(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0012854
(43) 공개일자 2018년02월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2013.01)
A61K 31/437 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7000866
(22) 출원일자(국제) 2016년06월10일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2018년01월10일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2016/063391
(87) 국제공개번호 WO 2016/198663
국제공개일자 2016년12월15일
(30) 우선권주장
15382305.9 2015년06월11일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
알미랄, 에스.에이.
스페인 바르셀로나 08022, 론다 델 제네랄 미트르 151
(72) 발명자
에스테베 트리아스 크리스티나
스페인 08980 바르셀로나 산트 펠리우 데 요브레가트 408-410 씨/라우레아 미로
탈타불 몰 호안
스페인 08980 바르셀로나 산트 펠리우 데 요브레가트 408-410 씨/라우레아 미로
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 **JAK 억제제로서의 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체**

(57) 요 약

본 발명은 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체; 및 이의 제조 방법, 이를 포함하는 약학 조성물, 및 치료법에서 야누스 키나아제 (JAK) 의 억제제로서의 이의 용도를 개시한다.

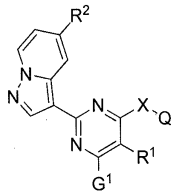
(52) CPC특허분류
A61K 31/506 (2013.01)
A61P 17/00 (2018.01)
(72) 발명자
곤살레스 로드리게스 하코브
스페인 08980 바르셀로나 산트 펠리우 데 요브레가트 408-410 씨/라우레아 미로
비달 후안 베르나트
스페인 08980 바르셀로나 산트 펠리우 데 요브레가트 408-410 씨/라우레아 미로

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I) 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 용매화물, 또는 N-옥시드, 또는 입체이성질체 또는 중수소화된 유도체인, 인간 또는 동물 신체 치료용 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체로서:



화학식 (I)

[식 중,

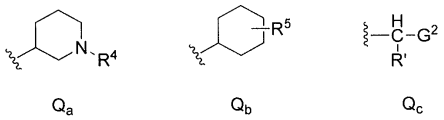
● X 는 -O- 또는 $-NR^3-$ 기를 나타내고,

● R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소 원자, 할로겐 원자, 선형 또는 분지형 C_{1-4} 알킬, 선형 또는 분지형 C_{1-4} 알콕시 기 및 -CN 기로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

● R^3 은 수소 원자, 선형 또는 분지형 C_{1-4} 알킬 기, $-(CH_2)_{1-3}NR'R"$ 기 및 $-(CH_2)_{1-3}$-피롤리딘 기로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

● G^1 는 -CN 기, $-CO-R^a$ 기, $-O-R^6$ 기, $-(CHR^7)_m-NR'R"$ 기, 페닐 기, 모노시클릭 C_{5-7} 시클로알킬 기, O, S 및 N 으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노시클릭 5- 내지 6-원 헤테로아릴 기, 및 O, S 및 N 으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노시클릭 5- 내지 6-원 헤테로시클릴 기로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 페닐, 시클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴 기는 할로겐 원자, 히드록실 기, 선형 또는 분지형 C_{1-4} 알킬 기, 선형 또는 분지형 C_{1-6}-히드록시알킬 기, 선형 또는 분지형 C_{1-4} 알콕시 기, $-(CH_2)_{0-2}NR'R"$ 기, $-(CH_2)_{0-2}CN$ 기 및 $-CO-R^a$ 기 (식 중, R^a 는 수소 원자, 히드록실 기, 선형 또는 분지형 C_{1-3} 알킬 기, 선형 또는 분지형 C_{1-3} 알콕시 기 또는 아미노 기를 나타냄) 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되거나 비치환되고,

● Q 는 하기로 이루어지는 군으로부터 선택되고:



Q_a Q_b Q_c

(식 중,

○ R^4 는 선형 또는 분지형 C_{1-4} 알킬 기, -CO-R' 기, $-CO(CH_2)_{1-2}$-OH 기; $-CO(CH_2)_{1-2}$-CN 기, $-CO(CH_2)_{1-2}-CF_3$ 기, 시아노티아졸 기, O, S 및 N 으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노시클릭 4- 내지 6-원 헤테로시클릴 기, 및 O, S 및 N 으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노시클릭 5- 내지 6-원 헤테로아릴 기로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴 및 헤테로아릴 기는 독립적으로 $-(CH_2)_m$-CN 기 및 C_{1-2} 히드록시알킬 기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고,

○ R^5 는 $-(CH_2)_m$-CN 기 또는 $-(CH_2)_m$-OH 기를 나타내고;

○ G_2 는 페닐 기, 피리미딘 기 또는 피리딘 기를 나타내고, 여기서 페닐, 피리미딘 및 피리딘 기는 할로겐 원자, 선형 또는 분지형 C_{1-4} 알킬 기, 히드록실 기, -CN 기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환됨),

● R^6 은 수소 원자, $-(CH_2)_{(1-2)}$-CO-O-R"' 기, 선형 또는 분지형 (C_{1-6} 알콕시)-(C_{1-6} 알킬) 기 및 선형 또는 분지형 C_{1-6} 알킬 기로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 선형 또는 분지형 C_{1-6} 알킬 기는 할로겐 원자, 히드록실 기 및 -NR'R" 기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고,

● R^7 은 수소 원자, 히드록실 또는 C_{1-2} 알킬 기를 나타내고,

● R' 및 R" 은 독립적으로 수소 원자, 선형 또는 분지형 C_{1-3} 알킬 기, 선형 또는 분지형 C_{1-3} 히드록시알킬 기, 선형 또는 분지형 C_{1-3} 알콕시 기를 나타내고,

● R"' 은 C_{1-2} 알킬 기 또는 벤질 기를 나타내고,

● m 은 독립적으로 0 내지 3 의 값을 가짐],

하기가 아닌, 인간 또는 동물 신체 치료용 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체:

● 3-{(3R)-3-[[2-(디메틸아미노)에틸](5-플루오로-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a] 피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴

● 3-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일) 아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴

● (3-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일) 아미노]피페리딘-1-일}옥세탄-3-일)아세토니트릴

● 에틸 (3R)-3-[(5-플루오로-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트

● 2-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일) 아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올

● 3-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴

● 3-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[4-(히드록시메틸)페닐]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴

● 3-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(4-포르밀페닐)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴

● 3-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-{3-히드록시-4-[(메틸아미노)메틸]페닐}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴, 또는

● 3-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-{4-히드록시-3-[(메틸아미노)메틸]페닐}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 하기가 아닌, 인간 또는 동물 신체 치료용 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체:

● 3-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-피페라진-1-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일) 아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴

● 3-[(3R)-3-({6-[4-(히드록시메틸)페닐]-5-메틸-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴

● 3-((3R)-3-{[6-(4-포르밀페닐)-5-메틸-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-

3-옥소프로판니트릴

● 3-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[2-플루오로-4-(히드록시메틸)페닐]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴

● 3-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-플루오로-4-포르밀페닐)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴

● 3-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[3-(히드록시메틸)페닐]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴

● 3-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(3-포르밀페닐)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴

● (R)-3-(3-((5-플루오로-6-(3-히드록시-4-(히드록시메틸)페닐)-2-(피라졸로[1,5-a] 피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴

● (R)-3-(3-((5-플루오로-6-(4-포르밀-3-히드록시페닐)-2-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, R^1 이 수소 원자, 불소 원자, 염소 원자 또는 메틸 기, 바람직하게는 불소 원자, 수소 원자 또는 메틸 기를 나타내는, 인간 또는 동물 신체 치료용 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 수소 원자 또는 불소 원자, 바람직하게는 수소 원자를 나타내는, 인간 또는 동물 신체 치료용 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, X 가 -O- 또는 $-NR^3-$ 기를 나타내는, 인간 또는 동물 신체 치료용 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체.

청구항 6

제 5 항에 있어서, R^3 이 수소 원자를 나타내는, 인간 또는 동물 신체 치료용 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, Q 가 Qa 를 나타내는, 인간 또는 동물 신체 치료용 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체.

청구항 8

제 7 항에 있어서, R^4 가 $-CO(CH_2)_{1-2}-OH$ 기 또는 $-CO(CH_2)_{1-2}-CN$ 기를 나타내고; 바람직하게는 R^4 가 $-C(O)CH_2OH$ 기 또는 $-C(O)CH_2CN$ 기를 나타내는, 인간 또는 동물 신체 치료용 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, G^1 이 $-O-R^6$ 기, CN 기, 또는 O, S 및 N 으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하고 할로겐 원자, 히드록실 기, 선형 또는 분지형 C_{1-4} 알킬 기, 선형 또는 분지형 C_{1-2} 히드록시알킬 기 또는 선형 또는 분지형 C_{1-4} 알콕시 기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되는 모노시클릭 5- 내지 6-원 헤테로아릴 기를 나타내는, 인간 또는 동물 신체 치료용 2-(피라졸로피리딘-

3-일)피리미딘 유도체.

청구항 10

제 9 항에 있어서, R^6 이 선형 또는 분지형 (C_{1-6} 알콕시)-(C_{1-6} 알킬) 기 또는 선형 또는 분지형 C_{1-6} 알킬 기를 나타내고, 여기서 상기 선형 또는 분지형 C_{1-6} 알킬 기가 할로겐 원자 및 히드록실 기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되는, 인간 또는 동물 신체 치료용 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체.

청구항 11

제 1 항에 있어서, 하기와 같은, 인간 또는 동물 신체 치료용 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체:

● R^1 은 수소 원자, 불소 원자, 염소 원자 또는 메틸 기, 바람직하게는 불소 원자, 수소 원자 또는 메틸 기를 나타내고;

● R^2 는 수소 원자 또는 불소 원자, 바람직하게는 수소 원자를 나타내고;

● X 는 -O- 또는 $-NR^3-$ 기를 나타내고;

● R^3 은 수소 원자를 나타내고;

● Q 는 Qa 를 나타내고;

● R^4 는 $-CO(CH_2)_{1-2}-OH$ 기 또는 $-CO(CH_2)_{1-2}-CN$ 기를 나타내고; 바람직하게는 R^4 는 $-C(O)CH_2OH$ 기 또는 $-C(O)CH_2CN$ 기를 나타내고;

● G^1 은 $-O-R^6$ 기, CN 기, 또는 O, S 및 N 으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하고 할로겐 원자, 히드록실 기, 선형 또는 분지형 C_{1-4} 알킬 기, 선형 또는 분지형 C_{1-2} 히드록시알킬 기 또는 선형 또는 분지형 C_{1-4} 알콕시 기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되는 모노시클릭 5- 내지 6-원 헤테로아릴 기를 나타내고;

● R^6 은 선형 또는 분지형 (C_{1-6} 알콕시)-(C_{1-6} 알킬) 기 또는 선형 또는 분지형 C_{1-6} 알킬 기를 나타내고, 여기서 상기 선형 또는 분지형 C_{1-6} 알킬 기는 할로겐 원자 및 히드록실 기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환됨.

청구항 12

제 1 항에 있어서, 하기와 같은, 인간 또는 동물 신체 치료용 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체:

● X 는 -O- 또는 $-NR^3-$ 기를 나타내고,

● R^1 및 R^2 는 수소 원자, 불소 원자 및 메틸 기로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

● R^3 은 수소 원자 및 메틸 기로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

● G^1 은 -CN 기, $-CONH_2$ 기, $-CO_2Et$ 기, $-CO_2{}^iPr$ 기, $-O-R^6$ 기, $-NHCH_2CH_2OH$ 기, 페닐 기, 피리디닐 기, 피라졸릴 기, 피페리디닐 기, 피페라지닐 기, 모르폴리닐 기로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 페닐, 피리디닐, 피라졸릴, 피페리디닐, 피페라지닐 및 모르폴리닐 기는 히드록실 기, 메틸 기, $-CH_2OH$ 기, $-CH_2-C(OH)(CH_3)_2$ 기, 메톡시 기, 아미노 기, $-N(CH_3)_2$ 기, -COOH 기 및 $-CO_2Et$ 기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고;

● R^4 는 $-CO(CH_2)-OH$ 기; $-CO(CH_2)-CN$ 기, 피라지닐 기 및 피리미디닐 기로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 피라지닐 및 피리미디닐 기는 독립적으로 CN 기 또는 $-CH_2OH$ 기에 의해 치환되거나 비치환되고;

● R^5 는 $-CH_2-CN$ 기를 나타내고;

● G_2 는 피리미딘 기 또는 피리딘 기를 나타내고, 여기서 피리미딘 및 피리딘 기는 불소 원자에 의해 치환되거나 비치환되고;

● R^6 은 수소 원자, $-CH_2CO_2CH_2Ph$ 기, $-(CH_2)_2OCH_3$ 기, $-(CH_2)_2OCH_2CH_3$ 기, $-CH(CH_3)CH_2OCH_3$ 기, 메틸 기, 에틸 기, 부틸 기, $-CH_2CF_3$ 기, $-CH_2CHF_2$ 기, $CH(CH_3)_2$ 기, $-(CH_2)_{2-3}-OH$ 기, $-(CH_2)_{2-3}N(CH_3)_2$ 기, $-CH(CH_3)-CH_2OH$ 기, $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ 기로 이루어지는 군으로부터 선택됨.

청구항 13

제 1 항에 있어서, 하기 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, N-옥시드, 용매화물, 입체이성질체 또는 중수소화된 유도체 중 하나인, 인간 또는 동물 신체 치료용 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체:

(트랜스-4-{[5-플루오로-6-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}시클로헥실)아세토니트릴;

(트랜스-4-{[6-(4-아미노피페리딘-1-일)-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}시클로헥실)아세토니트릴;

{트랜스-4-[(5-플루오로-6-피페라진-1-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일) 아미노]시클로헥실}아세토니트릴;

[트랜스-4-({6-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)시클로헥실]아세토니트릴;

(트랜스-4-{[5-플루오로-6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}시클로헥실)아세토니트릴;

{트랜스-4-[(6-{[(2S)-2,3-디히드록시프로필]옥시}-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]시클로헥실}아세토니트릴;

{트랜스-4-[(6-{[(2R)-2,3-디히드록시프로필]옥시}-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]시클로헥실}아세토니트릴;

[트랜스-4-({5-플루오로-6-[(2-히드록시에틸)아미노]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)시클로헥실]아세토니트릴;

[트랜스-4-({6-[2-(디메틸아미노)에톡시]-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)시클로헥실]아세토니트릴;

[트랜스-4-({6-[2-(디메틸아미노)에톡시]-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)시클로헥실]아세토니트릴;

6-(4-아미노피페리딘-1-일)-5-플루오로-N-[(1S)-1-(5-플루오로피리딘-2-일)에틸]-2-피라졸로 [1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민;

2-[(5-플루오로-6-{[(1S)-1-(5-플루오로피리미딘-2-일)에틸]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]에탄올;

(2S)-3-[(5-플루오로-6-{[(1S)-1-(5-플루오로피리미딘-2-일)에틸]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]프로판-1,2-디올;

3-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

3-{(3R)-3-[(6-부톡시-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴;

3-((3R)-3-{[6-(2-에톡시에톡시)-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-

일)-3-옥소프로판니트릴;

3-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[4-(히드록시메틸)페닐]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴;

3-((3R)-3-{[6-(6-아미노피리딘-3-일)-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

3-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(6-메톡시피리딘-3-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

3-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

3-{(3R)-3-[[5-플루오로-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일](메틸)아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴;

1-(5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)피페리딘-4-올;

2-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-2-옥소에탄올;

2-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[(2-히드록시에틸)아미노]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-2-옥소에탄올;

2-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(4-메틸피페라진-1-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

2-{(3R)-3-[(5-메틸-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올;

2-((3R)-3-{[6-(2-메톡시에톡시)-5-메틸-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

에틸 1-(5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-카르복실레이트;

2-((3R)-3-{[5-플루오로-2-(5-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-6-모르폴린-4-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

에틸 1-(6-{[(3R)-1-(시아노아세틸)피페리딘-3-일]아미노}-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)피페리딘-4-카르복실레이트;

1-(6-{[(3R)-1-(시아노아세틸)피페리딘-3-일]아미노}-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)피페리딘-4-카르복시산;

2-((3R)-3-{[5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일-6-(1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

1-[4-(5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸프로판-2-올;

2-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

2-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(6-메톡시피리딘-3-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

2-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(6-메틸피리딘-3-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

2-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[2-(히드록시메틸)피리딘-4-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미

노)피페리딘-1-일]-2-옥소에탄올;

에틸 5-(5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)피리딘-2-카르복실레이트;

2-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-메톡시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

2-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

3-[(5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]프로판-1-올;

2-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-메톡시-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노] 피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올;

5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-올;

벤질 [(5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]아세테이트;

2-{(3R)-3-[(6-에톡시-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올;

에틸 5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-카르복실레이트;

5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-카르보니트릴;

5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-카르복사미드;

2-((3R)-3-{[5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

2-((3R)-3-{[6-(2,2-디플루오로에톡시)-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

2-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-이소프로폭시-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올;

2-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올;

3-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴;

5-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)피라진-2-카르보니트릴;

(5-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-메톡시-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}피라진-2-일)메탄올;

5-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-메톡시-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}피라진-2-카르보니트릴;

2-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)피리미딘-5-카르보니트릴;

2-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[(1S)-2-메톡시-1-메틸에톡시]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-2-옥소에탄올;

(2S)-2-[(5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]프로판-1-올;

2-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[(1R)-2-메톡시-1-메틸에톡시]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-2-옥소에탄올;

(2R)-2-[(5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]프로판-1-올;

2-{(3R)-3-[(5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일-6-피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올;

2-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-메톡시-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올;

3-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-메톡시-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴;

2-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]옥시}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

3-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]옥시}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

2-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(4-메틸피페라진-1-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]옥시}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

3-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(4-메틸피페라진-1-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]옥시}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

2-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[(2-히드록시에틸)아미노]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}옥시)피페리딘-1-일]-2-옥소에탄올;

3-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[(2-히드록시에틸)아미노]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}옥시)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴;

2-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]옥시}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

3-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]옥시}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

3-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[2-(히드록시메틸)피리딘-4-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}옥시)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴;

2-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[2-(히드록시메틸)피리딘-4-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}옥시)피페리딘-1-일]-2-옥소에탄올;

1-(5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]옥시}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)피페리딘-4-올;

3-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]옥시}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

2-{(3R)-3-[[5-플루오로-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일](메틸)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올;

3-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[2-(히드록시메틸)피리딘-4-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴;

5-(5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)피리딘-2-카르복시산;

2-{(3R)-3-[(5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일-6-피리딘-4-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올;

2-[(3R)-3-({6-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-2-옥소에탄올;

2-{(3R)-3-[(5-플루오로-2'-메틸-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일-4,5'-비피리미딘-6-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올;

2-((3R)-3-{[6-(2-에톡시에톡시)-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

2-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[6-(히드록시메틸)피리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-2-옥소에탄올;

3-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[6-(히드록시메틸)피리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴;

2-((3R)-3-{[6-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

3-((3R)-3-{[6-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

2-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[5-(히드록시메틸)피리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-2-옥소에탄올;

3-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[5-(히드록시메틸)피리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴;

(2S)-1-[(5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]옥시}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]프로판-2-올;

5-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[(1R)-2-메톡시-1-메틸에톡시]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]피라진-2-카르보니트릴;

이소프로필 5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-카르복실레이트;

2-{(3R)-3-[(6-메톡시-5-메틸-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올;

2-{(3R)-3-[(6-메톡시-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올;

3-{(3R)-3-[(6-메톡시-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴;

2-((3R)-3-{[6-(2-메톡시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

3-((3R)-3-{[6-(2-메톡시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

2-((3R)-3-{[6-(2-메톡시피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

2-((3R)-3-{[6-(6-메틸피리딘-3-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

3-((3R)-3-{[6-(6-메틸피리딘-3-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

2-((3R)-3-{[6-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

3-((3R)-3-{[6-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

3-((3R)-3-{[6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

5-((3R)-3-{[6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)피라진-2-카르보니트릴;

5-(6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)피리딘-3-올;

3-((3R)-3-{[6-(5-히드록시피리딘-3-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

2-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)(메틸)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올.

청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서, 야누스 (Janus) 키나아제의 억제에 의해 개선될 수 있는 병리학적 병상 또는 질환의 치료에서 사용하기 위한, 인간 또는 동물 신체 치료용 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체.

청구항 15

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서, 치료가 아토피성 피부염, 건선, 접촉성 피부염, 습진, 만성 손 습진, 기저 세포 암종, 편평상피 세포 암종, 광선 각화증, 흑색종, 백반증, 원형 탈모증, 피부 홍반성 낭창, 피부 혈관염, 피부근염, 피부 T-세포 림프종, 세자리 증후군, 괴저성 농피증, 편평 태선, 심상성 천포창, 수포성 유천포창 및 수포성 표피박리증을 포함하는 수포 질환, 백혈병, 림프종 및 고형 종양, 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 근위축성 측색경화증, 전신 홍반성 루푸스, 자가면역 용혈성 빈혈, I 형 당뇨병, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 낭포성 섬유증, 기관지 확장증, 기침, 특발성 폐 섬유증, 유육종증, 알레르기성 비염, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 크론병, 안구 건조증, 포도막염, 알레르기성 결막염 및 건성각결막염; 바람직하게는 아토피성 피부염, 건선, 만성 손 습진, 피부 낭창, 원형 탈모증 및 백반증으로부터 선택되는 병리학적 병상 또는 질환의 치료인, 인간 또는 동물 신체 치료용 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체.

청구항 16

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 정의된 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체를 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 약학 조성물.

청구항 17

제 14 항 또는 제 15 항에 정의된 병리학적 병상 또는 질환의 치료용 약제의 제조를 위한, 제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 정의된 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체의 용도.

청구항 18

제 14 항 또는 제 15 항에 정의된 병리학적 병상 또는 질환에 걸린 대상체에게 제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 정의된 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체 또는 제 16 항에 정의된 약학 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체의 치료 방법.

청구항 19

(i) 제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 정의된 하나 이상의 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체, 및 (ii) 하기로부터 선택되는 하나 이상의 활성 성분을 포함하는 조합 생성물:

gg) 코르티코이드 및 글루코코르티코이드, 예컨대 베클로메타손, 베타메타손, 베타메타손 디프로피오네이트, 부데소니드, 덱사메타손, 플루티카손 푸로에이트, 플루티카손 프로피오네이트, 히드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 모메타손 푸로에이트, 프레드니카르베이트, 프레드니솔론 또는 프레드니손;

hh) 디히드로폴레이트 환원효소 억제제, 예컨대 메토트렉세이트 (methotrexate) 또는 프랄라트렉세이트 (pralatrexate);

ii) 디히드로오로테이트 탈수소효소 (DHODH) 억제제 예컨대 레플루노마이드, 테리플루노마이드 또는 ASLAN-003 또는 LAS186323;

jj) 푸린 안타고니스트, 예컨대 아자티오프린, 메르캅토푸린 또는 티오구아닌;

kk) 항말라리아제, 예컨대 히드록시클로로퀸, 클로로퀸 또는 퀴나크린;

ll) 칼시뉴린 억제제, 예컨대 시클로스포린 A, 타클로리무스, 피메클로리무스 또는 보클로스포린;

mm) 이노신-모노포스페이트 탈수소효소 (IMPDH) 억제제, 예컨대 마이코페놀레이트 모페틸 (mycophenolgate mophetyl), 리바비린 또는 미조리빈;

nn) 푸마르산 에스테르, 예컨대 디메틸 푸마레이트;

oo) 비타민 D3 유도체 예컨대 칼시포트리올, 칼시트리올 또는 타칼시톨;

pp) 레티노이드, 예컨대 타자로텐, 알리트레티노인, 아시트레틴 또는 이소트레티노인;

qq) 항-종양 괴사 인자-알파 (항-TNF-알파) 단일클론성 항체, 예컨대 인플리시마브 (infliximab), 아다리무마브 (adalimumab), 세르토리주마브 페골 (certolizumab pegol) 또는 골리무마브 (golimumab);

rr) 가용성 종양 괴사 인자-알파 (TNF-알파) 수용체 예컨대 에타네르셉트 (etanercept) 또는 CC-11050;

ss) 항-인터류킨 6 수용체 (IL-6R) 항체, 예컨대 토실리주마브 (tocilizumab), 사릴루마브 (sarilumab), SA-237 또는 ALX-0061;

tt) 항-인터류킨 12 수용체 (IL-12R) / 인터류킨 23 수용체 (IL-23R) 항체, 예컨대 유스테키누마브 (ustekinumab);

uu) 항-인터류킨 17 수용체 (IL-17R) 항체, 예컨대 브로달루마브 (brodalumab);

vv) 항-CD20 (B 림프구 단백질) 항체, 예컨대 리툭시마브 (rituximab), 오파투무마브 (ofatumumab), 오비누투주마브 (obinutuzumab), 오크렐리주마브 (ocrelizumab), 우블리툭시마브 (ublituximab), 벨투주마브 (veltuzumab), 오카라투주마브 (ocaratuzumab);

ww) 항-인터류킨 5 (IL-5) 항체, 예컨대 메폴리주마브 (mepolizumab);

xx) 항-인터류킨 5 수용체 (IL-5R) 항체, 예컨대 벤랄리주마브 (benralizumab);

yy) 항-인터류킨 13 (IL-13) 항체, 예컨대 레브리키주마브 (lebrikizumab) 또는 트랄로키누마브 (tralokinumab);

zz) 항-인터류킨 4 수용체 (IL-4R) / 인터류킨 13 수용체 (IL-13R) 항체, 예컨대 두피루마브 (dupilumab);

aaa) 항-인터류킨 17 (IL-17) 항체, 예컨대 세쿠키누마브 (secukinumab), 익세키주마브 (ixekizumab) 또는 비메키주마브 (bimekizumab);

bbb) 항-인터류킨 1 수용체 (IL-1R) 항체

ccc) 항-면역글로불린 E (IgE) 항체, 예컨대 오말리주마브 (omalizumab) 또는 퀼리주마브 (quilizumab);

ddd) 항-B-세포 활성 인자 (BAFF), 예컨대 벨리무마브 (belimumab) 또는 아타시셉트 (atacicept);

eee) 항-CD19 (B 림프구 단백질) 단일클론성 항체, 예컨대 블리나투모마브 (blinatumomab), MEDI-551 또는 MOR-208;

fff) 카파 오피오이드 아고니스트, 예컨대 날푸라핀 (nalfurafine), 날부핀 (nalbuphine), 아시마돌린 (asimadoline) 또는 CR-845;

ggg) 뉴로키닌 수용체 1 안타고니스트, 예컨대 아프레피탄트 (aprepitant), 포사프레피탄트 (fosaprepitant), 롤라피탄트 (rolapitant), 오르베피탄트 (orvepitant), 트라디피탄트 (tradipitant) 또는 세르로피탄트 (serlopitant);

hhh) 디히드로프테로에이트 합성효소 억제제, 예컨대 다프손 (dapsone) 또는 술파독신 (sulfadoxine);

iii) 히스타민 1 (H1) 수용체 안타고니스트, 예컨대 아젤라스틴 (azelastine), 에바스틴 (ebastine), 데슬로라타딘 (desloratadine), 프로메타진 (promethazine), 미졸라스틴 (mizolastine) 또는 세티리진 (cetirizine);

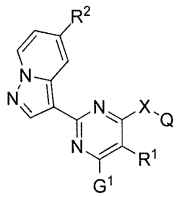
jjj) 시스테이닐 류코트리엔 (CysLT) 수용체 안타고니스, 예컨대 몬텔루카스트 (montelukast), 자피르루카스트 (zafirlukast), 티펠루카스트 (tipelukast), 마실루카스트 (masilukast);

kkk) TH2 세포 상에서 발현되는 화학주성인자 수용체 상동 분자 (CRTH2) 억제제, 예컨대 OC-459, AZD-1981, ADC-3680, ARRY-502 또는 세티프리판트 (setipripant);

lll) 국소 항-패혈증제 (Topical anti-septic), 예컨대 트리클로산 (triclosan), 클로르헥시딘 (chlorhexidine), 크리스탈 바이올렛 (crystal violet) 0.3% 또는 소듐 하이포클로라이트 물-배쓰.

청구항 20

하기 화학식 (I) 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 용매화물, 또는 N-옥시드, 또는 입체이성질체 또는 중수소화된 유도체인, 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체로서:



화학식 (I)

[식 중,

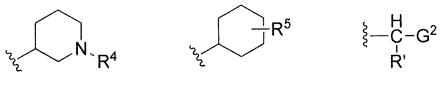
● X 는 -O- 또는 $-NR^3-$ 기를 나타내고,

● R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소 원자, 할로겐 원자, 선형 또는 분지형 C_{1-4} 알킬, 선형 또는 분지형 C_{1-4} 알콕시 기 및 -CN 기로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

● R^3 은 수소 원자, 선형 또는 분지형 C_{1-4} 알킬 기, $-(CH_2)_{1-3}NR'R''$ 기 및 $-(CH_2)_{1-3}$-피롤리딘 기로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

● G^1 는 -CN 기, $-CO-R^a$ 기, $-O-R^6$ 기, $-(CHR^7)_m-NR'R''$ 기, 페닐 기, 모노시클릭 C_{5-7} 시클로알킬 기, O, S 및 N 으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노시클릭 5- 내지 6-원 헤테로아릴 기, 및 O, S 및 N 으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노시클릭 5- 내지 6-원 헤테로시클릴 기로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서, 페닐, 시클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴 기는 할로겐 원자, 히드록실 기, 선형 또는 분지형 C_{1-4} 알킬 기, 선형 또는 분지형 C_{1-6}-히드록시알킬 기, 선형 또는 분지형 C_{1-4} 알콕시 기, $-(CH_2)_{0-2}NR'R''$ 기, $-(CH_2)_{0-2}CN$ 기 및 $-CO-R^a$ 기 (식 중, R^a 는 수소 원자, 히드록실 기, 선형 또는 분지형 C_{1-3} 알킬 기, 선형 또는 분지형 C_{1-3} 알콕시 기 또는 아미노 기를 나타냄) 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되거나 비치환되고,

● Q 는 하기로 이루어지는 군으로부터 선택되고:



Q_a Q_b Q_c

(식 중,

○ R^4 는 선형 또는 분지형 C_{1-4} 알킬 기, -CO-R' 기, $-CO(CH_2)_{1-2}-OH$ 기; $-CO(CH_2)_{1-2}-CN$ 기, $-CO(CH_2)_{1-2}-CF_3$ 기, 시아노티아졸 기, O, S 및 N 으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노시클릭 4- 내지 6-원 헤테로시클릴 기, 및 O, S 및 N 으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노시클릭 5- 내지 6-원 헤테로아릴 기로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴 및 헤테로아릴 기는 독립적으로 $-(CH_2)_m-CN$ 기 및 C_{1-2} 히드록시알킬 기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고,

○ R^5 는 $-(CH_2)_m-CN$ 기 또는 $-(CH_2)_m-OH$ 기를 나타내고;

○ G_2 는 페닐 기, 피리미딘 기 또는 피리딘 기를 나타내고, 여기서 페닐, 피리미딘 및 피리딘 기는 할로겐 원자, 선형 또는 분지형 C_{1-4} 알킬 기, 히드록실 기, -CN 기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환됨),

● R^6 은 수소 원자, $-(CH_2)_{(1-2)}-CO-O-R"'$ 기, 선형 또는 분지형 (C_{1-6} 알콕시)-(C_{1-6} 알킬) 기 및 선형 또는 분지형 C_{1-6} 알킬 기로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 선형 또는 분지형 C_{1-6} 알킬 기는 할로겐 원자, 히드록실 기 및 -NR'R" 기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고,

● R^7 은 수소 원자, 히드록실 또는 C_{1-2} 알킬 기를 나타내고,

● R' 및 R" 은 독립적으로 수소 원자, 선형 또는 분지형 C_{1-3} 알킬 기, 선형 또는 분지형 C_{1-3} 히드록시알킬 기, 선형 또는 분지형 C_{1-3} 알콕시 기를 나타내고,

● R"' 은 C_{1-2} 알킬 기 또는 벤질 기를 나타내고,

● m 은 독립적으로 0 내지 3 의 값을 가짐],

하기가 아닌, 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체:

● 3-{(3R)-3-[[2-(디메틸아미노)에틸](5-플루오로-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a] 피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴

● 3-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일) 아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴

● (3-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일) 아미노]피페리딘-1-일}옥세탄-3-일)아세토니트릴

● 에틸 (3R)-3-[(5-플루오로-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트

● 2-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일) 아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올

● 3-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴

● 3-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[4-(히드록시메틸)페닐]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴

● 3-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(4-포르밀페닐)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴

● 3-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-피페라진-1-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일) 아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴

● 3-[(3R)-3-({6-[4-(히드록시메틸)페닐]-5-메틸-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴

● 3-((3R)-3-{[6-(4-포르밀페닐)-5-메틸-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴

● 3-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[2-플루오로-4-(히드록시메틸)페닐]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴

● 3-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-플루오로-4-포르밀페닐)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴

● 3-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[3-(히드록시메틸)페닐]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴

● 3-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(3-포르밀페닐)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴

● 3-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-{3-히드록시-4-[(메틸아미노)메틸]페닐}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴

● 3-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-{4-히드록시-3-[(메틸아미노)메틸]페닐}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴

● (R)-3-(3-((5-플루오로-6-(3-히드록시-4-(히드록시메틸)페닐)-2-(피라졸로[1,5-a] 피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴

● (R)-3-(3-((5-플루오로-6-(4-포르밀-3-히드록시페닐)-2-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴.

청구항 21

제 20 항에 있어서, 제 3 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 (I) 의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 용매화물, 또는 N-옥시드, 또는 입체이성질체 또는 중수소화된 유도체인, 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 JAK 억제 활성을 갖는 신규한 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이를 함유하는 약학 조성물, 이의 제조 방법, 및 여러 장애의 치료에서의 이의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 사이토카인은 면역 세포의 발생 및 분화로부터 면역 반응의 억제에 이르기까지, 많은 양상의 면역 및 염증을 조절하는 중요한 기능을 갖는다. I 형 및 II 형 사이토카인 수용체는 신호 전달을 매개할 수 있는 내인성 효소적 활성이 결핍되어 있고, 따라서 상기 목적을 위해 티로신 키나아제와의 연합이 요구된다. 키나아제의 JAK 패밀리는 4 가지 상이한 멤버들, 즉 JAK1, JAK2, JAK3 및 TYK2 를 포함하고, 이는 신호 전달의 조절을 위해 I 형 및 II 형 사이토카인 수용체와 결합한다 (Murray PJ, (2007). The JAK-STAT signalling pathway: input and output integration. J Immunol, 178: 2623). 각각의 JAK 키나아제는 특정 사이토카인의 수용체에 대하여 선택적이다. 이와 관련하여, JAK-결핍 세포주 및 마우스는 수용체 신호전달에서 각 JAK 단백질의 본질적 역할을 입증하였다: 클래스 II 사이토카인 수용체에서의 JAK1 (IFN 및 IL-10 패밀리), gp130 사슬을 공유하는 것들 (IL-6 패밀리) 및 공통 감마 사슬 (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 및 IL-21) (Rodig et al., (1998). Disruption of the JAK1 gene demonstrates obligatory and nonredundant roles of the Jaks in cytokine-induced biological response. Cell, 93:373; Guschin et al., (1995). A major role for the protein tyrosine kinase JAK1 in the JAK/STAT signal transduction pathway in response to interleukin-6. EMBO J. 14: 1421; Briscoe et al., (1996). Kinase-negative mutants of JAK1 can sustain intereferon-gamma-inducible gene expression but not an antiviral state. EMBO J. 15:799); 조혈 인자 (Epo, Tpo, GM-CSF, IL-3, IL-5) 및 II 형 IFN 에서의 JAK2 (Parganas et al., (1998). JAK2 is essential for signalling through a variety of cytokine receptors. Cell, 93:385); 공통 감마 사슬을 공유하는 수용체 (IL-2 패밀리)

에서의 JAK3 (Park et al., (1995). Developmental defects of lymphoid cells in JAK3 kinase-deficient mice. Immunity, 3:771; Thomis et al., (1995). Defects in B lymphocyte maturation and T lymphocyte activation in mice lacking JAK3. Science, 270:794; Russell et al., (1995). Mutation of JAK3 in a partient with SCID: Essential role of JAK3 in lymphoid development. Science, 270:797); 및 IL-12, IL-23, IL-13 및 I 형 IFN 의 수용체에서의 Tyk (Karaghiosoff et al., (2000). Partial impairment of cytokine responses in Tyk2-deficient mice. Immunity, 13:549; Shimoda et al., (2000). Tyk2 plays a restricted role in IFNg signaling, although it is required for IL-12-mediated T cell function. Immunity, 13:561; Minegishi et al., (2006). Human Tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. Immunity, 25:745).

[0003] 수용체 자극은 순차적으로 인산화에 의한 JAK 활성화, 수용체 인산화, STAT 단백질 동원 및 STAT 활성화 및 이량체화를 유도한다. 그 후, 상기 STAT 이량체는 전사 인자로서 기능하고, 핵으로 이동하고, 다중 반응 유전자의 전사를 활성화시킨다. 규명된 7 개의 STAT 단백질이 있다: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b 및 STAT6. 각각의 특정 사이토카인 수용체는 특정한 STAT 단백질과 우선적으로 결합한다. 일부 결합체는 세포 유형 (예: IFNg- STAT1) 에 독립적인 한편, 다른 것들은 세포 유형 의존적일 수 있다 (Murray PJ, (2007). The JAK-STAT signaling pathway: input and output integration. J Immunol, 178: 2623).

[0004] 결핍 마우스의 표현형은 각 JAK 의 기능 및 이들을 통한 사이토카인 수용체 신호전달에 대한 이해를 제공하였다. JAK3 은 IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 및 IL-21 사이토카인에 대한 수용체의 공통 감마 사슬과 배타적으로 결합한다. 배타적인 결합 때문에, JAK3 녹아웃 (knock out) 마우스 및 공통 감마 사슬 결핍 마우스는 동일한 표현형을 갖는다 (Thomis et al., (1995). Defects in B lymphocyte maturation and T lymphocyte activation in mice lacking JAK3. Science, 270:794; DiSanto et al., (1995). Lymphoid development in mice with a targeted deletion of the interleukin 2 receptor gamma chain. PNAS, 92:377).

나아가, 이러한 표현형은 공통 감마 사슬 또는 JAK3 유전자에서 돌연변이/결함이 있는 SCID 환자와 대부분 공유되어 있다 (O'Shea et al., (2004). JAK3 and the pathogenesis of severe combined immunodeficiency. Mol Immunol, 41: 727). JAK3-결핍 마우스는 생존가능하나, 비정상적 림프구 생성을 나타내고, 이는 흉선 크기 감소 (야생형보다 10-100 배 작음) 를 유도한다. JAK3-결핍 말초성 T 세포는 반응성이 없고, 활성화된/기억 세포 표현형을 갖는다 (Baird et al, (1998). T cell development and activation in JAK3-deficient mice. J. Leuk. Biol. 63: 669). 이러한 마우스의 흉선 결함은 IL-7 및 IL-7 수용체 녹아웃 마우스에서 보이는 것과 매우 유사하며, 이는 IL-7 신호전달의 부재가 JAK3 -/-마우스의 이러한 결함의 이유가 됨을 시사한다 (von Freeden-Jeffry et al., (1995). Lymphopenia in interleukin (IL)-7 Gene-deleted Mice Identifies IL-7 as a non-redundant Cytokine. J Exp Med, 181:1519; Peschon et al, (1994). Early lymphocyte expansion is severely impaired in interleukin 7 receptor-deficient mice. J Exp Med, 180: 1955). 이러한 마우스는 SCID 인간과 유사하게, 아마도 IL-15 신호전달의 부재로 인해, NK 세포, 상기 세포들에 대한 생존 인자를 갖지 않는다. JAK3 녹아웃 마우스는 SCID 환자와 달리, 결핍 B 세포 림프구 생성을 나타내는 한편, 인간 환자에게서는 B 세포는 순환으로 존재하나, 반응성이 없어서, 저감마글로불린혈증을 유도한다 (O'Shea et al., (2004). JAK3 and the pathogenesis of severe combined immunodeficiency. Mol Immunol, 41: 727). 이는 마우스 및 인간에 있어서 B 및 T 세포 발생에서의 IL-7 기능의 종 특이성 차이에 의해 설명된다. 한편, Grossman 등 (1999. Dysregulated myelopoiesis in mice lacking JAK3. Blood, 94:932:939) 은 T-세포 구획에서의 JAK3 손실이 골수계 (myeloid lineage) 의 확장을 유발하여 골수세포형성 (myelopoiesis) 조절장애를 유도한다는 것을 제시하였다.

[0005] JAK2-결핍 마우스는 명확한 적혈구생성 (erythropoiesis) 의 부재로 인해, 배아 치사성이다. 골수 전구세포 (progenitor) 는 Epo, Tpo, IL-3 또는 GM-CSF 에 반응하지 못하는 반면, G-CSF 및 IL-6 신호전달은 영향받지 않는다. JAK2 는 림프 전구세포의 생성, 증폭 또는 기능적 분화를 위해 요구되지 않는다 (Parganas et al., (1998), JAK2 is essential for signaling through a variety of cytokine receptors. Cell, 93:385).

[0006] JAK1-결핍 마우스는 간호적인 결함으로 인해 주산기에 폐사한다. JAK1 은 IL-6 사이토카인 패밀리 (즉 LIF, CNTF, OSM, CT-1) 에 의해 공유된 gp130 사슬과 배타적으로 결합하고, JAK3 와 함께 비공유된 수용체 서브유닛과 결합함에 의해, 공통 감마 사슬을 공유하는 수용체의 필수적 성분이다. 이와 관련하여, JAK1-결핍 마우스는 JAK3-결핍 마우스와 유사한 조혈작용 (hematopoiesis) 결함을 나타낸다. 또한, 이들은 신경영양성 인자 및 모든 인터페론 (클래스 II 사이토카인 수용체) 에 불완전 반응을 나타낸다 (Rodig et al, (1998). Disruption of the JAK1 gene demonstrates obligatory and non-redundant roles of the Jaks in cytokine-

induced biological response. Cell, 93:373).

[0007] 최종적으로, Tyk2-결핍 마우스는 IL-12 및 IL-23 에 손상된 반응을 나타내고, IFN-알파에만 부분적으로 손상된 반응을 나타낸다 (Karaghiosoff et al., (2000). Partial impairment of cytokine responses in Tyk2-deficient mice. Immunity, 13:549; Shimoda et al., (2000). Tyk2 plays a restricted role in IFNg signaling, although it is required for IL-12-mediated T cell function. Immunity, 13:561). 하지만, 인간 Tyk2 결핍은 Tyk2 가 IFN-α, IL-6, IL-10, IL-12 및 IL-23 으로부터의 신호전달에 관련이 있음을 나타낸다 (Minegishi et al., (2006). Human Tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired Immunity. Immunity, 25:745).

[0008] 수많은 사이토카인으로부터 신호를 변환하는 것에 있어서의 JAK 키나아제의 역할은, 이들을 사이토카인이 병원성 역할을 갖는 질환, 예컨대 피부 질환; 호흡기 질환; 알레르기성 질환; 염증성 또는 자가면역-매개된 질환; 기능 장애 및 신경 장애; 심장혈관계 질환; 바이러스 감염; 대사/내분비 기능 장애; 신경 장애 및 통증; 골수 및 장기 이식 거부; 골수이형성증후군; 골수증식성 장애 (MPD); 암 및 혈액 악성종양, 백혈병, 림프종 및 고형 종양의 치료를 위한 잠재적 표적으로 만든다.

[0009] JAK 경로 또는 JAK 키나아제의 조정을 포함하는 치료에 의해 혜택받는 것으로 간주되는 수많은 상태를 고려하여, JAK 경로를 조정하는 신규 화합물 및 이들 화합물의 사용이 광범위하게 다양한 환자들에게 실질적 치료적 혜택을 제공할 것임은 단번에 명백하다.

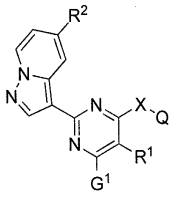
[0010] 야누스 (Janus) 키나아제 억제제로서 일부 치환 피리미딘은 WO 2013/025628 및 WO 2011/101161 에서 기재되었다.

[0011] JAK 경로의 표적화 또는 JAK 키나아제의 억제가 치료적으로 유용할 수 있는 상태의 치료에서의 사용을 위한 신규한 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체가 본원에서 제공된다.

[0012] 본 발명에서 기재된 화합물은 동시에 강력한 JAK1, JAK2 및 JAK3 억제제, 즉 pan-JAK 억제제이다.

발명의 내용

[0013] 따라서 본 발명은, 인간 또는 동물 신체의 치료에서 사용하기 위한, 하기 화학식 (I) 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 용매화물, 또는 N-옥시드, 또는 입체이성질체 또는 중수소화된 유도체인, 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체에 관한 것이고:



화학식 (I)

[0014]

[0015] [식 중,

[0016] ● X 는 -O- 또는 $-NR^3-$ 기를 나타내고,

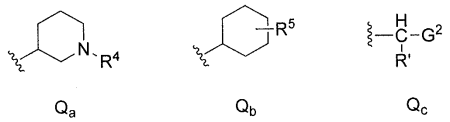
[0017] ● R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소 원자, 할로겐 원자, 선형 또는 분지형 C_{1-4} 알킬, 선형 또는 분지형 C_{1-4} 알콕시 기 및 -CN 기로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0018] ● R^3 은 수소 원자, 선형 또는 분지형 C_{1-4} 알킬 기, $-(CH_2)_{1-3}NR'R''$ 기 및 $-(CH_2)_{1-3}$-피롤리딘 기로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0019] ● G^1 는 -CN 기, $-CO-R^a$ 기, $-O-R^6$ 기, $-(CHR^7)_m-NR'R''$ 기, 페닐 기, 모노시클릭 C_{5-7} 시클로알킬 기, O, S 및 N 으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노시클릭 5- 내지 6-원 헤테로아릴 기, 및 O, S 및 N 으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노시클릭 5- 내지 6-원 헤테로시클릴 기로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서, 페닐, 시클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴 기는 할로겐 원자, 히드록실 기,

선형 또는 분지형 C_{1-4} 알킬 기, 선형 또는 분지형 C_{1-6}-히드록시알킬 기, 선형 또는 분지형 C_{1-4} 알콕시 기, $-(CH_2)_{0-2}NR'R''$ 기, $-(CH_2)_{0-2}CN$ 기 및 $-CO-R^a$ 기 (식 중, R^a 는 수소 원자, 히드록실 기, 선형 또는 분지형 C_{1-3} 알킬 기, 선형 또는 분지형 C_{1-3} 알콕시 기 또는 아미노 기를 나타냄) 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되거나 비치환되고,

[0020] ● Q 는 하기로 이루어지는 군으로부터 선택되고:



Q_a Q_b Q_c

[0021]

[0022] (식 중,

[0023] ○ R^4 는 선형 또는 분지형 C_{1-4} 알킬 기, -CO-R' 기, $-CO(CH_2)_{1-2}$-OH 기; $-CO(CH_2)_{1-2}$-CN 기, $-CO(CH_2)_{1-2}-CF_3$ 기, 시아노티아졸 기, O, S 및 N 으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노시클릭 4- 내지 6-원 헤테로시클릴 기, 및 O, S 및 N 으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노시클릭 5- 내지 6-원 헤테로아릴 기로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴 및 헤테로아릴 기는 독립적으로 $-(CH_2)_m$-CN 기 및 C_{1-2} 히드록시알킬 기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고,

[0024] ○ R^5 는 $-(CH_2)_m$-CN 기 또는 $-(CH_2)_m$-OH 기를 나타내고;

[0025] ○ G_2 는 페닐 기, 피리미딘 기 또는 피리딘 기를 나타내고, 여기서 페닐, 피리미딘 및 피리딘 기는 할로겐 원자, 선형 또는 분지형 C_{1-4} 알킬 기, 히드록실 기, -CN 기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환됨),

[0026] ● R^6 은 수소 원자, $-(CH_2)_{(1-2)}$-CO-O-R"' 기, 선형 또는 분지형 (C_{1-6} 알콕시)-(C_{1-6} 알킬) 기 및 선형 또는 분지형 C_{1-6} 알킬 기로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 선형 또는 분지형 C_{1-6} 알킬 기는 할로겐 원자, 히드록실 기 및 -NR'R" 기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고,

[0027] ● R^7 은 수소 원자, 히드록실 또는 C_{1-2} 알킬 기를 나타내고,

[0028] ● R' 및 R" 은 독립적으로 수소 원자, 선형 또는 분지형 C_{1-3} 알킬 기, 선형 또는 분지형 C_{1-3} 히드록시알킬 기, 선형 또는 분지형 C_{1-3} 알콕시 기를 나타내고,

[0029] ● R"' 은 C_{1-2} 알킬 기 또는 벤질 기를 나타내고,

[0030] ● m 은 독립적으로 0 내지 3 의 값을 가짐],

[0031] 여기서, 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체는 하기가 아니다:

[0032] ● 3-{(3R)-3-[[2-(디메틸아미노)에틸](5-플루오로-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a] 피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴

[0033] ● 3-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일) 아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴

[0034] ● (3-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일) 아미노]피페리딘-1-일}옥세탄-3-일)아세토니트릴

[0035] ● 에틸 (3R)-3-[(5-플루오로-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트

[0036] ● 2-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일) 아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올

[0037] ● 3-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴

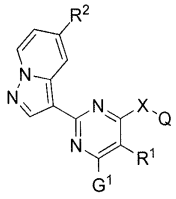
[0038] ● 3-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[4-(히드록시메틸)페닐]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴

[0039] ● 3-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(4-포르밀페닐)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴

[0040] ● 3-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-{3-히드록시-4-[(메틸아미노)메틸]페닐}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴

[0041] ● 3-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-{4-히드록시-3-[(메틸아미노)메틸]페닐}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴.

[0042] 본 발명은 또한 하기 화학식 (I) 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 용매화물, 또는 N-옥시드, 또는 입체이성질체 또는 중수소화된 유도체인 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체를 제공하고:



화학식 (I)

[0043]

[0044] [식 중,

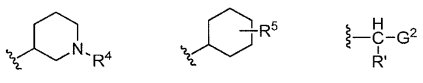
[0045] ● X 는 -O- 또는 $-NR^3-$ 기를 나타내고,

[0046] ● R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소 원자, 할로겐 원자, 선형 또는 분지형 C_{1-4} 알킬, 선형 또는 분지형 C_{1-4} 알콕시 기 및 -CN 기로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0047] ● R^3 은 수소 원자, 선형 또는 분지형 C_{1-4} 알킬 기, $-(CH_2)_{1-3}NR'R''$ 기 및 $-(CH_2)_{1-3}$-피롤리딘 기로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0048] ● G^1 은 -CN 기, $-CO-R^a$ 기, $-O-R^6$ 기, $-(CHR^7)_m-NR'R''$ 기, 페닐 기, 모노시클릭 C_{5-7} 시클로알킬 기, O, S 및 N 으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노시클릭 5- 내지 6-원 헤테로아릴 기, 및 O, S 및 N 으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노시클릭 5- 내지 6-원 헤테로시클릴 기로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 페닐, 시클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴 기는 할로겐 원자, 히드록실 기, 선형 또는 분지형 C_{1-4} 알킬 기, 선형 또는 분지형 C_{1-6}-히드록시알킬 기, 선형 또는 분지형 C_{1-4} 알콕시 기, $-(CH_2)_{0-2}NR'R''$ 기, $-(CH_2)_{0-2}CN$ 기 및 $-CO-R^a$ 기 (식 중, R^a 는 수소 원자, 히드록실 기, 선형 또는 분지형 C_{1-3} 알킬 기, 선형 또는 분지형 C_{1-3} 알콕시 기 또는 아미노 기를 나타냄) 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고,

[0049] ● Q 는 하기로 이루어지는 군으로부터 선택되고:



Q_a Q_b Q_c

[0050]

[0051] (식 중:

[0052] ○ R^4 는 선형 또는 분지형 C_{1-4} 알킬 기, -CO-R' 기, $-CO(CH_2)_{1-2}-OH$ 기; $-CO(CH_2)_{1-2}-CN$ 기, $-CO(CH_2)_{1-2}-CF_3$ 기, 시아노티아졸 기, O, S 및 N 으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노시클릭 4- 내지 6-원 헤테로시클릴 기, 및 O, S 및 N 으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노시클릭 5- 내지 6-원 헤테로아릴 기로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴 및 헤테로아릴 기는 독립적으로 $-(CH_2)_m-CN$ 기 및 C_{1-2} 히드록시알킬 기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고,

[0053] ○ R^5 는 $-(CH_2)_m-CN$ 기 또는 $-(CH_2)_m-OH$ 기를 나타내고;

[0054] ○ G_2 는 페닐 기, 피리미딘 기 또는 피리딘 기를 나타내고, 여기서 페닐, 피리미딘 및 피리딘 기는 할로겐 원자, 선형 또는 분지형 C_{1-4} 알킬 기, 히드록실 기, -CN 기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환됨),

[0055] ● R^6 은 수소 원자, $-(CH_2)_{(1-2)}-CO-O-R"'$ 기, 선형 또는 분지형 (C_{1-6} 알콕시)-(C_{1-6} 알킬) 기 및 선형 또는 분지형 C_{1-6} 알킬 기로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 선형 또는 분지형 C_{1-6} 알킬 기는 할로겐 원자, 히드록실 기 및 -NR'R" 기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고,

[0056] ● R^7 은 수소 원자, 히드록실 또는 C_{1-2} 알킬 기를 나타내고,

[0057] ● R' 및 R" 은 독립적으로 수소 원자, 선형 또는 분지형 C_{1-3} 알킬 기, 선형 또는 분지형 C_{1-3} 히드록시알킬 기, 선형 또는 분지형 C_{1-3} 알콕시 기를 나타내고,

[0058] ● R"' 은 C_{1-2} 알킬 기 또는 벤질 기를 나타내고,

[0059] ● m 은 독립적으로 0 내지 3 의 값을 나타냄],

[0060] 여기서, 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체는 하기가 아니다:

[0061] ● 3-{(3R)-3-[[2-(디메틸아미노)에틸](5-플루오로-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a] 피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴

[0062] ● 3-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일) 아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴

[0063] ● (3-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일) 아미노]피페리딘-1-일}옥세탄-3-일)아세토니트릴

[0064] ● 에틸 (3R)-3-[(5-플루오로-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트

[0065] ● 2-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일) 아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올

[0066] ● 3-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴

[0067] ● 3-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[4-(히드록시메틸)페닐]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴

[0068] ● 3-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(4-포르밀페닐)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴

[0069] ● 3-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-피페라진-1-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일) 아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴

[0070] ● 3-[(3R)-3-({6-[4-(히드록시메틸)페닐]-5-메틸-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴

[0071] ● 3-((3R)-3-{[6-(4-포르밀페닐)-5-메틸-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴

[0072] ● 3-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[2-플루오로-4-(히드록시메틸)페닐]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴

[0073] ● 3-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-플루오로-4-포르밀페닐)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴

[0074] ● 3-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[3-(히드록시메틸)페닐]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴

[0075] ● 3-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(3-포르밀페닐)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴

[0076] ● 3-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-{3-히드록시-4-[(메틸아미노)메틸]페닐}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴

[0077] ● 3-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-{4-히드록시-3-[(메틸아미노)메틸]페닐}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴

[0078] ● (R)-3-(3-((5-플루오로-6-(3-히드록시-4-(히드록시메틸)페닐)-2-(피라졸로[1,5-a] 피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴

[0079] ● (R)-3-(3-((5-플루오로-6-(4-포르밀-3-히드록시페닐)-2-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일) 피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴.

[0080] 본 발명은 또한 상기 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체를 제조하는데 유용한, 본원에 기재된 합성 방법 및 중간체를 제공한다.

[0081] 본 발명은 또한 치료법에 의한 인간 또는 동물 신체의 치료에 사용하기 위한, 본원에 기재된 본 발명의 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체에 관한 것이다.

[0082] 본 발명은 또한 본 발명의 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체 및 약학적으로-허용가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0083] 본 발명은 또한 야누스 키나아제 (JAK) 의 억제에 의해 개선될 수 있는 병리학적 병상 또는 질환의 치료에서 사용하기 위한, 본원에 기재된 본 발명의 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체에 관한 것이고, 특히 여기서 병리학적 병상 또는 질환은 피부 질환, 호흡기 질환, 알레르기성 질환, 염증성 또는 자가면역-매개된 질환, 기능 장애, 신경 장애, 심장혈관계 질환, 바이러스 감염, 대사/내분비 기능 장애, 신경 장애, 통증, 골수 및 장기 이식 거부, 골수이형성증후군, 골수증식성 장애 (MPD), 암, 혈액 악성종양, 백혈병, 림프종 및 고형 종양으로부터 선택된다. 더욱 특히 여기서 병리학적 병상 또는 질환은, 아토피성 피부염, 건선, 접촉성 피부염, 습진, 만성 손 습진, 기저 세포 암종, 편평상피 세포 암종, 광선 각화증, 흑색종, 백반증, 원형 탈모증, 피부 홍반성 낭창, 피부 혈관염, 피부근염, 피부 T-세포 림프종, 세자리 증후군 (Sezary syndrome), 괴저성 농피증, 편평 태선, 수포 질환, 예컨대 제한 없이 심상성 천포창, 수포성 유천포창 및 수포성 표피박리증, 백혈병, 림프종 및 고형 종양, 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 근위축성 측색경화증, 전신 홍반성 루푸스, 자가면역 용혈성 빈혈, I 형 당뇨병, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD), 낭포성 섬유증, 기관지 확장증, 기침, 특발성 폐 섬유증, 유육종증, 알레르기성 비염, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 크론병 (Crohn's disease), 안구 건조증, 포도막염, 알레르기성 결막염 및 건성각결막염으로부터 선택된다.

[0084] 본 발명은 또한 야누스 키나아제 (JAK) 의 억제에 의해 개선될 수 있는 병리학적 병상 또는 질환의 치료를 위한 약제의 제조에서의, 본원에 기재된 본 발명의 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체의 용도에 관한 것이고, 특히 여기서 병리학적 병상 또는 질환은, 피부 질환, 호흡기 질환, 알레르기성 질환, 염증성 또는 자가면역-매개된 질환, 기능 장애, 신경 장애, 심장혈관계 질환, 바이러스 감염, 대사/내분비 기능 장애, 신경 장애, 통증, 골수 및 장기 이식 거부, 골수이형성증후군, 골수증식성 장애 (MPD), 암, 혈액 악성종양, 백혈병, 림프종 및 고형 종양으로부터 선택된다. 더욱 특히 여기서 병리학적 병상 또는 질환은, 아토피성 피부염, 건선, 접촉성 피부염, 습진, 만성 손 습진, 기저 세포 암종, 편평상피 세포 암종, 광선 각화증, 흑색종, 백반증, 원형 탈모증, 피부 홍반성 낭창, 피부 혈관염, 피부근염, 피부 T-세포 림프종, 세자리 증후군, 괴저성 농피증, 편평

태선, 수포 질환 예컨대 제한 없이 심상성 천포창, 수포성 유천포창 및 수포성 표피박리증, 백혈병, 림프종 및 고형 종양, 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 근위축성 측색경화증, 전신 홍반성 루푸스, 자가면역 용혈성 빈혈, I 형 당뇨병, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD), 낭포성 섬유증, 기관지 확장증, 기침, 특발성 폐 섬유증, 유육종증, 알레르기성 비염, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 크론병, 안구 건조증, 포도막염, 알레르기성 결막염 및 건성각결막염으로부터 선택된다.

[0085] 본 발명은 또한 야누스 키나아제 (JAK) 의 억제에 의해 개선될 수 있는 병리학적 병상 또는 질환의 치료 방법을 제공하고, 특히 여기서 병리학적 병상 또는 질환은, 피부 질환, 호흡기 질환, 알레르기성 질환, 염증성 또는 자가면역-매개된 질환, 기능 장애, 신경 장애, 심장혈관계 질환, 바이러스 감염, 대사/내분비 기능 장애, 신경 장애, 통증, 골수 및 장기 이식 거부, 골수이형성증후군, 골수증식성 장애 (MPD), 암, 혈액 악성종양, 백혈병, 림프종 및 고형 종양으로부터 선택된다. 더욱 특히 여기서 병리학적 병상 또는 질환은, 아토피성 피부염, 건선, 접촉성 피부염, 습진, 만성 손 습진, 기저 세포 암종, 편평상피 세포 암종, 광선 각화증, 흑색종, 백반증, 원형 탈모증, 피부 홍반성 낭창, 피부 혈관염, 피부근염, 피부 T-세포 림프종, 세자리 증후군, 괴저성 농피증, 편평 태선, 수포 질환 예컨대 제한 없이 심상성 천포창, 수포성 유천포창 및 수포성 표피박리증, 백혈병, 림프종 및 고형 종양, 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 근위축성 측색경화증, 전신 홍반성 루푸스, 자가면역 용혈성 빈혈, I 형 당뇨병, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD), 낭포성 섬유증, 기관지 확장증, 기침, 특발성 폐 섬유증, 유육종증, 알레르기성 비염, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 크론병, 안구 건조증, 포도막염, 알레르기성 결막염 및 건성각결막염으로부터 선택된다.

[0086] 본 발명은 또한 (i) 본원에 기재된 본 발명의 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체; 및 (ii) 하나 이상의 추가 활성 성분을 포함하는 조합 생성물을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0087] 본 발명의 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체, 조성물, 조합물 및 방법을 기재할 때, 하기 용어는 달리 나타내지 않는 한 하기 의미를 갖는다.

[0088] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 C_1-C_6 알킬은, 탄소수 1 내지 6 의 선형 또는 분지형 라디칼을 포함한다. 예는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜틸, 1-메틸부틸, 2-메틸부틸, 이소펜틸, 1-에틸프로필, 1,1-디메틸프로필, 1,2-디메틸프로필, n-헥실, 1-에틸부틸, 2-에틸부틸, 1,1-디메틸부틸, 1,2-디메틸부틸, 1,3-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 2,3-디메틸부틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸 및 이소-헥실 라디칼을 포함한다.

[0089] 본원에 사용된 바와 같은 용어 C_1-C_4 알킬은 탄소수 1 내지 4 의 선형 또는 분지형 라디칼을 포괄한다. 유사하게, 용어 C_1-C_3 알킬은 탄소수 1 내지 3 의 선형 또는 분지형 라디칼을 포괄하고, 용어 C_1-C_2 알킬은 탄소수 1 내지 2 의 선형 또는 분지형 라디칼을 포괄한다.

[0090] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 C_1-C_6 히드록시알킬은 탄소수 1 내지 6 (이 중 어느 하나는 하나 이상의 히드록실 라디칼로 치환될 수 있음) 의 선형 또는 분지형 알킬 라디칼을 포괄한다. 상기 라디칼의 예는 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필, 히드록시부틸, 히드록시펜틸 및 히드록시헥실을 포함한다.

[0091] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 C_1-C_3 히드록시알킬은 탄소수 1 내지 3 (이 중 어느 하나는 하나 이상의 히드록실 라디칼에 의해 치환될 수 있음) 의 선형 또는 분지형 알킬 라디칼을 포괄한다. 상기 라디칼의 예는 히드록시메틸, 히드록시에틸 또는 히드록시프로필을 포함한다.

[0092] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 C_1-C_2 히드록시알킬은 탄소수 1 내지 2 (이 중 어느 하나는 하나 이상의 히드록실 라디칼에 의해 치환될 수 있음) 의 선형 또는 분지형 알킬 라디칼을 포괄한다. 상기 라디칼의 예는 히드록시메틸 또는 히드록시에틸을 포함한다.

[0093] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 C_1-C_6 알콕시 (또는 알킬옥시) 는 각각 탄소수 1 내지 6 의 알킬 부분을 갖는 선형 또는 분지형 옥시-함유 라디칼을 포괄한다. C_1-C_6 알콕시 라디칼의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, sec-부톡시, t-부톡시, n-펜톡시 및 n-헥속시를 포함한다.

[0094] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 C_1-C_4 알콕시 (또는 알킬옥시) 는 각각 탄소수 1 내지 4 의 알킬 부분을 갖는 선

형 또는 분지형 옥시-함유 라디칼을 포괄한다. C_1-C_4 알콕시 라디칼의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, sec-부톡시 또는 t-부톡시를 포함한다.

[0095] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 C_1-C_3 알콕시 (또는 알킬옥시) 는 각각 탄소수 1 내지 3 의 알킬 부분을 갖는 선형 또는 분지형 옥시-함유 라디칼을 포괄한다. C_1-C_3 알콕시 라디칼의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시 및 i-프로폭시를 포함한다.

[0096] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 (C_{1-6} 알콕시)-(C_{1-6} 알킬) 은 C_{1-6} 알콕시 기로 치환된 탄소수 1 내지 6 의 선형 또는 분지형 라디칼을 포괄한다. (C_{1-6} 알콕시)-(C_{1-6} 알킬) 의 예는 메톡시-메틸, 에톡시-메틸, 메톡시-에틸, 에톡시-에틸, 메톡시-프로필, 프로폭시-메틸, 에톡시-프로필, 프로폭시-에틸, 프로폭시-프로필, 메톡시-부틸, 에톡시-부틸, 메톡시-펜틸, 에톡시-펜틸 및 메톡시-헥실을 포함한다.

[0097] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 C_{5-7} 시클로알킬은 탄소수 5 내지 7 의 포화 모노시클릭 카르보시클릭 라디칼을 포괄한다. 모노시클릭 시클로알킬 기의 예는 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헵틸을 포함한다.

[0098] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 5- 내지 6-원 헤테로아릴 라디칼은 전형적으로 하나 이상의 헤테로방향족 고리를 포함하고 O, S 및 N 으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 6-원 고리계를 포괄한다.

[0099] 예는 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 푸릴, 옥사디아졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 티에닐 또는 피롤릴을 포함한다.

[0100] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 4- 내지 6-원 헤테로시클릴 라디칼은 전형적으로 탄소 원자 중 하나 이상, 예를 들어 1, 2, 3 또는 4 개, 바람직하게는 탄소 원자 중 1 또는 2 개가 N, O 및 S 로부터 선택되는 헤테로원자로 대체되는 비방향족, 포화 또는 불포화 C_{4-6} 카르보시클릭 고리계를 포괄한다.

[0101] 4- 내지 6-원 헤테로시클릴 라디칼의 예는 옥세타닐, 아제티디닐, 피페리딜, 피롤리딜, 피롤리닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피롤릴, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 트리아졸릴, 피라졸릴, 테트라졸릴, 이미다졸리디닐, 4,5-디히드로-옥사졸릴, 1,3-디옥솔-2-온, 테트라히드로푸라닐, 3-아자-테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오페닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐 또는 1,4-아자티아닐을 포함한다.

[0102] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 5- 내지 6-원 헤테로시클릴 라디칼은 전형적으로 탄소 원자 중 하나 이상, 예를 들어 1, 2, 3 또는 4 개, 바람직하게는 탄소 원자 중 1 또는 2 개가 N, O 및 S 로부터 선택되는 헤테로원자로 대체되는 비방향족, 포화 또는 불포화 C_{5-6} 카르보시클릭 고리계를 포괄한다.

[0103] 5- 내지 6-원 헤테로시클릴 라디칼의 예는 피페리딜, 피롤리딜, 피롤리닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피롤릴, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 트리아졸릴, 피라졸릴, 테트라졸릴, 이미다졸리디닐, 4,5-디히드로-옥사졸릴, 1,3-디옥솔-2-온, 테트라히드로푸라닐, 3-아자-테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오페닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐 또는 1,4-아자티아닐을 포함한다.

[0104] 본원에서 사용된 바, 본 발명의 일반 구조에 존재하는 원자, 라디칼, 모이어티, 사슬 및 환 중 일부는 "비치환 또는 치환된" 다. 이는 상기 원자, 라디칼, 모이어티, 사슬 및 환이 비치환되거나, 하나 이상, 예를 들어 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기에 의해 임의의 위치에서 치환될 수 있다는 것을 의미하고, 이에 의해 비치환된 원자, 라디칼, 모이어티, 사슬 및 환에 결합된 수소 원자는 화학적으로 허용가능한 원자, 라디칼, 모이어티, 사슬 및 환에 의해 대체된다.

[0105] 본원에서 사용된 바, 용어 할로겐 원자는 염소, 불소, 브롬 및 요오드 원자를 포함한다. 할로겐 원자는 전형적으로 불소, 염소 또는 브롬 원자이다. 접두사로서 사용되는 경우, 용어 할로는 동일한 의미를 갖는다.

[0106] 하나 이상의 키랄 중심을 함유하는 화합물은 거울상이성질체적으로 또는 부분입체이성질체적으로 순수한 형태, 라세믹 혼합물의 형태 및 하나 이상의 입체이성질체가 강화된 혼합물의 형태로 사용될 수 있다. 기재되고 청구된 바와 같은 본 발명의 범위는 상기 화합물의 라세믹 형태 뿐 아니라 개별적인 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 입체이성질체-강화된 혼합물을 포함한다.

[0107] 상기 개별적인 거울상이성질체의 제조/단리를 위한 통상적인 기술에는 적합한 광학적으로 순수한 전구체로부터의 키랄 합성 또는 예를 들어, 키랄 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC) 를 사용한 라세믹체의 분리 (resolution)

가 포함된다. 대안적으로는, 또는 상기 화합물이 산성 또는 염기성 모이어티, 산 또는 염기, 예컨대 타르타르산 또는 1-페닐에틸아민을 함유하는 경우에는, 라세믹체 (또는 라세믹 전구체) 는 적합한 광학적으로 활성인 화합물, 예를 들어 알코올과 반응할 수 있다. 수득한 부분입체 이성질 혼합물은 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해 분리될 수 있고, 부분입체이성질체 중 하나 또는 둘 모두는 당업계의 숙련된 자에게 널리 공지된 방법에 의해 상응하는 순수한 거울상이성질체(들)로 전환될 수 있다. 본 발명의 키랄 화합물 (및 이의 키랄 전구체) 은 0 내지 50% 이소프로판올, 전형적으로 2 내지 20% 및 0 내지 5% 의 알킬아민, 전형적으로 0.1% 의 디에틸아민을 함유하는, 탄화수소, 전형적으로 헵탄 또는 헥산으로 이루어진 이동상으로의 비대칭 수지 상에서의 크로마토그래피, 전형적으로 HPLC 를 사용하여 거울상이성질체적으로-강화된 형태로 수득될 수 있다. 용리액의 농도는 강화된 혼합물의 제공을 가능하게 한다. 입체이성질체 복합체는 당업계의 숙련된 자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 분리될 수 있다. 참조, 예컨대, "Stereochemistry of Organic Compounds" by Ernest L. ElieI (Wiley, New York, 1994).

[0108] 본원에서 사용된 바, 용어 약학적으로 허용가능한 염은 환자, 예컨대 포유동물에의 투여를 위해 허용가능한, 염기 또는 산으로부터 제조되는 염을 의미한다. 상기와 같은 염은 약학적으로-허용가능한 무기 또는 유기 염기 및 약학적으로-허용가능한 무기 또는 유기 산으로부터 유래될 수 있다.

[0109] 약학적으로 허용가능한 산에는 무기 산, 예를 들어 염산, 황산, 인산, 이인산, 브롬화수소산, 요오드화수소산 및 질산; 및 유기 산, 예를 들어 시트르산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 점액산, 아스코르브산, 옥살산, 판토텐산, 숙신산, 타르타르산, 벤조산, 아세트산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 지나포산 (1-히드록시-2-나프토산), 나파디실산 (1,5-나프탈렌술폰산) 등이 모두 포함된다.

[0110] 약학적으로-허용가능한 무기 염기로부터 유래된 염에는 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철 (ferric), 제1철 (ferrous), 리튬, 마그네슘, 3가망간 (manganic), 2가망간 (manganous), 포타슘, 소듐, 아연 등이 포함된다.

[0111] 약학적으로-허용가능한 유기 염기로부터 유래된 염에는 알킬 아민, 아릴알킬 아민, 헤테로시클릴 아민, 시클릭 아민, 천연-발생 아민 등, 예컨대 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 푸린, 테오브롬, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등을 포함하는, 1 차, 2 차 및 3 차 아민의 염이 포함된다.

[0112] 본 발명에 따른 기타 염은 음이온 (X^-) 의 당량이 N 원자의 양전하와 연합되는, 4 차 암모늄 화합물이다. X^- 는 각종 미네랄 산의 음이온, 예를 들어 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 술페이트, 니트레이트, 포스페이트, 또는 유기산의 음이온, 예를 들어 아세테이트, 말레에이트, 푸마레이트, 시트레이트, 옥살레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 말레이트, 만델레이트, 트리플루오로아세테이트, 메탄술포네이트 및 *p*-톨루엔술포네이트일 수 있다.

[0113] 본원에서 사용된 바, N-옥시드는 간편한 산화제를 사용하여, 분자 내에 존재하는 3 차 염기성 아민 또는 이민으로부터 형성된다.

[0114] 본 발명의 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체는 비(非)용매화된 및 용매화된 형태 두 가지 모두로 존재할 수 있다. 용어 용매화물은 본 발명의 화합물 및 상당량의 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 용매 분자를 포함하는 분자 착물을 기재하는 것으로 본원에서 사용된다. 용어 수화물은 상기 용매가 물인 경우에 사용된다. 용매화물 형태의 예로는, 비제한적으로, 물, 아세톤, 디클로로메탄, 2-프로판올, 에탄올, 메탄올, 디메틸술폭시드 (DMSO), 에틸 아세테이트, 아세트산, 에탄올아민 또는 이의 혼합물과 연합된 본 발명의 화합물이 포함된다. 구체적으로, 본 발명에서 하나의 용매 분자는 하나의 본 발명의 화합물 분자와 연합될 수 있다고 고려된다 (예컨대 수화물). 나아가, 구체적으로 본 발명에서, 하나 초과의 용매 분자는 본 발명의 화합물 분자 하나와 연합될 수 있다고 고려된다 (예컨대 2수화물). 또한, 구체적으로 본 발명에서 하나 미만의 용매 분자는 본 발명의 화합물 분자 하나와 연합될 수 있다고 고려된다 (예컨대 반수화물). 나아가, 본 발명의 용매화물은 화합물의 비(非)용매화물 형태의 생물학적 효능을 유지하는, 본 발명의 화합물의 용매화물로서 간주된다.

[0115] 본 발명에는 또한 동위원소-라벨링된 본 발명의 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체가 포함되고, 여기서 하나 이상의 원자는 동일한 원자 번호를 갖지만, 통상적으로 자연상태에서 확인되는 원자 질량 또는 질량수와

상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된다. 본 발명의 화합물에 포함되기에 적합한 동위원소의 예로는 수소, 예컨대 ^{2}H 및 ^{3}H, 탄소, 예컨대 ^{11}C, ^{13}C 및 ^{14}C, 염소, 예컨대 ^{36}Cl, 불소, 예컨대 ^{18}F, 요오드, 예컨대 ^{123}I 및 ^{125}I, 질소, 예컨대 ^{13}N 및 ^{15}N, 산소, 예컨대 ^{15}O, ^{17}O 및 ^{18}O, 인, 예컨대 ^{32}P 및 황, 예컨대 ^{35}S 의 동위원소가 포함된다. 바람직한 동위원소-라벨링된 화합물에는 본 발명의 화합물의 중수소화된 유도체가 포함된다. 본원에서 사용된 바, 용어 중수소화된 유도체는 특정한 위치에서 하나 이상의 수소 원자가 중수소에 의해 대체된 본 발명의 화합물을 포함한다. 중수소 (D 또는 ^{2}H) 는 0.015 mol% 의 자연 존재비로 존재하는 수소의 안정한 동위원소이다.

[0116] 본 발명의 동위원소-라벨링된 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체는, 일반적으로는 그렇지 않으면 사용되는 비라벨링된 시약 대신에 적절한 동위원소-라벨링된 시약을 사용하여, 당업자에 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 본원에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0117] 본원에 기재된 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체의 전구약물은 또한 본 발명의 범위에 속한다. 따라서, 그 자체는 약리학적 활성이 거의 없거나 없을 수 있는 본 발명의 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체의 특정한 유도체가, 신체 내에 또는 상에 투여되는 경우, 예를 들어 가수분해성 절단에 의해, 목적하는 활성을 갖는 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다. 상기와 같은 유도체는 '전구약물' 로서 언급된다. 전구약물의 용도에 대한 추가적인 정보는 [Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella)] 및 [Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association)] 에서 확인할 수 있다.

[0118] 본 발명에 따른 전구약물은, 예를 들어 본 발명의 화합물에 존재하는 적당한 관능기가, 예를 들어 [Design of Prodrugs by H. Bundgaard (Elsevier, 1985)] 에 기재된 바와 같이, '전구 모이어티 (pro-moiety)' 로서 당업계의 숙련된 자에게 공지된 특정한 모이어티으로 대체됨에 의해 제조될 수 있다.

[0119] 고체인 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체의 경우, 본 발명의 화합물 및 염이 상이한 결정질 또는 다형성 형태로 또는 비정질 형태로 존재할 수 있다는 것은 당업계의 숙련된 자에 의해 이해되며, 이들은 모두 본 발명의 범위에 속하는 것으로 의도된다.

[0120] 전형적으로, R^{1} 은 수소 원자, 불소 원자, 염소 원자 또는 메틸 기, 예를 들어, 불소 원자, 수소 원자 또는 메틸 기를 나타낸다. 바람직하게는, R^{1} 은 불소 원자를 나타낸다.

[0121] 전형적으로, R^{2} 는 수소 원자 또는 불소 원자를 나타낸다. 바람직하게는, R^{2} 는 수소 원자를 나타낸다.

[0122] 전형적으로, X 는 $-NR^{3}-$ 기를 나타낸다. 대안적으로, X 는 -O- 를 나타낼 수 있다.

[0123] 전형적으로, R^{3} 은 수소 원자를 나타낸다.

[0124] 전형적으로, Q 는 Qa 를 나타낸다.

[0125] R^{4} 가 -CO-R' 기인 경우, R' 은 전형적으로 H 가 아니다.

[0126] 전형적으로, R^{4} 는 $-CO(CH_2)_{1-2}-OH$ 기 또는 $-CO(CH_2)_{1-2}-CN$ 기를 나타낸다. 바람직하게는, R^{4} 는 $-C(O)CH_2OH$ 기 또는 $-C(O)CH_2CN$ 기를 나타낸다.

[0127] 전형적으로, R^{a} 는 히드록실 기, 선형 또는 분지형 C_{1-3} 알킬 기, 선형 또는 분지형 C_{1-3} 알콕시 기 또는 아미노 기를 나타낸다.

[0128] 전형적으로, G^{1} 은 $-O-R^{6}$ 기, CN 기, 또는 O, S 및 N 으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하고 할로겐 원자, 히드록실 기, 선형 또는 분지형 C_{1-4} 알킬 기, 선형 또는 분지형 C_{1-2} 히드록시알킬 기 또는 선형 또는 분지형 C_{1-4} 알콕시 기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되는 모노시클릭 5- 내지 6-원 헤테로아릴 기를 나타낸다. 바람직하게는, G^{1} 은 $-O-R^{6}$ 기, 또는 O, S 및 N 으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하고 할로겐 원자, 선형 또는 분지형 C_{1-4} 알킬 기 또는 선형 또는 분지형 C_{1-4} 알콕시 기로부터

선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되는 모노시클릭 5- 내지 6-원 헤테로아릴 기를 나타낸다. 예를 들어, G^1 은 -O-R^6 기를 나타낼 수 있다.

[0129] 전형적으로, R^6 은 선형 또는 분지형 (C_{1-6} 알콕시)-(C_{1-6} 알킬) 기 또는 선형 또는 분지형 C_{1-6} 알킬 기를 나타내고, 여기서 상기 선형 또는 분지형 C_{1-6} 알킬 기는 할로겐 원자 및 히드록실 기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된다.

[0130] 전형적으로, 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체는 하기 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 용매화물, 또는 N-옥시드, 또는 입체이성질체 또는 중수소화된 유도체가 아니다:

[0131] ● 3-{(3R)-3-[[2-(디메틸아미노)에틸](5-플루오로-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a] 피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴

[0132] ● 3-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일) 아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴

[0133] ● (3-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일) 아미노]피페리딘-1-일}옥세탄-3-일)아세토니트릴

[0134] ● 에틸 (3R)-3-[(5-플루오로-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트

[0135] ● 2-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일) 아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올

[0136] ● 3-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴

[0137] ● 3-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[4-(히드록시메틸)페닐]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴

[0138] ● 3-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(4-포르밀페닐)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴

[0139] ● 3-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-{3-히드록시-4-[(메틸아미노)메틸]페닐}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴

[0140] ● 3-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-{4-히드록시-3-[(메틸아미노)메틸]페닐}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴.

[0141] 바람직하게는, 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체는 하기 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 용매화물, 또는 N-옥시드, 또는 입체이성질체 또는 중수소화된 유도체가 아니다:

[0142] ● 3-{(3R)-3-[[2-(디메틸아미노)에틸](5-플루오로-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a] 피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴

[0143] ● 3-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일) 아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴

[0144] ● (3-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일) 아미노]피페리딘-1-일}옥세탄-3-일)아세토니트릴

[0145] ● 에틸 (3R)-3-[(5-플루오로-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트

[0146] ● 2-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일) 아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올

[0147] ● 3-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴

[0148] ● 3-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[4-(히드록시메틸)페닐]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴

[0149] ● 3-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(4-포르밀페닐)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴

[0150] ● 3-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-피페라진-1-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일) 아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴

[0151] ● 3-[(3R)-3-({6-[4-(히드록시메틸)페닐]-5-메틸-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴

[0152] ● 3-((3R)-3-{[6-(4-포르밀페닐)-5-메틸-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴

[0153] ● 3-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[2-플루오로-4-(히드록시메틸)페닐]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴

[0154] ● 3-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-플루오로-4-포르밀페닐)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴

[0155] ● 3-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[3-(히드록시메틸)페닐]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴

[0156] ● 3-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(3-포르밀페닐)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴

[0157] ● 3-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-{3-히드록시-4-[(메틸아미노)메틸]페닐}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴

[0158] ● 3-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-{4-히드록시-3-[(메틸아미노)메틸]페닐}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴

[0159] ● (R)-3-(3-((5-플루오로-6-(3-히드록시-4-(히드록시메틸)페닐)-2-(피라졸로[1,5-a] 피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴

[0160] ● (R)-3-(3-((5-플루오로-6-(4-포르밀-3-히드록시페닐)-2-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴.

[0161] 바람직하게는, 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체는 하기와 같은 화학식 (I) 의 화합물이 아니다:

[0162] ● X 는 NR^3 이고;

[0163] ● R^1 은 Me 또는 F 이고;

[0164] ● R^2 은 H 이고;

[0165] ● R^3 은 H 또는 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 이고;

[0166] ● G^1 은 N-모르폴리노, 4-히드록시메틸-N-피페리디닐, 4-히드록시메틸-페닐, 4-포르밀-페닐 또는 페닐 (히드록실 및 $-CH_2NHCH_3$ 로 치환됨) 이고;

[0167] ● Q 는 Q^a 이고;

[0168] ● R^4 는 $-C(O)CH_2CN$, $-C(O)CH_2OH$, $-C(O)OCH_2CH_3$, 또는 옥세타닐 ($-CH_2CN$ 에 의해 치환됨) 임.

[0169] 바람직하게는, 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체는 하기와 같은 화학식 (I) 의 화합물이 아니다:

[0170] ● X 는 NR^3 이고;

[0171] ● R^1 은 Me 또는 F 이고;

[0172] ● R^2 는 H 이고;

[0173] ● R^3 은 H 또는 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 이고;

[0174] ● G^1 는 N-모르폴리노, 4-히드록시메틸-N-피페리디닐, N-피페라지닐 또는 페닐 (페닐은 히드록실, 플루오로, $-CH_2OH$, -C(O)H 및 $-CH_2NHCH_3$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의, 전형적으로 1 또는 2 개의 치환기로 치환됨) 이고;

[0175] ● Q 는 Q^a 이고;

[0176] ● R^4 는 $-C(O)CH_2CN$, $-C(O)CH_2OH$, $-C(O)OCH_2CH_3$, 또는 옥세타닐 ($-CH_2CN$ 에 의해 치환됨) 임.

[0177] 전형적으로, 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체는 하기와 같은 화학식 (I) 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 용매화물, 또는 N-옥시드, 또는 입체이성질체 또는 중수소화된 유도체가 아니다:

[0178] ● X 는 NR^3 이고;

[0179] ● R^1 은 Me 또는 F 이고;

[0180] ● R^2 는 H 이고;

[0181] ● R^3 은 H 또는 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 이고;

[0182] ● G^1 는 N-모르폴리노, 4-히드록시메틸-N-피페리디닐, 4-히드록시메틸-페닐, 4-포르밀-페닐 또는 페닐 (히드록실 및 $-CH_2NHCH_3$ 에 의해 치환됨) 이고;

[0183] ● Q 는 Q^a 이고;

[0184] ● R^4 는 $-C(O)CH_2CN$, $-C(O)CH_2OH$, $-C(O)OCH_2CH_3$, 또는 옥세타닐 ($-CH_2CN$ 에 의해 치환됨) 임.

[0185] 전형적으로, 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체는 하기와 같은 화학식 (I) 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 용매화물, 또는 N-옥시드, 또는 입체이성질체 또는 중수소화된 유도체가 아니다:

[0186] ● X 는 NR^3 이고;

[0187] ● R^1 은 Me 또는 F 이고;

[0188] ● R^2 는 H 이고;

[0189] ● R^3 은 H 또는 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 이고;

[0190] ● G^1 는 N-모르폴리노, 4-히드록시메틸-N-피페리디닐, N-피페라지닐 또는 페닐 (페닐은 히드록실, 플루오로, $-CH_2OH$, -C(O)H 및 $-CH_2NHCH_3$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의, 전형적으로 1 또는 2 개의 치환기로 치환됨) 이고;

[0191] ● Q 는 Q^a 이고;

[0192] ● R^4 는 $-C(O)CH_2CN$, $-C(O)CH_2OH$, $-C(O)OCH_2CH_3$, 또는 옥세타닐 ($-CH_2CN$ 로 치환됨) 임.

[0193] 하기가 특히 바람직하다:

[0194] a. X 는 -O- 을 나타냄; 또는

[0195] b. X 는 $-NR^3-$ 을 나타내고, R^3 은 하기로부터 선택됨:

[0196] i. $-(CH_2)_{1-3}NR'R''$ 기, 여기서 R' 및 R'' 은 독립적으로 선형 또는 분지형 C_{1-3} 히드록시알킬 기 또는 선형 또는 분지형 C_{1-3} 알콕시 기를 나타냄; 또는

[0197] ii. $-CH_2NR'R''$ 기, 여기서 R' 및 R'' 은 독립적으로 수소 원자, 선형 또는 분지형 C_{1-3} 알킬 기, 선형 또는 분지형 C_{1-3} 히드록시알킬 기, 선형 또는 분지형 C_{1-3} 알콕시 기를 나타냄; 또는

[0198] iii. CH_2-피롤리딘 기; 또는

[0199] c. R^1 은 선형 또는 분지형 C_{1-4} 알콕시 기 또는 -CN 기임; 또는

[0200] d. R^2 은 할로겐 원자 또는 -CN 기임; 또는

[0201] e. G^1 은 -CN 기, $-CO-R^a$ 기, $-O-R^6$ 기, 및 $-(CHR^7)_m-NR'R''$ 기로 이루어지는 군으로부터 선택됨; 또는

[0202] f. G^1 은 페닐 기, 모노시클릭 C_{5-7} 시클로알킬 기, O, S 및 N 으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노시클릭 5- 내지 6-원 헤테로아릴 기, 및 O, S 및 N 으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노시클릭 5- 내지 6-원 헤테로시클릴 기로부터 선택되고, 여기서 페닐, 시클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴 기는 선형 또는 분지형 C_{3-6}-히드록시알킬 기, $-(CH_2)_{0-2}CN$ 기 및 $-CO-R^a$ 기 (식 중, R^a 는 히드록실 기, 선형 또는 분지형 C_{1-3} 알킬 기, 선형 또는 분지형 C_{1-3} 알콕시 기 또는 아미노 기를 나타냄) 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환됨; 또는

[0203] g. Q 는 Q_a 이고, R^4 는 시아노티아졸 기, 및 O, S 및 N 으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노시클릭 5- 내지 6-원 헤테로아릴 기로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로아릴 기는 $-(CH_2)_m-CN$ 기 및 C_{1-2} 히드록시알킬 기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고; 또는

[0204] h. Q 는 Q_c 이고, R' 은 선형 또는 분지형 C_{1-3} 히드록시알킬 기 또는 선형 또는 분지형 C_{1-3} 알콕시 기임.

[0205] 바람직한 구현예에서,

[0206] ● R^1 은 수소 원자, 불소 원자, 염소 원자 또는 메틸 기, 예를 들어 불소 원자, 수소 원자 또는 메틸 기, 바람직하게는 불소 원자를 나타내고;

[0207] ● R^2 는 수소 원자 또는 불소 원자, 바람직하게는 수소 원자를 나타내고;

[0208] ● X 는 -O- 또는 $-NR^3-$ 기, 바람직하게는 $-NR^3-$ 기를 나타내고;

[0209] ● R^3 은 수소 원자를 나타내고;

[0210] ● Q 는 Qa 를 나타내고;

[0211] ● R^4 는 $-CO(CH_2)_{1-2}-OH$ 기 또는 $-CO(CH_2)_{1-2}-CN$ 기를 나타내고; 바람직하게는 R^4 는 $-C(O)CH_2OH$ 기 또는 $-C(O)CH_2CN$ 기를 나타내고;

[0212] ● G^1 은 $-O-R^6$ 기, CN 기, 또는 O, S 및 N 으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하고 할로겐 원자, 히드록실 기, 선형 또는 분지형 C_{1-4} 알킬 기, 선형 또는 분지형 C_{1-2} 히드록시알킬 기 또는 선형 또는 분지형 C_{1-4} 알콕시 기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되는 모노시클릭 5- 내지 6-원 헤테로아릴 기를 나타내고, 바람직하게는 G^1 은 $-O-R^6$ 기, 또는 O, S 및 N 으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하고 할로겐 원자, 선형 또는 분지형 C_{1-4} 알킬 기 또는 선형 또는 분지형 C_{1-4} 알콕시 기로부터 선택되는 하나

이상의 치환기로 치환되거나 비치환되는 모노시클릭 5- 내지 6-원 헤테로아릴 기를 나타내고;

[0213] ● R^6 은 선형 또는 분지형 (C_{1-6} 알콕시)-(C_{1-6} 알킬) 기 또는 선형 또는 분지형 C_{1-6} 알킬 기를 나타내고, 여기서 상기 선형 또는 분지형 C_{1-6} 알킬 기는 할로겐 원자 및 히드록실 기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된다.

[0214] 더 바람직한 구현예에서,

[0215] ● X 는 -O- 또는 $-NR^3-$ 기를 나타내고,

[0216] ● R^1 및 R^2 는 수소 원자, 불소 원자 및 메틸 기로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0217] ● R^3 은 수소 원자 및 메틸 기로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0218] ● G^1 은 -CN 기, $-CONH_2$ 기, $-CO_2Et$ 기, $-CO_2{}^iPr$ 기, $-O-R^6$ 기, $-NHCH_2CH_2OH$ 기, 페닐 기, 피리디닐 기, 피라졸릴 기, 피페리디닐 기, 피페라지닐 기, 모르폴리닐 기로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 페닐, 피리디닐, 피라졸릴, 피페리디닐, 피페라지닐 및 모르폴리닐 기는 히드록실 기, 메틸 기, $-CH_2OH$ 기, $-CH_2-C(OH)(CH_3)_2$ 기, 메톡시 기, 아미노 기, $-N(CH_3)_2$ 기, -COOH 기 및 $-CO_2Et$ 기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고;

[0219] ● R^4 는 $-CO(CH_2)-OH$ 기; $-CO(CH_2)-CN$ 기, 피라지닐 기 및 피리미디닐 기로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 피라지닐 및 피리미디닐 기는 독립적으로 CN 기 또는 $-CH_2OH$ 기에 의해 치환되거나 비치환되고;

[0220] ● R^5 는 $-CH_2-CN$ 기를 나타내고;

[0221] ● G_2 는 피리미딘 기 또는 피리딘 기를 나타내고, 여기서 피리미딘 및 피리딘 기는 불소 원자에 의해 치환되거나 비치환되고;

[0222] ● R^6 은 수소 원자, $-CH_2CO2CH_2Ph$ 기, $-(CH_2)_2OCH_3$ 기, $-(CH_2)_2OCH_2CH_3$ 기, $-CH(CH_3)CH_2OCH_3$ 기, 메틸 기, 에틸 기, 부틸 기, $-CH_2CF_3$ 기, $-CH_2CHF_2$ 기, $CH(CH_3)_2$ 기, $-(CH_2)_{2-3}-OH$ 기, $-(CH_2)_{2-3}N(CH_3)_2$ 기, $-CH(CH_3)-CH_2OH$ 기, $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ 기로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0223] 본 발명의 특정 개별적 화합물은 하기를 포함한다:

[0224] (트랜스-4-{[5-플루오로-6-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}시클로헥실)아세토니트릴;

[0225] (트랜스-4-{[6-(4-아미노피페리딘-1-일)-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}시클로헥실)아세토니트릴;

[0226] {트랜스-4-[(5-플루오로-6-피페라진-1-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일) 아미노]시클로헥실}아세토니트릴;

[0227] [트랜스-4-({6-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)시클로헥실]아세토니트릴;

[0228] (트랜스-4-{[5-플루오로-6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}시클로헥실)아세토니트릴;

[0229] {트랜스-4-[(6-{[(2S)-2,3-디히드록시프로필]옥시}-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]시클로헥실}아세토니트릴;

[0230] {트랜스-4-[(6-{[(2R)-2,3-디히드록시프로필]옥시}-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]시클로헥실}아세토니트릴;

[0231] [트랜스-4-({5-플루오로-6-[(2-히드록시에틸)아미노]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)시클

로헥실]아세토니트릴;

[0232] [트랜스-4-({6-[2-(디메틸아미노)에톡시]-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)시클로헥실]아세토니트릴;

[0233] [트랜스-4-({6-[2-(디메틸아미노)에톡시]-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)시클로헥실]아세토니트릴;

[0234] 6-(4-아미노피페리딘-1-일)-5-플루오로-N-[(1S)-1-(5-플루오로피리딘-2-일)에틸]-2-피라졸로 [1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민;

[0235] 2-[(5-플루오로-6-{[(1S)-1-(5-플루오로피리미딘-2-일)에틸]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]에탄올;

[0236] (2S)-3-[(5-플루오로-6-{[(1S)-1-(5-플루오로피리미딘-2-일)에틸]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]프로판-1,2-디올;

[0237] 3-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

[0238] 3-{(3R)-3-[(6-부톡시-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴;

[0239] 3-((3R)-3-{[6-(2-에톡시에톡시)-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

[0240] 3-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[4-(히드록시메틸)페닐]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴;

[0241] 3-((3R)-3-{[6-(6-아미노피리딘-3-일)-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

[0242] 3-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(6-메톡시피리딘-3-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

[0243] 3-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

[0244] 3-{(3R)-3-[[5-플루오로-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일](메틸)아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴;

[0245] 1-(5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)피페리딘-4-올;

[0246] 2-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-2-옥소에탄올;

[0247] 2-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[(2-히드록시에틸)아미노]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-2-옥소에탄올;

[0248] 2-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(4-메틸피페라진-1-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

[0249] 2-{(3R)-3-[(5-메틸-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올;

[0250] 2-((3R)-3-{[6-(2-메톡시에톡시)-5-메틸-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

[0251] 에틸 1-(5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-카르복실레이트;

[0252] 2-((3R)-3-{[5-플루오로-2-(5-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-6-모르폴린-4-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘

-1-일)-2-옥소에탄올;

[0253] 에틸 1-(6-{[(3R)-1-(시아노아세틸)피페리딘-3-일]아미노}-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)피페리딘-4-카르복실레이트;

[0254] 1-(6-{[(3R)-1-(시아노아세틸)피페리딘-3-일]아미노}-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)피페리딘-4-카르복시산;

[0255] 2-((3R)-3-{[5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일-6-(1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

[0256] 1-[4-(5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸프로판-2-올;

[0257] 2-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

[0258] 2-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(6-메톡시피리딘-3-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

[0259] 2-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(6-메틸피리딘-3-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

[0260] 2-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[2-(히드록시메틸)피리딘-4-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-2-옥소에탄올;

[0261] 에틸 5-(5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)피리딘-2-카르복실레이트;

[0262] 2-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-메톡시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

[0263] 2-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

[0264] 3-[(5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]프로판-1-올;

[0265] 2-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-메톡시-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올;

[0266] 5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-올;

[0267] 벤질 [(5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]아세테이트;

[0268] 2-{(3R)-3-[(6-에톡시-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올;

[0269] 에틸 5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-카르복실레이트;

[0270] 5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-카르보니트릴;

[0271] 5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-카르복사미드;

[0272] 2-((3R)-3-{[5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

[0273] 2-((3R)-3-{[6-(2,2-디플루오로에톡시)-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

[0274] 2-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-이소프로폭시-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올;

[0275] 2-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올;

[0276] 3-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴;

[0277] 5-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)피라진-2-카르보니트릴;

[0278] (5-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-메톡시-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}피라진-2-일)메탄올;

[0279] 5-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-메톡시-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}피라진-2-카르보니트릴;

[0280] 2-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)피리미딘-5-카르보니트릴;

[0281] 2-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[(1S)-2-메톡시-1-메틸에톡시]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-2-옥소에탄올;

[0282] (2S)-2-[(5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]프로판-1-올;

[0283] 2-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[(1R)-2-메톡시-1-메틸에톡시]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-2-옥소에탄올;

[0284] (2R)-2-[(5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]프로판-1-올;

[0285] 2-{(3R)-3-[(5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일-6-피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올;

[0286] 2-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-메톡시-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올;

[0287] 3-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-메톡시-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴;

[0288] 2-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]옥시}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

[0289] 3-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]옥시}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

[0290] 2-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(4-메틸피페라진-1-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]옥시}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

[0291] 3-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(4-메틸피페라진-1-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]옥시}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

[0292] 2-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[(2-히드록시에틸)아미노]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}옥시)피페리딘-1-일]-2-옥소에탄올;

[0293] 3-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[(2-히드록시에틸)아미노]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}옥시)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴;

[0294] 2-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]옥시}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

[0295] 3-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]옥시}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

[0296] 3-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[2-(히드록시메틸)피리딘-4-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}옥시)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴;

[0297] 2-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[2-(히드록시메틸)피리딘-4-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}옥시)피페리딘-1-일]-2-옥소에탄올;

[0298] 1-(5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]옥시}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)피페리딘-4-올;

[0299] 3-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]옥시}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

[0300] 2-{(3R)-3-[[5-플루오로-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일](메틸)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올;

[0301] 3-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[2-(히드록시메틸)피리딘-4-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴;

[0302] 5-(5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)피리딘-2-카르복시산;

[0303] 2-{(3R)-3-[(5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일-6-피리딘-4-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올;

[0304] 2-[(3R)-3-({6-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-2-옥소에탄올;

[0305] 2-{(3R)-3-[(5-플루오로-2'-메틸-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일-4,5'-비피리미딘-6-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올;

[0306] 2-((3R)-3-{[6-(2-에톡시에톡시)-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

[0307] 2-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[6-(히드록시메틸)피리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-2-옥소에탄올;

[0308] 3-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[6-(히드록시메틸)피리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴;

[0309] 2-((3R)-3-{[6-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

[0310] 3-((3R)-3-{[6-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

[0311] 2-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[5-(히드록시메틸)피리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-2-옥소에탄올;

[0312] 3-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[5-(히드록시메틸)피리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴;

[0313] (2S)-1-[(5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]옥시}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]프로판-2-올;

[0314] 5-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[(1R)-2-메톡시-1-메틸에톡시]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]피라진-2-카르보니트릴;

[0315] 이소프로필 5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-카르복실레이트;

[0316] 2-{(3R)-3-[(6-메톡시-5-메틸-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올;

[0317] 2-{(3R)-3-[(6-메톡시-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올;

[0318] 3-{(3R)-3-[(6-메톡시-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴;

[0319] 2-((3R)-3-{[6-(2-메톡시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

[0320] 3-((3R)-3-{[6-(2-메톡시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

[0321] 2-((3R)-3-{[6-(2-메톡시피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

[0322] 2-((3R)-3-{[6-(6-메틸피리딘-3-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

[0323] 3-((3R)-3-{[6-(6-메틸피리딘-3-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

[0324] 2-((3R)-3-{[6-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

[0325] 3-((3R)-3-{[6-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

[0326] 3-((3R)-3-{[6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

[0327] 5-((3R)-3-{[6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)피라진-2-카르보니트릴;

[0328] 5-(6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)피리딘-3-올;

[0329] 3-((3R)-3-{[6-(5-히드록시피리딘-3-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

[0330] 2-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)(메틸)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올; 또는

[0331] 이의 약학적으로 허용가능한 염, N-옥시드, 용매화물, 입체이성질체 또는 중수소화된 유도체.

[0332] 두드러진 관심대상인 것은 하기이다:

[0333] 3-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

[0334] 3-((3R)-3-{[6-(2-에톡시에톡시)-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

[0335] 2-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

[0336] 2-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(6-메틸피리딘-3-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

[0337] 2-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-메톡시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

[0338] 2-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

[0339] 3-[(5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]프로판-1-올;

[0340] 2-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-메톡시-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올;

[0341] 2-{(3R)-3-[(6-에톡시-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올;

[0342] 5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-카르보니트릴;

[0343] 2-((3R)-3-{[6-(2,2-디플루오로에톡시)-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

[0344] 2-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-메톡시-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올;

[0345] 3-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[2-(히드록시메틸)피리딘-4-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴;

[0346] 2-{(3R)-3-[(6-메톡시-5-메틸-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올;

[0347] 2-{(3R)-3-[(6-메톡시-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올;

[0348] 3-{(3R)-3-[(6-메톡시-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴;

[0349] 2-((3R)-3-{[6-(2-메톡시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

[0350] 3-((3R)-3-{[6-(2-메톡시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

[0351] 2-((3R)-3-{[6-(2-메톡시피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

[0352] 2-((3R)-3-{[6-(6-메틸피리딘-3-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올;

[0353] 3-((3R)-3-{[6-(6-메틸피리딘-3-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

[0354] 3-((3R)-3-{[6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

[0355] 5-(6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)피리딘-3-올;

[0356] 3-((3R)-3-{[6-(5-히드록시피리딘-3-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴; 또는

[0357] 이의 약학적으로 허용가능한 염, N-옥시드, 용매화물, 입체이성질체, 또는 중수소화된 유도체.

[0358] **일반적 합성 과정**

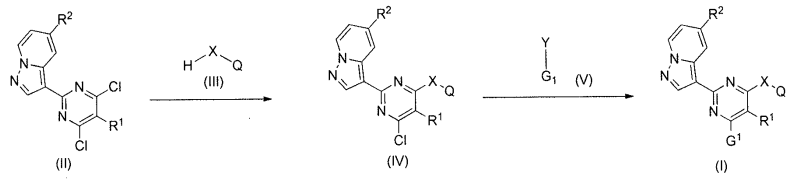
[0359] 본 발명의 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체는 본원에 기재된 방법 및 과정을 사용하여, 또는 유사한 방법 및 과정을 사용하여 제조될 수 있다. 전형적 또는 바람직한 방법 조건 (즉, 반응 온도, 시간, 반응물질의 몰비, 용매, 압력 등) 이 주어지고; 기타 방법 조건이 또한 달리 나타내지 않는 한 사용될 수 있음이 이해될 것이다. 최적의 반응 조건은 사용된 특정 반응물질 또는 용매에 따라 변화될 수 있지만, 상기 조건은 통상적 최적화 과정에 의해 당업자에 의하여 결정될 수 있다.

[0360] 또한, 당업자에 명백할 바와 같이, 통상적인 보호성 기는 특정 관능기가 원치 않는 반응이 되는 것을 방지하는데 필요할 수 있다. 특정 관능기를 위한 적합한 보호성 기, 및 보호 및 탈보호에 적합한 조건의 선택은 업

계에 잘 공지되어 있다. 예를 들어, 수많은 보호성 기, 및 이의 도입 및 제거가 [T. W. Greene and G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley, New York, 1999], 및 이의 인용 문헌에 기재되어 있다.

[0361] 본 발명의 화합물의 제조 방법은 본 발명의 추가 구현예로서 제공되고, 이하 과정에 의해 예시된다.

[0362] 본 발명의 한 구현예에 따르면, 화학식 (I) 의 화합물은 하기 도식 1 에 예시되어 있는 바와 같은 합성 경로에 의해 제조될 수 있다:



도식 1

[0363] .

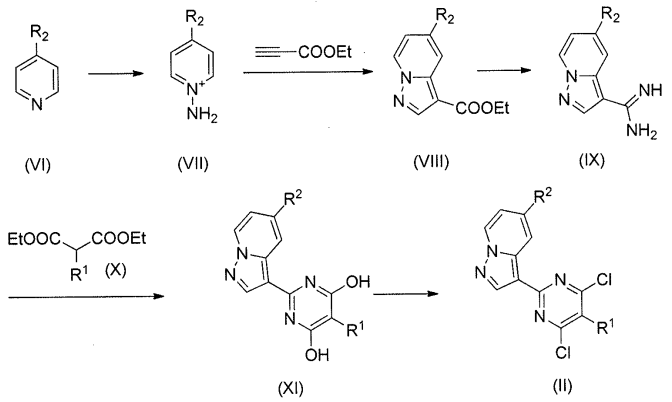
[0364] 주변 온도 내지 환류 범위의 온도에서 용매 예컨대 메탄올 또는 에탄올 중 염기 예컨대 트리에틸아민 또는 소듐 히드로겐카르보네이트의 존재 하에서, 화학식 (III) 의 알코올 또는 아민에 의한 화학식 (II) 의 디클로로피리미딘의 처리는, 화학식 (IV) 의 화합물을 야기한다.

[0365] G_1 이 아릴 또는 헤테로아릴 고리인 특정 경우에, 화학식 (I) 의 화합물은, 스즈키-미야우라 반응 조건 (Miyaura, N.; Suzuki, A. Chem. Rev. 1995, 95, 2457) 하에 화학식 (V) 의 화합물 (식 중, Y 는 보론산 또는 보로네이트 에스테르) 과의 반응에 의해 화학식 (IV) 의 클로로피리미딘으로부터 수득될 수 있다. 상기 반응은 마이크로웨이브 조사 (microwave irradiation) 의 사용과 함께 또는 없이, 80 ℃ 내지 110 ℃ 범위의 온도에서, 염기 예컨대 세슘 카르보네이트 또는 소듐 카르보네이트의 존재 하에, 용매 예컨대 톨루엔, 1,4-디옥산 또는 1,2-디메톡시에탄 중에서 적합한 팔라듐 촉매 예컨대 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 디클로라이드 디클로로메탄 착물 또는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 에 의해 촉매작용될 수 있다.

[0366] 화학식 (V) 의 보론산 또는 보로네이트 (식 중, G_1 은 아릴 또는 헤테로아릴 고리이고, Y 는 보론산 또는 보로네이트 에스테르임) 는 시판될 수 있거나, 마이크로웨이브 조사의 사용과 함께 또는 없이, 80-150 ℃ 범위의 온도에서, 염기 예컨대 포타슘 아세테이트의 존재 하에, 리간드 예컨대 트리시클로헥실포스핀 없이 또는 이의 존재 하에, 용매 예컨대 1,4-디옥산 또는 1,2-디메톡시에탄 중에서, 팔라듐 촉매 예컨대 비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 디클로라이드 디클로로메탄 착물 또는 비스(디벤질리덴아세톤)팔라듐(0) 을 사용한 적절한 보론 시약 예컨대 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) 에 의한 처리에 의해, 상응하는 화학식 (V) 의 할로유도체 (식 중, Y 는 브롬 원자 또는 염소 원자임) 로부터 제조될 수 있다.

[0367] G_1 가 질소 원자, -CN 기, $(CHR_7)m-NR'R''$, 또는 $-O-R^6$ 기를 통해 피리미딘 고리에 부착된 헤테로시클릴 기인 또 다른 특정 경우에, 화학식 (I) 의 화합물은, 마이크로웨이브 조사의 사용과 함께 또는 없이, 80-130 ℃ 범위의 온도에서, 용매 예컨대 N,N'-디메틸아세트아미드 또는 1-메틸피롤리딘-2-온 중에서 또는 용매의 사용 없이, 염기 예컨대 소듐 히드로겐카르보네이트 또는 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민의 존재 하에서, 화학식 (IV) 의 클로로유도체와 헤테로시클릭 또는 선형 아민, 알코올 또는 화학식 (V) 의 시아나이드 (식 중, Y 는 수소 또는 금속 원자임) 의 반응에 의해 제조될 수 있다.

[0368] 화학식 (II) 의 화합물은 아래 도식 2 에 예시된 바와 같이 제조될 수 있다:

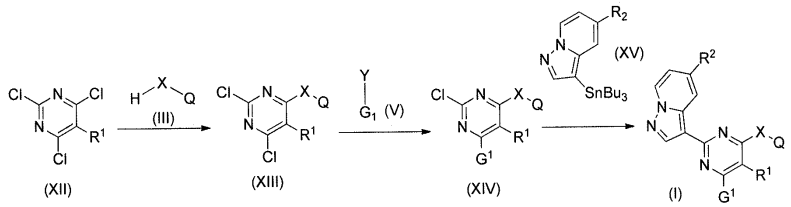


도식 2

[0369]

[0370] 0 ℃ 내지 주변 온도 범위의 온도에서 용매 예컨대 N,N'-디메틸포름아미드 중에서, 염기, 예를 들어 포타슘 카르보네이트의 존재 하에, 화학식 (VII) 의 N-아미노피리디늄 염과 에틸 프로피올레이트의 반응은, 화학식 (VIII) 의 에스테르를 생성한다. 화학식 (VII) 의 N-아미노피리디늄 염은 시판되거나, 0 ℃ 내지 주변 온도 범위의 온도에서 적합한 용매 예컨대 디클로로메탄 중에서, O-(메시틸술포닐)히드록실아민과 상응하는 화학식 (VI) 의 피리딘과의 반응에 의해 제조될 수 있다. 80 ℃ 에서 용매 예컨대 톨루엔 중에서 트리메틸알루미늄 및 암모늄 클로라이드의 혼합물에 의한 화학식 (VIII) 의 에스테르의 처리는, 화학식 (IX) 의 아미딘 중간체를 제공한다. 화학식 (IX) 의 아미딘은 화학식 (X) 의 말로네이트 에스테르와 반응되어, 화학식 (XI) 의 디히드록시피리미딘을 생성할 수 있다. 상기 반응은, 0 ℃ 내지 주변 온도 범위의 온도에서 용매 예컨대 메탄올 중에서 적합한 염기 예컨대 소듐 메톡시드의 존재 하에 수행될 수 있다. 화학식 (XI) 의 디히드록시피리미딘은 25 ℃ 내지 환류 범위의 온도에서, 적합한 염소화제, 예를 들어 인(V) 옥시클로라이드에 의한 처리에 의해, 화학식 (II) 의 디클로로피리미딘으로 전환될 수 있다.

[0371] G_1 이 아릴 또는 헤테로아릴 고리인 특정 경우에, 화학식 (I) 의 화합물은 또한 아래 도식 3 에서 나타낸 바와 같은 대안적 합성 접근에 의해 제조될 수 있다:



도식 3

[0372]

[0373] -20 ℃ 에서 용매 예컨대 에탄올 중에서, 염기 예컨대 트리에틸아민 또는 소듐 히드로겐카르보네이트의 존재 하에, 화학식 (III) 의 아민에 의한 화학식 (XII) 의 트리클로로피리미딘의 처리는 화학식 (XIII) 의 화합물을 야기한다.

[0374] G_1 이 아릴 또는 헤테로아릴 고리인 특정 경우에, 화학식 (XIV) 의 화합물은 스즈키-미야우라 반응 조건 하에 화학식 (V) 의 화합물 (식 중, Y 는 보론산 또는 보로네이트 에스테르임) 과의 반응에 의해 화학식 (XIII) 의 디클로로피리미딘으로부터 수득될 수 있다. 상기 반응은 80 ℃ 에서 염기 예컨대 소듐 카르보네이트의 존재 하에 용매 예컨대 1,2-디메톡시에탄 중에서 적합한 팔라듐 촉매 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 에 의해 촉매작용될 수 있다. 100 ℃ 에서 용매 예컨대 1,4-디옥산 중에서, 팔라듐 촉매 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 의 존재 하에 화학식 (XV) 의 스탄난 (stannane) 과 화학식 (XIV) 의 클로로피리미딘의 반응은, 화학식 (I) 의 화합물을 제공한다.

[0375] 보다 또다른 특정 경우에서, G_1, 또는 Q 에서의 잔기가 알코올, 페놀 또는 카르복시산 모이어티 (적절한 보호성기 예컨대 벤질 (Bn) 또는 메톡시 (OMe) 에 의해 관능화됨) 를 함유하는 화학식 (I) 의 화합물은, 표준 조건 하에 알코올, 페놀 또는 카르복시산 모이어티에서 탈보호될 수 있다 (Greene's Protective Group in Organic Synthesis, ISBN: 0471697540). 1차 알코올의 특정 경우에, 자유 알코올 모이어티는 이후 표준 조건 하에

산화되어, 상응하는 알데히드를 생성할 수 있다.

[0376] 보다 또다른 특정 경우에서, G_1, 또는 Q 에서의 잔기가 적절한 보호성 기 예컨대 tert-부톡시카르보닐 (BOC) 또는 벤질옥시카르보닐 (CBZ) 에 의해 관능화된 아민 모이어티를 함유하는 화학식 (I) 의 화합물은, 표준 조건 하에 아민 모이어티에서 탈보호될 수 있 있다 (Greene's Protective Group in Organic Synthesis, ISBN: 0471697540). 상응하는 자유 아민은 이후 표준 조건 하에 추가 관능화되어, 상응하는 아미드, 카르바메이트 및 N-알킬화된 및 N-아릴화된 아민을 생성할 수 있다.

[0377] 출발 화합물은 시판되거나 업계에 이미 공지된 통상적 합성 방법에 따라 수득될 수 있다.

[0378] 본 발명의 화합물 및 여기서 사용되는 중간체의 합성은 아래 실시예 (1-63) (제조 1-8 포함) 에 의해 예시되고, 본 발명의 충분히 명백하고 완전한 설명을 당업자에게 제공하기 위해 주어지나, 선행하는 본 발명의 상세한 설명에 제시된 바와 같이 본 발명의 주제의 본질적 양상을 제한하는 것으로 이해되지 않아야 한다.

[0379] **제조**

[0380] 제조 1

[0381] 피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복시미드아미드

[0382] a) 에틸 피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트

[0383] 포타슘 카르보네이트 (6.10 g, 44.14 mmol) 를, 0 ℃ 에서 무수 N,N-디메틸포름아미드 (44 mL) 중의 1-아미노피리디늄 요오다이드 (6.57 g, 29.59 mmol) 의 교반 용액에 첨가하였다. 에틸 프로피올레이트 (3 mL, 29.7 mmol) 를 이후 적가하고, 생성된 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 및 클로로포름 사이에서 분할하였다. 유기 상을 분리하고, 물 및 염수로 세척하고, 소듐 술페이트로 건조시키고, 용매를 증발시켜 건조하여, 표제 화합물을 적색 오일로서 얻었다 (5.51 g, 96%).

[0384] LRMS (m/z): 191 $(M+1)^+$.

[0385] b) 피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복시미드아미드

[0386] 톨루엔 중 트리메틸알루미늄의 2.0 M 용액 (58.9 mL, 118.29 mmol) 을 0 ℃ 에서 톨루엔 (100 mL) 중 암모늄 클로라이드 (5.90 g, 118.29 mmol) 의 교반 현탁액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 톨루엔 (20 mL) 중 에틸 피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트의 용액 (제조 1a, 7.50 g, 39.43 mmol) 을 이후 첨가하고, 생성된 혼합물을 80 ℃ 에서 밤새 교반하였다. 추가 톨루엔 중 트리메틸알루미늄의 2.0 M 용액 (58.9 mL, 118.29 mmol) 및 톨루엔 (100 mL) 중 암모늄 클로라이드 (5.90 g, 118.29 mmol) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 24 h 동안 80 ℃ 에서 교반하였다. 얼음 배쓰에서 0 ℃ 로 냉각시킨 후에, 메탄올 (40 mL) 을 적가하였다. 형성된 고체를 여과하고, 메탄올로 세척하고, 여과액을 증발하여 건조시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄 → 7:3 디클로로메탄/에탄올) 에 의한 잔여물의 정제는 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (4.72 g, 74%).

[0387] LRMS (m/z): 161 $(M+1)^+$.

[0388] c) 5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4,6-디올

[0389] 피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복시미드아미드 (제조 1b, 4.75 g, 29.47 mmol) 을 0 ℃ 에서 메탄올 (120 mL) 중 소듐 (1.63 g, 71.02 mmol) 의 교반 용액에 분획으로 첨가하였다. 디에틸 2-플루오로말로네이트 (7.0 mL, 44.20 mmol) 를 이후 첨가하고, 반응 혼합물을 0 ℃ 내지 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시켜 건조하여, 표제 화합물을 추가 정제 없이 다음 합성 단계에 사용되는 고체로서 얻었다 (7.25 g, 99%).

[0390] LRMS (m/z): 247 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, DMSO-d_6): 7.23 (t, 1H), 7.50 - 7.73 (m, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.85 - 8.94 (m, 2H), 11.83 (bs, 1H), 12.70 (br.s., 1H).

[0391] d) 3-(4,6-디클로로-5-플루오로피리미딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리딘

[0392] 5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4,6-디올 (제조 1c, 7.00 g, 28.43 mmol) 및 인(V) 옥시클로라이드 (55 mL, 589 mmol) 의 혼합물을, 110 ℃ 에서 24 시간 동안 교반하였다. 용매를 이후 감압 하에

제거하고, 잔여물을 디클로로메탄 및 물 사이에서 분할하였다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 용매를 진공 하에 증발시켰다. 미정제 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 → 디클로로메탄) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (5.3 g, 65%).

[0393] LRMS (m/z): 283 $(M+1)^+$.
^{1}H -NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 7.00 (td, 1H), 7.44 (ddd, 1H), 8.62 (ddt, 2H), 8.74 (s, 1H).

[0394] 제조 2

[0395] {트랜스-4-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노] 시클로헥실}아세토니트릴

[0396] 에탄올 (6 mL) 중 3-(4,6-디클로로-5-플루오로피리미딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리딘 (제조 1d, 0.30 g, 1.06 mmol), (트랜스-4-아미노시클로헥실)아세토니트릴 히드로클로라이드* (0.22 g, 1.27 mmol) 및 소듐 히드로겐카르보네이트 (0.39 g, 4.63 mmol) 의 혼합물을, 환류 하에 밤새 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔여물을 물 및 에틸 아세테이트 사이에서 분할하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 용매를 진공 하에 증발시켰다. 생성된 미정제물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 헥산 → 에틸 아세테이트) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 고체로서 얻었다 (0.30 g, 72%).

[0397] *WO2011157397, 제조 50 에 기재된 실험 과정에 따라 제조됨.

[0398] LRMS (m/z): 385 $(M+1)^+$.

[0399] 제조 3

[0400] (S)-6-클로로-5-플루오로-N-(1-(5-플루오로피리딘-2-일)에틸)-2-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-4-아민

[0401] 에탄올 (20 mL) 중 3-(4,6-디클로로-5-플루오로피리미딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리딘 (제조 1d, 1.00 g, 3.53 mmol), (1S)-1-(5-플루오로피리딘-2-일)에탄아민 디히드로클로라이드 (0.85 g, 6.06 mmol) 및 소듐 히드로겐카르보네이트 (1.40 g, 16.66 mmol) 의 혼합물을, 환류 하에 밤새 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔여물을 메탄올로부터 결정화하여, 표제 화합물을 고체로서 얻었다 (1.25 g, 82%).

[0402] LRMS (m/z): 387 $(M+1)^+$.

[0403] 제조 4

[0404] 6-클로로-5-플루오로-N-[(1S)-1-(5-플루오로피리미딘-2-일)에틸]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민

[0405] 이후 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 95:5) 에 의한 미정제 생성물의 정제가 뒤따르는, 제조 3 에 기재된 바와 같은 실험 과정에 따라 3-(4,6-디클로로-5-플루오로피리미딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리딘 (제조 1d) 및 (1S)-1-(5-플루오로피리미딘-2-일)에탄아민로부터 고체로서 수득됨 (70%).

[0406] LRMS (m/z): 388 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.72 (d, 3H), 5.63 (m, 1H), 6.32 (m, 1H), 6.94 (t, 1H), 7.43 (m, 1H), 8.52 (m, 2H), 8.64 (d, 2H).

[0407] 제조 5

[0408] Tert-부틸 (3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일) 아미노]피페리딘-1-카르복실레이트

[0409] (R)-Tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 (2.97 g, 14.83 mmol) 을, 3-(4,6-디클로로-5-플루오로피리미딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리딘 (제조 1d, 3.50 g, 12.36 mmol) 및 트리에틸아민 (2.0 mL, 15.08 mmol) 의 에탄올 (80 mL) 중의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 80 ℃ 에서 48 시간 동안 교반하였다. 실온으로의 냉각 이후, 용매를 감압 하에 증발시키고, 물을 첨가하였다. 침전물을 여과하고, 진공 하에 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 생성하였다 (5.60 g, 100%).

LRMS (m/z): 447 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.6 (s, 9H), 1.7 - 1.9 (m, 3H), 2.0 - 2.1 (m, 1H), 3.5 (bs, 4H), 4.3 (d, 1H), 5.2 (s, 1H), 6.9 (t, 1H), 7.3 - 7.4 (m, 1H), 8.5 (t, 2H), 8.3 (s, 1H).

[0410]

[0411] 제조 6

[0412] 3-{(3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노] 피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴

[0413] a) 6-클로로-5-플루오로-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민

[0414] 1,4-디옥산 중 4.0 M 히드로겐 클로라이드 용액 (31.4 mL, 125.6 mmol) 을, tert-부틸 (3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (제조 5, 5.61 g, 12.55 mmol) 의 1,4-디옥산 (150 mL) 중의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 형성된 침전물을 여과하고, 1,4-디옥산 및 디에틸 에테르로 세척하고, 진공하에 건조시켜, 표제 화합물의 히드로클로라이드 염을 백색 고체로서 생성하였다 (5.50 g, 100%).

LRMS (m/z): 347 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, CD_3OD): 1.73 - 2.24 (m, 5H), 2.93 - 3.15 (m, 2H), 3.43 (t, 1H), 3.61 - 3.73 (m, 1H), 4.44 - 4.75 (m, 1H), 7.10 (td, 1H), 7.50 (ddd, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.61 (dd, 2H).

[0415]

[0416] b) 3-{(3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노] 피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴

[0417] 3-[(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시]-3-옥소프로판니트릴 (BE875054(A1) 에 기재된 바와 같이 제조됨, 3.58 g, 19.66 mmol) 을, 6-클로로-5-플루오로-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일-피리미딘-4-아민 (제조 6a, 5.5 g, 13.10 mmol) 및 트리에틸아민 (9.1 mL, 65.7 mmol) 의 디클로로메탄 (10 mL) 중의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 추가 3-[(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시]-3-옥소프로판니트릴 (0.80 g, 4.39 mmol) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 추가 5 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트 사이에서 분할하고, 유기 층을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 2 회 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 생성된 미정제물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 헥산 → 에틸 아세테이트) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (0.37 g, 80%).

LRMS (m/z): 414 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.71 - 2.02 (m, 4H), 2.20 (t, 1H), 3.34 - 3.51 (m, 2H), 3.62 - 3.71 (m, 1H), 3.92 (dd, 1H), 4.30 (bs, 1H), 4.60 (d, 1H), 5.03 (d, 1H), 6.91 (dt, 1H), 7.39 (ddd, 1H), 8.40 - 8.61 (m, 2H), 8.7 (s, 1H).

[0418]

[0419] 제조 7

[0420] (R)-1-(3-((6-클로로-5-플루오로-2-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노) 피페리딘-1-일)-2-히드록시에탄온

[0421] 6-클로로-5-플루오로-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일 피리미딘-4-아민 (제조 6a, 0.46 g, 1.10 mmol), 2-히드록시아세트산 (0.10 g, 1.10 mmol), 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄-3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 (0.54 g, 1.42 mmol) 및 트리에틸아민 (0.53 mL, 3.82 mmol) 의 N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 중의 혼합물을, 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트 사이에서 분할하고, 유기 층을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 2 회 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 생성된 미정제물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 95:5) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (0.37 g, 80%).

[0422] LRMS (m/z): 405 $(M+1)^+$.

[0423] 제조 8

[0424] Tert-부틸(3R)-3-[(6-클로로-5-메틸-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노] 피페리딘-1-카르복실레이트

[0425] a) 5-메틸-2-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-4,6-디올

[0426] 피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복시미드아미드 (제조 1b, 2.89 g, 18.05 mmol) 및 디에틸 메틸말로네이트 (6.44 mL, 37.45 mmol) 를, 소듐 (1.24 g, 53.91 mmol) 의 메탄올 (14 mL) 중의 용액에 0 ℃ 에서 분획으로 첨가하고, 생성된 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발하여 건조시키고, 잔여물을 물에 용해시키고, 6N 염산 용액을 사용하여 pH=1 로 산성화시켰다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켜, 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (3.54 g, 81%).

[0427] LRMS (m/z): 243 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (400 MHz, DMSO-d_6): 1.79 (s, 3H), 7.10 - 7.14 (t, 1H), 7.52 - 7.56 (dd, 1H), 8.73 - 8.75 (d, 1H), 8.81 - 8.83 (d, 1H), 8.91 (s, 1H).

[0428] b) 3-(4,6-디클로로-5-메틸피리미딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리딘

[0429] 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/ 에틸 아세테이트 1:4) 에 의한 미정제 생성물의 정제가 이후 뒤따르는, 제조 1b 에 기재된 실험 과정에 따라, 5-메틸-2-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-4,6-디올 (제조 8a) 및 인(V) 옥시클로라이드로부터 고체로서 수득됨 (30%).

[0430] LRMS (m/z): 279 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (400 MHz, $CDCl_3$): 2.47 (s, 3H), 6.93 - 6.97 (t, 1H), 7.39 - 7.44 (dd, 1H), 8.53 - 8.56 (m, 1H), 8.71 (s, 1H).

[0431] c) (R)-Tert-부틸 3-((6-클로로-5-메틸-2-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트

[0432] 3-(4,6-디클로로-5-메틸피리미딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리딘 (제조 8b, 1.11 g, 3.98 mmol), (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 (0.93 g, 4.65 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (1.04 mL, 5.97 mmol) 의 에탄올 (12 mL) 중의 혼합물을 68 시간 동안 80 ℃ 에서 교반하였다. N,N'-디메틸아세트아미드 (9 mL) 를 이후 첨가하고, 반응 혼합물을 100 ℃ 에서 추가 68 시간 동안 교반하였다. 에탄올을 증발시키고, 과량의 물을 첨가하였다. 침전물을 여과시키고, 물로 세척하고, 건조시켜, 표제 화합물을 생성하였다 (1.49 g, 85%).

[0433] LRMS (m/z): 443 $(M+1)^+$.

[0434] 제조 9

[0435] Tert-부틸 (3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]피페리딘-1-카르복실레이트

[0436] tert-부틸 (3R)-3-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (853 mg, 4.24 mmol) 의 디옥산 (50 mL) 중의 용액에 포타슘 tert-부톡시드 (476 mg, 4.24 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하고, 이후 3-(4,6-디클로로-5-플루오로피리미딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리딘 (제조 1d, 1.00 g, 2.53 mmol) 을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반한 후, 50 ℃ 에서 1 시간 동안 교반하고, 이후 용매를 제거하였다. 잔여물을 물 및 에틸 아세테이트 사이에서 분할하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 증발하여 건조시켰다. 생성된 미정제물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 헥산 → 30% 헥산/에틸 아세테이트) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 옅은색 고체로서 얻었다 (1.40 g, 89%).

[0437] LRMS (m/z): 448 $(M+1)^+$.

[0438] 제조 10

[0439] Tert-부틸 (3R)-3-[(6-클로로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트

[0440] a) 2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4,6-디올

[0441] 30 mL 메탄올 중 (0.77 g 의 금속 소듐으로부터 제조된) 소듐 메톡시드의 얼음-배쓰 냉각된 용액에, 피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복시미드아미드 클로로히드레이트 (제조 1b, 1.68 g, 8.54 mmol) 및 디에틸 말로네이트 (3.16 mL, 20.8 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 과량의 소듐 메톡시드 (10 mL 의 메탄올 중 0.200 g 의 소듐) 및 디에틸 말로네이트 (1 mL, 9.75 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 추가 24 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔여물을 물 (50 mL) 에 재용해시켰다. 30 분 동안 교반한 후에, 용액은, 2N 염산 용액을 사용하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켜, 표제 화합물을 옅은색 고체로서 얻었다 (993 mg, 51%).

[0442] LRMS (m/z): 229 $(M+1)^+$.

[0443] b) 3-(4,6-디클로로피리미딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리딘

[0444] 제조 1d 에 기재된 실험 과정에 따라, 2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4,6-디올 (제조 10a) 및 인(V) 옥시클로라이드로부터 고체로서 수득됨 (69%).

[0445] LRMS (m/z): 265 $(M+1)^+$.

[0446] c) Tert-부틸 (3R)-3-[(6-클로로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트

[0447] Tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 (716 mg, 3.58 mmol) 를, 3-(4,6-디클로로피리미딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리딘 (제조 10b, 790 mg, 2.98 mmol) 및 트리에틸아민 (623 ㎕, 4.46 mmol) 의 에탄올 (20 mL) 중의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 환류 온도에서 64 시간 동안 교반하였다. 실온으로의 냉각 이후, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔여물을 에틸 아세테이트에 재용해시키고, 용액을 물 및 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 증발시켰다. 생성된 미정제물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 클로로포름 → 5% 클로로포름/메탄올) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (1.22 g, 95%).

[0448] LRMS (m/z): 430 $(M+1)^+$.

[0449] **실시예**

[0450] 실시예 1

[0451] (트랜스-4-{[5-플루오로-6-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}시클로헥실)아세토니트릴

[0452] {트랜스-4-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]시클로헥실}아세토니트릴 (제조 2, 0.060 g, 0.16 mmol) 및 피페리딘-4-올 (0.063 g, 0.62 mmol) 의 N,N'-디메틸아세트아미드 (0.3 mL) 중의 현탁액을 100 ℃ 에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 미정제물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄 /메탄올 95:5) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (0.045 mg, 64%).

[0453] LRMS (m/z): 450 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, DMSO-d_6): 1.18 - 1.50 (m, 6H), 1.57 - 1.72 (m, 1H), 1.78 - 1.93 (m, 4H), 1.97 - 2.09 (m, 2H), 3.11 - 3.28 (m, 2H), 3.62 - 3.78 (m, 1H), 3.86 - 3.98 (m, 1H), 3.98 - 4.15 (m, 2H), 4.72 (d, 1H), 6.64 - 6.74 (m, 1H), 6.94 - 7.06 (m, 1H), 7.36 - 7.47 (m, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.75 (d, 1H).

[0454] 실시예 2

[0455] (트랜스-4-{[6-(4-아미노피페리딘-1-일)-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}시클로헥실)아세토니트릴

[0456] a) Tert-부틸[1-(6-{[트랜스-4-(시아노메틸)시클로헥실]아미노}-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)피페리딘-4-일]카르바메이트

[0457] (S)-6-클로로-5-플루오로-N-(1-(5-플루오로피리딘-2-일)에틸)-2-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-4-아민 (제조 2, 0.080 g, 0.21 mmol), tert-부틸 피페리딘-4-일카르바메이트 (0.060 g, 0.30 mmol) 및 소듐 히드로겐 카르보네이트 (0.070 g, 0.83 mmol) 의 N,N-디메틸아세트아미드 (0.5 mL) 중의 혼합물을 100 ℃ 에서 밤새 교반하였다. 실온으로의 냉각 이후, 물을 첨가하고, 형성된 고체를 여과하고, 진공하에 건조시켜, 표제 화합물을 얻었다 (0.095 g, 79%).

[0458] LRMS (m/z): 551 $(M+1)^+$.

[0459] b) (트랜스-4-{[6-(4-아미노피페리딘-1-일)-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}시클로헥실)아세토니트릴

[0460] 1,4-디옥산 (0.5 mL, 2.60 mmol) 중 히드로겐 클로라이드의 4.0 M 용액을, tert-부틸 [1-(6-{[트랜스-4-(시아노메틸)시클로헥실]아미노}-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)피페리딘-4-일]카르바메이트 (실시예 2a, 0.095 g, 0.17 mmol) 의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발하여 건조시키고, 잔여물을 물로 희석시켰다. pH 를 2N 소듐 히드록시드 수용액의 첨가에 의해 9 로 조절하고, 디클로로메탄 (x3) 으로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고, 용매를 증발하여 건조시켰다. 생성된 미정제물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올/암모니아 100:8:1) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 베이지색 고체로서 얻었다 (0.029 g, 37%).

[0461] LRMS (m/z): 449 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.20 - 1.53 (m, 6H), 1.70 - 1.85 (m, 1H), 1.87 - 2.07 (m, 4H), 2.25 - 2.41 (m, 4H), 2.88 - 3.13 (m, 3H), 3.92 - 4.16 (m, 1H), 4.32 - 4.46 (m, 2H), 4.52 (dd, 1H), 6.79 - 6.87 (m, 1H), 7.22 - 7.32 (m, 1H), 8.40 - 8.52 (m, 2H), 8.55 (s, 1H).

[0462] 실시예 3

[0463] {트랜스-4-[(5-플루오로-6-피페라진-1-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일) 아미노]시클로헥실}아세토니트릴

[0464] a) Tert-부틸4-(6-{[트랜스-4-(시아노메틸)시클로헥실]아미노}-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트

[0465] 실시예 2a 에 기재된 실험 과정에 따라, {트랜스-4-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]시클로헥실}아세토니트릴 (제조 2) 및 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트로부터 고체로서 수득됨 (60%).

[0466] LRMS (m/z): 535 $(M+1)^+$.

[0467] b){트랜스-4-[(5-플루오로-6-피페라진-1-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일) 아미노]시클로헥실}아세토니트릴

[0468] 실시예 2b 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 4-(6-{[트랜스-4-(시아노메틸)시클로헥실]아미노}-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (실시예 3a) 로부터 고체로서 수득됨 (47%).

[0469] LRMS (m/z): 435 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.17 - 1.49 (m, 5H), 1.92 - 2.08 (m, 2H), 2.25 - 2.39 (m, 4H), 2.94 - 3.11 (m, 4H), 3.65 - 3.77 (m, 4H), 3.95 - 4.12 (m, 1H), 4.53 (dd, 1H), 6.77 - 6.88 (m, 1H), 7.22 - 7.31 (m, 1H), 8.40 - 8.51 (m, 2H), 8.54 (s, 1H).

[0470] 실시예 4

[0471] [트랜스-4-({6-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)시클로헥실]아세토니트릴

[0472] 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올/암모니아 100:8:1) 에 의한 미정제 생성물의 정제가 이후 뒤따르는, 실시예 2a 에 기재된 실험 과정에 따라, {트랜스-4-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸

로[1,5-a]피리딘-3-일 피리미딘-4-일)아미노]시클로헥실}아세토니트릴 (제조 2) 및 N,N-디메틸 피페리딘-4-아민으로부터 고체로서 수득됨 (33%).

LRMS (m/z): 477 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.17 - 1.46 (m, 4H), 1.60 - 1.81 (m, 2H), 1.90 - 2.09 (m, 4H), 2.27 - 2.40 (m, 4H), 2.34 (s, 6H), 2.40 - 2.54 (m, 1H), 2.96 (t, 2H), 3.95 - 4.19 (m, 1H), 4.53 (d, 3H), 6.75 - 6.90 (m, 1H), 7.23 - 7.33 (m, 1H), 8.41 - 8.52 (m, 2H), 8.55 (s, 1H).

[0473]

[0474] 실시예 5

[0475] (트랜스-4-{[5-플루오로-6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}시클로헥실)아세토니트릴

[0476] 에틸렌 글리콜 (0.32 mL, 5.83 mmol) 을, 포타슘 tert-부톡시드 (0.043 g, 0.38 mmol) 의 1,4-디옥산 (0.5 mL) 중의 현탁액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. {트랜스-4-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일 피리미딘-4-일)아미노]시클로헥실}아세토니트릴 (제조 2, 0.050 g, 0.13 mmol) 을 이후 첨가하고, 반응 혼합물을 90 ℃ 에서 밤새 교반하였다. 실온으로의 냉각 이후, 반응 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트 사이에서 분할하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 증발하여 건조시켰다. 생성된 미정제물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 95:5) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 고체로서 얻었다 (0.035 g, 65%).

LRMS (m/z): 411 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.20 - 1.50 (m, 4H), 1.69 - 1.89 (m, 1H), 1.97 - 2.09 (m, 2H), 2.26 - 2.42 (m, 4H), 3.11 - 3.29 (m, 1H), 3.98 - 4.14 (m, 3H), 4.64 - 4.81 (m, 3H), 6.84 - 6.92 (m, 1H), 7.29 - 7.38 (m, 1H), 8.35 - 8.54 (m, 2H), 8.55 (s, 1H).

[0477]

[0478] 실시예 6

[0479] {트랜스-4-[(6-{[(2S)-2,3-디히드록시프로필]옥시}-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]시클로헥실}아세토니트릴

[0480] a){트랜스-4-[(6-{[(4R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]메톡시}-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]시클로헥실}아세토니트릴

[0481] 실시예 5 에 기재된 실험 과정에 따라, {트랜스-4-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일 피리미딘-4-일)아미노]시클로헥실}아세토니트릴 (제조 2) 및 [(4R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]메탄올로부터 고체로서 수득됨 (51%).

[0482] LRMS (m/z): 481 $(M+1)^+$.

[0483] b) {트랜스-4-[(6-{[(2S)-2,3-디히드록시프로필]옥시}-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]시클로헥실}아세토니트릴

[0484] {트랜스-4-[(6-{[(4R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]메톡시}-5-플루오로-2-피라졸로 [1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]시클로헥실}아세토니트릴 (실시예 6a, 0.051 g, 0.11 mmol) 의 테트라히드로푸란 (1 mL) 중의 용액에, 1M 염산 용액 (1 mL, 1 mmol), 그리고 생성된 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발하여 건조시키고, 생성된 용액의 pH 를 소듐 히드로겐카르보네이트의 포화 수용액의 첨가에 의해 8 로 조절하고, 에틸 아세테이트 (x3) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고, 용매를 진공 하에 증발시켜, 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (0.036 g, 76%).

LRMS (m/z): 441 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.43 (m, 3H), 1.80 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 2.42 (m, 4H), 3.80 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 4.73 (d, 2H), 4.82 (d, 1H), 6.91 (m, 1H), 7.40 (dd, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.55 (m, 2H).

[0485]

[0486] 실시예 7

[0487] {트랜스-4-[(6-{[(2R)-2,3-디히드록시프로필]옥시}-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]시클로헥실}아세토니트릴

[0488] a){트랜스-4-[(6-{[(4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]메톡시}-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a] 피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]시클로헥실}아세토니트릴

[0489] 실시예 5 에 기재된 실험 과정에 따라, {트랜스-4-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일 피리미딘-4-일)아미노]시클로헥실}아세토니트릴 (제조 2) 및 [(4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]메탄올로부터 고체로서 수득됨 (71%).

[0490] LRMS (m/z): 481 $(M+1)^+$.

[0491] b){트랜스-4-[(6-{[(2R)-2,3-디히드록시프로필]옥시}-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일 피리미딘-4-일)아미노]시클로헥실}아세토니트릴

[0492] 실시예 6b 에 기재된 실험 과정에 따라, {트랜스-4-[(6-{[(4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]메톡시}-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]시클로헥실}아세토니트릴 (실시예 7a) 로부터 밝은 황색 고체로서 수득됨 (70%).

[0493] LRMS (m/z): 441 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (400 MHz, $CDCl_3$): 1.35 (m, 4H), 1.78 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.36 (d, 2H), 2.48 (t, 1H), 3.75 (m, 3H), 4.07 (m, 2H), 4.63 (d, 2H), 4.75 (d, 1H), 6.87 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.51 (m, 2H).

[0494] 실시예 8

[0495] [트랜스-4-({5-플루오로-6-[(2-히드록시에틸)아미노]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)시클로헥실]아세토니트릴

[0496] 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 95:5) 에 의한 미정제 생성물의 정제가 이후 뒤따르는, 실시예 2a 에 기재된 실험 과정에 따라, {트랜스-4-[(6-{[(4R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]메톡시}-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]시클로 헥실}아세토니트릴 (제조 2) 및 2-아미노에탄올로부터 밝은 황색 고체로서 수득됨 (41%).

[0497] LRMS(m/z): 410 $(M+1)^+$

[0498] ^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.16 - 1.51 (m, 4H), 1.72 - 1.88 (m, 1H), 1.96 - 2.12 (m, 2H), 2.25 - 2.44 (m, 4H), 3.66 - 3.83 (m, 2H), 3.86 - 3.95 (m, 2H), 3.99 - 4.13 (m, 1H), 4.26 (br. s., 1H), 4.48 (d, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 6.86 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 8.41 - 8.54 (m, 2H), 8.56 (s, 1H).

[0499] 실시예 9

[0500] [트랜스-4-({6-[2-(디메틸아미노)에톡시]-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)시클로헥실]아세토니트릴

[0501] 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 95:5) 에 의한 미정제 생성물의 정제가 이후 뒤따르는, 실시예 5 에 기재된 실험 과정에 따라, {트랜스-4-[(6-{[(4R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]메톡시}-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]시클로 헥실}아세토니트릴 (제조 2) 및 2-(디메틸아미노)에탄올로부터 밝은 황색 고체로서 수득됨 (56%).

[0502] LRMS (m/z): 438 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.16 - 1.52 (m, 3H), 1.62 - 1.86 (m, 5H), 1.94 - 2.13 (m, 2H), 2.23 - 2.50 (m, 7H), 2.87 (t, 2H), 3.80 - 4.21 (m, 1H), 4.66 (t, 2H), 6.81 - 6.96 (m, 1H), 7.26 - 7.39 (m, 2H), 8.43 - 8.65 (m, 2H).

[0503] 실시예 10

[0504] [트랜스-4-({6-[2-(디메틸아미노)에톡시]-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)시클

로헥실]아세토니트릴

[0505] 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 95:5) 에 의한 미정제 생성물의 정제가 이후 뒤따르는, 실시예 5 에 기재된 실험 과정에 따라, {트랜스-4-[(6-{[(4R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]메톡시}-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]시클로헥실} 아세토니트릴 (제조 2) 및 3-(디메틸아미노)프로판-1-올로부터 백색 고체로서 수득됨 (42%).

[0506] LRMS (m/z): 453 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.05 - 1.45 (m, 4H), 1.50 - 1.83 (m, 7H), 1.89 - 2.10 (m, 3H), 2.25 (s, 5H), 2.38 - 2.55 (m, 2H), 3.86 - 4.16 (m, 1H), 4.31 - 4.70 (m, 2H), 6.68 - 6.93 (m, 1H), 7.07 - 7.39 (m, 2H), 8.08 - 8.72 (m, 2H).

[0507] 실시예 11

[0508] 6-(4-아미노피페리딘-1-일)-5-플루오로-N-[(1S)-1-(5-플루오로피리딘-2-일)에틸]-2-피라졸로 [1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민

[0509] a) Tert-부틸[1-(5-플루오로-6-{[(1S)-1-(5-플루오로피리딘-2-일)에틸]아미노}-2-피라졸로[1,5-a] 피리딘-3-일피리미딘-4-일)피페리딘-4-일]카르바메이트

[0510] 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 95:5) 에 의한 미정제 생성물의 정제가 이후 뒤따르는, 실시예 2a 에 기재된 실험 과정에 따라, (S)-6-클로로-5-플루오로-N-(1-(5-플루오로피리딘-2-일)에틸)-2-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-4-아민 (제조 4) 및 tert-부틸 피페리딘-4-일카르바메이트로부터 고체로서 수득됨 (60%).

[0511] LRMS (m/z): 551 $(M+1)^+$.

[0512] b) 6-(4-아미노피페리딘-1-일)-5-플루오로-N-[(1S)-1-(5-플루오로피리딘-2-일)에틸]-2-피라졸로 [1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민

[0513] 실시예 2b 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 [1-(5-플루오로-6-{[(1S)-1-(5-플루오로피리딘-2-일) 에틸] 아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)피페리딘-4-일]카르바메이트 (실시예 11a) 로부터 고체로서 수득됨 (68%).

[0514] LRMS (m/z): 451 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.33 - 1.54 (m, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.85 - 2.10 (m, 3H), 2.88 - 3.26 (m, 3H), 4.41 (d, 2H), 5.36 - 5.51 (m, 1H), 5.60 (d, 1H), 6.81 (t, 1H), 7.17 - 7.26 (m, 1H), 7.31 - 7.47 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.43 - 8.55 (m, 2H).

[0515] 실시예 12

[0516] 2-[(5-플루오로-6-{[(1S)-1-(5-플루오로피리미딘-2-일)에틸]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]에탄올

[0517] 실시예 5 에 기재된 실험 과정에 따라, 6-클로로-5-플루오로-N-[(1S)-1-(5-플루오로피리미딘-2-일)에틸]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민 (제조 5) 및 에틸렌 글리콜로부터 고체로서 수득됨 (26%).

[0518] LRMS (m/z): 414 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.72 (d, 3H), 3.08 - 3.37 (m, 1H), 4.04 (d, 2H), 4.55 - 4.79 (m, 2H), 5.50 - 5.73 (m, 1H), 6.01 (d, 1H), 6.79 - 6.97 (m, 1H), 7.28 - 7.43 (m, 1H), 8.38 - 8.68 (m, 5H).

[0519] 실시예 13

[0520] (2S)-3-[(5-플루오로-6-{[(1S)-1-(5-플루오로피리미딘-2-일)에틸]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]프로판-1,2-디올

[0521] a)6-{[(4R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]메톡시}-5-플루오로-N-[(1S)-1-(5-플루오로피리미딘-2-일)에틸]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민

[0522] 실시예 5 에 기재된 실험 과정에 따라, 6-클로로-5-플루오로-N-[(1S)-1-(5-플루오로피리미딘-2-일)에틸]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민 (제조 5) 및 (R)-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메탄올로부터 고체로서 수득됨 (77%).

[0523] LRMS (m/z): 484 $(M+1)^+$.

[0524] b)(2S)-3-[(5-플루오로-6-{[(1S)-1-(5-플루오로피리미딘-2-일)에틸]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]프로판-1,2-디올

[0525] 실시예 6b 에 기재된 실험 과정에 따라, 6-{[(4R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]메톡시}-5-플루오로-N-[(1S)-1-(5-플루오로피리미딘-2-일)에틸]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민 (실시예 13a) 로부터 백색 고체로서 수득됨 (12%).

[0526] LRMS (m/z): 444 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.72 (d, 3H), 3.56 - 3.92 (m, 2H), 4.15 (br. s., 1H), 4.65 (d, 2H), 5.49 - 5.77 (m, 1H), 6.00 - 6.26 (m, 1H), 6.88 (t, 1H), 7.35 (t, 1H), 8.26 - 8.77 (m, 5H).

[0527] 실시예 14

[0528] 3-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴

[0529] a) Tert-부틸(3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트

[0530] 실시예 5 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일) 아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (제조 5) 및 에틸렌 글리콜로부터 오렌지색 고체로서 수득됨 (76%).

[0531] LRMS (m/z): 473 $(M+1)^+$.

[0532] b)2-({5-플루오로-6-[(3R)-피페리딘-3-일아미노]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일} 옥시)에탄올

[0533] tert-부틸 (3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 14a, 0.16 g, 0.34 mmol) 의 1,4-디옥산 (1 mL) 중의 용액에, 1,4-디옥산 중 히드로겐 클로라이드의 4.0 M 용액 (1.30 mL, 5.2 mmol) 을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하고, 진공 하에 증발시켜, 표제 화합물의 디히드로클로라이드 염을 황색 고체로서 얻었다 (0.15 g, 93%).

[0534] LRMS (m/z): 373 $(M+1)^+$.

[0535] c) 3-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴

[0536] 제조 7 에 기재된 실험 과정에 따라, 2-({5-플루오로-6-[(3R)-피페리딘-3-일아미노]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}옥시)에탄올 (실시예 15b) 로부터 밝은 황색 고체로서 수득됨 (38%). 미정제물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 95:5) 에 의해 정제하였다.

[0537] LRMS (m/z): 440 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.71 - 2.08 (m, 3H), 2.15 - 2.32 (m, 1H), 2.67 - 2.85 (m, 1H), 2.97 - 3.15 (m, 1H), 3.26 - 3.52 (m, 3H), 3.55 - 3.74 (m, 2H), 3.78 - 3.99 (m, 1H), 4.00 - 4.13 (m, 1H), 4.19 - 4.36 (m, 2H), 4.59 - 4.73 (m, 3H), 4.76 - 4.91 (m, 1H), 6.80 - 7.01 (m, 1H), 7.33 - 7.48 (m, 1H), 8.29 - 8.66 (m, 3H).

[0538] 실시예 15

[0539] 3-{(3R)-3-[(6-부톡시-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소

프로판니트릴

[0540] a)Tert-부틸(3R)-3-[(6-부톡시-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노] 피페리딘-1-카르복실레이트

[0541] 금속 소듐 (0.058 g, 2.52 mmol) 을 부탄-1-올 (7 mL) 에 첨가하고, 혼합물을 금속 소듐이 소비될 때까지 실온에서 교반하였다. Tert-부틸 (3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (제조 5, 0.25 g, 0.56 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 90 ℃ 에서 밤새 교반하고, 이후 실온으로 냉각하고, 물 및 에틸 아세테이트 사이에서 분할하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 2 회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 생성된 미정제물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 헥산 → 디클로로메탄) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 고체로서 얻었다 (0.174 g, 64%).

[0542] LRMS (m/z): 485 $(M+1)^+$.

[0543] b) 6-부톡시-5-플루오로-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민

[0544] 실시예 14b 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-[(6-부톡시-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 15a) 로부터 황색 고체 디히드로클로라이드 염으로서 수득됨 (100%).

[0545] LRMS (m/z): 385 $(M+1)^+$.

[0546] c) 3-{(3R)-3-[(6-부톡시-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노] 피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴

[0547] 제조 7b 에 기재된 실험 과정에 따라, 6-부톡시-5-플루오로-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민 (실시예 15b) 으로부터 밝은 황색 고체로서 수득됨 (58%). 미정제물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 95:5) 에 의해 정제하였다.

[0548] LRMS (m/z): 452 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 0.96 - 1.10 (m, 3 H), 1.26 (s, 2 H), 1.47 - 1.69 (m, 2 H), 1.69 - 2.01 (m, 4 H), 2.11 - 2.30 (m, 1 H), 2.93 (d, 1 H), 3.22 - 3.47 (m, 2 H), 3.52 - 3.73 (m, 1 H), 3.78 - 4.02 (m, 1 H), 4.15 - 4.31 (m, 1 H), 4.45 - 4.60 (m, 2 H), 4.63 - 4.82 (m, 1 H), 6.82 - 6.98 (m, 1 H), 7.30 - 7.42 (m, 1 H), 8.33 - 8.70 (m, 3 H).

[0549] 실시예 16

[0550] 3-((3R)-3-{[6-(2-에톡시에톡시)-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴

[0551] a) Tert-부틸 (3R)-3)-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리-{[6-(2-에톡시에톡시 딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트

[0552] 실시예 5 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일) 아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (제조 5) 및 2-에톡시에탄올로부터 무색 오일로서 수득됨 (81%).

[0553] LRMS (m/z): 501 $(M+1)^+$.

[0554] b)6-(2-에톡시에톡시)-5-플루오로-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민

[0555] 실시예 15b 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3)-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리-{[6-(2-에톡시에톡시딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 16a) 로부터 밝은 황색 고체로서 수득됨 (100%).

[0556] LRMS (m/z): 401 $(M+1)^+$.

[0557] c)3-((3R)-3-{[6-(2-에톡시에톡시)-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일] 아미노}피페리딘-

1-일)-3-옥소프로판니트릴

[0558] 제조 7b 에 기재된 실험 과정에 따라, 6-(2-에톡시에톡시)-5-플루오로-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민 (실시예 16b) 로부터 밝은 황색 고체로서 수득됨 (60%). 미정제물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 95:5) 에 의해 정제하였다.

LRMS (m/z): 468 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 0.73 - 1.01 (m, 1H), 1.14 - 1.36 (m, 4H), 1.69 - 2.08 (m, 3H), 2.13 - 2.30 (m, 1H), 2.93 (d, 1H), 3.19 - 3.47 (m, 2H), 3.54 - 3.74 (m, 3H), 3.77 - 4.02 (m, 2H), 4.12 - 4.32 (m, 1H), 4.59 - 4.87 (m, 3H), 6.79 - 6.98 (m, 1H), 7.29 - 7.43 (m, 1H), 8.33 - 8.68 (m, 3H).

[0559]

[0560] 실시예 17

[0561] 3-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[4-(히드록시메틸)페닐]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴

[0562] 슈렝크 튜브 (Schlenk tube) 를, 3-{(3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a] 피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴 (제조 7b, 0.35 g, 0.85 mmol), 4-히드록시메틸페닐보론산 (0.19 g, 1.28 mmol), 2.0 M 소듐 카르보네이트 수용액 (0.64 mL, 1.28 mmol) 및 1,2-디메톡시에탄 (4 mL) 으로 충전하였다. 슈렝크 튜브를 아르곤에 의한 소개-뒷채움 (evacuation-backfilling) 의 3 회 사이클에 적용하고, 이후 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (99 mg, 0.09 mmol) 을 첨가하였다. 아르곤에 의한 소개-뒷채움의 3 회 추가 사이클 이후, 슈렝크 튜브를 밀봉하고, 혼합물을 교반하고, 80 ℃ 에서 밤새 가열하였다. 용매를 제거하고, 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 헥산 → 헥산/에틸 아세테이트 1:9) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (0.32 g, 77%).

LRMS (m/z): 486 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.71 - 1.90 (m, 2H), 2.10-2.35 (m, 2H), 3.21 - 3.54 (m, 4H), 3.63 - 3.70 (m, 1H), 3.91 (dd, 1H), 4.30 (br.s., 2H), 4.62 (dd, 1H), 4.81 (t, 2H), 5.10 (bs, 1H), 6.94 (dt, 1H), 7.33 - 7.45 (m, 1H), 7.53 - 7.62 (m, 2H), 8.10 (d, 2H), 8.54 - 8.26 (m, 2H), 8.70 (s, 1H).

[0563]

[0564] 실시예 18

[0565] 3-((3R)-3-{[6-(6-아미노피리딘-3-일)-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴

[0566] 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 95:5) 에 의한 미정제 생성물의 정제가 이후 뒤따르는, 실시예 18 에 기재된 실험 과정에 따라, 3-{(3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴 (제조 6b) 및 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민으로부터 고체로서 수득됨 (44%).

LRMS (m/z): 472 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.70 - 2.07 (m, 3H), 2.16 - 2.30 (m, 1H), 3.33 - 3.54 (m, 4H), 3.84 - 4.04 (m, 1H), 4.23 - 4.41 (m, 1H), 4.74 (d, 2H), 4.96 - 5.15 (m, 1H), 6.57 - 6.69 (m, 1H), 6.78 - 6.96 (m, 1H), 7.32 - 7.44 (m, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.48 - 8.59 (m, 2H), 8.65 (d, 1H), 8.93 (dd, 1H).

[0567]

[0568] 실시예 19

[0569] 3-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(6-메톡시피리딘-3-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴

[0570] 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 95:5) 에 의한 미정제 생성물의 정제가 이후 뒤따르는, 실시예 18 에 기재된 실험 과정에 따라, 3-{(3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴 (제조 6b) 및 (6-메톡시피리딘-3-일)보론산으로부터 고체로서 수득됨 (42%).

[0571] LRMS (m/z): 487 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (400 MHz, $CDCl_3$): 1.68 - 2.08 (m, 3H), 2.18 - 2.33 (m, 1H), 3.13 - 3.52 (m, 4H), 3.57 - 3.72 (m, 1H), 3.87 - 3.99 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.27 - 4.44 (m, 1H), 5.09 (d, 1H), 6.85 - 6.97 (m, 2H), 7.34 - 7.44 (m, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.49 - 8.60 (m, 2H), 8.67 (d, 1H), 8.98 - 9.06 (m, 1H).

[0572] 실시예 20

[0573] 3-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴

[0574] a)tert-부틸(3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일] 아미노}피페리딘-1-카르복실레이트

[0575] tert-부틸 (3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (1.0 g, 2.24 mmol), (2-메틸피리딘-4-일)보론산 (0.46 g, 3.36 mmol) 및 0.18 g (0.22 mmol) 의 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물의 디옥산 (50 mL) 중의 용액에, 세슘 카르보네이트의 2M 수용액 (3.36 mL) 을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90 ℃ 에서 질소 분위기 하에 밤새 교반하고, 이후 실온으로 냉각하고, Celite® 를 통해 여과하고, 용매를 제거하고, 잔여물을 먼저 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 90:10) 에 의해 및 이후 역상 크로마토그래피 (C-18 실리카, Waters® 사제, 용리액으로서 물/1:1 아세토니트릴-메탄올 [0.1% v/v 암모늄 포르메이트 완충됨] 0% → 100%) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 얻었다 (0.827 g, 73%).

[0576] LRMS (m/z): 504 $(M+1)^+$.

[0577] b)5-플루오로-6-(2-메틸피리딘-4-일)-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민

[0578] tert-부틸 (3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 20a, 0.087 g, 0.17 mmol) 의 디클로로메탄 (5 mL) 중의 용액에, 트리플루오로아세트산 (1.5 mL) 을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 휘발물질을 감압 하에 증발시키고, 잔여물을 물 및 디클로로메탄 사이에서 분할하였다. 수성 층을 분리하고, 이것이 염기성 pH 를 달성할 때까지 희석된 소듐 히드록시드의 용액에 의해 pH 를 조절하였다. 생성물을 디클로로메탄 (x3) 으로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 증발하여 건조시켜, 표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 얻었다 (0.064 g, 92%).

[0579] LRMS (m/z): 404 $(M+1)^+$.

[0580] c)3-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴

[0581] 제조 6b 에 기재된 실험 과정에 따라, 5-플루오로-6-(2-메틸피리딘-4-일)-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민 (실시예 20b) 로부터 밝은 황색 고체로서 수득됨 (66%). 미정제물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 90:10) 에 의해 정제하였다.

[0582] LRMS (m/z): 471 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (400 MHz, $CDCl_3$): 1.80 – 2.31 (m, 5H), 2.68 – 2.85 (m, 3H), 3.20 – 4.61 (m, 7H), 5.14 – 5.35 (m, 1H), 6.85 – 6.98 (m, 1H), 7.35 – 7.45 (m, 1H), 7.82 – 8.04 (m, 2H), 8.43 – 8.77 (m, 4H).

[0583] 실시예 21

[0584] 3-{(3R)-3-[[5-플루오로-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일](메틸)아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴

[0585] a)Tert-부틸(3R)-3-[[5-플루오로-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일](메틸)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트

[0586] tert-부틸 (3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피

페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 20a, 0.218 g, 0.43 mmol) 의 N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 중의 용액에 소듐 히드라이드 (미네랄 오일 중 60 % 분산액, 0.034 g, 1.42 mmol) 를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 15 min 동안 교반하고, 이후 메틸 요오다이드 (0.040 mL, 0.64 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 교반한 후, 이를 물 및 에틸 아세테이트 사이에서 분할하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하여, 196 mg (88% 수율) 의 표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

[0587] LRMS (m/z): 518 $(M+1)^+$.

[0588] b)5-플루오로-N-메틸-6-(2-메틸피리딘-4-일)-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로 [1,5-a] 피리딘-3-일피리미딘-4-아민

[0589] 실시예 20b 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-[[5-플루오로-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일](메틸)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 21a) 로부터 밝은 황색 고체로서 수득됨 (94%).

[0590] LRMS (m/z): 418 $(M+1)^+$.

[0591] c)3-{(3R)-3-[[5-플루오로-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일 피리미딘-4-일](메틸)아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴

[0592] 실시예 20c 에 기재된 실험 과정에 따라, 5-플루오로-N-메틸-6-(2-메틸피리딘-4-일)-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민 (실시예 21b) 으로부터 담백색 고체로서 수득됨 (56%). 미정제 물을 역상 크로마토그래피 (C-18 실리카, Waters® 사제, 용리액으로서 물/1:1 아세토니트릴-메탄올 [0.1% v/v 암모늄 포르메이트 완충됨] 0% → 100%) 에 의해 정제하였다.

[0593] LRMS (m/z): 418 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (400 MHz, $CDCl_3$): 1.65 – 2.27 (m, 6H), 2.79 – 3.06 (m, 4H), 3.10 – 3.65 (m, 6H), 3.73 – 3.91 (m, 1H), 4.46 – 4.92 (m, 2H), 6.86 – 7.04 (m, 1H), 7.30 – 7.51 (m, 1H), 7.98 – 8.26 (m, 2H), 8.40 (d, 1H), 8.50 – 8.75 (m, 3H).

[0594] 실시예 22

[0595] 1-(5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)피페리딘-4-올

[0596] 2-{(3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올 (제조 7, 0.060 g, 0.15 mmol) 및 피페리딘-4-올 (0.060 g, 0.59 mmol) 의 N,N'-디메틸아세트아미드 (0.3 mL) 중의 현탁액을 110 ℃ 에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄 /메탄올 95:5) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (0.046 mg, 62%).

[0597] LRMS (m/z): 470 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.66 - 1.95 (m, 4H), 1.97 - 2.09 (m, 2H), 2.11 - 2.28 (m, 1H), 2.98 - 3.35 (m, 3H), 3.41 - 3.59 (m, 2H), 3.64 - 3.81 (m, 1H), 3.84 - 4.06 (m, 3H), 4.16 - 4.32 (m, 5H), 4.54 - 4.71 (m, 1H), 6.75 - 6.93 (m, 1H), 7.17 - 7.37 (m, 1H), 8.39 (d, 2H), 8.44 - 8.53 (m, 1H), 8.58 (d, 1H).

[0598] 실시예 23

[0599] 2-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-2-옥소에탄올

[0600] 실시예 22 에 기재된 실험 과정에 따라, 2-{(3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올 (제조 7) 및 피페리딘-4-일메탄올로부터 황색 고체로서 수득됨 (54%).

LRMS (m/z): 484 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.30 - 1.51 (m, 3H), 1.68 - 1.95 (m, 6H), 2.05 - 2.24 (m, 1H), 2.93 - 3.29 (m, 4H), 3.36 - 3.61 (m, 4H), 3.62 - 3.80 (m, 1H), 3.83 - 4.07 (m, 1H), 4.14 - 4.29 (m, 2H), 4.51 (d, 2H), 4.58 - 4.71 (m, 1H), 6.75 - 6.95 (m, 1H), 7.20 - 7.33 (m, 1H), 8.37 - 8.52 (m, 2H), 8.53 - 8.64 (m, 1H).

[0601]

[0602] 실시예 24

[0603] 2-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[(2-히드록시에틸)아미노]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-2-옥소에탄올

[0604] 실시예 22 에 기재된 실험 과정에 따라, 2-{(3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올 (제조 7) 및 2-아미노 에탄올로부터 고체로서 수득됨 (28%).

LRMS (m/z): 431 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.67 - 1.80 (m, 2H), 1.78 - 1.93 (m, 1H), 2.08 - 2.26 (m, 1H), 2.99 - 3.31 (m, 1H), 3.34 - 3.58 (m, 2H), 3.59 - 3.83 (m, 3H), 3.84 - 4.06 (m, 3H), 4.09 - 4.32 (m, 3H), 4.47 - 4.72 (m, 2H), 4.97 - 5.17 (m, 1H), 6.77 - 6.94 (m, 1H), 7.28 - 7.36 (m, 1H), 8.29 - 8.62 (m, 3H).

[0605]

[0606] 실시예 25

[0607] 2-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(4-메틸피페라진-1-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올

[0608] 실시예 22 에 기재된 실험 과정에 따라, 2-{(3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a] 피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올 (제조 7) 및 1-메틸피페라진으로부터 베이지색 고체로서 수득됨 (61%).

LRMS (m/z): 469 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.26 - 1.38 (m, 1H), 1.71 - 1.96 (m, 3H), 2.10 - 2.24 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.48 - 2.58 (m, 3H), 2.93 - 3.31 (m, 2H), 3.35 - 3.55 (m, 1H), 3.62 - 3.84 (m, 5H), 3.86 - 4.06 (m, 2H), 4.13 - 4.29 (m, 2H), 4.53 - 4.71 (m, 1H), 6.76 - 6.90 (m, 1H), 7.22 - 7.35 (m, 1H), 8.30 - 8.64 (m, 3H).

[0609]

[0610] 실시예 26

[0611] 2-{(3R)-3-[(5-메틸-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올

[0612] a)Tert-부틸(3R)-3-[(5-메틸-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트

[0613] tert-부틸 (3R)-3-[(6-클로로-5-메틸-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (제조 8c) 및 모르폴린의 혼합물을, 48 시간 동안 100℃ 에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물에 부었다. 생성된 침전물을 여과 제거하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켜, 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (0.13 g, 59%).

[0614] LRMS (m/z): 494 $(M+1)^+$.

[0615] b)5-메틸-6-모르폴린-4-일-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민

[0616] 실시예 14b 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-[(5-메틸-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 26a) 로부터 황색 고체 디히드로클로라이드 염으로서 수득됨 (100%).

[0617] LRMS (m/z): 394 $(M+1)^+$.

[0618] c)2-{(3R)-3-[(5-메틸-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올

[0619] 제조 7 에 기재된 실험 과정에 따라, 5-메틸-6-모르폴린-4-일-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민 (실시예 26b) 로부터 고체로서 수득됨 (43%). 미정제물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 95:5) 에 의해 정제하였다.

LRMS (m/z): 452 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.67 - 1.93 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 2.09 - 2.30 (m, 1H), 3.08 - 3.44 (m, 5H), 3.44 - 4.02 (m, 7H), 4.11 - 4.61 (m, 4H), 6.70 - 6.98 (m, 1H), 7.15 - 7.42 (m, 1H), 8.33 - 8.78 (m, 3H).

[0620]

[0621] 실시예 27

[0622] 2-((3R)-3-{[6-(2-메톡시에톡시)-5-메틸-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올

[0623] a) Tert-부틸 (3R)-3-{[6-(2-메톡시에톡시)-5-메틸-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트

[0624] 실시예 5 에 기재된 실험 과정에 따라, (3R)-3-[(6-클로로-5-메틸-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (제조 9c) 및 2-메톡시에탄올로부터 무색 오일로서 수득됨 (65%).

[0625] LRMS (m/z): 483 $(M+1)^+$.

[0626] b) 메톡시에톡시)-5-메틸-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민

[0627] 실시예 15b 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-{[6-(2-메톡시에톡시)-5-메틸-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 27a) 로부터 황색을 띄는 고체 디히드로클로라이드 염으로서 수득됨 (98%).

[0628] LRMS (m/z): 383 $(M+1)^+$.

[0629] c)2-((3R)-3-{[6-(2-메톡시에톡시)-5-메틸-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올

[0630] 제조 7 에 기재된 실험 과정에 따라, 메톡시에톡시)-5-메틸-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민 (실시예 27b) 으로부터 백색 고체로서 수득됨 (23%). 미정제물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 95:5) 에 의해 정제하였다.

LRMS (m/z): 441 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 0.78 - 1.21 (m, 2H), 1.68 - 1.89 (m, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.09 - 2.27 (m, 1H), 3.06 - 3.28 (m, 1H), 3.34 - 3.58 (m, 4H), 3.63 - 4.01 (m, 4H), 4.09 - 4.44 (m, 3H), 4.53 - 4.71 (m, 2H), 6.75 - 6.96 (m, 1H), 7.21 - 7.35 (m, 1H), 8.40 - 8.77 (m, 3H).

[0631]

[0632] 실시예 28

[0633] 에틸 1-(5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-카르복실레이트

[0634] 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 95:5) 에 의한 미정제 생성물의 정제가 이후 뒤따르는, 실시예 2a 에 기재된 실험 과정에 따라, 2-{(3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올 (제조 7) 및 에틸 4-메틸피페리딘-4-카르복실레이트로부터 짙은 황색 고체로서 수득됨 (58%).

LRMS (m/z): 540 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.14 - 1.39 (m, 5H), 1.49 - 1.67 (m, 6H), 1.68 - 1.98 (m, 4H), 2.13 - 2.38 (m, 2H), 3.06 - 3.63 (m, 3H), 3.62 - 4.08 (m, 3H), 4.08 - 4.36 (m, 4H), 4.50 - 4.80 (m, 1H), 6.77 - 6.95 (m, 1H), 6.78 - 6.97 (m, 1H), 7.26 - 7.38 (m, 1H), 8.28 - 8.60 (m, 3H).

[0635]

[0636] 실시예 29

[0637] 2-((3R)-3-{[5-플루오로-2-(5-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-6-모르폴린-4-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올

[0638] a) 1-아미노-4-메틸피리딘-1-이움 2,4,6-트리메틸벤젠술포네이트

[0639] O-(메시틸술포닐)히드록실아민 (23.11 g, 107.4 mmol) 의 디클로로메탄 (272 mL) 중의 용액을, 4-메틸피리딘 (10.0 g, 107.4 mmol) 의 디클로로메탄 (136 mL) 중의 냉각된 (0 ℃) 용액에 적가하고, 생성된 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 일부 증발시키고, 디에틸 에테르를 첨가하여, 오일을 침전시켰다. 반응 혼합물을 0 ℃ 로 냉각시키고, 용매를 따라냈다. 오일을 진공 하에 건조시켜, 표제 화합물을 얻었다 (33.11 g, 99%).

[0640] LRMS (m/z): 109 $(M)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 2.22 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.61 (s, 6H), 6.80 (s, 2H), 7.26 - 7.39 (d, 2H), 8.84 - 8.86 (d, 2H).

[0641] b) 에틸 5-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트

[0642] 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트) 에 의한 미정제 생성물의 정제가 이후 뒤따르는, 제조 1a 에 기재된 실험 과정에 따라, 1-아미노-4-메틸피리딘-1-이움 2,4,6-트리메틸벤젠 술포네이트 (실시예 29a) 및 에틸 프로피올레이트로부터 고체로서 수득됨 (54%).

[0643] LRMS (m/z): 205 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.38 - 1.42 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 4.34 - 4.40 (q, 2H), 6.75 - 6.77 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.37 - 8.39 (d, 1H).

[0644] c) 5-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복시미드아미드

[0645] 톨루엔 중 2.0 M 트리메틸알루미늄 용액 (62 mL, 124 mmol) 을, 암모늄 클로라이드 (6.18 g, 115.6 mmol) 의 톨루엔 (133 mL) 중의 냉각된 (0 ℃) 현탁액에 적가하고, 생성된 혼합물을 더이상 기체가 형성되지 않을 때까지 교반하였다. 에틸 5-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트 (실시예 29b, 7.87 g, 38.53 mmol) 의 톨루엔 (25 mL) 중의 용액을 이후 적가하고, 반응 혼합물을 80 ℃ 에서 밤새 교반하였다. 추가 암모늄 클로라이드 (6.18 g, 115.6 mmol) 및 톨루엔 중 2.0 M 트리메틸알루미늄 용액 (62 mL, 124 mmol) 을 첨가하고, 현탁액을 밤새 80 ℃ 에서 및 주말동안 (weekend) 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃ 에서 냉각시키고, 메탄올 (30 mL) 을 적가하였다. 현탁액을 규조토 (Celite®) 를 통해 여과하고, 고체를 메탄올로 세척하였다. 유기 상을 합치고, 용매를 일부 증발시키고 (100 mL 이하의 용액), 디클로로메탄 (100 mL) 을 첨가하였다. 형성된 고체를 여과하고, 용매를 증발하여 건조시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄/메탄올) 에 의한 잔여물의 정제는 표제 화합물 (6.7 g, 98%) 을 생성하였다.

[0646] LRMS (m/z): 175 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, DMSO-d_6): 2.50 (s, 3H), 7.08 - 7.10 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.81 - 8.83 (d, 1H), 8.97 (bs, 3H).

[0647] d) 5-플루오로-2-(5-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-4,6-디올

[0648] 제조 4a 에 기재된 실험 과정에 따라, 5-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복시미드아미드 (실시예 29c) 및 디에틸 2-플루오로말로네이트로부터 황색 고체로서 수득됨 (80%).

[0649] LRMS (m/z): 261$(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (400 MHz, DMSO-d_6): 2.50 (s, 3H), 6.99 - 7.01 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.71 - 8.73 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 12.59 (bs, 1H).

[0650] e)3-(4,6-디클로로-5-플루오로피리미딘-2-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘

[0651] 5-플루오로-2-(5-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-4,6-디올 (실시예 29d, 1.19 g, 4.57 mmol) 및 인(V) 옥시클로라이드 (9.3 mL, 99.6 mmol) 의 혼합물을, 110 ℃ 에서 75 분 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 물을 첨가하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켜, 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (1.08 g, 79%).

LRMS (m/z): 297 $(M+1)^+$.

^{1}H-NMR δ (400 MHz, $CDCl_3$): 2.51 (s, 3H), 6.78 - 6.80 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.41 - 8.43 (d, 1H), 8.62 (s, 1H).

[0652]

[0653] f)Tert-부틸(3R)-3-{[6-클로로-5-플루오로-2-(5-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트

[0654] 제조 5 에 기재된 실험 과정에 따라, 3-(4,6-디클로로-5-플루오로피리미딘-2-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘 (실시예 29e) 및 (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트로부터 핑크색 고체로서 수득됨 (93%).

[0655] LRMS (m/z): 460 $(M+1)^+$.

[0656] g)Tert-부틸(3R)-3-{[5-플루오로-2-(5-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-6-모르폴린-4-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트

[0657] 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 헥산 → 에틸 아세테이트) 에 의한 정제가 이후 뒤따르는, 실시예 32a 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-{[6-클로로-5-플루오로-2-(5-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 29f) 및 모르폴린으로부터 고체로서 수득됨 (47%).

[0658] LRMS (m/z): 512 $(M+1)^+$.

[0659] h)5-플루오로-2-(5-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-6-모르폴린-4-일-N-[(3R)-피페리딘-3-일] 피리미딘-4-아민

[0660] 실시예 15b 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-{[5-플루오로-2-(5-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-6-모르폴린-4-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 29g) 로부터 고체로서 수득됨 (85%).

[0661] LRMS (m/z): 412 $(M+1)^+$.

[0662] i)2-((3R)-3-{[5-플루오로-2-(5-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-6-모르폴린-4-일피리미딘-일] 아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올

[0663] 제조 7 에 기재된 실험 과정에 따라, 5-플루오로-2-(5-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-6-모르폴린-4-일-N-[(3R)-피페리딘-3-일]피리미딘-4-아민 (실시예 29h) 로부터 짙은 황색 고체로서 수득됨 (40%). 미정제물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (구배, 헥산 → 에틸 아세테이트).

LRMS (m/z): 470 $(M+1)^+$.

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.66 - 1.81 (m, 2H), 1.80 - 1.99 (m, 1H), 2.09 - 2.27 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 3.09 - 3.29 (m, 2H), 3.32 - 3.58 (m, 1H), 3.65 - 3.79 (m, 5H), 3.81 - 3.90 (m, 4H), 3.92 - 4.04 (m, 1H), 4.11 - 4.34 (m, 2H), 4.47 - 4.75 (m, 1H), 6.60 - 6.75 (m, 1H), 8.07 - 8.62 (m, 3H).

[0664]

[0665] 실시예 30

[0666] 에틸 1-(6-{[(3R)-1-(시아노아세틸)피페리딘-3-일]아미노}-5-플루오로-2-피라졸로 [1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)피페리딘-4-카르복실레이트

[0667] 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 95:5) 에 의한 미정제 생성물의 정제가 이후 뒤따르는, 실시예 2a 에 기재된 실험 과정에 따라, 3-{(3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노] 피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴 (제조 7b) 및 에틸 피페리딘-4-카르복실레이트로부터 고체로서 수득됨 (48%).

LRMS (m/z): 535 $(M+1)^+$.

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.29 (t, 3H), 1.66 - 2.12 (m, 7H), 2.10 - 2.28 (m, 1H), 2.50 - 2.72 (m, 1H), 3.01 - 3.27 (m, 3H), 3.31 - 3.69 (m, 4H), 3.75 - 3.92 (m, 1H), 4.07 - 4.29 (m, 2H), 4.33 - 4.46 (m, 2H), 4.47 - 4.77 (m, 1H), 6.75 - 6.95 (m, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 8.25 - 8.59 (m, 3 H).

[0668]

[0669] 실시예 31

[0670] 1-(6-{[(3R)-1-(시아노아세틸)피페리딘-3-일]아미노}-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일) 피페리딘-4-카르복시산

[0671] 테트라히드로푸란 및 물 (1:1) 의 혼합물 (1.4 mL) 중 에틸 1-(6-{[(3R)-1-(시아노아세틸)피페리딘-3-일]아미노}-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일) 피페리딘-4-카르복실레이트 (실시예 30, 0.046 g, 0.08 mmol) 의 용액에, 리튬 히드록시드 일수화물 (0.014 g, 0.34 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 증발시키고, 물을 첨가하고, 수용액의 pH 를 0.5 N 염산의 첨가에 의해 3 으로 조절하였다. 수용액을 디클로로메탄 (x3) 으로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 증발하여 건조시켜, 표제 화합물을 갈색 고체로서 얻었다 (0.019 g, 40%).

[0672] LRMS (m/z): 507 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.63 - 2.25 (m, 6H), 2.55 - 2.81 (m, 1H), 3.07 - 3.31 (m, 3H), 3.30 - 3.67 (m, 4H), 3.70 - 3.93 (m, 2H), 4.12 - 4.30 (m, 1H), 4.32 - 4.47 (m, 2H), 4.47 - 4.86 (m, 1H), 6.76 - 7.00 (m, 1H), 7.29 - 7.45 (m, 1H), 8.27 - 8.66 (m, 3H).

[0673] 실시예 32

[0674] 2-((3R)-3-{[5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일-6-(1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올

[0675] 슈렝크 튜브를, 2-{(3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a] 피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올 (제조 7, 0.047 g, 0.12 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (0.034 g, 0.18 mmol), 포타슘 트리포스페이트의 2M 수용액 (0.17 mL, 0.35 mmol) 및 1,4-디옥산 (0.5 mL) 로 충전하였다. 슈렝크 튜브를 아르곤에 의한 소개-뒷채움의 3 회 사이클에 적용하고, 이후, 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노) 페로센]팔라듐(II) 디클로라이드 착물 (0.01 g, 0.01 mmol) 을 첨가하였다. 아르곤에 의한 소개-뒷채움의 3 회 추가 사이클 이후, 슈렝크 튜브를 밀봉하고, 혼합물을 90 ℃ 에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (0.034 g, 0.18 mmol) 및 디클로로메탄과의 1,1'-비스(디페닐포스피노) 페로센]팔라듐(II) 디클로라이드 착물 (0.01 g, 0.01 mmol) 을 더 첨가하였다. 소개-뒷채움의 3 회 사이클 이후, 혼합물을 90℃ 에서 6 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, Celite® 를 통해 여과하고, 용매를 제거하고, 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 95:5) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 얻었다 (0.018 g, 35%).

[0676] LRMS (m/z): 437 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.47 - 1.76 (m, 2H), 2.11 - 2.33 (m, 1H), 3.10 - 3.31 (m, 1H), 3.37 - 3.55 (m, 1H), 3.68 - 3.82 (m, 4H), 3.91 - 4.10 (m, 1H), 4.19 - 4.30 (m, 2H), 4.29 - 4.71 (m, 1H), 4.92 - 5.08 (m, 1H), 6.82 - 6.99 (m, 1H), 7.30 - 7.42 (m, 1H), 8.33 (br. s., 2H), 8.49 - 8.62 (m, 2H), 8.69 (d, 1H).

[0677] 실시예 33

[0678] 1-[4-(5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸프로판-2-올

[0679] a)2-메틸-1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일]프로판-2-올

[0680] 마이크로웨이브 반응기를 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (0.50 g, 2.58 mmol), 2,2-디메틸옥시란 (0.57 mL, 6.44 mmol), 세슘 카르보네이트 (1.25 g, 3.84 mmol) 및 아세토니트릴 (5 mL) 로 충전하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 130 ℃ 에서 마이크로웨이브 조사에 적용하였다. 고체를 여과하고, 디클로로메탄으로 세척하고, 여과액 및 세척액을 진공 하에 농축하여, 표제 화합물을 오일로서 얻었다 (0.28 g, 42%).

[0681] b)1-[4-(5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일 피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸프로판-2-올

[0682] 실시예 32 에 기재된 실험 과정에 따라, 2-{(3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올 (제조 7) 및 2-메틸-1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일]프로판-2-올 (실시예 33a) 로부터 고체로서 수득됨 (57%).

LRMS (m/z): 509 $(M+1)^+$.

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.23 (s, 6H), 1.70 - 1.98 (m, 3H), 2.13 - 2.31 (m, 1H), 3.10 - 3.32 (m, 1H), 3.38 - 3.58 (m, 1H), 3.67 - 3.83 (m, 2H), 3.89 - 4.09 (m, 2H), 4.19 (d, 2H), 4.23 - 4.39 (m, 2H), 4.55 - 4.77 (m, 1H), 4.98 (t, 1H), 6.82 - 6.95 (m, 1H), 7.11 - 7.44 (m, 1H), 7.44 - 7.66 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.46 - 8.60 (m, 1H), 8.67 (d, 1H).

[0683]

[0684] 실시예 34

[0685] 2-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올

[0686] 슈렝크 튜브를 2-{(3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a] 피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올 (제조 8, 0.080 g, 0.20 mmol), (2-메틸피리딘-4-일)보론산 (0.041 g, 0.30 mmol), 세슘 카르보네이트의 2M 수용액 (0.29 mL), 0.59 mmol) 및 1,4-디옥산 (1 mL) 으로 충전하였다. 슈렝크 튜브를 아르곤에 의한 소개-뒷채움의 3 회 사이클에 적용하고, 이후 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노) 페로센]팔라듐(II) 디클로라이드 착물 (0.01 g, 0.01 mmol) 을 첨가하였다. 아르곤에 의한 소개-뒷채움의 3 회 추가 사이클 이후, 슈렝크 튜브를 밀봉하고, 혼합물을 밤새 90 ℃ 에서 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, Celite® 를 통해 여과하고, 용매를 제거하고, 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 95:5) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 밝은 오렌지색 고체로서 얻었다 (0.036 g, 39%).

LRMS (m/z): 462 $(M+1)^+$.

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.73 - 2.02 (m, 3H), 2.12 - 2.33 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 3.12 - 3.30 (m, 1H), 3.37 - 3.61 (m, 2H), 3.69 - 3.85 (m, 1H), 3.95 - 4.13 (m, 1H), 4.20 - 4.43 (m, 2H), 4.66 (dd, 1H), 5.16 (t, 1H), 6.85 - 6.98 (m, 1H), 7.31 - 7.44 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.87 (br. s., 1H), 8.47 - 8.61 (m, 2H), 8.63 - 8.80 (m, 2H).

[0687]

[0688] 실시예 35

[0689] 2-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(6-메톡시피리딘-3-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올

[0690] 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 95:5) 에 의한 정제가 이후 뒤따르는, 실시예 17 에 기재된 실험 과정에 따라, 2-{(3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a] 피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올 (제조 7) 및 (6-메톡시피리딘-3-일)보론산으로부터 밝은 황색 고체로서 수득됨 (58%).

LRMS (m/z): 478 $(M+1)^+$.

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 0.74 - 0.97 (m, 2H), 1.00 - 1.34 (m, 1H), 1.70 - 2.03 (m, 3H), 2.13 - 2.33 (m, 1H), 3.11 - 3.31 (m, 1H), 3.34 - 3.51 (m, 1H), 3.51 - 3.85 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.13 - 4.43 (m, 2H), 4.70 (dd, 1H), 5.07 (t, 1H), 6.74 - 7.07 (m, 2H), 7.29 - 7.56 (m, 1H), 8.28 - 8.83 (m, 3H), 9.01 (s, 1H).

[0691]

[0692] 실시예 36

[0693] 2-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(6-메틸피리딘-3-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올

[0694] 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 95:5) 에 의한 정제가 이후 뒤따르는, 실시예 17 에 기재된 실험 과정에 따라, 2-{(3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a] 피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올 (제조 7) 및 (6-메틸피리딘-3-일)보론산으로부터 밝은 황색 고체로서 수득됨 (61%).

LRMS (m/z): 462 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 0.70 - 1.37 (m, 1H), 1.55 - 2.07 (m, 1H), 2.10 - 2.32 (m, 1H), 2.49 (s, 1H), 2.67 (s, 3H), 3.03 - 3.32 (m, 2H), 3.37 - 3.56 (m, 1H), 3.90 - 4.13 (m, 1H), 4.19 - 4.40 (m, 3H), 4.68 (dd, 1H), 5.03 - 5.25 (m, 1H), 6.76 - 7.21 (m, 1H), 7.29 - 7.42 (m, 2H), 8.28 - 8.40 (m, 1H), 8.50 - 8.81 (m, 3H), 9.28 (s, 1H).

[0695]

[0696] 실시예 37

[0697] 2-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[2-(히드록시메틸)피리딘-4-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-2-옥소에탄올

[0698] a) 4-브로모-2-[(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)메틸]피리딘

[0699] 디클로로메탄 (8 mL) 및 테트라히드로푸란 (4 mL) 중 (4-브로모피리딘-2-일)메탄올 (0.30 g, 1.60 mmol) 의 용액에, 피리디늄 파라-톨루엔술포네이트 (0.080 g, 0.32 mmol) 및 3,4-디히드로-2H-피란 (0.32 mL, 3.51 mmol) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3.5 시간 동안 50℃ 에서 및 60 시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공 하에 증발시키고, 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 95:5) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (0.33 g, 76%).

LRMS (m/z): 272, 274 $(M+1, M+3)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.46 - 1.65 (m, 2H), 1.69 - 1.83 (m, 2H), 1.83 - 2.02 (m, 2H), 3.51 - 3.65 (m, 1H), 3.81 - 3.96 (m, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.78 (t, 1H), 4.89 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.37 (d, 1H).

[0700]

[0701] b) 2-[(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)메틸]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘

[0702] 슈렝크 튜브를 4-브로모-2-[(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)메틸]피리딘 (실시예 37a, 0.32 g, 1.18 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비-1,3,2-디옥사보롤란 (0.45 g, 1.76 mmol), 포타슘 아세테이트 (0.35 g, 3.53 mmol) 및 1,4-디옥산 (6 mL) 으로 충전하였다. 슈렝크 튜브를 아르곤에 의한 소개-뒷채움의 3 회 사이클에 적용한 후, [1,1'-비스(디페닐포스피노) 페로센] 팔라듐(II) 디클로라이드 (0.058 g, 0.07 mmol) 를 첨가하였다. 아르곤에 의한 소개-뒷채움의 3 회 추가 사이클 이후, 슈렝크 튜브를 밀봉하고 혼합물을 교반하고, 80 ℃ 에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 규조토 (Celite®) 를 통해 여과하고, 용매를 농축하여 건조시켜, 표제 화합물을 흑색 오일로서 얻었다 (0.35 g, 93%).

[0703] LRMS (m/z): 238 $(M+1)^+$.

[0704] c) 2-{(3R)-3-[(5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일-6-{2-[(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)메틸]피리딘-4-일}피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올

[0705] 실시예 40 에 기재된 실험 과정에 따라, 2-{(3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a] 피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올 (제조 7) 및 2-[(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)메틸]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (실시예 37b) 로부터 오렌지색 오일로서 수득됨 (59%).

[0706] LRMS (m/z): 562 $(M+1)^+$.

[0707] d) 2-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[2-(히드록시메틸)피리딘-4-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-2-옥소에탄올

[0708] 2-{(3R)-3-[(5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일-6-{2-[(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)메틸]피리딘-4-일}피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올 (실시예 37c, 0.055 g, 0.10 mmol) 의 테트라히드로푸란 (0.3 mL) 중의 용액에, 1N 염산 (0.30 mL, 0.30 mmol) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4.5 시간 동안 교반하고, 용매를 진공 하에 농축하고, pH 가 8 로 조절될 때까지 포화 소듐 바이카르보네이트 수용액을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (x3) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 용매를 증발하여 건조시켰다. 미정제물을 예비 HPLC (구배, 물 → 메탄올) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (0.022 g, 47%).

LRMS (m/z): 478 $(M+1)^+$.

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.82 - 2.03 (m, 3H), 2.15 - 2.33 (m, 2H), 3.26 (dd, 2H), 3.35 - 3.58 (m, 1H), 3.94 - 4.13 (m, 1H), 4.20 - 4.46 (m, 2H), 4.65 (d, 1H), 4.91 (s, 2H), 5.11 - 5.27 (m, 1H), 6.92 (q, 1H), 7.31 - 7.45 (m, 1H), 7.85 - 8.03 (m, 2H), 8.43 - 8.61 (m, 2H), 8.61 - 8.84 (m, 2H).

[0709]

[0710] 실시예 38

[0711] 에틸 5-(5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)피리딘-2-카르복실레이트

[0712] a) 에틸 5-(6-{[(3R)-1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-3-일]아미노}-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)피리딘-2-카르복실레이트

[0713] 실시예 20a 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (제조 5, 0.300 g, 0.67 mmol) 및 에틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트 (0.600 g, 2.17 mmol) 로부터 밝은 황색 고체로서 수득됨 (72%). 미정제 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 → 헥산/에틸 아세테이트 20:80) 에 의해 정제하였다.

[0714] LRMS (m/z): 562 $(M+1)^+$.

[0715] b) 에틸 5-{5-플루오로-6-[(3R)-피페리딘-3-일아미노]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}피리딘-2-카르복실레이트

[0716] 실시예 20b 에 기재된 실험 과정에 따라, 에틸 5-(6-{[(3R)-1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-3-일]아미노}-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)피리딘-2-카르복실레이트 (실시예 38a) 로부터 밝은 황색 고체로서 수득됨 (89%).

[0717] LRMS (m/z): 462 $(M+1)^+$.

[0718] c) 5-(5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)피리딘-2-카르복실레이트

[0719] 제조 7 에 기재된 실험 과정에 따라, 에틸 5-{5-플루오로-6-[(3R)-피페리딘-3-일아미노]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}피리딘-2-카르복실레이트 (실시예 38b) 로부터 밝은 황색 고체로서 수득됨 (72%). 미정제물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 헥산 → 에틸 아세테이트 및 이후 에틸 아세테이트/에탄올 70:30) 에 의해 정제하였다.

LRMS (m/z): 520 $(M+1)^+$.

^{1}H-NMR δ (400 MHz, $CDCl_3$): 1.44 – 1.53 (m, 3H), 1.69 – 2.29 (m, 4H), 3.11 – 3.53 (m, 3H), 3.69 – 4.41 (m, 5H), 4.47 – 4.59 (m, 2H), 5.09 – 5.29 (m, 1H), 6.82 – 6.97 (m, 1H), 7.29 – 7.41 (m, 1H), 8.22 – 8.35 (m, 1H), 8.45 – 8.81 (m, 4H), 9.53 (s, 1H).

[0720]

[0721] 실시예 39

[0722] 2-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-메톡시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올

[0723] a) Tert-부틸 (3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-메톡시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트

[0724] 2-메톡시에탄올 (0.11 mL, 1.45 mmol) 을, 테트라히드로푸란 (1.5 mL) 중 소듐 히드라이드 (미네랄 오일 중 60 % 분산액, 0.10 g, 1.13 mmol) 의 현탁액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. Tert-부틸 (3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (제조 5, 0.10 g, 0.22 mmol) 를 이후 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 환류 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물 및 에틸 아세테이트 사이에서 분할하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 진공

하에 농축하였다. 생성된 미정제물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 90:10)에 의해 정제하여, 표제 화합물을 고체로서 얻었다 (0.067 g, 60%).

[0725] LRMS (m/z): 487 $(M+1)^+$.

[0726] b) 5-플루오로-6-(2-메톡시에톡시)-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민

[0727] 실시예 14b 에 기재된 실험 과정에 따라, 5-플루오로-6-(2-메톡시에톡시)-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민 (실시예 39a) 으로부터 고체 디히드로클로라이드 염으로서 수득됨 (100%).

[0728] LRMS (m/z): 387 $(M+1)^+$.

[0729] c)2-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-메톡시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올

[0730] 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 95:5) 에 의한 정제가 이후 뒤따르는, 제조 7 에 기재된 실험 과정에 따라, 5-플루오로-6-(2-메톡시에톡시)-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민 (실시예 39b) 로부터 황백색 고체로서 수득됨 (47%).

[0731] LRMS (m/z): 445 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.69 - 2.01 (m, 4H), 2.12 - 2.30 (m, 1H), 2.91 - 3.23 (m, 1H), 3.31 - 3.44 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.54 (t, 1H), 3.68 - 3.78 (m, 1H), 3.80 - 3.90 (m, 2H), 3.96 - 4.08 (m, 1H), 4.14 - 4.32 (m, 2H), 4.62 - 4.84 (m, 3H), 6.78 - 6.96 (m, 1H), 7.29 - 7.39 (m, 1H), 8.33 - 8.54 (m, 2H), 8.60 (d, 1H).

[0732] 실시예 40

[0733] 2-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올

[0734] a) Tert-부틸 (3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트

[0735] 에틸렌 글리콜 (0.5 mL, 8.94 mmol) 을 1,4-디옥산 (0.7 mL) 중 포타슘 tert-부톡시드 (0.08 g, 0.67 mmol) 의 현탁액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. Tert-부틸 (3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (제조 5, 0.10 g, 0.22 mmol) 를 이후 첨가하고, 반응 혼합물을 90 ℃ 에서 밤새 교반하였다. 실온으로의 냉각 이후, 반응 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트 사이에서 분할하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 증발하여 건조시켰다. 생성된 미정제물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 95:5) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 고체로서 얻었다 (0.081 g, 77%).

[0736] LRMS (m/z): 473 $(M+1)^+$.

[0737] b) Tert-부틸 (3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트

[0738] 실시예 14b 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 40a) 로부터 고체 디히드로클로라이드 염으로서 수득됨 (100%).

[0739] LRMS (m/z): 373 $(M+1)^+$.

[0740] c)2-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올

[0741] 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 95:5) 에 의한 정제가 이후 뒤따르는, 제조 7 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 40b) 로부터 고체로서 수득됨 (46%).

[0742] LRMS (m/z): 431 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.67 - 1.81 (m, 1H), 1.82 - 1.99 (m, 1H), 2.09 - 2.29 (m, 1H), 2.97 - 3.26 (m, 2H), 3.33 - 3.58 (m, 2H), 3.66 - 3.81 (m, 1H), 3.92 - 4.10 (m, 3H), 4.13 - 4.35 (m, 3H), 4.61 - 4.87 (m, 4H), 6.83 - 6.95 (m, 1H), 7.30 - 7.38 (m, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.59 (d, 1H).

[0743] 실시예 41

[0744] 3-[(5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]프로판-1-올

[0745] a)Tert-부틸(3R)-3-{[5-플루오로-6-(3-히드록시프로폭시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일 피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트

[0746] 실시예 5 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (제조 5) 및 프로판-1,3-디올로부터 오렌지색 오일로서 수득됨 (78%).

[0747] LRMS (m/z): 487 $(M+1)^+$.

[0748] b)3-({5-플루오로-6-[(3R)-피페리딘-3-일아미노]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}옥시)프로판-1-올

[0749] 실시예 14b 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-{[5-플루오로-6-(3-히드록시프로폭시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 41a) 로부터 황색 고체 디히드로클로라이드 염으로서 수득됨 (97%) .

[0750] LRMS (m/z): 387 $(M+1)^+$.

[0751] c)3-[(5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]프로판-1-올

[0752] 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 95:5) 에 의한 정제가 이후 뒤따르는, 제조 7 에 기재된 실험 과정에 따라, 3-({5-플루오로-6-[(3R)-피페리딘-3-일아미노]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}옥시)프로판-1-올 (실시예 41b) 로부터 백색 고체로서 수득됨 (52%).

[0753] LRMS (m/z): 445 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.64 - 1.79 (m, 2H), 1.78 - 1.94 (m, 1H), 1.95 - 2.59 (m, 3H), 2.87 - 3.26 (m, 2H), 3.29 - 3.57 (m, 2H), 3.59 - 3.89 (m, 2H), 3.88 - 4.06 (m, 1H), 4.08 - 4.32 (m, 2H), 4.54 - 4.87 (m, 3H), 6.73 - 6.95 (m, 1H), 7.27 - 7.40 (m, 1H), 8.22 - 8.73 (m, 4H).

[0754] 실시예 42

[0755] 2-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-메톡시-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올

[0756] a)Tert-부틸(3R)-3-[(5-플루오로-6-메톡시-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트

[0757] 금속 소듐 (0.039 g, 1.69 mmol) 을 메탄올 (5 mL) 에 첨가하고, 혼합물을 금속 소듐이 소비될 때까지 실온에서 교반하였다. Tert-부틸 (3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (제조 5, 0.300 g, 0.67 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 환류시키면서 밤새 교반한 후, 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하고, 잔여물을 물 및 에틸 아세테이트 사이에서 분할하였다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, 건조시키고, 진공 하에 농축하여, 0.297 g (100% 수율) 의 표제 화합물을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 합성 단계에 사용하였다.

[0758] LRMS (m/z): 443 $(M+1)^+$.

[0759] b)5-플루오로-6-메톡시-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일 피리미딘-4-아민

[0760] 실시예 20b 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-[(5-플루오로-6-메톡시-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 42a) 로부터 담백색 고체로서 수득됨 (100%).

[0761] LRMS (m/z): 343 $(M+1)^+$.

[0762] c)2-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-메톡시-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올

[0763] 제조 7 에 기재된 실험 과정에 따라, 5-플루오로-6-메톡시-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민 (실시예 42b) 으로부터 백색 고체로서 수득됨 (80%). 미정제물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 93:7) 에 의해 정제하였다.

[0764] LRMS (m/z): 401 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (400 MHz, $CDCl_3$): 1.64 – 2.28 (m, 4H), 2.93 – 3.79 (m, 5H), 3.90 – 4.31 (m, 5H), 4.59 – 4.79 (m, 1H), 6.80 – 6.93 (m, 1H), 7.27 – 7.36 (m, 1H), 8.33 – 8.74 (m, 3H).

[0765] 실시예 43

[0766] 5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-올

[0767] a)5-플루오로-6-[(3R)-피페리딘-3-일아미노]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-올

[0768] 디옥산 중 염산의 4M 용액 (6 mL) 중의 2-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-메톡시-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올 (실시예 42c, 0.086 g, 0.21 mmol) 의 현탁액을, 밀봉된 튜브에서 밤새 80 ℃ 로 가열하였다. 이후 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 휘발물질을 감압 하에 제거하여, 0.078 g (100% 수율) 의 표제 화합물을 이의 히드로클로릭 염으로서 생성하였다.

[0769] LRMS (m/z): 329 $(M+1)^+$.

[0770] b)5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-올

[0771] 제조 7 에 기재된 실험 과정에 따라, 5-플루오로-6-[(3R)-피페리딘-3-일아미노]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-올 (실시예 43a) 로부터 백색 고체로서 수득됨 (100%). 미정제물을 역상 크로마토그래피 (C-18 실리카, Waters® 사제, 용리액으로서 물/1:1 아세토니트릴-메탄올 [0.1% v/v 암모늄 포르메이트 완충됨] 0% → 100%) 에 의해 정제하였다.

[0772] LRMS (m/z): 387 $(M+1)^+$.

[0773] 실시예 44

[0774] 벤질[(5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a] 피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]아세테이트

[0775] 5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-올 (실시예 43b, 0.062 g, 0.16 mmol) 의 N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중의 용액에, 은 (I) 카르보네이트 (0.530 g, 1.92 mmol) 및 벤질 2-브로모아세테이트 (0.220 g, 0.96 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 이후 이를 물로 희석하고, 생성된 현탁액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공 하에 증발시켰다. 미정제 생성물을 먼저 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 90:10) 에 의해, 및 이후 역상 크로마토그래피 (C-18 실리카, Waters® 사제, 용리액으로서 물/1:1 아세토니트릴-메탄올 [0.1% v/v 암모늄 포르메이트 완충됨] 0% → 100%) 에 의해 정제하여, 0.045 g (53% 수율) 의 표제 화합물을 백색 고체로서 생성하였다.

LRMS (m/z): 535 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (400 MHz, $CDCl_3$): 1.67 – 1.81 (m, 2H), 1.82 – 1.97 (m, 1H), 2.12 – 2.27 (m, 1H), 2.95 – 4.31 (m, 8H), 4.68 – 4.88 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.76 – 6.88 (m, 1H), 7.11 – 7.36 (m, 5H), 8.19 – 8.37 (m, 1H), 8.42 – 8.59 (m, 2H).

[0776]

[0777] 실시예 45

[0778] 2-{(3R)-3-[(6-에톡시-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올

[0779] a)Tert-부틸(3R)-3-[(6-에톡시-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트

[0780] 실시예 15a 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (제조 5) 및 에탄올로부터 오일로서 수득됨 (63%).

[0781] LRMS (m/z): 457 $(M+1)^+$.

[0782] b) 6-에톡시-5-플루오로-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민

[0783] 실시예 14b 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-[(6-에톡시-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 45a) 로부터 고체 디히드로클로라이드 염으로서 수득됨 (100%).

[0784] LRMS (m/z): 357 $(M+1)^+$.

[0785] c)2-{(3R)-3-[(6-에톡시-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올

[0786] 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 95:5) 에 의한 정제가 이후 뒤따르는, 제조 7 에 기재된 실험 과정에 따라, 6-에톡시-5-플루오로-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민 (실시예 45b) 으로부터 백색 고체로서 수득됨 (42%).

LRMS (m/z): 415 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.43 - 1.56 (m, 3H), 1.75 (br. s., 2H), 1.90 (br. s., 1H), 2.21 (br. s., 1H), 2.91 - 3.28 (m, 2H), 3.31 - 3.64 (m, 2H), 3.73 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 4.15 - 4.36 (m, 2H), 4.50 - 4.86 (m, 3H), 6.89 (q, 1H), 7.33 (br. s., 1H), 8.34 - 8.61 (m, 3H).

[0787]

[0788] 실시예 46

[0789] 에틸 5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-카르복실레이트

[0790] a)Tert-부틸(3R)-3-[(6-시아노-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일) 아미노]피페리딘-1-카르복실레이트

[0791] tert-부틸 (3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (제조 5, 0.892 g, 2.00 mmol), 트리부틸스탄난카르보니트릴 (1.26 g, 3.99 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) (0.923 g, 0.80 mmol) 및 비스(트리-tert-부틸포스핀)팔라듐 (0) (0.408 g, 0.80 mmol) 의 디옥산 (20 mL) 중의 용액을 밀봉된 튜브에서 질소 분위기 하에 밤새 가열하였다. 이후 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 디클로로메탄으로 희석시키고, Celite® 를 통해 여과하였다. 여과된 용액을 물 및 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 미정제 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 0% → 100%) 에 의해 정제하여, 1.04 g 의 주로 표제 화합물을 함유한 반고체를 얻었다.

[0792] LRMS (m/z): 438 $(M+1)^+$.

[0793] b)6-{[(3R)-1-(Tert-부톡시카르보닐)피페리딘-3-일]아미노}-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-카르복시산

[0794] 실시예 46a 에서 수득된 생성물을 2-프로판올 (4 mL) 및 소듐 히드록시드의 2M 수용액 (15 mL) 에 용해시키고, 35 분 동안 80 ℃ 에서 마이크로웨이브 조사 하에 가열하였다. 이후 반응 혼합물을 디클로로메탄 및 물 사이에서 분할하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 염산 2M 로 산성화시키고, 디클로로메탄/메탄올 (98:2) 로 여러번 추출하였다. 합쳐진 유기 용액을 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 여과하고, 용매를 제거하였다.

미정제 생성물을 역상 크로마토그래피 (C-18 실리카, Waters® 사제, 용리액으로서 물/1:1 아세토니트릴-메탄올 [모든 용리액 시스템에서 0.1% v/v 암모니아] 0% → 100%) 에 의해 정제하여, 0.193 g (2 개의 단계에서 21% 수율) 의 표제 화합물을 백색 고체로서 생성하였다.

[0795] LRMS (m/z): 456 $(M+1)^+$.

[0796] c)에틸-5-플루오로-6-[(3R)-피페리딘-3-일아미노]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일 피리미딘 -4-카르복실레이트

[0797] 6-{[(3R)-1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-3-일]아미노}-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-카르복시산 (실시예 46b, 0.299 g, 0.66 mmol) 및 농축 황산 (0.174 mL, 3.3 mmol) 의 에탄올 (8 mL) 중의 용액을, 100 ℃ 로 밤새 가열하였다. 이후 휘발물질을 감압 하에 제거하고, 잔여물을 물 및 디클로로메탄 사이에서 분할하였다. 수성 층을 분리하고, 소듐 히드록시드의 희석 용액을 천천히 첨가하여 pH 를 8 로 조절하고, 이를 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 용액을 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하여, 0.101 g 의 표제 화합물을 수득하였다 (30% 수율).

[0798] LRMS (m/z): 385 $(M+1)^+$.

[0799] d)에틸-5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a] 피리딘-3-일피리미딘-4-카르복실레이트

[0800] 제조 7 에 기재된 실험 과정에 따라, 5-플루오로-6-[(3R)-피페리딘-3-일아미노]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-올 (실시예 46c) 로부터 밝은 황색 고체로서 수득됨 (24%). 미정제물을 먼저 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄/메탄올 0% → 15%) 에 의해 및 이후 역상 크로마토그래피 (C-18 실리카, Waters® 사제, 용리액으로서 물/1:1 아세토니트릴-메탄올 [0.1% v/v 암모늄 포르메이트 완충됨] 0% → 100%) 에 의해 정제하였다.

[0801] LRMS (m/z): 443 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (400 MHz, $CDCl_3$): 1.37 – 1.53 (m, 3H), 1.62 – 1.96 (m, 4H), 3.07 – 3.83 (m, 3H), 3.97 – 4.10 (m, 1H), 4.17 – 4.73 (m, 5H), 5.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.82 – 6.95 (m, 1H), 7.29 – 7.42 (m, 1H), 8.47 – 8.76 (m, 3H).

[0802] 실시예 47

[0803] 5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-카르보니트릴

[0804] a)5-플루오로-6-[(3R)-피페리딘-3-일아미노]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-카르보니트릴

[0805] tert-부틸 (3R)-3-[(6-시아노-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 46a, 0.150 g, 0.34 mmol) 및 농축 황산 (0.091 mL, 1.7 mmol) 의 에탄올 (6 mL) 중의 용액을, 100 ℃ 로 밤새 가열하였다. 이후 휘발물질을 감압 하에 제거하고, 잔여물을 물 및 디클로로메탄 사이에서 분할하였다. 수성 층을 분리하고, 소듐 히드로겐카르보네이트의 수용액을 천천히 첨가하여 pH 를 8 로 조절하고, 이를 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 용액을 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하여, 0.083 g 의 표제 화합물을 짙은 황색 고체로서 얻었다 (63% 수율).

[0806] LRMS (m/z): 338 $(M+1)^+$.

[0807] b)5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-카르보니트릴

[0808] 제조 7 에 기재된 실험 과정에 따라, 5-플루오로-6-[(3R)-피페리딘-3-일아미노]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-카르보니트릴 (실시예 47a) 로부터 황색 고체로서 수득됨 (38%). 미정제물을 역상 크로마토그래피 (C-18 실리카, Waters® 사제, 용리액으로서 물/1:1 아세토니트릴-메탄올 [0.1% v/v 암모늄 포르메이트 완충됨] 0% → 100%) 에 의해 정제하였다.

LRMS (m/z): 396 $(M+1)^+$.

^{1}H-NMR δ (400 MHz, DMSO-d_6): 1.44 – 1.90 (m, 3H), 1.93 – 2.12 (m, 1H), 2.56 – 3.09 (m, 3H), 3.58 – 3.87 (m, 1H), 3.91 – 4.29 (m, 3H), 4.50 – 4.75 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.40 – 7.58 (m, 1H), 8.19 – 8.40 (m, 2H), 8.58 – 8.69 (m, 1H), 8.79 (s, 1H).

[0809]

[0810] 실시예 48

[0811] 5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-카르복사미드

[0812] 에틸 5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-카르복실레이트 (실시예 46d, 23 mg, 0.052 mmol) 의 테트라히드로푸란 (2 mL) 과 물 (0.5 mL) 의 혼합물 중의 용액에, 농축 암모니아 수 액적을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 이후 물 및 디클로로메탄 사이에서 분할하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 여과하고, 용매를 제거하여, 0.008 g (37% 수율) 의 표제 화합물을 옅은색 고체로서 생성하였다.

[0813] LRMS (m/z): 414 $(M+1)^+$.

[0814] 실시예 49

[0815] 2-((3R)-3-{[5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올

[0816] a)Tert-부틸(3R)-3-{[5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시) 피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트

[0817] 실시예 5 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (제조 5) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올로부터 백색 고체로서 수득됨 (92%).

[0818] LRMS (m/z): 511 $(M+1)^+$.

[0819] b)5-플루오로-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시) 피리미딘-4-아민

[0820] 실시예 14b 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-{[5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 49a) 로부터 고체 디히드로클로라이드 염으로서 수득됨 (100%).

[0821] LRMS (m/z): 411 $(M+1)^+$.

[0822] c)2-((3R)-3-{[5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)
피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올

[0823] 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 95:5) 에 의한 정제가 이후 뒤따르는, 제조 7 에 기재된 실험 과정에 따라, 5-플루오로-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리미딘-4-아민 (실시예 49b) 으로부터 백색 고체로서 수득됨 (32%).

LRMS (m/z): 469 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.69 - 1.85 (m, 2H), 1.86 - 2.04 (m, 1H), 2.12 - 2.38 (m, 1H), 2.92 - 3.26 (m, 2H), 3.28 - 3.65 (m, 2H), 3.68 - 3.83 (m, 1H), 3.95 - 4.15 (m, 1H), 4.15 - 4.36 (m, 2H), 4.69 - 5.08 (m, 3H), 6.85 - 7.00 (m, 1H), 7.32 - 7.45 (m, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.49 - 8.61 (m, 1H).

[0824]

[0825] 실시예 50

[0826] 2-((3R)-3-{[6-(2,2-디플루오로에톡시)-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올

[0827] a)Tert-부틸-(3R)-3-{[6-(2,2-디플루오로에톡시)-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트

[0828] 실시예 5 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (제조 5) 및 2,2-디플루오로에탄올로부터 베이지색 고체로서 수득됨 (99%).

[0829] LRMS (m/z): 493 $(M+1)^+$.

[0830] b)6-(2,2-디플루오로에톡시)-5-플루오로-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민

[0831] 실시예 14b 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-{[6-(2,2-디플루오로에톡시)-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 50a) 로부터 고체 디히드로클로라이드 염으로서 수득됨 (100%).

[0832] LRMS (m/z): 393 $(M+1)^+$.

[0833] c)2-((3R)-3-{[6-(2,2-디플루오로에톡시)-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일 피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올

[0834] 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 95:5) 에 의한 정제가 이후 뒤따르는, 제조 7 에 기재된 실험 과정에 따라, 6-(2,2-디플루오로에톡시)-5-플루오로-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민 (실시예 50b) 으로부터 백색 고체로서 수득됨 (40%).

LRMS (m/z): 451 (M+1)+.
1H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.64 - 1.85 (m, 2H), 1.84 - 2.05 (m, 1H), 2.12 - 2.35 (m, 1H), 2.94 - 3.29 (m, 2H), 3.29 - 3.61 (m, 2H), 3.66 - 3.79 (m, 1H), 3.93 - 4.10 (m, 1H), 4.16 - 4.37 (m, 2H), 4.58 - 4.96 (m, 3H), 6.24 (t, 1H), 6.84 - 7.00 (m, 1H), 7.32 - 7.45 (m, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.50 - 8.61 (m, 1H).

[0835]

[0836] 실시예 51

[0837] 2-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-이소프로폭시-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올

[0838] a)Tert-부틸-(3R)-3-[(5-플루오로-6-이소프로폭시-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트

[0839] 실시예 15a 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (제조 5) 및 이소프로판올로부터 오렌지색 오일로서 수득됨 (92%).

[0840] LRMS (m/z): 471 $(M+1)^+$.

[0841] b)5-플루오로-6-이소프로폭시-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민

[0842] 실시예 14b 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-[(5-플루오로-6-이소프로폭시-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 51a) 로부터 고체 디히드로클로라이드 염으

로서 수득됨 (86%).

[0843] LRMS (m/z): 371 $(M+1)^+$.

[0844] c) 2-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-이소프로폭시-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올

[0845] 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 메탄올 95:5) 에 의한 정제가 이후 뒤따르는, 제조 7 에 기재된 실험 과정에 따라, 5-플루오로-6-이소프로폭시-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민 (실시예 51b) 으로부터 밝은 황색 고체로서 수득됨 (29%).

[0846] LRMS (m/z): 429 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.47 (d, 6H), 1.65 - 1.80 (m, 2H), 1.82 - 1.94 (m, 1H), 2.09 - 2.28 (m, 1H), 2.87 - 3.25 (m, 2H), 3.25 - 3.57 (m, 2H), 3.67 - 3.79 (m, 1H), 3.93 - 4.08 (m, 1H), 4.11 - 4.30 (m, 2H), 4.61 - 4.85 (m, 1H), 5.42 - 5.64 (m, 1H), 6.74 - 6.95 (m, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 8.28 - 8.58 (m, 3H).

[0847] 실시예 52

[0848] 2-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올

[0849] a) 3-(4-클로로-5-플루오로-6-모르폴린-4-일피리미딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리딘

[0850] 3-(4,6-디클로로-5-플루오로피리미딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리딘 (제조 1d, 0.500 g, 1.77 mmol) 의 에탄올 (20 mL) 과 테트라히드로푸란 (10 mL) 의 혼합물 중의 용액에, 모르폴린 (0.183 mL, 2.11 mmol) 및 트리에틸아민 (0.295 mL, 2.12 mmol) 을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 3 시간 동안 교반한 후, 휘발물질을 감압 하에 제거하였다. 잔여물을 물 및 디클로로메탄 사이에서 분할하고, 유기 층을 분리하고, 물로 세척하고, 염산 및 염수로 희석하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 여과하고, 용매를 제거하여, 0.575 g (98% 수율) 의 표제 화합물을 옅은색 고체로서 생성하였다.

[0851] LRMS (m/z): 334 $(M+1)^+$.

[0852] b)Tert-부틸-(3R)-3-[(5-플루오로-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]피페리딘-1-카르복실레이트

[0853] tert-부틸 (3R)-3-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (0.975 g, 4.84 mmol) 의 디옥산 (10 mL) 중의 용액에, 포타슘 tert-부톡시드 (0.370 g, 3.30 mmol) 를 첨가하였다. 이를 실온에서 15 분 동안 교반한 후, 3-(4-클로로-5-플루오로-6-모르폴린-4-일피리미딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리딘 (실시예 52a, 0.275 g, 0.82 mmol) 을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90 ℃ 로 밤새 가열한 후, 이를 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물 (x3) 및 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 여과하고, 용매를 제거하였다. 미정제 생성물을 먼저 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 94:6) 에 의해 및 이후 역상 크로마토그래피 (C-18 실리카, Waters® 사제, 용리액으로서 물/1:1 아세토니트릴-메탄올 [0.1% v/v 암모늄 포르메이트 완충됨] 0% → 100%) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (0.362 g, 88% 수율).

[0854] LRMS (m/z): 499 $(M+1)^+$.

[0855] c)3-{5-플루오로-4-모르폴린-4-일-6-[(3R)-피페리딘-3-일옥시]피리미딘-2-일}피라졸로 [1,5-a]피리딘

[0856] 실시예 20b 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-[(5-플루오로-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 52b) 로부터 담백색 고체로서 수득됨 (95%).

[0857] LRMS (m/z): 399 $(M+1)^+$.

[0858] d)2-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올

[0859] 제조 7 에 기재된 실험 과정에 따라,

3-{5-플루오로-4-모르폴린-4-일-6-[(3R)-피페리딘-3-일옥시]피리미딘-2-일}피라졸로[1,5-a]피리딘 (실시예 52c)로부터 백색 고체로서 수득됨 (74%). 미정제물을 역상 크로마토그래피 (C-18 실리카, Waters® 사제, 용리액으로서 물/1:1 아세토니트릴-메탄올 [0.1% v/v 암모늄 포르메이트 완충됨] 0% → 100%)에 의해 정제하였다.

LRMS (m/z): 457 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (400 MHz, $CDCl_3$): 1.70 – 2.27 (m, 4H), 3.18 – 3.76 (m, 4H), 3.76 – 3.92 (m, 7H), 3.94 – 4.33 (m, 2H), 5.20 – 5.35 (m, 1H), 6.81 – 6.93 (m, 1H), 7.27 – 7.36 (m, 1H), 8.26 – 8.40 (m, 1H), 8.47 – 8.63 (m, 2H).

[0860]

[0861] 실시예 53

[0862] 3-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴

[0863] 제조 6b 에 기재된 실험 과정에 따라, 3-{5-플루오로-4-모르폴린-4-일-6-[(3R)-피페리딘-3-일옥시]피리미딘-2-일}피라졸로[1,5-a]피리딘 (실시예 52c, 0.135 mg, 0.34 mmol)로부터 백색 고체로서 수득됨 (80%). 미정제물을 역상 크로마토그래피 (C-18 실리카, Waters® 사제, 용리액으로서 물/1:1 아세토니트릴-메탄올 [0.1% v/v 암모늄 포르메이트 완충됨] 0% → 100%)에 의해 정제하였다.

LRMS (m/z): 466 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (400 MHz, $CDCl_3$): 1.63 – 2.33 (m, 4H), 3.12 – 3.29 (m, 1H), 3.41 – 3.71 (m, 4H), 3.82 (m, 8H), 4.02 – 4.25 (m, 1H), 5.25 – 5.40 (m, 1H), 6.82 – 6.94 (m, 1H), 7.29 – 7.38 (m, 1H), 8.27 – 8.39 (m, 1H), 8.46 – 8.60 (m, 2H).

[0864]

[0865] 실시예 54

[0866] 5-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)피라진-2-카르보니트릴

[0867] N,N-디메틸포름아미드 (1.0 mL) 중 (R)-2-((5-플루오로-6-(피페리딘-3-일아미노)-2-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)옥시)에탄올 디히드로클로라이드 (실시예 40b, 0.050 g, 0.13 mmol), 2-클로로-5-시아노피라진 (0.025 g, 0.18 mmol) 및 트리에틸아민 (0.056 mL, 0.4 mmol)의 혼합물을, 마이크로웨이브에서 120 ℃로 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (10 mL)를 첨가하였다. 용액을 물 (10 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 디클로로메탄 (5 mL)에 녹이고, 현탁액을 여과하고, 진공하에 건조시켜, 표제 화합물을 고체로서 생성하였다 (0.012 g, 19%).

LRMS (m/z): 476 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, DMSO-d_6): 1.50 - 1.98 (m, 4H), 2.00 - 2.17 (m, 1H), 3.02 (dd, 2H), 3.68 - 3.87 (m, 2H), 4.14 (br. s., 1H), 4.42 (d, 1H), 4.50 (d, 2H), 4.75 (br. s., 1H), 4.93 (d, 1H), 6.94 - 7.10 (m, 1H), 7.30 (dd, 2H), 8.32 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.80 (d, 1H).

[0868]

[0869] 실시예 55

[0870] (5-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-메톡시-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}피라진-2-일)메탄올

[0871] N-메틸-2-피롤리돈 (1.0 mL) 중 (R)-5-플루오로-6-메톡시-N-(피페리딘-3-일)-2-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-4-아민 디히드로클로라이드 (실시예 42b, 0.040 g, 0.12 mmol), (5-클로로피라진-2-일)메탄올 (0.017 g, 0.12 mmol) 및 디에틸이소프로필아민 (0.061 mL, 0.35 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브에서 120 ℃에서 19 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (10 mL)를 첨가하였다. 용액을 물 (10 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄 → 95:5 디클로로메탄/에탄올)에 의한 잔여물의 정제는 표제 화합물을 고체로서 생성하였다 (0.007 mg, 13%).

LRMS (m/z): 446 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.52 - 2.02 (m, 3H), 2.12 - 2.27 (m, 1H), 3.16 - 3.51 (m, 2H), 4.01 (dd, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.25 - 4.40 (m, 1H), 4.45 (dd, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.95 (d, 1H), 6.75 - 6.95 (m, 1H), 7.13 - 7.26 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.39 - 8.56 (m, 2H), 8.64 (s, 1H).

[0872]

[0873] 실시예 56

[0874] 5-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-메톡시-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}피라진-2-카르보니트릴

[0875] N,N-디메틸포름아미드 (1.0 mL) 중 (R)-5-플루오로-6-메톡시-N-(피페리딘-3-일)-2-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-4-아민 디히드로클로라이드 (실시예 42b, 0.054 g, 0.13 mmol), 2-클로로-5-시아노피라진 (0.054 g, 0.38 mmol) 및 포타슘 카르보네이트 (0.090 g, 0.65 mmol) 의 혼합물을, 마이크로웨이브에서 120 ℃ 로 1 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (10 mL) 를 첨가하였다. 용액을 물 (10 mL) 및 염수 (20 mL) 로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 디클로로메탄 (5 mL) 에 녹이고, 현탁액을 여과하고, 진공 하에 건조시켜, 표제 화합물을 담황색 고체로서 생성하였다 (0.012 g, 19%).

LRMS (m/z): 446 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR δ (300 MHz, DMSO-d_6): 1.61 - 1.96 (m, 4H), 2.02 - 2.16 (m, 1H), 2.98 - 3.22 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.10 - 4.24 (m, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.74 (br. s., 1H), 7.04 (d, 1H), 7.30 (dd, 2H), 8.37 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.81 (d, 1H).

[0876]

[0877] 실시예 57

[0878] 2-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)피리미딘-5-카르보니트릴

[0879] N,N-디메틸포름아미드 (1.0 mL) 중 (R)-2-((5-플루오로-6-(피페리딘-3-일아미노)-2-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)옥시)에탄올 디히드로클로라이드 (실시예 40b, 0.060 g, 0.16 mmol), 2-클로로피리미딘-5-카르보니트릴 (0.033 g, 0.24 mmol) 및 트리에틸아민 (0.070 mL, 0.50 mmol) 의 혼합물을, 마이크로웨이브에서 120 ℃ 로 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (10 mL) 를 첨가하였다. 용액을 물 (10 mL) 및 염수 (20 mL) 로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 디클로로메탄 (7 mL) 에 녹이고, 현탁액을 여과하고, 진공하에 건조시켜, 표제 화합물을 고체로서 생성하였다 (0.025 g, 33%).

LRMS (m/z): 476 $(M+1)^+$.
1H-NMR δ (300 MHz, DMSO-d_6): 1.44 - 1.96 (m, 4H), 2.00 - 2.22 (m, 1H), 2.84 - 3.15 (m, 2H), 3.67 - 3.85 (m, 2H), 4.06 (d, 1H), 4.50 (d, 2H), 4.68 (d, 1H), 4.93 (d, 1H) 5.07 (dd, 1H), 6.94 - 7.09 (m, 1H), 7.22 - 7.38 (m, 2H), 8.33 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.80 (d, 2H).

[0880]

[0881] 실시예 58

[0882] 2-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[(1S)-2-메톡시-1-메틸에톡시]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-2-옥소에탄올

[0883] a) Tert-부틸 (3R)-3-({5-플루오로-6-[(1S)-2-메톡시-1-메틸에톡시]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-카르복실레이트

[0884] 실시예 15a 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (제조 5) 및 (2S)-1-메톡시프로판-2-올로부터 오일로서 수득됨 (72%).

[0885] LRMS (m/z): 501 $(M+1)^+$.

[0886] b) 5-플루오로-6-[(1S)-2-메톡시-1-메틸에톡시]-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미

딘-4-아민

[0887] 실시예 14b 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-({5-플루오로-6-[(1S)-2-메톡시-1-메틸에톡시]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 58a) 로부터 고체 디히드로클로라이드 염으로서 수득됨 (98%).

[0888] LRMS (m/z): 401 $(M+1)^+$.

[0889] c) 2-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[(1S)-2-메톡시-1-메틸에톡시]-2-피라졸로[1,5-a] 피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-2-옥소에탄올

[0890] 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 95:5) 에 의한 정제가 이후 뒤따르는, 제조 7 에 기재된 실험 과정에 따라, 5-플루오로-6-[(1S)-2-메톡시-1-메틸에톡시]-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민 디히드로클로라이드 염 (실시예 58b) 으로부터 백색 고체로서 수득됨 (24%).

LRMS (m/z): 459 $(M+1)^+$.
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.24 – 1.33 (m, 3H), 1.45 – 1.52 (m, 3H), 1.69 – 1.81 (m, 2H), 1.90 (s, 1H), 2.15 – 2.28 (m, 1H), 2.92 – 3.23 (m, 2H), 3.26 – 3.40 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.52 – 3.81 (m, 2H), 3.96 – 4.12 (m, 1H), 4.18 – 4.31 (m, 1H), 4.65 – 4.83 (m, 1H), 5.52 – 5.67 (m, 1H), 6.81 – 6.98 (m, 1H), 7.30 – 7.37 (m, 1H), 8.30 – 8.70 (m, 3H).

[0891]

[0892] 실시예 59

[0893] (2S)-2-[(5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]프로판-1-올

[0894] 2-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[(1S)-2-메톡시-1-메틸에톡시]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-2-옥소에탄올 (실시예 58c, 0.053 g, 0.12 mmol) 의 디클로로메탄 (1 mL) 중의 0 ℃ 냉각된 용액에, 디클로로메탄 중 붕소 트리브로마이드의 1M 용액 (0.24 mL, 0.24 mmol) 을 첨가하였다. 혼합물을 0 ℃ 에서 1.5 시간 동안 교반하고, 농축하여 건조시켰다. 메탄올 및 메탄올 중 7N 암모니아의 혼합물 (1:1) (2 mL) 을 첨가하고, 생성된 현탁액을 농축하여 건조시켰다. 미정제물을 예비 HPLC (구배, 물 → 메탄올) 에 의해 정제하여, 순수한 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (0.021 g, 41%).

LRMS (m/z): 445 $(M+1)^+$.
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.23 – 1.33 (m, 2H), 1.42 – 1.51 (m, 3H), 1.70 – 2.30 (m, 4H), 2.95 – 3.24 (m, 2H), 3.30 – 4.12 (m, 4H), 4.23 (d, 1H), 4.77 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.27 – 7.41 (m, 3H), 8.26 – 8.68 (m, 3H).

[0895]

[0896] 실시예 60

[0897] 2-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[(1R)-2-메톡시-1-메틸에톡시]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-2-옥소에탄올

[0898] a) Tert-부틸 (3R)-3-({5-플루오로-6-[(1R)-2-메톡시-1-메틸에톡시]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-카르복실레이트

[0899] 실시예 15a 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (제조 5) 및 (2R)-1-메톡시프로판-2-올로부터 무색 오일로서 수득됨 (72%).

[0900] LRMS (m/z): 501 $(M+1)^+$.

[0901] b) 5-플루오로-6-[(1R)-2-메톡시-1-메틸에톡시]-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민

[0902] 실시예 20b 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-({5-플루오로-6-[(1R)-2-메톡시-1-메틸에톡시]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 60a) 로부터 황색 오일

로서 수득됨 (100%).

[0903] LRMS (m/z): 401 $(M+1)^+$.

[0904] c) 2-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[(1R)-2-메톡시-1-메틸에톡시]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-2-옥소에탄올

[0905] 역상 크로마토그래피 (C-18 실리카, Waters® 사제, 용리액으로서 물/메탄올 0% → 100%) 에 의한 정제가 이후 뒤따르는, 제조 7 에 기재된 실험 과정에 따라, 5-플루오로-6-[(1R)-2-메톡시-1-메틸에톡시]-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민 (실시예 60b) 으로부터 백색 고체로서 수득됨 (46%).

[0906] LRMS (m/z): 459 $(M+1)^+$.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.36 – 1.50 (m, 3H), 1.71 (m, 2H), 1.82 – 1.94 (m, 1H), 2.17 (s, 1H), 2.92 – 3.39 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.48 – 3.61 (m, 2H), 3.67 – 3.76 (m, 2H), 3.95 – 4.05 (m, 1H), 4.16 – 4.25 (m, 2H), 4.66 – 4.77 (m, 1H), 5.47 – 5.63 (m, 1H), 6.76 – 6.91 (m, 1H), 7.26 – 7.36 (m, 1H), 8.31 – 8.66 (m, 3H).

[0907] 실시예 61

[0908] (2R)-2-[(5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]프로판-1-올

[0909] 실시예 59 에 기재된 실험 과정에 따라, 2-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[(1R)-2-메톡시-1-메틸에톡시]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-2-옥소에탄올 (실시예 60c) 로부터 백색 고체로서 수득됨 (90%).

[0910] LRMS (m/z): 445 $(M+1)^+$.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.45 (dd, 3H), 1.68 – 1.79 (m, 2H), 1.85 – 1.92 (m, 1H), 2.16 – 2.24 (m, 1H), 2.83 – 3.22 (m, 3H), 3.35 – 3.56 (m, 2H), 3.66 – 3.76 (m, 1H), 3.83 – 3.89 (m, 2H), 3.99 (dd, 4.2 Hz, 1H), 4.14 – 4.27 (m, 2H), 4.66 – 4.81 (m, 1H), 5.41 – 5.52 (m, 1H), 6.82 – 6.92 (m, 1H), 7.27 – 7.37 (m, 1H), 8.29 – 8.63 (m, 3H).

[0911] 실시예 62

[0912] 2-{(3R)-3-[(5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일-6-피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올

[0913] 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 95:5) 에 의한 정제가 이후 뒤따르는, 실시예 17 에 기재된 실험 과정에 따라, 3-{(3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a] 피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴 (제조 7b) 로부터 황색 고체로서 수득됨 (18%).

[0914] LRMS (m/z): 448 $(M+1)^+$.
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.69 – 2.01 (m, 3H), 2.21 (d, 1H), 3.13 – 3.51 (m, 4H), 3.77 (d, 1H), 3.92 – 4.08 (m, 1H), 4.19 – 4.40 (m, 3H), 4.66 (d, 1H), 5.13 (s, 1H), 6.80 – 6.95 (m, 1H), 7.29 – 7.41 (m, 1H), 7.41 – 7.56 (m, 1H), 8.38 – 8.82 (m, 5H), 9.37 (s, 1H).

[0915] 실시예 63

[0916] 2-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-메톡시-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올

[0917] a) Tert-부틸 (3R)-3-[(5-플루오로-6-메톡시-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]피페리딘-1-카르복실레이트

[0918] 금속 소듐 (0.031 g, 1.34 mmol) 을 메탄올 (8 mL) 에 첨가하고, 혼합물을 금속 소듐이 소비될 때까지 실온에서 교반하였다. Tert-부틸 (3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]피페리딘-1-카르복실레이트 (제조 9, 0.300 g, 0.67 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였

다. 형성된 고체를 여과하고, 맑은 용액을 진공 하에 농축하여, 0.297 g (100% 수율) 의 표제 화합물을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 합성 단계에 사용하였다.

[0919] LRMS (m/z): 444 $(M+1)^+$.

[0920] b) 3-{5-플루오로-4-메톡시-6-[(3R)-피페리딘-3-일옥시]피리미딘-2-일}피라졸로[1,5-a]피리딘

[0921] 실시예 20b 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-[(5-플루오로-6-메톡시-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 63a) 로부터 담백색 고체로서 수득됨 (55%).

[0922] LRMS (m/z): 344 $(M+1)^+$.

[0923] c) 2-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-메톡시-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올

[0924] 제조 7 에 기재된 실험 과정에 따라, 3-{5-플루오로-4-메톡시-6-[(3R)-피페리딘-3-일옥시]피리미딘-2-일}피라졸로[1,5-a]피리딘 (실시예 63b) 으로부터 백색 고체로서 수득됨 (38%). 미정제물을 먼저 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄 → 95:5 디클로로메탄/메탄올) 에 의해 및 이후 역상 크로마토그래피 (C-18 실리카, Waters® 사제, 용리액으로서 물/1:1 아세토니트릴-메탄올 [0.1% v/v 암모늄 포르메이트 완충됨] 0% → 100%) 에 의해 정제하였다.

[0925] LRMS (m/z): 402 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.89 - 2.33 (m, 4H), 3.16 - 3.69 (m, 4H), 3.77 - 4.44 (m, 6H), 5.29 (dt, 1H), 6.82 - 6.99 (m, 1H), 7.29 - 7.43 (m, 1H), 8.35 - 8.47 (m, 1H), 8.49 – 8.68 (m, 2H).

[0926] 실시예 64

[0927] 3-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-메톡시-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴

[0928] 제조 6b 에 기재된 실험 과정에 따라, 3-{5-플루오로-4-메톡시-6-[(3R)-피페리딘-3-일옥시]피리미딘-2-일}피라졸로[1,5-a]피리딘 (실시예 63b) 으로부터 백색 고체로서 수득됨 (43%). 미정제물을 먼저 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 85:15) 에 의해 및 이후 역상 크로마토그래피 (C-18 실리카, Waters® 사제, 용리액으로서 물/1:1 아세토니트릴-메탄올 [0.1% v/v 암모늄 포르메이트 완충됨] 0% → 100%) 에 의해 정제하였다.

[0929] LRMS (m/z): 411 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.72 – 2.29 (m, 4H), 3.28 – 3.64 (m, 4H), 3.64 – 3.89 (m, 2H), 4.17 (d, 3H), 5.27 – 5.43 (m, 1H), 6.85 – 6.98 (m, 1H), 7.32 – 7.45 (m, 1H), 8.33 – 8.48 (m, 1H), 8.48 – 8.66 (m, 2H).

[0930] 실시예 65

[0931] 2-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]옥시}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올

[0932] a) Tert-부틸 (3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]옥시}피페리딘-1-카르복실레이트

[0933] 디메틸 술폭시드 (10 mL) 중 tert-부틸 (3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]피페리딘-1-카르복실레이트 (제조 9, 0.250 g, 0.56 mmol) 및 세슘 플루오라이드 (0.42 g, 2.77 mmol) 의 혼합물을, 80 ℃ 에서 2 시간 동안 교반하였다. 이를 이후 실온으로 냉각시키고, 에틸렌 글리콜 (0.310 mL, 5.56 mmol) 을 첨가하였다. 용액을 80 ℃ 에서 1 시간 동안 및 실온에서 16 시간 동안 교반한 후, 이를 물 및 에틸 아세테이트 사이에서 분할하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 미정제물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 95:5) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 생성하였다 (87% 수율).

[0934] LRMS (m/z): 474 $(M+1)^+$.

[0935] b) 2-({5-플루오로-6-[(3R)-피페리딘-3-일옥시]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}옥시)에탄올

[0936] tert-부틸 (3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]옥시}피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 65a, 0.229 g, 0.48 mmol) 의 디클로로메탄 (5 mL) 중의 용액에 트리플루오로아세트산 (0.37 mL) 을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 휘발물질을 감압 하에 증발시키고, 잔여물을 포화 소듐 바이카르보네이트의 수용액 (30 mL) 으로 처리하고, 1 시간 동안 강하게 교반하였다. 이후 생성물을 디클로로메탄 (x3) 으로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 증발하여 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (0.174 g, 96%).

[0937] LRMS (m/z): 374 $(M+1)^+$.

[0938] c) 2-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]옥시}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올

[0939] N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 2-({5-플루오로-6-[(3R)-피페리딘-3-일옥시]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}옥시)에탄올 (실시예 65b, 0.087 g, 0.23 mmol), 2-히드록시아세트산 (0.021 g, 0.28 mmol), 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄-3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 (0.106 g, 1.20 mmol) 및 트리에틸아민 (0.097 mL, 0.70 mmol) 의 혼합물을 64 시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 소듐 바이카르보네이트의 포화 수용액 및 에틸 아세테이트 사이에서 분할하고, 유기 층을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 2 회 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 생성된 미정제물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 92:8) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (0.048 g, 48%).

[0940] LRMS (m/z): 432 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.92 – 2.33 (m, 4H), 3.17 – 3.75 (m, 4H), 3.81 – 4.40 (m, 5H), 4.61 – 4.73 (m, 2H), 5.23 – 5.37 (m, 1H), 6.84 – 6.97 (m, 1H), 7.29 – 7.42 (m, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.46 – 8.66 (m, 2H).

[0941] 실시예 66

[0942] 3-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]옥시}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴

[0943] 3-[(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시]-3-옥소프로판니트릴 (BE875054(A1) 에 기재된 바와 같이 제조됨, 0.051 g, 0.28 mmol) 을, 2-({5-플루오로-6-[(3R)-피페리딘-3-일옥시]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}옥시)에탄올 (실시예 65b, 0.087 g, 0.23 mmol) 및 트리에틸아민 (0.065 mL, 0.47 mmol) 의 디클로로메탄 (3 mL) 중의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 68 시간 동안 교반하였다. 포화 소듐 바이카르보네이트의 수용액 (20 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 30 분 동안 강하게 교반하였다. 이후 메틸렌 클로라이드를 첨가하고, 유기 층을 분리하고, 수성 상을 더욱 메틸렌 클로라이드로 2 회 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 생성된 미정제물을 먼저 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 92:8) 및 이후 역상 크로마토그래피 (C-18 실리카, Waters® 사제, 용리액으로서 물/1:1 아세토니트릴-메탄올 [0.1% v/v 암모늄 포르메이트 완충됨] 0% → 100%) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (0.049 g, 48%).

[0944] LRMS (m/z): 441 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.85 – 2.31 (m, 4H), 3.19 – 3.92 (m, 5H), 3.95 – 4.18 (m, 3H), 4.63 – 4.74 (m, 2H), 5.26 – 5.44 (m, 1H), 6.85 – 6.98 (m, 1H), 7.33 – 7.45 (m, 1H), 8.28 – 8.43 (m, 1H), 8.48 – 8.64 (m, 2H).

[0945] 실시예 67

[0946] 2-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(4-메틸피페라진-1-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]옥시}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올

[0947] a) Tert-부틸 (3R)-3-{[5-플루오로-6-(4-메틸피페라진-1-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]옥시}피페리딘-1-카르복실레이트

[0948] 테트라히드로푸란 (2 mL) 중 tert-부틸 (3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]피페리딘-1-카르복실레이트 (제조 9, 0.250 g, 0.56 mmol) 및 1-메틸피페라진 (0.224 g, 2.23 mmol)의 혼합물을 환류 온도에서 밤새 교반하였다. 이후 반응 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트 사이에서 분할하고, 유기 층을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 2 회 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 진공 하에 농축하여 표제 화합물을 오일로서 얻었다 (0.285 g, 100%).

[0949] LRMS (m/z): 512 $(M+1)^+$.

[0950] b) 3-{5-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)-6-[(3R)-피페리딘-3-일옥시]피리미딘-2-일}피라졸로[1,5-a]피리딘

[0951] tert-부틸 (3R)-3-{[5-플루오로-6-(4-메틸피페라진-1-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]옥시}피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 67a, 0.285 g, 0.56 mmol)의 디옥산 (3 mL) 중의 용액에, 염산의 4 M 용액 (2.6 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 휘발물질을 감압 하에 증발시키고, 디클로로히드레이트로서 표제 화합물을 갈색을 띄는 고체로서 생성하였다 (0.270 g, 100%).

[0952] LRMS (m/z): 412 $(M+1)^+$.

[0953] c) 2-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(4-메틸피페라진-1-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]옥시}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올

[0954] N,N-디메틸포름아미드 (1.5 mL) 중 2-히드록시아세트산 (0.040 g, 0.53 mmol) 및 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄-3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 (0.220 g, 0.58 mmol)의 혼합물을, 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 3-{5-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)-6-[(3R)-피페리딘-3-일옥시]피리미딘-2-일}피라졸로[1,5-a]피리딘 디클로로히드레이트 염 (실시예 67b, 0.198 g, 0.48 mmol) 및 트리에틸아민 (0.335 mL, 2.4 mmol)의 N,N-디메틸포름아미드 (1.5 mL) 중의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이후 물을 첨가하고, 생성물을 메틸렌 클로라이드 (x3)로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 생성된 미정제물을 역상 크로마토그래피 (C-18 실리카, Waters® 사제, 용리액으로서 물/1:1 아세토니트릴-메탄올 0% → 100%)에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (0.062 g, 27%).

[0955] LRMS (m/z): 470 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.90 – 2.26 (m, 4H), 2.27 – 2.52 (m, 3H), 2.66 (s, 4H), 3.12 – 4.38 (m, 11H), 5.28 (s, 1H), 6.81 – 6.96 (m, 1H), 7.28 – 7.38 (m, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.45 – 8.62 (m, 2H).

[0956] 실시예 68

[0957] 3-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(4-메틸피페라진-1-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]옥시}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴

[0958] 3-[(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시]-3-옥소프로판니트릴 (BE875054(A1)에 기재된 바와 같이 제조됨, 0.175 g, 0.96 mmol)을, 3-{5-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)-6-[(3R)-피페리딘-3-일옥시]피리미딘-2-일}피라졸로[1,5-a]피리딘 디클로로히드레이트 염 (실시예 67b, 0.198 g, 0.48 mmol) 및 트리에틸아민 (0.335 mL, 2.41 mmol)의 디클로로메탄 (25 mL) 중의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 이후 이를 메틸렌 클로라이드로 희석하였다. 용액을 물, 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 생성된 미정제물을 역상 크로마토그래피 (C-18 실리카, Waters® 사제, 용리액으로서 물/1:1 아세토니트릴-메탄올 0% → 100%)에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (0.018 g, 8%).

LRMS (m/z): 479 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.85 – 2.31 (m, 4H), 2.47 (d, 7H), 3.09 – 3.96 (m, 9H), 4.01 – 4.27 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 6.75 – 6.98 (m, 1H), 7.29 – 7.42 (m, 1H), 8.20 – 8.42 (m, 1H), 8.42 – 8.63 (m, 2H).

[0959]

[0960] 실시예 69

[0961] 2-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[(2-히드록시에틸)아미노]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}옥시)피페리딘-1-일]-2-옥소에탄올

[0962] a) Tert-부틸 (3R)-3-({5-플루오로-6-[(2-히드록시에틸)아미노]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}옥시)피페리딘-1-카르복실레이트

[0963] tert-부틸 (3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]피페리딘-1-카르복실레이트 (제조 9, 0.250 g, 0.56 mmol) 및 2-아미노에탄올 (0.340 g, 5.58 mmol) 의 디옥산 (2 mL) 중의 용액을, 환류 온도에서 밤새 교반하였다. 이후 반응 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트 사이에서 분할하고, 유기 층을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 2 회 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 진공 하에 농축하여, 표제 화합물을 오일로서 얻었다 (0.264 g, 100%).

[0964] LRMS (m/z): 473 $(M+1)^+$.

[0965] b) 2-({5-플루오로-6-[(3R)-피페리딘-3-일옥시]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)에탄올

[0966] 실시예 67b 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-({5-플루오로-6-[(2-히드록시에틸)아미노]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 69a, 0.263 g, 0.56 mmol) 로부터 제조되어, 표제 화합물을 디클로로히드레이트 염으로서 생성하였다 (100% 수율).

[0967] LRMS (m/z): 373 $(M+1)^+$.

[0968] c) 2-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[(2-히드록시에틸)아미노]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}옥시)피페리딘-1-일]-2-옥소에탄올

[0969] 실시예 67c 에 기재된 실험 과정에 따라, 2-({5-플루오로-6-[(3R)-피페리딘-3-일옥시]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)에탄올 디클로로히드레이트 염 (실시예 69b, 0.156 g, 0.42 mmol) 으로부터 제조됨.

미정제 생성물을 역상 크로마토그래피 (C-18 실리카, Waters® 사제, 용리액으로서 물/1:1 아세토니트릴-메탄올 0% → 100%) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (0.072 g, 39%).

LRMS (m/z): 431 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.89 – 2.27 (m, 4H), 3.17 – 4.01 (m, 9H), 4.01 – 4.39 (m, 2H), 5.21 – 5.40 (m, 2H), 6.81 – 6.95 (m, 1H), 7.28 – 7.38 (m, 1H), 8.30 – 8.44 (m, 1H), 8.45 – 8.66 (m, 2H).

[0970]

[0971] 실시예 70

[0972] 3-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[(2-히드록시에틸)아미노]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}옥시)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴

[0973] 제조 6b 에 기재된 실험 과정에 따라, 2-({5-플루오로-6-[(3R)-피페리딘-3-일옥시]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)에탄올 디클로로히드레이트 염 (실시예 69b) 로부터 밝은 황색 고체로서 수득됨 (42%).

미정제 생성물을 역상 크로마토그래피 (C-18 실리카, Waters® 사제, 용리액으로서 물/1:1 아세토니트릴-메탄올 0% → 100%) 에 의해 정제하였다.

LRMS (m/z): 440 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.86 – 2.34 (m, 4H), 3.14 – 4.23 (m, 11H), 5.20 – 5.47 (m, 2H), 6.77 – 6.98 (m, 1H), 7.26 – 7.43 (m, 1H), 8.27 – 8.46 (m, 1H), 8.46 – 8.65 (m, 2H).

[0974]

[0975] 실시예 71

[0976] 2-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]옥시}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올

[0977] a) Tert-부틸 (3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]옥시}피페리딘-1-카르복실레이트

[0978] 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 85:15)에 의한 정제가 이후 뒤따르는, 실시예 34 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]피페리딘-1-카르복실레이트 (제조 9, 0.300 g, 0.67 mmol) 및 (2-메틸피리딘-4-일)보론산으로부터 밝은 황색 고체로서 수득됨 (95%).

[0979] LRMS (m/z): 505 $(M+1)^+$.

[0980] b) 3-{5-플루오로-4-(2-메틸피리딘-4-일)-6-[(3R)-피페리딘-3-일옥시]피리미딘-2-일}피라졸로[1,5-a]피리딘

[0981] 실시예 67b 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]옥시}피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 71a, 0.326 g, 0.65 mmol) 로부터 제조되어, 표제 화합물을 디클로로히드레이트 염으로서 생성함 (100% 수율).

[0982] LRMS (m/z): 405 $(M+1)^+$.

[0983] c) 2-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]옥시}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올

[0984] 실시예 67c 에 기재된 실험 과정에 따라, 3-{5-플루오로-4-(2-메틸피리딘-4-일)-6-[(3R)-피페리딘-3-일옥시]피리미딘-2-일}피라졸로[1,5-a]피리딘 디클로로히드레이트 염 (실시예 71b, 0.179 g, 0.44 mmol) 으로부터 제조됨. 미정제 생성물을 역상 크로마토그래피 (C-18 실리카, Waters® 사제, 용리액으로서 물/1:1 아세토니트릴-메탄올 0% → 100%) 에 의해 정제하고, 이후 뒤이어 메탄올 (5 mL), 물 (1 mL) 및 수 액적의 소듐 히드록시드의 2 M 용액의 혼합물 중에서 3 시간 동안 교반하였다. 이후 생성물을 메틸렌 클로라이드 (x3) 로 추출하고, 유기 용액을 물 및 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하여, 순수한 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (0.082 g, 40%).

[0985] LRMS (m/z): 463 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.93 – 2.34 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 3.21 – 4.46 (m, 7H), 5.43 (s, 1H), 6.86 – 7.01 (m, 1H), 7.31 – 7.49 (m, 1H), 7.80 – 8.00 (m, 2H), 8.48 (t, 1H), 8.53 – 8.60 (m, 1H), 8.61 – 8.77 (m, 2H).

[0986] 실시예 72

[0987] 3-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]옥시}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴

[0988] 6b 에 기재된 실험 과정에 따라, 3-{5-플루오로-4-(2-메틸피리딘-4-일)-6-[(3R)-피페리딘-3-일옥시]피리미딘-2-일}피라졸로[1,5-a]피리딘 디클로로히드레이트 염 (실시예 71b) 로부터 밝은 황색 고체로서 수득됨 (49%). 미정제 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 85:15) 에 의해 정제하였다.

[0989] LRMS (m/z): 472 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.89 – 2.42 (m, 4H), 2.73 (s, 3H), 3.21 – 4.30 (m, 6H), 5.49 (s, 1H), 6.84 – 7.04 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.77 – 8.00 (m, 2H), 8.42 – 8.52 (m, 1H), 8.52 – 8.60 (m, 1H), 8.60 – 8.80 (m, 2H).

[0990] 실시예 73

[0991] 3-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[2-(히드록시메틸)피리딘-4-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}옥시)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴

[0992] a) Tert-부틸 (3R)-3-[(5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일-6-{2-[(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)메틸]피리딘-4-

일}피리미딘-4-일)옥시]피페리딘-1-카르복실레이트

[0993] 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 헥산 → 헥산/에틸 아세테이트 30:70) 에 의한 정제가 이후 뒤따르는, 실시예 20a 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]피페리딘-1-카르복실레이트 (제조 9, 0.150 g, 0.34 mmol) 및 2-[(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)메틸]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (실시예 37b) 으로부터 옅은색 고체로서 수득됨 (90%).

[0994] LRMS (m/z): 606 $(M+1)^+$.

[0995] b) (4-{5-플루오로-6-[(3R)-피페리딘-3-일옥시]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}피리딘-2-일)메탄올

[0996] tert-부틸 (3R)-3-[(5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일-6-{2-[(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)메틸]피리딘-4-일}피리미딘-4-일)옥시]피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 73a, 0.182 g, 0.30 mmol) 의 테트라히드로푸란 (2 mL) 중의 용액에 2 M 염산 (0.45 mL) 을 첨가하였다. 생성된 용액을 60 ℃ 에서 5 시간 동안 교반하고, 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 이후 이를 물로 희석하고, 2 M 소듐 히드록시드 용액으로 염기성화시키고, 메틸렌 클로라이드 (x3) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 여과하고, 용매를 제거하여, 표제 화합물을 옅은색 고체로서 얻었다 (0.126 g, 100%).

[0997] LRMS (m/z): 421 $(M+1)^+$.

[0998] c) 3-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[2-(히드록시메틸)피리딘-4-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}옥시)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴

[0999] 제조 6b 에 기재된 실험 과정에 따라, (4-{5-플루오로-6-[(3R)-피페리딘-3-일옥시]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}피리딘-2-일)메탄올 (실시예 73b) 로부터 백색 고체로서 수득됨 (34%). 미정제물을 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄 → 90:10 디클로로메탄/메탄올) 에 의해 정제하였다.

[1000] LRMS (m/z): 488 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.92 – 2.38 (m, 3H), 3.02 – 4.37 (m, 7H), 4.92 (s, 2H), 5.34 – 5.57 (m, 1H), 6.86 – 7.05 (m, 1H), 7.33 – 7.51 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.44 – 8.53 (m, 1H), 8.53 – 8.61 (m, 1H), 8.62 – 8.75 (m, 1H), 8.75 – 8.84 (m, 1H).

[1001] 실시예 74

[1002] 2-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[2-(히드록시메틸)피리딘-4-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}옥시)피페리딘-1-일]-2-옥소에탄올

[1003] 제조 7 에 기재된 실험 과정에 따라, (4-{5-플루오로-6-[(3R)-피페리딘-3-일옥시]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}피리딘-2-일)메탄올 (실시예 73b) 로부터 밝은 황색 고체로서 수득됨 (58%). 미정제 생성물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 90:10).

[1004] LRMS (m/z): 479 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.78 – 2.43 (m, 4H), 3.24 – 4.24 (m, 7H), 4.94 (s, 2H), 5.42 – 5.57 (m, 1H), 6.89 – 7.03 (m, 1H), 7.37 – 7.49 (m, 1H), 7.90 – 8.12 (m, 2H), 8.40 – 8.51 (m, 1H), 8.57 (t, 1H), 8.62 – 8.73 (m, 1H), 8.78 (t, 1H).

[1005] 실시예 75

[1006] 1-(5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]옥시}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)피페리딘-4-올

[1007] a) Tert-부틸 (3R)-3-{[5-플루오로-6-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]옥시}피페리딘-1-카르복실레이트

[1008] 디메틸아세트아미드 (2 mL) 중 tert-부틸 (3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]피페리딘-1-카르복실레이트 (제조 9, 0.300 g, 0.67 mmol) 및 피페리딘-4-올 (0.271 g, 2.68 mmol)

의 혼합물을 110 ℃ 에서 1 시간 동안 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트 사이에서 분할하고, 유기 층을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 2 회 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 진공 하에 농축하여, 표제 화합물을 오일로서 얻었다 (0.332 g, 100%).

[1009] LRMS (m/z): 513 $(M+1)^+$.

[1010] b) 1-{5-플루오로-6-[(3R)-피페리딘-3-일옥시]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}피페리딘-4-올

[1011] 실시예 67b 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-{[5-플루오로-6-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]옥시}피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 75a, 0.332 g, 0.65 mmol) 로부터 제조하여, 표제 화합물을 디클로로히드레이트 염으로서 생성하였다 (100% 수율).

[1012] LRMS (m/z): 413 $(M+1)^+$.

[1013] c) 1-(5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]옥시}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)피페리딘-4-올

[1014] 실시예 67c 에 기재된 실험 과정에 따라, 1-{5-플루오로-6-[(3R)-피페리딘-3-일옥시]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}피페리딘-4-올 디클로로히드레이트 염 (실시예 75b, 0.133 g, 0.32 mmol) 으로부터 제조됨. 미정제 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 100% 디클로로메탄 → 100% 메탄올) 에 의해 정제하여, 순수한 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (0.106 g, 70%).

LRMS (m/z): 471 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.07 – 2.15 (m, 10H), 2.91 – 3.11 (m, 2H), 3.53 – 4.34 (m, 6H), 4.38 – 4.63 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 5.00 – 5.36 (m, 1H), 6.91 – 7.12 (m, 1H), 7.34 – 7.60 (m, 1H), 8.23 – 8.42 (m, 1H), 8.48 – 8.66 (m, 1H), 8.69 – 8.86 (m, 1H).

[1015]

[1016] 실시예 76

[1017] 3-((3R)-3-{[5-플루오로-6-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]옥시}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴

[1018] 제조 6b 에 기재된 실험 과정에 따라, 1-{5-플루오로-6-[(3R)-피페리딘-3-일옥시]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}피페리딘-4-올 디클로로히드레이트 (실시예 75b) 로부터 백색 고체로서 수득됨 (62%). 미정제물을 먼저 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄 → 90:10 디클로로메탄/메탄올) 및 이후 역상 크로마토그래피 (C-18 실리카, Waters® 사제, 용리액으로서 물/1:1 아세토니트릴-메탄올 [0.1% v/v 암모늄 포르메이트 완충됨] 0% → 100%) 에 의해 정제하였다.

LRMS (m/z): 488 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.62 – 2.35 (m, 8H), 3.12 – 4.33 (m, 12H), 5.31 (s, 1H), 6.79 – 6.96 (m, 1H), 7.28 – 7.39 (m, 1H), 8.27 – 8.44 (m, 1H), 8.45 – 8.61 (m, 2H).

[1019]

[1020] 실시예 77

[1021] 2-{(3R)-3-[[5-플루오로-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일](메틸)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올

[1022] N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 2-히드록시아세트산 (0.016 g, 0.21 mmol) 및 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄-3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 (0.082 g, 0.22 mmol) 의 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 5-플루오로-N-메틸-6-(2-메틸피리딘-4-일)-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민 (실시예 21b, 0.075 g, 0.18 mmol) 및 트리에틸아민 (0.150 mL, 1.1 mmol) 을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 이후 물 (50 mL) 및 2 M 소듐 히드록시드 수용액 (5 mL) 을 첨가하고, 생성된 용액을 30 분 동안 교반하였다. 이후, 생성물을 에틸 아세테이트 (x3) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 미정제 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄 → 92:8 디클로로메탄/메탄올) 에 의해

정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (0.055 g, 64%).

LRMS (m/z): 476 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.62 – 2.25 (m, 4H), 2.50 – 3.34 (m, 8H), 3.41 – 3.78 (m, 2H), 4.03 – 4.35 (m, 2H), 4.41 – 4.61 (m, 1H), 4.61 – 5.03 (m, 1H), 6.80 – 6.95 (m, 1H), 7.31 (q, 1H), 7.73 – 7.98 (m, 2H), 8.45 (d, 1H), 8.49 – 8.59 (m, 1H), 8.59 – 8.74 (m, 2H).

[1023]

[1024] 실시예 78

[1025] 3-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[2-(히드록시메틸)피리딘-4-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴

[1026] a) Tert-부틸 (3R)-3-[(5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일-6-{2-[(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)메틸]피리딘-4-일}피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트

[1027] 실시예 20a 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일) 아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (제조 5, 0.250 g, 0.56 mmol) 및 2-[(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)메틸]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (실시예 37b, 0.268 g, 0.84 mmol) 으로부터 옅은색 고체로서 수득됨 (90%).

[1028] LRMS (m/z): 605 $(M+1)^+$.

[1029] b) (4-{5-플루오로-6-[(3R)-피페리딘-3-일아미노]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}피리딘-2-일)메탄올

[1030] 실시예 73b 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-[(5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일-6-{2-[(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)메틸]피리딘-4-일}피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 78a) 로부터 백색 고체로서 수득됨 (99%).

[1031] LRMS (m/z): 420 $(M+1)^+$.

[1032] c) 3-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[2-(히드록시메틸)피리딘-4-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴

[1033] 제조 6b 에 기재된 실험 과정에 따라, (4-{5-플루오로-6-[(3R)-피페리딘-3-일아미노]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}피리딘-2-일)메탄올 (실시예 78b) 로부터 백색 고체로서 수득됨 (31%). 미정제물을 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄 → 92:8 디클로로메탄/메탄올) 에 의해 정제하였다.

LRMS (m/z): 487 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.74 – 2.33 (m, 4H), 3.18 – 4.60 (m, 8H), 4.82 – 4.98 (m, 2H), 5.19 (s, 1H), 6.77 – 7.05 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.79 – 8.07 (m, 2H), 8.36 – 8.86 (m, 4H).

[1034]

[1035] 실시예 79

[1036] 5-(5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)피리딘-2-카르복시산

[1037] 에틸 5-(5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)피리딘-2-카르복실레이트 (실시예 38c, 0.120 g, 0.23 mmol) 의 테트라히드로푸란 (3 mL) 과 물 (3 mL) 의 혼합물 중의 용액에, 소듐 히드록시드의 2 M 수용액 (0.580 mL) 을 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 이후 반응 혼합물을 물로 희석하고, pH = 5 로 산성화시키고, 바로 역상 크로마토그래피 (C-18 실리카, Waters® 사제, 용리액으로서 물/1:1 아세토니트릴-메탄올 [0.1% v/v 암모늄 포르메이트 완충됨] 0% → 100%) 에 의한 정제를 위해 주입하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (0.039 g, 34%).

[1038] LRMS (m/z): 492 $(M+1)^+$.

[1039] 실시예 80

[1040] 2-{(3R)-3-[(5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일-6-피리딘-4-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올

[1041] 실시예 20a 에 기재된 실험 과정에 따라, 3-{(3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴 (제조 7b) 로부터 암황색 고체로서 수득됨 (79%).

LRMS (m/z): 448 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.67 – 2.04 (m, 3H), 2.11 – 2.29 (m, 1H), 3.10 – 3.34 (m, 2H), 3.39 – 3.56 (m, 2H), 3.64 – 3.83 (m, 1H), 3.95 – 4.12 (m, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.58 – 4.76 (m, 1H), 5.08 – 5.22 (m, 1H), 6.85 – 6.94 (m, 1H), 7.30 – 7.42 (m, 1H), 8.00 (d, 2H), 8.53 (dt 2H), 8.61 – 8.84 (m, 3H).

[1042]

[1043] 실시예 81

[1044] 2-[(3R)-3-({6-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-2-옥소에탄올

[1045] 실시예 20a 에 기재된 실험 과정에 따라, 2-{(3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올 (제조 7, 0.098 g, 0.24 mmol) 및 N,N-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민 (5-브로모-N,N-디메틸피리딘-2-아민으로부터 실시예 37b 에 기재된 바와 같이 제조됨) 으로부터 수득됨. 미정제 생성물을, 먼저 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 98:2) 및 이후 역상 크로마토그래피 (C-18 실리카, Waters® 사제, 용리액으로서 물/1:1 아세토니트릴-메탄올 [0.1% v/v 암모늄 포르메이트 완충됨] 0% → 100%) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (0.040 g, 34%).

LRMS (m/z): 491 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.67 – 2.38 (m, 4H), 3.06 – 3.29 (m, 6H), 3.33 – 5.09 (m, 9H), 6.53 – 6.71 (m, 1H), 6.79 – 6.97 (m, 1H), 7.28 – 7.39 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.45 – 8.79 (m, 3H), 9.04 (s, 1H).

[1046]

[1047] 실시예 82

[1048] 2-{(3R)-3-[(5-플루오로-2'-메틸-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일-4,5'-비피리미딘-6-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올

[1049] 실시예 20a 에 기재된 실험 과정에 따라, 2-{(3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올 (제조 7, 0.098 g, 0.24 mmol) 및 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리미딘 (5-브로모-2-메틸피리미딘으로부터 실시예 37b 에 기재된 바와 같이 제조됨) 으로부터 수득됨. 미정제 생성물을 먼저 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 95:5) 및 이후 역상 크로마토그래피 (C-18 실리카, Waters® 사제, 용리액으로서 물/1:1 아세토니트릴-메탄올 [0.1% v/v 암모늄 포르메이트 완충됨] 0% → 100%) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (0.049 g, 44%).

LRMS (m/z): 463 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.68 – 2.40 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 3.09 – 4.75 (m, 8H), 5.06 – 5.31 (m, 1H), 6.79 – 6.98 (m, 1H), 7.26 – 7.42 (m, 1H), 8.32 – 8.86 (m, 3H), 9.39 (s, 2H).

[1050]

[1051] 실시예 83

[1052] 2-((3R)-3-{[6-(2-에톡시에톡시)-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올

[1053] a) Tert-부틸 (3R)-3-{[6-(2-에톡시에톡시)-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]옥시}피페리딘-1-카르복실레이트

[1054] 실시예 15a 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-

일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (제조 5) 및 2-에톡시에탄올로부터 무색 고체로서 수득됨 (63%).

[1055] LRMS (m/z): 501 $(M+1)^+$.

[1056] b) 3-{4-(2-에톡시에톡시)-5-플루오로-6-[(3R)-피페리딘-3-일옥시]피리미딘-2-일}피라졸로[1,5-a]피리딘

[1057] 실시예 20b 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-{[6-(2-에톡시에톡시)-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]옥시}피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 83a) 로부터 오일로서 수득됨 (100%).

[1058] LRMS (m/z): 401 $(M+1)^+$.

[1059] c) 2-((3R)-3-{[6-(2-에톡시에톡시)-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올

[1060] 역상 크로마토그래피 (C-18 실리카, Waters® 사제, 용리액으로서 물/메탄올 0% → 100%) 에 의한 정제가 이후 뒤따르는, 제조 7 에 기재된 실험 과정에 따라, 3-{4-(2-에톡시에톡시)-5-플루오로-6-[(3R)-피페리딘-3-일옥시]피리미딘-2-일}피라졸로[1,5-a]피리딘 (실시예 83b) 으로부터 백색 고체로서 수득됨 (51%).

[1061] LRMS (m/z): 459 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.20 – 1.29 (m, 3H), 1.65 – 1.94 (m, 3H), 2.17 (s, 1H), 2.92 – 3.20 (m, 2H), 3.29 – 3.66 (m, 3H), 3.66 – 3.78 (m, 1H), 3.81 – 3.90 (m, 2H), 3.95 – 4.04 (m, 1H), 4.14 – 4.32 (m, 2H), 4.60 – 4.78 (m, 3H), 6.85 (q, 1H), 7.26 – 7.36 (m, 1H), 8.28 – 8.70 (m, 3H).

[1062] 실시예 84

[1063] 2-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[6-(히드록시메틸)피리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-2-옥소에탄올

[1064] a) Tert-부틸 (3R)-3-[(5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일-6-{6-[(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)메틸]피리딘-3-일}피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트

[1065] 실시예 20a 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일) 아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (제조 5, 0.250 g, 0.56 mmol) 및 2-[(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)메틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 ((5-브로모피리미딘-2-일)메탄올로부터 실시예 37a 및 37b 에 기재된 바와 같이 제조됨) 으로부터 수득됨. 미정제 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 → 헥산/에틸 아세테이트 20:80) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (0.237 g, 70%).

[1066] LRMS (m/z): 605 $(M+1)^+$.

[1067] b) (5-{5-플루오로-6-[(3R)-피페리딘-3-일아미노]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}피리딘-2-일)메탄올

[1068] 실시예 73b 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-[(5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일-6-{6-[(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)메틸]피리딘-3-일}피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 84a) 로부터 백색 고체로서 수득됨 (100%).

[1069] LRMS (m/z): 420 $(M+1)^+$.

[1070] c) 2-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[6-(히드록시메틸)피리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-2-옥소에탄올

[1071] 실시예 67c 에 기재된 실험 과정에 따라, (5-{5-플루오로-6-[(3R)-피페리딘-3-일아미노]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}피리딘-2-일)메탄올 (실시예 84b, 0.065 g, 0.16 mmol) 로부터 제조됨. 미정제 생성물을 먼저 역상 크로마토그래피 (C-18 실리카, Waters® 사제, 용리액으로서 물/1:1 아세토니트릴-메탄올 0% → 100%) 및 이후 예비 HPLC (구배, 물 → 메탄올) 에 의해 정제하여, 순수한 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다

(0.005 g, 7%).

LRMS (m/z): 478 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.68 – 2.30 (m, 3H), 2.98 – 4.95 (m, 11H), 5.01 – 5.23 (m, 1H), 6.82 – 6.98 (m, 1H), 7.29 – 7.57 (m, 2H), 8.39 – 8.60 (m, 2H), 8.60 – 8.80 (m, 1H), 9.32 (s, 1H).

[1072]

[1073] 실시예 85

[1074] 3-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[6-(히드록시메틸)피리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴

[1075] 제조 6b 에 기재된 실험 과정에 따라, (5-{5-플루오로-6-[(3R)-피페리딘-3-일아미노]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}피리딘-2-일)메탄올 (실시예 84b, 0.023 g, 0.06 mmol) 로부터 옅은색 고체로서 수득됨 (23%). 미정제물을 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄 → 90:10 디클로로메탄/메탄올) 에 의해 정제하였다.

LRMS (m/z): 487 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.13 – 2.40 (m, 2H), 3.08 – 4.97 (m, 9H), 6.77 – 7.02 (m, 1H), 7.31 – 7.43 (m, 1H), 7.43 – 7.58 (m, 1H), 8.34 – 8.83 (m, 3H), 9.25 (d, 1H).

[1076]

[1077] 실시예 86

[1078] 2-((3R)-3-{[6-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올

[1079] 실시예 20a 에 기재된 실험 과정에 따라, 2-{(3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올 (제조 7, 0.098 g, 0.24 mmol) 및 2,6-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (4-브로모-2,6-디메틸피리딘으로부터 실시예 37b 에 기재된 바와 같이 제조됨) 으로부터 수득됨. 미정제 생성물을 먼저 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 98:2) 및 이후 역상 크로마토그래피 (C-18 실리카, Waters® 사제, 용리액으로서 물/1:1 아세토니트릴-메탄올 [0.1% v/v 암모늄 포르메이트 완충됨] 0% → 100%) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (0.014 g, 12%).

LRMS (m/z): 476 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.76 – 2.32 (m, 4H), 2.65 (s, 6H), 2.96 – 5.39 (m, 9H), 6.76 – 6.99 (m, 1H), 7.35 (q, 1H), 7.64 (d, 2H), 8.41 – 8.61 (m, 2H), 8.70 (m, 1H).

[1080]

[1081] 실시예 87

[1082] 3-((3R)-3-{[6-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴

[1083] a) Tert-부틸 (3R)-3-{[6-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트

[1084] 실시예 20a 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일) 아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (제조 5, 0.300 g, 0.67 mmol) 및 2,6-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (4-브로모-2,6-디메틸피리딘으로부터 실시예 37b 에 기재된 바와 같이 제조됨) 으로부터 수득됨. 미정제 생성물을 역상 크로마토그래피 (C-18 실리카, Waters® 사제, 용리액으로서 물/1:1 아세토니트릴-메탄올 0% → 100%) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (0.149 g, 43%).

[1085] LRMS (m/z): 519 $(M+1)^+$.

[1086] b) 6-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-5-플루오로-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-

4-아민

[1087] tert-부틸 (3R)-3-{[6-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 87a, 0.149 g, 0.29 mmol) 의 디옥산 (2 mL) 중의 용액에, 디옥산 중 4 M 염산 용액 (1.5 mL) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 휘발물질을 감압 하에 제거하여, 0.141 g (100% 수율) 의 표제 화합물을 디클로로히드레이트 염으로서 생성하였다.

[1088] LRMS (m/z): 418 $(M+1)^+$.

[1089] c) 3-((3R)-3-{[6-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴

[1090] 제조 6b 에 기재된 실험 과정에 따라, 6-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-5-플루오로-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민 (실시예 87b) 로부터 밝은 황색 고체로서 수득됨 (77%). 미정제 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 90:10) 에 의해 정제하였다.

[1091] LRMS (m/z): 485 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.74 – 2.33 (m, 4H), 2.67 (s, 6H), 2.99 – 5.28 (m, 8H), 6.80 – 7.03 (m, 1H), 7.31 – 7.47 (m, 1H), 7.58 – 7.76 (m, 2H), 8.39 – 8.60 (m, 2H), 8.60 – 8.78 (m, 1H).

[1092] 실시예 88

[1093] 2-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[5-(히드록시메틸)피리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-2-옥소에탄올

[1094] a) Tert-부틸 (3R)-3-[(5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일-6-{5-[(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)메틸]피리딘-3-일}피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트

[1095] 실시예 20a 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일) 아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (제조 5, 0.335 g, 0.56 mmol) 및 3-[(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)메틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 ((5-브로모피리딘-3-일)메탄올로부터 실시예 37a 및 37b 에 기재된 바와 같이 제조됨) 으로부터 수득됨. 미정제 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 → 헥산/에틸 아세테이트 20:80) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (0.335 g, 99%).

[1096] LRMS (m/z): 605 $(M+1)^+$.

[1097] b) (5-{5-플루오로-6-[(3R)-피페리딘-3-일아미노]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}피리딘-3-일)메탄올

[1098] tert-부틸 (3R)-3-[(5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일-6-{5-[(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)메틸]피리딘-3-일}피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 88a, 0.335 g, 0.56 mmol) 의 테트라히드로푸란 (2 mL) 중의 용액에, 1N 염산 (1.70 mL) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 60 ℃ 에서 3 시간 동안 교반하고, 이후 물 (15 mL) 및 소듐 히드록시드의 2M 용액 (1 mL) 을 첨가하였다. 생성물을 디클로로메탄 (x3) 으로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 용매를 증발시켜 건조하여, 표제 화합물을 옅은색 고체로서 얻었다 (0.209 g, 90%).

[1099] LRMS (m/z): 420 $(M+1)^+$.

[1100] c) 2-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[5-(히드록시메틸)피리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-2-옥소에탄올

[1101] 실시예 67c 에 기재된 실험 과정에 따라, (5-{5-플루오로-6-[(3R)-피페리딘-3-일아미노]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}피리딘-3-일)메탄올 (실시예 88b, 0.104 g, 0.25 mmol) 로부터 제조됨. 미정제 생성물을, 메탄올 (15 mL), 물 (15 mL) 및 수 액적의 소듐 히드록시드의 2 M 용액의 혼합물로 1 시간 동안 처리하고, 이후 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄 → 85:15 디클로로메탄/메탄올) 에 의해 정제하여, 표제

화합물을 백색 고체로서 얻었다 (0.041 g, 35%).

LRMS (m/z): 478 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.58 – 2.32 (m, 5H), 3.04 – 4.43 (m, 7H), 4.55 – 4.70 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 6.77 – 6.97 (m, 1H), 7.27 – 7.39 (m, 1H), 8.38 – 8.53 (m, 2H), 8.53 – 8.73 (m, 3H), 9.17 (s, 1H).

[1102]

[1103] 실시예 89

[1104] 3-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[5-(히드록시메틸)피리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미노)피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴

[1105] 제조 6b 에 기재된 실험 과정에 따라, (5-{5-플루오로-6-[(3R)-피페리딘-3-일아미노]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}피리딘-3-일)메탄올 (실시예 88b) 로부터 밝은 황색 고체로서 수득됨 (51%). 미정제 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 90:10) 에 의해 정제하였다.

LRMS (m/z): 487 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.61 – 2.29 (m, 4H), 2.99 – 4.18 (m, 6H), 4.17 – 4.36 (m, 1H), 4.46 – 4.63 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 6.79 – 6.97 (m, 1H), 7.30 – 7.44 (m, 1H), 8.28 – 8.54 (m, 2H), 8.54 – 8.76 (m, 2H), 9.06 – 9.28 (m, 1H).

[1106]

[1107] 실시예 90

[1108] (2S)-1-[(5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]옥시}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]프로판-2-올

[1109] a) Tert-부틸 (3R)-3-[(5-플루오로-6-{[(2S)-2-히드록시프로필]옥시}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]피페리딘-1-카르복실레이트

[1110] 실시예 15a 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-[(6-클로로-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (제조 5) 및 (2S)-1-메톡시프로판-2-올로부터, 표제 화합물 및 tert-부틸 (3R)-3-({5-플루오로-6-[(1S)-2-히드록시-1-메틸에톡시]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}옥시)피페리딘-1-카르복실레이트의 (1.8:1) 혼합물로서 수득됨.

[1111] LRMS (m/z): 488 $(M+1)^+$.

[1112] b) (2S)-1-({5-플루오로-6-[(3R)-피페리딘-3-일옥시]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}옥시)프로판-2-올

[1113] 실시예 20a 에 기재된 실험 과정에 따라, 실시예 90a 에서 수득된 혼합물로부터, 표제 화합물 및 (2S)-2-({5-플루오로-6-[(3R)-피페리딘-3-일옥시]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}옥시)프로판-1-올 (71%) 의 (2:1) 혼합물로서 수득됨.

[1114] LRMS (m/z): 388 $(M+1)^+$.

[1115] c) (2S)-1-[(5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]옥시}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)옥시]프로판-2-올

[1116] 역상 크로마토그래피 (C-18 실리카, Waters® 사제, 용리액으로서 물/메탄올 0% → 100%) 에 의한 정제가 이후 뒤따르는, 제조 7 에 기재된 실험 과정에 따라, 실시예 90b 에서 수득된 혼합물로부터 백색 고체로서 수득됨 (16%).

LRMS (m/z): 445 $(M+1)^+$.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.29 – 1.39 (m, 3H), 1.66 – 1.96 (m, 3H), 2.13 – 2.25 (m, 1H), 2.98 – 3.79 (m, 5H), 3.93 – 4.81 (m, 7H), 6.82 – 6.94 (m, 1H), 7.28 – 7.39 (m, 1H), 8.32 – 8.47 (m, 1H), 8.61 (s, 2H).

[1117]

[1118] 실시예 91

[1119] 5-[(3R)-3-({5-플루오로-6-[(1R)-2-메톡시-1-메틸에톡시]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}아미

노)피페리딘-1-일]피라진-2-카르보니트릴

[1120] 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 헥산 → 에틸 아세테이트)에 의한 정제가 이후 뒤따르는, 실시예 54 에 기재된 실험 과정에 따라, 5-플루오로-6-[(1R)-2-메톡시-1-메틸에톡시]-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민 (실시예 60b)으로부터 담황색 고체로서 수득됨 (47%).

[1121] LRMS (m/z): 504 $(M+1)^+$.
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.31 – 1.39 (m, 3H), 1.54 – 2.16 (m, 5H), 2.91 – 3.21 (m, 3H), 3.48 – 3.73 (m, 2H), 4.74 (s, 5H), 5.54 (td, 1H), 6.94 – 7.07 (m, 1H), 7.20 – 7.37 (m, 2H), 8.23 – 8.35 (m, 1H), 8.39 – 8.49 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.75 – 8.83 (m, 1H).

[1122] 실시예 92

[1123] 이소프로필 5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-카르복실레이트

[1124] a) 이소프로필 6-{[(3R)-1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-3-일]아미노}-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-카르복실레이트

[1125] N,N-디메틸포름아미드 (2.5 mL) 중 6-{[(3R)-1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-3-일]아미노}-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-카르복시산 (실시예 46b, 0.093 g, 0.18 mmol), 세슘 카르보네이트 (0.115 g, 0.35 mmol) 및 2-요오도프로판 (0.027 mL, 1.50 mmol)의 혼합물을 60 ℃ 에서 1 시간 동안 교반하였다. 이후 반응 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트 사이에서 분할하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공 하에 증발시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 95:5)에 의해 정제하여, 표제 화합물을 오일로서 생성하였다 (0.085 g, 90%).

[1126] LRMS (m/z): 499 $(M+1)^+$.

[1127] b) 이소프로필 5-플루오로-6-[(3R)-피페리딘-3-일아미노]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-카르복실레이트

[1128] 이소프로필 6-{[(3R)-1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-3-일]아미노}-5-플루오로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-카르복실레이트 (실시예 92a, 0.085 g, 0.17 mmol)의 디클로로메탄 (3 mL) 중의 용액에, 트리플루오로아세트산 (0.302 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고, 휘발물질을 진공 하에 제거하고, 잔여물을 물에 재용해시켰다. 포화 소듐 바이카르보네이트 용액에 의해 pH 를 9 로 조절하고, 생성물을 디클로로메탄 (x3) 으로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공 하에 증발시키고, 표제 화합물을 오일로서 생성하였다 (0.068 g, 100%).

[1129] LRMS (m/z): 399 $(M+1)^+$.

[1130] c) 이소프로필 5-플루오로-6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-카르복실레이트

[1131] 실시예 67c 에 기재된 실험 과정에 따라, 이소프로필 5-플루오로-6-[(3R)-피페리딘-3-일아미노]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-카르복실레이트 (실시예 92b, 0.068 g, 0.17 mmol)로부터 제조됨. 미정제 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄 → 95:5 디클로로메탄/메탄올)에 의해 정제하여, 표제 화합물을 담황색 고체로서 얻었다 (0.015 g, 19%).

[1132] LRMS (m/z): 457 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.37 – 1.47 (m, 6H), 1.69 – 2.27 (m, 4H), 3.09 – 4.67 (m, 8H), 5.19 (s, 1H), 5.28 – 5.45 (m, 1H), 6.82 – 6.92 (m, 1H), 7.29 – 7.41 (m, 1H), 8.46 – 8.55 (m, 1H), 8.55 – 8.78 (m, 2H).

[1133] 실시예 93

[1134] 2-{(3R)-3-[(6-메톡시-5-메틸-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올

[1135] a) Tert-부틸 (3R)-3-[(6-메톡시-5-메틸-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트

[1136] 실시예 42c 에 기재된 실험 과정에 따라, (R)-tert-부틸 3-((6-클로로-5-메틸-2-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (제조 8c) 로부터 오일로서 수득됨 (31%).

[1137] LRMS (m/z): 439 $(M+1)^+$.

[1138] b) 6-메톡시-5-메틸-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민

[1139] 실시예 14b 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-[(6-메톡시-5-메틸-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 93a) 로부터 고체 디히드로클로라이드 염으로서 수득됨 (99%).

[1140] LRMS (m/z): 339 $(M+1)^+$.

[1141] c) 2-{(3R)-3-[(6-메톡시-5-메틸-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올

[1142] 역상 크로마토그래피 (C-18 실리카, Waters® 사제, 용리액으로서 물/메탄올 0% → 100%) 에 의한 정제가 이후 뒤따르는, 실시예 67c 에 기재된 실험 과정에 따라, 6-메톡시-5-메틸-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민 (실시예 93b) 로부터 백색 고체로서 수득됨 (41%).

[1143] LRMS (m/z): 396 $(M+1)^+$.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.59 – 1.86 (m, 6H), 2.06 – 2.15 (m, 1H), 3.02 – 3.93 (m, 6H), 4.01 (d, 3H), 4.09 – 4.35 (m, 3H), 6.75 – 6.86 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 8.39 – 8.72 (m, 3H).

[1144] 실시예 94

[1145] 2-{(3R)-3-[(6-메톡시-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올

[1146] a) Tert-부틸 (3R)-3-[(6-메톡시-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트

[1147] 실시예 42a 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-[(6-클로로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (제조 10c, 0.300 g, 0.70 mmol) 로부터 백색 고체로서 수득됨 (74%). 반응이 완료될 때까지, 과량의 메탄올 중 소듐 메톡시드의 용액을 첨가하였다.

[1148] LRMS (m/z): 425 $(M+1)^+$.

[1149] b) 6-메톡시-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민

[1150] 실시예 20b 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-[(6-메톡시-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 94a) 로부터 담백색 고체로서 수득됨 (80%).

[1151] LRMS (m/z): 343 $(M+1)^+$.

[1152] c) 2-{(3R)-3-[(6-메톡시-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올

[1153] 제조 7 에 기재된 실험 과정에 따라, 6-메톡시-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민 (실시예 94b) 으로부터 백색 고체로서 수득됨 (80%). 미정제물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 91:9) 에 의해 정제하였다.

[1154] LRMS (m/z): 383 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.65 – 2.23 (m, 4H), 3.01 – 3.18 (m, 1H), 3.31 – 3.92 (m, 4H), 3.92 – 4.10 (m, 3H), 4.10 – 4.93 (m, 3H), 5.43 – 5.64 (m, 1H), 6.77 – 6.94 (m, 1H), 7.28 – 7.42 (m, 1H), 8.39 – 8.60 (m, 2H), 8.60 – 8.78 (m, 1H).

[1155] 실시예 95

[1156] 3-{(3R)-3-[(6-메톡시-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소프로판니트릴

[1157] 제조 6b 에 기재된 실험 과정에 따라, 6-메톡시-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민 (실시예 94b) 로부터 백색 고체로서 수득됨 (93%). 미정제물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 80:20) 에 의해 정제하였다.

LRMS (m/z): 383 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.66 – 2.25 (m, 4H), 3.23 – 3.91 (m, 5H), 3.93 – 4.15 (m, 3H), 4.18 – 4.86 (m, 2H), 5.57 (d, 1H), 6.88 (dt, 1H), 7.28 – 7.42 (m, 1H), 8.46 – 8.59 (m, 2H), 8.59 – 8.75 (m, 1H).

[1158]

[1159] 실시예 96

[1160] 2-((3R)-3-{[6-(2-메톡시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올

[1161] a) Tert-부틸 (3R)-3-{[6-(2-메톡시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트

[1162] 2-메톡시에탄올 (0.55 mL, 7.0 mmol) 및 포타슘 tert-부탄올 (0.236 g, 2.1 mmol) 의 디옥산 (3 mL) 중의 용액을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 이후, tert-부틸 (3R)-3-[(6-클로로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (제조 10c, 0.300 g, 0.70 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 환류 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 및 에틸 아세테이트 사이에서 분할하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 생성된 미정제물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 95:5) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 고체로서 얻었다 (0.188 g, 57%).

[1163] LRMS (m/z): 469 $(M+1)^+$.

[1164] b) 6-(2-메톡시에톡시)-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민

[1165] 실시예 20b 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-{[6-(2-메톡시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 96a) 로부터 담백색 고체로서 수득됨 (86%).

[1166] LRMS (m/z): 369 $(M+1)^+$.

[1167] c) 2-((3R)-3-{[6-(2-메톡시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올

[1168] 제조 6b 에 기재된 실험 과정에 따라, 6-(2-메톡시에톡시)-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민 (실시예 96b) 로부터 백색 고체로서 수득됨 (20%). 미정제물을 먼저 역상 크로마토그래피 (C-18 실리카, Waters® 사제, 용리액으로서 물/1:1 아세토니트릴-메탄올 0% → 100%), 이후 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 85:15) 및 마지막으로 예비 HPLC (구배, 물 → 메탄올) 에 의해 정제하였다.

LRMS (m/z): 427 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.63 – 2.25 (m, 4H), 3.01 – 3.25 (m, 2H), 3.25 – 4.30 (m, 9H), 4.37 – 4.81 (m, 3H), 5.47 – 5.70 (m, 1H), 6.79 – 6.96 (m, 1H), 7.27 – 7.37 (m, 1H), 8.40 – 8.57 (m, 2H), 8.57 – 8.71 (m, 1H).

[1169]

[1170] 실시예 97

[1171] 3-((3R)-3-{[6-(2-메톡시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴

[1172] 제조 6b 에 기재된 실험 과정에 따라, 6-(2-메톡시에톡시)-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-

일피리미딘-4-아민 (실시예 96b) 으로부터 백색 고체로서 수득됨 (25%). 미정제물을 먼저 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 85:15), 이후 역상 크로마토그래피 (C-18 실리카, Waters® 사제, 용리액으로서 물/1:1 아세토니트릴-메탄올 0% → 100%) 및 마지막으로 예비 HPLC (구배, 물 → 메탄올) 에 의해 정제하였다.

LRMS (m/z): 436 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.64 – 2.25 (m, 4H), 2.87 – 4.17 (m, 11H), 4.34 – 4.81 (m, 3H), 5.53 – 5.67 (m, 1H), 7.28 – 7.40 (m, 1H), 8.41 – 8.58 (m, 2H), 8.58 – 8.70 (m, 1H)

[1173]

[1174] 실시예 98

[1175] 2-((3R)-3-{[6-(2-메톡시피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올

[1176] a) Tert-부틸 (3R)-3-{[6-(2-메톡시피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트

[1177] 실시예 20a 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-[(6-클로로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (제조 10c, 0.300 g, 0.70 mmol) 로부터 수득됨. 미정제 생성물을 역상 크로마토그래피 (C-18 실리카, Waters® 사제, 용리액으로서 물/1:1 아세토니트릴-메탄올 0% → 100%) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (0.153 g, 38%).

[1178] LRMS (m/z): 502 $(M+1)^+$.

[1179] b) 6-(2-메톡시피리딘-4-일)-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민

[1180] 실시예 20b 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-{[6-(2-메톡시피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 98a) 로부터 담백색 고체로서 수득됨 (57%).

[1181] LRMS (m/z): 402 $(M+1)^+$.

[1182] c) 2-((3R)-3-{[6-(2-메톡시피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올

[1183] 제조 7 에 기재된 실험 과정에 따라, 6-(2-메톡시피리딘-4-일)-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민 (실시예 98b) 로부터 백색 고체로서 수득됨 (29%). 미정제물을 먼저 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 91:9), 이후 역상 크로마토그래피 (C-18 실리카, Waters® 사제, 용리액으로서 물/1:1 아세토니트릴-메탄올 0% → 100%) 및 마지막으로 예비 HPLC (구배, 물 → 메탄올) 에 의해 정제하였다.

LRMS (m/z): 460 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.65 – 2.32 (m, 4H), 3.08 – 3.90 (m, 5H), 4.02 (s, 3H), 4.09 – 5.03 (m, 3H), 6.57 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.31 – 7.48 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.54 (t, 1H), 8.63 (dd, 1H), 8.75 (m, 1H).

[1184]

[1185] 실시예 99

[1186] 2-((3R)-3-{[6-(6-메틸피리딘-3-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올

[1187] a) Tert-부틸 (3R)-3-{[6-(6-메틸피리딘-3-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트

[1188] 실시예 20a 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-[(6-클로로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (제조 10c, 0.300 g, 0.70 mmol) 로부터 수득됨. 미정제 생성물을 먼저 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 85:15) 및 이후 역상 크로마토그래피 (C-18 실리카, Waters® 사제, 용리액으로서 물/1:1 아세토니트릴-메탄올 0% → 100%) 에 의해 정제하여, 표제

화합물을 백색 고체로서 얻었다 (0.128 g, 41%).

[1189] LRMS (m/z): 486 $(M+1)^+$.

[1190] b) 6-(6-메틸피리딘-3-일)-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민

[1191] 실시예 67b 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-{[6-(6-메틸피리딘-3-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 99a) 로부터 수득되어, 표제 화합물을 디클로로히드레이트 염으로서 생성하였다 (93% 수율).

[1192] LRMS (m/z): 386 $(M+1)^+$.

[1193] c) 2-((3R)-3-{[6-(6-메틸피리딘-3-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올

[1194] 실시예 67c 에 기재된 실험 과정에 따라, 6-(6-메틸피리딘-3-일)-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민 디클로로히드레이트 염 (실시예 99b, 0.085 g, 0.18 mmol) 으로부터 제조됨. 미정제 생성물을 먼저 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄 → 85:15 디클로로메탄/메탄올) 및 이후 역상 크로마토그래피 (C-18 실리카, Waters® 사제, 용리액으로서 물/1:1 아세토니트릴-메탄올 0% → 100%) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 옅은색 고체로서 얻었다 (0.082 g, 50%).

[1195] LRMS (m/z): 444 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.38 – 2.10 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.60 – 3.15 (m, 2H), 3.57 – 4.80 (m, 4H), 6.67 – 6.89 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.27 – 7.58 (m, 2H), 8.18 – 9.30 (m, 4H).

[1196] 실시예 100

[1197] 3-((3R)-3-{[6-(6-메틸피리딘-3-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴

[1198] 제조 6b 에 기재된 실험 과정에 따라, 6-(6-메틸피리딘-3-일)-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민 디클로로히드레이트 염 (실시예 99b) 으로부터 백색 고체로서 수득됨 (48%). 미정제 물을 먼저 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 85:15) 및 이후 역상 크로마토그래피 (C-18 실리카, Waters® 사제, 용리액으로서 물/1:1 아세토니트릴-메탄올 0% → 100%) 에 의해 정제하였다.

[1199] LRMS (m/z): 453 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.68 – 2.30 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 3.06 – 3.93 (m, 5H), 4.03 – 4.55 (m, 2H), 4.81 – 5.04 (m, 1H), 6.48 – 6.69 (m, 1H), 6.80 – 7.02 (m, 1H), 7.28 – 7.44 (m, 2H), 8.29 (d, 1H), 8.47 – 8.82 (m, 3H), 9.23 (s, 1H).

[1200] 실시예 101

[1201] 2-((3R)-3-{[6-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올

[1202] a) Tert-부틸 (3R)-3-{[6-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트

[1203] 실시예 20a 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-[(6-클로로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (제조 10c, 0.276 g, 0.64 mmol) 로부터 수득됨. 미정제 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 85:15) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[1204] LRMS (m/z): 500 $(M+1)^+$.

[1205] b) 6-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민

[1206] 실시예 14b 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-{[6-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 101a) 로부터 고체 디히드로클로라이드 염

으로서 수득됨 (52%).

[1207] LRMS (m/z): 400 $(M+1)^+$.

[1208] c)
2-((3R)-3-{[6-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-2-옥소에탄올

[1209] 제조 7 에 기재된 실험 과정에 따라, 6-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민 디히드로클로라이드 염 (실시예 101b) 으로부터 백색 고체로서 수득됨 (55%). 미정제물을 먼저 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 85:15) 및 이후 역상 크로마토그래피 (C-18 실리카, Waters® 사제, 용리액으로서 물/1:1 아세토니트릴-메탄올 0% → 100%) 에 의해 정제하였다.

LRMS (m/z): 458 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.65 – 2.29 (m, 4H), 2.65 (s, 6H), 3.01 – 5.07 (m, 9H), 6.43 – 6.73 (m, 1H), 6.77 – 7.06 (m, 1H), 7.31 – 7.46 (m, 1H), 7.52 – 7.75 (m, 2H), 8.45 – 8.86 (m, 3H).

[1210]

[1211] 실시예 102

[1212] 3-((3R)-3-{[6-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴

[1213] 제조 6b 에 기재된 실험 과정에 따라, 6-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-아민 디히드로클로라이드 염 (실시예 101b) 으로부터 백색 고체로서 수득됨 (54%). 미정제물을 먼저 역상 크로마토그래피 (C-18 실리카, Waters® 사제, 용리액으로서 물/1:1 아세토니트릴-메탄올 0% → 100%) 및 이후 플래쉬 크로마토그래피 (클로로포름 → 클로로포름/메탄올 95:5) 에 의해 정제하였다.

LRMS (m/z): 467 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.69 – 2.30 (m, 4H), 2.65 (s, 6H), 3.19 – 4.53 (m, 7H), 4.76 – 5.12 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.82 – 7.03 (m, 1H), 7.32 – 7.49 (m, 1H), 7.56 – 7.71 (m, 2H), 8.45 – 8.70 (m, 2H), 8.70 – 8.85 (m, 1H).

[1214]

[1215] 실시예 103

[1216] 3-((3R)-3-{[6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴

[1217] a) Tert-부틸 (3R)-3-{[6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트

[1218] 포타슘 tert-부톡시드 (0.523 g, 4.7 mmol) 의 디옥산 (3 mL) 중의 용액에, 에틸렌 글리콜 (2 mL) 을 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 이후, tert-부틸 (3R)-3-[(6-클로로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (제조 10c, 0.400 g, 0.93 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 85 ℃ 에서 밤새 가열하였다. 과량의 시약을 첨가하고, 혼합물을 출발 물질이 소비될 때까지 환류 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트 사이에서 분할하고, 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발하였다. 미정제 생성물을 역상 크로마토그래피 (C-18 실리카, Waters® 사제, 용리액으로서 물/1:1 아세토니트릴-메탄올 0% → 100%) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색을 띄는 오일로서 얻었다 (0.324 g, 76%).

[1219] LRMS (m/z): 455 $(M+1)^+$.

[1220] b) 2-({6-[(3R)-피페리딘-3-일아미노]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}옥시)에탄올

[1221] 실시예 14b 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-{[6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 103a) 로부터 고체 디히드로클로라이드 염으로서

수득됨 (100%).

[1222] LRMS (m/z): 355 $(M+1)^+$.

[1223] c) 3-((3R)-3-{[6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴

[1224] 제조 6b 에 기재된 실험 과정에 따라, 2-({6-[(3R)-피페리딘-3-일아미노]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}옥시)에탄올 디히드로클로라이드 염 (실시예 103b) 로부터 옅은색 고체로서 수득됨 (61%). 미정제 물을 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 85:15) 에 의해 정제하였다.

[1225] LRMS (m/z): 422 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.67 – 2.23 (m, 4H), 2.91 – 4.18 (m, 10H), 4.36 – 4.92 (m, 3H), 5.62 (s, 1H), 6.77 – 6.99 (m, 1H), 7.28 – 7.44 (m, 1H), 8.41 – 8.57 (m, 2H), 8.57 – 8.68 (m, 1H).

[1226] 실시예 104

[1227] 5-((3R)-3-{[6-(2-히드록시에톡시)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)피라진-2-카르보니트릴

[1228] N,N-디메틸포름아미드 (8 mL) 중 2-({6-[(3R)-피페리딘-3-일아미노]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}옥시)에탄올 디히드로클로라이드 염 (실시예 103b, 0.292 g, 0.82 mmol), 5-클로로피라진-2-카르보니트릴 (0.126 g, 0.91 mmol) 및 포타슘 카르보네이트 (0.182 g, 1.32 mmol) 의 현탁액을 120 ℃ 에서 1 시간 동안 마이크로웨이브 조사 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트 사이에서 분할하고, 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 미정제 생성물을 먼저 플래쉬 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% 에틸 아세테이트) 및 이후 역상 크로마토그래피 (C-18 실리카, Waters® 사제, 용리액으로서 물/1:1 아세토니트릴-메탄올 0% → 100%) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 고체로서 얻었다 (0.068 g, 18%).

[1229] LRMS (m/z): 458 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.65 – 2.30 (m, 4H), 3.10 – 3.52 (m, 3H), 3.87 – 4.15 (m, 4H), 4.44 – 4.68 (m, 3H), 4.78 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 6.77 – 6.96 (m, 1H), 7.19 – 7.25 (m, 1H), 8.11 – 8.21 (m, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.40 – 8.48 (m, 1H), 8.48 – 8.56 (m, 1H), 8.64 (s, 1H).

[1230] 실시예 105

[1231] 5-(6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)피리딘-3-올

[1232] a) Tert-부틸 (3R)-3-{[6-(5-히드록시피리딘-3-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트

[1233] 실시예 20a 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-[(6-클로로-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (제조 10c, 0.400 g, 0.93 mmol) 로부터 수득됨. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1234] LRMS (m/z): 488 $(M+1)^+$.

[1235] b) 5-{6-[(3R)-피페리딘-3-일아미노]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}피리딘-3-올

[1236] 실시예 14b 에 기재된 실험 과정에 따라, tert-부틸 (3R)-3-{[6-(5-히드록시피리딘-3-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 105a 에서 수득된 미정제 생성물) 로부터 고체 디히드로클로라이드 염으로서 수득됨.

[1237] LRMS (m/z): 388 $(M+1)^+$.

[1238] c) 5-(6-{[(3R)-1-글리콜로일피페리딘-3-일]아미노}-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)피리딘-3-올

[1239] 제조 7 에 기재된 실험 과정에 따라, 5-{6-[(3R)-피페리딘-3-일아미노]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-

4-일}피리딘-3-올 디히드로클로라이드 염 (실시예 105b) 으로부터 백색 고체로서 수득됨 (0.031 g, 27%). 미정제물을 먼저 역상 크로마토그래피 (C-18 실리카, Waters® 사제, 용리액으로서 물/1:1 아세토니트릴-메탄올 0% → 100%) 및 이후 예비 HPLC (구배, 물 → 메탄올) 에 의해 정제하였다.

LRMS (m/z): 446 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.45 – 2.15 (m, 4H), 2.60 – 3.21 (m, 3H), 3.49 – 4.81 (m, 6H), 6.76 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.33 – 7.62 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.14 – 8.35 (m, 1H), 8.49 – 8.94 (m, 3H), 10.19 (s, 1H).

[1240]

[1241] 실시예 106

[1242] 3-((3R)-3-{[6-(5-히드록시피리딘-3-일)-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일]아미노}피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴

[1243] 제조 6b 에 기재된 실험 과정에 따라, 5-{6-[(3R)-피페리딘-3-일아미노]-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일}피리딘-3-올 디히드로클로라이드 염 (실시예 105b) 으로부터, 옅은색 고체로서 수득됨 (0.030 g, 26%). 미정제물을 예비 HPLC 에 의해 정제하였다 (구배, 물 → 메탄올).

LRMS (m/z): 455 $(M+1)^+$.
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.38 – 1.83 (m, 4H), 2.59 – 3.19 (m, 5H), 3.45 – 4.43 (m, 4H), 6.66 – 6.94 (m, 1H), 6.95 – 7.19 (m, 1H), 7.31 – 7.68 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.45 – 8.94 (m, 3H), 10.19 (s, 1H).

[1244]

[1245] 실시예 107

[1246] 2-{(3R)-3-[(5-플루오로-6-모르폴린-4-일-2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일피리미딘-4-일)(메틸)아미노]피페리딘-1-일}-2-옥소에탄올

[1247] 약리학적 활성

[1248] **시험관내 (in vitro) JAK 키나아제 검정**

[1249] 하기 나타내는 바와 같은 검정을 사용하여 JAK1, JAK2 및 JAK3 를 억제하는 이의 능력에 대하여 화합물을 스크리닝하였다.

[1250] 인간 JAK1 (aa 850-1154), JAK2 (aa 826-1132), JAK3 (aa 795-1124) 및 Tyk2 (aa 871-1187) 의 촉매 도메인은, 바큘로바이러스 (baculovirus) 발현 시스템을 사용하여 N-말단 GST-융합 단백질로서 발현되었고, Carna Biosciences 로부터 구입되었다.

[1251] 효소적 활성을 기질로서 비오틴화 펩티드, 폴리 (GT)-비오틴 (CisBio) 을 사용하여 검정하였다. 상기 반응물에서의 펩티드 농도는 JAK1 에 대하여 60 nM, JAK2 에 대하여 20 nM, JAK3 에 대하여 140 nM 및 Tyk2 에 대하여 50 nM 이었다. 인산화 정도는 TR-FRET (시간-분해 형광 에너지 이동, time-resolved fluorescence energy transfer) 로 검출하였다.

[1252] 8 mM MOPS (pH 7.0), 10 mM $MgCl_2$, 0.05% β-메르캅토에탄올, 0.45 mg/mL BSA 중의 효소, ATP 및 펩티드를 함유하는 반응 혼합물에서 각각의 키나아제에 대한 화합물의 IC_{50} 을 결정하였다. 상기 반응물에서의 ATP 농도는 JAK1 에 대하여 3 μM, JAK2 에 대하여 0.2 μM, JAK3 에 대하여 0.6 μM 및 Tyk2 에 대하여 1.8 μM 이었다. 상기 효소적 반응은 실온에서 30 분 동안 일어났다. 그 후, SA-B 비를 일정하게 유지하기 위하여, 0.115 μg/mL 의 항-포스포티르 (phosphoTyr) (PT66)-크립테이트 (CisBio) 및 가변적 농도의 SA-XL665 (CisBio) 를 함유한 20 μL 의 켄칭 검출 완충제 (50 mM HEPES, 0.5 M KF, EDTA 0.25 M, 0.1% (w/v) BSA, pH 7.5) 를 이용하여 상기 반응을 중지시켰다. 3 시간 동안 인큐베이션하고, Victor 2V 분광형광계 (PerkinElmer) 세트 상에서 판독하여, 형광 공명 에너지 이동을 판독하였다.

[1253] 상기 사용된 일부 두문자어들은 하기와 같은 의미를 갖는다:

[1254] AA: 아미노산

[1255] GST: 글루타티온-S-전이효소

[1256] MOPS: 3-(N-모르폴리노)프로판 술폰산

[1257] BSA: 소 혈청 알부민

[1258] ATP: 아데노신 트리-포스페이트

[1259] EDTA: 에틸렌디아민테트라아세트산

[1260] HEPES: 4-(2-히드록시에틸)-1-피페라진에탄술폰산

[1261] SA-XL665: 스트렙타비딘 (스트렙토마이세스 아비디니 (Streptomyces avidinii) 로부터 단리된 비오틴-결합 4량체성 단백질) XL665.

[1262] 표 1 은 본 발명에서 기재된 특정한 예시적 화합물에 대한 IC_{50} 값을 나타낸다.

[1263] [표 1]

[1264]

실시예 번호	IC_{50} JAK3 (nM)	IC_{50} JAK2 (nM)	IC_{50} JAK1 (nM)
1	3	0.5	12
2	4	1	82
3	4	0.8	150
4	4	1	220
5	2	0.5	9
6	3	0.7	15
7	2	0.5	10
8	10	0.7	16
9	3	0.7	85
10	0.7	0.5	32
11	3	1	40
12	4	0.5	4

실시예 번호	IC_{50} JAK3 (nM)	IC_{50} JAK2 (nM)	IC_{50} JAK1 (nM)
13	4	1	4
14	1	0.5	1
15	2	1	13
16	1	0.7	4
17	1	0.6	2
18	2	0.6	1
19	2	0.3	2
20	1	0.5	1
21	11	1	6
22	4	0.7	7
23	5	1	8
24	6	1	17
25	2	0.6	22
26	30	4	26
27	3	0.7	19
28	3	0.8	5
29	10	4	27
30	2	0.6	4
31	2	0.4	1
32	4	0.6	2
33	2	0.6	6
34	4	0.2	2
35	2	2	7
36	2	0.5	2
37	7	1	2
38	6	2	4
39	3	0.8	11
40	2	0.8	4
41	3	1	8
42	1	1	13
43	1	0.7	4
44	140	74	970
45	3	1	4

[1265]

[1266]

실시예 번호	IC_{50} JAK3 (nM)	IC_{50} JAK2 (nM)	IC_{50} JAK1 (nM)
46	4	3	10
47	12	4	10
48	5	2	13
49	14	10	35
50	9	3	15
51	3	2	36
52	11	1	11
53	3	0.5	2
54	2	2	7
55	33	12	170
56	8	7	43
57	2	2	19
58	7	2	66
59	4	3	29
60	16	7	110
61	8	10	58
62	7	1	4
63	9	3	127
64	4	3	28
65	9	2	38
66	4	0.3	10
67	23	5	139
68	6	1	48
69	11	3	37
70	8	3	28
71	26	2	35
72	6	1	6
73	27	2	13
74	4	1	3

실시예 번호	IC_{50} JAK3 (nM)	IC_{50} JAK2 (nM)	IC_{50} JAK1 (nM)
75	26	4	29
76	5	1	9
77	23	2	3
78	1	0.5	2
79	6	1	2
80	4	1	2
81	2	1	3
82	8	2	9
83	4	2	32
84	5	1	2
85	4	1	1
86	1	3	1
87	3	1	10
88	4	1	14
89	3	1	5
90	4	1	14
91	5	2	114
92	4	1	12
93	6	3	23
94	7	1	7
95	7	3	3
96	2	1	6
97	1	1	2
98	5	2	3
99	7	9	2

[1267]

실시예 번호	IC_{50} JAK3 (nM)	IC_{50} JAK2 (nM)	IC_{50} JAK1 (nM)
100	2	2	0.5
101	1	1	2
102	5	2	1
103	1	1	1
104	1	3	4
105	5	5	2
106	1	1	1

[1268]

[1269] 표 1 로부터, 화학식 (I) 의 화합물이 JAK1, JAK2 및 JAK3 키나아제의 강력한 억제제임을 알 수 있다. 바람직한 본 발명의 화합물은 야누스 키나아제 각각에 대하여 1 μM (1000 nM) 미만, 바람직하게는 0.5 μM (500 nM) 미만, 더 바람직하게는 0.2 μM (200 nM) 미만의 (상기 정의된 바와 같이 측정된) JAK1, JAK2 및 JAK3 키나아제의 억제에 대한 IC_{50} 값을 제시한다.

[1270] 본 발명의 화합물은 Ames 유전독성 스크린에서 개선된 프로파일을 나타내는 것으로 밝혀졌다.

[1271] 본 발명은 또한 치료법에 의한 인간 또는 동물 신체의 치료에서 사용을 위한, 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물에 관한 것이다. 약학적 용도로서 의도되는 본 발명의 화합물은 결정질 또는 비정질 생성물 또는 이의 혼합물로서 투여될 수 있다. 이들은 침전, 결정화, 동결 건조, 분무 건조 또는 증발 건조와 같은 방법에 의해, 예를 들어 고체 플러그 (plug), 분말 또는 필름으로서 수득될 수 있다. 마이크로웨이브 또는 무선 주파수 건조가 상기 목적을 위하여 사용될 수 있다.

[1272] **조합물**

[1273] 본 발명의 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체는 또한 야누스 키나아제의 억제에 의해 개선 가능한 병리학적 병상 또는 질환의 치료에서 다른 활성 화합물과 조합될 수 있다.

[1274] 본 발명의 조합물은 임의로 피부 질환, 호흡기 질환, 알레르기성 질환, 염증성 또는 자가면역-매개된 질환, 기능 장애, 신경 장애, 심장혈관계 질환, 바이러스 감염, 대사/내분비 기능 장애, 신경 장애, 통증, 골수 및 장기 이식 거부, 골수이형성증후군, 골수증식성 장애 (MPD), 암, 혈액 악성종양, 백혈병, 림프종 및 고형 종양 (더욱 특히 여기서 병리학적 병상 또는 질환은 아토피성 피부염, 건선, 접촉성 피부염, 습진, 만성 손 습진, 기저 세포 암종, 편평상피 세포 암종, 광선 각화증, 흑색종, 백반증, 원형 탈모증, 피부 홍반성 낭창, 피부 혈관염, 피부근염, 피부 T-세포 림프종, 세자리 증후군, 괴저성 농피증, 편평 태선, 수포 질환 예컨대 제한 없이, 심상성 천포창, 수포성 유천포창 및 수포성 표피박리증, 백혈병, 림프종 및 고형 종양, 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 근위축성 측색경화증, 전신 홍반성 루푸스, 자가면역 용혈성 빈혈, I 형 당뇨병, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD), 낭포성 섬유증, 기관지 확장증, 기침, 특발성 폐 섬유증, 유육종증, 알레르기성 비염, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 크론병, 안구 건조증, 포도막염, 알레르기성 결막염 및 건성각결막염으로부터 선택됨)의 치료에 유용한 것으로 공지된 하나 이상의 추가 활성 성분, 예컨대

[1275] a) 코르티코이드 및 글루코코르티코이드, 예컨대 베클로메타손, 베타메타손, 베타메타손 디프로피오네이트, 부데소니드, 덱사메타손, 플루티카손 푸로에이트, 플루티카손 프로피오네이트, 히드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 모메타손 푸로에이트, 프레드니카르베이트, 프레드니솔론 또는 프레드니손;

[1276] b) 디히드로폴레이트 환원효소 억제제, 예컨대 메토트렉세이트 (methotrexate) 또는 프랄라트렉세이트 (pralatrexate);

[1277] c) 디히드로오로테이트 탈수소효소 (DHODH) 억제제 예컨대 레플루노마이드, 테리플루노마이드 또는 ASLAN-003 또는 LAS186323;

[1278] d) 푸린 안타고니스트, 예컨대 아자티오프린, 메르캅토푸린 또는 티오구아닌;

[1279] e) 항말라리아제, 예컨대 히드록시클로로퀸, 클로로퀸 또는 퀴나크린;

[1280] f) 칼시뉴린 억제제, 예컨대 시클로스포린 A, 타클로리무스, 피메클로리무스 또는 보클로스포린;

[1281] g) 이노신-모노포스페이트 탈수소효소 (IMPDH) 억제제, 예컨대 마이코페놀레이트 모페틸 (mycophenolgate mophetyl), 리바비린 또는 미조리빈;

[1282] h) 푸마르산 에스테르, 예컨대 디메틸 푸마레이트;

[1283] i) 비타민 D3 유도체 예컨대 칼시포트리올, 칼시트리올 또는 타칼시톨;

[1284] j) 레티노이드, 예컨대 타자로텐, 알리트레티노인, 아시트레틴 또는 이소트레티노인;

[1285] k) 항-종양 괴사 인자-알파 (항-TNF-알파) 단일클론성 항체, 예컨대 인플리시마브 (infliximab), 아다리무마브 (adalimumab), 세르토리주마브 페골 (certolizumab pegol) 또는 골리무마브 (golimumab);

[1286] l) 가용성 종양 괴사 인자-알파 (TNF-알파) 수용체 예컨대 에타네르셉트 (etanercept) 또는 CC-11050;

[1287] m) 항-인터류킨 6 수용체 (IL-6R) 항체, 예컨대 토실리주마브 (tocilizumab), 사릴루마브 (sarilumab), SA-237 또는 ALX-0061;

[1288] n) 항-인터류킨 12 수용체 (IL-12R) / 인터류킨 23 수용체 (IL-23R) 항체, 예컨대 유스테키누마브 (ustekinumab);

[1289] o) 항-인터류킨 17 수용체 (IL-17R) 항체, 예컨대 브로달루마브 (brodalumab);

[1290] p) 항-CD20 (B 림프구 단백질) 항체, 예컨대 리툭시마브 (rituximab), 오파투무마브 (ofatumumab), 오비누투주마브 (obinutuzumab), 오크렐리주마브 (ocrelizumab), 우블리툭시마브 (ublituximab), 벨투주마브 (veltuzumab), 오카라투주마브 (ocaratuzumab);

[1291] q) 항-인터류킨 5 (IL-5) 항체, 예컨대 메폴리주마브 (mepolizumab);

[1292] r) 항-인터류킨 5 수용체 (IL-5R) 항체, 예컨대 벤랄리주마브 (benralizumab);

[1293] s) 항-인터류킨 13 (IL-13) 항체, 예컨대 레브리키주마브 (lebrikizumab) 또는 트랄로키누마브 (tralokinumab);

[1294] t) 항-인터류킨 4 수용체 (IL-4R) / 인터류킨 13 수용체 (IL-13R) 항체, 예컨대 두피루마브 (dupilumab);

[1295] u) 항-인터류킨 17 (IL-17) 항체, 예컨대 세쿠키누마브 (secukinumab), 익세키주마브 (ixekizumab) 또는 비메키주마브 (bimekizumab);

[1296] v) 항-인터류킨 1 수용체 (IL-1R) 항체

[1297] w) 항-면역글로불린 E (IgE) 항체, 예컨대 오말리주마브 (omalizumab) 또는 퀼리주마브 (quilizumab);

[1298] x) 항-B-세포 활성 인자 (BAFF), 예컨대 벨리무마브 (belimumab) 또는 아타시셉트 (atacicept);

[1299] y) 항-CD19 (B 림프구 단백질) 단일클론성 항체, 예컨대 블리나투모마브 (blinatumomab), MEDI-551 또는 MOR-208;

[1300] z) 카파 오피오이드 아고니스트, 예컨대 날푸라핀 (nalfurafine), 날부핀 (nalbuphine), 아시마돌린 (asimadoline) 또는 CR-845;

[1301] aa) 뉴로키닌 수용체 1 안타고니스트, 예컨대 아프레피탄트 (aprepitant), 포사프레피탄트 (fosaprepitant), 롤라피탄트 (rolapitant), 오르베피탄트 (orvepitant), 트라디피탄트 (tradipitant) 또는 세르로피탄트 (serlopitant);

[1302] bb) 디히드로프테로에이트 합성효소 억제제, 예컨대 다프손 (dapsone) 또는 술파독신 (sulfadoxine);

[1303] cc) 히스타민 1 (H1) 수용체 안타고니스트, 예컨대 아젤라스틴 (azelastine), 에바스틴 (ebastine), 데슬로라타딘 (desloratadine), 프로메타진 (promethazine), 미졸라스틴 (mizolastine) 또는 세티리진 (cetirizine);

[1304] dd) 시스테이닐 류코트리엔 (CysLT) 수용체 안타고니스, 예컨대 몬텔루카스트 (montelukast), 자피르루카스트 (zafirlukast), 티펠루카스트 (tipelukast), 마실루카스트 (masilukast);

[1305] ee) TH2 세포 상에서 발현되는 화학주성인자 수용체 상동 분자 (CRTH2) 억제제, 예컨대 OC-459, AZD-1981, ADC-3680, ARRY-502 또는 세티프리판트 (setipripant); 또는

[1306] ff) 국소 항-패혈증제 (Topical anti-septic), 예컨대 트리클로산 (triclosan), 클로르헥시딘 (chlorhexidine), 크리스탈 바이올렛 (crystal violet) 0.3% 또는 소듐 하이포클로라이트 물-배쓰

[1307] 를 포함할 수 있다.

[1308] 본 발명의 화학식 (I) 의 화합물 및 조합물은 피부 질환, 호흡기 질환, 알레르기성 질환, 염증성 또는 자가면역-매개된 질환, 기능 장애, 신경 장애, 심장혈관계 질환, 바이러스 감염, 대사/내분비 기능 장애, 신경 장애, 통증, 골수 및 장기 이식 거부, 골수이형성증후군, 골수증식성 장애 (MPD), 암, 혈액 악성종양, 백혈병, 림프종 및 고형 종양 (더욱 특히 여기서 병리학적 병상 또는 질환은 아토피성 피부염, 건선, 접촉성 피부염, 습진, 만성 손 습진, 기저 세포 암종, 편평상피 세포 암종, 광선 각화증, 흑색종, 백반증, 원형 탈모증, 피부 홍반성 낭창, 피부 혈관염, 피부근염, 피부 T-세포 림프종, 세자리 증후군, 괴저성 농피증, 편평 태선, 수포 질환 예컨대 제한 없이, 심상성 천포창, 수포성 유천포창 및 수포성 표피박리증, 백혈병, 림프종 및 고형 종양, 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 근위축성 측색경화증, 전신 홍반성 루푸스, 자가면역 용혈성 빈혈, I 형 당뇨병, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD), 낭포성 섬유증, 기관지 확장증, 기침, 특발성 폐 섬유증, 유육종증, 알레르기성 비염, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 크론병, 안구 건조증, 포도막염, 알레르기성 결막염 및 건성각결막염으로부터 선택됨) 의 치료에서; 바람직하게는 아토피성 피부염, 건선, 만성 손 습진, 피부 낭창, 원형 탈모증 및 백

반증의 치료에서 사용될 수 있다.

[1309] 바람직한 구현예에서, 본 발명의 화학식 (I) 의 화합물 및 조합물은 피부 질환의 치료에서 사용될 수 있다.

[1310] 조합 제품 중 활성 화합물은 동일 또는 상이한 경로에 의해 개별, 동시, 병용 또는 순차적 투여용으로 의도되는 동일한 약학 조성물로 또는 상이한 조성물로 함께 투여될 수 있다.

[1311] 모든 활성제는 동시에 또는 매우 근접한 시간으로 투여될 수 있는 것으로 간주된다. 대안적으로, 1 또는 2 개의 활성제는 오전에 및 나머지(들)은 당일 중 그 이후의 때에 투여될 수 있다. 또는 다른 시나리오에서는, 1 또는 2 개의 활성제는 1 일 2 회로 및 나머지(들)은 1 일 1 회로, 1 일 2 회 투여 중 1 회와 동시에 또는 개별적으로 투여될 수 있다. 바람직하게는 2 개 이상, 보다 바람직하게는 모든 활성제가 동시에 함께 투여될 수 있다. 바람직하게는 2 개 이상, 보다 바람직하게는 모든 활성제가 혼합물로서 투여될 수 있다.

[1312] 본 발명은 또한 야누스 키나아제 (JAK) 의 억제에 의해 개선이 가능한 병리학적 병상 또는 질환 (특히 여기서 병리학적 병상 또는 질환은 아토피성 피부염, 건선, 접촉성 피부염, 습진, 만성 손 습진, 기저 세포 암종, 편평상피 세포 암종, 광선 각화증, 흑색종, 백반증, 원형 탈모증, 피부 홍반성 낭창, 피부 혈관염, 피부근염, 피부 T-세포 림프종, 세자리 증후군, 괴저성 농피증, 편평 태선, 수포 질환 예컨대 제한 없이, 심상성 천포창, 수포성 유천포창 및 수포성 표피박리증, 백혈병, 림프종 및 고형 종양, 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 근위축성 측색경화증, 전신 홍반성 루푸스, 자가면역 용혈성 빈혈, I 형 당뇨병, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD), 낭포성 섬유증, 기관지 확장증, 기침, 특발성 폐 섬유증, 유육종증, 알레르기성 비염, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 크론병, 안구 건조증, 포도막염, 알레르기성 결막염 및 건성각결막염으로부터 선택됨) 의 치료에서; 바람직하게는 아토피성 피부염, 건선, 만성 손 습진, 피부 낭창, 원형 탈모증 및 백반증의 치료에서의 사용을 위한, 하나 이상의 기타 치료제와 함께의 본 발명의 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체의 조합 제품에 관한 것이다.

[1313] 본 발명은 또한 이러한 질환의 치료를 위한 약제 또는 제형의 제조를 위한 하나 이상의 기타 치료제와 함께 본 발명의 화합물의 조합물의 용도를 포함한다.

[1314] 본 발명은 또한 하나 이상의 기타 치료제와 함께 본 발명의 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체의 조합물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 야누스 키나아제 (JAK) 의 억제에 의해 개선이 가능한 병리학적 병상 또는 질환 (특히 여기서 병리학적 병상 또는 질환은 아토피성 피부염, 건선, 접촉성 피부염, 습진, 만성 손 습진, 기저 세포 암종, 편평상피 세포 암종, 광선 각화증, 흑색종, 백반증, 원형 탈모증, 피부 홍반성 낭창, 피부 혈관염, 피부근염, 피부 T-세포 림프종, 세자리 증후군, 괴저성 농피증, 편평 태선, 수포 질환 예컨대 제한 없이, 심상성 천포창, 수포성 유천포창 및 수포성 표피박리증, 백혈병, 림프종 및 고형 종양, 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 근위축성 측색경화증, 전신 홍반성 루푸스, 자가면역 용혈성 빈혈, I 형 당뇨병, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD), 낭포성 섬유증, 기관지 확장증, 기침, 특발성 폐 섬유증, 유육종증, 알레르기성 비염, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 크론병, 안구 건조증, 포도막염, 알레르기성 결막염 및 건성각결막염으로부터 선택됨) 의 치료; 바람직하게는 아토피성 피부염, 건선, 만성 손 습진, 피부 낭창, 원형 탈모증 및 백반증의 치료 방법을 제공한다.

[1315] 본 발명의 조합물 중 활성 화합물은 치료될 장애의 성질에 따라 임의의 적합한 경로에 의해, 예컨대 경구로 (시럽, 정제, 캡슐, 로젠지 (lozenge), 방출-조절 제제, 속(fast)-붕해성 제제 등으로서); 국소로 (크림, 연고, 로션, 비강 분무제 또는 에어로졸 등으로서) 또는 주사에 의해 (피하, 피내, 근육내, 정맥내 등) 투여될 수 있다.

[1316] 조합물 중 활성 화합물, 즉 본 발명의 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체 및 기타 임의 활성 화합물은, 동일 또는 상이한 경로에 의해 개별, 동시, 병용 또는 순차적 투여용으로 의도되는 동일한 약학 조성물로 또는 상이한 조성물로 함께 투여될 수 있다.

[1317] 본 발명의 일 실시형태는 아토피성 피부염, 건선, 접촉성 피부염, 습진, 만성 손 습진, 기저 세포 암종, 편평상피 세포 암종, 광선 각화증, 흑색종, 백반증, 원형 탈모증, 피부 홍반성 낭창, 피부 혈관염, 피부근염, 피부 T-세포 림프종, 세자리 증후군, 괴저성 농피증, 편평 태선, 수포 질환 예컨대 제한 없이, 심상성 천포창, 수포성 유천포창 및 수포성 표피박리증, 백혈병, 림프종 및 고형 종양, 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 근위축성 측색경화증, 전신 홍반성 루푸스, 자가면역 용혈성 빈혈, I 형 당뇨병, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD), 낭포성 섬유증, 기관지 확장증, 기침, 특발성 폐 섬유증, 유육종증, 알레르기성 비염, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 크론병, 안구 건조증, 포도막염, 알레르기성 결막염 및 건성각결막염의 치료; 바람직하게는 아토피성 피부염,

건선, 만성 손 습진, 피부 낭창, 원형 탈모증 및 백반증의 치료에서 유용한 또 다른 활성 화합물과의 조합으로, 동시, 병용, 개별 또는 순차적 사용을 위한 지시사항과 함께, 본 발명의 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체를 포함하는 부품의 키트로 이루어진다.

[1318] 본 발명의 또 다른 실시형태는 아토피성 피부염, 건선, 접촉성 피부염, 습진, 만성 손 습진, 기저 세포 암종, 편평상피 세포 암종, 광선 각화증, 흑색종, 백반증, 원형 탈모증, 피부 홍반성 낭창, 피부 혈관염, 피부근염, 피부 T-세포 림프종, 세자리 증후군, 괴저성 농피증, 편평 태선, 수포 질환 예컨대 제한 없이, 심상성 천포창, 수포성 유천포창 및 수포성 표피박리증, 백혈병, 림프종 및 고형 종양, 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 근위축성 측색경화증, 전신 홍반성 루푸스, 자가면역 용혈성 빈혈, I 형 당뇨병, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD), 낭포성 섬유증, 기관지 확장증, 기침, 특발성 폐 섬유증, 유육종증, 알레르기성 비염, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 크론병, 안구 건조증, 포도막염, 알레르기성 결막염 및 건성각결막염의 치료; 바람직하게는 아토피성 피부염, 건선, 만성 손 습진, 피부 낭창, 원형 탈모증 및 백반증의 치료에서 유용한 또 다른 활성 화합물 및 본 발명의 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체를 포함하는 패키지로 이루어진다.

[1319] **약학 조성물**

[1320] 본 발명에 따른 약학 조성물은 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 조합된 본 발명의 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체를 포함한다.

[1321] 본원에서 사용된 바, 용어 약학 조성물은 하나 이상의 본원에 기재된 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체, 또는 이의 생리학적으로/약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, N-옥시드, 입체이성질체, 중수소화된 유도체 또는 이의 전구약물과 기타 화학적 성분, 예컨대 생리학적으로/약학적으로 허용가능한 담체 및 부형제와의 혼합물을 의미한다. 약학 조성물의 목적은 유기체로의 화합물의 투여를 용이하게 하는데 있다.

[1322] 본원에서 사용된 바, 생리학적으로/약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체는 유기체에 유의한 자극을 야기하지 않고, 투여되는 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 저해하지 않는 담체 또는 희석제를 의미한다.

[1323] 본 발명은 추가로 야누스 키나아제 (JAK) 의 억제에 의해 개선이 가능한 병리학적 병상 또는 질환, 예컨대 상기 기재된 것들의 치료에서의 사용을 위한, 하나 이상의 기타 치료제와 함께 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 조합으로 본 발명의 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[1324] 본 발명은 또한 야누스 키나아제 (JAK) 의 억제에 의해 개선이 가능한 병리학적 병상 또는 질환, 특히 아토피성 피부염, 건선, 접촉성 피부염, 습진, 만성 손 습진, 기저 세포 암종, 편평상피 세포 암종, 광선 각화증, 흑색종, 백반증, 원형 탈모증, 피부 홍반성 낭창, 피부 혈관염, 피부근염, 피부 T-세포 림프종, 세자리 증후군, 괴저성 농피증, 편평 태선, 수포 질환 예컨대 제한 없이, 심상성 천포창, 수포성 유천포창 및 수포성 표피박리증, 백혈병, 림프종 및 고형 종양, 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 근위축성 측색경화증, 전신 홍반성 루푸스, 자가면역 용혈성 빈혈, I 형 당뇨병, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD), 낭포성 섬유증, 기관지 확장증, 기침, 특발성 폐 섬유증, 유육종증, 알레르기성 비염, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 크론병, 안구 건조증, 포도막염, 알레르기성 결막염 및 건성각결막염의 치료; 바람직하게는 아토피성 피부염, 건선, 만성 손 습진, 피부 낭창, 원형 탈모증 및 백반증의 치료에서의 사용을 위한 약학 조성물에 관한 것이다.

[1325] 본 발명은 또한 이러한 질환의 치료용 약제의 제조를 위한 본 발명의 약학 조성물의 용도를 포함한다.

[1326] 본 발명은 또한 치료적 유효량의 본 발명의 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 야누스 키나아제 (JAK) 의 억제에 의해 개선이 가능한 병리학적 병상 또는 질환 (특히 이때 상기 병리학적 병상 또는 질환은 아토피성 피부염, 건선, 접촉성 피부염, 습진, 만성 손 습진, 기저 세포 암종, 편평상피 세포 암종, 광선 각화증, 흑색종, 백반증, 원형 탈모증, 피부 홍반성 낭창, 피부 혈관염, 피부근염, 피부 T-세포 림프종, 세자리 증후군, 괴저성 농피증, 편평 태선, 수포 질환 예컨대 제한 없이, 심상성 천포창, 수포성 유천포창 및 수포성 표피박리증, 백혈병, 림프종 및 고형 종양, 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 근위축성 측색경화증, 전신 홍반성 루푸스, 자가면역 용혈성 빈혈, I 형 당뇨병, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD), 낭포성 섬유증, 기관지 확장증, 기침, 특발성 폐 섬유증, 유육종증, 알레르기성 비염, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 크론병, 안구 건조증, 포도막염, 알레르기성 결막염 및 건성각결막염으로부터 선택됨) 의 치료, 바람직하게는 아토피성 피부염, 건선, 만성 손 습진, 피부 낭창, 원형 탈모증 및 백반증의 치료를 위한 방법을 제공한다.

[1327] 발명은 또한 활성 성분으로서, 적어도 화학식 (I) 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 용매화물 또는 N-옥시드 또는 입체이성질체 또는 중수소화된 유도체인 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체를 약학적으로 허용가능한 부형제, 예컨대 담체 또는 희석제와 조합으로 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 바람

직하게는 조성물은 경구, 국소, 비강, 직장, 경피 또는 주사 투여를 위해 적합한 형태로 제조된다. 본 발명의 화합물은 이를 국소 투여에 특히 적합하게 만드는, 물리화학적 특성 (예컨대 물 및 친유성 및 친수성 용매의 범위에서의 용해도, 융점 및 안정성) 을 나타낸다.

[1328] 바람직한 구현예에서, 조성물은 국소 투여에 적합한 형태로 제조된다.

[1329] 본 발명의 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체의 전달을 위해 적합한 약학 조성물 및 이의 제조 방법은 당업계의 숙련된 자에게 이미 명백할 것이다. 상기와 같은 조성물 및 이의 제조 방법은, 예를 들어 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., 2001] 에서 확인할 수 있다.

[1330] i) 국소 투여

[1331] 본 발명의 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체는 피부 또는 점막으로, 즉, 진피 또는 경피로 국소적으로 투여될 수 있다. 이러한 목적을 위한 전형적인 제형에는 겔, 히드로겔, 로션, 용액, 크림, 연고, 살포제 (dusting powder), 드레싱, 발포체, 필름, 피부 패치, 웨이퍼, 임플란트, 스폰지, 섬유, 붕대 및 마이크로에멀전이 포함된다. 국소 투여의 기타 방법에는 전기천공법, 이온도입법, 음파영동 (phonophoresis), 초음파영동 (sonophoresis) 및 미세침 또는 무(無)침 주입이 포함된다.

[1332] 국소 투여용 제형은 즉시 및/또는 변형된 방출이 일어날 수 있도록 제형화될 수 있다. 변형된 방출 제형에는 지연성-, 지속성-, 펄스화된-, 조절된-, 표적화된 및 프로그램화된 방출이 포함된다.

[1333] ii) 경구 투여

[1334] 본 발명의 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체는 경구적으로 투여될 수 있다 (경구적 투여; 입으로 (*per os*) (라틴어)). 경구 투여에는 삼키는 것이 포함되는데, 이는 화합물이 소화관으로부터 흡수되고, 문맥 순환 (간 초회 통과 대사 (hepatic first pass metabolism)) 을 통하여 간으로 전달되어, 최종적으로 위장 (GI) 관으로 들어가도록 하는 것이다.

[1335] 경구 투여용 조성물은 정제, 지속성 정제, 설하정, 캡슐, 흡입 에어로졸, 흡입 용액, 건조 분말 흡입제 또는 액체 제제, 예컨대 혼합물, 용액, 엘릭시르, 시럽 또는 현탁액 (모두 본 발명의 화합물을 함유함) 의 형태를 취할 수 있고; 상기와 같은 제제는 당업계에 널리 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 상기 활성 성분은 또한 볼루스 (bolus), 연약 또는 페이스트로서 존재할 수 있다.

[1336] iii) 경구 점막 투여

[1337] 본 발명의 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체는 또한 경구 점막을 통하여 투여될 수 있다. 경구 점막 캐비티 내, 약물의 전달은 하기 3 가지의 카테고리로 분류된다: (a) 설하 전달 (이는 입 바닥을 따라 존재하는 점막 멤브레인을 통한 약물의 전신 전달임) (b) 구강 전달 (이는 볼(뺨)을 따라 존재하는 점막 멤브레인 (구강 점막) 을 통한 약물의 투여임), 및 (c) 국소적 전달 (이는 구강 내로의 약물의 전달임).

[1338] 경구 점막을 통하여 투여되는 약학적 생성물은 점막점착성의, 빠른 용해 정제 및 고체 로렌지 제형을 사용하여 고안될 수 있고, 이는 하나 이상의 점막점착성 (생점착성 (bioadhesive)) 중합체 및/또는 경구 점막 침투 향상제를 이용하여 제형화된다.

[1339] iv) 흡입 투여

[1340] 본 발명의 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체는 또한 전형적으로 건조 분말 흡입기로부터 건조 분말의 형태로, 또는 가압 용기, 펌프, 분사, 분무기 (바람직하게는 미세 미스트를 생성하기 위해 전기유체역학을 사용하는 분무기) 또는 네블라이져 (nebulizer) 로부터, 적합한 추진제를 사용하거나 사용하지 않고, 에어로졸 분무로서, 흡입에 의해 투여될 수 있다.

[1341] v) 비강 점막 투여

[1342] 본 발명의 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체는 또한 비강 점막을 통하여 투여될 수 있다.

[1343] 비강 점막 투여를 위한 전형적인 조성물은 전형적으로 계량, 미립화 분무 펌프에 의해 적용되고, 임의로 통상적인 부형제, 예컨대 완충제, 항균제, 긴장성 개질제 및 점도 개질제와의 조합으로 불활성 비히클, 예컨대 물 중의 용액 또는 현탁액의 형태이다.

[1344] vi) 비경구 투여

[1345] 본 발명의 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체는 또한 혈류 내, 근육 내 또는 장기 내로 직접적으로 투여될 수 있다. 비경구 투여를 위한 적합한 방법에는 정맥 주사, 동맥 내, 복강 내, 척수강 내, 심실 내, 요도 내, 흉골 내, 두개 내, 근육 내 및 피하가 포함된다. 비경구 투여에 적합한 장치에는 침 (미세침 포함) 주사기, 무(無)침 주사기 및 인퓨전 기술이 포함된다.

[1346] 비경구 제형은 전형적으로 부형제, 예컨대 염, 탄수화물 및 완충제 (바람직하게는 pH 3 내지 9) 를 함유할 수 있는 수용액이지만, 일부 적용에 있어서, 이들은 무균 비(非)수용액으로서 또는 적합한 비히클, 예컨대 무균, 무발열원 (pyrogen-free) 물과 함께 사용되는 건조된 형태로서 보다 적합하게 제형화될 수 있다.

[1347] 무균 조건 하에서 비경구 제형의 제조, 예를 들어 동결 건조에 의한 제조는, 당업계의 숙련된 자에게 널리 공지된 표준 약학적 기술을 사용하여 용이하게 수행될 수 있다. 비경구 용액의 제조에 사용되는 본 발명의 화합물의 용해도는 적당한 제형 기술, 예컨대 용해도 증진제의 혼입에 의해 증가될 수 있다.

[1348] vii) 직장/질 내 투여

[1349] 본 발명의 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체는 직장으로 또는 질 내로, 예를 들어, 좌약, 페서리 또는 관장제의 형태로 투여될 수 있다. 코코아 버터가 전형적인 좌약 기재이나, 각종 대체물들이 적합한 것으로서 사용될 수 있다. 직장/질 투여용 제형은 즉시 및/또는 변형된 방출이 일어날 수 있도록 제형화될 수 있다. 변형된 방출 제형에는 지연성-, 지속성-, 펄스화된-, 조절된-, 표적화된 및 프로그램화된 방출이 포함된다.

[1350] viii) 안구 투여

[1351] 본 발명의 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체는 또한 전형적으로 등장성의, pH-조절된, 무균 염수 중의 미분화된 현탁액 또는 용액의 액적의 형태로, 눈 또는 귀로 직접적으로 투여될 수 있다. 안구 및 귀 (aural) 투여를 위해 적합한 기타 제형에는 연고, 생분해성 (예컨대 흡수성 겔 스폰지, 콜라겐) 및 비(非)생분해성 (예컨대 실리콘) 임플란트, 웨이퍼, 렌즈 및 미립자 또는 소포성 시스템, 예컨대 니오좀 또는 리포좀이 포함된다. 상기와 같은 제형은 또한 이온도입법에 의해 전달될 수 있다.

[1352] 안구/귀 투여용 제형은 즉시 및/또는 변형된 방출이 일어날 수 있도록 제형화될 수 있다. 변형된 방출 제형에는 지연성-, 지속성-, 펄스화된-, 조절된-, 표적화된 및 프로그램화된 방출이 포함된다.

[1353] 투여되는 활성 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체의 양은, 치료될 대상, 장애 또는 병상의 중증도, 투여의 속도, 화합물의 성질 및 처방 의사의 자유재량에 따라 달라질 것이다. 하지만, 유효한 투여량은 전형적으로 1 일 당 0.01-3000 mg, 보다 바람직하게는 0.5-1000 mg 범위의 활성 성분 또는 이의 등가량의 약학적으로 허용가능한 염이다. 일일 투여량은 1 일 당 1 회 이상의 치료에서, 바람직하게는 1 내지 4 회의 치료에서 투여될 수 있다.

[1354] 바람직하게는, 본 발명의 약학 조성물은 경구 또는 국소 투여, 특히 바람직하게는 국소 투여에 적합한 형태로 제조된다.

[1355] 치료적 효과를 달성하기 위해 요구되는 각각의 활성량은 물론, 특정한 활성, 투여의 경로, 치료 하의 대상체 및 치료될 특정한 장애 또는 질환에 따라 달라진다.

[1356] 하기 제조 형태를 제형예로서 인용한다:

[1357] **제형예**

[1358] 제형예 1 (경구 현탁액)

성분	양
활성 화합물	3 mg
시트르산	0,5 g
소듐 클로라이드	2,0 g
메틸 파라벤	0,1 g
과립화 당	25 g
소르비톨 (70% 용액)	11 g
Veegum K	1,0 g
향료	0,02 g
염료	0,5 mg
증류수	100 mL 까지의 충분량

[1359]

[1360] 제형예 2 (경구 투여용 경질 젤라틴 캡슐)

성분	양
활성 화합물	1 mg
락토오스	150 mg
마그네슘 스테아레이트	3 mg

[1361]

[1362] 제형예 3 (O/W 에멀전)

성분	양
활성 화합물	1%
세틸 알코올	3%
스테아릴 알코올	4%
글리세릴 모노스테아레이트	4%
소르비탄 모노스테아레이트	0.8%
소르비탄 모노스테아레이트 POE	0.8%
액체 바셀린	5%
메틸파라벤	0.18%
프로필파라벤	0.02%
글리세린	15%
정제수 csp.	100%

[1363]

[1364] 제형예 4 (O/W 에멀전)

성분	양
활성 화합물	1%
카프릴릭/카프릭 트리글리세리드	5%
세틸 알코올	7%
글리세릴 모노스테아레이트	3.5%
소르비탄 모노스테아레이트	0.8%
소르비탄 모노스테아레이트 POE	0.7%
백색 와셀린 (white petrolatum)	10%
스테아르옥시트리메틸실란	5%
EDTA	0.1%
메틸파라벤	0.18%
프로필파라벤	0.02%
글리세린	20%
정제수 csp.	100%

[1365]

[1366] 제형예 5 (O/W 에멀전)

성분	양
활성 화합물	1%
옥틸도데칸올	5%
세틸 알코올	4%
글리세릴 모노스테아레이트	6%
세테아레스-12	1.5%
세테아레스-20	1.5%
소르비탄 모노스테아레이트 POE	0.7%
백색 와셀린	3%
디메티콘	1.5%
벤질 알코올	2%
글리세린	20%
프로필렌글리콜	10%
정제수 csp.	100%

[1367]

[1368] 기재된 2-(피라졸로피리딘-3-일)피리미딘 유도체, 조합물 또는 약학 조성물의 본질적인 양상에 영향을 주거나, 변경, 변화 또는 변형하지 않는 변형은 본 발명의 범위 내에 포함된다.