 얻은 황색 고체를 산물N-(7-(1-(3-(시아노메틸)질소헥테로사이클부틸-3-일)-1H-피라졸-4-일)벤조[d]티아졸-2-일)시클로프로필카르복사미드(60mg, 수율85.4%, 순도 90%)의 조생성물로 하여, 직접 다음 절차의 반응에 사용될 수 있으며 별도의 정화 처리는 필요 없다. MS(ESI) 계산되어진 값: $C_{19}H_{18}N_6OS$ $[M+H]^+$ 378, 측정값: 378.

[0327] 절차3: N-(7-(1-(3-(시아노메틸)-1-(메틸염화설퍼릴)질소헥테로사이클부틸-3-일)-1H-피라졸-4-일)벤조[d]티아졸-2-일)시클로프로필카르복사미드를 제조한다.

[0328] 질소 가스의 보호 하에서, N-(7-(1-(3-(시아노메틸)질소헥테로사이클부틸-3-일)-1H-피라졸-4-일)벤조[d]티아졸-2-일)시클로프로필카르복사미드(60mg, 158.54 umol)와 트리에틸아민(50mg, 494.6umol)의 디클로로메탄 용액(5mL)에 메틸염화설퍼릴(50mg, 436.5umol)을 적가한다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 교반하여 25℃에서 계속 1시간 교반한다. LC-MS 및 박층(薄層) 크로마토그래피(TLC) 검출 결과에 따르면 모두 반응 완료함을 나타낸다. 반응액을 물(50mL)로 급랭하고, 에틸 아세테이트(15mL×3)로 추출한다. 유기상을 병합하여 포화 소금물(5mL)로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조한다. 추출/여과하여 회전 탈수한다. 잔류물을 제조용 박층(薄層) 크로마토그래피(TLC)(PE:EA=1:1)로 분리/정화하여, 백색 고체 산물N-(7-(1-(3-(시아노메틸)-1-(메틸염화설퍼릴)질소헥테로사이클부틸-3-일)-1H-피라졸-4-일)벤조[d]티아졸-2-일)시클로프로필카르복사미드(45mg, 수율62%)를 얻는다.

[0329] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ = 12.26(br. s., 1 H), 8.07(s, 2 H), 7.74(d, $J=7.78$ Hz, 1 H), 7.46-7.52(m, 1 H), 7.39-7.45(m, 1 H), 4.63(d, $J=9.03$ Hz, 2 H), 4.30(d, $J=9.03$ Hz, 2 H), 3.41(s, 2 H), 3.04(s, 3 H), 1.72-1.80(m, 1 H), 1.26(d, $J=3.26$ Hz, 2 H), 1.01(dd, $J=7.40, 2.89$ Hz, 2 H). MS(ESI) 계산되어진 값: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 457, 측정값: 457.

[0330] 실시예 24



[0331]

[0332] 절차1: 2-(벤질옥시)-1-브로모-3-니트로벤젠을 제조한다.

[0333] 2-브로모-6-니트로페놀(5.2g, 23.9mmol) 및 K_2CO_3 (3.6g, 26.3mmol)의 아세토니트릴(100mL) 용액에 브롬화벤질(4.3g, 25.3mmol)을 첨가한다. 혼합물을 100°C에서 3시간 교반하면서 반응시킨다. 박층(薄層) 크로마토그래피(TLC)(PE:EA=10:1)에 의해 반응 완료의 검출 결과가 나타난다. 반응액을 추출/여과하고, 고체를 에틸 아세테이트(10mL×3)로 침세한다. 여과액을 회전 탈수한 후, 잔류물을 에틸 아세테이트(100mL)에 용해시키고, 물(20mL)과 포화 소금물(20mL)로 세척한다. 유기상을 무수황산나트륨으로 건조하고, 추출/여과한 후 회전 탈수한다. 얻은 황색 고체를 산물 2-(벤질옥시)-1-브로모-3-니트로벤젠(7.50g, 수율 91.51%)인 조생성물로 하여, 직접 다음 절차의 반응에 사용될 수 있으며 별도의 정화 처리는 필요 없다. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) 7.84(d, $J=8.03$ Hz, 1 H), 7.79(d, $J=8.03$ Hz, 1 H), 7.56(d, $J=6.53$ Hz, 2 H), 7.37-7.45(m, 3 H), 7.16(t, $J=8.28$ Hz, 1 H), 5.21(s, 2 H). MS(ESI) 계산되어진 값: $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrNO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 308, 측정값: 308.

[0334] 절차2: 4-(2-(벤질옥시)-3-니트로벤젠)-1H-피라졸을 제조한다.

[0335] 질소 가스의 보호 하에서, 2-(벤질옥시)-1-브로모-3-니트로벤젠(1.0g, 3.3mmol)과 4-피나콜에스테르피라졸-1-t-부틸탄산염(1.0g, 3.4mmol)의 다이옥세인(30mL) 용액에 Pd(dppf) Cl_2 (250mg, 341.7 μmol), 탄산칼륨(1.4g, 9.8mmol) 및 물(5mL)을 첨가한다. 혼합물을 100°C에서 12시간 교반하면서 반응시킨다. 박층(薄層) 크로마토그래피(TLC)(PE:EA=1:1) 및 LC-MS검출 결과에 따르면 모두 반응 완료함을 나타낸다. 반응액을 물(20mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(20mL×3)로 추출한다. 유기상을 병합하고 포화 소금물(5mL)로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조한다. 추출/여과한 후 회전 탈수한다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=1:1) 로 분리/정화하여 황색 유상 산물 4-(2-(벤질옥시)-3-니트로벤젠)-1H-피라졸(900mg, 수율89.1%)을 얻는다.

[0336] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ = 8.03(s, 2 H), 7.70-7.78(m, 2 H), 7.33-7.39(m, 5 H), 7.28-7.32(m, 1 H), 4.87(s, 2 H). MS(ESI) 계산되어진 값: $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}^3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 296, 측정값: 296.

[0337] 절차3: 3-(4-(2-(벤질옥시)-3-니트로벤젠)-1H-피라졸-1-일)-3-(시아노메틸)질소헤테로사이클부틸-1-t-부틸탄산염을 제조한다.

[0338] 질소 가스로 보호하며, 0°C에서 4-(2-(벤질옥시)-3-니트로벤젠)-1H-피라졸(900mg, 3.1mmol)과 3-(시아노메틸)질소헤테로사이클부틸-1-t-부틸탄산염(900mg, 4.6mmol)의 아세토니트릴(20mL) 용액에 DBU(928mg, 6.1mmol)를 첨가한다. 혼합물을 25°C에서 3시간 교반하면서 반응시킨다. 박층(薄層) 크로마토그래피(TLC)(PE:EA=1:1)에 의해 반응 완료의 검출 결과가 나타난다. 반응액을 물(60mL)로 급랭하고, 에틸 아세테이트(20mL×3)로 추출한

다. 유기상을 병합하고 포화 소금물(5mL)로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조한다. 추출/여과하여 회전 탈수한다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=1:1) 로 분리/정화하여 황색 유상 산물 3-(4-(2-(벤질옥시)-3-니트로벤젠)-1H-피라졸-1-일)-3-(시아노메틸)질소헥테로사이클부틸-1-t-부틸탄산염(1.00g, 수율60.3%)을 얻는다.

[0339] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ = 7.96(d, J =9.03 Hz, 2 H), 7.71-7.76(m, 2 H), 7.32-7.40(m, 5 H), 7.27-7.31(m, 1 H), 4.90(s, 2 H), 4.24(d, J =9.54 Hz, 2 H), 4.12(d, J =9.03 Hz, 2 H), 3.16(s, 2 H), 1.48(s, 9 H). MS(ESI) 계산되어진 값: $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 490, 측정값:490.

[0340] 절차4: 2-(3-(4-(2-(벤질옥시)-3-니트로벤젠)-1H-피라졸-1-일)질소헥테로사이클부틸-3-일)시아노화 메틸을 제조한다.

[0341] 3-(4-(2-(벤질옥시)-3-니트로벤젠)-1H-피라졸-1-일)-3-(시아노메틸)질소헥테로사이클부틸-1-t-부틸탄산염(1.0g, 2.04mmol)과 염산에틸 아세테이트(50mL)의 혼합물을 25°C에서 1시간 교반하면서 반응시킨다. LC-MS에 의해 반응 완료의 검출 결과가 나타난다. 반응액을 직접 회전 탈수한 후, 잔류물을 물(50mL)에 용해시키고, 포화 NaHCO_3 용액으로 중성 pH=7에 되도록 조절한다. 에틸 아세테이트 (15mL×3)로 추출한다. 유기상을 병합하고 포화 소금물(2mL)로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조한다. 추출/여과하여 회전 탈수한다. 얻은 등황색 유성물질을 산물 2-(3-(4-(2-(벤질옥시)-3-니트로벤젠)-1H-피라졸-1-일)질소헥테로사이클부틸-3-일)시아노화 메틸(900mg, 수율90.6%)인 조생성물로 하여, 직접 다음 절차의 반응에 사용될 수 있으며 별도의 정화 처리는 필요 없다. MS(ESI) 계산되어진 값: $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390, 측정값: 390.

[0342] 절차5: 2-(3-(4-(2-(벤질옥시)-3-니트로벤젠)-1H-피라졸-1-일)-1-(메틸염화설퍼릴)질소헥테로사이클부틸-3-일)시아노화 메틸을 제조한다.

[0343] 질소 가스의 보호에 따라, 0°C에서 2-(3-(4-(2-(벤질옥시)-3-니트로벤젠)-1H-피라졸-1-일)질소헥테로사이클부틸-3-일)시아노화 메틸(900mg, 2.3mmol)과 트리에틸아민(730mg, 7.2mmol)의 디클로로메탄(10mL) 용액에 메틸염화설퍼릴(529mg, 4.6mmol)을 적가한다. 혼합물을 0°C에서 1시간 교반하면서 반응시킨다. LC-MS에 의해 반응 완료의 검출 결과가 나타난다. 반응액을 물(50mL)로 급랭한 후, 에틸 아세테이트(20mL×3)로 추출한다. 유기상을 병합하여 포화 소금물(5mL)로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조한다. 추출/여과한 후 회전 탈수한다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=1:1(0.5% Et_3N)) 로 분리/정화하여 황색 유상 산물 2-(3-(4-(2-(벤질옥시)-3-니트로벤젠)-1H-피라졸-1-일)-1-(메틸염화설퍼릴)질소헥테로사이클부틸-3-일)시아노화 메틸(450mg, 수율37.50%)을 얻는다.

[0344] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ = 7.98(d, J =12.55 Hz, 2 H), 7.71-7.78(m, 2 H), 7.34-7.41(m, 5 H), 7.30(t, J =8.03 Hz, 1 H), 4.88-4.93(m, 2 H), 4.33(d, J =9.03 Hz, 2 H), 4.09(d, J =9.54 Hz, 2 H), 3.21(s, 2 H), 2.95(s, 3 H). MS(ESI) 계산되어진 값: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 468, 측정값:468.

[0345] 절차6: 2-(3-(4-(3-아미노-2-히드록실페놀)-1H-피라졸-1-일)-1-(메틸염화설퍼릴)질소헥테로사이클부틸-3-일)시아노화 메틸을 제조한다.

[0346] 수소 가스 분위기에서, 2-(3-(4-(2-(벤질옥시)-3-니트로벤젠)-1H-피라졸-1-일)-1-(메틸염화설퍼릴)질소헥테로사이클부틸-3-일)시아노화 메틸(400mg, 855.6 μmol)의 에틸 아세테이트(10mL) 용액에 Pd/C(200mg, 1.9mmol)를 첨가한다. 혼합물을 25°C에서 1.5시간 교반하면서 반응시킨다. LC-MS에 의해 반응 완료의 검출 결과가 나타난다. 반응액을 추출/여과하여 Pd/C을 제거한 후, 저온에서 회전 기류 건조법으로 약간 농축한다. 얻은 얻은 노란색 산물2-(3-(4-(3-아미노-2-히드록실페놀)-1H-피라졸-1-일)-1-(메틸염화설퍼릴)질소헥테로사이클부틸-3-일)시아노화 메틸(300mg, 수율80.75%)은, 직접 다음 절차의 반응에 사용될 수 있으며 별도의 정화 처리는 필요 없다. MS(ESI) 계산되어진 값: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 348, 측정값: 348.

[0347] 절차7: 2-(3-(4-(2-아미노벤조[d]옥사졸-7-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(메틸염화설퍼릴)질소헥테로사이클부틸-3-일)시아노화 메틸(WX29)을 제조한다.

[0348] 질소 가스의 보호 하에서, 2-(3-(4-(3-아미노-2-히드록실페놀)-1H-피라졸-1-일)-1-(메틸염화설퍼릴)질소헥테로사이클부틸-3-일)시아노화 메틸(300mg, 863.58 μmol)의 에틸 아세테이트(5mL) 용액dp 브롬화시아(100mg,

944.1umol)을 첨가한다. 혼합물을 50℃에서 12시간 교반하면서 반응시킨다. LC-MS 및 박층(薄層) 크로마토그래피(TLC)(DCM:MeOH=10:1)에 의해 반응 완료의 검출 결과가 나타난다. 반응액을 직접 회전 탈수한 후, DCM:MeOH=10:1(3mL)에 용해시키고, 제조용 박층(薄層) 크로마토그래피(TLC)(DCM:MeOH=10:1)로 분리/정화하여 황색 고체인 산물 2-(3-(4-(2-아미노벤조[d]옥사졸-7-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(메틸염화설퍼릴)질소헤테로사이클부틸-3-일)시안화 메틸(200mg, 수율56.0%)을 얻는다.

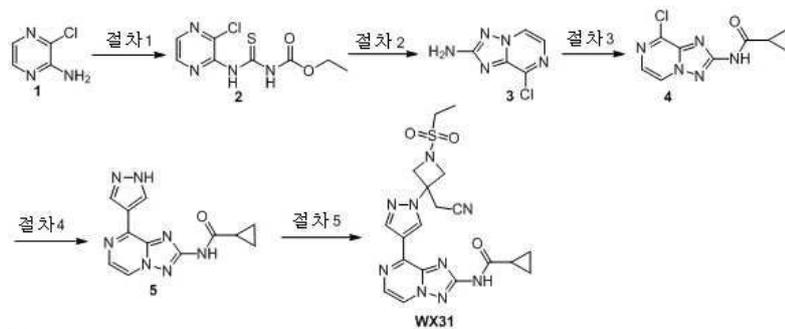
[0349] ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ = 8.26(br. s. , 1 H), 8.10(s, 1 H), 7.26-7.28(m, 2 H), 7.24(d, J=7.28 Hz, 1 H), 4.65(d, J=9.03 Hz, 2 H), 4.28(d, J=9.29 Hz, 2 H), 3.45(s, 2 H), 3.04(s, 3 H). MS(ESI) 계산되어진 값: C₁₆H₁₆N₆O₃S [M+H]⁺ 373, 측정값: 373.

[0350] 절차8 : N-(7-(1-(3-(시아노메틸)-1-(메틸염화설퍼릴)질소헤테로사이클부틸-3-일)-1H-피라졸-4-일)벤조[d]옥사졸-2-일)시클로프로필카르복사미드(WX30)를 제조한다.

[0351] 질소 가스의 보호 하에서, 2-(3-(4-(2-아미노벤조[d]옥사졸-7-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(메틸염화설퍼릴)질소헤테로사이클부틸-3-일)시안화 메틸(100mg, 268.5 umol)과 트리에틸아민(54mg, 537.1umol)의 아세트니트릴(3mL) 용액에 사이클로프로페인염화카르보닐(30mg, 287.3umol)을 적가한다. 혼합물을 30℃에서 12시간 교반하면서 반응시킨다. LCMS의 검출 결과에 따르면 반응의 수율이 낮다. 반응액을 직접 회전 탈수하고, 잔류물을 제조용 박층(薄層) 크로마토그래피(TLC)(DCM:MeOH=10:1)로 분리/정화하여 황색 고체 산물 N-(7-(1-(3-(시아노메틸)-1-(메틸염화설퍼릴)질소헤테로사이클부틸-3-일)-1H-피라졸-4-일)벤조[d]옥사졸-2-일)시클로프로필카르복사미드(10mg, 수율8.45%)를 얻는다.

[0352] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.05(br. s. , 1 H), 8.77(s, 1 H), 8.34(s, 1 H), 7.60(d, J=7.53 Hz, 1 H), 7.44(d, J=7.53 Hz, 1 H), 7.31-7.38(m, 1 H), 4.52(d, J=9.29 Hz, 2 H), 4.30(d, J=9.03 Hz, 2 H), 3.66(s, 2 H), 3.15(s, 3 H), 2.14(br. s. , 1 H), 0.96(d, J=5.52 Hz, 4 H). MS(ESI) 계산되어진 값: C₂₀H₂₀N₆O₄S [M+H]⁺ 441, 측정값: 441.

[0353] 실시예 25



[0354] ...
 [0355] 절차1: N-[(3-클로로피라진-2-일) 티오아미노포르밀]카르바산에틸을 제조한다.

[0356] 3-클로로피라진-2-아민(8.7g, 67.2mmol)이 용해되어 있는 THF (100mL) 에 이소티오시안산에틸(9.7g, 73.9mmol)을 첨가한다. LC-MS에 의해 반응이 완료되었음을 알게 될 때까지 얻은 혼합물을 27℃에서 48시간 교반하면서 반응시킨다. 혼합물 용제 THF를 감압/회전 탈수하여, 조생성물 N-[(3-클로로피라진-2-일) 티오아미노포르밀]카르바산에틸을 메틸 삼차 부틸 에테르로 세척하여 건조한다. 별도의 정화가 필요 없이 (순도 충분함) 직접 다음 절차의 반응에 사용된다. MS(ESI) 계산되어진 값: C₈H₉ClN₄O₂S [M+H]⁺ 261, 측정값: 261.

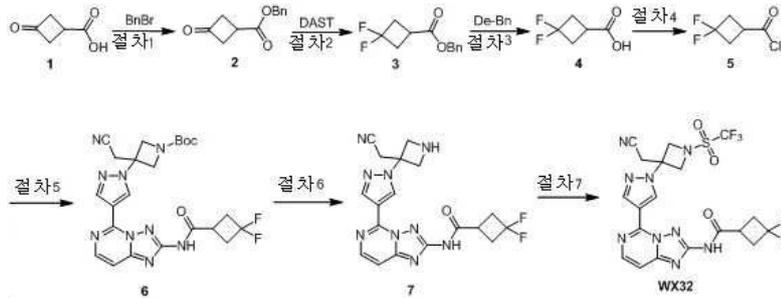
[0357] 절차2: 8-클로로-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피라진-2-아민을 제조한다.

[0358] 염화히드록실암모늄(20.0g, 287.7mmol)을 100mL 에탄올과 메탄올(1:1)의 혼합물에 현탁시키고, DIEA(22.3g, 172.6mmol)를 첨가한다. 얻은 혼합물을 27℃에서 1시간 교반하면서 반응시킨 후, N-[(3-클로로피라진-2-일) 티오아미노포르밀]카르바산에틸(15.0g, 57.54mmol)을 이 반응 체계에 넣어 3시간 천천히 환류(70℃)한다. LC-MS에 의해 반응이 완료되었음을 나타낸 후, 반응물을 실온까지 냉각하여 여과한다. 물과 MTBE로 세척하여 진공 조건 하에서 건조 (60℃) 한 후, 황색 고체 8-클로로-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피라진-2-아민(6.50g, 수율: 64.62%)을

얻는다. MS(ESI) 계산되어진 값: $C_5H_4ClN_5$ [M+H]⁺ 170, 측정값: 170.

- [0359] 절차3: N-(8-클로로-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피라진-2-일) 시클로프로판카르복사미드를 제조한다.
- [0360] 5°C에서, 8-클로로-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피라진-2-아민(2.0g, 11.8mmol)이 용해되어 있는 무수 CH_3CN (30mL)에 Et_3N (3g, 29.5mmol)을 첨가한 다음, 시클로프로판염화포르밀(3.1g, 29.5mmol)을 첨가한다. 첨가 완료 후, 반응 혼합물을 28°C까지 높여 LC-MS에 의해 모든 원료가 소비되었음을 나타낼 때까지 교반한다. 필요하다면, Et_3N (7.1mmol) 과 시클로프로판염화포르밀(7.1mmol) 을 계속 첨가함으로써 반응의 충분함을 확보하도록 한다. 용제를 감압/회전 탈수하여 잔류물을 얻는다. 잔류물을 Et_2O (50mL) 로 펄핑(pulping)하고, 고체는 여과를 통해 수집하고, H_2O (2×50mL) , 아세톤 (50mL) 및 Et_2O (50mL) 로 세척한다. 그 다음에 진공 조건 하에서 건조하여 필요한 황색 고체 N-(8-클로로-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피라진-2-일)시클로프로판카르복사미드(1.2g) 를 얻는다. MS(ESI) 계산되어진 값: $C_5H_3ClN_5O$ [M+H]⁺ 237, 측정값: 237.
- [0361] 절차4: N-[8-(1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피라진-2-일]시클로프로판카르복사미드를 제조한다.
- [0362] N-(8-클로로-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피라진-2-일) 시클로프로판카르복사미드(100mg, 420.8umol), 4-(4,4,5-테트라메틸-1, 3,2-디옥사보란헤테로사이클릭헥탄 -2-일)-1H-피라졸(122.5mg, 631.2umol) 및 K_2CO_3 (175mg, 1.3mmol)이 용해되어 있는 혼합 용매 H_2O (1mL) / 디옥산 (4mL) 에 Pd(dppf) $Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (34mg, 42.08umol)를 첨가한다. 진공으로 만들어 질소 가스를 충전한 후 혼합물을 100°C에서 3시간 교반하면서 반응시킨다. LC-MS에 의해 반응이 완료되었음을 나타낸 후 실온까지 냉각한다. 혼합물을 규조토 매트릭스로 여과한다. 규조토를 DCM (30mL) 로 세척한다. 유기층을 분리하고, 수층을 DCM (3×50mL) 로 추출한다. 유기상을 병합하고, 포화 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조한다. 용제를 감압/회전 탈수하고, 조생성물을 제조용 박층(薄層) 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10 : 1) 로 정화하여 황갈색 고체 N-[8-(1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피라진-2-일]시클로프로판카르복사미드(70mg, 수율: 8.1%)를 얻는다. MS(ESI) 계산되어진 값: $C_{12}H_{11}N_7O$ [M+H]⁺ 270, 측정값: 270.
- [0363] 절차5: N-[8-[1-[3-(아미노메틸)-1-에틸염화설퍼릴아제티딘-3-일]피라졸-4-일]-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피라진-2-일]시클로프로판카르복사미드(WX31)를 제조한다.
- [0364] N-[8-(1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피라진-2-일]시클로프로판카르복사미드(120mg, 445.7umol), 2-(1-에틸염화설퍼릴아제티딘-3-서브유니트) 아세토니트릴 (125mg, 668.5umol) 이 용해되어 있는 DMF (10mL) 용액에, DBU(136mg, 891umol)를 첨가한다. 얻은 이 혼합물을 40°C에서 16시간 교반하면서 반응시킨다. LC-MS에 의해 반응이 완료되었음을 알게 된다. 용제를 감압/회전 탈수하고, 잔류물을 EtOAc(50mL)에 용해시킨다. 이 용액을 순차적으로 1N HCl(10mL)과 염수(20mL)로 세척하고, 유기상을 무수 Na_2SO_4 로 건조한다. 용제를 감압/회전 탈수하고, 잔류물을 제조박층(薄層) 크로마토그래피 (PE / EA=1:4) 로 정화하여 조화합물을 얻는다. 이를 계속하여 제조용 HPLC (HCl) 로 정화하여 냉동하여 말린다. 백색 고체 N-[8-[1-[3-(아미노메틸)-1-에틸염화설퍼릴아제티딘-3-일]피라졸-4-일]-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피라진-2-일]시클로프로판카르복사미드(40mg)를 얻는다.
- [0365] ¹H-NMR(400 MHz, MeOD-*d*4) δ = 8.07(d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.86(dd, *J* = 7.2, 13.2 Hz, 2H), 7.67(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.44-7.42(m, 1H), 4.19(s, 2H), 3.44(d, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.26(d, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.95(m, 1H), 0.87(m, 2H), 0.74(m, 2H). MS(ESI) 계산되어진 값: $C_{19}H_{21}N_9O_3S$ [M+H]⁺ 456, 측정값: 456.

[0366] 실시예 26



[0367]

[0368] 절차1: 3-옥사시클로부탄기카복실산벤질에스테르를 제조한다

[0369] 3-옥사시클로부탄기카르복시산(3.0g, 26.3mmol), 브롬화벤질(6.7g, 39.4mmol) 및 탄산칼륨(7.3g, 52.6mmol)이 용해되어 있는 아세톤(30mL) 용액을 10시간 가열하여 환류한다. 박층(薄層) 크로마토그래피(TLC)에 의해 반응이 완료되었음을 나타낸 후, 반응액을 감압/농축하여 용제를 제거한다. 물(20mL)을 첨가하여, 에틸 아세테이트(150mL × 2)로 추출한다. 병합된 유기상을 포화 소금물(50mL)로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조한다. 여과하고 진공에서 농축한다. 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(석유에테르 : 에틸 아세테이트 = 10:1)로 정화하여, 3-옥사시클로부탄기카복실산벤질에스테르(2.5g, 수율:41.9%)을 얻고, 이는 무색 액체이다. MS(ESI) 계산되어진 값: C₁₂H₁₂O₃ [M + H]⁺ 205 측정값: 205.

[0370] 절차2: 3, 3-디플루오로시클로부탄기카복실산벤질에스테르를 제조한다.

[0371] -60℃에서, 3-옥사시클로부탄기카복실산벤질에스테르(1.0g, 4.9mmol)가 용해되어 있는 디클로로메탄(35mL) 용액에 DAST(1.6g, 9.8mmol)를 한 방울씩 적가한다. 적가 완료된 후, 반응액을 15℃까지 되도록 온도를 천천히 올리고 10시간 교반한다. 박층(薄層) 크로마토그래피(TLC)에 의해 반응이 완료되었음을 나타낸 후, 반응액을 0℃까지 되도록 냉각한다. 포화 탄산수소 나트륨 용액(10mL)을 첨가하여 반응을 급랭한다. 수상을 디클로로메탄(30mL × 2)로 추출한다. 병합된 유기상을 포화 소금물(10mL)로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과하고 진공 조건 하에서 농축한다. 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피 (석유에테르 : 에틸 아세테이트 = 20:1~10:1)로 정화하여, 3, 3-디플루오로시클로부탄기카복실산벤질에스테르(450mg, 수율: 36.54%)를 얻고, 이는 무색 유상 화합물이다. MS(ESI) 계산되어진 값: C₁₂H₁₂F₂O₂ [M + H]⁺ 227 측정값: 227.

[0372] 절차3: 제조3, 3-디플루오로시클로부탄기카르복시산

[0373] 3, 3-디플루오로시클로부탄기카복실산벤질에스테르(450mg, 2.0mmol)가 용해되어 있는 에탄올(10mL) 용액에 Pd/C(10%, 40mg)를 첨가한다. 반응액을 수소 가스(15 Psi) 분위기, 상온 하에서 10시간 교반하면서 반응시킨다. 박층(薄層) 크로마토그래피(TLC)에 의해 반응이 완료되었음을 나타낸 후, 고체를 여과한다. 여과액을 진공 조건 하에서 농축하여 3, 3-디플루오로시클로부탄기카르복시산(250mg, 수율: 83.1%)을 얻고, 이는 백색 고체이다. MS(ESI) 계산되어진 값: C₅H₆F₂O₂ [M + H]⁺ 137 측정값: 137.

[0374] 절차4: 3, 3-디플루오로시클로부탄염화포르미드를 제조한다.

[0375] 0℃에서, 3,3-디플루오로시클로부탄기카르복시산(230mg, 1.69mmol)과 DMF (13mg, 169.0 μmol)이 용해되어 있는 디클로로메탄(5mL) 용액에, 염화옥살릴(322 mg, 2.5mmol)을 한 방울씩 적가하여, 적가 완료된 후, 반응액을 상온에서 3시간 교반한다. 박층(薄層) 크로마토그래피(TLC)에 의해 반응이 완료되었음을 나타낸 후, 반응액을 진공 조건 하에서 농축하여 3, 3-디플루오로시클로부탄염화포르미드(300mg, 조생성물)을 얻고, 이는 황색 고체이며, 이 산물은 정화할 필요가 없고 직접 다음 절차에 사용된다. MS(ESI) 계산되어진 값: C₅H₅ClF₂O [M + H]⁺ 155, 측정값: 155.

[0376] 절차5: t-부틸3-(시아노메틸)-3-[4-[2-[(3,3-디플루오로시클로부탄기카르복시산)아미노]-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-5-일]피라졸-1-일] 아제티딘-1-카르복실산을 제조한다.

[0377] 0℃에서, t-부틸 3-[4-(2-아미노-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-5-일)피라졸-1-일]-3-(시아노메틸)아제티딘-1-카르복실산(395mg, 1.0mmol), DMAP(13mg, 110μmol)과 피리딘(396mg, 5mmol)이 용해되어 있는 디클로로메탄

(8mL) 용액에, 3,3-디플루오로시클로부탄염화포름산(294mg, 1.9mmol)을 첨가한다. 혼합물을 40℃까지 가열하여 10시간 교반한다. LCMS는 반응 완료를 나타낸다. 반응액을 물(5mL)에 주입하고, 수상을 디클로로메탄 (15mL × 2)로 추출한다. 병합된 유기상을 포화 소금물(10mL)로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조한다. 여과하고 진공 조건하에서 농축한다. 잔류물을 제조용 박층(薄層) 크로마토그래피(TLC) (에틸 아세테이트 : 석유에테르 = 1:0)로 정화하여 t-부틸 3-(시아노메틸)-3-[4-[2-[(3, 3-디플루오로시클로부탄기카르복시산)아미노]-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-5-일]피라졸-1-일] 아제티딘-1-카르복실산(80mg, 수율: 12.00%)을 얻으며, 이는 백색 고체이다. MS(ESI) calcd. C₂₃H₂₅F₂N₉O₃ [M + H]⁺ 514 측정값: 514.

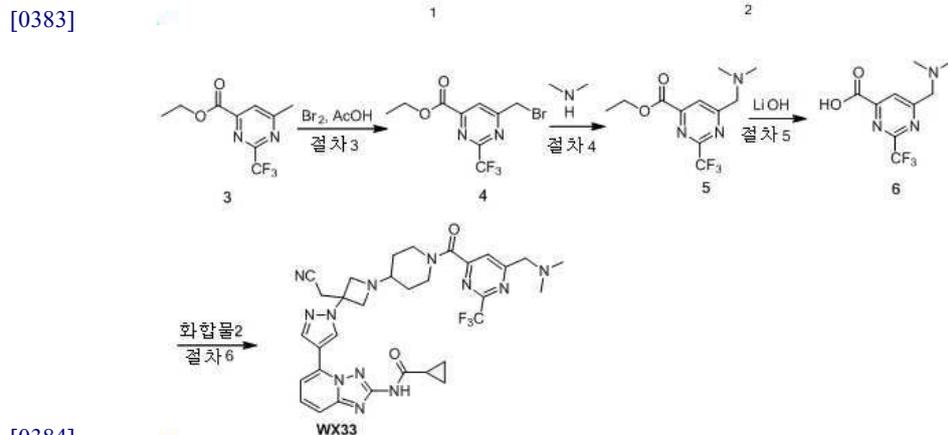
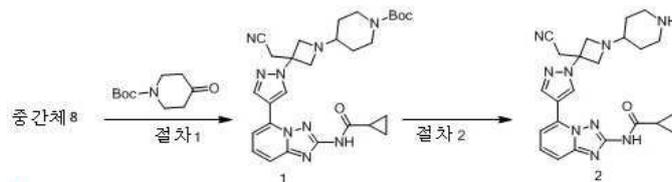
[0378] **절차6:** N-[5-[1-[3-(시아노메틸)아제티딘-3-일]피라졸-4-일]-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-2-일]-3,3-디플루오로-시클로부탄기포름아미드를 제조한다.

[0379] t-부틸 3-(시아노메틸)-3-[4-[2-[(3, 3-디플루오로시클로부탄기카르복시산)아미노]-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-5-일]피라졸-1-일]아제티딘-1-카르복실산(80mg, 155.8 μmol) 이 용해되어 있는 디클로로메탄(5mL) 용액에 트리플루오로아세트산(765mg, 6.7mmol)을 적가한다. 반응액을 상온에서 2시간 교반한다. LCMS는 반응 완료를 나타낸다. 반응액을 진공 조건 하에서 농축하여 N-[5-[1-[3-(시아노메틸) 아제티딘-3-일]피라졸-4-일]-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-2-일]-3,3-디플루오로-시클로부탄기포름아미드(100mg, 조생성물, TFA 염)을 얻으며, 이는 갈색 고체이고, 이 산물은 정화할 필요 없으며, 직접 다음 절차에 사용된다. MS(ESI) 계산되어진 값: C₁₈H₁₇F₂N₉O [M + H]⁺ 414 측정값:414.

[0380] **절차7:** N-[5-[1-[3-(시아노메틸)-1-(트리플루오로메틸염화설퍼릴)아제티딘-3-일]피라졸-4-일]-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-2-일]-3, 3-디플루오로-시클로부탄기포름아미드(WX32)를 제조한다.

[0381] N-[5-[1-[3-(시아노메틸) 아제티딘-3-일]피라졸-4-일]-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-2-일]-3,3-디플루오로-시클로부탄기포름아미드(100mg, 189.61μmol, TFA염) 가 용해되어 있는 디클로로메탄(8mL) 용액에, 트리플루오로메틸염화설퍼릴(38mg, 227.5mmol)을 첨가한 후, 트리에틸아민(96mg, 948.1μmol)를 첨가한다. 반응액을 상온에서 10시간 교반한다. LCMS는 반응 완료를 나타낸다. 반응액을 진공 조건 하에서 농축한다. 잔류물을 제조용 HPLC로 정화하여 N-[5-[1-[3-(시아노메틸)-1-(트리플루오로메틸염화설퍼릴)아제티딘-3-일]피라졸-4-일]-[1,2,4]트리아졸[1,5-c]피리미딘일-2-일]-3, 3-디플루오로-시클로부탄기포름아미드(WX32)(3mg, 수율: 2.9%)를 얻으며, 이는 백색 고체이다. MS(ESI) 계산되어진 값: C₁₉H₁₆F₅N₉O₃S [M + H]⁺ 546 측정값: 546.

[0382] 실시예 27



[0384] **절차1:** t-부틸4-[3-(아미노메틸)-3-[4-[2-(시클로프로판카르보닐아미노)-[1,2,4]트리아졸[1,5-a]피리딘-5-일]피리딘부탄(pyridylbutane)-1-일]아제티딘-1-일]피페리딘-1-t-부틸포름산(1)을 제조한다.

- [0386] 중간체 8(250mg, 689.9 μ mol), 4-옥소피페리딘카르복시산부틸에스테르(137mg, 689.9 μ mol)와 NaBH(OAc)₃(292mg, 1.4mmol)가 용해되어 있는 THF(3mL)에 DIEA(446mg, 3.5mmol)를 첨가한다. 체계를 진공으로 만들고 질소 가스를 충전하여 보호한다. 그 다음에 이 혼합물을 26°C에서 12시간 교반하면서 반응시킨다. LC-MS에 의해 반응이 완료되었음을 나타낸 후, 여과한다. 여과액을 물 (3ml) 로 세척하여 EA (5ml×3) 로 추출한다. 유기상을 병합하여, 포화 소금물 (3mL) 로 세척한다. 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과한다. 여과액을 감압/증류를 통해 제거한다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM/ MeOH= 20/1) 로 정화하여 황색 고체(143.00mg, 수율: 37.99%)를 얻는다. MS ESI 계산되어진 값: C₂₈H₃₅N₃O₃ [M + H]⁺ 546, 측정값: 546.
- [0387] 절차2: N-[5-[1-[3- (아미노메틸) -1- (4-피페리딜) 아제티딘-3-일]피라졸-4-일]-[1,2,4]트리졸[1,5-]피리딘-2-일]시클로프로판카르복사미드 (2) 를 제조한다.
- [0388] t-부틸4-[3- (아미노메틸) -3-[4-[2- (시클로프로판카르보닐아미노) -[1,2,4]트리졸[1,5-a]피리딘-5-일]피리딘부탄 (pyridylbutane) -1-일]아제티딘-1-일]피페리딘-1-t-부틸포름산(143mg, 262.1 μ mol)이 용해되어 있는 디클로로메탄 (5mL) 에 트리플루오로아세트산(2mL)을 적가한다. 그 후에 이 반응물을 26°C에서 3시간 교반하면서 반응시킨다. LC-MS에 의해 반응이 완료되었음을 나타낸 후, 감압/증류를 통해 용제를 제거하고 황색 고체 (56mg, 조생성물) 를 얻으며, 정화를 하지 않고 직접 다음 절차의 반응에 사용된다. MS ESI 계산되어진 값: C₂₃H₂₇N₉O [M + H]⁺446, 측정값:446.
- [0389] 절차3: 에틸6- (브로모메틸) -2- (트리플루오로메틸) 피리미딘일-4-카르복시에틸에스테르(3)를 제조한다.
- [0390] 6-메틸-2- (트리플루오로메틸) 피리미딘일-4-카르복시에틸에스테르(2.0g, 8.5mmol)가 용해되어 있는 아세트산 (12mL) 에 Br₂(1.4g, 8.5mmol)적가한다. 이 반응액을 80°C에서 30분간 교반하면서 반응시킨다. LC-MS에 의해 반응 완료가 나타난 후, 감압/증류하여 용제를 제거한다. 잔류물을 준비하고 (PE/EA=3/1) 로 분리하여 황색 황색 유상 액체(610mg, 수율: 12.3%)를 얻는다. MS ESI 계산되어진 값: C₉H₈BrF₃N₂O₂ [M + H]⁺ 313, 측정값: 313.
- [0391] 절차4: 에틸6-[(디메틸아미노) 메틸]-2- (트리플루오로메틸) 피리미딘일-4-카르복시에틸에스테르(4)를 제조한다.
- [0392] 에틸6- (브로모메틸) -2- (트리플루오로메틸) 피리미딘일-4-카르복시에틸에스테르(610mg, 2.0mmol)와 N-디메틸메틸아민(318mg, 3.9mmol)이 용해되어 있는 디클로로메탄 (20mL) 에 트리에틸아민(592mg, 5.9mmol)을 적가한다. 이 반응액을 26°C에서 0.5시간 교반한다. LC-MS에 의해 반응이 완료되었음을 나타낸 후, 여과액을 물 (20mL) 로 세척하여, EA (20mL×3) 로 추출한다. 유기상을 병합하고, 포화 소금물 (20mL) 로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조한다. 여과하여 여과액을 감압/증류를 통해 제거한다. 잔류물을 준비하고 (PE/EA=3/1) 로 분리/정화하여 황색 액체(310mg, 수율: 51.6%)를 얻는다. MS ESI 계산되어진 값: C₁₁H₁₄F₃N₃O₂ [M + H]⁺ 278, 측정값: 278.
- [0393] 절차5: 6-[(디메틸아미노) 메틸]-2- (트리플루오로메틸) 피리미딘일-4-카르복실산(5)을 제조한다.
- [0394] 에틸6-[(디메틸아미노) 메틸]-2- (트리플루오로메틸) 피리미딘일-4-카르복시에틸에스테르(310mg, 1.1mmol)가 용해되어 있는 테트라히드로푸란 (8mL) 및 물 (2mL) 에 수산화 리튬(54mg, 2.3mmol)을 첨가한다. 이 반응액을 26°C에서 0.5시간 교반하면서 반응시킨다. LC-MS에 의해 반응이 완료되었음을 나타낸 후, 감압/증류함으로써 용제를 제거하여 황색 유상 (314mg) 액체를 얻으며, 이는 정화가 필요없이 직접사용된다. MS ESI 계산되어진 값: C₉H₁₀F₃N₃O₂ [M + H]⁺ 250, 측정값: 250.
- [0395] 절차6: N- (5- (1- (3- (아미노메틸) -1- (1- (6- ((디메틸아미노) 메틸) -2- (트리플루오로메틸) 피리미딘일-4-카르보닐) 피페리딘-4-일) 아제티딘-3-일) -1H-피라졸-4-일) -[1,2,4]트리졸[1,5-a]피리딘-2-일) 시클로프로판카르복사미드(WX33)를 제조한다.
- [0396] N-[5-[1-[3- (아미노메틸) -1- (4-피페리딜) 아제티딘-3-일]피라졸-4-일]-[1,2,4]트리졸[1,5-]피리딘-2-일]시클로프로판카르복사미드(480mg, 107.7 μ mol), 화합물2(27mg, 107.7 μ mol) , EDCI(52mg, 269.4 μ mol) 및 HOBt(36mg, 269.4 μ mol)가 용해되어 있는 DMF (3mL) 용액에 TEA(55mg, 538.7 μ mol)를 첨가한다. 이 반응액을 26°C에서 12시간 교반하면서 반응시킨다. LC-MS에 의해 반응이 완료되었음을 나타낸 후, 반응액을 EA(10mL) 및 물 (10mL)에 용해시킨다. 유기층을 분리하고, 수층을 EA(2×15mL)로 두 번 추출한다. 유기상을 병합하고, 포화 소금물 (5ml) 로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과한다. 여과액을 감압/증류를 통해 제거한다. 제조

분리하여 백색 고체(WX33) (5mg, 수율: 6.9%) 를 얻는다.

[0397] ¹H NMR(400MHz, METHANOL-d₄) δ = 9.18(s, 1H), 8.54(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.75-7.69(m, 1H), 7.57(ddd, J=1.1, 8.1, 18.9 Hz, 2H), 3.87-3.73(m, 6H), 3.53(s, 2H), 3.43-3.35(m, 1H), 3.30-3.21(m, 1H), 2.74-2.66(m, 1H), 2.37(s, 6H), 2.06-1.93(m, 2H), 1.50(d, J=10.3 Hz, 1H), 1.38-1.28(m, 4H), 1.11-1.05(m, 2H), 1.01-0.95(m, 2H). MS ESI 계산되어진 값: C₃₃H₃₅F₃N₁₂O₂ [M + H]⁺ 677, 측정값: 677.

[0398] **Jak1,2,Jak3키나아제 체외 활성 테스트**

[0399] **실험재료**

[0400] 재조합인원JAK1, JAK2, JAK3프로테아제는 모두 Life technology에서 구입하였다. LANCE Ultra ULight™-JAK-1 (Tyr1023) peptide와 LANCE Eu-W1024 Anti-phosphotyrosine (PT66)는 모두 PerkinElmer에서 구매하였다. 멀티링크마이크로플레이트리더Envision (PerkinElmer)로 판독한다.

[0401] **실험방법**

[0402] 테스트 화합물에 대해 3배농도 계단희석을 한다. 최종농도가 10 uM 내지 0.17 nM 11개 농도이고, 매개 농도에 두개 복공; DMSO가 테스트 반응중의 함량은 1%이다.

[0403] **JAK1키나아제 반응:**

[0404] 2 nM JAK1 프로틴키나아제, 50 nM LANCE Ultra ULight™-JAK-1 (Tyr1023) peptide, 38 uM ATP, 50 mM HEPES (pH 7.5), 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 2 mM DTT, 0.01% BRIJ-35. 검측판은 White Proxiplate 384-Plus plate (PerkinElmer), 실온반응 90분, 반응체계는 10 ul이다.

[0405] **JAK2 키나아제 반응:**

[0406] 0.02nM JAK2 프로틴키나아제, 50 nM LANCE Ultra ULight™-JAK-1 (Tyr1023) peptide, 12 uM ATP, 50 mM HEPES (pH 7.5), 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 2 mM DTT, 0.01% BRIJ-35. 검측판은 White Proxiplate 384-Plus plate (PerkinElmer), 실온반응 60분, 반응체계는 10 ul이다.

[0407] **JAK3 키나아제 반응:**

[0408] 0.05nM JAK2 프로틴키나아제, 50 nM LANCE Ultra ULight™-JAK-1 (Tyr1023) peptide, 4 uM ATP, 50 mM HEPES (pH 7.5), 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 2 mM DTT, 0.01% BRIJ-35. 검측판은 White Proxiplate 384-Plus plate (PerkinElmer), 실온반응 90분, 반응체계는 10 ul이다.

[0409] **반응검측:**

[0410] 10 ul검측시제를 반응판에 추가한다. 여기서 LANCE Eu-W1024 Anti-phosphotyrosine (PT66) 최종농도는 2nM, EDTA의 최종농도는 10 mM, 실온에서 60분 배양, Envision 기기로 판독한다.

[0411] **데이터 분석**

[0412] 이하 열거한 공식은 판독수를 억제율(%)= (Min-Ratio)/(Max-Min)×100%로 전화시킨다. 4 파라미터곡선을 피팅하여(Model 205 in XLFIT5, iDBS) IC₅₀데이터를 측정하였는데 구체적으로 표1을 보면 된다.

표 1

[0413]

화합물	JAK2 (nM)	JAK1/JAK2(배수)	JAK3/JAK2(배수)
Tofacitinib	4	0.5	0.075
WX00	B	F1	F4
WX01	B	F2	F3
WX02	A	F1	F3
WX03	B	F2	F3
WX04	B	F1	F3
WX05	B	F1	F3
WX06	B	F1	F3
WX07	B	F2	F4

WX08	A	F1	F4
WX09	A	F1	F4
WX10	C	F1	F1
WX11	C	F2	F3
WX12	B	F2	F3
WX13	A	F3	F4
WX14	A	F2	F4
WX15	A	F1	F4
WX16	A	F1	F3
WX17	B	F1	F3
WX18	A	F1	F3
WX19	B	F1	F3
WX20	A	F1	F4
WX21	A	F1	F4
WX22	C	F1	F3
WX23	C	F1	F3
WX24	B	F3	F4
WX25	C	F3	F2
WX26	C	F3	F3
WX27	A	F3	F2
WX28	A	F3	F4
WX29	A	F3	F4
WX30	A	F2	F4
WX31	C	F2	F3
WX32	C	F2	F3
WX33	B	F1	F3

[0414] $A \leq 10 \text{ nM}$; $10 < B \leq 100 \text{ nM}$; $100 < C \leq 1000 \text{ nM}$; $1 \leq F1 \leq 5$; $5 < F2 \leq 10$; $10 < F3 \leq 25$; $25 < F4 \leq 100$

[0415] 결론: 본 발명화합물의 JAK2에 대한 선택성은 Tofacitinib보다 훌륭하다.