



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0140515  
(43) 공개일자 2022년10월18일

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)<br/>A61P 25/00 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/>C07D 487/04 (2022.08)<br/>A61K 31/5377 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2022-7027606</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2021년01월12일<br/>심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2022년08월10일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2021/013077</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2021/146192<br/>국제공개일자 2021년07월22일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>62/960,412 2020년01월13일 미국(US)<br/>63/074,388 2020년09월03일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인<br/>버지 애널리틱스, 인크.<br/>미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 스<br/>위트 950 타워 플레이스 2</p> <p>(72) 발명자<br/>로젠, 마크 디.<br/>미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 스<br/>위트 950 타워 플레이스 2<br/>갈렘모, 주니어, 로베르트 에이.<br/>미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 스<br/>위트 950 타워 플레이스 2<br/>(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인<br/>양영준, 이상남</p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

전체 청구항 수 : 총 87 항

(54) 발명의 명칭 **치환된 피라졸로-피리미딘 및 그의 용도**

**(57) 요약**

본 개시내용은 PIKfyve의 억제에 의해 치료가능한 신경계 질환의 치료에 유용한 PIKfyve 키나제의 억제제인 화합물을 제공한다. 또한, 이러한 화합물을 함유하는 제약 조성물, 및 이러한 화합물을 사용하는 치료 방법이 제공된다.

(52) CPC특허분류

**A61P 25/00** (2018.01)

(72) 발명자

**리양, 웨이링**

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 스  
위트 950 타워 플레이스 2

**코팩, 브라이언**

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 스  
위트 950 타워 플레이스 2

**초이, 이레네 와이.**

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 스  
위트 950 타워 플레이스 2

**로즈, 제인**

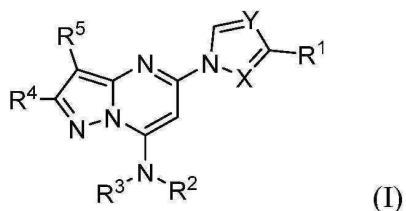
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 스  
위트 950 타워 플레이스 2

## 명세서

## 청구범위

### 청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



여기서:

X는 N 또는 CH이고, Y는 N 또는 CR<sup>a</sup>이며, 단 X가 N인 경우에, Y는 CR<sup>a</sup>이고, Y가 N인 경우에, X는 CH이고;

R<sup>a</sup> 및 R<sup>1</sup> 중 1개는 H이고, 다른 것은 페닐 또는 헤테로아릴이고, 각각은 1, 2 또는 3개의 R<sup>d</sup> 치환기로 임의로 치환되고;

여기서 각각의 R<sup>d</sup> 치환기는 독립적으로 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알케닐, C<sub>1-4</sub>알키닐, -O-C<sub>1-4</sub>알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아지도, 할로-C<sub>1-4</sub>알킬, -O-C<sub>1-4</sub>할로알킬, -NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, -NR<sup>g</sup>C(=O)R<sup>h</sup>, -NR<sup>g</sup>C(=O)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, -NR<sup>g</sup>C(=O)OR<sup>h</sup>, =NOR<sup>g</sup>, -NR<sup>g</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>g</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, =NSO<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, -C(=O)R<sup>g</sup>, -C(=O)OR<sup>g</sup>, -OC(=O)OR<sup>g</sup>, -OC(=O)R<sup>g</sup>, -C(=O)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, -OC(=O)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, -OR<sup>g</sup>, -SR<sup>g</sup>, -S(=O)R<sup>g</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, -OS(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>g</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>OR<sup>g</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, 페닐, -C<sub>1-4</sub>알킬-페닐, 모노시클릭 시클로알킬, -C<sub>1-4</sub>알킬-시클로알킬, 모노시클릭 헤테로시클로알킬, 또는 모노시클릭 헤테로아릴이고;

여기서 R<sup>d</sup>의 각각의 페닐, 모노시클릭 시클로알킬, 모노시클릭 헤테로시클로알킬, 또는 모노시클릭 헤테로아릴은 1, 2, 또는 3개의 치환기 R<sup>e</sup>로 임의로 치환되고;

여기서 각각의 R<sup>e</sup> 치환기는 독립적으로 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알케닐, C<sub>1-4</sub>알키닐, 할로, 시아노, 니트로, 아지도, -OH, 할로-C<sub>1-4</sub>알킬, -O-C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 -O-C<sub>1-4</sub>할로알킬이고;

R<sup>g</sup> 및 R<sup>h</sup>는 각각 독립적으로 H 또는 C<sub>1-4</sub>알킬이거나;

또는 R<sup>g</sup> 및 R<sup>h</sup>는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 모노시클릭 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하고, C<sub>1-4</sub>알킬로 임의로 치환되고;

여기서 각각의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 H이거나 또는 C<sub>1-4</sub>알킬, 시클로알킬, C<sub>1-4</sub>알킬시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클로알킬이거나, 또는 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 1, 2, 또는 3개의 R<sup>j</sup> 치환기로 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

여기서 각각의 R<sup>j</sup> 치환기는 독립적으로 C<sub>1-4</sub>알킬, 옥소, -OH, -NR<sup>k</sup>R<sup>l</sup>, 할로, 할로-C<sub>1-4</sub>알킬, -O-C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 -O-C<sub>1-4</sub>할로알킬이고;

여기서 R<sup>k</sup> 및 R<sup>l</sup>은 각각 독립적으로 H 또는 C<sub>1-4</sub>알킬이고;

R<sup>4</sup>는 -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>이거나, 또는 페닐 또는 헤테로아릴이고, 각각은 1, 2 또는 3개의 R<sup>z</sup> 치환기로 임의로 치환되고;

여기서  $R^x$ 는 H 또는  $C_{1-4}$ 알킬이고,  $R^y$ 는 H,  $C_{1-4}$ 알킬,  $-O-C_{1-4}$ 알킬,  $-SO_2-C_{1-4}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 알킬- $SO_2-R^f$ , 모노시클릭 시클로알킬,  $-C_{1-4}$ 알킬(모노시클릭 시클로알킬), 모노시클릭 헤테로시클릴,  $-O$ -모노시클릭 헤테로시클릴, 또는 모노시클릭 헤테로시클로알킬이고, 각각은 1, 2, 또는 3개의  $R^o$  치환기로 임의로 치환되거나;

또는  $R^x$  및  $R^y$ 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 헤테로시클릴 또는 모노시클릭 헤테로시클로알킬을 형성하고,  $C_{1-4}$ 알킬로 임의로 치환되고;

여기서 각각의  $R^f$ 은  $C_{1-4}$ 알킬 또는  $-NR^pR^q$ 이고;

각각의  $R^z$  치환기는 독립적으로  $C_{1-4}$ 알킬, 할로,  $-OH$ , 또는  $-OC_{1-4}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 알킬 $NR^mR^n$ ,  $C(O)NHC_{1-4}$ 알킬 $-NR^mR^n$ , 또는  $-NR^mR^n$ 이고;

여기서  $R^m$  및  $R^n$ 은 각각 독립적으로 H,  $C_{1-4}$ 알킬, 또는  $C_{1-4}$ 알킬 $NR^pR^q$ 이거나, 또는  $R^m$  및  $R^n$ 은 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 헤테로시클릴, 또는 모노시클릭 헤테로시클로알킬을 형성하고, 1 또는 2개의  $R^o$  치환기로 임의로 치환되고;

여기서 각각의  $R^o$  치환기는 독립적으로  $C_{1-4}$ 알킬,  $-OH$ ,  $-OC_{1-4}$ 알킬, 할로, 시아노 또는  $-NR^pR^q$ 이고;

여기서  $R^p$  및  $R^q$ 는 각각 독립적으로 H 또는  $C_{1-4}$ 알킬이거나, 또는  $R^p$  및  $R^q$ 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 헤테로시클릴을 형성하고;

$R^5$ 는 H,  $C_{1-4}$ 알킬, 할로,  $-OH$  또는  $-OC_{1-4}$ 알킬이다.

## 청구항 2

제1항에 있어서, X가 CH이고, Y가 N인 화합물.

## 청구항 3

제1항에 있어서, X가 N이고, Y가  $CR^3$ 인 화합물.

## 청구항 4

제1항에 있어서,  $R^a$ 가 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸인 화합물.

## 청구항 5

제1항에 있어서,  $R^a$ 가 H 또는 메틸인 화합물.

## 청구항 6

제1항에 있어서,  $R^a$ 가 H인 화합물.

## 청구항 7

제1항에 있어서,  $R^a$  또는  $R^1$ 이 임의로 치환된 페닐인 화합물.

## 청구항 8

제1항에 있어서,  $R^a$  또는  $R^1$ 이 임의로 치환된 모노시클릭 헤테로아릴인 화합물.

#### 청구항 9

제1항에 있어서,  $R^a$  또는  $R^1$ 이 임의로 치환된 피롤, 이미다졸, 피라졸, 트리아졸, 테트라졸, 푸란, 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 피리딘, 피리미딘, 피라진 또는 피리다진인 화합물.

#### 청구항 10

제1항에 있어서,  $R^a$  또는  $R^1$ 이 임의로 치환된 피리딘 또는 피리미딘인 화합물.

#### 청구항 11

제1항에 있어서,  $R^a$  또는  $R^1$ 이 임의로 치환된 피리딘인 화합물.

#### 청구항 12

제1항에 있어서,  $R^a$  또는  $R^1$ 이 1개의  $R^d$ 로 치환되고,  $R^d$ 가  $C_{1-4}$ 알킬 또는 할로인 화합물.

#### 청구항 13

제1항에 있어서,  $R^a$  또는  $R^1$ 이 1개의  $R^d$ 로 치환되고,  $R^d$ 가 메틸,  $NH_2$ , 플루오로, 클로로 또는 브로모인 화합물.

#### 청구항 14

제1항에 있어서,  $R^a$  또는  $R^1$ 이 페닐 또는 피리딜이고, 각각은  $C_{1-4}$ 알킬,  $-CF_3$ , 플루오로, 클로로, 브로모,  $-OCH_3$ , 및  $-OCF_3$ 으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물.

#### 청구항 15

제1항에 있어서,  $R^a$  또는  $R^1$ 이 비치환된 페닐 또는 톨릴인 화합물.

#### 청구항 16

제1항에 있어서,  $R^a$  또는  $R^1$ 이 비치환된 페닐 또는 m-톨릴인 화합물.

#### 청구항 17

제1항에 있어서,  $R^a$  또는  $R^1$ 이 비치환된 피리딜인 화합물.

#### 청구항 18

제1항에 있어서,  $R^a$  또는  $R^1$ 이 4-피리딜인 화합물.

#### 청구항 19

제1항에 있어서,  $R^2$  및  $R^3$ 이 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 티오 모르폴린, 티오모르폴린-1,1-디옥시드 또는 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄을 형성하고, 각각은 1, 2 또는 3개의  $R^j$  치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물.

#### 청구항 20

제1항에 있어서,  $R^2$  및  $R^3$ 이 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 1 또는 2개의  $R^j$  치환기로 임의로 치환된 모르폴린을 형성하는 것인 화합물.

#### 청구항 21

제1항에 있어서, 각각의  $R^j$  치환기가 독립적으로 메틸, 히드록시,  $-OCH_3$ , 옥소, 할로,  $-CF_3$  또는  $-OCF_3$ 인 화합물.

#### 청구항 22

제1항에 있어서,  $R^k$  및  $R^l$ 이 각각 독립적으로 H 또는 메틸인 화합물.

#### 청구항 23

제1항에 있어서,  $R^4$ 가 임의로 치환된 페닐인 화합물.

#### 청구항 24

제1항에 있어서,  $R^4$ 가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화합물.

#### 청구항 25

제1항에 있어서,  $R^4$ 가 임의로 치환된 피라졸, 티아졸, 옥사졸, 피리딘 또는 피리미딘인 화합물.

#### 청구항 26

제1항에 있어서,  $R^4$ 가 임의로 치환된 피리딘인 화합물.

#### 청구항 27

제1항에 있어서,  $R^4$ 가 피리딘인 화합물.

#### 청구항 28

제1항에 있어서,  $R^4$ 가 4-피리딜인 화합물.

#### 청구항 29

제1항에 있어서,  $R^4$ 가 1 또는 2개의  $R^z$  치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물.

#### 청구항 30

제1항에 있어서,  $R^4$ 가 페닐 또는 피리딜이고, 각각은  $C_{1-4}$ 알킬,  $-CF_3$ , 플루오로, 클로로,  $-OCH_3$ , 및  $-OCF_3$ 으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물.

#### 청구항 31

제1항에 있어서,  $R^4$ 가  $-C(O)NR^xR^y$ 인 화합물.

#### 청구항 32

제1항에 있어서,  $R^x$ 가 H인 화합물.

#### 청구항 33

제1항에 있어서,  $R^x$ 가 메틸 또는 에틸이고, 1, 2 또는 3개의  $R^o$  치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물.

#### 청구항 34

제1항에 있어서,  $R^x$ 가 메틸인 화합물.

### 청구항 35

제1항에 있어서,  $R^y$ 가 H인 화합물.

### 청구항 36

제1항에 있어서,  $R^y$ 가  $C_{1-4}$ 알킬,  $-C_{1-4}$ 알킬(모노시클릭 시클로알킬), 모노시클릭 시클로알킬, 모노시클릭 헤테로시클로알킬, 모노시클릭 헤테로시클릴,  $-O$ -모노시클릭 헤테로시클릴,  $-O-C_{1-4}$ 알킬,  $-SO_2-C_{1-4}$ 알킬이고, 1, 2 또는 3개의  $R^o$  치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물.

### 청구항 37

제1항에 있어서,  $R^y$ 가 1, 2 또는 3개의  $R^o$  치환기로 임의로 치환된  $C_{1-4}$ 알킬인 화합물.

### 청구항 38

제1항에 있어서,  $R^y$ 가 메틸, 에틸, 프로필 또는 이소프로필이고, 각각은 1, 2 또는 3개의  $R^o$  치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물.

### 청구항 39

제1항에 있어서,  $R^y$ 가 메틸, 에틸, 이소프로필, 메톡시에틸, 디메톡시프로파닐, (디메틸아미노)에틸, 또는 (디메틸아미노)부틸인 화합물.

### 청구항 40

제1항에 있어서,  $R^y$ 가 메톡시인 화합물.

### 청구항 41

제1항에 있어서,  $R^y$ 가  $-SO_2$ -메틸인 화합물.

### 청구항 42

제1항에 있어서,  $R^y$ 가 모노시클릭 시클로알킬 또는  $-C_{1-2}$ 알킬(모노시클릭 시클로알킬)이고, 각각은 1, 2 또는 3개의  $R^o$  치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물.

### 청구항 43

제1항에 있어서,  $R^y$ 가 1, 2 또는 3개의  $R^o$  치환기로 임의로 치환된 모노시클릭 시클로알킬인 화합물.

### 청구항 44

제1항에 있어서,  $R^y$ 가 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실이고, 각각은 1, 2 또는 3개의  $R^o$  치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물.

### 청구항 45

제1항에 있어서,  $R^y$ 가 시클로프로필인 화합물.

### 청구항 46

제1항에 있어서,  $R^y$ 가 시클로펜틸인 화합물.

#### 청구항 47

제1항에 있어서,  $R^y$ 가 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로프로필메틸, 1-시클로프로필에틸, 2-시클로프로필에틸, 시클로부틸메틸 또는 시클로펜틸메틸인 화합물.

#### 청구항 48

제1항에 있어서,  $R^y$ 가 모노시클릭 헤테로시클릴 또는 -O-모노시클릭 헤테로시클릴이고, 1, 2 또는 3개의  $R^o$  치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물.

#### 청구항 49

제1항에 있어서,  $R^y$ 가 임의로 치환된 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐 또는 옥세타닐옥시인 화합물.

#### 청구항 50

제1항에 있어서,  $R^y$ 가 옥세타닐 또는 옥세타닐옥시인 화합물.

#### 청구항 51

제1항에 있어서,  $R^y$ 가 1, 2 또는 3개의  $R^o$  치환기로 임의로 치환된 모노시클릭 헤테로시클로알킬인 화합물.

#### 청구항 52

제1항에 있어서,  $R^y$ 가 1 또는 2개의  $R^o$  치환기로 임의로 치환되고,  $R^o$ 가 메틸인 화합물.

#### 청구항 53

제1항에 있어서,  $R^x$ 가 메틸이고,  $R^y$ 가 메틸, 에틸, 시클로프로필, 메톡시 또는 시클로펜틸인 화합물.

#### 청구항 54

제1항에 있어서,  $R^x$  및  $R^y$ 가 이들이 부착되어 있는 질소와 함께,  $C_{1-4}$ 알킬로 임의로 치환된 모노시클릭 헤테로시클로알킬을 형성하는 것인 화합물.

#### 청구항 55

제1항에 있어서,  $R^x$  및  $R^y$ 가 이들이 부착되어 있는 질소와 함께,  $C_{1-4}$ 알킬로 임의로 치환된 모노시클릭 헤테로시클릴을 형성하는 것인 화합물.

#### 청구항 56

제1항에 있어서,  $R^x$  및  $R^y$ 가 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 6-옥사-1-아자스피로[3.3]헵타닐 또는 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐을 형성하고, 각각은 메틸로 임의로 치환되는 것인 화합물.

#### 청구항 57

제1항에 있어서, 각각의  $R^z$ 가 독립적으로  $C_{1-4}$ 알킬, 할로, -OH, -OC<sub>1-4</sub>알킬,  $C_{1-4}$ 알킬NR<sup>m</sup>R<sup>n</sup> 또는 -NR<sup>m</sup>R<sup>n</sup>인 화합물.

#### 청구항 58

제1항에 있어서, 각각의  $R^z$ 가 독립적으로 메틸, -OH, 할로 또는 -OCH<sub>3</sub>인 화합물.

#### 청구항 59

제1항에 있어서,  $R^z$ 가  $-NR^mR^n$ 으로 치환된  $C_{2-3}$ 알킬인 화합물.

#### 청구항 60

제1항에 있어서,  $R^m$  및  $R^n$ 이 각각 독립적으로 H 또는  $C_{1-4}$ 알킬인 화합물.

#### 청구항 61

제1항에 있어서,  $R^m$  및  $R^n$ 이 각각 메틸인 화합물.

#### 청구항 62

제1항에 있어서,  $R^m$  및  $R^n$ 이 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 1 또는 2개의  $R^o$  치환기로 임의로 치환된 모노 시클릭 헤테로시클릴을 형성하는 것인 화합물.

#### 청구항 63

제1항에 있어서,  $R^m$  및  $R^n$ 이 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 티오 모르폴린 또는 티오모르폴린-1,1-디옥시드를 형성하고, 각각은 1 또는 2개의  $R^o$  치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물.

#### 청구항 64

제1항에 있어서,  $R^m$  및  $R^n$ 이 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진 또는 모르폴린을 형성하고, 각각은 1 또는 2개의  $R^o$  치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물.

#### 청구항 65

제1항에 있어서, 각각의  $R^o$  치환기가  $C_{1-4}$ 알킬인 화합물.

#### 청구항 66

제1항에 있어서, 각각의  $R^o$  치환기가 -OH인 화합물.

#### 청구항 67

제1항에 있어서, 각각의  $R^o$  치환기가  $-NR^pR^q$ 인 화합물.

#### 청구항 68

제1항에 있어서,  $R^p$  및  $R^q$ 가 각각 독립적으로 H 또는 메틸인 화합물.

#### 청구항 69

제1항에 있어서,  $R^p$  및  $R^q$ 가 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 헤테로시클릴을 형성하는 것인 화합물.

#### 청구항 70

제1항에 있어서,  $R^p$  및  $R^q$ 가 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐 6-옥사-1-아자스피로[3.3]헵타닐 또는 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐을 형성하는 것인 화합물.

#### 청구항 71

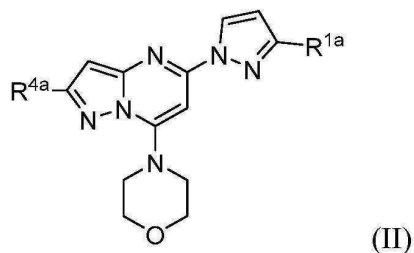
제1항에 있어서, R<sup>5</sup>가 H, 메틸, 에틸, 클로로, 브로모, 플루오로, -OH, 또는 -OCH<sub>3</sub>인 화합물.

## 청구항 72

제1항에 있어서, R<sup>5</sup>가 H인 화합물.

## 청구항 73

화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



여기서

R<sup>1a</sup>는 페닐 또는 피리딜이고, 각각은 C<sub>1-4</sub>알킬, CO<sub>2</sub>R<sup>p</sup>, -C(O)NR<sup>p</sup>R<sup>q</sup>, 플루오로, 클로로, 브로모, NH<sub>2</sub>, 및 -OCH<sub>3</sub>으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

R<sup>4a</sup>는 -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>이거나, 또는 페닐 또는 피리딜이고, 각각은 C<sub>1-4</sub>알킬, -CF<sub>3</sub>, 플루오로, 클로로, -OCH<sub>3</sub>, 및 -OCF<sub>3</sub>으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

여기서 R<sup>x</sup>는 H 또는 C<sub>1-4</sub>알킬이고, R<sup>y</sup>는 H, C<sub>1-4</sub>알킬, -O-C<sub>1-4</sub>알킬, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알킬-SO<sub>2</sub>-R<sup>f</sup>, 모노시클릭 시클로알킬, -C<sub>1-4</sub>알킬(모노시클릭 시클로알킬), 모노시클릭 헤테로시클릴, -O-모노시클릭 헤테로시클릴, 또는 모노시클릭 헤테로시클로알킬이고, 각각은 C<sub>1-4</sub>알킬, -OH, -OC<sub>1-4</sub>알킬, 할로, 또는 시아노 또는 -NR<sup>p</sup>R<sup>q</sup>로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

여기서 각각의 R<sup>f</sup>은 C<sub>1-4</sub>알킬 또는 -NR<sup>p</sup>R<sup>q</sup>이고;

여기서 R<sup>p</sup> 및 R<sup>q</sup>는 각각 독립적으로 H 또는 C<sub>1-4</sub>알킬이거나,

또는 R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, C<sub>1-4</sub>알킬로 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성한다.

## 청구항 74

하기로부터 선택된 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염:

7-모르폴리노-2-(피리딘-4-일)-N-(3-(p-톨릴)-1H-피라졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-아민;

7-모르폴리노-N-(5-페닐-1H-피라졸-3-일)-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-아민;

7-모르폴리노-N-[5-(o-톨릴)-1H-피라졸-3-일]-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-아민;

7-모르폴리노-N-[3-(m-톨릴)-1H-피라졸-5-일]-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-아민;

N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-7-모르폴리노-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-아민;

7-모르폴리노-2-(4-피리딜)-N-[5-(4-피리딜)-1H-피라졸-3-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-아민;

1-(7-모르폴리노-2-(피리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)-3-페닐-1H-피라졸-5-아민;

1-(7-모르폴리노-2-(피리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)-3-(o-톨릴)-1H-피라졸-5-아민;

4-[5-(4-페닐피라졸-1-일)-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;  
 4-[5-[4-(m-톨릴)피라졸-1-일]-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;  
 4-[2-(4-피리딜)-5-[4-(4-피리딜)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;  
 4-[5-(4-메틸피라졸-1-일)-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;  
 4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;  
 4-[5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;  
 4-[2-(4-피리딜)-5-[3-(4-피리딜)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;  
 4-[5-(3-메틸피라졸-1-일)-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;  
 4-(2-(피리딘-3-일)-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;  
 4-(2-(피리딘-2-일)-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;  
 N-에틸-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;  
 N-시클로프로필-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;  
 (R)-N-(1-시클로프로필에틸)-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;  
 (S)-N-(1-시클로프로필에틸)-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;  
 N-(2-메톡시에틸)-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;  
 N,N-디메틸-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;  
 N-에틸-N-메틸-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;  
 N-시클로프로필-N-메틸-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;  
 N-(시클로프로필메틸)-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;  
 아제티딘-1-일(7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)메탄논;  
 (7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(피롤리딘-1-일)메탄논;  
 (7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(피페리딘-1-일)메탄논;  
 모르폴리노(7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)메탄논;  
 (4-메틸피페라진-1-일)(7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)메탄논;  
 N-메톡시-N-메틸-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;  
 N-메톡시-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;  
 N-(메틸술포닐)-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;  
 N-시클로펜틸-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;  
 N-시클로헥틸-N-메틸-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;  
 N-이소프로필-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;  
 N-(1,3-디메톡시프로판-2-일)-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;  
 N-(2-(디메틸아미노)에틸)-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;

N-(4-(디메틸아미노)부틸)-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;

7-모르폴리노-N-(옥세탄-3-일)-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;

7-모르폴리노-N-(옥세탄-3-일메틸)-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;

N-((3-(히드록시메틸)옥세탄-3-일)메틸)-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;

(7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메타논;

(7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(6-옥사-1-아자스피로[3.3]헵탄-1-일)메타논;

7-모르폴리노-N-(옥세탄-3-일옥시)-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;

N-[(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일]-7-모르폴리노-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;

N-[(3R)-1-메틸피롤리딘-3-일]-7-모르폴리노-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;

7-모르폴리노-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]-N-[(3S)-테트라히드로푸란-3-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;

7-모르폴리노-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]-N-[(3R)-테트라히드로푸란-3-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;

N-[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]-7-모르폴리노-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;

N-[(3S)-1-메틸-3-피페리딜]-7-모르폴리노-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;

N-(1-메틸-4-피페리딜)-7-모르폴리노-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;

N-(1-메틸-4-피페리딜)-7-모르폴리노-5-[4-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;

7-모르폴리노-5-[4-(m-톨릴)피라졸-1-일]-N-테트라히드로피란-4-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;

4-[5-[4-(m-톨릴)피라졸-1-일]-2-피리미딘-4-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;

4-[5-[4-(m-톨릴)피라졸-1-일]-2-피리미딘-5-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;

3-[7-모르폴리노-5-[4-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피리딘-2-아민;

5-[7-모르폴리노-5-[4-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피리미딘-2-아민;

4-[2-(1-메틸피라졸-3-일)-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;

4-[5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]-2-(1H-피라졸-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;

4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-피리미딘-2-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;

4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;

4-[2-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;

4-[2-(1-메틸피라졸-3-일)-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;

4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-(1H-피라졸-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;

4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-피리미딘-4-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;

4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-피리미딘-5-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;

3-[7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피리딘-2-아민;  
 5-[7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피리미딘-2-아민;  
 4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-(2-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;  
 N-이소프로필-7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;  
 N-[(1R)-1-시클로프로필에틸]-7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;  
 N-[(1S)-1-시클로프로필에틸]-7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;  
 7-모르폴리노-N-(옥세탄-3-일메틸)-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;  
 N-시클로펜틸-7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;  
 4-[5-(4-페닐피라졸-1-일)-2-(2-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;  
 4-[5-(4-페닐피라졸-1-일)-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;  
 N-이소프로필-7-모르폴리노-5-(4-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;  
 4-[2-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;  
 4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-피라진-2-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;  
 N,N-디메틸-2-[3-메틸-5-[7-모르폴리노-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피라졸-1-일]에탄아민;  
 4-[2-(2,5-디메틸피라졸-3-일)-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;  
 4-[2-(2,5-디메틸피라졸-3-일)-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;  
 4-[2-(1,5-디메틸피라졸-3-일)-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;  
 4-[2-(1,5-디메틸피라졸-3-일)-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;  
 4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-피리다진-3-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;  
 메틸 N-[[7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]메틸]카르바메이트;  
 N-[[7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]메틸]프로판아미드;  
 N,N-디메틸-2-[5-메틸-3-[7-모르폴리노-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피라졸-1-일]에탄아민;  
 N,N-디메틸-2-[5-메틸-3-[7-모르폴리노-5-[3-(2-피리딜)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피라졸-1-일]에탄아민;  
 N,N-디메틸-2-[5-메틸-3-[7-모르폴리노-5-[3-(4-피리딜)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피라졸-1-일]에탄아민;  
 N,N-디메틸-2-[5-메틸-3-[5-[3-(6-메틸-2-피리딜)피라졸-1-일]-7-모르폴리노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피라졸-1-일]에탄아민;  
 N,N-디메틸-2-[5-메틸-3-[5-[3-(4-메틸-2-피리딜)피라졸-1-일]-7-모르폴리노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피라졸-1-일]에탄아민;  
 N,N-디메틸-2-[5-메틸-3-[5-[3-(2-메틸-4-피리딜)피라졸-1-일]-7-모르폴리노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피라졸-1-일]에탄아민;  
 2-[3-[5-[3-(3-클로로페닐)피라졸-1-일]-7-모르폴리노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]-5-메틸-피라졸-1-일]-N,N-디메틸-에탄아민;  
 5-[7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피리딘-2-아민;  
 N,N-디메틸-2-[5-메틸-3-[7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피라졸-1-일]에탄

아민;

2-[3-[5-[3-(3-메톡시페닐)피라졸-1-일]-7-모르폴리노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]-5-메틸-피라졸-1-일]-N,N-디메틸-에탄아민;

4-[5-[3-(3-클로로페닐)피라졸-1-일]-2-(1-메틸피라졸-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;

4-[5-[3-(5-메틸-3-피리딜)피라졸-1-일]-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;

4-[5-[3-(2-메틸-4-피리딜)피라졸-1-일]-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;

4-[7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피리미딘-2-아민;

4-[5-[3-(3-클로로페닐)피라졸-1-일]-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;

4-[5-[3-(3-브로모페닐)피라졸-1-일]-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;

4-[5-[3-(3-메톡시페닐)피라졸-1-일]-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;

4-[5-[3-(6-메틸-2-피리딜)피라졸-1-일]-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;

6-[7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피리미딘-2-아민;

4-[2-(3-메틸이속사졸-5-일)-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;

4-[5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]-2-티아졸-2-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;

4-[2-(1-메틸피라졸-4-일)-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;

4-[5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]-2-(1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;

4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-티아졸-2-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;

4-[2-(1-메틸피라졸-4-일)-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;

4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-(1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;

메틸 3-[1-[7-모르폴리노-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일]피라졸-3-일]벤조에이트;

3-[1-[7-모르폴리노-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일]피라졸-3-일]벤즈아미드;

3-[1-[7-모르폴리노-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일]피라졸-3-일]벤조니트릴;

4-[5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]-2-옥사졸-2-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;

4-[2-(3-메틸이속사졸-5-일)-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;

3-[1-[7-모르폴리노-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일]피라졸-3-일]벤조산; 및

4-[2-(1-메틸피라졸-3-일)-5-[3-[3-(트리듀테리오메틸)페닐]피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린.

#### 청구항 75

제1항 내지 제74항 및 제87항 중 어느 한 항의 화합물 및/또는 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

#### 청구항 76

PIKfyve 키나제의 억제를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제74항 및 제87항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제75항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 PIKfyve 키나제를 억제하는 방법.

#### 청구항 77

PIKfyve 활성화와 연관된 신경계 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제74항 및 제87항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제75항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 PIKfyve 활성화와 연관된 신경계 질환을 치료하는 방법.

#### 청구항 78

제77항에 있어서, 신경계 질환이 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 원발성 측삭 경화증 (PLS), 샤르코-마리-투스 (CMT; 제4J형 (CMT4J) 포함), 및 유니스-바론 증후군, 자가포식, 다소뇌회증 (발작을 동반한 다소뇌회증 포함), 측두-후두 다소뇌회증, 픽병, 파킨슨병, 루이 소체 파킨슨병, 루이 소체 치매, 루이 소체 질환, 전두측두엽 치매, 폴리글루타민 및 핵내 붕입체로 인한 뉴런 핵 붕입체 질환, 마린스코 및 히라노 소체의 질환, 타우병증, 알츠하이머병, 신경변성, 해면상 신경변성, 말초 신경병증, 백질뇌병증, 붕입체 질환, 진행성 핵상 마비, 피질기저 증후군, 만성 외상성 뇌병증, 외상성 뇌 손상 (TBI), 뇌 허혈, 길랑-바르 증후군, 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증, 다발성 경화증, 리소솜 축적 질환, 파브리 장애, 고셔 장애, 니만 픽 C 질환, 테이-삭스병, 및 점액지질증 제IV형, 신경병증, 헌팅톤병, 정신 장애, ADHD, 정신분열증, 기분 장애, 주요 우울 장애, 우울증, 양극성 장애 I, 또는 양극성 장애 II인 방법.

#### 청구항 79

제78항에 있어서, 질환이 ALS, FTD, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅톤병 또는 CMT인 방법.

#### 청구항 80

제79항에 있어서, 질환이 ALS인 방법.

#### 청구항 81

제78항에 있어서, 질환이 타우병증 예컨대 알츠하이머병, 진행성 핵상 마비, 피질기저 증후군, 전두측두엽 치매 또는 만성 외상성 뇌병증인 방법.

#### 청구항 82

제78항에 있어서, 질환이 리소솜 축적 질환 예컨대 파브리 장애, 고셔 장애, 니만 픽 C 질환, 테이-삭스병 또는 점액지질증 제IV형인 방법.

#### 청구항 83

제78항에 있어서, 질환이 정신 장애 예컨대 ADHD, 정신분열증, 또는 기분 장애 예컨대 주요 우울 장애, 우울증, 양극성 장애 I 또는 양극성 장애 II인 방법.

#### 청구항 84

제1항 내지 제74항 및 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한 화합물.

#### 청구항 85

제84항에 있어서, PIKfyve 키나제의 억제에 의해 치료가능한 신경계 질환의 치료에 사용하기 위한 화합물.

#### 청구항 86

대상체에서 PIKfyve가 질환의 병리상태 및/또는 증상에 기여하는 신경계 질환을 치료하기 위한 의약의 제조에서의 제1항 내지 제74항 및 제87항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

#### 청구항 87

화합물의 탄소 원자에 부착된 1개 이상의 수소 원자가 중수소 원자에 의해 대체된 것인 제1항 내지 제74항 중 어느 한 항의 화합물 및/또는 제약상 허용되는 염.

### 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2020년 1월 13일에 출원된 미국 가출원 번호 62/960,412 및 2020년 9월 3일에 출원된 미국 가출원 번

호 63/074,388을 우선권 주장하며, 이들 각각의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 개시내용은 포스포이노시티드 키나제 억제제, 특히 FYVE-형 핑거-함유 포스포이노시티드 키나제 ("PIKfyve") 억제제이며, 따라서 중추 신경계 질환의 치료에 유용한 화합물을 제공한다. 또한, 이러한 화합물을 함유하는 제약 조성물 및 이러한 화합물을 제조하는 방법이 제공된다.

## 배경 기술

[0005] 포스포이노시티드 키나제 (PIK)는 진핵 세포막의 성분인 포스파티딜이노시톨, 및 포스포이노시티드로 칭하는 관련 인지질의 인산화를 촉매한다. 포스포이노시티드는 세포 증식, 생존, 세포골격 조직화, 소포 트래픽킹, 글루코스 수송 및 혈소판 기능을 비롯한 다양한 세포 과정의 조절에 관여한다. 문헌 [Fruman et al., "Phosphoinositide Kinases," Ann. Review. Biochem. 1998, 67, 481-507]. 포스파티딜이노시톨의 인산화된 유도체는 단백질 복합체를 세포 및 엔도솜 막으로 동원함으로써 세포골격 기능, 막 트래픽킹 및 수용체 신호전달을 조절한다.

[0006] FYVE-형 핑거-함유 포스포이노시티드 키나제 (PIKfyve; 포스파티딜이노시톨-3-포스페이트 5-키나제 유형 III 또는 PIPKIII로도 공지됨)는 지질 및 단백질 키나제 활성 둘 다를 갖는 편재적으로 발현되는 PIK이다. 지질 키나제로서의 그의 능력에서, 효소는 엔도솜 포스파티딜이노시톨 및 포스파티딜이노시톨-3-포스페이트 (PI3P) 내의 D-5 위치를 인산화하여 상응하는 5-포스페이트 인지질 유사체를 생성한다. 문헌 [Shisheva et al., Cell Biol. Int. 2008, 32(6), 591]. PI3P는 단백질 수송, 단백질 분해 및 자가포식에서 역할을 하는 세포 막에서 발견된다. 문헌 [Nascimbeni et al., FEBS J. 2017, 284, 1267-1278]. PIKfyve는 내막 항상성을 조절하고, 초기 엔도솜으로부터의 엔도솜 담체 소포의 생물발생에서 역할을 한다. 확장된 엔도솜/리소솜 구조는 PIKfyve 우성 음성 또는 siRNA를 발현하는 세포에서 관찰되었다. 문헌 [Ikonomov et al., J. Biol. Chem. 2001, 276(28), 26141-26147; Rutherford et al., J. Cell Sci. 2006, 119, 3944-3957]. PIKfyve 활성의 억제는 PI3P의 수준을 증가시켜, 자가포식을 자극하고 운동 뉴런 건강을 개선시킨다. PIKfyve에 의해 생성된 인산화된 이노시티드는, 엔도리소솜 수송, 내막 항상성, 및 초기 엔도솜으로부터의 엔도솜 담체 소포 (ECV)/다소포체 (MVB)의 생물발생의 다양한 PIKfyve 기능과 일치하는 다양한 세포막 및 소기관에 국재화된다. 또한, PIKfyve는 세포내이입-공포 경로 및 핵 이동에 요구된다. 따라서, PIKfyve는 엔도솜 및 리소솜의 적절한 형태를 유지하는 것을 돕는다.

[0007] 포유동물 세포에서, PI3P 수준은 PIKfyve 및 포스파타제 FIG4 포스포이노시티드 5-포스파타제 (FIG4)의 상호 활성화에 의해 조절된다. 문헌 [Zolov et al., "In vivo, Pikfyve generates PI(3,5)P<sub>2</sub>, which serves as both a signaling lipid and the major precursor for PI5P," Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2012, 109(43), 17472-17477]. 정상적으로, FIG4는 복합체에서 엔도리소솜 소포의 세포질 표면 상에 국재화된다. PIKfyve의 억제는 FIG4의 과다발현을 모방하여, PI3P의 수준을 증가시키고, 자가포식을 자극하고, 운동 뉴런 건강을 개선시킬 것이다. 수많은 질환이 FIG4 결핍, 예컨대 유해한 FIG4 돌연변이 또는 감소된 FIG4 기능과 상관관계가 있고, 따라서 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 원발성 측삭 경화증 (PLS), 샤르코-마리-투스 (제4형 (CMT4J) 포함), 및 유니스-바론 증후군을 포함한 PIKfyve 억제제에 의한 치료를 위한 표적 질환으로서 적합하다.

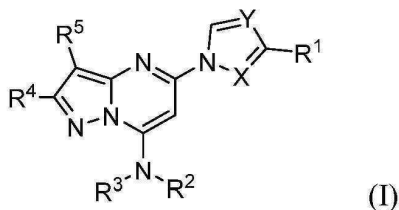
[0008] FIG4 결핍과 연관된 예시적인 질환은 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 원발성 측삭 경화증 (PLS), 샤르코-마리-투스 (제4형 (CMT4J) 포함), 유니스-바론 증후군, 다소뇌회증 (발작을 동반한 다소뇌회증 포함), 측두-후두 다소뇌회증, 픽병, 파킨슨병, 루이 소체 파킨슨병, 루이 소체 치매, 루이 소체 질환, 전두측두엽 치매, 폴리글루타민 및 핵내 봉입체로 인한 뉴런 핵 봉입체 질환, 마린스코 및 히라노 소체의 질환, 알츠하이머병, 신경변성, 해면상 신경변성, 자가포식, 말초 신경병증, 백질뇌병증, 운동 신경병증, 감각 신경병증이다. 문헌 [Bharadwaj et al., Hum. Mol. Genet. 2016, 25(4), 682-692].

[0009] PIKfyve 억제제는 다양한 신경계 장애 예컨대 타우병증 (알츠하이머병, 진행성 핵상 마비, 피질기저 증후군, 전두측두엽 치매 및 만성 외상성 뇌병증을 포함하나 이에 제한되지는 않음), 외상성 뇌 손상 (TBI), 뇌 허혈, ALS, 전두측두엽 치매 (FTD), 길랑-바레 증후군, 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증, 다발성 경화증, CMT, 리소솜 축적 질환 (파브리 장애, 고셔 장애, 니만 픽 C, 테이-삭스 및 점액지질증 제IV형을 포함하나 이에 제한되지는 않음), 뿐만 아니라 여러 유형의 신경병증에 유용하다. PIKfyve 억제제에 의한 개입을 위한 다른 치료 표적은 헌팅턴병 및 정신 장애 (예컨대 ADHD, 정신분열증, 주요 우울 장애, 양극성 장애 I 및 양극성 장애 II를 포함하나 이에 제한되지 않는 기분 장애)를 포함한다. 문헌 [Gardiner et al., "Prevalence of carriers of

intermediate and pathological polyglutamine disease-associated alleles among large population-based cohorts," JAMA Neurol. 2019, 76(6), 650-656; PCT Publ. No. W02016/210372; US Publ. No. US2018/0161335].

# 발명의 내용

실시양태 1. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



여기서:

X가 N인 경우, Y는 CR<sup>a</sup>이고, Y가 N인 경우, X는 CH이고;

R<sup>a</sup> 및 R<sup>1</sup> 중 1개는 H이고, 다른 것은 페닐 또는 헤테로아릴이고, 각각은 1, 2 또는 3개의 R<sup>d</sup> 치환기로 임의로 치환되고;

여기서 각각의 R<sup>d</sup> 치환기는 독립적으로 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알케닐, C<sub>1-4</sub>알키닐, -O-C<sub>1-4</sub>알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아지도, 할로-C<sub>1-4</sub>알킬, -O-C<sub>1-4</sub>-할로알킬, -NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, -NR<sup>g</sup>C(=O)R<sup>h</sup>, -NR<sup>g</sup>C(=O)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, -NR<sup>g</sup>C(=O)OR<sup>h</sup>, =NOR<sup>g</sup>, -NR<sup>g</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>g</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, =NSO<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, -C(=O)R<sup>g</sup>, -C(=O)OR<sup>g</sup>, -OC(=O)OR<sup>g</sup>, -OC(=O)R<sup>g</sup>, -C(=O)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, -OC(=O)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, -OR<sup>g</sup>, -SR<sup>g</sup>, -S(=O)R<sup>g</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, -OS(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>g</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>OR<sup>g</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, 페닐, -C<sub>1-4</sub>알킬-페닐, 모노시클릭 시클로알킬, -C<sub>1-4</sub>알킬-시클로알킬, 모노시클릭 헤테로시클로알킬, 또는 모노시클릭 헤테로아릴이고;

여기서 R<sup>d</sup>의 각각의 페닐, 모노시클릭 시클로알킬, 모노시클릭 헤테로시클로알킬, 또는 모노시클릭 헤테로아릴은 1, 2, 또는 3개의 치환기 R<sup>e</sup>로 임의로 치환되고;

여기서 각각의 R<sup>e</sup> 치환기는 독립적으로 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알케닐, C<sub>1-4</sub>알키닐, 할로, 시아노, 니트로, 아지도, -OH, 할로-C<sub>1-4</sub>알킬, -O-C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 -O-C<sub>1-4</sub>할로알킬이고;

R<sup>g</sup> 및 R<sup>h</sup>는 각각 독립적으로 H 또는 C<sub>1-4</sub>알킬이거나;

또는 R<sup>g</sup> 및 R<sup>h</sup>는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 모노시클릭 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하고, C<sub>1-4</sub>알킬로 임의로 치환되고;

여기서 각각의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 H이거나 또는 C<sub>1-4</sub>알킬, 시클로알킬, C<sub>1-4</sub>알킬시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클로알킬이거나, 또는 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 1, 2, 또는 3개의 R<sup>j</sup> 치환기로 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

여기서 각각의 R<sup>j</sup> 치환기는 독립적으로 C<sub>1-4</sub>알킬, 옥소, -OH, -NR<sup>k</sup>R<sup>l</sup>, 할로, 할로-C<sub>1-4</sub>알킬, -O-C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 -O-C<sub>1-4</sub>할로알킬이고;

여기서 R<sup>k</sup> 및 R<sup>l</sup>은 각각 독립적으로 H 또는 C<sub>1-4</sub>알킬이고;

R<sup>4</sup>는 -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>이거나, 또는 페닐 또는 헤테로아릴이고, 각각은 1, 2 또는 3개의 R<sup>z</sup> 치환기로 임의로 치환되고;

- [0024] 여기서  $R^x$ 는 H 또는  $C_{1-4}$ 알킬이고,  $R^y$ 는 H,  $C_{1-4}$ 알킬,  $-O-C_{1-4}$ 알킬,  $-SO_2-C_{1-4}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 알킬- $SO_2-R^r$ , 모노시클릭 시클로알킬,  $-C_{1-4}$ 알킬(모노시클릭 시클로알킬), 모노시클릭 헤테로시클릴,  $-O$ -모노시클릭 헤테로시클릴, 또는 모노시클릭 헤테로시클로알킬이고, 각각은 1, 2, 또는 3개의  $R^o$  치환기로 임의로 치환되거나;
- [0025] 또는  $R^x$  및  $R^y$ 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 헤테로시클릴 또는 모노시클릭 헤테로시클로알킬을 형성하고,  $C_{1-4}$ 알킬로 임의로 치환되고;
- [0026] 여기서 각각의  $R^r$ 은  $C_{1-4}$ 알킬 또는  $-NR^pR^q$ 이고;
- [0027] 각각의  $R^z$  치환기는 독립적으로  $C_{1-4}$ 알킬, 할로,  $-OH$ , 또는  $-OC_{1-4}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 알킬 $NR^mR^n$ ,  $C(O)NHC_{1-4}$ 알킬- $NR^mR^n$ , 또는  $-NR^mR^n$ 이고;
- [0028] 여기서  $R^m$  및  $R^n$ 은 각각 독립적으로 H,  $C_{1-4}$ 알킬, 또는  $C_{1-4}$ 알킬 $NR^pR^q$ 이거나, 또는  $R^m$  및  $R^n$ 은 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 헤테로시클릴, 또는 모노시클릭 헤테로시클로알킬을 형성하고, 1 또는 2개의  $R^o$  치환기로 임의로 치환되고;
- [0029] 여기서 각각의  $R^o$  치환기는 독립적으로  $C_{1-4}$ 알킬,  $-OH$ ,  $-OC_{1-4}$ 알킬, 할로, 시아노 또는  $-NR^pR^q$ 이고;
- [0030] 여기서  $R^p$  및  $R^q$ 는 각각 독립적으로 H 또는  $C_{1-4}$ 알킬이거나, 또는  $R^p$  및  $R^q$ 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 헤테로시클릴을 형성하고;
- [0031]  $R^5$ 는 H,  $C_{1-4}$ 알킬, 할로,  $-OH$  또는  $-OC_{1-4}$ 알킬이다.
- [0032] 실시양태 2. 실시양태 1에 있어서, X가 CH이고, Y가 N인 화합물.
- [0033] 실시양태 3. 실시양태 1에 있어서, X가 N이고, Y가  $CR^a$ 인 화합물.
- [0034] 실시양태 4. 실시양태 1에 있어서,  $R^a$ 가 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸인 화합물.
- [0035] 실시양태 5. 실시양태 1에 있어서,  $R^a$ 가 H 또는 메틸인 화합물.
- [0036] 실시양태 6. 실시양태 1에 있어서,  $R^a$ 가 H인 화합물.
- [0037] 실시양태 7. 실시양태 1에 있어서,  $R^a$  또는  $R^1$ 이 임의로 치환된 페닐인 화합물.
- [0038] 실시양태 8. 실시양태 1에 있어서,  $R^a$  또는  $R^1$ 이 임의로 치환된 모노시클릭 헤테로아릴인 화합물.
- [0039] 실시양태 9. 실시양태 1에 있어서,  $R^a$  또는  $R^1$ 이 임의로 치환된 피롤, 이미다졸, 피라졸, 트리아졸, 테트라졸, 푸란, 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 피리딘, 피리미딘, 피라진 또는 피리다진인 화합물.
- [0040] 실시양태 10. 실시양태 1에 있어서,  $R^a$  또는  $R^1$ 이 임의로 치환된 피리딘 또는 피리미딘인 화합물.
- [0041] 실시양태 11. 실시양태 1에 있어서,  $R^a$  또는  $R^1$ 이 임의로 치환된 피리딘인 화합물.
- [0042] 실시양태 12. 실시양태 1에 있어서,  $R^a$  또는  $R^1$ 이 1개의  $R^d$ 로 치환되고,  $R^d$ 가  $C_{1-4}$ 알킬 또는 할로인 화합물.
- [0043] 실시양태 13. 실시양태 1에 있어서,  $R^a$  또는  $R^1$ 이 1개의  $R^d$ 로 치환되고,  $R^d$ 가 메틸,  $NH_2$ , 플루오로, 클로로 또는 브로모인 화합물.
- [0044] 실시양태 14. 실시양태 1에 있어서,  $R^a$  또는  $R^1$ 이 페닐 또는 피리딘이고, 각각은  $C_{1-4}$ 알킬,  $-CF_3$ , 플루오로, 클로

로, 브로모,  $-OCH_3$ , 및  $-OCF_3$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물.

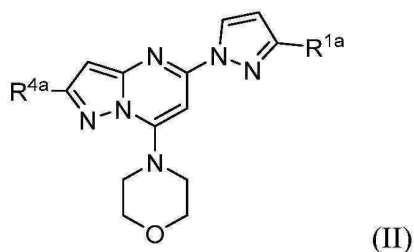
- [0045] 실시양태 15. 실시양태 1에 있어서,  $R^a$  또는  $R^1$ 이 비치환된 페닐 또는 톨릴인 화합물.
- [0046] 실시양태 16. 실시양태 1에 있어서,  $R^a$  또는  $R^1$ 이 비치환된 페닐 또는 m-톨릴인 화합물.
- [0047] 실시양태 17. 실시양태 1에 있어서,  $R^a$  또는  $R^1$ 이 비치환된 피리딜인 화합물.
- [0048] 실시양태 18. 실시양태 1에 있어서,  $R^a$  또는  $R^1$ 이 4-피리딜인 화합물.
- [0049] 실시양태 19. 실시양태 1에 있어서,  $R^2$  및  $R^3$ 이 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린, 티오모르폴린-1,1-디옥시드 또는 -2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄을 형성하고, 각각은 1, 2 또는 3개의  $R^j$  치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물.
- [0050] 실시양태 20. 실시양태 1에 있어서,  $R^2$  및  $R^3$ 이 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 1 또는 2개의  $R^j$  치환기로 임의로 치환된 모르폴린을 형성하는 것인 화합물.
- [0051] 실시양태 21. 실시양태 1에 있어서, 각각의  $R^j$  치환기가 독립적으로 메틸, 히드록시,  $-OCH_3$ , 옥소, 할로,  $-CF_3$ , 또는  $-OCF_3$ 인 화합물.
- [0052] 실시양태 22. 실시양태 1에 있어서,  $R^k$  및  $R^1$ 이 각각 독립적으로 H 또는 메틸인 화합물.
- [0053] 실시양태 23. 실시양태 1에 있어서,  $R^4$ 가 임의로 치환된 페닐인 화합물.
- [0054] 실시양태 24. 실시양태 1에 있어서,  $R^4$ 가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화합물.
- [0055] 실시양태 25. 실시양태 1에 있어서,  $R^4$ 가 임의로 치환된 피라졸, 티아졸, 옥사졸, 피리딘 또는 피리미딘인 화합물.
- [0056] 실시양태 26. 실시양태 1에 있어서,  $R^4$ 가 임의로 치환된 피리딘인 화합물.
- [0057] 실시양태 27. 실시양태 1에 있어서,  $R^4$ 가 피리딘인 화합물.
- [0058] 실시양태 28. 실시양태 1에 있어서,  $R^4$ 가 4-피리딜인 화합물.
- [0059] 실시양태 29. 실시양태 1에 있어서,  $R^4$ 가 1 또는 2개의  $R^z$  치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물.
- [0060] 실시양태 30. 실시양태 1에 있어서,  $R^4$ 가 페닐 또는 피리딜이고, 각각은  $C_{1-4}$ 알킬,  $-CF_3$ , 플루오로, 클로로,  $-OCH_3$ , 및  $-OCF_3$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물.
- [0061] 실시양태 31. 실시양태 1에 있어서,  $R^4$ 가  $-C(O)NR^xR^y$ 인 화합물.
- [0062] 실시양태 32. 실시양태 1에 있어서,  $R^x$ 가 H인 화합물.
- [0063] 실시양태 33. 실시양태 1에 있어서,  $R^x$ 가 메틸 또는 에틸이고, 1, 2 또는 3개의  $R^o$  치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물.
- [0064] 실시양태 34. 실시양태 1에 있어서,  $R^x$ 가 메틸인 화합물.
- [0065] 실시양태 35. 실시양태 1에 있어서,  $R^y$ 가 H인 화합물.
- [0066] 실시양태 36. 실시양태 1에 있어서,  $R^y$ 가  $C_{1-4}$ 알킬,  $-C_{1-4}$ 알킬(모노시클릭 시클로알킬), 모노시클릭 시클로알킬, 모노시클릭 헤테로시클로알킬, 모노시클릭 헤테로시클릴,  $-O$ -모노시클릭 헤테로시클릴,  $-O-C_{1-4}$ 알킬,  $-SO_2-C_{1-4}$ 알

킬이고, 1, 2 또는 3개의  $R^{\circ}$  치환기로 치환되는 것인 화합물.

- [0067] 실시양태 37. 실시양태 1에 있어서,  $R^y$ 가 1, 2 또는 3개의  $R^{\circ}$  치환기로 임의로 치환된  $C_{1-4}$ 알킬인 화합물.
- [0068] 실시양태 38. 실시양태 1에 있어서,  $R^y$ 가 메틸, 에틸, 프로필 또는 이소프로필이고, 각각은 1, 2 또는 3개의  $R^{\circ}$  치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물.
- [0069] 실시양태 39. 실시양태 1에 있어서,  $R^y$ 가 메틸, 에틸, 이소프로필, 메톡시에틸, 디메톡시프로파닐, (디메틸아미노)에틸 또는 (디메틸아미노)부틸인 화합물.
- [0070] 실시양태 40. 실시양태 1에 있어서,  $R^y$ 가 메톡시인 화합물.
- [0071] 실시양태 41. 실시양태 1에 있어서,  $R^y$ 가  $-SO_2$ -메틸인 화합물.
- [0072] 실시양태 42. 실시양태 1에 있어서,  $R^y$ 가 모노시클릭 시클로알킬 또는  $-C_{1-2}$ 알킬(모노시클릭 시클로알킬)이고, 각각은 1, 2 또는 3개의  $R^{\circ}$  치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물.
- [0073] 실시양태 43. 실시양태 1에 있어서,  $R^y$ 가 1, 2 또는 3개의  $R^{\circ}$  치환기로 임의로 치환된 모노시클릭 시클로알킬인 화합물.
- [0074] 실시양태 44. 실시양태 1에 있어서,  $R^y$ 가 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실이고, 각각은 1, 2 또는 3개의  $R^{\circ}$  치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물.
- [0075] 실시양태 45. 실시양태 1에 있어서,  $R^y$ 가 시클로프로필인 화합물.
- [0076] 실시양태 46. 실시양태 1에 있어서,  $R^y$ 가 시클로펜틸인 화합물.
- [0077] 실시양태 47. 실시양태 1에 있어서,  $R^y$ 가 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로프로필메틸, 1-시클로프로필에틸, 2-시클로프로필에틸, 시클로부틸메틸 또는 시클로펜틸메틸인 화합물.
- [0078] 실시양태 48. 실시양태 1에 있어서,  $R^y$ 가 모노시클릭 헤테로시클릴 또는  $-O$ -모노시클릭 헤테로시클릴이고, 1, 2 또는 3개의  $R^{\circ}$  치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물.
- [0079] 실시양태 49. 실시양태 1에 있어서,  $R^y$ 가 임의로 치환된 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐 또는 옥세타닐옥시인 화합물.
- [0080] 실시양태 50. 실시양태 1에 있어서,  $R^y$ 가 옥세타닐 또는 옥세타닐옥시인 화합물.
- [0081] 실시양태 51. 실시양태 1에 있어서,  $R^y$ 가 1, 2 또는 3개의  $R^{\circ}$  치환기로 임의로 치환된 모노시클릭 헤테로시클로알킬인 화합물.
- [0082] 실시양태 52. 실시양태 1에 있어서,  $R^y$ 가 1 또는 2개의  $R^{\circ}$  치환기로 임의로 치환되고,  $R^{\circ}$ 가 메틸인 화합물.
- [0083] 실시양태 53. 실시양태 1에 있어서,  $R^x$ 가 메틸이고,  $R^y$ 가 메틸, 에틸, 시클로프로필, 메톡시 또는 시클로펜틸인 화합물.
- [0084] 실시양태 54. 실시양태 1에 있어서,  $R^x$  및  $R^y$ 가 이들이 부착되어 있는 질소와 함께,  $C_{1-4}$ 알킬로 임의로 치환된 모노시클릭 헤테로시클로알킬을 형성하는 것인 화합물.
- [0085] 실시양태 55. 실시양태 1에 있어서,  $R^x$  및  $R^y$ 가 이들이 부착되어 있는 질소와 함께,  $C_{1-4}$ 알킬로 임의로 치환된 모노시클릭 헤테로시클릴을 형성하는 것인 화합물.

- [0086] 실시양태 56. 실시양태 1에 있어서,  $R^x$  및  $R^y$ 가 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 6-옥사-1-아자스피로[3.3]헵타닐 또는 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐을 형성하고, 각각은 메틸로 임의로 치환되는 것인 화합물.
- [0087] 실시양태 57. 실시양태 1에 있어서, 각각의  $R^z$ 가 독립적으로  $C_{1-4}$ 알킬, 할로,  $-OH$ ,  $-OC_{1-4}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 알킬 $NR^mR^n$  또는  $-NR^mR^n$ 인 화합물.
- [0088] 실시양태 58. 실시양태 1에 있어서, 각각의  $R^z$ 가 독립적으로 메틸,  $-OH$ , 할로 또는  $-OCH_3$ 인 화합물.
- [0089] 실시양태 59. 실시양태 1에 있어서,  $R^z$ 가  $-NR^mR^n$ 으로 치환된  $C_{2-3}$ 알킬인 화합물.
- [0090] 실시양태 60. 실시양태 1에 있어서,  $R^m$  및  $R^n$ 이 각각 독립적으로 H 또는  $C_{1-4}$ 알킬인 화합물.
- [0091] 실시양태 61. 실시양태 1에 있어서,  $R^m$  및  $R^n$ 이 각각 메틸인 화합물.
- [0092] 실시양태 62. 실시양태 1에 있어서,  $R^m$  및  $R^n$ 이 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 1 또는 2개의  $R^o$  치환기로 임의로 치환된 모노시클릭 헤테로시클릴을 형성하는 것인 화합물.
- [0093] 실시양태 63. 실시양태 1에 있어서,  $R^m$  및  $R^n$ 이 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린 또는 티오모르폴린-1,1-디옥시드를 형성하고, 각각은 1 또는 2개의  $R^o$  치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물.
- [0094] 실시양태 64. 실시양태 1에 있어서,  $R^m$  및  $R^n$ 이 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진 또는 모르폴린을 형성하고, 각각은 1 또는 2개의  $R^o$  치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물.
- [0095] 실시양태 65. 실시양태 1에 있어서, 각각의  $R^o$  치환기가  $C_{1-4}$ 알킬인 화합물.
- [0096] 실시양태 66. 실시양태 1에 있어서, 각각의  $R^o$  치환기가  $-OH$ 인 화합물.
- [0097] 실시양태 67. 실시양태 1에 있어서, 각각의  $R^o$  치환기가  $-NR^pR^q$ 인 화합물.
- [0098] 실시양태 68. 실시양태 1에 있어서,  $R^p$  및  $R^q$ 가 각각 독립적으로 H 또는 메틸인 화합물.
- [0099] 실시양태 69. 실시양태 1에 있어서,  $R^p$  및  $R^q$ 가 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 헤테로시클릴을 형성하는 것인 화합물.
- [0100] 실시양태 70. 실시양태 1에 있어서,  $R^p$  및  $R^q$ 가 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐 6-옥사-1-아자스피로[3.3]헵타닐 또는 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐을 형성하는 것인 화합물.
- [0101] 실시양태 71. 실시양태 1에 있어서,  $R^5$ 가 H, 메틸, 에틸, 클로로, 브로모, 플루오로,  $-OH$  또는  $-OCH_3$ 인 화합물.
- [0102] 실시양태 72. 실시양태 1에 있어서,  $R^5$ 가 H인 화합물.

[0103] 실시양태 73. 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



[0104]

[0105] 여기서

[0106]  $R^{1a}$ 는 페닐 또는 피리딜이고, 각각은  $C_{1-4}$ 알킬,  $CO_2R^p$ ,  $-C(O)NR^pR^q$ , 플루오로, 클로로, 브로모,  $NH_2$ , 및  $-OCH_3$ 으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0107]  $R^{4a}$ 는  $-C(O)NR^xR^y$ 이거나, 또는 페닐 또는 피리딜이고, 각각은  $C_{1-4}$ 알킬,  $-CF_3$ , 플루오로, 클로로,  $-OCH_3$ , 및  $-OCF_3$ 으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0108] 여기서  $R^x$ 는 H 또는  $C_{1-4}$ 알킬이고,  $R^y$ 는 H,  $C_{1-4}$ 알킬,  $-O-C_{1-4}$ 알킬,  $-SO_2-C_{1-4}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 알킬- $SO_2-R^r$ , 모노시클릭 시클로알킬,  $-C_{1-4}$ 알킬(모노시클릭 시클로알킬), 모노시클릭 헤테로시클릴,  $-O$ -모노시클릭 헤테로시클릴, 또는 모노시클릭 헤테로시클로알킬이고, 각각은  $C_{1-4}$ 알킬,  $-OH$ ,  $-OC_{1-4}$ 알킬, 할로, 또는 시아노 또는  $-NR^pR^q$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0109] 여기서 각각의  $R^r$ 은  $C_{1-4}$ 알킬 또는  $-NR^pR^q$ 이고;

[0110] 여기서  $R^p$  및  $R^q$ 는 각각 독립적으로 H 또는  $C_{1-4}$ 알킬이거나,

[0111] 또는  $R^x$  및  $R^y$ 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께,  $C_{1-4}$ 알킬로 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성한다.

[0112] 실시양태 74. 하기로부터 선택된 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염:

[0113] 7-모르폴리노-2-(피리딘-4-일)-N-(3-(p-톨릴)-1H-피라졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-아민;

[0114] 7-모르폴리노-N-(5-페닐-1H-피라졸-3-일)-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-아민;

[0115] 7-모르폴리노-N-[5-(o-톨릴)-1H-피라졸-3-일]-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-아민;

[0116] 7-모르폴리노-N-[3-(m-톨릴)-1H-피라졸-5-일]-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-아민;

[0117] N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-7-모르폴리노-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-아민;

[0118] 7-모르폴리노-2-(4-피리딜)-N-[5-(4-피리딜)-1H-피라졸-3-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-아민;

[0119] 1-(7-모르폴리노-2-(피리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)-3-페닐-1H-피라졸-5-아민;

[0120] 1-(7-모르폴리노-2-(피리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)-3-(o-톨릴)-1H-피라졸-5-아민;

[0121] 4-[5-(4-페닐피라졸-1-일)-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;

[0122] 4-[5-[4-(m-톨릴)피라졸-1-일]-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;

[0123] 4-[2-(4-피리딜)-5-[4-(4-피리딜)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;

[0124] 4-[5-(4-메틸피라졸-1-일)-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;

[0125] 4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;

[0126] 4-[5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;

- [0127] 4-[2-(4-피리딜)-5-[3-(4-피리딜)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;
- [0128] 4-[5-(3-메틸피라졸-1-일)-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;
- [0129] 4-(2-(피리딘-3-일)-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)모르폴린;
- [0130] 4-(2-(피리딘-2-일)-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)모르폴린;
- [0131] N-에틸-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;
- [0132] N-시클로프로필-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;
- [0133] (R)-N-(1-시클로프로필에틸)-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;
- [0134] (S)-N-(1-시클로프로필에틸)-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;
- [0135] N-(2-메톡시에틸)-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;
- [0136] N,N-디메틸-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;
- [0137] N-에틸-N-메틸-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;
- [0138] N-시클로프로필-N-메틸-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;
- [0139] N-(시클로프로필메틸)-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;
- [0140] 아제티딘-1-일(7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)메타논;
- [0141] (7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(피롤리딘-1-일)메타논;
- [0142] (7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(피페리딘-1-일)메타논;
- [0143] 모르폴리노(7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)메타논;
- [0144] (4-메틸피페라진-1-일)(7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)메타논;
- [0145] N-메톡시-N-메틸-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;
- [0146] N-메톡시-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;
- [0147] N-(메틸술포닐)-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;
- [0148] N-시클로헥틸-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;
- [0149] N-시클로헥틸-N-메틸-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;
- [0150] N-이소프로필-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;
- [0151] N-(1,3-디메톡시프로판-2-일)-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;
- [0152] N-(2-(디메틸아미노)에틸)-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;
- [0153] N-(4-(디메틸아미노)부틸)-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;
- [0154] 7-모르폴리노-N-(옥세탄-3-일)-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;
- [0155] 7-모르폴리노-N-(옥세탄-3-일메틸)-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;
- [0156] N-((3-(히드록시메틸)옥세탄-3-일)메틸)-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;
- [0157] (7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-

6-일)메타논;

- [0158] (7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(6-옥사-1-아자스피로[3.3]헵탄-1-일)메타논;
- [0159] 7-모르폴리노-N-(옥세탄-3-일옥시)-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;
- [0160] N-[(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일]-7-모르폴리노-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;
- [0161] N-[(3R)-1-메틸피롤리딘-3-일]-7-모르폴리노-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;
- [0162] 7-모르폴리노-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]-N-[(3S)-테트라히드로푸란-3-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;
- [0163] 7-모르폴리노-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]-N-[(3R)-테트라히드로푸란-3-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;
- [0164] N-[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]-7-모르폴리노-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;
- [0165] N-[(3S)-1-메틸-3-피페리딜]-7-모르폴리노-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;
- [0166] N-(1-메틸-4-피페리딜)-7-모르폴리노-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;
- [0167] N-(1-메틸-4-피페리딜)-7-모르폴리노-5-[4-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;
- [0168] 7-모르폴리노-5-[4-(m-톨릴)피라졸-1-일]-N-테트라히드로피란-4-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;
- [0169] 4-[5-[4-(m-톨릴)피라졸-1-일]-2-피리미딘-4-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;
- [0170] 4-[5-[4-(m-톨릴)피라졸-1-일]-2-피리미딘-5-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;
- [0171] 3-[7-모르폴리노-5-[4-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피리딘-2-아민;
- [0172] 5-[7-모르폴리노-5-[4-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피리미딘-2-아민;
- [0173] 4-[2-(1-메틸피라졸-3-일)-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;
- [0174] 4-[5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]-2-(1H-피라졸-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;
- [0175] 4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-피리미딘-2-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;
- [0176] 4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;
- [0177] 4-[2-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;
- [0178] 4-[2-(1-메틸피라졸-3-일)-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;
- [0179] 4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-(1H-피라졸-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;
- [0180] 4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-피리미딘-4-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;
- [0181] 4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-피리미딘-5-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;
- [0182] 3-[7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피리딘-2-아민;
- [0183] 5-[7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피리미딘-2-아민;
- [0184] 4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-(2-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;
- [0185] N-이소프로필-7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;
- [0186] N-[(1R)-1-시클로프로필에틸]-7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;
- [0187] N-[(1S)-1-시클로프로필에틸]-7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;

- [0188] 7-모르폴리노-N-(옥세탄-3-일메틸)-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;
- [0189] N-시클로헥틸-7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;
- [0190] 4-[5-(4-페닐피라졸-1-일)-2-(2-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;
- [0191] 4-[5-(4-페닐피라졸-1-일)-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;
- [0192] N-이소프로필-7-모르폴리노-5-(4-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드;
- [0193] 4-[2-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;
- [0194] 4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-피라진-2-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;
- [0195] N,N-디메틸-2-[3-메틸-5-[7-모르폴리노-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피라졸-1-일]에탄아민;
- [0196] 4-[2-(2,5-디메틸피라졸-3-일)-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;
- [0197] 4-[2-(2,5-디메틸피라졸-3-일)-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;
- [0198] 4-[2-(1,5-디메틸피라졸-3-일)-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;
- [0199] 4-[2-(1,5-디메틸피라졸-3-일)-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;
- [0200] 4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-피리다진-3-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;
- [0201] 메틸 N-[[7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]메틸]카르바메이트;
- [0202] N-[[7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]메틸]프로판아미드;
- [0203] N,N-디메틸-2-[5-메틸-3-[7-모르폴리노-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피라졸-1-일]에탄아민;
- [0204] N,N-디메틸-2-[5-메틸-3-[7-모르폴리노-5-[3-(2-피리딜)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피라졸-1-일]에탄아민;
- [0205] N,N-디메틸-2-[5-메틸-3-[7-모르폴리노-5-[3-(4-피리딜)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피라졸-1-일]에탄아민;
- [0206] N,N-디메틸-2-[5-메틸-3-[5-[3-(6-메틸-2-피리딜)피라졸-1-일]-7-모르폴리노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피라졸-1-일]에탄아민;
- [0207] N,N-디메틸-2-[5-메틸-3-[5-[3-(4-메틸-2-피리딜)피라졸-1-일]-7-모르폴리노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피라졸-1-일]에탄아민;
- [0208] N,N-디메틸-2-[5-메틸-3-[5-[3-(2-메틸-4-피리딜)피라졸-1-일]-7-모르폴리노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피라졸-1-일]에탄아민;
- [0209] 2-[3-[5-[3-(3-클로로페닐)피라졸-1-일]-7-모르폴리노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]-5-메틸-피라졸-1-일]-N,N-디메틸-에탄아민;
- [0210] 5-[7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피리딘-2-아민;
- [0211] N,N-디메틸-2-[5-메틸-3-[7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피라졸-1-일]에탄아민;
- [0212] 2-[3-[5-[3-(3-메톡시페닐)피라졸-1-일]-7-모르폴리노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]-5-메틸-피라졸-1-일]-N,N-디메틸-에탄아민;
- [0213] 4-[5-[3-(3-클로로페닐)피라졸-1-일]-2-(1-메틸피라졸-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;
- [0214] 4-[5-[3-(5-메틸-3-피리딜)피라졸-1-일]-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;
- [0215] 4-[5-[3-(2-메틸-4-피리딜)피라졸-1-일]-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;
- [0216] 4-[7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피리미딘-2-아민;

- [0217] 4-[5-[3-(3-클로로페닐)피라졸-1-일]-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;
- [0218] 4-[5-[3-(3-브로모페닐)피라졸-1-일]-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;
- [0219] 4-[5-[3-(3-메톡시페닐)피라졸-1-일]-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;
- [0220] 4-[5-[3-(6-메틸-2-피리딜)피라졸-1-일]-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;
- [0221] 6-[7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피리딘-2-아민;
- [0222] 4-[2-(3-메틸이속사졸-5-일)-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;
- [0223] 4-[5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]-2-티아졸-2-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;
- [0224] 4-[2-(1-메틸피라졸-4-일)-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;
- [0225] 4-[5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]-2-(1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;
- [0226] 4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-티아졸-2-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;
- [0227] 4-[2-(1-메틸피라졸-4-일)-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;
- [0228] 4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-(1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;
- [0229] 메틸 3-[1-[7-모르폴리노-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일]피라졸-3-일]벤조에이트;
- [0230] 3-[1-[7-모르폴리노-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일]피라졸-3-일]벤즈아미드;
- [0231] 3-[1-[7-모르폴리노-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일]피라졸-3-일]벤조니트릴;
- [0232] 4-[5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]-2-옥사졸-2-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;
- [0233] 4-[2-(3-메틸이속사졸-5-일)-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린;
- [0234] 3-[1-[7-모르폴리노-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일]피라졸-3-일]벤조산; 및
- [0235] 4-[2-(1-메틸피라졸-3-일)-5-[3-[3-(트리듀테리오메틸)페닐]피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린.
- [0236] 실시양태 75. 실시양태 1 내지 74 및 87 중 어느 하나의 화합물 및/또는 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.
- [0237] 실시양태 76. PIKfyve 키나제의 억제를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 실시양태 1 내지 74 및 87 중 어느 한 실시양태의 화합물, 또는 실시양태 75의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 PIKfyve 키나제를 억제하는 방법.
- [0238] 실시양태 77. PIKfyve 활성화와 연관된 신경계 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 실시양태 1 내지 74 및 87 중 어느 한 실시양태의 화합물, 또는 실시양태 75의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 PIKfyve 활성화와 연관된 신경계 질환을 치료하는 방법.
- [0239] 실시양태 78. 실시양태 77에 있어서, 신경계 질환이 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 원발성 측삭 경화증 (PLS), 샤르코-마리-투스 (CMT; 제4J형 (CMT4J) 포함), 및 유니스-바론 증후군, 자가포식, 다소뇌회증 (발작을 동반한 다소뇌회증 포함), 측두-후두 다소뇌회증, 픽병, 파킨슨병, 루이 소체 파킨슨병, 루이 소체 치매, 루이 소체 질환, 전두측두엽 치매, 폴리글루타민 및 핵내 봉입체로 인한 뉴런 핵 봉입체 질환, 마린스코 및 히라노 소체의 질환, 타우병증, 알츠하이머병, 신경변성, 해면상 신경변성, 말초 신경병증, 백질뇌병증, 봉입체 질환, 진행성 핵상 마비, 피질기저 증후군, 만성 외상성 뇌병증, 외상성 뇌 손상 (TBI), 뇌 허혈, 길랑-바르 증후군, 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증, 다발성 경화증, 리소솜 축적 질환, 파브리 장애, 고셔 장애, 니만 픽 C 질환, 테이-삭스병, 및 점액지질증 제IV형, 신경병증, 헌팅톤병, 정신 장애, ADHD, 정신분열증, 기분 장애, 주요 우울 장애, 우울증, 양극성 장애 I, 또는 양극성 장애 II인 방법.
- [0240] 실시양태 79. 실시양태 78에 있어서, 질환이 ALS, FTD, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅톤병 또는 CMT인 방법.
- [0241] 실시양태 80. 실시양태 79에 있어서, 질환이 ALS인 방법.
- [0242] 실시양태 81. 실시양태 78에 있어서, 질환이 타우병증 예컨대 알츠하이머병, 진행성 핵상 마비, 피질기저 증후

군, 전두측두엽 치매 또는 만성 외상성 뇌병증인 방법.

- [0243] 실시양태 82. 실시양태 78에 있어서, 질환이 리소솜 축적 질환 예컨대 파브리 장애, 고셔 장애, 니만 픽 C 질환, 테이-삭스병 또는 점액지질증 제IV형인 방법.
- [0244] 실시양태 83. 실시양태 78에 있어서, 질환이 정신 장애 예컨대 ADHD, 정신분열증, 또는 기분 장애 예컨대 주요 우울 장애, 우울증, 양극성 장애 I 또는 양극성 장애 II인 방법.
- [0245] 실시양태 84. 실시양태 1 내지 74 및 87 중 어느 한 실시양태에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한 화합물.
- [0246] 실시양태 85. 실시양태 84에 있어서, PIKfyve 키나제의 억제에 의해 치료가능한 신경계 질환을 치료하는 데 사용하기 위한 화합물.
- [0247] 실시양태 86. 대상체에서 PIKfyve가 질환의 병리상태 및/또는 증상에 기여하는 신경계 질환을 치료하기 위한 의약의 제조에서의 실시양태 1 내지 74 및 87 중 어느 한 실시양태의 화합물의 용도.
- [0248] 실시양태 87. 실시양태 1 내지 74 중 어느 한 실시양태에 있어서, 화합물의 탄소 원자에 부착된 1개 이상의 수소 원자가 중수소 원자에 의해 대체된 것인 화합물 및/또는 제약상 허용되는 염.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0249] 달리 언급되지 않는 한, 명세서 및 청구범위에 사용된 하기 용어는 본 개시내용의 목적을 위해 정의되고, 하기 의미를 갖는다.
- [0250] "알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자의 선형 포화 1가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 포화 1가 탄화수소 라디칼, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 2-프로필, 부틸 (모든 이성질체 형태 포함), 펜틸 (모든 이성질체 형태 포함) 등을 의미한다.
- [0251] "알킬렌"은 달리 언급되지 않는 한, 1 내지 6개의 탄소 원자의 선형 포화 2가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 포화 2가 탄화수소 라디칼, 예를 들어 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 1-메틸프로필렌, 2-메틸프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌 등을 의미한다.
- [0252] "알킬술포닐"은 R이 상기 정의된 바와 같은 알킬인  $-SO_2R$  라디칼, 예를 들어 메틸술포닐, 에틸 술포닐 등을 의미한다.
- [0253] "아미노"는  $-NH_2$ 를 의미한다.
- [0254] "알콕시"는 R이 상기 정의된 바와 같은 알킬인  $-OR$  라디칼, 예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로톡시 또는 2-프로톡시, n-, 이소- 또는 tert-부톡시 등을 의미한다.
- [0255] "알콕시알킬"은 상기 정의된 바와 같이, 알콕시 기 (한 실시양태에서 1 또는 2개의 알콕시 기)로 치환된 1 내지 6개의 탄소 원자의 선형 1가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소의 분지형 1가 탄화수소 라디칼, 예를 들어 2-메톡시에틸, 1-, 2- 또는 3-메톡시프로필, 2-에톡시에틸 등을 의미한다.
- [0256] "알콕시카르보닐"은 R이 상기 정의된 바와 같은 알킬인  $-C(O)OR$  라디칼, 예를 들어 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 등을 의미한다.
- [0257] "아실"은 R이 알킬, 할로알킬 또는 시클로알킬인  $-COR$  라디칼, 예를 들어 아세틸, 프로피오닐, 시클로프로필카르보닐 등을 의미한다. R이 알킬인 경우, 라디칼은 본원에서 알킬카르보닐로 또한 지칭된다.
- [0258] "시클로알킬"은 1 또는 2개의 탄소 원자가 옥소 기에 의해 대체될 수 있는, 3 내지 10개의 탄소 원자의 시클릭 포화 1가 탄화수소 라디칼, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실 등을 의미한다.
- [0259] "카르복시"는  $-COOH$ 를 의미한다.
- [0260] "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 아이오도를 의미하고; 한 실시양태에서 플루오로 또는 클로로이다.
- [0261] "할로알킬"은 상이한 할로겐으로 치환된 것을 포함한 1 또는 1 내지 5개의 할로겐 원자 (한 실시양태에서 플루오린 또는 염소)로 치환된, 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼 예를 들어  $-CH_2Cl$ ,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CF_2CF_3$ ,  $-CF(CH_3)_2$  등을 의미한다. 알킬이 단지 플루오로로 치환되는 경우에, 이는 본 개시내용에서 플루오로 알킬로서 지칭될 수 있다.

- [0262] "할로알킬"은 R이 상기 정의된 바와 같은 할로알킬인 -OR 라디칼, 예를 들어 -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub> 등을 의미한다. R이 할로알킬이고, 여기서 알킬이 오직 플루오로로 치환된 경우에, 이는 본 개시내용에서 플루오로알킬로 지칭될 수 있다.
- [0263] "히드록시알킬"은 1 또는 2개의 히드록시 기로 치환된, 1 내지 6개의 탄소 원자의 선형 1가 탄화수소 라디칼, 또는 3 내지 6개의 탄소의 분지형 1가 탄화수소 라디칼을 의미하며, 단 2개의 히드록시 기가 존재하는 경우에 이들 둘 다가 동일한 탄소 원자 상에 존재하지는 않는다. 대표적인 예는 히드록시메틸, 2-히드록시에틸, 2-히드록시프로필, 3-히드록시프로필, 1-(히드록시메틸)-2-메틸프로필, 2-히드록시부틸, 3-히드록시부틸, 4-히드록시부틸, 2,3-디히드록시프로필, 1-(히드록시메틸)-2-히드록시에틸, 2,3-디히드록시부틸, 3,4-디히드록시부틸 및 2-(히드록시메틸)-3-히드록시프로필을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 추가의 예는 2-히드록시에틸, 2,3-디히드록시프로필 및 1-(히드록시메틸)-2-히드록시에틸을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0264] "헤테로시클릴"은 1 또는 2개의 고리 원자가 N, O 및 S(O)<sub>n</sub>으로부터 선택된 헤테로원자이며, 여기서 n은 0 내지 2의 정수이고, 나머지 고리 원자는 C인, 4 내지 10개의 고리 원자의 포화 또는 불포화 1가 모노시클릭 또는 비-시클릭 기 (융합된 비-시클릭 또는 가교된 비-시클릭 또는 스피로 화합물)를 의미한다. 추가로, 헤테로시클릴 고리 내의 1 또는 2개의 고리 탄소 원자는 -CO- 기에 의해 임의로 대체될 수 있다. 보다 구체적으로 용어 헤테로시클릴은 옥세타닐, 피롤리디노, 피페리디노, 호모피페리디노, 2-옥소피롤리디닐, 2-옥소피페리디닐, 모르폴리노, 피페라지노, 테트라히드로피라닐, 티오모르폴리노, 헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-6(2H)-온-일, 테트라히드로-1H-옥사졸로[3,4-a]피라진-3(5H)-온-일, 5,6,7,8-테트라히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-일, 3-옥사-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-일, 6-옥사-1-아자스피로[3.3]헵타닐, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 헤테로시클릴 고리가 불포화인 경우에, 이는 1 또는 2개의 고리 이중 결합을 함유할 수 있으며, 단 고리는 방향족이 아니다.
- [0265] "헤테로시클릴알킬" 또는 "헤테로시클로알킬"은 R이 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릴 고리인 -(알킬렌)-R 라디칼, 예를 들어 테트라히드로푸라닐메틸, 피페라지닐메틸, 모르폴리닐에틸 등을 의미한다.
- [0266] "헤테로시클로아미노"는 1 또는 2개의 고리 원자가 N, O 또는 S(O)<sub>n</sub>으로부터 선택된 헤테로원자이며, 여기서 n은 0 내지 2의 정수이고, 나머지 고리 원자는 C이며, 단 고리 원자 중 적어도 1개는 N인, 4 내지 8개의 고리 원자의 포화 또는 불포화 1가 모노시클릭 기를 의미한다. 추가로, 헤테로시클로아미노 고리 내의 1 또는 2개의 고리 탄소 원자는 -CO- 기에 의해 임의로 대체될 수 있다. 헤테로시클로아미노 고리가 불포화인 경우에, 이는 1 또는 2개의 고리 이중 결합을 함유할 수 있으며, 단 고리는 방향족이 아니다.
- [0267] "헤테로시클로아미노알킬"은 R이 상기 기재된 바와 같은 헤테로시클로아미노인 -(알킬렌)-R 라디칼을 의미한다.
- [0268] "헤테로아릴"은 1개 이상 (한 실시양태에서 1, 2, 또는 3개)의 고리 원자가 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자이고, 나머지 고리 원자는 탄소인, 5 내지 10개의 고리 원자의 1가 모노시클릭 또는 비시클릭 방향족 라디칼을 의미한다. 대표적인 예는 피롤릴, 티에닐, 티아졸릴, 이미다졸릴, 푸라닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조사졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0269] 본원에 사용된 "포유동물"은 가축 (예컨대 개, 고양이 및 말) 및 인간을 의미한다. 한 실시양태에서, 포유동물은 인간이다.
- [0270] 용어 "염" 또는 "제약상 허용되는 염"은 관련 기술분야에 널리 공지된 다양한 유기 및 무기 반대 이온으로부터 유도된 염을 지칭한다. 제약상 허용되는 산 부가염은 무기 산 및 유기 산으로 형성될 수 있다. 염이 유도될 수 있는 무기 산은, 예를 들어 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다. 염이 유래될 수 있는 유기 산은, 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산 등을 포함한다. 제약상 허용되는 염기 부가염은 무기 및 유기 염기로 형성될 수 있다. 염이 유도될 수 있는 무기 염기는, 예를 들어 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망가니즈, 알루미늄 등을 포함한다. 염이 유도될 수 있는 유기 염기는, 예를 들어 1급, 2급 및 3급 아민, 자연 발생 치환된 아민을 포함한 치환된 아민, 시클릭 아민, 염기성 이온 교환 수지 등, 구체적으로 예컨대 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민 및 에탄올아민을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 염기 부가염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염으로부터 선택된다. 제약상 허용되는 염은 비-독성인 것으

로 이해된다. 적합한 제약상 허용되는 염에 대한 추가의 정보는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985]에서 찾아볼 수 있으며, 이는 본원에 참조로 포함된다.

[0271] "옥소"는  $=O$  기를 의미하고, "카르보닐"은  $>C(O)$  기를 의미한다.

[0272] "임의적인" 또는 "임의로"는 후속적으로 기재된 사건 또는 상황이 발생할 수 있으나 반드시 발생할 필요는 없으며, 상기 기재가 사건 또는 상황이 발생하는 경우 및 발생하지 않는 경우를 포함한다는 것을 의미한다. 예를 들어, "알킬 기로 임의로 치환된 헤테로시클릴 기"는 알킬이 존재할 수 있지만 반드시 존재할 필요는 없음을 의미하고, 상기 기재는 헤테로시클릴 기가 알킬 기로 치환된 상황 및 헤테로시클릴 기가 알킬로 치환되지 않은 상황을 포함한다.

[0273] 본원에 사용된 어구 "비경구 투여" 및 "비경구로 투여된"은 경장 및 국소 투여 이외의, 통상적으로 주사에 의한 투여 방식을 의미하고, 비제한적으로, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관, 피하, 각피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다.

[0274] 어구 "제약상 허용되는"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 합리적인 이익/위험 비에 상응하는, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하기 위해 본원에 사용된다.

[0275] 본원에 사용된 어구 "제약상 허용되는 부형제" 또는 "제약상 허용되는 담체"는 제약상 허용되는 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질을 의미한다. 각각의 담체는 제제의 다른 성분과 상용성이고 환자에게 유해하지 않다는 의미에서 "허용되는" 것이어야 한다. 제약상 허용되는 담체로서의 역할을 할 수 있는 물질의 일부 예는 다음을 포함한다: (1) 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; (2) 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로스 및 그의 유도체, 예컨대 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; (4) 분말화 트라가칸트; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 활석; (8) 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스; (9) 오일, 예컨대 땅콩 오일, 목화씨 오일, 홍화 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 대두 오일; (10) 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; (12) 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; (13) 한천; (14) 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; (15) 알긴산; (16) 발열원-무함유물; (17) 등장성 염수; (18) 링거액; (19) 에틸 알콜; (20) 포스페이트 완충 용액; 및 (21) 제약 제제에 사용되는 다른 비-독성 상용성 물질.

[0276] 질환의 "치료하는" 또는 "치료"는 하기를 포함한다:

[0277] (1) 질환을 예방하는 것, 예를 들어 질환에 노출되거나 소인이 있을 수 있지만 아직 질환의 증상을 경험하거나 나타내지 않는 포유동물에서 질환의 임상 증상이 발생하지 않도록 하는 것;

[0278] (2) 질환의 억제, 예를 들어 질환 또는 그의 임상 증상의 발달의 정지 또는 감소; 또는

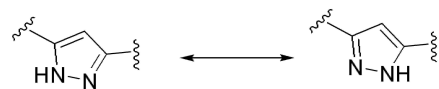
[0279] (3) 질환의 완화, 예를 들어 질환 또는 그의 임상 증상의 퇴행 유발.

[0280] "치료 유효량"은 질환을 치료하기 위해 포유동물에게 투여되는 경우에 질환을 치료하기에 충분한 화학식 (I)의 화합물 (또는 본원에 기재된 그의 임의의 실시양태)의 양을 의미한다. "치료 유효량"은 화합물, 질환 및 그의 중증도, 및 치료될 포유동물의 연령, 체중 등에 따라 달라질 것이다.

[0281] 본원에 기재된 화합물은 일부 경우에 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 또는 다른 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 개별 형태 및 그의 혼합물로서의 모든 키랄, 부분입체이성질체, 라세미 형태는, 구체적 입체화학 또는 이성질체 형태가 구체적으로 나타내지 않는 한, 본 개시내용의 범주 내에 있다. 비대칭적으로 치환된 원자를 함유하는 본 개시내용의 화합물은 광학 활성, 광학적으로 풍부한, 광학적으로 순수한 또는 라세미 형태로 분리될 수 있다. 예컨대 물질의 분할에 의해 광학 활성 형태를 제조하는 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 입체이성질체의 분리는 크로마토그래피에 의해, 또는 부분입체이성질체를 형성하고, 재결정화, 또는 크로마토그래피, 또는 그의 임의의 조합에 의해 분리함으로써 수행될 수 있다. (문헌 [Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981], 본 개시내용에 대해 본원에 참조로 포함됨). 입체이성질체는 또한 입체선택적 합성에 의해 획득될 수 있다.

[0282] 화학식 (I)의 특정 화합물 (또는 본원에 기재된 그의 임의의 실시양태) 및/또는 그의 제약상 허용되는 염은 호변이성질체 및/또는 기하 이성질체로서 존재할 수 있다. 개별 형태 및 그의 혼합물로서의 모든 가능한 호변이성질체 및 시스 및 트랜스 이성질체는 본 개시내용의 범주 내에 있다. 예를 들어, 하기 제시된 바와 같은 피라

졸 호변이성질체는 등가의 구조이다. 하나의 이러한 구조의 도시는 두 구조를 모두 포함하는 것으로 의도된다.



[0283]

[0284]

추가로, 본원에 사용된 용어 알킬은 상기 알킬 기의 모든 가능한 이성질체 형태를 포함하지만, 단지 몇몇 예가 제시된다. 또한, 시클릭 기 예컨대 헤테로아릴, 헤테로시클릴이 치환되는 경우에, 이들은 모든 위치 이성질체를 포함한다.

[0285]

화학식 (I)의 화합물 (또는 본원에 기재된 그의 임의의 실시양태)의 제약상 허용되는 염은 본 개시내용의 범주 내에 있다. 또한, 본원에 기재된 화합물은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 수화물 및 용매화물을 포함한다.

[0286]

본 개시내용은 또한 화학식 (I)의 화합물 (또는 본원에 기재된 그의 임의의 실시양태) 및/또는 그의 제약상 허용되는 염의 전구약물을 포함한다. 용어 전구약물은 전구약물이 포유동물 대상체에게 투여되는 경우에 화학식 (I)의 활성 성분 (또는 본원에 기재된 그의 임의의 실시양태)을 방출할 수 있는 공유 결합된 담체를 나타내는 것으로 의도된다. 활성 성분의 방출은 생체내에서 일어난다. 전구약물은 통상의 기술자에게 공지된 기술에 의해 제조될 수 있다. 이들 기술은 일반적으로 주어진 화합물에서 적절한 관능기를 변형시킨다. 그러나, 이들 변형된 관능기는 생체내에서 또는 상용 조작에 의해 원래의 관능기를 재생시킨다. 화학식 (I)의 화합물 (또는 본원에 기재된 그의 임의의 실시양태)의 전구약물은 히드록시, 아미노, 카르복실 또는 유사한 기가 변형된 화합물을 포함한다. 전구약물의 예는 에스테르 (예를 들어, 아세테이트, 포르메이트 및 벤조에이트 유도체), 화학식 (I)의 화합물 내의 히드록시 또는 아미노 관능기의 카르바메이트 (예를 들어, N,N-디메틸아미노카르보닐), 아마이드 (예를 들어, 트리플루오로아세틸아미노, 아세틸아미노 등) 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 화학식 (I)의 화합물 (또는 본원에 기재된 그의 임의의 실시양태) 및/또는 그의 제약상 허용되는 염의 전구약물이 또한 본 개시내용의 범주 내에 있다.

[0287]

본 개시내용은 또한 화학식 (I)의 화합물 (또는 본원에 기재된 그의 임의의 실시양태) 및/또는 그의 제약상 허용되는 염의 다형체 형태 (무정형뿐만 아니라 결정질) 및 중수소화 형태를 포함한다.

[0288]

본원에 개시된 화합물은, 일부 실시양태에서, 상이한 농축된 동위원소 형태로, 예를 들어  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  및/또는  $^{14}\text{C}$ 의 함량이 농축된 형태로 사용된다. 한 특정한 실시양태에서, 화합물은 적어도 1개의 위치에서 중수소화된다. 이러한 중수소화 형태는 미국 특허 번호 5,846,514 및 6,334,997에 기재된 절차에 의해 제조될 수 있다. 미국 특허 번호 5,846,514 및 6,334,997에 기재된 바와 같이, 중수소화는 대사 안정성 및/또는 효능을 개선시켜 약물의 작용 지속기간을 증가시킬 수 있다.

[0289]

달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 1종 이상의 동위원소 농축 원자의 존재만이 상이한 화합물을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소의 대체, 또는  $^{13}\text{C}$ - 또는  $^{14}\text{C}$ -농축된 탄소에 의한 탄소의 대체를 제외하고는 본 발명의 구조를 갖는 화합물은 본 개시내용의 범주 내에 있다.

[0290]

본 개시내용의 화합물은 이러한 화합물을 구성하는 1개 이상의 원자에서 비천연 비율의 원자 동위원소를 임의로 함유한다. 예를 들어, 화합물은 동위원소, 예컨대 예를 들어 중수소 ( $^2\text{H}$ ), 삼중수소 ( $^3\text{H}$ ), 아이오딘-125 ( $^{125}\text{I}$ ) 또는 탄소-14 ( $^{14}\text{C}$ )로 표지될 수 있다.  $^2\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{C}$ ,  $^{12}\text{N}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{16}\text{N}$ ,  $^{16}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{14}\text{F}$ ,  $^{15}\text{F}$ ,  $^{16}\text{F}$ ,  $^{17}\text{F}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{34}\text{S}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{S}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ,  $^{79}\text{Br}$ ,  $^{81}\text{Br}$ , 및  $^{125}\text{I}$ 에 의한 동위원소 치환이 모두 고려된다. 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 변형은, 방사성이든 아니든, 본 발명의 범주 내에 포함된다.

[0291]

특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은  $^1\text{H}$  원자의 일부 또는 전부가  $^2\text{H}$  원자로 대체된다. 중수소-함유 화합물의 합성 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 단지 비제한적 예로서 하기 합성 방법을 포함한다.

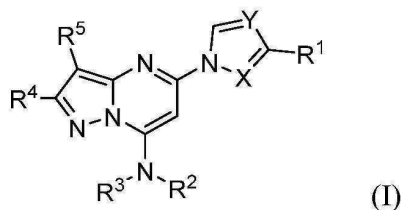
[0292]

중수소 치환된 화합물은 문헌 [Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 110 pp; George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21; and Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32]에 기재된 바와 같은 다양한 방법을 사용하여

합성된다.

[0293] 중수소화 출발 물질은 용이하게 입수가 가능하고, 본원에 기재된 합성 방법에 적용되어 중수소-함유 화합물의 합성을 제공한다. 다수의 중수소-함유 시약 및 빌딩 블록은 화학물질 판매업체, 예컨대 알드리치 케미칼 캄파니(Aldrich Chemical Co)로부터 상업적으로 입수가 가능하다.

[0294] 한 측면은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



[0295]

[0296] 여기서:

[0297] X는 N 또는 CH이고, Y는 N 또는 CR<sup>a</sup>이며, 단 X가 N인 경우에, Y는 CR<sup>a</sup>이고, Y가 N인 경우에, X는 CH이고;

[0298] R<sup>a</sup> 및 R<sup>1</sup> 중 1개는 H이고, 다른 것은 페닐 또는 헤테로아릴이고, 각각은 1, 2 또는 3개의 R<sup>d</sup> 치환기로 임의로 치환되고;

[0299] 여기서 각각의 R<sup>d</sup> 치환기는 독립적으로 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알케닐, C<sub>1-4</sub>알키닐, -O-C<sub>1-4</sub>알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아지도, 할로-C<sub>1-4</sub>알킬, -O-C<sub>1-4</sub>-할로알킬, -NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, -NR<sup>g</sup>C(=O)R<sup>h</sup>, -NR<sup>g</sup>C(=O)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, -NR<sup>g</sup>C(=O)OR<sup>h</sup>, =NOR<sup>g</sup>, -NR<sup>g</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>g</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, =NSO<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, -C(=O)R<sup>g</sup>, -C(=O)OR<sup>g</sup>, -OC(=O)OR<sup>g</sup>, -OC(=O)R<sup>g</sup>, -C(=O)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, -OC(=O)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, -OR<sup>g</sup>, -SR<sup>g</sup>, -S(=O)R<sup>g</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, -OS(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>g</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>OR<sup>g</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, 페닐, -C<sub>1-4</sub>알킬-페닐, 모노시클릭 시클로알킬, -C<sub>1-4</sub>알킬-시클로알킬, 모노시클릭 헤테로시클로알킬, 또는 모노시클릭 헤테로아릴이고;

[0300] 여기서 R<sup>d</sup>의 각각의 페닐, 모노시클릭 시클로알킬, 모노시클릭 헤테로시클로알킬, 또는 모노시클릭 헤테로아릴은 1, 2, 또는 3개의 치환기 R<sup>e</sup>로 임의로 치환되고;

[0301] 여기서 각각의 R<sup>e</sup> 치환기는 독립적으로 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알케닐, C<sub>1-4</sub>알키닐, 할로, 시아노, 니트로, 아지도, -OH, 할로-C<sub>1-4</sub>알킬, -O-C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 -O-C<sub>1-4</sub>할로알킬이고;

[0302] R<sup>g</sup> 및 R<sup>h</sup>는 각각 독립적으로 H 또는 C<sub>1-4</sub>알킬이거나;

[0303] 또는 R<sup>g</sup> 및 R<sup>h</sup>는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 모노시클릭 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하고, C<sub>1-4</sub>알킬로 임의로 치환되고;

[0304] 여기서 각각의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 H이거나, 또는 C<sub>1-4</sub>알킬, 시클로알킬, C<sub>1-4</sub>알킬시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클로알킬이거나, 또는 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 1, 2, 또는 3개의 R<sup>j</sup> 치환기로 임의로 치환된 모노시클릭 헤테로시클릴을 형성하고;

[0305] 여기서 각각의 R<sup>j</sup> 치환기는 독립적으로 C<sub>1-4</sub>알킬, 옥소, -OH, -NR<sup>k</sup>R<sup>l</sup>, 할로, 할로-C<sub>1-4</sub>알킬, -O-C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 -O-C<sub>1-4</sub>할로알킬이고;

[0306] 여기서 R<sup>k</sup> 및 R<sup>l</sup>은 각각 독립적으로 H 또는 C<sub>1-4</sub>알킬이고;

[0307] R<sup>4</sup>는 -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>이거나, 또는 페닐 또는 헤테로아릴이고, 각각은 1, 2 또는 3개의 R<sup>z</sup> 치환기로 임의로 치환되고;

- [0308] 여기서  $R^x$ 는 H 또는  $C_{1-4}$ 알킬이고,  $R^y$ 는 H,  $C_{1-4}$ 알킬,  $-O-C_{1-4}$ 알킬,  $-SO_2-C_{1-4}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 알킬- $SO_2-R^f$ , 모노시클릭 시클로알킬,  $-C_{1-4}$ 알킬(모노시클릭 시클로알킬), 모노시클릭 헤테로시클릴,  $-O$ -모노시클릭 헤테로시클릴, 또는 모노시클릭 헤테로시클로알킬이고, 각각은 1, 2, 또는 3개의  $R^o$  치환기로 임의로 치환되거나;
- [0309] 또는  $R^x$  및  $R^y$ 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 헤테로시클릴 또는 모노시클릭 헤테로시클로알킬을 형성하고,  $C_{1-4}$ 알킬로 임의로 치환되고;
- [0310] 여기서 각각의  $R^f$ 은  $C_{1-4}$ 알킬 또는  $-NR^pR^q$ 이고;
- [0311] 각각의  $R^z$  치환기는 독립적으로  $C_{1-4}$ 알킬, 할로,  $-OH$ , 또는  $-OC_{1-4}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 알킬 $NR^mR^n$ ,  $C(O)NHC_{1-4}$ 알킬- $NR^mR^n$ , 또는  $-NR^mR^n$ 이고;
- [0312] 여기서  $R^m$  및  $R^n$ 은 각각 독립적으로 H,  $C_{1-4}$ 알킬, 또는  $C_{1-4}$ 알킬 $NR^pR^q$ 이거나, 또는  $R^m$  및  $R^n$ 은 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 헤테로시클릴, 또는 모노시클릭 헤테로시클로알킬을 형성하고, 1 또는 2개의  $R^o$  치환기로 임의로 치환되고;
- [0313] 여기서 각각의  $R^o$  치환기는 독립적으로  $C_{1-4}$ 알킬,  $-OH$ ,  $-OC_{1-4}$ 알킬, 할로, 시아노 또는  $-NR^pR^q$ 이고;
- [0314] 여기서  $R^p$  및  $R^q$ 는 각각 독립적으로 H 또는  $C_{1-4}$ 알킬이거나, 또는  $R^p$  및  $R^q$ 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 헤테로시클릴을 형성하고;
- [0315]  $R^5$ 는 H,  $C_{1-4}$ 알킬, 할로,  $-OH$  또는  $-OC_{1-4}$ 알킬이다.
- [0316] 일부 실시양태에서, X는 CH이고, Y는 N이다. 일부 실시양태에서, X는 N이고, Y는  $CR^a$ 이다. 일부 실시양태에서,  $R^a$ 는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, 또는 tert-부틸이다. 일부 실시양태에서,  $R^a$ 는 H 또는 메틸이다. 일부 실시양태에서,  $R^a$ 는 H이다.
- [0317] 일부 실시양태에서,  $R^a$  또는  $R^1$ 은 임의로 치환된 페닐이다. 일부 실시양태에서,  $R^a$  또는  $R^1$ 은 톨릴이다. 일부 실시양태에서,  $R^a$  또는  $R^1$ 은 m-톨릴이다. 일부 실시양태에서,  $R^a$  또는  $R^1$ 은 임의로 치환된 모노시클릭 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서,  $R^a$  또는  $R^1$ 은 임의로 치환된 피롤, 이미다졸, 피라졸, 트리아졸, 테트라졸, 푸란, 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 피리딘, 피리미딘, 피라진 또는 피리다진이다. 일부 실시양태에서,  $R^a$  또는  $R^1$ 은 임의로 치환된 피리딘 또는 피리미딘이다. 일부 실시양태에서,  $R^a$  또는  $R^1$ 은 임의로 치환된 피리딘이다. 일부 실시양태에서,  $R^a$  또는  $R^1$ 은 메틸피리딘이다. 일부 실시양태에서,  $R^a$  또는  $R^1$ 은 1 또는 2개의  $R^d$  치환기로 임의로 치환된다.
- [0318] 일부 실시양태에서, 각각의  $R^d$  치환기는 독립적으로  $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 알케닐,  $C_{1-4}$ 알키닐,  $-O-C_{1-4}$ 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 아지도, 할로- $C_{1-4}$ 알킬,  $-O-C_{1-4}$ -할로알킬,  $-NR^gR^h$ ,  $-NR^gC(=O)R^h$ ,  $-NR^gC(=O)NR^gR^h$ ,  $-NR^gC(=O)OR^h$ ,  $=NOR^g$ ,  $-NR^gS(=O)_{1-2}R^h$ ,  $-NR^gS(=O)_{1-2}NR^gR^h$ ,  $=NSO_2R^g$ ,  $-C(=O)R^g$ ,  $-C(=O)OR^g$ ,  $-OC(=O)OR^g$ ,  $-OC(=O)R^g$ ,  $-C(=O)NR^gR^h$ ,  $-OC(=O)NR^gR^h$ ,  $-OR^g$ ,  $-SR^g$ ,  $-S(=O)R^g$ ,  $-S(=O)_2R^g$ ,  $-OS(=O)_{1-2}R^g$ ,  $-S(=O)_{1-2}OR^g$ ,  $-S(=O)_{1-2}NR^gR^h$ , 페닐,  $-C_{1-4}$ 알킬-페닐, 모노시클릭 시클로알킬,  $-C_{1-4}$ 알킬-시클로알킬, 모노시클릭 헤테로시클로알킬, 또는 모노시클릭 헤테로아릴이고, 여기서  $R^d$ 의 페닐, 모노시클릭 시클로알킬, 모노시클릭 헤테로시클로알킬, 및 모노시클릭 헤테로아릴은 각각 1 또는 2개의 치환기  $R^e$ 로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 각각의  $R^d$  치환기는 독립적으로  $C_{1-4}$ 알킬, 할로- $C_{1-4}$ 알킬, 페닐,  $-C_{1-4}$ 알킬-페닐, 피리딜, 티오펜, 시클로알킬 또는  $-C_{1-4}$ 알킬-시클로알킬이고,

여기서 페닐, 피리딜 및 티오펜일은 각각 1 또는 2개의 치환기  $R^e$ 로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 각각의  $R^d$  치환기는 독립적으로 메틸, 에틸, 이소프로필,  $-CF_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCF_3$ , 페닐, 피리딜, 티오펜일, 벤질, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로프로필메틸, 시클로부틸메틸, 또는 시클로펜틸메틸이고, 여기서  $R^d$ 의 페닐, 시클로알킬, 및 헤테로아릴은 각각 1 또는 2개의 치환기  $R^e$ 로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 각각의  $R^d$ 는 독립적으로  $C_{1-4}$ 알킬,  $-CF_3$ , 플루오로, 클로로,  $-OCH_3$ , 및  $-OCF_3$ 으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서,  $R^a$  또는  $R^1$ 은 1개의  $R^d$ 로 치환되고,  $R^d$ 는  $C_{1-4}$ 알킬이다. 일부 실시양태에서,  $R^a$  또는  $R^1$ 은 1개의  $R^d$ 로 치환되고,  $R^d$ 는 메틸이다. 일부 실시양태에서,  $R^a$  또는  $R^1$ 은 페닐 또는 피리딜이고, 각각은  $C_{1-4}$ 알킬,  $-CF_3$ , 플루오로, 클로로,  $-OCH_3$ , 및  $-OCF_3$ 으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서,  $R^a$  또는  $R^1$ 은 비치환된 페닐 또는 톨릴이다. 일부 실시양태에서,  $R^a$  또는  $R^1$ 은 비치환된 페닐 또는 m-톨릴이다. 일부 실시양태에서,  $R^a$  또는  $R^1$ 은 비치환된 피리딜이다. 일부 실시양태에서,  $R^a$  또는  $R^1$ 은 4-피리딜이다.

[0319] 일부 실시양태에서, 각각의  $R^e$  치환기는 독립적으로  $C_{1-4}$ 알킬, 할로, 할로- $C_{1-4}$ 알킬,  $-O-C_{1-4}$ 알킬, 또는  $-O-C_{1-4}$ 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의  $R^e$  치환기는 독립적으로 메틸,  $-CF_3$ , 플루오로, 클로로,  $-OCH_3$ , 또는  $-OCF_3$ 이다. 일부 실시양태에서, 각각의  $R^d$  치환기는 독립적으로 메틸, 에틸, 이소프로필,  $-CF_3$ , 페닐, 피리딜, 티오펜일, 벤질, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로프로필메틸, 시클로부틸메틸, 또는 시클로펜틸메틸이고, 여기서 각각의  $R^e$ 는 독립적으로 메틸,  $-CF_3$ , 플루오로, 클로로,  $-OCH_3$ , 또는  $-OCF_3$ 이다.

[0320] 일부 실시양태에서,  $R^g$  및  $R^h$ 는 각각 독립적으로 H 또는 메틸이다.

[0321] 일부 실시양태에서,  $R^2$  및  $R^3$ 은 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린, 또는 티오모르폴린-1,1-디옥시드를 형성하고, 각각은 1, 2, 또는 3개의  $R^j$  치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서,  $R^2$  및  $R^3$ 은 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 1 또는 2개의  $R^j$  치환기로 임의로 치환된 모르폴린을 형성한다.

[0322] 일부 실시양태에서, 각각의  $R^j$  치환기는 독립적으로 메틸, 히드록시,  $-OCH_3$ , 할로,  $-CF_3$ , 또는  $-OCF_3$ 이다.

[0323] 일부 실시양태에서,  $R^k$  및  $R^l$ 은 각각 독립적으로 H 또는 메틸이다.

[0324] 일부 실시양태에서,  $R^4$ 는 임의로 치환된 페닐이다. 일부 실시양태에서,  $R^4$ 는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서,  $R^4$ 는 임의로 치환된 모노시클릭 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서,  $R^4$ 는 임의로 치환된 피롤, 이미다졸, 피라졸, 트리아졸, 테트라졸, 푸란, 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 피리딘, 피리미딘, 피라진, 또는 피리다진이다. 일부 실시양태에서,  $R^4$ 는 임의로 치환된 피라졸, 피리딘 또는 피리미딘이다. 일부 실시양태에서,  $R^4$ 는 임의로 치환된 피리딘이다. 일부 실시양태에서,  $R^4$ 는 피리딘이다. 일부 실시양태에서,  $R^4$ 는 4-피리딜이다. 일부 실시양태에서,  $R^4$ 는 1 또는 2개의  $R^z$  치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서,  $R^4$ 는 페닐 또는 피리딜이고, 각각은  $C_{1-4}$ 알킬,  $-CF_3$ , 플루오로, 클로로,  $-OCH_3$ , 및  $-OCF_3$ 으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0325] 일부 실시양태에서,  $R^4$ 는  $-C(O)NR^xR^y$ 이다. 일부 실시양태에서,  $R^x$ 는 H이다. 일부 실시양태에서,  $R^x$ 는 메틸 또는 에틸이고, 1, 2, 또는 3개의  $R^o$  치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서,  $R^x$ 는 메틸이다. 일부 실시양태에서,  $R^y$ 는 H이다. 일부 실시양태에서,  $R^y$ 는  $C_{1-4}$ 알킬,  $-C_{1-4}$ 알킬(모노시클릭 시클로알킬), 모노시클릭 시클로알

킬, 모노시클릭 헤테로시클로알킬, 모노시클릭 헤테로시클릴, -O-모노시클릭 헤테로시클릴, -O-C<sub>1-4</sub>알킬, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>알킬이고, 1, 2, 또는 3개의 R<sup>o</sup> 치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R<sup>y</sup>는 1, 2 또는 3개의 R<sup>o</sup> 치환기로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시양태에서, R<sup>y</sup>는 메틸, 에틸, 프로필 또는 이소프로필이고, 각각은 1, 2 또는 3개의 R<sup>o</sup> 치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R<sup>y</sup>는 메틸, 에틸, 이소프로필, 메톡시에틸, 디메톡시프로판일, (디메틸아미노)에틸, 또는 (디메틸아미노)부틸이다. 일부 실시양태에서, R<sup>y</sup>는 메톡시이다. 일부 실시양태에서, R<sup>y</sup>는 -SO<sub>2</sub>-메틸이다.

[0326] 일부 실시양태에서, R<sup>y</sup>는 모노시클릭 시클로알킬 또는 -C<sub>1-2</sub>알킬(모노시클릭 시클로알킬)이고, 각각은 1, 2 또는 3개의 R<sup>o</sup> 치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R<sup>y</sup>는 1, 2, 또는 3개의 R<sup>o</sup> 치환기로 임의로 치환된 모노시클릭 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R<sup>y</sup>는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실이고, 각각은 1, 2 또는 3개의 R<sup>o</sup> 치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R<sup>y</sup>는 시클로프로필이다. 일부 실시양태에서, R<sup>y</sup>는 시클로펜틸이다. 일부 실시양태에서, R<sup>y</sup>는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로프로필메틸, 1-시클로프로필에틸, 2-시클로프로필에틸, 시클로부틸메틸, 또는 시클로펜틸메틸이다. 일부 실시양태에서, R<sup>y</sup>는 모노시클릭 헤테로시클릴 또는 -O-모노시클릭 헤테로시클릴이고, 1, 2 또는 3개의 R<sup>o</sup> 치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R<sup>y</sup>는 임의로 치환된 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 또는 옥세타닐옥시이다.

[0327] 일부 실시양태에서, R<sup>y</sup>는 옥세타닐 또는 옥세타닐옥시이다. 일부 실시양태에서, R<sup>y</sup>는 1, 2 또는 3개의 R<sup>o</sup> 치환기로 임의로 치환된 모노시클릭 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R<sup>y</sup>는 임의로 치환된 옥세타닐메틸, 또는 (3-(히드록시메틸)옥세탄-3-일)메틸이다. 일부 실시양태에서, R<sup>x</sup>는 메틸이고, R<sup>y</sup>는 메틸, 에틸, 시클로프로필, 메톡시, 또는 시클로펜틸이다.

[0328] 일부 실시양태에서, R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, C<sub>1-4</sub>알킬로 임의로 치환된 모노시클릭 헤테로시클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서, R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, C<sub>1-4</sub>알킬로 임의로 치환된 모노시클릭 헤테로시클릴을 형성한다. 일부 실시양태에서, R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐 6-옥사-1-아자스피로[3.3]헵타닐 또는 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐을 형성하고, 각각은 메틸로 임의로 치환된다.

[0329] 일부 실시양태에서, 각각의 R<sup>z</sup>는 독립적으로 C<sub>1-4</sub>알킬, 할로, -OH, -OC<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알킬NR<sup>m</sup>R<sup>n</sup> 또는 -NR<sup>m</sup>R<sup>n</sup>이고, 여기서 각각의 알킬은 -NR<sup>m</sup>R<sup>n</sup>으로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R<sup>z</sup>는 독립적으로 메틸, -OH, 할로, 또는 -OCH<sub>3</sub>이다. 일부 실시양태에서, R<sup>z</sup>는 -NR<sup>m</sup>R<sup>n</sup>으로 치환된 C<sub>2-3</sub>알킬이다.

[0330] 일부 실시양태에서, R<sup>m</sup> 및 R<sup>n</sup>은 각각 독립적으로 H 또는 C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시양태에서, R<sup>m</sup> 및 R<sup>n</sup>은 각각 메틸이다. 일부 실시양태에서, R<sup>m</sup> 및 R<sup>n</sup>은 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 1 또는 2개의 R<sup>o</sup> 치환기로 임의로 치환된 모노시클릭 헤테로시클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서, R<sup>m</sup> 및 R<sup>n</sup>은 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린, 또는 티오모르폴린-1,1-디옥시드를 형성하고, 각각은 1 또는 2개의 R<sup>o</sup> 치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R<sup>m</sup> 및 R<sup>n</sup>은 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진 또는 모르폴린을 형성하고, 각각은 1 또는 2개의 R<sup>o</sup> 치환기로 임의로 치환된다.

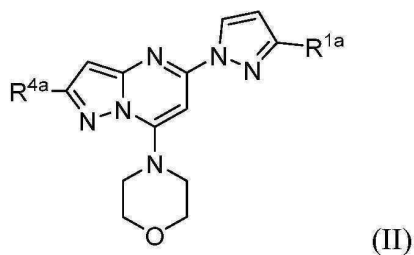
[0331] 일부 실시양태에서, 각각의 R<sup>o</sup> 치환기는 C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R<sup>o</sup> 치환기는 메틸이다. 일부

실시양태에서, 각각의  $R^o$  치환기는 -OH이다. 일부 실시양태에서, 각각의  $R^o$  치환기는  $-NR^pR^q$ 이다. 일부 실시양태에서,  $R^p$  및  $R^q$ 는 각각 독립적으로 H 또는 메틸이다.

[0332] 일부 실시양태에서,  $R^p$  및  $R^q$ 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 헤테로시클릴을 형성한다. 일부 실시양태에서,  $R^p$  및  $R^q$ 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐 6-옥사-1-아자스피로[3.3]헵타닐 또는 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐을 형성한다.

[0333] 일부 실시양태에서,  $R^5$ 는 H, 메틸, 에틸, 클로로, 브로모, 플루오로, -OH, 또는  $-OCH_3$ 이다. 일부 실시양태에서,  $R^5$ 는 H이다.

[0334] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0335]

[0336] 여기서

[0337]  $R^{1a}$ 는 페닐 또는 피리디리고, 각각은  $C_{1-4}$ 알킬,  $CO_2R^p$ ,  $-C(O)NR^pR^q$ , 플루오로, 클로로, 브로모,  $NH_2$ , 및  $-OCH_3$ 으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0338]  $R^{4a}$ 는  $-C(O)NR^xR^y$ 이거나, 또는 페닐 또는 피리디리고, 각각은  $C_{1-4}$ 알킬,  $-CF_3$ , 플루오로, 클로로,  $-OCH_3$ , 및  $-OCF_3$ 으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0339] 여기서  $R^x$ 는 H 또는  $C_{1-4}$ 알킬이고,  $R^y$ 는 H,  $C_{1-4}$ 알킬,  $-O-C_{1-4}$ 알킬,  $-SO_2-C_{1-4}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 알킬- $SO_2-R^f$ , 모노시클릭 시클로알킬,  $-C_{1-4}$ 알킬(모노시클릭 시클로알킬), 모노시클릭 헤테로시클릴,  $-O$ -모노시클릭 헤테로시클릴, 또는 모노시클릭 헤테로시클로알킬이고, 각각은  $C_{1-4}$ 알킬, -OH,  $-OC_{1-4}$ 알킬, 할로, 또는 시아노 또는  $-NR^pR^q$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0340] 여기서 각각의  $R^f$ 은  $C_{1-4}$ 알킬 또는  $-NR^pR^q$ 이고;

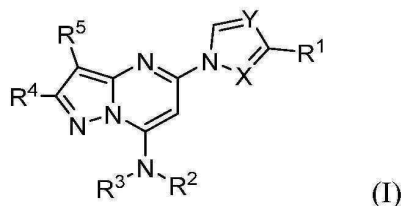
[0341] 여기서  $R^p$  및  $R^q$ 는 각각 독립적으로 H 또는  $C_{1-4}$ 알킬이거나,

[0342] 또는  $R^x$  및  $R^y$ 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께,  $C_{1-4}$ 알킬로 임의로 치환된 모노시클릭 헤테로시클릴을 형성한다.

[0343] 일부 실시양태에서,  $R^{1a}$ 는 페닐 또는 피리디리고, 각각은 메틸 또는  $-CF_3$ 으로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서,  $R^{1a}$ 는 페닐 또는 m-톨릴이다. 일부 실시양태에서,  $R^{1a}$ 는 피리디리다. 일부 실시양태에서,  $R^{1a}$ 는 4-피리디리다. 일부 실시양태에서,  $R^{4a}$ 는 페닐 또는 피리디리고, 각각은 메틸 또는  $-CF_3$ 으로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서,  $R^{4a}$ 는 페닐 또는 m-톨릴이다. 일부 실시양태에서,  $R^{4a}$ 는 피리디리다. 일부 실시양태에서,  $R^{4a}$ 는 4-피리디리다.

[0344] 일부 실시양태에서,

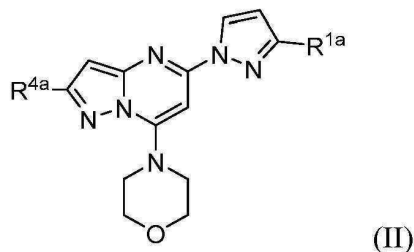
[0345] 화학식 (I)의 화합물에서:



[0346]

[0347] 여기서  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , X 및 Y는 본원에 기재된 바와 같거나, 또는

[0348] 화학식 (II)의 화합물에서:



[0349]

[0350] 여기서  $R^{1a}$  및  $R^{4a}$ 는 본원에 기재된 바와 같고;

[0351] 여기서 화합물의 탄소 원자에 부착된 1개 이상의 수소 원자는 중수소 원자에 의해 대체된다.

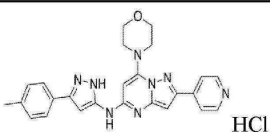
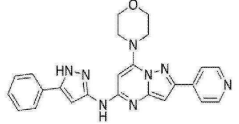
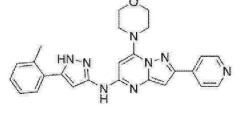
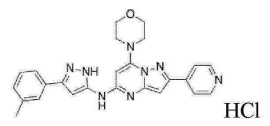
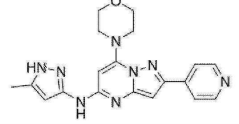
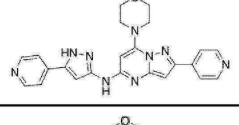
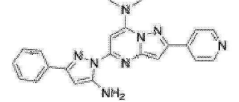
[0352] 일부 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{1a}$  또는  $R^{4a}$ 의 탄소 원자에 부착된 1개 이상의 수소 원자는 중수소 원자에 의해 대체된다.

[0353] 일부 실시양태에서,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^j$ ,  $R^k$ ,  $R^l$ ,  $R^m$ ,  $R^n$ ,  $R^o$ ,  $R^p$ ,  $R^q$ ,  $R^r$ ,  $R^x$ ,  $R^y$ , 또는  $R^z$ 의 탄소 원자에 부착된 1개 이상의 수소 원자는 중수소 원자에 의해 대체된다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^j$ ,  $R^k$ ,  $R^l$ ,  $R^m$ ,  $R^n$ ,  $R^o$ ,  $R^p$ ,  $R^q$ ,  $R^r$ ,  $R^x$ ,  $R^y$ , 또는  $R^z$ 는  $C_{1-4}$ 알킬 기이고, 여기서 탄소 원자에 부착된 1개 이상의 수소 원자는 중수소 원자로 대체된다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^j$ ,  $R^k$ ,  $R^l$ ,  $R^m$ ,  $R^n$ ,  $R^o$ ,  $R^p$ ,  $R^q$ ,  $R^r$ ,  $R^x$ ,  $R^y$ , 또는  $R^z$ 는 탄소 원자에 부착된 1개 이상의 수소 원자가 중수소 원자로 대체된 메틸 기이다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^j$ ,  $R^k$ ,  $R^l$ ,  $R^m$ ,  $R^n$ ,  $R^o$ ,  $R^p$ ,  $R^q$ ,  $R^r$ ,  $R^x$ ,  $R^y$ , 또는  $R^z$ 는  $-CD_3$ 이다.

[0354] 일부 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물은 적어도 1개의 -H 대신에 -D, 또는 적어도 1개의  $CH_3$  대신에  $-CD_3$ 개의 치환기를 포함한다.

[0355] 예를 들어, 4-[2-(1-메틸피라졸-3-일)-5-[3-[3-(트리듀테리오메틸)페닐]피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린 (화합물 123)에서, 4-[2-(1-메틸피라졸-3-일)-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린 (화합물 61)에서의 "(m-톨릴)피라졸-1-일" 기의 페닐 고리 상의 메틸 기는  $-CD_3$  기로 대체된다.

[0356] 일부 실시양태에서는 하기로부터 선택된 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염이다:

| 화합물 # | 화학 명칭                                                                                                    | 구조                                                                                  |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 1     | 7-모르폴리노-2-(피리딘-4-일)-N-(3-( <i>p</i> -톨릴)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)피라졸로[1,5- <i>a</i> ]피리미딘-5-아민, 히드로젠 클로라이드 염 |   |
| 2     | 7-모르폴리노-N-(5-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-3-일)-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5- <i>a</i> ]피리미딘-5-아민                              |    |
| 3     | 7-모르폴리노-N-[5-( <i>o</i> -톨릴)-1 <i>H</i> -피라졸-3-일]-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5- <i>a</i> ]피리미딘-5-아민                 |    |
| 4     | 7-모르폴리노-N-[3-( <i>m</i> -톨릴)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5- <i>a</i> ]피리미딘-5-아민, 히드로젠 클로라이드 염   |   |
| 5     | N-(5-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-3-일)-7-모르폴리노-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5- <i>a</i> ]피리미딘-5-아민                              |    |
| 6     | 7-모르폴리노-2-(4-피리딜)-N-[5-(4-피리딜)-1 <i>H</i> -피라졸-3-일]피라졸로[1,5- <i>a</i> ]피리미딘-5-아민                         |  |
| 7     | 1-(7-모르폴리노-2-(피리딘-4-일)피라졸로[1,5- <i>a</i> ]피리미딘-5-일)-3-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-아민                            |  |

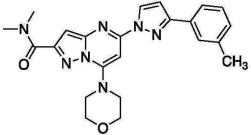
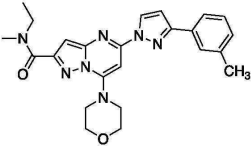
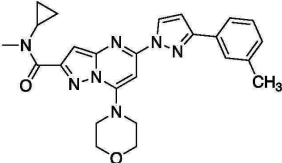
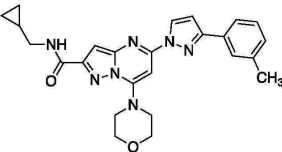
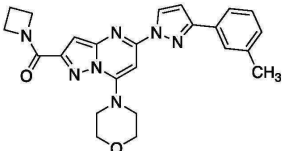
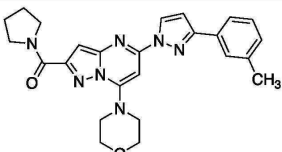
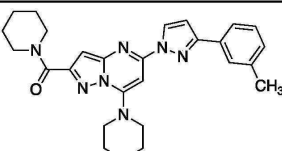
[0357]

| 화합물 # | 화학 명칭                                                           | 구조 |
|-------|-----------------------------------------------------------------|----|
| 8     | 1-(7-모르폴리노-2-(피리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)-3-(o-톨릴)-1H-피라졸-5-아민 |    |
| 9     | 4-[5-(4-페닐피라졸-1-일)-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린            |    |
| 10    | 4-[5-[4-(m-톨릴)피라졸-1-일]-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린        |    |
| 11    | 4-[2-(4-피리딜)-5-[4-(4-피리딜)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린       |    |
| 12    | 4-[5-(4-메틸피라졸-1-일)-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린            |    |
| 13    | 4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린            |    |
| 14    | 4-[5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린        |    |
| 15    | 4-[2-(4-피리딜)-5-[3-(4-피리딜)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린       |    |

[0358]

| 화합물 # | 화학 명칭                                                                      | 구조 |
|-------|----------------------------------------------------------------------------|----|
| 16    | 4-[5-(3-메틸피라졸-1-일)-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린                       |    |
| 17    | 4-(2-(피리딘-3-일)-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)모르폴린             |    |
| 18    | 4-(2-(피리딘-2-일)-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)모르폴린             |    |
| 19    | N-에틸-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드               |    |
| 20    | N-시클로프로필-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드           |    |
| 21    | (R)-N-(1-시클로프로필에틸)-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드 |    |
| 22    | (S)-N-(1-시클로프로필에틸)-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드 |    |
| 23    | N-(2-메톡시에틸)-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드        |    |

[0359]

| 화합물 # | 화학 명칭                                                                                                              | 구조                                                                                   |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 24    | <i>N,N</i> -디메틸-7-모르폴리노-5-(3-( <i>m</i> -톨릴)-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)피라졸로[1,5- <i>a</i> ]피리미딘-2-카르복스아미드                |     |
| 25    | <i>N</i> -에틸- <i>N</i> -메틸-7-모르폴리노-5-(3-( <i>m</i> -톨릴)-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)피라졸로[1,5- <i>a</i> ]피리미딘-2-카르복스아미드     |     |
| 26    | <i>N</i> -시클로프로필- <i>N</i> -메틸-7-모르폴리노-5-(3-( <i>m</i> -톨릴)-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)피라졸로[1,5- <i>a</i> ]피리미딘-2-카르복스아미드 |    |
| 27    | <i>N</i> -(시클로프로필메틸)-7-모르폴리노-5-(3-( <i>m</i> -톨릴)-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)피라졸로[1,5- <i>a</i> ]피리미딘-2-카르복스아미드           |    |
| 28    | 아제티딘-1-일(7-모르폴리노-5-(3-( <i>m</i> -톨릴)-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)피라졸로[1,5- <i>a</i> ]피리미딘-2-일)메타논                         |   |
| 29    | (7-모르폴리노-5-(3-( <i>m</i> -톨릴)-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)피라졸로[1,5- <i>a</i> ]피리미딘-2-일)(피롤리딘-1-일)메타논                       |  |
| 30    | (7-모르폴리노-5-(3-( <i>m</i> -톨릴)-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)피라졸로[1,5- <i>a</i> ]피리미딘-2-일)(피페리딘-1-일)메타논                       |  |

[0360]

| 화합물 # | 화학 명칭                                                                                                           | 구조 |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 31    | 모르폴리노(7-모르폴리노-5-(3-( <i>m</i> -톨릴)-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)피라졸로[1,5- <i>a</i> ]피리미딘-2-일)메탄론                         |    |
| 32    | (4-메틸피페라진-1-일)(7-모르폴리노-5-(3-( <i>m</i> -톨릴)-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)피라졸로[1,5- <i>a</i> ]피리미딘-2-일)메탄론                |    |
| 33    | <i>N</i> -메톡시- <i>N</i> -메틸-7-모르폴리노-5-(3-( <i>m</i> -톨릴)-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)피라졸로[1,5- <i>a</i> ]피리미딘-2-카르복스아미드 |    |
| 34    | <i>N</i> -메톡시-7-모르폴리노-5-(3-( <i>m</i> -톨릴)-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)피라졸로[1,5- <i>a</i> ]피리미딘-2-카르복스아미드               |    |
| 35    | <i>N</i> -(메틸술포닐)-7-모르폴리노-5-(3-( <i>m</i> -톨릴)-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)피라졸로[1,5- <i>a</i> ]피리미딘-2-카르복스아미드           |    |
| 36    | <i>N</i> -시클로펜틸-7-모르폴리노-5-(3-( <i>m</i> -톨릴)-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)피라졸로[1,5- <i>a</i> ]피리미딘-2-카르복스아미드             |    |

[0361]

| 화합물 # | 화학 명칭                                                                                                            | 구조 |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 37    | <i>N</i> -시클로펜틸- <i>N</i> -메틸-7-모르폴리노-5-(3-( <i>m</i> -톨릴)-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)피라졸로[1,5- <i>a</i> ]피리미딘-2-카르복사미드 |    |
| 38    | <i>N</i> -이소프로필-7-모르폴리노-5-(3-( <i>m</i> -톨릴)-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)피라졸로[1,5- <i>a</i> ]피리미딘-2-카르복사미드               |    |
| 39    | <i>N</i> -(1,3-디메톡시프로판-2-일)-7-모르폴리노-5-(3-( <i>m</i> -톨릴)-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)피라졸로[1,5- <i>a</i> ]피리미딘-2-카르복사미드   |    |
| 40    | <i>N</i> -(2-(디메틸아미노)에틸)-7-모르폴리노-5-(3-( <i>m</i> -톨릴)-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)피라졸로[1,5- <i>a</i> ]피리미딘-2-카르복사미드      |    |
| 41    | <i>N</i> -(4-(디메틸아미노)부틸)-7-모르폴리노-5-(3-( <i>m</i> -톨릴)-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)피라졸로[1,5- <i>a</i> ]피리미딘-2-카르복사미드      |    |

[0362]

| 화합물 # | 화학 명칭                                                                                                                 | 구조 |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 42    | 7-모르폴리노- <i>N</i> -(옥세탄-3-일)-5-(3-( <i>m</i> -톨릴)-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)피라졸로[1,5- <i>a</i> ]피리미딘-2-카르복사아미드              |    |
| 43    | 7-모르폴리노- <i>N</i> -(옥세탄-3-일메틸)-5-(3-( <i>m</i> -톨릴)-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)피라졸로[1,5- <i>a</i> ]피리미딘-2-카르복사아미드            |    |
| 44    | <i>N</i> -((3-(히드록시메틸)옥세탄-3-일)메틸)-7-모르폴리노-5-(3-( <i>m</i> -톨릴)-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)피라졸로[1,5- <i>a</i> ]피리미딘-2-카르복사아미드 |    |
| 45    | (7-모르폴리노-5-(3-( <i>m</i> -톨릴)-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)피라졸로[1,5- <i>a</i> ]피리미딘-2-일)(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메타논           |    |
| 46    | (7-모르폴리노-5-(3-( <i>m</i> -톨릴)-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)피라졸로[1,5- <i>a</i> ]피리미딘-2-일)(6-옥사-1-아자스피로[3.3]헵탄-1-일)메타논           |    |
| 47    | 7-모르폴리노- <i>N</i> -(옥세탄-3-일옥시)-5-(3-( <i>m</i> -톨릴)-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)피라졸로[1,5- <i>a</i> ]피리미딘-2-카르복사아미드            |    |

| 화합물 # | 화학 명칭                                                                     | 구조 |
|-------|---------------------------------------------------------------------------|----|
| 48    | N-[(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일]-7-모르폴리노-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드 |    |
| 49    | N-[(3R)-1-메틸피롤리딘-3-일]-7-모르폴리노-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드 |    |
| 50    | 7-모르폴리노-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]-N-[(3S)-테트라히드로푸란-3-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드 |    |
| 51    | 7-모르폴리노-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]-N-[(3R)-테트라히드로푸란-3-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드 |    |
| 52    | N-[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]-7-모르폴리노-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드  |    |
| 53    | N-[(3S)-1-메틸-3-피페리딜]-7-모르폴리노-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드  |    |
| 54    | N-(1-메틸-4-피페리딜)-7-모르폴리노-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드       |    |

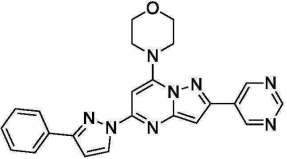
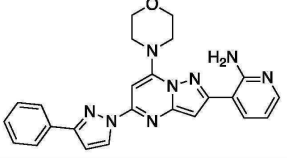
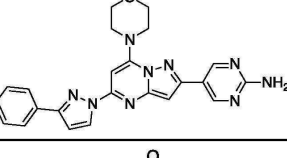
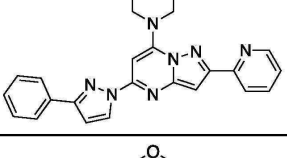
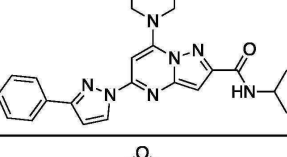
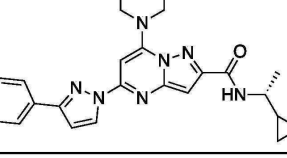
[0364]

| 화합물 # | 화학 명칭                                                               | 구조 |
|-------|---------------------------------------------------------------------|----|
| 55    | N-(1-메틸-4-피페리딜)-7-모르폴리노-5-[4-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드 |    |
| 56    | 7-모르폴리노-5-[4-(m-톨릴)피라졸-1-일]-N-테트라히드로피란-4-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드 |    |
| 57    | 4-[5-[4-(m-톨릴)피라졸-1-일]-2-피리미딘-4-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린          |    |
| 58    | 4-[5-[4-(m-톨릴)피라졸-1-일]-2-피리미딘-5-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린          |    |
| 59    | 3-[7-모르폴리노-5-[4-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피리딘-2-아민          |    |
| 60    | 5-[7-모르폴리노-5-[4-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피리미딘-2-아민         |    |
| 61    | 4-[2-(1-메틸피라졸-3-일)-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린      |    |

[0365]

| 화합물 # | 화학 명칭                                                              | 구조 |
|-------|--------------------------------------------------------------------|----|
| 62    | 4-[5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]-2-(1H-피라졸-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린      |    |
| 63    | 4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-피리미딘-2-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린             |    |
| 64    | 4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린               |    |
| 65    | 4-[2-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린 |    |
| 66    | 4-[2-(1-메틸피라졸-3-일)-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린         |    |
| 67    | 4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-(1H-피라졸-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린          |    |
| 68    | 4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-피리미딘-4-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린             |    |

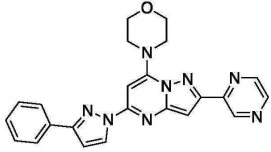
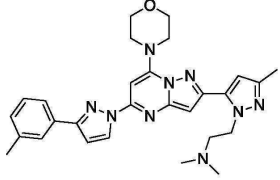
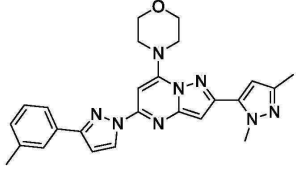
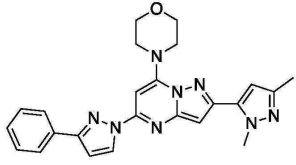
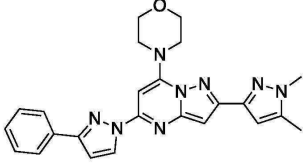
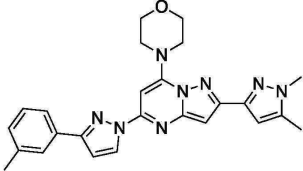
[0366]

| 화합물 # | 화학 명칭                                                               | 구조                                                                                   |
|-------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 69    | 4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-피리미딘-5-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린              |    |
| 70    | 3-[7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피리딘-2-아민              |    |
| 71    | 5-[7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피리딘-2-아민              |    |
| 72    | 4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-(2-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린                |    |
| 73    | N-이소프로필-7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드             |   |
| 74    | N-[(1R)-1-시클로프로필에틸]-7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드 |  |

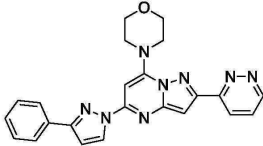
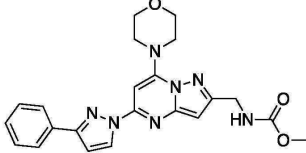
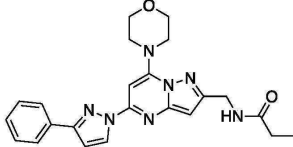
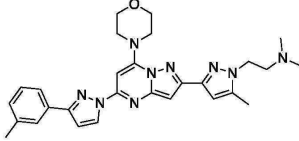
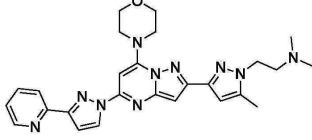
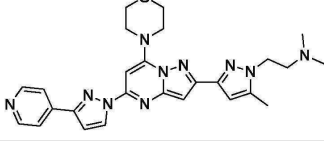
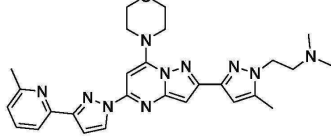
[0367]

| 화합물 # | 화학 명칭                                                                | 구조 |
|-------|----------------------------------------------------------------------|----|
| 75    | N-[(1S)-1-시클로프로필에틸]-7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드 |    |
| 76    | 7-모르폴리노-N-(옥세탄-3-일메틸)-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드       |    |
| 77    | N-시클로펜틸-7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드             |    |
| 78    | 4-[5-(4-페닐피라졸-1-일)-2-(2-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린                 |    |
| 79    | 4-[5-(4-페닐피라졸-1-일)-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린                 |    |
| 80    | N-이소프로필-7-모르폴리노-5-(4-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드             |    |
| 81    | 4-[2-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린       |    |

[0368]

| 화합물 # | 화학 명칭                                                                          | 구조                                                                                   |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 82    | 4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-피라진-2-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린                          |    |
| 83    | N,N-디메틸-2-[3-메틸-5-[7-모르폴리노-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피라졸-1-일]에탄아민 |    |
| 84    | 4-[2-(2,5-디메틸피라졸-3-일)-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린              |    |
| 85    | 4-[2-(2,5-디메틸피라졸-3-일)-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린                  |    |
| 86    | 4-[2-(1,5-디메틸피라졸-3-일)-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린                  |   |
| 87    | 4-[2-(1,5-디메틸피라졸-3-일)-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린              |  |

[0369]

| 화합물 # | 화학 명칭                                                                                 | 구조                                                                                   |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 88    | 4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-피리다진-3-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린                                |    |
| 89    | 메틸 N-[[7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]메틸]카르바메이트                           |    |
| 90    | N-[[7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]메틸]프로판아미드                              |    |
| 91    | N,N-디메틸-2-[5-메틸-3-[7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피라졸-1-일]에탄아민        |    |
| 92    | N,N-디메틸-2-[5-메틸-3-[7-모르폴리노-5-(3-(2-피리딜)피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피라졸-1-일]에탄아민       |   |
| 93    | N,N-디메틸-2-[5-메틸-3-[7-모르폴리노-5-(3-(4-피리딜)피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피라졸-1-일]에탄아민       |  |
| 94    | N,N-디메틸-2-[5-메틸-3-[5-[3-(6-메틸-2-피리딜)피라졸-1-일]-7-모르폴리노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피라졸-1-일]에탄아민 |  |

[0370]

| 화합물 # | 화학 명칭                                                                                 | 구조 |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 95    | N,N-디메틸-2-[5-메틸-3-[5-[3-(4-메틸-2-피리딜)피라졸-1-일]-7-모르폴리노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피라졸-1-일]에탄아민 |    |
| 96    | N,N-디메틸-2-[5-메틸-3-[5-[3-(2-메틸-4-피리딜)피라졸-1-일]-7-모르폴리노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피라졸-1-일]에탄아민 |    |
| 97    | 2-[3-[5-[3-(3-클로로페닐)피라졸-1-일]-7-모르폴리노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]-5-메틸-피라졸-1-일]-N,N-디메틸-에탄아민  |    |
| 98    | 5-[7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피리딘-2-아민                                |    |
| 99    | N,N-디메틸-2-[5-메틸-3-[7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피라졸-1-일]에탄아민            |    |
| 100   | 2-[3-[5-[3-(3-메톡시페닐)피라졸-1-일]-7-모르폴리노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]-5-메틸-피라졸-1-일]-N,N-디메틸-에탄아민  |    |
| 101   | 4-[5-[3-(3-클로로페닐)피라졸-1-일]-2-(1-메틸피라졸-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린                     |    |

[0371]

| 화합물 # | 화학 명칭                                                          | 구조 |
|-------|----------------------------------------------------------------|----|
| 102   | 4-[5-[3-(5-메틸-3-피리딜)피라졸-1-일]-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린 |    |
| 103   | 4-[5-[3-(2-메틸-4-피리딜)피라졸-1-일]-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린 |    |
| 104   | 4-[7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피리미딘-2-아민        |    |
| 105   | 4-[5-[3-(3-클로로페닐)피라졸-1-일]-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린    |    |
| 106   | 4-[5-[3-(3-브로모페닐)피라졸-1-일]-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린    |    |
| 107   | 4-[5-[3-(3-메톡시페닐)피라졸-1-일]-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린    |    |

[0372]

| 화합물 # | 화학 명칭                                                           | 구조 |
|-------|-----------------------------------------------------------------|----|
| 108   | 4-[5-[3-(6-메틸-2-피리딜)피라졸-1-일]-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린  |    |
| 109   | 6-[7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피리딘-2-아민          |    |
| 110   | 4-[2-(3-메틸이소사졸-5-일)-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린 |    |
| 111   | 4-[5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]-2-티아졸-2-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린       |    |
| 112   | 4-[2-(1-메틸피라졸-4-일)-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린  |    |
| 113   | 4-[5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]-2-(1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린   |    |

[0373]

| 화합물 # | 화학 명칭                                                       | 구조 |
|-------|-------------------------------------------------------------|----|
| 114   | 4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-티아졸-2-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린       |    |
| 115   | 4-[2-(1-메틸피라졸-4-일)-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린  |    |
| 116   | 4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-(1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린   |    |
| 117   | 메틸 3-[1-[7-모르폴리노-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일]피라졸-3-일]벤조에이트 |    |
| 118   | 3-[1-[7-모르폴리노-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일]피라졸-3-일]벤즈아미드    |    |
| 119   | 3-[1-[7-모르폴리노-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일]피라졸-3-일]벤조니트릴    |    |

[0374]

| 화합물 # | 화학 명칭                                                                    | 구조 |
|-------|--------------------------------------------------------------------------|----|
| 120   | 4-[5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]-2-옥사졸-2-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린                |    |
| 121   | 4-[2-(3-메틸이속사졸-5-일)-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린              |    |
| 122   | 3-[1-[7-모르폴리노-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일]피라졸-3-일]벤조산                   |    |
| 123   | 4-[2-(1-메틸피라졸-3-일)-5-[3-[3-(트리듀테리오메틸)페닐]피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린 |    |

[0375]

[0376]

치료 방법, 투여 및 제약 조성물

[0377]

일반적으로, 본 개시내용의 화합물은 유사한 유용성을 제공하는 작용제에 대해 허용되는 임의의 투여 방식에 의해 치료 유효량으로 투여될 것이다. 화학식 (I)의 화합물의 치료 유효량은 1일에 환자 체중 kg당 약 0.01 내지 약 500 mg 범위일 수 있으며, 이는 단일 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 투여량 수준은 1일에 약 0.1 내지 약 250 mg/kg일 것이다. 또 다른 실시양태에서 투여량 수준은 1일에 약 0.5 내지 약 100 mg/kg일 것이다. 적합한 투여량 수준은 1일에 약 0.01 내지 약 250 mg/kg, 1일에 약 0.05 내지 약 100 mg/kg, 또는 1일에 약 0.1 내지 약 50 mg/kg일 수 있다. 이 범위 내에서 투여량은 1일에 약 0.05 내지 약 0.5, 약 0.5 내지 약 5 또는 약 5 내지 약 50 mg/kg일 수 있다. 경구 투여를 위해, 조성물은 약 1.0 내지 약 1000 mg의 활성 성분, 특히 약 1.0, 5.0, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900, 및 1000 mg의 활성 성분을 함유하는 정제의 형태로 제공될 수 있다. 본 개시내용의 화합물, 즉 활성 성분의 실제 양은 수많은 인자, 예컨대 치료될 질환의 중증도, 대상체의 연령 및 상대적 건강, 이용되는 화합물의 효력, 투여 경로 및 형태, 및 다른 인자에 따라 달라질 것이다.

[0378]

일반적으로, 본 개시내용의 화합물은 하기 경로 중 어느 하나에 의해 제약 조성물로서 투여될 것이다: 경구, 전신 (예를 들어, 경피, 비강내 또는 좌제에 의한), 또는 비경구 (예를 들어, 근육내, 정맥내 또는 피하) 투여. 바람직한 투여 방식은 고통의 정도에 따라 조정될 수 있는 편리한 1일 투여 요법을 사용하는 경구 투여이다. 조성물은 정제, 환제, 캡슐, 반고체, 분말, 지속 방출 제제, 용액, 현탁액, 엘릭시르, 에어로졸, 또는 임의의 다른 적절한 조성물의 형태를 취할 수 있다.

[0379]

제약 조성물은 부형제 및 보조제를 포함하는 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 사용하여 제제화될 수 있다. 제제는 선택된 투여 경로에 따라 변형될 수 있다. 제약 조성물은 또한 유리 염기 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 본원에 기재된 화합물을 포함할 수 있다.

[0380]

제약 조성물의 제제화 방법은 본원에 기재된 임의의 화합물을 1종 이상의 불활성, 제약상 허용되는 부형제 또는 담체와 함께 제제화하여 고체, 반고체 또는 액체 조성물을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 고체 조성물은, 예를 들어 분말, 정제, 분산성 과립 및 캡슐을 포함할 수 있고, 일부 측면에서, 고체 조성물은 비독성 보조 물질, 예를 들어 습윤제 또는 유화제, pH 완충제, 및 다른 제약상 허용되는 첨가제를 추가로 함유한다. 대안적으로, 본원에 기재된 조성물은 사용 전에 동결건조되거나 또는 적합한 비히클, 예를 들어 멸균 발열원-무함유 물로 재구성하기 위한 분말 형태일 수 있다. 활성 성분은, 예를 들어 코아세르베이션 기술 또는 계면 중합에 의해 제조된 마이크로캡슐 (예를 들어, 각각 히드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴 마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트) 마이크로캡슐) 내에, 콜로이드성 약물-전달 시스템 (예를 들어, 리포솜, 알부민 마이크로구체, 마이크로

에멀전, 나노입자 및 나노캡슐) 내에 또는 마크로에멀전 내에 포획될 수 있다.

[0381] 제약 조성물 및 제제는 멸균될 수 있다. 멸균은 멸균 여과를 통한 여과에 의해 달성될 수 있다.

[0382] 본원에 기재된 제약 조성물은 주사로서 투여하기 위해 제제화될 수 있다. 주사용 제제의 비제한적 예는 유성 또는 수성 비히클 중의 멸균 현탁액, 용액 또는 에멀전을 포함할 수 있다. 적합한 유성 비히클은 친지성 용매 또는 비히클, 예컨대 지방 오일, 합성 지방산 에스테르 또는 리포솜을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 함유할 수 있다. 현탁액은 또한 적합한 안정화제를 함유할 수 있다. 주사는 볼루스 주사 또는 연속 주입을 위해 제제화될 수 있다.

[0383] 비경구 투여의 경우, 화합물은 제약상 허용되는 비경구 비히클과 함께 단위 투여 주사가 가능한 형태 (예를 들어, 용액, 현탁액, 에멀전)로 제제화될 수 있다. 이러한 비히클은 본질적으로 비독성이고 비-치료적일 수 있다. 비히클은 물, 염수, 링거액, 텍스트로스 용액 및 5% 인간 혈청 알부민일 수 있다. 비수성 비히클, 예컨대 고정 오일 및 에틸 올레이트가 또한 사용될 수 있다. 리포솜은 담체로서 사용될 수 있다. 비히클은 소량의 첨가제 예컨대 등장성 및 화학적 안정성을 증진시키는 물질 (예를 들어, 완충제 및 보존제)을 함유할 수 있다.

[0384] 지속-방출 제제가 또한 제조될 수 있다. 지속-방출 매트릭스의 예는 폴리에스테르, 히드로겔 (예를 들어, 폴리(2-히드록시에틸-메타크릴레이트) 또는 폴리(비닐알콜)), 폴리락티드, L-글루탐산 및  $\gamma$  에틸-L-글루타메이트의 공중합체, 비-분해성 에틸렌-비닐 아세테이트, 분해성 락트산-글리콜산 공중합체 예컨대 루프론 데포(LUPRON DEPO)<sup>TM</sup> (즉, 락트산-글리콜산 공중합체 및 류프롤리드 아세테이트로 구성된 주사가 가능한 마이크로구체), 및 폴리-D-(-)-3-히드록시부티르산을 포함할 수 있다.

[0385] 본원에 기재된 조성물의 제약 제제는 화합물을 제약상 허용되는 담체, 부형제 및/또는 안정화제와 혼합함으로써 저장을 위해 제조될 수 있다. 이 제제는 동결건조 제제 또는 수용액일 수 있다. 허용되는 담체, 부형제 및/또는 안정화제는 사용된 투여량 및 농도에서 수용자에게 비독성일 수 있다. 허용되는 담체, 부형제 및/또는 안정화제는 완충제 예컨대 포스페이트, 시트레이트 및 다른 유기 산; 항산화제 예컨대 아스코르브산 및 메티오닌; 보존제, 폴리펩티드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민 또는 젤라틴; 친수성 중합체; 아미노산; 모노사카라이드, 디사카라이드 및 다른 탄수화물 예컨대 글루코스, 만노스 또는 텍스트린; 킬레이트화제 예컨대 EDTA; 당 예컨대 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨; 염-형성 반대-이온 예컨대 나트륨; 금속 착물; 및/또는 비-이온성 계면활성제 또는 폴리에틸렌 글리콜을 포함할 수 있다.

[0386] 본 개시내용의 화합물은 본 개시내용의 화합물이 유용한 질환 또는 상태의 예방, 치료, 제어, 개선 또는 위험의 감소에 사용되는 1종 이상의 다른 조합 작용제 (예를 들어, 1, 2 또는 3종의 다른 약물)와 조합하여 치료하는 방법에 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 약물을 함께 조합하는 것은 어느 하나의 약물 단독보다 더 안전하거나 더 효과적이다. 일부 실시양태에서 본원에 개시된 화합물 및 1종 이상의 조합 작용제는 서로 유해한 영향을 미치지 않는 상보적 활성을 갖는다. 이러한 분자는 의도된 목적에 효과적인 양으로 조합되어 존재할 수 있다. 이러한 다른 약물(들)은 이에 따라 통상적으로 사용되는 경로 및 양으로, 본 개시내용의 화합물과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 본 개시내용의 화합물이 1종 이상의 다른 약물과 동시에 사용되는 경우에, 일부 실시양태에서, 작용제는 단위 투여 형태로 단일 제약 조성물로 함께 투여된다. 따라서, 본 개시내용의 제약 조성물은 또한 본 개시내용의 화합물에 더하여 1종 이상의 다른 활성 성분을 함유하는 것을 포함한다. 본 개시내용의 화합물 대 제2 활성제의 중량비는 달라질 수 있고, 각각의 성분의 유효 용량에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 각각의 유효 용량이 사용될 것이다. 일부 실시양태에서, 조합 요법은 본 개시내용의 화합물 및 1종 이상의 다른 약물을 개별적으로 투여하고, 일부 경우에 2종 이상의 작용제를 상이한 중첩 스케줄로 투여하는 요법을 포함한다. 또한, 1종 이상의 다른 활성 성분과 조합되어 사용되는 경우에, 본 개시내용의 화합물 및 다른 활성 성분은 각각이 단독으로 사용되는 경우보다 더 낮은 용량으로 사용될 수 있는 것으로 고려된다. 일부 실시양태에서, 조합 작용제는 ALS의 증상의 감소를 위한 약물이다. 일부 실시양태에서, 조합 작용제는 NAD 보충물 (예컨대 니코틴아미드 리보시드, 상표명 바시스(Basis)<sup>®</sup> 또는 트루 니아젠(Tru Niagen)<sup>®</sup> 하에 제공됨), 비타민 B<sub>12</sub> (경구 또는 주사), 글리코피롤레이트, 아트로핀, 스코폴라민, 바클로펜, 티자니딘, 맥실레틴, SSRI, 벤조디아제핀, 뉴렉스타, 릴루졸 및 에다라본, 및 그의 조합으로부터 선택된다.

[0387] 본 개시내용의 화합물, 제약 조성물 및 방법은 비제한적으로 포유동물, 인간, 비-인간 포유동물, 가축 (예를 들어, 실험실 동물, 가정용 애완동물 또는 가축), 비-가축 동물 (예를 들어, 야생동물), 개, 고양이, 설치류, 마우스, 햄스터, 소, 조류, 닭, 어류, 돼지, 말, 염소, 양 또는 토끼와 같은 대상체를 치료하는 데 유용할 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물, 제약 조성물 및 방법은 인간을 치료하는 데 사용된다.

- [0388] 본원에 기재된 화합물, 제약 조성물 및 방법은 치료, 예를 들어 그를 필요로 하는 대상체에게 투여될 수 있는 치료로서 유용할 수 있다. 치료 효과는 대상체에서 그의 증상을 포함하나 이에 제한되지 않는 질환 상태의 감소, 억제, 완화 또는 근절에 의해 획득될 수 있다. 질환 또는 상태를 갖거나, 또는 질환 또는 상태를 가질 소인이 있거나, 이를 갖기 시작하는 대상체에서의 치료 효과는 상태 또는 질환, 또는 상태-전 또는 질환 상태-전의 감소, 억제, 예방, 완화 또는 근절에 의해 획득될 수 있다.
- [0389] 본원에 기재된 방법을 실시하는 데 있어서, 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물은 종종 상태 또는 그의 진행을 치료 및/또는 예방하기 위해 그를 필요로 하는 대상체에게 투여될 수 있다. 제약 조성물은 대상체의 생리학, 예컨대 면역계, 염증 반응 또는 다른 생리학적 영향에 영향을 미칠 수 있다. 치료 유효량은 질환의 중증도, 대상체의 연령 및 상대적 건강, 사용되는 화합물의 효력, 및 다른 인자에 따라 광범위하게 달라질 수 있다.
- [0390] "치료하다" 및/또는 "치료하는"은 질환 또는 상태의 치료 또는 호전에서의 성공의 임의의 지표를 지칭할 수 있다. "치료하는"은, 예를 들어 질환 또는 상태의 1종 이상의 증상의 중증도를 감소, 지연 또는 완화시키는 것을 포함할 수 있거나, 또는 질환, 결함, 장애 또는 유해 상태 등의 증상이 환자가 경험하는 빈도를 감소시키는 것을 포함할 수 있다. "치료하다"는 질환 또는 상태의 일부 수준의 치료 또는 호전을 가져오는 방법을 지칭하기 위해 본원에 사용될 수 있고, 비제한적으로 완전하게 상태를 예방하는 것을 포함하는, 그 목적에 관한 다양한 결과를 고려할 수 있다.
- [0391] "예방하다", "예방하는" 등은 환자에서 질환 또는 상태의 예방을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 질환에 걸릴 위험이 있는 개체가 본 개시내용의 방법으로 치료되고, 이후에 질환에 걸리지 않는다면, 질환은 적어도 일정 기간에 걸쳐 그 개체에서 예방되었다.
- [0392] 치료 유효량은 조성물이 투여되는 개체에게 유익한 효과를 제공하거나 또는 달리 유해한 비-유익한 사건을 감소시키기 위해 충분한 화합물 또는 제약 조성물 또는 그의 활성 성분의 양일 수 있다. 치료 유효 용량은 그것이 투여되는 1종 이상의 목적하는 또는 바람직한 (예를 들어, 유익한) 효과를 생성하는 용량일 수 있으며, 이러한 투여는 주어진 기간에 걸쳐 1회 이상 일어난다. 정확한 용량은 치료의 목적에 따라 달라질 수 있고, 공지된 기술을 사용하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 확인가능할 수 있다.
- [0393] 요법에 사용될 수 있는 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물은 치료될 장애, 개별 환자의 상태, 화합물 또는 제약 조성물의 전달 부위, 투여 방법 및 진료의에게 공지된 다른 인자를 고려하여 우수한 의료 행위와 일치하는 방식으로 제제화되고 투여량이 확립될 수 있다. 화합물 또는 제약 조성물은 본원에 기재된 제조의 설명에 따라 제조될 수 있다.
- [0394] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본원에 기재된 제약 조성물 또는 화합물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 양, 지속시간 및 빈도가, 예를 들어 대상체의 건강, 환자의 구체적 질환 또는 상태, 환자의 구체적 질환 또는 상태의 등급 또는 수준, 대상체에게 투여되고 있거나 투여된 추가의 치료제 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 여러 인자에 따라 달라진다는 것을 이해할 것이다.
- [0395] 본원에 기재된 방법, 화합물 및 제약 조성물은 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하기 위한 것일 수 있다. 종종, 화합물 또는 제약 조성물의 투여는 투여 경로를 포함할 수 있고, 투여 경로의 비제한적 예는 정맥내, 동맥내, 피하, 경막하, 근육내, 두개내, 흉골내, 종양내, 또는 복강내로를 포함한다. 추가로, 제약 조성물 또는 화합물은 추가의 투여 경로에 의해, 예를 들어 흡입, 경구, 피부, 비강내 또는 척수강내 투여에 의해 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0396] 본 개시내용의 제약 조성물 또는 화합물은 그를 필요로 하는 대상체에게 제1 투여로, 및 1회 이상의 추가의 투여로 투여될 수 있다. 1회 이상의 추가의 투여는 제1 투여 후 수분, 수시간, 수일, 수주 또는 수개월에 그를 필요로 하는 대상체에게 투여될 수 있다. 추가의 투여 중 어느 하나는 그를 필요로 하는 대상체에게 제1 투여 후 21일 미만, 또는 14일 미만, 10일 미만, 7일 미만, 4일 미만 또는 1일 미만에 투여될 수 있다. 1회 이상의 투여는 1일에 1회 초과, 1주에 1회 초과, 또는 1개월에 1회 초과로 일어날 수 있다. 화합물 또는 제약 조성물은 그를 필요로 하는 대상체에게 21일, 14일, 10일, 7일, 4일의 주기로, 또는 1 내지 7일의 기간에 걸쳐 매일 투여될 수 있다.
- [0397] 본원에 제공된 화합물, 제약 조성물 및 방법은 대상체에서 복수의 질환 또는 상태의 치료 또는 질환 또는 상태 예방, 또는 그를 필요로 하는 대상체를 위한 다른 치료 용도에 유용할 수 있다. 한 측면에서, 본 개시내용은 PIKfyve 활성에 의해 매개되는 신경계 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 바와 같

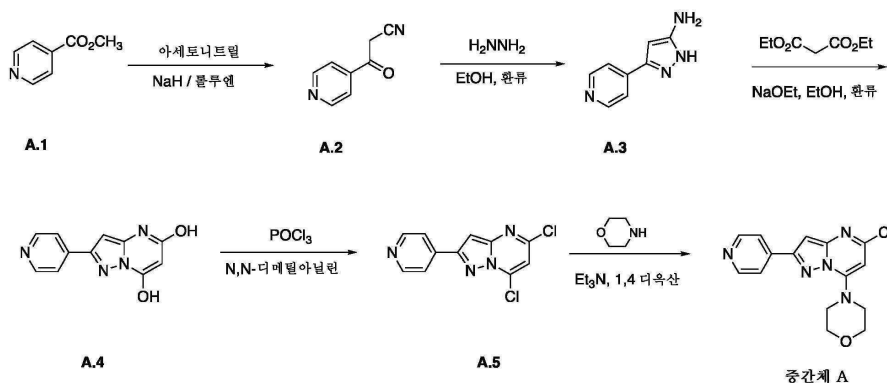
은 화합물 또는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 신경계 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 질환은 FIG4 결핍과 연관된다.

- [0398] 일부 실시양태에서, 신경계 질환은 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 원발성 측삭 경화증 (PLS), 샤르코-마리-투스 (CMT; 제4J형 (CMT4J) 포함), 및 유니스-바론 증후군, 자가포식, 다소뇌회증 (발작을 동반한 다소뇌회증 포함), 측두-후두 다소뇌회증, 픽병, 파킨슨병, 루이 소체 파킨슨병, 루이 소체 치매, 루이 소체 질환, 전두측두엽 치매, 폴리글루타민 및 핵내 붕입체로 인한 뉴런 핵 붕입체 질환, 마린스코 및 히라노 소체의 질환, 타우병증, 알츠하이머병, 신경변성, 해면상 신경변성, 말초 신경병증, 백질뇌병증, 운동 신경병증, 감각 신경병증, 붕입체 질환, 진행성 핵상 마비, 피질기저 증후군, 만성 외상성 뇌병증, 외상성 뇌 손상 (TBI), 뇌 허혈, 길랑-바르 증후군, 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증, 다발성 경화증, 리소솜 축적 질환, 파브리 장애, 고셔 장애, 니만 픽 C 질환, 테이-삭스병, 및 점액지질증 제IV형, 신경병증, 헌팅톤병, 정신 장애, ADHD, 정신분열증, 기분 장애, 주요 우울 장애, 우울증, 양극성 장애 I, 또는 양극성 장애 II이다.
- [0399] 일부 실시양태에서, 신경계 질환은 ALS, FTD, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅톤병 또는 CMT이다. 일부 실시양태에서, 신경계 질환은 ALS이다.
- [0400] 일부 실시양태에서, 신경계 질환은 타우병증 예컨대 알츠하이머병, 진행성 핵상 마비, 피질기저 증후군, 전두측두엽 치매 또는 만성 외상성 뇌병증이다.
- [0401] 일부 실시양태에서, 신경계 질환은 리소솜 축적 질환 예컨대 파브리 장애, 고셔 장애, 니만 픽 C 질환, 테이-삭스병 또는 점액지질증 제IV형이다.
- [0402] 일부 실시양태에서, 신경계 질환은 정신 장애 예컨대 ADHD, 정신분열증, 또는 기분 장애 예컨대 주요 우울 장애, 우울증, 양극성 장애 I 또는 양극성 장애 II이다.
- [0403] 본 개시내용은 요법에 의한 인간 또는 동물 신체의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 개시된 임의의 화합물을 추가로 제공한다. 요법은 본원에 개시된 임의의 메카니즘, 예컨대 본원에 개시된 질환의 진행의 억제, 감소 또는 감소에 의한 것일 수 있다. 본 개시내용은 본원에 개시된 임의의 상태의 예방 또는 치료를 위한 본원에 개시된 임의의 화합물을 추가로 제공한다. 본 개시내용은 또한 본원에 개시된 임의의 상태에 대해 본원에 개시된 임의의 임상 결과를 얻기 위한 본원에 개시된 임의의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 제공한다. 본 개시내용은 또한 본원에 개시된 임의의 질환 또는 상태를 예방 또는 치료하기 위한 의약의 제조에서의 본원에 개시된 임의의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0404] 실시예
- [0405] 화학식 (I)의 화합물 및 중간체의 하기 제조는 관련 기술분야의 통상의 기술자가 본 개시내용을 보다 명확하게 이해하고 실시할 수 있도록 제공된다. 이들은 본 개시내용의 범주를 제한하는 것으로 간주되어서는 안되며, 단지 예시적이고 대표적인 것으로 간주되어야 한다.
- [0406] 이들 화합물을 제조하는 데 사용된 출발 물질 및 시약은 상업적 공급업체 예컨대 알드리치 케미칼 캄파니 (Aldrich Chemical Co.) (위스콘신주 밀워키), 바켄(Bachem) (캘리포니아주 토런스) 또는 시그마(Sigma) (미주리주 세인트 루이스)로부터 입수가가능하거나 또는 참고문헌 예컨대 문헌 [Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition) and Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)]에 제시된 하기 절차에 따라 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 제조된다. 이들 반응식은 단지 본 개시내용의 화합물을 합성할 수 있는 일부 방법의 예시일 뿐이며, 이들 반응식에 대한 다양한 변형이 이루어질 수 있고, 본 개시내용을 참조한 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 제안될 것이다. 출발 물질 및 중간체, 및 반응의 최종 생성물은 원하는 경우에 여과, 증류, 결정화, 크로마토그래피 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 통상적인 기술을 사용하여 분리 및 정제될 수 있다. 이러한 물질은 물리적 상수 및 스펙트럼 데이터를 포함한 통상적인 수단을 사용하여 특성화될 수 있다.
- [0407] 달리 명시되지 않는 한, 본원에 기재된 반응은 대기압에서 약 -78℃ 내지 약 150℃, 또는 약 0℃ 내지 약 125℃의 온도 범위에 걸쳐 또는 약 실온 (또는 주위 온도), 예를 들어 약 20℃에서 수행된다.
- [0408] 본원에 정의된 바와 같은 치환기를 포함하는 본원에 기재된 화학식 (I) 및 하위화학식의 화합물 및 종은 하기

예시되고 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

- [0409] 달리 나타내지 않는 한, 모든 시약은 추가 정제 없이 사용하였다.  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼은 브루커 300 MHz 기기 상에서 실온에서  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO}-d_6$ , 또는  $\text{CD}_3\text{OD}$ 로 취득하였다. 1종 초과 이형태체가 검출된 경우에, 가장 풍부한 것에 대한 화학적 이동이 보고된다.  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼의 화학적 이동은 잔류 용매의 내부 표준으로부터  $\delta$  스케일 상에서 백만분율 (ppm)로 기록하였다. 분할 패턴은 s, 단일선; d, 이중선; t, 삼중선; q, 사중선; m, 다중선; br, 넓음으로서 설계된다. LC-MS 조건은 하기에 기재된다:
- [0410] LCMS 칼럼: 애질런트 조르박스 XDB C18 4.6x50 mm, 3.5  $\mu\text{m}$
- [0411] a. 이동상, 용매 A: 물 (0.1% 포름산 포함); 용매 B: MeOH
- [0412] b. 유량: 1.0 mL/분
- [0413] c. 실행 시간: 2분 구배 (20%-90% B), 이어서 90% B에서 3분,
- [0414] d. 온도: 30°C
- [0415] HPLC 칼럼: 애질런트 SB-C18 4.6x150 mm, 3.5  $\mu\text{m}$
- [0416] a. 이동상, 용매 A: 물 (0.02% TFA 포함); 용매 B: MeOH
- [0417] b. 유량: 1.0 mL/분
- [0418] c. 실행 시간: 10% B에서 0.5분, 9.5분 구배 (10%-90% B), 이어서 90% B에서 10분,
- [0419] d. 온도: 30°C
- [0420] 정제용 LC 칼럼: 페노메넥스 루나 5u 100A, 21.2x250 mm, 5  $\mu\text{m}$
- [0421] a. 이동상, 용매 A: 물; 용매 B: MeOH
- [0422] b. 유량: 10 mL/분
- [0423] c. 실행 시간: 20% B에서 1분, 30분 구배 (20%-80% B), 이어서 90% B에서 10분
- [0424] d. 온도: 주위
- [0425] 하기 약어가 본문에서 사용된다: PE = 석유 에테르, EA 또는 EtOAc = 에틸 아세테이트, DMSO = 디메틸 술폭시드, DMF = N, N-디메틸아세트아미드, MeOH = 메탄올, EtOH = 에탄올,  $\text{Et}_2\text{O}$  = 디에틸 에테르, EDCI = N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드, MTBE = 메틸 tert-부틸 에테르, DCM = 디클로로메탄, TEA = 트리에틸아민, DIPEA = 디이소프로필에틸아민, TFA = 트리플루오로아세트산, TLC = 박층 크로마토그래피, (BPin) $_2$  = 비스(피나콜레이토)디보론, HFIP = 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-올, DIBAL-H = 디이소부틸알루미늄 히드라이드, MeI = 아이오도메탄, hex = 헥산, n-Hex = n-헥산, DCE = 1,2-디클로로에탄, TBSCl = tert-부틸디메틸실릴 클로라이드,  $\text{Tf}_2\text{O}$  = 트리플루오로메탄술폰산 무수물, n-BuLi = n-부틸리튬, DMAP = 4-디메틸아미노피리딘, KOAc = 아세트산칼륨, NaOAc = 아세트산나트륨, TFAA = 트리플루오로아세트산 무수물, m-CPBA = 메타-클로로퍼옥시벤조산, DME = 1,2-디메톡시에탄, PS-TPP = 중합체 지지된 트리페닐포스핀, MSA = 메탄술폰산, SEMCl = 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드, dba = 디벤질리덴아세톤, dppf = 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센, Pd/C = 탄소 상 팔라듐, rt = 실온, h = 시간, hrs = 시간.

[0426] 중간체 A: 4-(5-클로로-2-(피리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)모르폴린



[0427]

[0428] A.2의 제조: 톨루엔 (1800 mL) 중 A.1 (200.0 g, 1.46 mol, 172.4 mL, 1.0 당량)의 용액에 25℃에서 NaH (116.6 g, 2.92 mol, 60% 순도, 2.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃로 가열한 다음, MeCN (280.1 g, 6.83 mol, 359.2 mL, 4.68 당량)을 적가하였다. 이 혼합물을 90℃에서 8시간 동안 교반한 후, TLC (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1)에 의한 검정은 대부분의 출발 물질이 소모되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 여과하여 황색 고체를 수득한 다음, 황색 고체 필터 케이크를 물 (1000 mL)과 DCM (800 mL) 사이에 분배하였다. 혼합물의 pH를 1 M HCl 용액을 사용하여 pH= 5-6으로 조정한 다음, 유기 층을 분리하고, 수성 상을 DCM (3 x 600 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축시켜 A.2 (160.0 g, 조 물질)를 황색 고체로서 수득하였다.

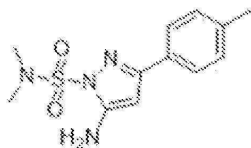
[0429] A.3의 제조: EtOH (800 mL) 중 A.2 (150.0 g, 1.03 mol, 1.0 당량)의 용액에  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (78.6 g, 1.54 mol, 76.3 mL, 98% 순도, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 교반하였다. TLC (디클로로메탄/메탄올 = 10/1,  $R_f = 0.3$ )는 대부분의 출발 물질이 2시간 후에 소모되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득한 다음, 이 생성물을 에틸 알콜 (200 mL)로부터 결정화하여 황색 고체를 수득하였다. 황색 고체를 단리한 후, 이를 감압 하에 유지시켜 마지막 미량의 용매를 제거하였다. 정제된 A.3을 황색 고체 (85.0 g, 530.6 mmol, 51.7% 수율)로서 수득하였다.

[0430] A.4의 제조: EtOH (480 mL) 중 A.3 (80.0 g, 499.4 mmol, 1.0 당량) 및 디에틸말로네이트 (80.0 g, 499.4 mmol, 75.4 mL, 1.0 당량)의 용액에 25℃에서 소듐 에톡사이드 (84.9 g, 1.25 mol, 2.5 당량)를 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 8시간 동안 교반하고, 이때 TLC (디클로로메탄/메탄올 = 10/1,  $R_f = 0.3$ )에 의한 검정은 출발 물질이 소모되었음을 나타냈다. 이 혼합물을 여과하여 A.4 (80.0 g, 조 물질)를 황색 고체로서 수득하였다; LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 229 ( $\text{MH}^+$ ).

[0431] A.5의 제조: 25℃에서  $\text{POCl}_3$  중 A.4 (20.0 g, 87.6 mmol, 1.0 당량)의 용액 (322.5 g, 2.10 mol, 195.4 mL, 24.0 당량)에 N,N-디메틸아닐린 (13.8 g, 113.9 mmol, 14.4 mL, 1.3 당량)을 첨가하였다. 이 혼합물을 110℃에서 교반하면서 가열하였다. TLC (디클로로메탄/메탄올 = 10/1,  $R_f = 0.8$ )는 출발 물질이 12시간 후에 소모되었음을 나타냈다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 황색 고체를 수득하였다. 이 고체를 빙수 (200 mL)에 붓고, 여과하여 A.5 (14.0 g)를 황색 고체로서 수득하였다; LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 265/267 ( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 8.74 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H) 및 7.62 (s, 1H) ppm.

[0432] 중간체 A: 25℃에서  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.53 g, 15.0 mmol, 2.10 mL, 2.0 당량) 및 1,4-디옥산 (12 mL) 중 A.5의 용액 (2.0 g, 7.54 mmol, 1.0 당량)에 모르폴린 (1.31 g, 15.0 mmol, 1.33 mL, 2.0 당량)을 첨가하였다. 이 혼합물을 25℃에서 교반하고; 3시간 후 TLC (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1,  $R_f = 0.5$ )는 출발 물질이 소모되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 여과하여 고체 생성물을 단리한 다음, 이를 MeOH (30 mL)로부터의 재결정화에 의해 정제하여 중간체 A, 4-(5-클로로-2-(피리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)모르폴린 (1.80 g, 5.70 mmol, 75.5% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다; LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 316/318 ( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.70 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.53 (s, 1H) 및 3.92-3.85 (m, 8H) ppm.

[0433] 중간체 B: 5-아미노-N,N-디메틸-3-(4-메틸페닐)-1H-피라졸-1-술폰아미드



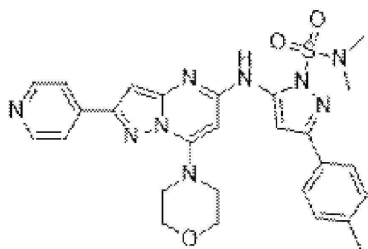
중간체 B

[0434]

[0435] 0℃에서 THF (5 mL) 중 3-(4-메틸페닐)-1H-피라졸로-5-아민 (250 mg, 1.57 mmol)의 용액에 NaH (94 mg, 2.35 mmol)를 첨가하였다. 0℃에서 1시간 동안 교반한 후, 디메틸설파모일 클로라이드 (270 mg, 1.88 mmol)를 용액에 첨가하였다. 반응을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료되면, 반응 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액으로 키텅하였다. 수용액을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 20% EtOAc/PE에서 33% EtOAc/PE의 구배 용리에 의해 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-아미노-N,N-디메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-술폰아미드 (중간체 B, 212 mg, 0.79 mmol)를 수득하였다; LC-MS: m/z 281 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.7 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.02 (s, 6H) 및 2.37 (s, 3H) ppm.

[0436] 실시예 1: 7-모르폴리노-2-(피리딘-4-일)-N-(3-(p-톨릴)-1H-피라졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-아민, 히드로젠 클로라이드 염

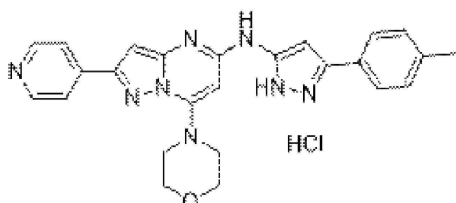
[0437] 단계 1: 3-(4-플루오로페닐)-N,N-디메틸-5-((7-모르폴리노-2-(피리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)아미노)-1H-피라졸-1-술폰아미드의 제조



[0438]

[0439] DMF/1,4-디옥산 (7:1, 5 mL) 중 4-(5-클로로-2-(피리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)모르폴린 (중간체 A, 60 mg, 0.19 mmol), 5-아미노-3-(4-플루오로페닐)-N,N-디메틸-1H-피라졸-1-술폰아미드 (중간체 B, 76 mg, 0.28 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (142 mg, 0.44 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4.2 mg, 0.019 mmol) 및 Xantphos (10.2 mg, 0.019 mmol)의 용액을 마이크로웨이브 조건 하에 90℃로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 직접 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 2% MeOH/DCM에서 3% MeOH/DCM의 구배 용리를 사용하여 정제하여 불순한 3-(4-플루오로페닐)-N,N-디메틸-5-((7-모르폴리노-2-(피리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)아미노)-1H-피라졸-1-술폰아미드 (50 mg, 0.09 mmol)를 황색 고체로서 수득하였다; LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 560 (MH<sup>+</sup>).

[0440] 단계 2: 7-모르폴리노-2-(피리딘-4-일)-N-(3-(p-톨릴)-1H-피라졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-아민, 히드로젠 클로라이드 염의 제조

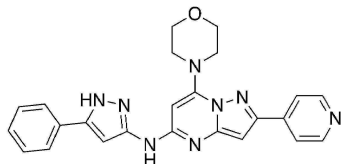


[0441]

[0442] DCM 중 N,N-디메틸-5-((7-모르폴리노-2-(피리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)아미노)-3-페닐-1H-피라졸-1-술폰아미드 (50 mg, 0.09 mmol)의 용액에 HCl/Et<sub>2</sub>O (1 mL)를 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 다량의 고체가 침전되었다. 농축시킨 후, 잔류물을 MeOH/Et<sub>2</sub>O (1/20, 2 mL)로 연화처리하고; 7-모르폴리노-2-(피리딘-4-일)-N-(3-(p-톨릴)-1H-피라졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-아민, 히드로젠 클로

라이드 염 (실시예 1, 18.6 mg, 0.04 mmol)을 백색 고체로서 수득하였다; LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 453 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.06 (s, 1H), 8.95 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 8.50 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.94-3.86 (m, 4H), 3.69-3.63 (m, 4H) 및 2.39 (s, 3H) ppm.

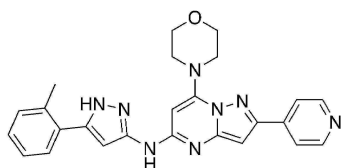
[0443] 실시예 2: 7-모르폴리노-N-(5-페닐-1H-피라졸-3-일)-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-아민



[0444]

[0445] 화합물 2를 실시예 1에 사용된 동일한 2-단계 절차에 따라 중간체 A 및 보호된 피라졸로부터 제조하였다. 보호된 피라졸을 3-페닐-1H-피라졸-5-아민으로부터 중간체 B를 제조하는 데 사용된 절차에 따라 제조하였다. 화합물 2, 7-모르폴리노-N-(5-페닐-1H-피라졸-3-일)-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-아민으로부터 하기 테이터를 수득하였다: LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 439 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.84 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.70 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.89-3.78 (m, 4H) 및 3.63-3.57 (m, 4H) ppm.

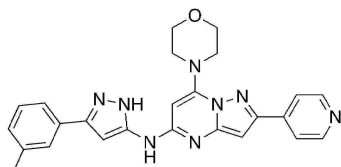
[0446] 실시예 3: 7-모르폴리노-N-[5-(o-톨릴)-1H-피라졸-3-일]-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-아민



[0447]

[0448] 화합물 3을 중간체 A 및 보호된 피라졸로부터 실시예 1에 사용된 동일한 2-단계 절차에 따라 제조하였다. 보호된 피라졸을 3-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-아민으로부터 중간체 B를 제조하는 데 사용된 절차에 따라 제조하였다. 화합물 3, 7-모르폴리노-N-[5-(o-톨릴)-1H-피라졸-3-일]-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-아민을 수득하였다; LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 453 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.62 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.04-3.97 (m, 4H), 3.75-3.65 (m, 4H) 및 2.45 (s, 3H) ppm.

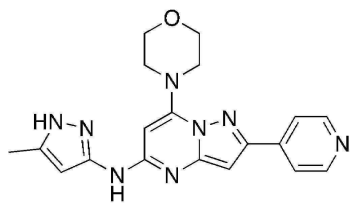
[0449] 실시예 4: 7-모르폴리노-N-[3-(m-톨릴)-1H-피라졸-5-일]-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-아민, 히드로젠 클로라이드 염



[0450]

[0451] 화합물 4를 중간체 A 및 보호된 피라졸로부터 실시예 1에 사용된 동일한 2-단계 절차에 따라 제조하였다. 보호된 피라졸을 3-(3-메틸페닐)-1H-피라졸-5-아민으로부터 중간체 B를 제조하는 데 사용된 절차에 따라 제조하였다. 화합물 4, 7-모르폴리노-N-[3-(m-톨릴)-1H-피라졸-5-일]-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-아민, 히드로젠 클로라이드 염을 수득하였다; LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 453 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.03 (s, 1H), 8.94 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.47 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.47-7.32 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.95-3.86 (m, 4H), 3.71-3.63 (m, 4H) 및 2.38 (s, 3H) ppm.

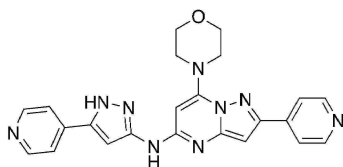
[0452] 실시예 5: N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-7-모르폴리노-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-아민



[0453]

[0454] 화합물 5를 중간체 A 및 보호된 피라졸로부터 실시예 1에 사용된 동일한 2-단계 절차에 따라 제조하였다. 보호된 피라졸을 3-(3-메틸)-1H-피라졸-5-아민으로부터 중간체 B를 제조하는 데 사용된 절차에 따라 제조하였다. 화합물 5, N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-7-모르폴리노-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-아민을 수득하였다; LC-MS (ESI+): m/z 377 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.60 (dd, J = 3.6, 1.2 Hz, 2H), 7.99 (dd, J = 3.6, 1.2 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.97-3.95 (m, 4H), 3.49-3.47 (m, 4H) 및 2.29 (s, 3H) ppm.

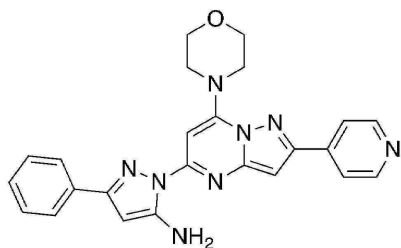
[0455] 실시예 6: 7-모르폴리노-2-(4-피리딜)-N-[5-(4-피리딜)-1H-피라졸-3-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-아민



[0456]

[0457] 화합물 6을 중간체 A 및 보호된 피라졸로부터 실시예 1에 사용된 동일한 2-단계 절차에 따라 제조하였다. 보호된 피라졸을 3-(피리드-4-일)-1H-피라졸-5-아민으로부터 중간체 B를 제조하는 데 사용된 절차에 따라 제조하였다. 화합물 6, 7-모르폴리노-2-(4-피리딜)-N-[5-(4-피리딜)-1H-피라졸-3-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-아민을 수득하였다; LC-MS (ESI+): m/z 440 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.89 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 8.34 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 8.63 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 8.48 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.05-3.95 (m, 4H) 및 3.82-3.80 (m, 4H) ppm.

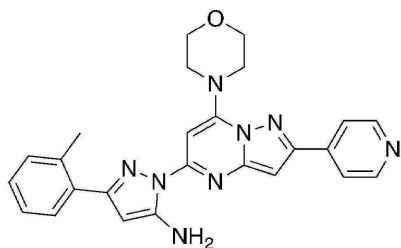
[0458] 실시예 7: 1-(7-모르폴리노-2-(피리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)-3-페닐-1H-피라졸-5-아민



[0459]

[0460] DMF (3 mL) 중 4-(5-클로로-2-(피리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)모르폴린 (중간체 A, 30 mg, 0.095 mmol), 3-페닐-1H-피라졸-5-아민 (22.5 mg, 0.143 mmol), 나트륨 t-부톡사이드 (18.3 mg, 0.191 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (4.2 mg, 0.005 mmol) 및 Xantphos (2.1 mg, 0.005 mmol)의 용액을 마이크로파 조건 하에 30분 동안 110℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 직접 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 2% MeOH/DCM에서 3% MeOH/DCM의 구배로 용리시킴으로써 정제하여 1-(7-모르폴리노-2-(피리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)-3-페닐-1H-피라졸-5-아민 (화합물 7, 14.2 mg, 0.03 mmol)을 백색 고체로서 수득하였다; LC-MS (ESI+): m/z 439 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.72 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.45-7.40 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.92 (s, 1H) 및 3.94-3.83 (m, 8H) ppm.

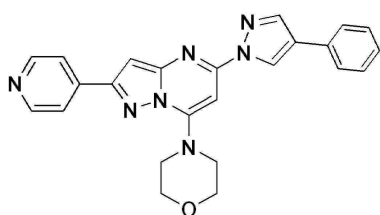
[0461] 실시예 8: 1-(7-모르폴리노-2-(피리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)-3-(o-톨릴)-1H-피라졸-5-아민



[0462]

[0463] 화합물 8을 실시예 7에 사용된 절차에 따라 중간체 A 및 3-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-아민으로부터 제조하였다; LC-MS (ESI+):  $m/z$  453 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.73 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 2H), 7.85 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 2H), 7.60 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.08 (s, 2H), 5.74 (s, 1H), 4.03-3.98 (m, 4H), 3.87-3.82 (m, 4H) 및 2.56 (s, 3H) ppm.

[0464] 실시예 9: 4-[5-(4-페닐피라졸-1-일)-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린

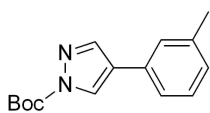


[0465]

[0466] 0℃에서 DMF (5 mL) 중 4-페닐-1H-피라졸 (29.4 mg, 0.20 mmol)의 용액에 NaH (14 mg, 0.34 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물에 4-(5-클로로-2-(피리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)모르폴린 (중간체 A, 62 mg, 0.19 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 가열하고, 밤새 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 켄칭하였다. 수용액을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 2% MeOH/DCM에서 3% MeOH/DCM의 구배로 용리시킴으로써 정제하여 4-[5-(4-페닐피라졸-1-일)-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린 (화합물 9, 17.5 mg, 0.04 mmol)을 회백색 고체로서 수득하였다; LC-MS (ESI+):  $m/z$  424 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.87 (s, 1H), 8.73 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 2H), 7.62 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.43 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.06-4.03 (m, 4H) 및 3.95-3.92 (m, 4H) ppm.

[0467] 중간체 C

[0468] 단계 1: tert-부틸 4-(3-메틸페닐)-1H-피라졸-1-카르복실레이트의 합성



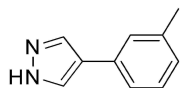
[0469]

[0470] 1,4-디옥산/ $H_2O$  (30 mL, 2/1) 중 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-카르복실레이트 (1 g, 3.4 mmol), 1-브로모-3-메틸벤젠 (581 mg, 3.4 mmol), CsF (775 mg, 5.1 mmol),  $Pd_2(PPh_3)_2Cl_2$  (392 mg, 0.34 mmol)의 용액을 80℃로 밤새 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 확인하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 켄칭하였다. 수용액을 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 15% EtOAc/PE에서 33% EtOAc/PE의 구배 용리로 정제하였다. tert-부틸 4-(3-메틸페닐)-1H-피라졸-1-카르복실레이트 (117 mg, 0.45 mmol)를 수득하였다; LC-MS (ESI+):  $m/z$  259 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.29 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.34-7.28 (m, 3H), 7.13-7.10 (m, 1H), 2.39 (s, 3H) 및 1.68 (s,

9H) ppm.

[0471] 단계 2: 4-(3-메틸페닐)-1H-피라졸 히드로클로라이드, 중간체 C의 합성

[0472]

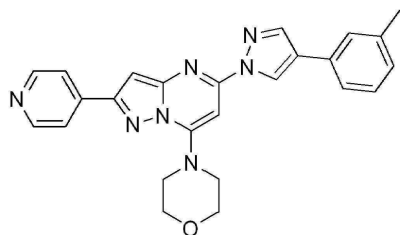


[0473]

DCM 중 tert-부틸 4-(3-메틸페닐)-1H-피라졸-1-카르복실레이트 (117 mg, 0.45 mmol)의 용액에 HCl/Et<sub>2</sub>O (1 mL)를 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 다량의 고체가 침전되었다. 농축시킨 후, 잔류물을 MeOH/Et<sub>2</sub>O (1/20, 2 mL)로 연화처리하고; 4-(3-메틸페닐)-1H-피라졸 히드로클로라이드 (중간체 C, 90 mg, 0.46 mmol)를 백색 고체로서 수득하였다; LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 159 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.13 (s, 2H), 7.38-7.20 (m, 4H) 및 2.42 (s, 3H) ppm.

[0474]

실시예 10: 4-[5-[4-(m-톨릴)피라졸-1-일]-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린



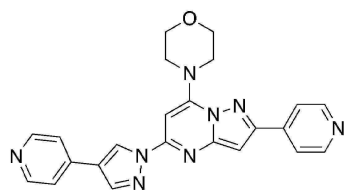
[0475]

[0476]

0℃에서 DMF (5 mL) 중 4-(3-메틸페닐)-1H-피라졸 히드로클로라이드 (중간체 C, 40 mg, 0.21 mmol)의 용액에 NaH (16.8 mg, 0.42 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 이 혼합물에 4-(5-클로로-2-(피리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린 (중간체 A, 65 mg, 0.20 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 80℃로 밤새 가열하였다. TLC에 의해 반응이 완결되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 퀀칭하고, 수용액을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 30% EtOAc/PE에서 EtOAc의 구배 용리로 정제하여 4-[5-[4-(m-톨릴)피라졸-1-일]-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린 (화합물 10, 15.5 mg, 0.035 mmol)을 회백색 고체로서 수득하였다; LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 438 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.86 (s, 1H), 8.72 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.85 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.06-4.03 (m, 4H), 3.95-3.92 (m, 4H) 및 2.42 (s, 3H) ppm.

[0477]

실시예 11: 4-[2-(4-피리딜)-5-[4-(4-피리딜)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린

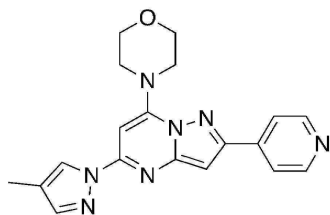


[0478]

[0479]

화합물 11을 실시예 9 및 10에 사용된 조건에 따라 중간체 A와 4-(4-피리딜)-1H-피라졸을 반응시켜 제조하였다. 화합물 11, 4-[2-(4-피리딜)-5-[4-(4-피리딜)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린을 수득하였다; LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 425 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.01 (s, 1H), 8.73 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.64 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.85 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.06-4.03 (m, 4H) 및 3.98-3.96 (m, 4H) ppm.

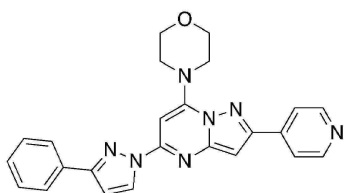
[0480] 실시예 12: 4-[5-(4-메틸피라졸-1-일)-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린



[0481]

[0482] 화합물 12를 실시예 9 및 10에 사용된 조건에 따라 중간체 A와 4-메틸피라졸을 반응시켜 제조하였다. 화합물 12, 4-[5-(4-메틸피라졸-1-일)-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린을 수득하였다; LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 362 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.70 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.98 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.89 (s, 8H), 및 2.13 (s, 3H) ppm.

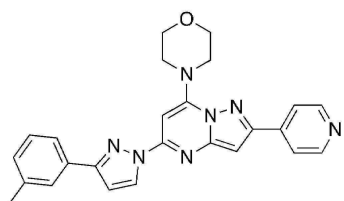
[0483] 실시예 13: 4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린



[0484]

[0485] 0℃에서 DMF (5 mL) 중 3-페닐피라졸 (29.4 mg, 0.20 mmol)의 용액에 NaH (14 mg, 0.34 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 혼합물에 4-(5-클로로-2-(4-피리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)모르폴린 (중간체 A, 62 mg, 0.19 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 가열하고, 밤새 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 킨칭하였다. 수용액을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 2% MeOH/DCM에서 3% MeOH/DCM의 구배로 용리시킴으로써 정제하여 4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린 (화합물 13, 17.5 mg, 0.04 mmol)을 회백색 고체로서 수득하였다; LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 424 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.72 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.65 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 2H), 7.50-7.39 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 6.87-6.84 (m, 2H), 4.08-4.05 (m, 4H) 및 3.96-3.93 (m, 4H) ppm.

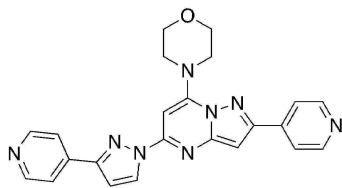
[0486] 실시예 14: 4-[5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린 4-[5-[3-(3-메틸페닐)피라졸-1-일]-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린



[0487]

[0488] 화합물 14를 실시예 13에 사용된 조건에 따라 중간체 A와 3-(3-메틸페닐)피라졸을 반응시켜 제조하였다. 화합물 14, 4-[5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린을 수득하였다; LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 438 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.72 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.36 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.86-6.83 (m, 2H), 4.08-4.05 (m, 4H), 3.96-3.93 (m, 4H), 및 2.45 (s, 3H) ppm

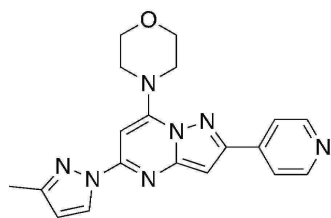
[0489] 실시예 15: 4-[2-(4-피리딜)-5-[3-(4-피리딜)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린



[0490]

[0491] 화합물 15를 실시예 13에 사용된 조건에 따라 중간체 A와 3-(4-피리딜)피라졸을 반응시켜 제조하였다. 화합물 15, 4-[2-(4-피리딜)-5-[3-(4-피리딜)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린을 수득하였다; LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 425 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.74-8.70 (m, 5H), 7.86-7.81 (m, 4H), 7.09 (s, 1H), 6.93-6.89 (m, 2H), 4.09-4.06 (m, 4H) 및 3.98-3.96 (m, 4H) ppm.

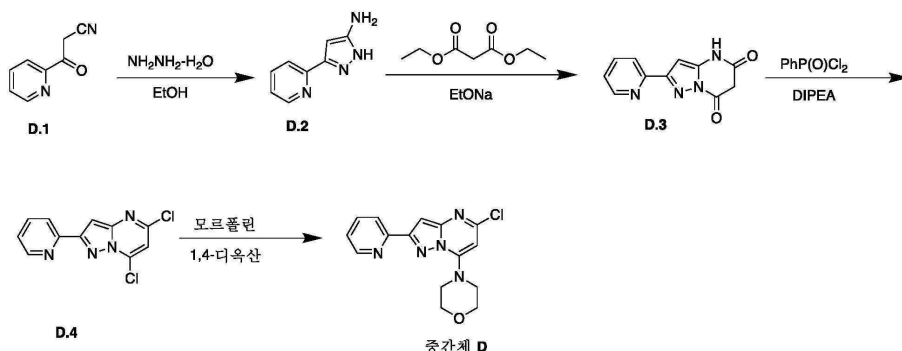
[0492] 실시예 16: 4-[5-(3-메틸피라졸-1-일)-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린



[0493]

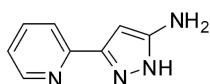
[0494] 화합물 16을 실시예 13에 사용된 조건에 따라 중간체 A와 3-(4-피리딜)피라졸을 반응시켜 제조하였다. 화합물 16, 4-[5-(3-메틸피라졸-1-일)-2-(4-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린을 수득하였다; LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 362 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.70 (dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 2H), 8.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.31 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.05-4.02 (m, 4H), 3.92-3.89 (m, 4H) 및 2.39 (s, 3H) ppm.

[0495] 중간체 D: 4-(5-클로로-2-(피리딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)모르폴린



[0496]

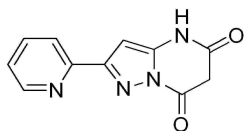
[0497] D.2: 3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-아민의 합성



[0498]

[0499] EtOH (75 mL) 중 3-옥소-3-(피리딘-2-일)프로판니트릴 (2.5 g, 17.1 mmol)의 용액에 NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (1.71 g, 34.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 밤새 가열하였다. TLC 분석에 의해 나타난 바와 같이 반응이 완결될 때, 반응 혼합물을 직접 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 1% MeOH/DCM에서 3% MeOH/DCM의 구배 용리로 정제하여 3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-아민 (1.34 g, 8.37 mmol)을 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 161 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.58 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 6.09 (s, 1H).

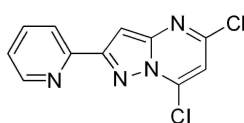
[0500] D.3: 2-(피리딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5,7(4H,6H)-디온의 합성



[0501]

[0502] 무수 EtOH의 용액 (10 mL)에 작은 조각의 나트륨 (580 mg, 25.2 mmol)을 주위 온도에서 조심스럽게 첨가하였다. 모든 나트륨을 용해시킨 후, 용액을 농축시켜 새로운 NaOEt를 백색 고체로서 수득하였다. 새로 제조된 NaOEt를 디에틸 말로네이트 (40 mL) 및 3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-아민 (1.34 g, 8.37 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 110℃로 가열하고, 그 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시킨 후, 다량의 고체가 침전되었다. 여과한 후, 필터 케이크를 디에틸 에테르로 2회 세척하여 조 2-(피리딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5,7(4H,6H)-디온 (3.89 g, 17.1 mg)을 황색 고체로서 수득하였다. 조 생성물을 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 229 (MH<sup>+</sup>).

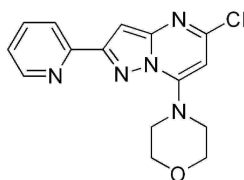
[0503] D.4: 5,7-디클로로-2-(피리딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘의 합성



[0504]

[0505] 페닐포스포산 디클로라이드 (20 mL) 중 조 2-(피리딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5,7(4H,6H)-디온 (3.89 g, 17.1 mmol)의 용액을 110℃로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 켄칭하고, pH 8로 염기성화시켰다. 수용액을 DCM/MeOH (15:1, 6 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 265/267 (MH<sup>+</sup>).

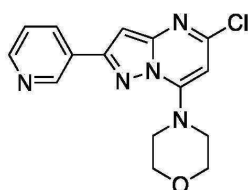
[0506] 중간체 D: 4-(5-클로로-2-(피리딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)모르폴린의 합성



[0507]

[0508] 1,4-디옥산 (50 mL) 중 조 5,7-디클로로-2-(피리딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘 (0.78 g, 2.83 mmol)의 용액에 모르폴린 (0.49 g, 5.65 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 직접 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 2% MeOH/DCM에서 3% MeOH/DCM의 구배 용리로 정제하여 4-(5-클로로-2-(피리딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)모르폴린 (400 mg, 1.27 mmol)을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 316/318 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.03-3.99 (m, 4H), 3.88-3.85 (m, 4H).

[0509] 중간체 E: 4-(5-클로로-2-(피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)모르폴린



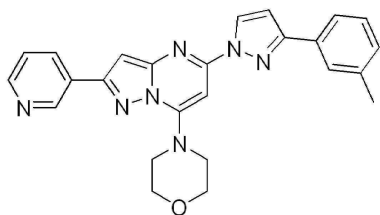
중간체 E

[0510]

[0511] 제1 단계에서 사용된 출발 물질이 3-옥소-3-(피리딘-3-일)프로판니트릴이 아닌 3-옥소-3-(피리딘-2-일)프로판니

트릴인 것을 제외하고는, 중간체 D의 제조에 사용된 것과 동일한 방법에 의해 중간체 E를 제조하였다.

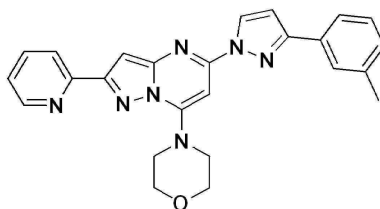
[0512] 실시예 17: 4-(2-(피리딘-3-일)-5-(3-(*m*-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일)모르폴린.



[0513]

[0514] 화합물 17을 실시예 18에 사용된 조건에 따라 중간체 E와 3-(*m*-톨릴)-1H-피라졸을 반응시켜 제조하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* 438 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.23 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 8.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.77-7.72 (m, 2H), 7.43-7.33 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.84-6.82 (m, 2H), 4.06-4.04 (m, 4H), 3.96-3.94 (m, 4H), 2.45 (s, 3H).

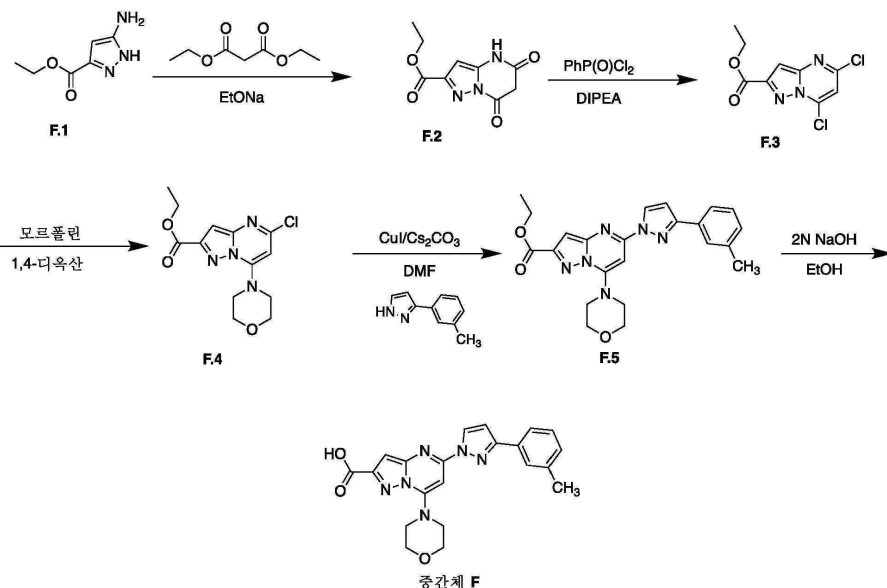
[0515] 실시예 18: 4-(2-(피리딘-2-일)-5-(3-(*m*-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일)모르폴린.



[0516]

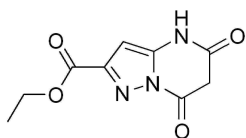
[0517] DMF (10 mL) 중 4-(5-클로로-2-(피리딘-2-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일)모르폴린 (중간체 D, 150 mg, 0.48 mmol), 3-(*m*-톨릴)-1H-피라졸 (82.7 mg, 0.52 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (312 mg, 0.96 mmol) 및 CuI (18 mg, 0.014 mmol)의 현탁액을 120℃로 밤새 가열하였다. TLC 분석에 의해 나타난 바와 같이 반응이 완결된 때, 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 채우고, DCM/MeOH (15:1, 3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 1% MeOH/DCM에서 5% MeOH/DCM의 구배 용리로 정제하여 4-(2-(피리딘-2-일)-5-(3-(*m*-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일)모르폴린 (화합물 18, 40.6 mg, 0.093 mmol)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* 438 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.80-7.72 (m, 3H), 7.38-7.26 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.07-4.06 (m, 4H), 3.96-3.94 (m, 4H), 2.45 (s, 3H).

[0518] 중간체 F: 7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실산



[0519]

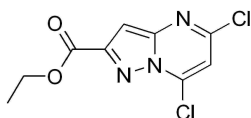
[0520] F.2: 에틸 5,7-디옥소-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실레이트



[0521]

[0522] 무수 EtOH의 용액 (10 mL)에 작은 조각의 나트륨 (890 mg, 38.7 mmol)을 주위 온도에서 조심스럽게 첨가하였다. 모든 나트륨을 용해시킨 후, 용액을 농축시켜 새로운 NaOEt를 백색 고체로서 수득하였다. 새로이 제조한 NaOEt를 디에틸 말로네이트 (40 mL) 및 에틸 5-아미노-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (2 g, 12.9 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 120℃로 가열하고, 그 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 다량의 고체가 침전되었다. 여과한 후, 필터 케이크를 에테르로 2회 세척하여 에틸 5,7-디옥소-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실레이트 (5.92 g, 26.5 mmol)를 황색 고체로서 수득하였다. 조 생성물을 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS (ESI+): m/z 224 (MH<sup>+</sup>).

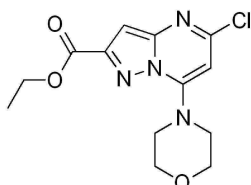
[0523] F.3 에틸 5,7-디클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실레이트의 합성



[0524]

[0525] 페닐포스폰산 디클로라이드 (15 mL) 중 조 에틸 5,7-디옥소-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실레이트 (5.92 g, 26.5 mmol)의 용액을 120℃로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 염기성 (pH 8)이 될 때까지 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 킨칭하였다. 수용액을 DCM/MeOH (15:1, 6 x 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS (ESI+): m/z 260/262 (MH<sup>+</sup>).

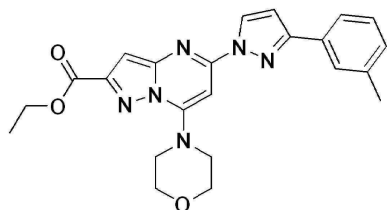
[0526] F.4) 에틸 5-클로로-7-모르폴리노피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실레이트의 합성



[0527]

[0528] 1,4-디옥산 (60 mL) 중 조 에틸 5,7-디클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실레이트 (4.83 g, 18.6 mmol)의 용액에 모르폴린 (3.2 g, 37.3 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 직접 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 2% MeOH/DCM에서 3% MeOH/DCM의 구배 용리로 정제하여 에틸 5-클로로-7-모르폴리노피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실레이트 (3.3 g, 10.6 mmol)를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 311/313 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.98 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.49-4.41 (m, 2H), 3.98-3.96 (m, 4H), 3.92-3.82 (m, 4H), 1.33 (t, J = 8.4 Hz, 3H).

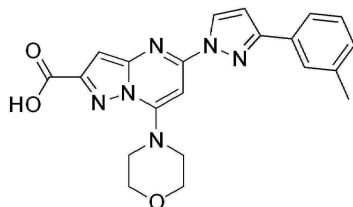
[0529] F.5: 에틸 7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실레이트



[0530]

[0531] DMF (120 mL) 중 에틸 5-클로로-7-모르폴리노피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실레이트 (3.2 g, 10.6 mmol), 3-(m-톨릴)-1H-피라졸 (2.0 g, 12.8 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.9 g, 21.3 mmol) 및 CuI (400 mg, 2.1 mmol)의 현탁액을 110°C로 밤새 가열하였다. TLC 분석에 의해 나타난 바와 같이 반응이 완결된 때, 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 퀀칭하고, DCM/MeOH (15:1, 3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 1% MeOH/DCM에서 5% MeOH/DCM의 구배 용리로 정제하여 에틸 7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실레이트 (3.8 g, 8.8 mmol)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 433 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.82 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.50-4.43 (m, 2H), 4.03-4.01 (m, 4H), 3.93-3.91 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

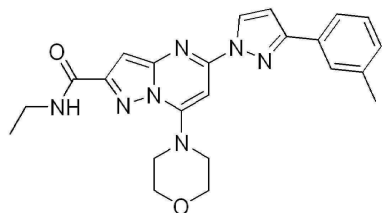
[0532] 중간체 F: 7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실산



[0533]

[0534] THF (160 mL) 중 에틸 7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a] 피리미딘-2-카르복실레이트 (3.8 g, 8.8 mmol)의 용액에 2 N 수성 NaOH 용액 (30 mL)을 첨가하였다. 반응물을 40°C로 3시간 동안 가열하였다. TLC 분석에 의해 나타난 바와 같이 반응이 완결된 때, 반응 혼합물에 1 M 수성 HCl 용액을 pH 4까지 첨가하였다. 생성된 용액을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 에틸 7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실산 (중간체 F, 3.5 g, 8.7 mmol)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 405 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.73 (s, 1H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.89 (s, 8H), 2.40 (s, 3H).

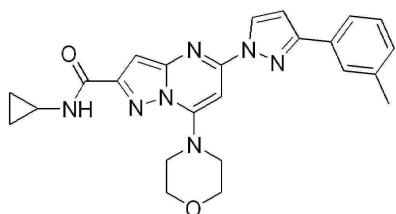
[0535] 실시예 19: N-에틸-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드.



[0536]

[0537] DCM 중 7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실산 (중간체 F, 100 mg, 0.25 mmol), 에탄아민 히드로클로라이드 (22.3 mg, 0.27 mmol), EDCI (118.8 mg, 0.62 mmol) 및 DMAP (76 mg, 0.62 mmol)의 용액을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. TLC 분석에 의해 나타난 바와 같이 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 직접 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 2% MeOH/DCM에서 3% MeOH/DCM의 구배 용리로 정제하여 에틸 N-에틸-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드 (화합물 19, 58 mg, 0.13 mmol)를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI+): m/z 432 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.64 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.94-6.83 (m, 1H), 6.82 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.05-4.02 (m, 4H), 3.92-3.83 (m, 4H), 3.60-3.49 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

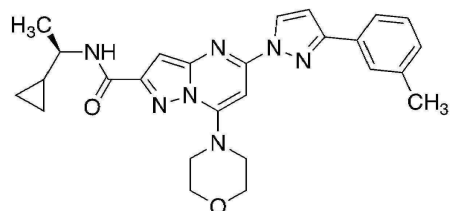
[0538] 실시예 20: N-시클로프로필-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드.



[0539]

[0540] 화합물 20을 중간체 F 및 아미노시클로프로판으로부터 실시예 19에 사용된 방법에 따라 제조하였다. LC-MS (ESI+): m/z 444 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.83 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.03-4.01 (m, 4H), 3.84-3.82 (m, 4H), 2.94-2.90 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 0.94-0.88 (m, 2H), 0.72-0.69 (m, 2H).

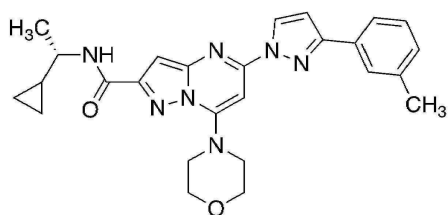
[0541] 실시예 21: (R)-N-(1-시클로프로필에틸)-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드



[0542]

[0543] 화합물 21을 실시예 19에 사용된 절차에 따라 중간체 F 및 (R)-1-시클로프로필에틸아민으로부터 제조하였다. LC-MS (ESI+): m/z 472 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.05-4.03 (m, 4H), 3.87-3.85 (m, 4H), 3.65-3.63 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.98-0.96 (m, 1H), 0.59-0.49 (m, 3H), 0.49-0.46 (m, 1H).

[0544] 실시예 22: (S)-N-(1-시클로프로필에틸)-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드



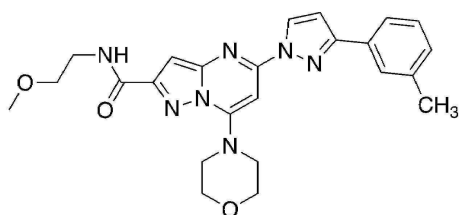
[0545]

[0546]

화합물 22를 실시예 19에 사용된 절차에 따라 중간체 F 및 (S)-1-시클로프로필에틸아민으로부터 제조하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 472 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.05-4.03 (m, 4H), 3.87-3.85 (m, 4H), 3.65-3.63 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.98-0.96 (m, 1H), 0.59-0.49 (m, 3H), 0.49-0.46 (m, 1H).

[0547]

실시예 23: N-(2-메톡시에틸)-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드



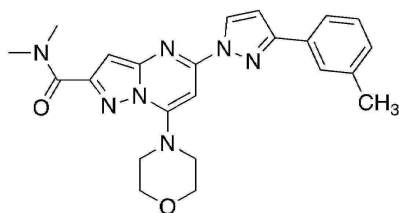
[0548]

[0549]

화합물 23을 실시예 19에 사용된 절차에 따라 중간체 F 및 3-(메톡시)에틸아민으로부터 제조하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 462 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.64 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.83 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.05-4.02 (m, 4H), 3.87-3.84 (m, 4H), 3.72-3.67 (m, 2H), 3.62-3.58 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

[0550]

실시예 24: N,N-디메틸-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드



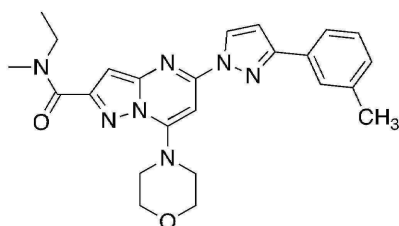
[0551]

[0552]

화합물 24를 중간체 F 및 디메틸아민으로부터 실시예 19에 사용된 절차에 따라 제조하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 432 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.82 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.00-3.98 (m, 4H), 3.89-3.88 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

[0553]

실시예 25: N-에틸-N-메틸-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드



[0554]

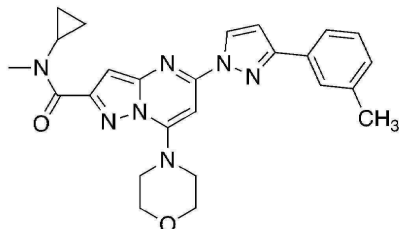
[0555]

화합물 25를 실시예 37에 사용된 절차에 따라 화합물 19의 N-메틸화에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z

446 ( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.63 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.35 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.82 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.02-3.98 (m, 4H), 3.92-3.88 (m, 4H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.28 (s, 1H), 3.14 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.32-1.28 (m, 3H).

[0556]

실시예 26: N-시클로프로필-N-메틸-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드



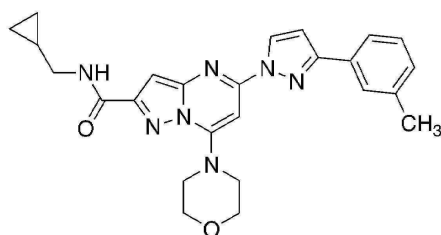
[0557]

[0558]

화합물 26을 실시예 19에 사용한 방법에 따라 중간체 F 및 N-메틸(시클로프로필)아민으로부터 제조하였다. LC-MS (ESI $^+$ ):  $m/z$  458 ( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.63 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.35 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.21 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.82 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.99-3.98 (m, 4H), 3.89-3.88 (m, 4H), 3.17 (s, 3H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 0.88-0.82 (m, 1H), 0.80-0.59 (m, 3H).

[0559]

실시예 27: N-(시클로프로필메틸)-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드



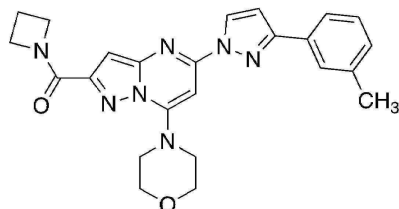
[0560]

[0561]

화합물 27을 실시예 19에 사용된 커플링 절차에 따라 중간체 F와 N-(시클로프로필메틸)아민을 반응시켜 제조하였다. LC-MS (ESI $^+$ ):  $m/z$  458 ( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.64 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.36 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.83 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 4.05-4.03 (m, 4H), 3.88-3.85 (m, 4H), 3.37 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.11-1.09 (m, 1H), 0.59-0.57 (m, 2H), 0.33-0.31 (m, 2H).

[0562]

실시예 28: 아세트티딘-1-일(7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)메탄론

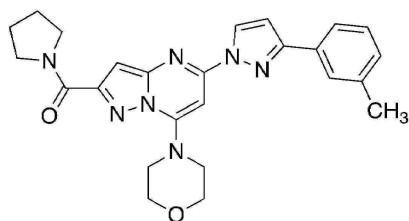


[0563]

[0564]

화합물 28을 실시예 19에 사용된 커플링 절차에 따라 아세트티딘 및 중간체 F로부터 제조하였다. LC-MS (ESI $^+$ ):  $m/z$  444 ( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.64 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 7.83-7.66 (m, 2H), 7.35 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.82 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 4.65 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 4.28 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 4.01-3.98 (m, 4H), 3.88-3.85 (m, 4H), 2.45-2.37 (m, 5H).

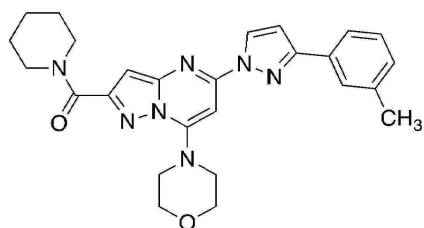
[0565] 실시예 29: (7-모르폴리노-5-(3-(*m*-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-2-일)(피롤리딘-1-일)메탄논



[0566]

[0567] 화합물 29를 실시예 19에 사용된 동일한 절차에 의해 중간체 F와 피롤리딘의 반응에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* 458 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.64 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.00-3.88 (m, 10H), 3.76-3.71 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.98-1.94 (m, 4H).

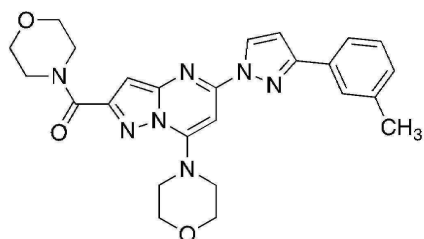
[0568] 실시예 30: (7-모르폴리노-5-(3-(*m*-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-2-일)(피페리딘-1-일)메탄논



[0569]

[0570] 화합물 30을 실시예 19에서 사용된 동일한 절차에 의해 중간체 F와 피페리딘의 반응에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* 472 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.00-3.98 (m, 4H), 3.90-3.88 (m, 4H), 3.80-3.76 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 1.80-1.60 (m, 6H).

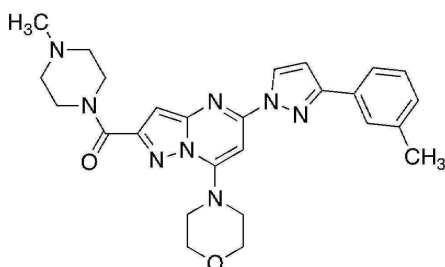
[0571] 실시예 31: 모르폴리노(7-모르폴리노-5-(3-(*m*-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-2-일)메탄논



[0572]

[0573] 화합물 31을 실시예 19에서 사용된 동일한 절차에 의해 중간체 F와 모르폴린의 반응에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* 474 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.00-3.97 (m, 6H), 3.90-3.86 (m, 8H), 3.80-3.76 (m, 2H), 2.45 (s, 3H).

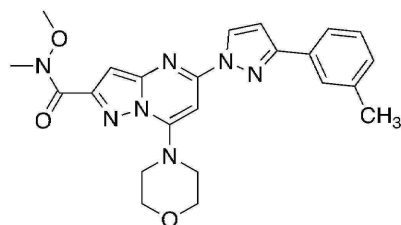
[0574] 실시예 32: (4-메틸피페라진-1-일)(7-모르폴리노-5-(3-(*m*-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-2-일)메탄논



[0575]

[0576] 화합물 32를 실시예 19에서 사용된 것과 동일한 절차에 의해 중간체 F와 N-(메틸)피페리딘을 반응시켜 제조하였다. LC-MS (ESI+): m/z 487 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.99-3.96 (m, 4H), 3.92-3.87 (m, 8H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.50-2.45 (m, 5H), 2.35 (s, 3H).

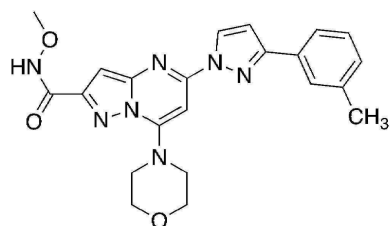
[0577] 실시예 33: N-메톡시-N-메틸-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드



[0578]

[0579] 화합물 33을 실시예 19에서 사용된 동일한 절차에 의해 중간체 F와 N-메톡시-N-메틸아민의 반응에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+): m/z 448 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.82 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.13-4.11 (m, 4H), 4.00-3.99 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

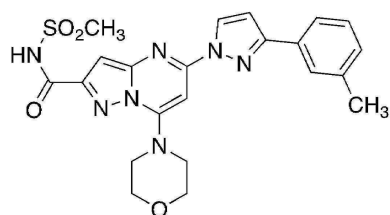
[0580] 실시예 34: N-메톡시-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드



[0581]

[0582] 화합물 34를 실시예 19에 사용된 동일한 절차에 의해 중간체 F와 N-메톡시아민의 반응에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+): m/z 434 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.39 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.05-4.02 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.84-3.83 (m, 4H), 2.45 (s, 3H).

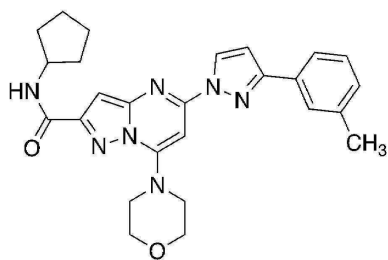
[0583] 실시예 35: N-(메틸술폰닐)-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드



[0584]

[0585] 화합물 35를 실시예 19에 사용된 동일한 절차에 의해 중간체 F와 메틸술폰아미드의 반응에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+): m/z 482 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.09 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.84 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.05-4.02 (m, 4H), 3.83-3.82 (m, 4H), 3.47 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

[0586] 실시예 36: N-시클로헥틸-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드



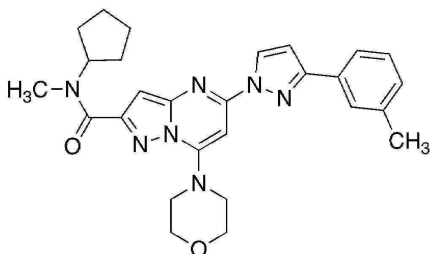
[0587]

[0588]

화합물 36을 실시예 19에 사용된 동일한 절차에 의해 중간체 F와 시클로펜틸아민의 반응에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 472 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.64 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.45-4.43 (m, 1H), 4.03-4.02 (m, 4H), 3.85-3.84 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.14-2.09 (m, 2H), 1.76-1.71 (m, 4H), 1.60-1.56 (m, 2H).

[0589]

실시예 37: N-시클로펜틸-N-메틸-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드



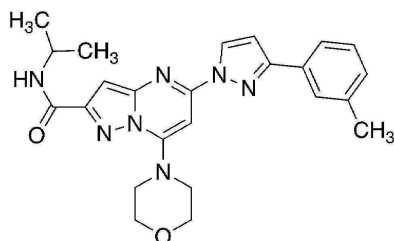
[0590]

[0591]

DMF (5 mL) 중 N-시클로펜틸-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드 (화합물 36, 55 mg, 0.11 mmol)의 용액에 0°C에서 NaH (10 mg, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 그 온도에서 0.5시간 동안 교반한 후, 아이오도메탄 (25 mg, 0.17 mmol)을 상기 용액에 첨가하였다. TLC 분석에 의해 나타난 바와 같이 반응이 완결된 때, 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 킨칭하고, DCM/MeOH (15:1, 3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 1% MeOH/DCM에서 5% MeOH/DCM의 구배 용리로 정제하여 N-시클로펜틸-N-메틸-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드 (화합물 37, 30 mg, 0.062 mmol)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 486 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.82 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.76-7.71 (m, 1H), 4.03-4.02 (m, 4H), 3.89-3.87 (m, 4H), 3.11 (s, 1H), 3.03 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.02-1.52 (m, 8H).

[0592]

실시예 38: N-이소프로필-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드



[0593]

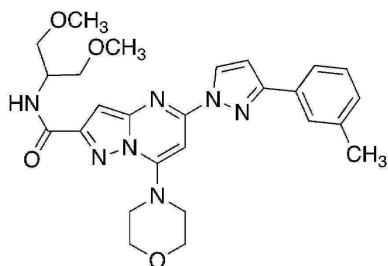
[0594]

화합물 38을 실시예 19에서 사용된 동일한 절차에 의해 중간체 F와 이소프로필아민의 반응에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 446 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.64 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.83 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.36-4.27 (m, 1H), 4.04-4.03 (m, 4H), 3.86-3.84 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 1.31

(d, J = 6.6 Hz, 6H).

[0595]

실시예 39: N-(1,3-디메톡시프로판-2-일)-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드



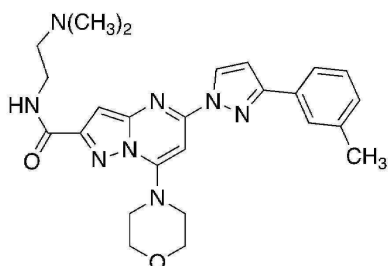
[0596]

[0597]

화합물 39를 실시예 19에 대해 사용된 동일한 절차에 의해 중간체 F와 N-(1,3-디메톡시프로판-2-일)아민을 반응시켜 제조하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 506 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.64 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.42-4.40 (m, 1H), 4.04-4.02 (m, 4H), 3.87-3.85 (m, 4H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.57-3.52 (m, 2H), 3.43 (s, 6H), 2.45 (s, 3H).

[0598]

실시예 40: N-(2-(디메틸아미노)에틸)-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드



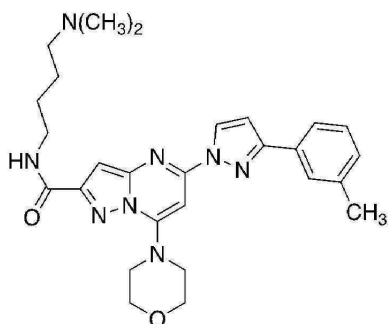
[0599]

[0600]

화합물 40을 실시예 19에서 사용된 동일한 절차에 의해 중간체 F와 N-(2-(디메틸아미노)에틸)아민을 반응시켜 제조하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 475 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.66 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23-7.20 (m, 2H), 6.97 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.98-3.95 (m, 8H), 3.83-3.79 (m, 2H), 3.37-3.35 (m, 2H), 2.95 (s, 6H), 2.43 (s, 3H).

[0601]

실시예 41: N-(4-(디메틸아미노)부틸)-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드



[0602]

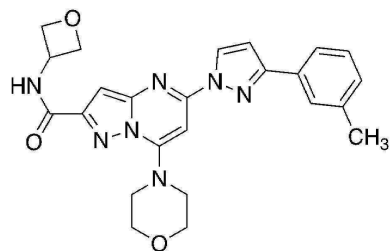
[0603]

화합물 41을 실시예 19에 사용된 동일한 절차에 의해 중간체 F와 N-(4-(디메틸아미노)부틸)아민을 반응시켜 제조하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 503 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.41-7.33 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.83 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.05-4.03 (m, 4H), 3.88-3.86 (m, 4H), 3.58-3.52 (m, 2H), 2.82-2.80 (m, 2H), 2.60 (s, 6H), 2.43

(s, 3H), 1.81-1.79 (m, 4H).

[0604]

실시예 42: 7-모르폴리노-N-(옥세탄-3-일)-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드



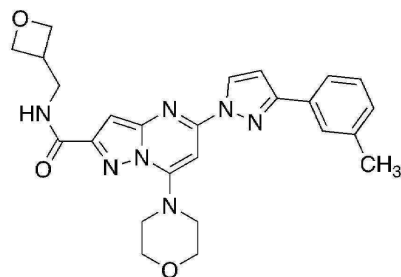
[0605]

[0606]

화합물 42를 실시예 19에 사용된 동일한 절차에 의해 중간체 F와 N-(옥세탄-3-일)아민을 반응시켜 제조하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 460 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.36-5.26 (m, 1H), 5.06 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.68 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.07-4.04 (m, 4H), 3.86-3.85 (m, 4H), 2.45 (s, 3H).

[0607]

실시예 43: 7-모르폴리노-N-(옥세탄-3-일메틸)-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드



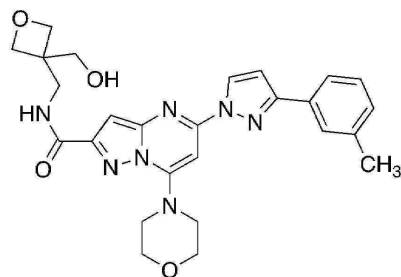
[0608]

[0609]

화합물 43을 실시예 19에 사용된 동일한 절차에 의해 중간체 F와 N-(옥세탄-3-일메틸)아민을 반응시켜 제조하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 474 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.64 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22-7.20 (m, 3H), 7.01 (s, 1H), 6.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.52 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.03-4.01 (m, 4H), 3.85-3.78 (m, 6H), 3.40-3.30 (m, 1H), 2.45 (s, 3H).

[0610]

실시예 44: N-((3-(히드록시메틸)옥세탄-3-일)메틸)-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드

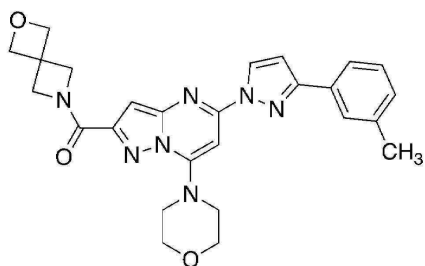


[0611]

[0612]

화합물 44를 실시예 19에 사용된 동일한 절차에 의해 중간체 F와 N-((3-(히드록시메틸)옥세탄-3-일)메틸)아민을 반응시켜 제조하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 504 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.73 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.67-8.64 (m, 1H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.12 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.30 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 8H), 3.68 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H).

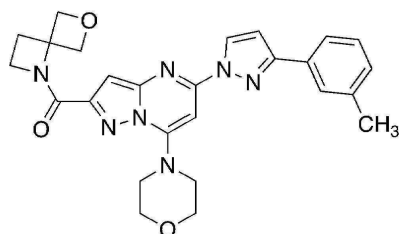
[0613] 실시예 45: (7-모르폴리노-5-(3-(*m*-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-2-일)(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메탄논



[0614]

[0615] 화합물 45를 실시예 19에 사용된 동일한 절차에 의해 중간체 F와 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄의 반응에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+):  $m/z$  486 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.64 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.35 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.83 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 4.91-4.83 (m, 4H), 4.78 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.04-4.02 (m, 4H), 3.88-3.87 (m, 4H), 2.45 (s, 3H).

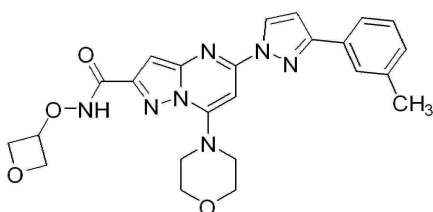
[0616] 실시예 46: (7-모르폴리노-5-(3-(*m*-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-2-일)(6-옥사-1-아자스피로[3.3]헵탄-1-일)메탄논



[0617]

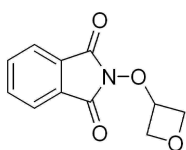
[0618] 화합물 46을 실시예 19에 사용된 동일한 절차에 의해 중간체 F와 6-옥사-1-아자스피로[3.3]헵탄의 반응에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+):  $m/z$  486 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.64 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.35 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.83 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 5.69 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 4.69 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 4.50 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 3.99-3.97 (m, 4H), 3.88-3.84 (m, 4H), 2.69 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H).

[0619] 실시예 47: 7-모르폴리노-N-(옥세탄-3-일옥시)-5-(3-(*m*-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-2-카르복사미드



[0620]

[0621] 2-(옥세탄-3-일옥시)이소인돌린-1,3-디온의 합성

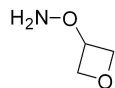


[0622]

[0623] 0°C에서 THF (120 mL) 중 2-히드록시이소인돌린-1,3-디온 (4.84 g, 27 mmol)의 용액에  $PPh_3$  (8.5 g, 32.4 mmol), DEAD (6.56 g, 32.4 mmol) 및 옥세탄-3-올 (2 g, 29.7 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 30°C로 밤새 가열하였다. TLC 분석에 의해 나타난 바와 같이 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을  $NH_4Cl$  수용액으로 켄칭하고,

EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 25% EtOAc/PE에서 33% EtOAc/PE의 구배 용리를 사용하여 정제하여 불순한 2-(옥세탄-3-일옥시)이소인돌린-1,3-디온 (2.3 g, 10.5 mmol)을 백색 고체로서 수득하였다. 순도는 약 10%였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 220 (MH<sup>+</sup>).

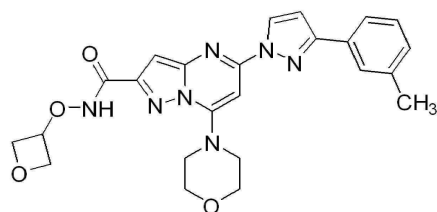
[0624] 0-(옥세탄-3-일)히드록실아민의 합성



[0625]

[0626] MeOH (75 mL) 중 불순한 2-(옥세탄-3-일옥시)이소인돌린-1,3-디온 (1 g, 0.5 mmol)의 용액에  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (229 mg, 4.58 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 65°C로 가열하고, 그 온도에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 직접 농축시켰다. 잔류물에 EtOAc (10 mL)를 첨가하고, 다량의 고체를 침전시켰다. 여과한 후, 여과물을 농축시켜 조 0-(옥세탄-3-일)히드록실아민 (400 mg, 4.49 mmol)을 수득하였다. 조 생성물을 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0627] 7-모르폴리노-N-(옥세탄-3-일옥시)-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드의 합성

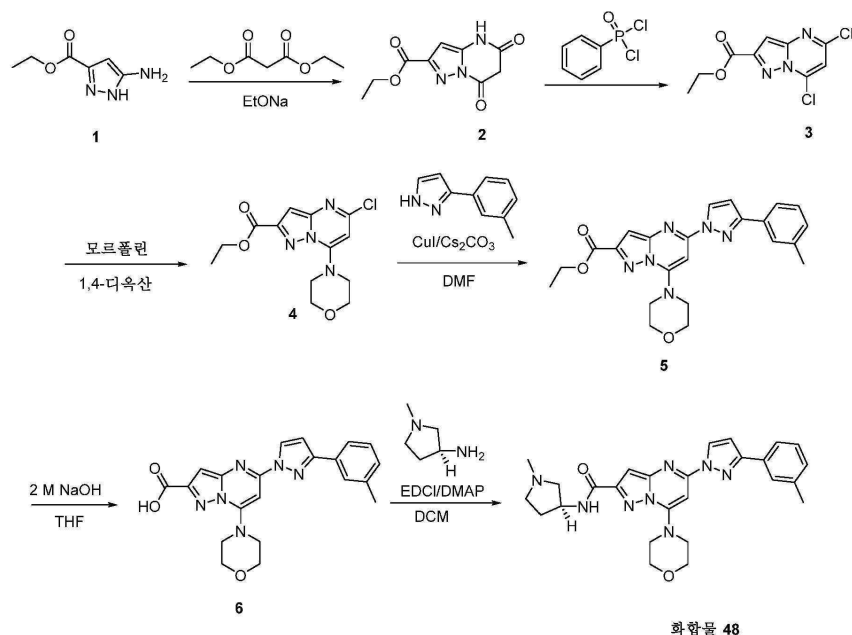


[0628]

[0629] DCM 중 에틸 7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실산 (100 mg, 0.25 mmol), 조 0-(옥세탄-3-일)히드록실아민 (400 mg, 4.49 mmol), EDCI (154 mg, 0.80 mmol) 및 DMAP (98 mg, 0.80 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. TLC 분석에 의해 나타난 바와 같이 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 직접 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 2% MeOH/DCM에서 3% MeOH/DCM의 구배 용리로 정제하여 7-모르폴리노-N-(옥세탄-3-일옥시)-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드 (화합물 47, 19 mg, 0.04 mmol)를 수득하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 476 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.08 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.82-7.80 (m, 2H), 7.38 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.11-5.08 (m, 1H), 4.78-4.74 (m, 2H), 4.69-4.65 (m, 2H), 3.89 (s, 8H), 2.40 (s, 3H).

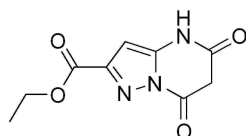
[0630] 일반적 절차 1

[0631] 화합물 48: N-[(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일]-7-모르폴리노-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드



[0632]

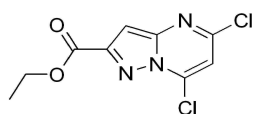
[0633] 에틸 5,7-디옥소-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실레이트의 합성



[0634]

[0635] 무수 EtOH의 용액 (10 mL)에 작은 조각의 나트륨 (890 mg, 38.7 mmol)을 실온에서 조심스럽게 첨가하였다. 모든 나트륨을 용해시킨 후, 용액을 농축시켜 새로운 NaOEt를 백색 고체로서 수득하였다. 새로 제조된 NaOEt를 디에틸 말로네이트 (40 mL) 및 에틸 5-아미노-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (2 g, 12.9 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 120℃로 가열하고, 그 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 다량의 고체가 침전되었다. 여과한 후, 필터 케이크를 에테르로 2회 세척하여 에틸 5,7-디옥소-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실레이트 (5.92 g, 26.5 mmol)를 황색 고체로서 수득하였다. 조 생성물을 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS (ESI+): m/z 224 (MH<sup>+</sup>).

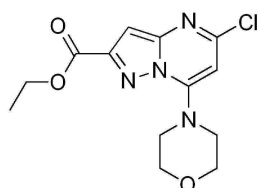
[0636] 에틸 5,7-디클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실레이트의 합성



[0637]

[0638] 페닐포스포산 디클로라이드 (15 mL) 중 조 에틸 5,7-디옥소-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실레이트 (5.92 g, 26.5 mmol)의 용액을 120℃로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 pH= 8이 될 때까지 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 켄칭하였다. 수용액을 DCM/MeOH (15:1, 6 x 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS (ESI+): m/z 260/262 (MH<sup>+</sup>).

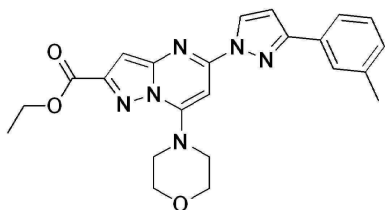
[0639] 에틸 5-클로로-7-모르폴리노피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실레이트의 합성



[0640]

[0641] 1,4-디옥산 (60 mL) 중 조 에틸 5,7-디클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실레이트 (4.83 g, 18.6 mmol)의 용액에 모르폴린 (3.2 g, 37.3 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 직접 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 2% MeOH/DCM에서 3% MeOH/DCM의 구배 용리로 정제하여 에틸 5-클로로-7-모르폴리노피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실레이트 (3.3 g, 10.6 mmol)를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI+): m/z 311/313 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.98 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.49-4.41 (m, 2H), 3.98-3.96 (m, 4H), 3.92-3.82 (m, 4H), 1.33 (t, J = 8.4 Hz, 3H).

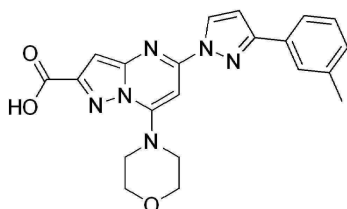
[0642] 에틸 7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실레이트의 합성



[0643]

[0644] DMF (120 mL) 중 에틸 5-클로로-7-모르폴리노피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실레이트 (3.2 g, 10.6 mmol), 3-(m-톨릴)-1H-피라졸 (2.0 g, 12.8 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.9 g, 21.3 mmol) 및 CuI (400 mg, 2.1 mmol)의 현탁액을 110°C로 밤새 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 켄칭하고, DCM/MeOH (15:1, 3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 1% MeOH/DCM에서 5% MeOH/DCM의 구배 용리로 정제하여 에틸 7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실레이트 (3.8 g, 8.8 mmol)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI+): m/z 433 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.82 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.50-4.43 (m, 2H), 4.03-4.01 (m, 4H), 3.93-3.91 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

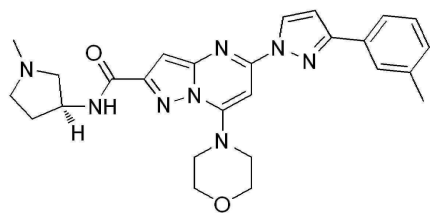
[0645] 7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실산의 합성



[0646]

[0647] THF (160 mL) 중 에틸 7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실레이트 (3.8 g, 8.8 mmol)의 용액에 2 M 수성 NaOH 용액 (30 mL)을 첨가하였다. 반응물을 40°C로 3시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물에 1 M 수성 HCl 용액을 pH= 4까지 첨가하였다. 생성된 용액을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실산 (3.5 g, 8.7 mmol)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI+): m/z 405 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.73 (s, 1H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.89 (s, 8H), 2.40 (s, 3H).

[0648] (S)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드의 합성



[0649]

[0650]

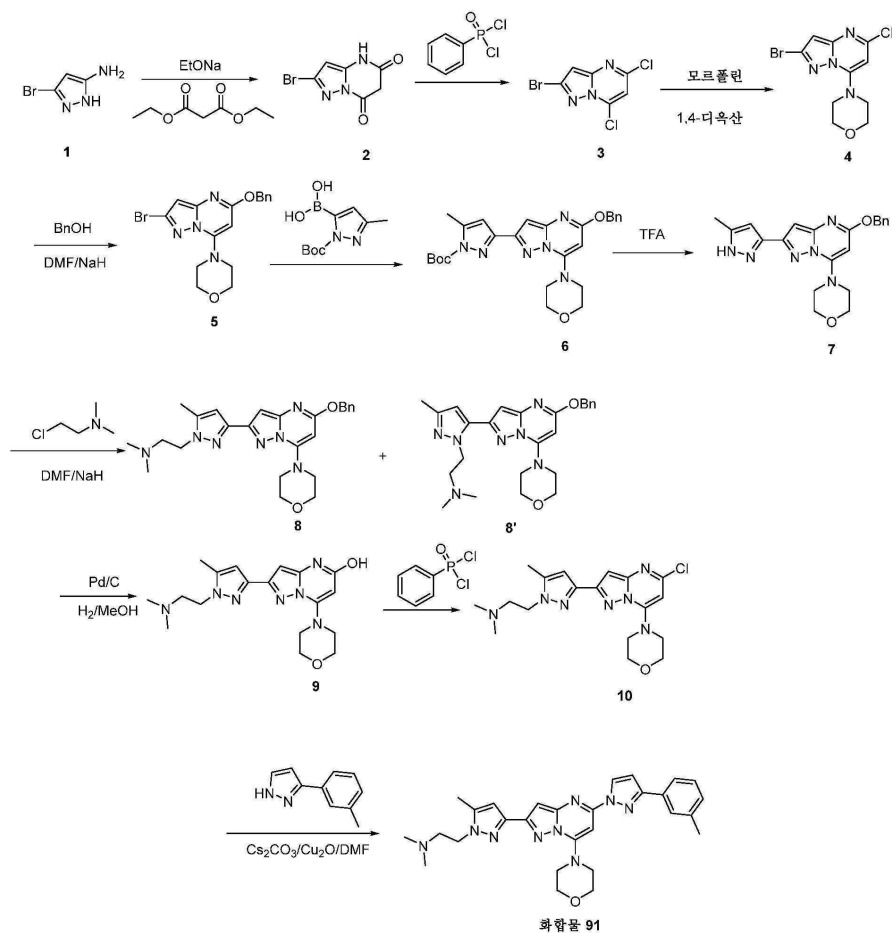
DCM 중 7-모르폴리노-5-(3-(*m*-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-2-카르복실산 (60 mg, 0.15 mmol), (S)-1-메틸피롤리딘-3-아민 (16 mg, 0.16 mmol), EDCI (70.8 mg, 0.37 mmol) 및 DMAP (46 mg, 0.37 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 직접 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 1% MeOH/DCM에서 3% MeOH/DCM의 구배 용리로 정제하여 (S)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-7-모르폴리노-5-(3-(*m*-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-2-카르복사미드 (화합물 48 32 mg, 0.07 mmol)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* 487 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.82-7.79 (m, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (J = 2.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 3.90 (s, 8H), 2.82-2.72 (m, 2H), 2.50-2.45 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.27-2.19 (m, 1H), 1.87-1.82 (m, 2H).

[0651]

일반적 절차 2

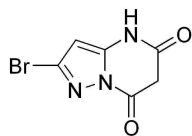
[0652]

화합물 91: N,N-디메틸-2-[5-메틸-3-[7-모르폴리노-5-[3-(*m*-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-2-일]피라졸-1-일]에탄아민



[0653]

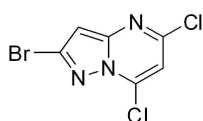
[0654] 2-브로모피라졸로[1,5-a]피리미딘-5,7 (4H,6H)-디온의 합성



[0655]

[0656] 디에틸 말로네이트 (50 mL) 및 3-브로모-1H-피라졸-5-아민 (5 g, 30.86 mmol)의 용액에 NaOEt (무수 EtOH 중 20%, 26 g)를 첨가하였다. 혼합물을 120℃로 가열하여 딘-스타크 트랩에 의해 EtOH를 제거하였다. 이어서, 반응 혼합물을 그 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 다량의 고체가 침전되었다. 여과한 후, 필터 케이크를 에테르로 2회 세척하여 조 2-브로모피라졸로[1,5-a]피리미딘-5,7 (4H,6H)-디온 (13.5 g, 59.2 mmol)을 황색 고체로서 수득하였다. 조 생성물을 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 230/232 (MH<sup>+</sup>).

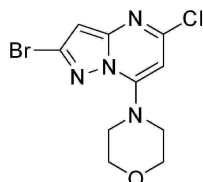
[0657] 2-브로모-5,7-디클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘의 합성



[0658]

[0659] 페닐포스포산 디클로라이드 (100 mL) 중 조 2-브로모피라졸로[1,5-a]피리미딘-5,7 (4H,6H)-디온 (13.8 g, 56.7 mmol)의 용액을 120℃로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 빙조에서 pH= 8이 될 때까지 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 켄칭하였다. 수용액을 DCM/MeOH (15:1, 6 x 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 2-브로모-5,7-디클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘 (10 g, 37.8 mmol)을 수득하였다. 조 생성물을 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 266/268 (MH<sup>+</sup>).

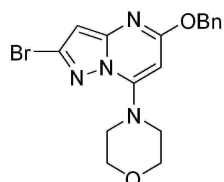
[0660] 4-(2-브로모-5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)모르폴린의 합성



[0661]

[0662] 1,4-디옥산 (120 mL) 중 조 2-브로모-5,7-디클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘 (10 g, 37.8 mmol)의 용액에 모르폴린 (6.58 g, 75.6 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 직접 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 2% MeOH/DCM에서 3% MeOH/DCM의 구배 용리로 정제하여 4-(2-브로모-5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)모르폴린 (8.6 g, 27.2 mmol)을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 317/319 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.52 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.98-3.93 (m, 4H), 3.82-3.76 (m, 4H).

[0663] 4-(5-(벤질옥시)-2-브로모피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)모르폴린의 합성

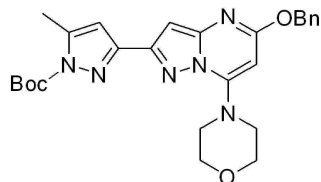


[0664]

[0665] DMF (60 mL) 중 페닐메탄올 (1.71 g, 15.8 mmol)의 용액에 NaH (1.27 g, 31.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응물에 DMF (20 mL) 중 4-(2-브로모-5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)모르폴린 (5 g, 15.8 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 모니터링하였다. 물 (200 mL)을 상기 용액에 첨가하고, 다량의 고체가 침전되었다. 여과한 후, 필터 케이크를 에테르로 2회 세척하여 4-(5-(벤질옥시)-2-브로모피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)모르폴린

(7.5 g, 19.3 mmol)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI+):  $m/z$  389/391 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.61-7.32 (m, 5H), 6.34 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.98-3.92 (m, 4H), 3.66-3.59 (m, 4H).

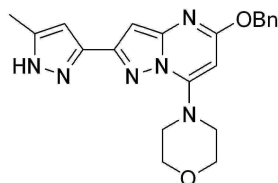
[0666] tert-부틸 3-(5-(벤질옥시)-7-모르폴리노피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-카르복실레이트의 합성



[0667]

[0668] 1,4-디옥산/ $H_2O$  (330 mL, 10:1) 중 4-(5-(벤질옥시)-2-브로모피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)모르폴린 (7.5 g, 19.3 mmol), (1-(tert-부톡시카르보닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)보론산 (4.78 g, 21.2 mmol),  $Pd(PPh)_2Cl_2$  (1.35 g, 1.92 mmol) 및 CsF (8.77 g, 57.7 mmol)의 현탁액을 95°C로 밤새 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 직접 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 25% EtOAc/Hex에서 33% EtOAc/Hex의 구배 용리로 정제하여 tert-부틸 3-(5-(벤질옥시)-7-모르폴리노피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-카르복실레이트 (4.2 g, 8.57 mmol)를 담황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI+):  $m/z$  491 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.48-7.42 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 3 H), 6.50 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.94-3.88 (m, 4H), 3.68-3.63 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).

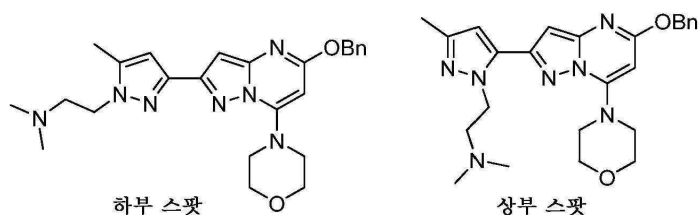
[0669] 4-(5-(벤질옥시)-2-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)모르폴린의 합성



[0670]

[0671] DCM (40 mL) 중 tert-부틸 3-(5-(벤질옥시)-7-모르폴리노피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-카르복실레이트 (4.2 g, 8.57 mmol)의 용액에 TFA (5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 pH= 8이 될 때까지 포화  $NaHCO_3$  용액으로 켄칭하였다. 다량의 고체가 침전되었다. 여과한 후, 필터 케이크를 에테르로 2회 세척하여 조 4-(5-(벤질옥시)-2-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)모르폴린 (4.5 g, 11.5 mmol)을 백색 고체로서 수득하였다. 조 생성물을 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS (ESI+):  $m/z$  391 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.48-7.42 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 3 H), 6.58 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.98-3.92 (m, 4H), 3.68-3.61 (m, 4H), 2.38 (s, 3H).

[0672] 2-(3-(5-(벤질옥시)-7-모르폴리노피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸에탄아민 및 2-(5-(5-(벤질옥시)-7-모르폴리노피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸에탄아민의 합성



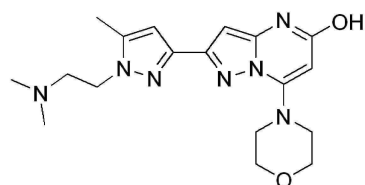
[0673]

[0674] DMF 중 조 4-(5-(벤질옥시)-2-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)모르폴린 (4.5 g, 11.5 mmol)의 용액에  $Cs_2CO_3$  (11.28g, 34.62mmol) 및 2-클로로-N,N-디메틸에탄아민 히드로클로라이드 (2 g, 13.85

mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. TLC는 2개의 새로운 스팟을 나타냈다. LC-MS는 목적 생성물을 나타냈다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, DCM (3 x 70 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 5% MeOH/DCM에서 10% MeOH/DCM의 구배 용리로 정제하여 2-(5-(5-(벤질옥시)-7-모르폴리노피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸에탄아민 (상부 스팟, 2.1 g, 4.5 mmol) 및 2-(3-(5-(벤질옥시)-7-모르폴리노피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸에탄아민 (하부 스팟, 0.6 g, 1.3 mmol)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0675] 2-(5-(5-(벤질옥시)-7-모르폴리노피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸에탄아민 (상부 스팟). LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 462 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48-7.42 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 3 H), 6.48 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.66 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.98-3.92 (m, 4H), 3.70-3.64 (m, 4H), 2.76 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (s, 6H). 2-(3-(5-(벤질옥시)-7-모르폴리노피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸에탄아민 (하부 스팟). LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 462 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48-7.42 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 3 H), 6.64 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.33 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.98-3.93 (m, 4H), 3.68-3.63 (m, 4H), 3.08 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.46 (s, 6H), 2.36 (s, 3H).

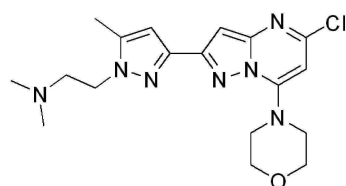
[0676] 2-(1-(2-(디메틸아미노)에틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)-7-모르폴리노피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-올의 합성



[0677]

[0678] MeOH 중 2-(3-(5-(벤질옥시)-7-모르폴리노피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸에탄아민 (0.6 g, 1.3 mmol)의 용액에 Pd/C를 H<sub>2</sub> 풍선 하에 실온에서 4시간 동안 첨가하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 모니터링하였다. 여과한 후, 여과물을 직접 농축시켜 조 2-(1-(2-(디메틸아미노)에틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)-7-모르폴리노피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-올 (0.4 g, 1.01 mmol)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 372 (H<sup>+</sup>).

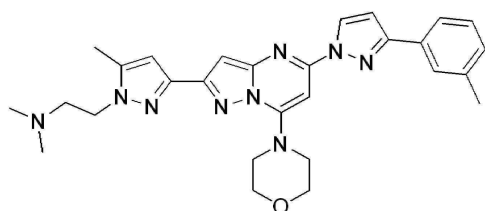
[0679] 2-(3-(5-클로로-7-모르폴리노피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸에탄아민의 합성



[0680]

[0681] 페닐포스폰산 디클로라이드 (15 mL) 중 2-(1-(2-(디메틸아미노)에틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)-7-모르폴리노피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-올 (0.4 g, 1.01 mmol)의 용액을 110℃로 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 pH=8이 될 때까지 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 켄칭하였다. 수용액을 DCM/MeOH (15:1, 2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 2-(3-(5-클로로-7-모르폴리노피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸에탄아민 (250 mg, 0.64 mmol)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 390/392 (MH<sup>+</sup>).

[0682] N,N-디메틸-2-(5-메틸-3-(7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)-1H-피라졸-1-일)에탄아민의 합성



[0683]

[0684]

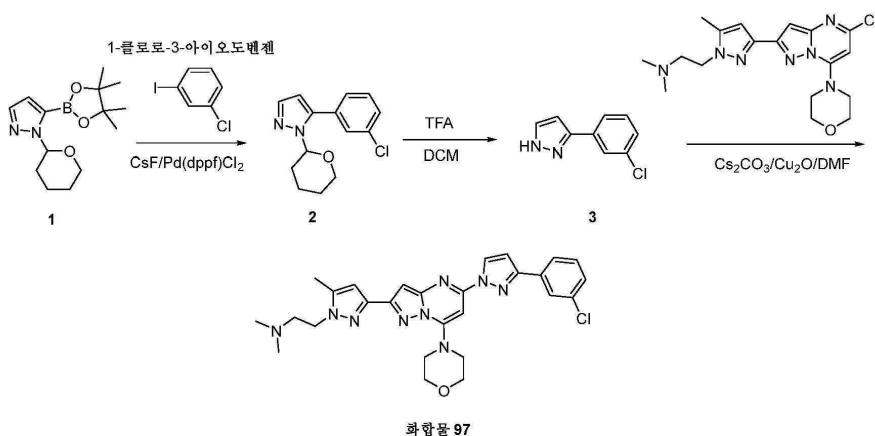
DMF (5 mL) 중 2-(3-(5-클로로-7-모르폴리노피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸에탄아민 (39 mg, 0.10 mmol), 4-(m-톨릴)-1H-피라졸 (17 mg, 0.11 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (65 mg, 0.20 mmol) 및  $\text{Cu}_2\text{O}$  (2.8 mg, 0.02 mmol)의 현탁액을 110°C로 밤새 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 직접 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 5% MeOH/DCM에서 10% MeOH/DCM의 구배 용리로 정제하여 N,N-디메틸-2-(5-메틸-3-(7-모르폴리노-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)-1H-피라졸-1-일)에탄아민 (화합물 91 9 mg, 0.018 mmol)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 512 ( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76-7.61 (m, 2H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.81-6.75 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.35-4.25 (m, 2H), 4.10-4.00 (m, 4H), 3.95-3.85 (m, 4H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 9H).

[0685]

일반적 절차 3

[0686]

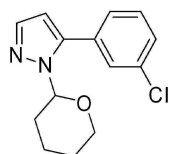
화합물 97: 2-[3-[5-[3-(3-클로로페닐)피라졸-1-일]-7-모르폴리노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]-5-메틸-피라졸-1-일]-N,N-디메틸-에탄아민



[0687]

[0688]

5-(3-클로로페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸의 합성

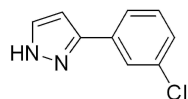


[0689]

[0690]

1,4-디옥산/ $\text{H}_2\text{O}$  (44 mL, 10:1) 중 1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (500 mg, 1.18 mmol), 1-클로로-3-아이오도벤젠 (280 mg, 1.18 mmol), CsF (488 mg, 3.21 mmol) 및 Pd(dppf) $\text{Cl}_2$  (225 mg, 0.30 mmol)의 현탁액을 60°C로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 직접 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 10% EtOAc/Hex에서 20% EtOAc/Hex의 구배 용리로 정제하여 불순한 5-(3-클로로페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸 (377 mg, 1.44 mmol)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 263/265 ( $\text{MH}^+$ ).

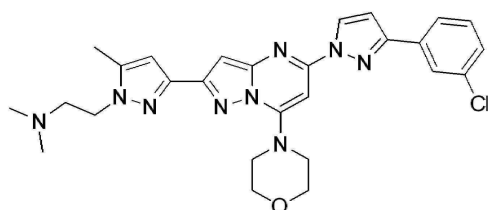
[0691] 3-(3-클로로페닐)-1H-피라졸의 합성



[0692]

[0693] DCM 중 불순한 5-(3-클로로페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸 (377 mg, 1.44 mmol)의 용액에 TFA (3 mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 pH= 8이 될 때까지 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 켄칭하였다. 수용액을 DCM/MeOH (15:1, 3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 179/181 (MH<sup>+</sup>).

[0694] 2-(3-(5-(3-(3-클로로페닐)-1H-피라졸-1-일)-7-모르폴리노피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸에탄아민의 합성

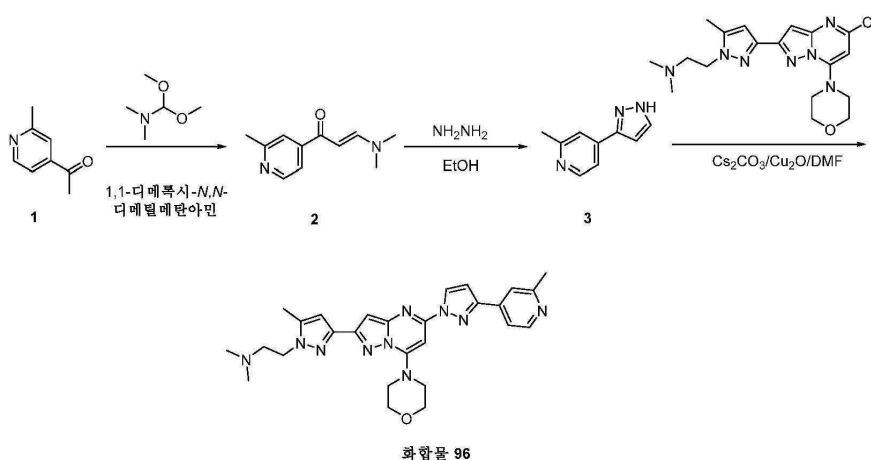


[0695]

[0696] DMF (10 mL) 중 3-(3-클로로페닐)-1H-피라졸 (22 mg, 0.12 mmol), 2-(3-(5-클로로-7-모르폴리노피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸에탄아민 (40 mg, 0.10 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (68 mg, 0.20 mmol) 및 Cu<sub>2</sub>O (3 mg, 0.02 mmol)의 현탁액을 110℃로 밤새 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 직접 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 2% MeOH/DCM에서 3% MeOH/DCM의 구배 용리로 정제하여 2-(3-(5-(3-(3-클로로페닐)-1H-피라졸-1-일)-7-모르폴리노피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸에탄아민 (화합물 97 15.2 mg, 0.03 mmol)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 532/534 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.67 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.46-7.33 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.81-6.78 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.26-4.22 (m, 2H), 4.06-4.00 (m, 4H), 3.95-3.89 (m, 4H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.33 (s, 6H).

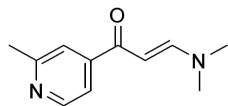
[0697] 일반적 절차 4

[0698] 화합물 96: N,N-디메틸-2-[5-메틸-3-[5-[3-(2-메틸-4-피리딜)피라졸-1-일]-7-모르폴리노피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피라졸-1-일]에탄아민



[0699]

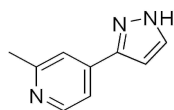
[0700] (E)-3-(디메틸아미노)-1-(2-메틸피리딘-4-일)프로프-2-엔-1-온의 합성



[0701]

[0702] 1,1-디메톡시-N,N-디메틸메탄아민 중 1-(2-메틸피리딘-4-일)에탄논 (100 mg, 0.75 mmol)의 용액을 환류 하에 3 시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 직접 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 2% MeOH/DCM에서 3% MeOH/DCM의 구배 용리로 정제하여 (E)-3-(디메틸아미노)-1-(2-메틸피리딘-4-일)프로프-2-엔-1-온 (135 mg, 0.71 mmol)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 191 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.68 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

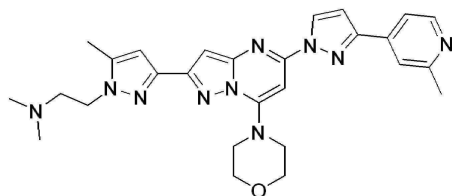
[0703] 2-메틸-4-(1H-피라졸-3-일)피리딘의 합성



[0704]

[0705] 에탄올 (2 mL) 중 (E)-3-(디메틸아미노)-1-(2-메틸피리딘-4-일)프로프-2-엔-1-온 (135 mg, 0.71 mmol)의 용액에 히드라진 (0.3 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃로 30분 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 켄칭하고, DCM (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 2-메틸-4-(1H-피라졸-3-일)피리딘 (109 mg, 0.68 mmol)을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 160 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.53 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H).

[0706] N,N-디메틸-2-(5-메틸-3-(5-(3-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-7-모르폴리노피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)-1H-피라졸-1-일)에탄아민의 합성



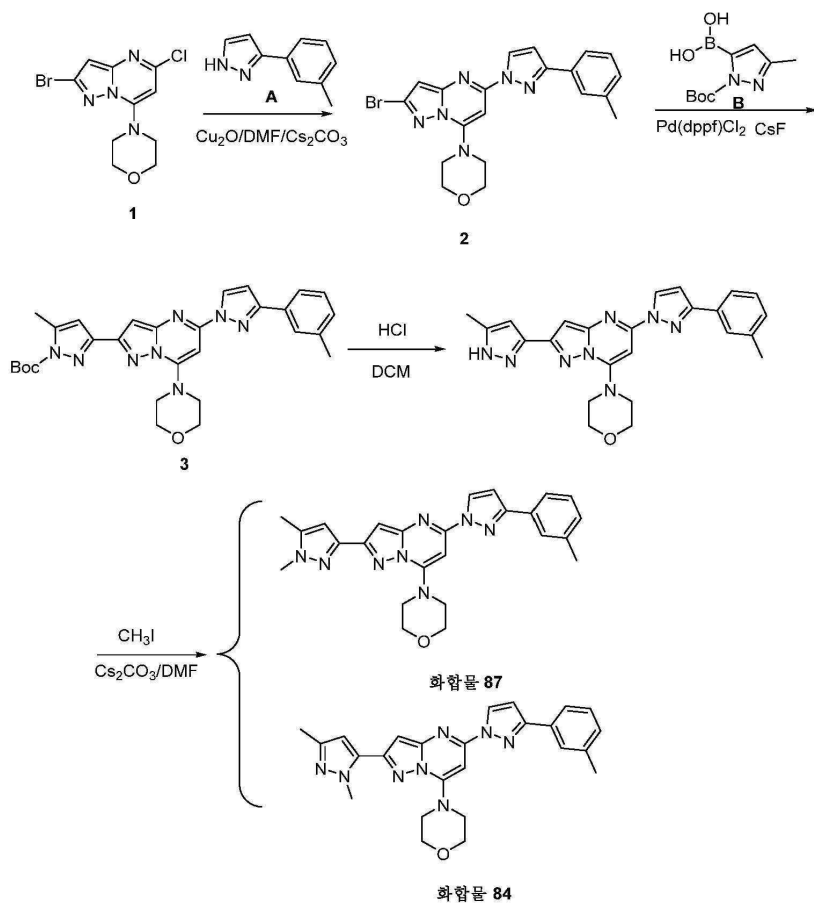
[0707]

[0708] DMF (4 mL) 중 2-메틸-4-(1H-피라졸-3-일)피리딘 (20 mg, 0.12 mmol), 2-(3-(5-클로로-7-모르폴리노피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸에탄아민 (40 mg, 0.10 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (68 mg, 0.20 mmol) 및 Cu<sub>2</sub>O (2 mg, 0.01 mmol)의 현탁액을 110℃로 밤새 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 직접 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 2% MeOH/DCM에서 3% MeOH/DCM의 구배 용리로 정제하여 N,N-디메틸-2-(5-메틸-3-(5-(3-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-7-모르폴리노피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)-1H-피라졸-1-일)에탄아민 (화합물 96 15.6 mg, 0.03 mmol)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 513 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.70 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.87 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.27-4.22 (m, 2H), 4.05-4.00 (m, 4H), 3.95-3.91 (m, 4H), 2.85-2.81 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.34 (s, 6H).

[0709] 일반적 절차 5

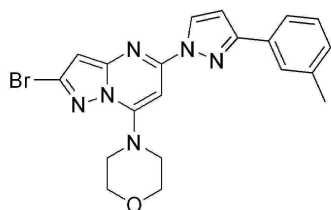
[0710] 화합물 84: 4-[2-(2,5-디메틸피라졸-3-일)-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린 및

[0711] 화합물 87: 4-[2-(1,5-디메틸피라졸-3-일)-5-[3-(*m*-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일]모르폴린



[0712]

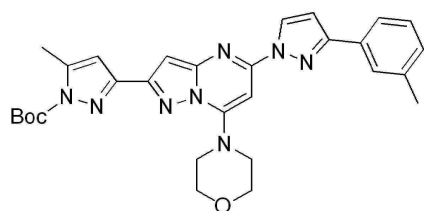
[0713] 4-(2-브로모-5-(3-(*m*-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일)모르폴린의 합성



[0714]

[0715] DMF (80 mL) 중 4-(2-브로모-5-클로로피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일)모르폴린 (5 g, 15.8 mmol), 3-페닐-1H-피라졸 (2.75 g, 17.4 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10.3 g, 31.6 mmol) 및 Cu<sub>2</sub>O (453 mg, 3.2 mmol)의 현탁액을 110℃로 밤새 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 직접 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 20% EtOAc/HeX에서 33% EtOAc/HeX의 구배 용리로 정제하여 4-(2-브로모-5-(3-(*m*-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일)모르폴린 (5.0 g, 11.4 mmol)을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI+): *m/z* 439/441 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.59 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.80-7.62 (m, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.19-7.10 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.82 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.05-3.95 (m, 4H), 3.85-3.80 (m, 4H), 2.44 (s, 3H).

[0716] tert-부틸 5-메틸-3-(7-모르폴리노-5-(3-(*m*-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-2-일)-1H-피라졸-1-카르복실레이트의 합성



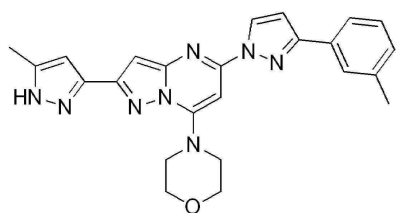
[0717]

[0718]

1,4-디옥산/ $H_2O$  (22 mL, 10:1) 중 4-(2-브로모-5-(3-(*m*-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일)모르폴린 (200 mg, 0.46 mmol), (1-(*tert*-부톡시카르보닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)보론산 (114 mg, 0.50 mmol), CsF (208 mg, 1.37 mmol) 및 Pd (dppf) $Cl_2$  (32 mg, 0.05 mmol)의 현탁액을 100°C로 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 직접 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 20% EtOAc/Hex에서 33% EtOAc/Hex의 구배 용리로 정제하여 5-메틸-3-(7-모르폴리노-5-(3-(*m*-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-2-일)-1H-피라졸-1-카르복실레이트 (220 mg, 0.41 mmol)를 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  541 ( $MH^+$ ).

[0719]

4-(2-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(3-(*m*-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일)모르폴린의 합성



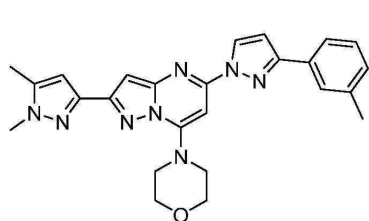
[0720]

[0721]

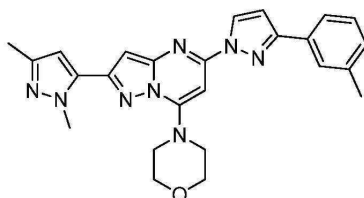
DCM (5 mL) 중 4-(2-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(3-(*m*-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일)모르폴린 (220 mg, 0.41 mmol)의 용액에 HCl/ $Et_2O$  용액 (2 mL)을 첨가하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 pH= 8이 될 때까지 포화  $NaHCO_3$  용액으로 켄칭하였다. 수용액을 DCM/MeOH (15:1, 2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 4-(2-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(3-(*m*-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일)모르폴린 (138 mg, 0.31 mmol)을 담황색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  441 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.63 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 7.76-7.61 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.81 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.56 (brs, 1H), 4.05-4.00 (m, 4H), 3.95-3.85 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

[0722]

4-(2-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(3-(*m*-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일)모르폴린 및 4-(2-(1,3-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-(3-(*m*-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일)모르폴린의 합성



하부 스팟



상부 스팟

[0723]

[0724]

실온에서 DMF (5 mL) 중 4-(2-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(3-(*m*-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일)모르폴린 (100 mg, 0.23 mmol) 및  $Cs_2CO_3$  (222 mg, 0.68 mmol)의 현탁액에  $CH_3I$  (48 mg, 0.34 mmol)를 첨가하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응물을 물 (50 mL)로 켄칭하고, 용액을 DCM (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 5% MeOH/DCM에서 8% MeOH/DCM의 구배 용리로 정제하여 4-(2-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(3-(*m*-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일)모르폴린 (화합물

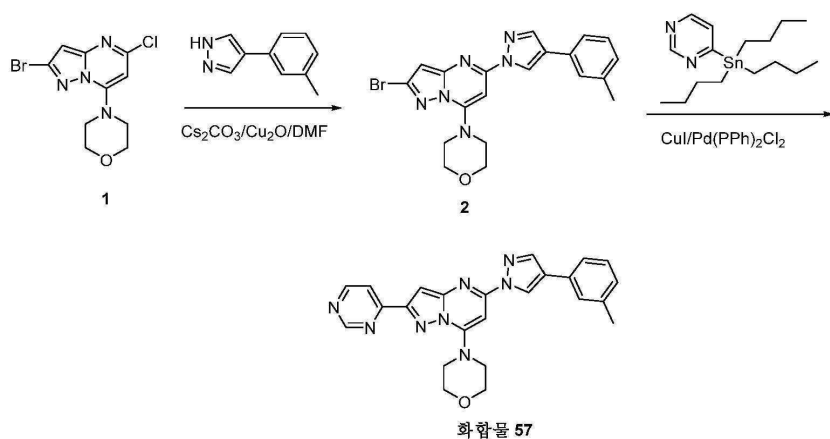
87, 하부 스팟, 21 mg, 0.046 mmol) 및 4-(2-(1,3-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)모르폴린 (화합물 84, 상부 스팟, 42 mg, 0.092 mmol)을 수득하였다.

[0725] 4-(2-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)모르폴린 (화합물 87, 하부 스팟). LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 455 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.67 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.36 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.83-6.82 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 4.07-4.02 (m, 4H), 3.95-3.90 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

[0726] 4-(2-(1,3-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-(3-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)모르폴린 (화합물 84, 상부 스팟). LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 455 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.60 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.33 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.79 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 4.02-3.90 (m, 4H), 3.88-3.85 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

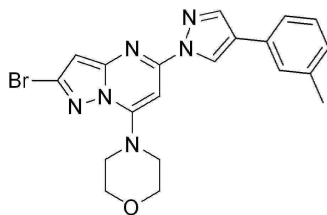
[0727] 일반적 절차 6

[0728] 화합물 57: 4-[5-[4-(m-톨릴)피라졸-1-일]-2-피리미딘-4-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린



[0729]

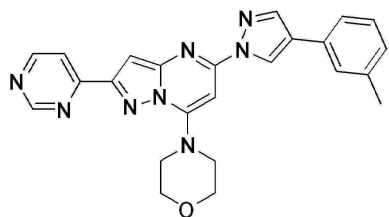
[0730] 4-(2-브로모-5-(4-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)모르폴린의 합성



[0731]

[0732] DMF (150 mL) 중 4-(2-브로모-5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)모르폴린 (3 g, 9.45 mmol), 4-(m-톨릴)-1H-피라졸 (1.5 g, 9.45 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.16 g, 18.9 mmol) 및 Cu<sub>2</sub>O (135 mg, 0.945 mmol)의 현탁액을 110℃로 밤새 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 직접 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 2% MeOH/DCM에서 3% MeOH/DCM의 구배 용리로 정제하여 4-(2-브로모-5-(4-(m-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)모르폴린 (4.5 g, 10.27 mmol)을 담황색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 439/441 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.81 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.47-7.33 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.98-3.92 (m, 4H), 3.85-3.78 (m, 4H), 2.41 (s, 3H).

[0733] 4-(2-(피리미딘-4-일)-5-(4-(*m*-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일)모르폴린의 합성

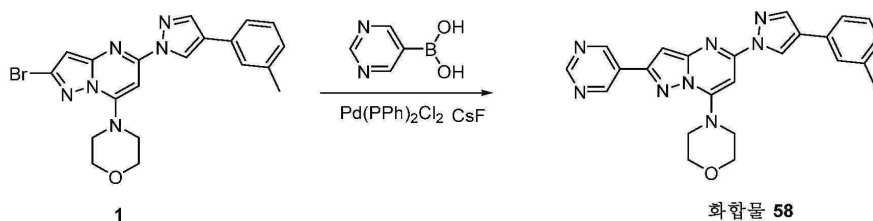


[0734]

[0735] DMF (3 mL) 중 4-(2-브로모-5-(4-(*m*-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일)모르폴린 (100 mg, 0.23 mmol), 4-(트리부틸스탄닐)피리미딘 (168 mg, 0.45 mmol), CuI (13 mg, 0.068 mmol) 및 Pd(PPh)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>의 현탁액을 N<sub>2</sub> 하에 100℃로 3시간 동안 가열하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 직접 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 2% MeOH/DCM에서 3% MeOH/DCM의 구배 용리로 정제하여 4-(2-(피리미딘-4-일)-5-(4-(*m*-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일)모르폴린 (화합물 57, 24 mg, 0.055 mmol)을 담황색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* 439 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.33 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.53-7.42 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.14-7.12 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.10-4.00 (m, 4H), 3.92-3.81 (m, 4H), 2.42 (s, 3H).

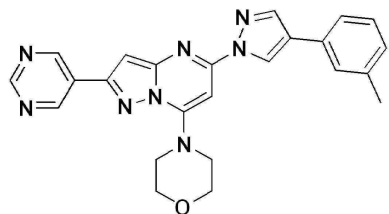
[0736] 일반적 절차 7

[0737] 화합물 58: 4-[5-[4-(*m*-톨릴)피라졸-1-일]-2-피리미딘-5-일-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일]모르폴린



[0738]

[0739] 4-(2-(피리미딘-5-일)-5-(4-(*m*-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일)모르폴린의 합성

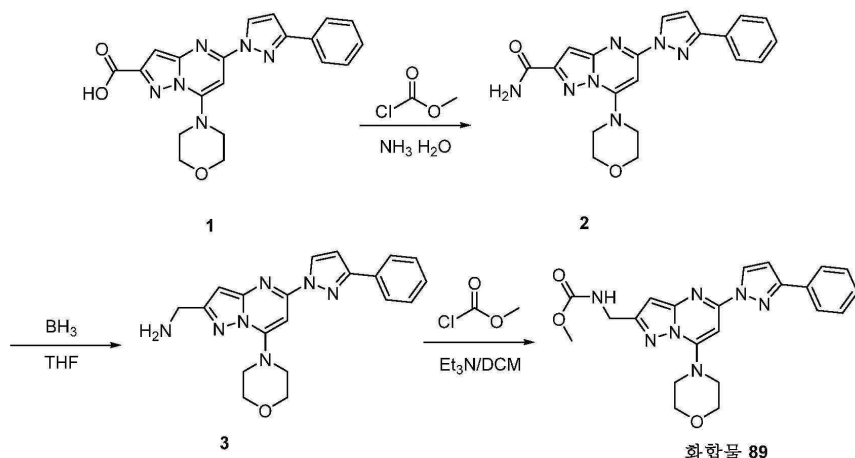


[0740]

[0741] 1,4-디옥산/H<sub>2</sub>O (7.5 mL, 2:1) 중 4-(2-브로모-5-(4-(*m*-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일)모르폴린 (100 mg, 0.23 mmol), 피리미딘-5-일보론산 (34 mg, 0.28 mmol), CsF (52 mg, 0.34 mmol) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (16 mg, 0.023 mmol)의 현탁액을 80℃로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 직접 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 1% MeOH/DCM에서 2% MeOH/DCM의 구배 용리로 정제하여 4-(2-(피리미딘-5-일)-5-(4-(*m*-톨릴)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일)모르폴린 (화합물 58, 21 mg, 0.048 mmol)을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* 439 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.38-9.25 (m, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.55-7.41 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.10-4.00 (m, 4H), 3.95-3.86 (m, 4H), 2.42 (s, 3H).

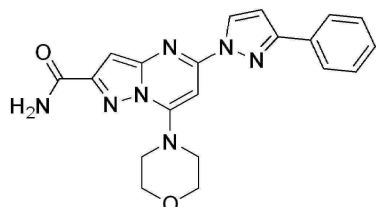
[0742] 일반적 절차 8

[0743] 화합물 89: 메틸 N-[[7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]메틸]카르바메이트



[0744]

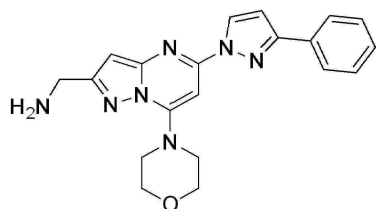
[0745] 7-모르폴리노-5-(3-페닐-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드의 합성



[0746]

[0747] DCM (50 mL) 중 7-모르폴리노-5-(3-페닐-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실산 (370 mg, 0.94 mmol)의 용액에 메틸 카르보노클로리데이트 (107 mg, 1.12 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 혼합물에 수산화암모늄 (143 mg, 1.44 mmol)을 첨가하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 모니터링 하였다. 반응 혼합물을 직접 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 2% MeOH/DCM에서 10% MeOH/DCM의 구배 용리로 정제하여 7-모르폴리노-5-(3-페닐-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드 (326 mg, 0.84 mmol)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 390 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.73 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.10-8.00 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.53-7.30 (m, 3H), 7.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.95-3.85 (m, 8H).

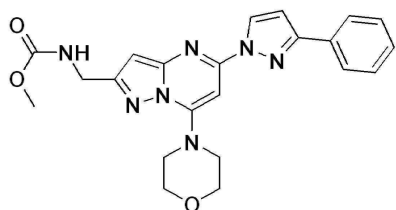
[0748] (7-모르폴리노-5-(3-페닐-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)메탄아민의 합성



[0749]

[0750] THF (50 mL) 중 7-모르폴리노-5-(3-페닐-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드 (200 mg, 0.26 mmol)의 용액에 보란-테트라히드로푸란 착물 (2 mL, 1.02 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 1 M 수성 HCl 용액으로 켄칭한 다음, NaHCO<sub>3</sub> 용액을 사용하여 pH를 8로 조정하였다. 수용액을 DCM/MeOH (10:1, 3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 2% MeOH/DCM에서 5% MeOH/DCM의 구배 용리로 정제하여 (7-모르폴리노-5-(3-페닐-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)메탄아민 (110 mg, 0.29 mmol)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 376 (MH<sup>+</sup>).

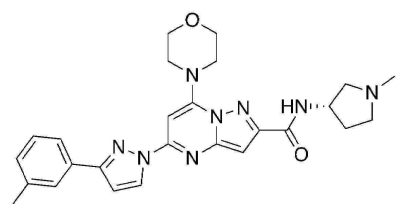
[0751] 메틸 ((7-모르폴리노-5-(3-페닐-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)메틸)카르바메이트의 합성



[0752]

[0753] DCM (50 mL) 중 (7-모르폴리노-5-(3-페닐-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)메탄아민 (55 mg, 0.013 mmol)의 용액에 메틸 카르보노클로리데이트 (13.8 mg, 0.016 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반한 다음, 혼합물에 Et<sub>3</sub>N (22 mg, 0.026 mmol)을 첨가하였다. 반응의 완결을 TLC에 의해 모니터링 하였다. 반응 혼합물을 직접 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 2% MeOH/DCM에서 10% MeOH/DCM의 구배 용리로 정제하여 메틸 ((7-모르폴리노-5-(3-페닐-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)메틸)카르바메이트 (화합물 89, 16 mg, 0.037 mmol)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 434 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.64 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.49-7.36 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.24 (brs, 1H), 4.59 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.13-4.02 (m, 4H), 3.86-3.80 (m, 4H), 3.74 (s, 3H).

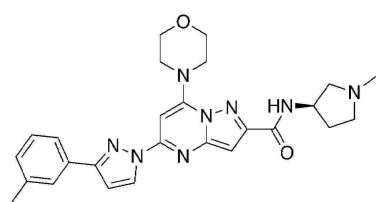
[0754] 실시예 48: N-[(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일]-7-모르폴리노-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드



[0755]

[0756] 화합물 48을 일반적 절차 1에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 487 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.82-7.79 (m, 2H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (J = 2.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 3.90 (s, 8H), 2.82-2.72 (m, 2H), 2.50-2.45 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.27-2.19 (m, 1H), 1.87-1.82 (m, 2H).

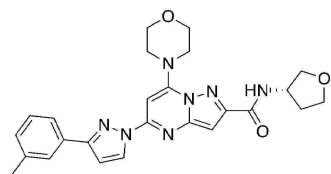
[0757] 실시예 49: N-[(3R)-1-메틸피롤리딘-3-일]-7-모르폴리노-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드



[0758]

[0759] 화합물 49를 일반적 절차 1에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 487 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.72 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.46-4.42 (m, 1H), 3.90 (s, 8H), 2.83-2.73 (m, 2H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.28-2.23 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 2H).

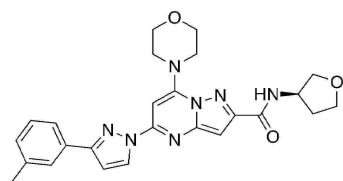
[0760] 실시예 50: 7-모르폴리노-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]-N-[(3S)-테트라히드로푸란-3-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드



[0761]

[0762] 화합물 50을 일반적 절차 1에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+):  $m/z$  474 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.72 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.35 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.07 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.82 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 4.78-4.70 (m, 1H), 4.07-3.94 (m, 6H), 3.90-3.78 (m, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.41-2.39 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 1H).

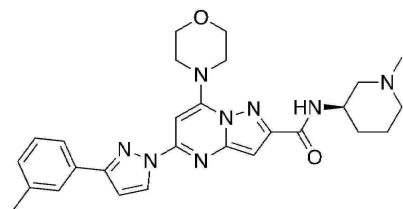
[0763] 실시예 51: 7-모르폴리노-5-[3-(*m*-톨릴)피라졸-1-일]-N-[(3R)-테트라히드로푸란-3-일]피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-2-카르복스아미드



[0764]

[0765] 화합물 51을 일반적 절차 1에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+):  $m/z$  474 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.63 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.35 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.07 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.82 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 4.78-4.70 (m, 1H), 4.04-3.94 (m, 6H), 3.90-3.78 (m, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.41-2.34 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 1H).

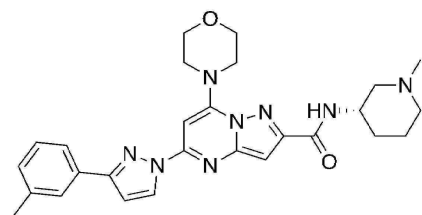
[0766] 실시예 52: N-[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]-7-모르폴리노-5-[3-(*m*-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-2-카르복스아미드



[0767]

[0768] 화합물 52를 일반적 절차 1에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+):  $m/z$  501 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.72 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 8.05 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.82-7.79 (m, 2H), 7.38 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.13 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.02-3.95 (m, 1H), 3.90 (s, 8H), 2.70-2.61 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.11-2.07 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.58-1.40 (m, 2H).

[0769] 실시예 53: N-[(3S)-1-메틸-3-피페리딜]-7-모르폴리노-5-[3-(*m*-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-2-카르복스아미드

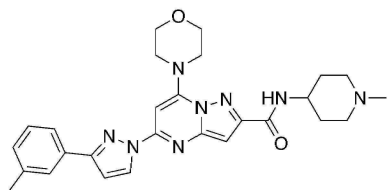


[0770]

[0771] 화합물 53을 일반적 절차 1에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+):  $m/z$  501 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.72 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.38 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.09-3.99 (m, 1H), 3.90 (s,

8H), 2.70-2.61 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.11-2.07 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.58-1.40 (m, 2H).

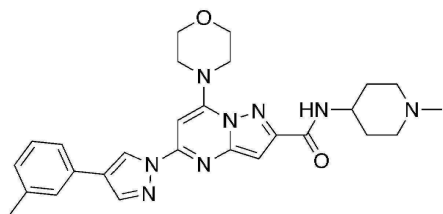
[0772] 실시예 54: N-(1-메틸-4-피페리딜)-7-모르폴리노-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드



[0773]

[0774] 화합물 54를 일반적 절차 1에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+): m/z 501 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.72 (s, 1H), 8.16-8.06 (m, 1H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.90-3.80 (m, 9H), 2.95-2.86 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.32-2.21 (m, 5H), 1.91-1.73 (m, 4H).

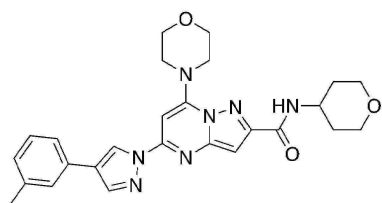
[0775] 실시예 55: N-(1-메틸-4-피페리딜)-7-모르폴리노-5-[4-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드



[0776]

[0777] 화합물 55를 일반적 절차 1에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+): m/z 501 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.87 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 2H), 6.99-6.94 (m, 2H), 4.32-4.21 (m, 1H), 4.10-4.05 (m, 4H), 3.86-3.79 (m, 4H), 3.65-3.60 (m, 2H), 2.98-2.90 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.55-2.47 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.30-2.25 (m, 2H).

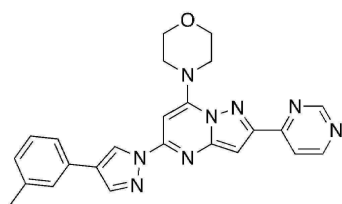
[0778] 실시예 56: 7-모르폴리노-5-[4-(m-톨릴)피라졸-1-일]-N-테트라히드로피란-4-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드



[0779]

[0780] 화합물 56을 일반적 절차 1에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+): m/z 488 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.86 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.86-6.83 (m, 1H), 4.30-4.21 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 6H), 3.85-3.75 (m, 4H), 3.61-3.54 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 2H).

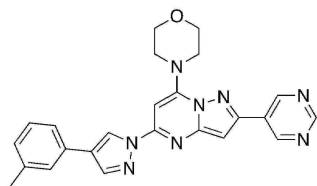
[0781] 실시예 57: 4-[5-[4-(m-톨릴)피라졸-1-일]-2-피리미딘-4-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린



[0782]

[0783] 화합물 57을 일반적 절차 2 및 6에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+):  $m/z$  439 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.33 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.53-7.42 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.14-7.12 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.10-4.00 (m, 4H), 3.92-3.81 (m, 4H), 2.42 (s, 3H).

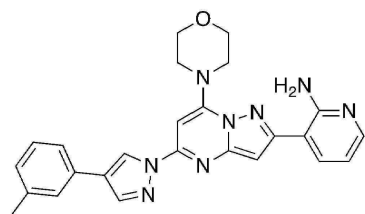
[0784] 실시예 58: 4-[5-[4-(*m*-톨릴)피라졸-1-일]-2-피리미딘-5-일-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일]모르폴린



[0785]

[0786] 화합물 58을 일반적 절차 2 및 7에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+):  $m/z$  439 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.38-9.25 (m, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.55-7.41 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.13 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.10-4.00 (m, 4H), 3.95-3.86 (m, 4H), 2.42 (s, 3H).

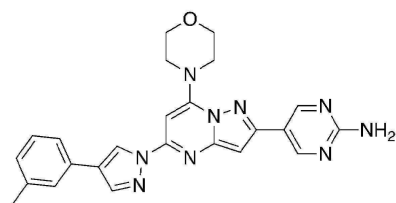
[0787] 실시예 59: 3-[7-모르폴리노-5-[4-(*m*-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-2-일]피리딘-2-아민



[0788]

[0789] 화합물 59를 일반적 절차 2 및 7에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+):  $m/z$  453 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.09 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.16 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 8.06 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.31 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.12-7.07 (m, 4H), 6.96 (s, 1H), 6.74-6.70 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 4H), 3.85-3.80 (m, 4H), 2.36 (s, 3H).

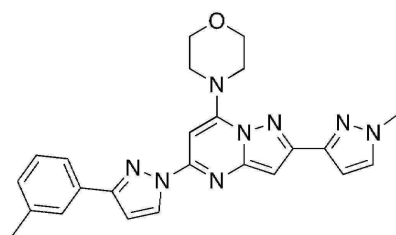
[0790] 실시예 60: 5-[7-모르폴리노-5-[4-(*m*-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-2-일]피리미딘-2-아민



[0791]

[0792] 화합물 60을 일반적 절차 2 및 7에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+):  $m/z$  454 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.07 (s, 1H), 8.88 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.30 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.10 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.92 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 8H), 2.36 (s, 3H).

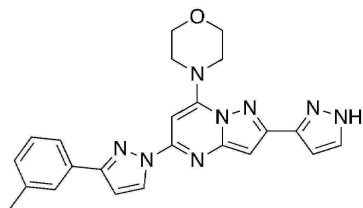
[0793] 실시예 61: 4-[2-(1-메틸피라졸-3-일)-5-[3-(*m*-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일]모르폴린



[0794]

[0795] 화합물 61을 일반적 절차 2 및 7에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+): m/z 441 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.66 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.77-7.61 (m, 2H), 7.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.83-6.81 (m, 2H), 6.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.13-4.08 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 3.95-3.90 (m, 4H), 2.45 (s, 3H).

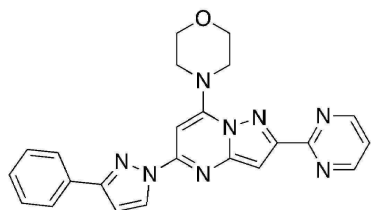
[0796] 실시예 62: 4-[5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]-2-(1H-피라졸-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린



[0797]

[0798] 화합물 62를 일반적 절차 2 및 7에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+): m/z 427 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6+D_2O$ )  $\delta$  8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.82-7.79 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.85-6.80 (m, 2H), 4.05 (s, 8H), 2.41 (s, 3H).

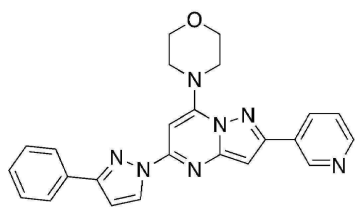
[0799] 실시예 63: 4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-피리미딘-2-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린



[0800]

[0801] 화합물 63을 일반적 절차 2 및 6에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+): m/z 425 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.90 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.69 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 7.50-7.31 (m, 5H), 7.15 (s, 1H), 6.85 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.13-4.08 (m, 4H), 4.07-3.95 (m, 4H).

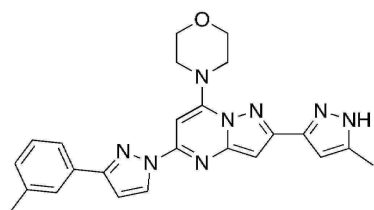
[0802] 실시예 64: 4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린



[0803]

[0804] 화합물 64를 일반적 절차 2 및 7에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+): m/z 424 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.23 (s, 1H), 8.65 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 8.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.50-7.30 (m, 4H), 7.11 (s, 1H), 6.85 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.10-4.04 (m, 4H), 3.96-3.90 (m, 4H).

[0805] 실시예 65: 4-[2-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린

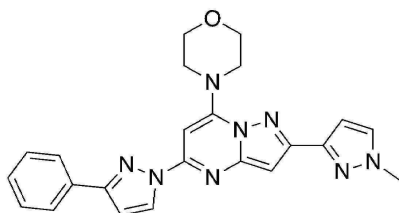


[0806]

[0807] 화합물 65를 일반적 절차 2 및 7에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+): m/z 441 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )

$\delta$  8.63 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 7.76-7.61 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.81 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.56 (brs, 1H), 4.05-4.00 (m, 4H), 3.95-3.85 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

[0808] 실시예 66: 4-[2-(1-메틸피라졸-3-일)-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린

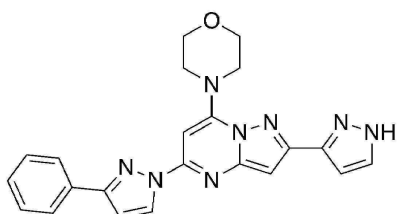


[0809]

[0810] 화합물 66을 일반적 절차 2 및 7에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+):  $m/z$  427 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )

$\delta$  8.66 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 7.94 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 7.48-7.32 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.73 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 4.15-4.05 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 3.95-3.88 (m, 4H).

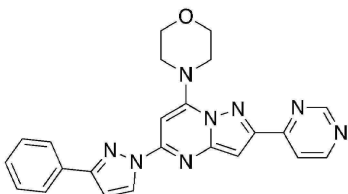
[0811] 실시예 67: 4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-(1H-피라졸-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린



[0812]

[0813] 화합물 67을 일반적 절차 2 및 7에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+):  $m/z$  413 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6+D_2O$ )  $\delta$  8.73 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 8.02 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.78 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 7.53-7.40 (m, 3H), 7.15 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.80-6.78 (m, 2H), 3.92 (s, 8H).

[0814] 실시예 68: 4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-피리미딘-4-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린

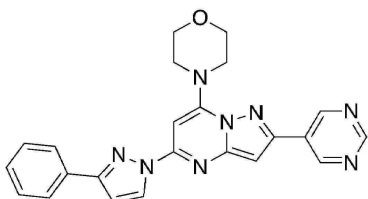


[0815]

[0816] 화합물 68을 일반적 절차 2 및 6에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+):  $m/z$  425 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )

$\delta$  8.90 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 8.84 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 8.68 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 8.10 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 7.94 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.50-7.37 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.85 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 4.13-4.06 (m, 4H), 3.95-3.90 (m, 4H).

[0817] 실시예 69: 4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-피리미딘-5-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린



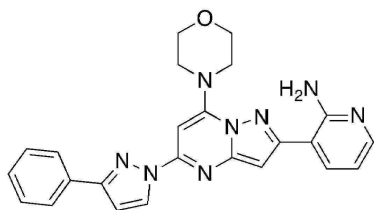
[0818]

[0819] 화합물 69를 일반적 절차 2 및 7에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+):  $m/z$  425 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )

$\delta$  9.32 (s, 2H), 9.25 (s, 1H), 8.65 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 7.63-7.37 (m, 3H),

7.17 (s, 1H), 6.86-6.85 (m, 2H), 4.06-4.01 (m, 4H), 3.95-3.90 (m, 4H).

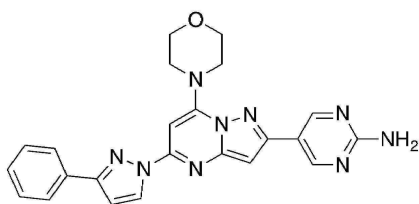
[0820] 실시예 70: 3-[7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피리딘-2-아민



[0821]

[0822] 화합물 70을 일반적 절차 2 및 7에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+): m/z 439 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.65 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.11-8.09 (m, 1H), 7.80-7.94 (m, 3H), 7.50-7.33 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 6.86-6.77 (m, 3H), 6.63 (s, 2H), 4.04-4.00 (m, 4H), 3.86-3.83 (m, 4H).

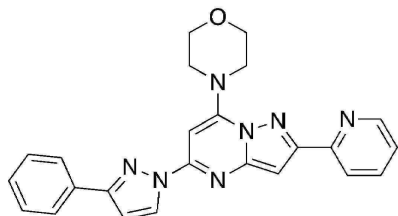
[0823] 실시예 71: 5-[7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피리미딘-2-아민



[0824]

[0825] 화합물 71을 일반적 절차 2 및 7에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+): m/z 440 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.67 (s, 2H), 8.64 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.50-7.33 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 6.83 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.04-4.00 (m, 4H), 3.96-3.87 (m, 4H).

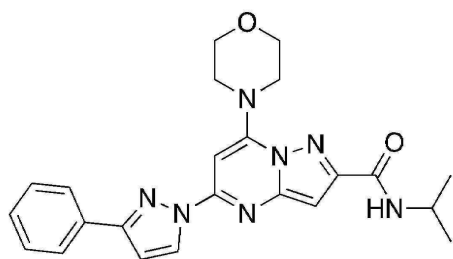
[0826] 실시예 72: 4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-(2-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린



[0827]

[0828] 화합물 72를 일반적 절차 2 및 6에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+): m/z 424 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.73 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.49-7.30 (m, 4H), 7.16 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.84 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.11-4.03 (m, 4H), 3.96-3.87 (m, 4H).

[0829] 실시예 73: N-이소프로필-7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드

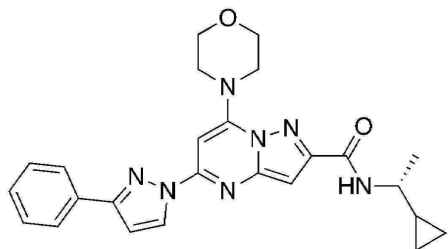


[0830]

[0831] 화합물 73을 일반적 절차 1에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+): m/z 432 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.65 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.49-7.37 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.84 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.77-6.74 (m, 1H), 4.36-4.27 (m, 1H), 4.09-4.00 (m, 4H), 3.90-3.80 (m, 4H),

1.31 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

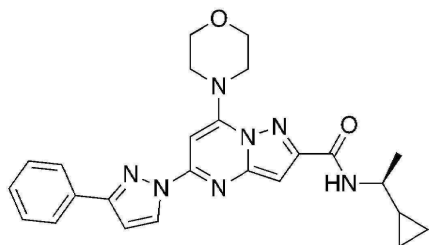
[0832] 실시예 74: N-[(1R)-1-시클로프로필에틸]-7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드



[0833]

[0834] 화합물 74를 일반적 절차 1에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 458 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.65 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.49-7.37 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.93-6.85 (m, 1H), 6.84 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.09-4.00 (m, 4H), 3.90-3.80 (m, 4H), 3.71-3.60 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.00-0.90 (m, 1H), 0.57-0.40 (m, 3H), 0.34-0.31 (m, 1H).

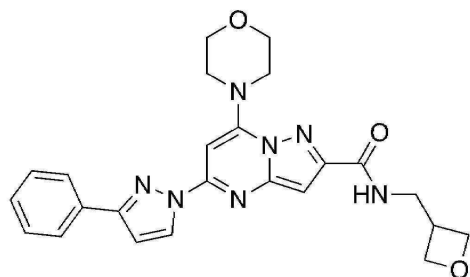
[0835] 실시예 75: N-[(1S)-1-시클로프로필에틸]-7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드



[0836]

[0837] 화합물 75를 일반적 절차 1에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 458 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.65 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.49-7.37 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.93-6.85 (m, 1H), 6.84 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.06-4.00 (m, 4H), 3.88-3.80 (m, 4H), 3.70-3.60 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.00-0.90 (m, 1H), 0.57-0.40 (m, 3H), 0.34-0.31 (m, 1H).

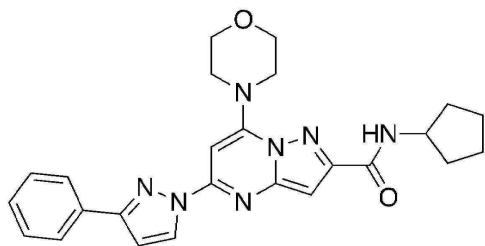
[0838] 실시예 76: 7-모르폴리노-N-(옥세탄-3-일메틸)-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드



[0839]

[0840] 화합물 76을 일반적 절차 1에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 460 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.65 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.49-7.37 (m, 3H), 7.25-7.15 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.84 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.89-4.80 (m, 2H), 4.54-4.45 (m, 2H), 4.06-4.00 (m, 4H), 3.88-3.70 (m, 6H), 3.39-3.30 (m, 1H).

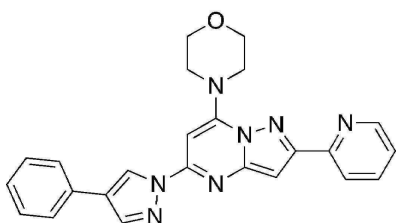
[0841] 실시예 77: N-시클로펜틸-7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드



[0842]

[0843] 화합물 77을 일반적 절차 1에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+):  $m/z$  458 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.65 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 7.94 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.49-7.37 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 6.84 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 4.06-4.00 (m, 4H), 3.88-3.75 (m, 4H), 2.16-2.08 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.60-1.50 (m, 2H).

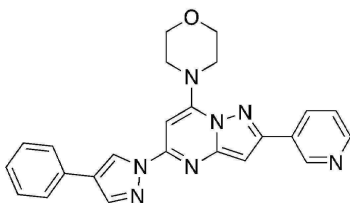
[0844] 실시예 78: 4-[5-(4-페닐피라졸-1-일)-2-(2-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린



[0845]

[0846] 화합물 78을 일반적 절차 2 및 6에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+):  $m/z$  424 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.90 (s, 1H), 8.73 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 8.17 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.80 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.63 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.33-7.20 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.11-4.03 (m, 4H), 3.96-3.88 (m, 4H).

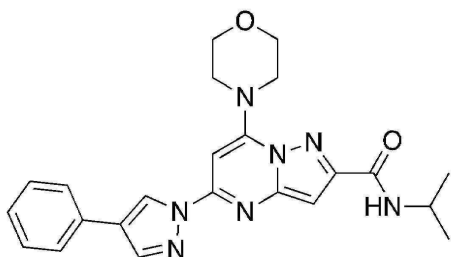
[0847] 실시예 79: 4-[5-(4-페닐피라졸-1-일)-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린



[0848]

[0849] 화합물 79를 일반적 절차 2 및 7에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+):  $m/z$  424 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.28 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.68-8.60 (m, 1H), 8.43-8.41 (m, 2H), 7.83 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.45 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.92 (s, 8H).

[0850] 실시예 80: N-이소프로필-7-모르폴리노-5-(4-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드

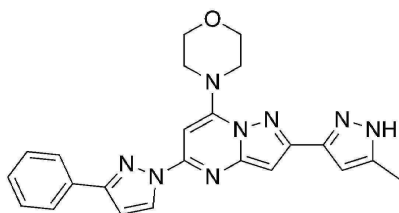


[0851]

[0852] 화합물 80을 일반적 절차 1에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+):  $m/z$  432 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$

8.87 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.76-6.70 (m, 1H), 4.39-4.27 (m, 1H), 4.08-4.00 (m, 4H), 3.85-3.80 (m, 4H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

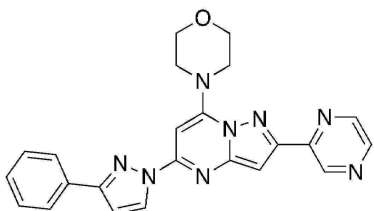
[0853] 실시예 81: 4-[2-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린



[0854]

[0855] 화합물 81을 일반적 절차 2 및 7에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+): m/z 427 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ 8.73 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.60-7.40 (m, 3H), 7.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.91 (s, 8H), 2.39 (s, 3H).

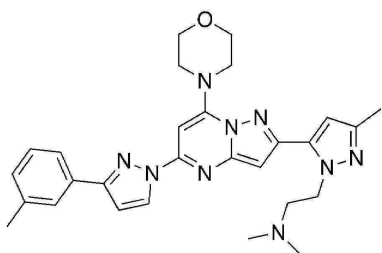
[0856] 실시예 82: 4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-피라진-2-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린



[0857]

[0858] 화합물 82를 일반적 절차 2 및 6에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+): m/z 440 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.41 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 8.58 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.50-7.33 (m, 4H), 7.15 (s, 2H), 6.85 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.11-4.00 (m, 4H), 3.96-3.83 (m, 4H).

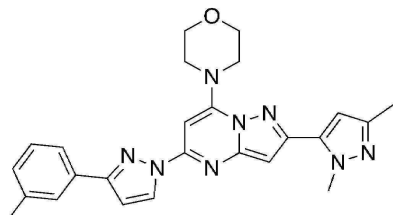
[0859] 실시예 83: N,N-디메틸-2-[3-메틸-5-[7-모르폴리노-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피라졸-1-일]에탄아민



[0860]

[0861] 화합물 83을 일반적 절차 2에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+): m/z 512 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.71 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.65-4.60 (m, 2H), 3.88 (s, 8H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.18 (s, 6H).

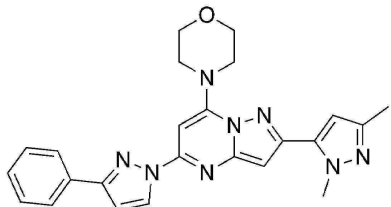
[0862] 실시예 84: 4-[2-(2,5-디메틸피라졸-3-일)-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린



[0863]

[0864] 화합물 84를 일반적 절차 2 및 5에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+):  $m/z$  455 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.60 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.33 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.79 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 4.02-3.90 (m, 4H), 3.88-3.85 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

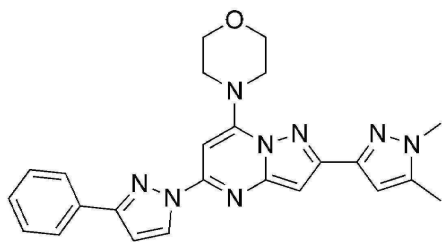
[0865] 실시예 85: 4-[2-(2,5-디메틸피라졸-3-일)-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린



[0866]

[0867] 화합물 85를 일반적 절차 2 및 5에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+):  $m/z$  441 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.63 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 7.94 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.49-7.35 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 6.84 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.12-3.99 (m, 4H), 3.90-3.85 (m, 4H), 2.32 (s, 3H).

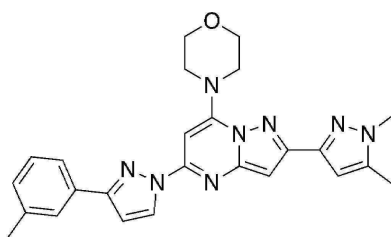
[0868] 실시예 86: 4-[2-(1,5-디메틸피라졸-3-일)-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린



[0869]

[0870] 화합물 86을 일반적 절차 2 및 5에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+):  $m/z$  441 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.63 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 7.93 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.49-7.35 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 6.79 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.12-3.99 (m, 4H), 3.90-3.85 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

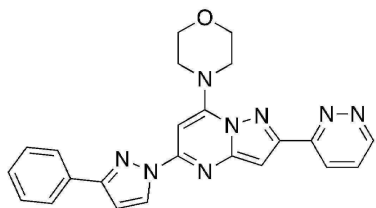
[0871] 실시예 87: 4-[2-(1,5-디메틸피라졸-3-일)-5-[3-(*m*-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린



[0872]

[0873] 화합물 87을 일반적 절차 2 및 5에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+):  $m/z$  455 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.67 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.36 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.83-6.82 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 4.07-4.02 (m, 4H), 3.95-3.90 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

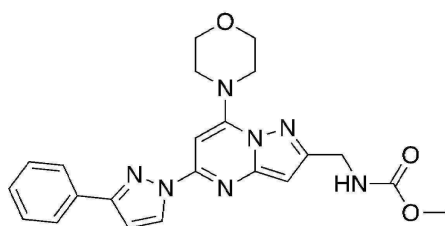
[0874] 실시예 88: 4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-피리다진-3-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린



[0875]

[0876] 화합물 88을 일반적 절차 2 및 6에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 425 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.21 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 7.50-7.37 (m, 4H), 7.15 (s, 1H), 6.85 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.11-4.02 (m, 4H), 3.96-3.85 (m, 4H).

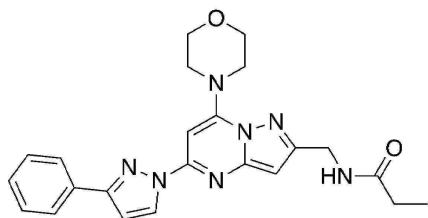
[0877] 실시예 89: 메틸 N-[[7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]메틸]카르바메이트



[0878]

[0879] 화합물 89를 일반적 절차 8에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 434 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.64 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.49-7.36 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.24 (brs, 1H), 4.59 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.13-4.02 (m, 4H), 3.86-3.80 (m, 4H), 3.74 (s, 3H).

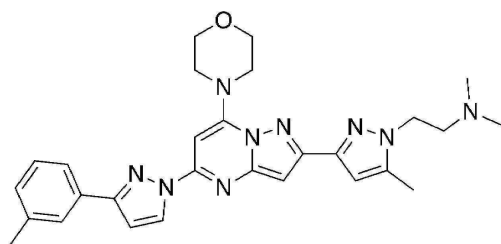
[0880] 실시예 90: N-[[7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]메틸]프로펜아미드



[0881]

[0882] 화합물 90을 일반적 절차 8에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 432 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.61 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.49-7.36 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.82 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.01 (brs, 1H), 4.66 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.10-3.99 (m, 4H), 3.87-3.80 (m, 4H), 2.31 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[0883] 실시예 91: N,N-디메틸-2-[5-메틸-3-[7-모르폴리노-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피라졸-1-일]에탄아민



[0884]

[0885] 화합물 91을 일반적 절차 2에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 512 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

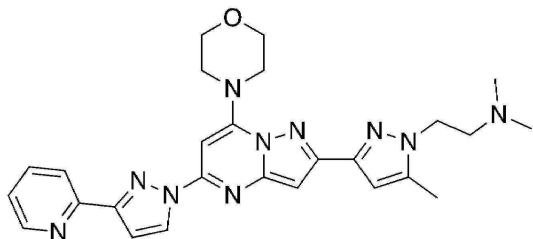
8.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76-7.61 (m, 2H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.81-6.75 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.35-4.25 (m, 2H), 4.10-4.00 (m, 4H), 3.95-3.85 (m, 4H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 9H).

[0886]

실시예

92:

N,N-디메틸-2-[5-메틸-3-[7-모르폴리노-5-[3-(2-피리딜)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피라졸-1-일]에탄아민



[0887]

[0888]

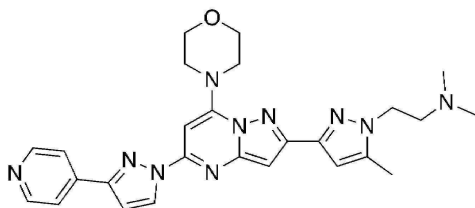
화합물 92를 일반적 절차 2에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 499 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.71-8.68 (m, 2H), 8.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.82-7.79 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.35-4.20 (m, 2H), 4.10-4.00 (m, 4H), 3.95-3.85 (m, 4H), 2.92-2.80 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.36 (s, 6H).

[0889]

실시예

93:

N,N-디메틸-2-[5-메틸-3-[7-모르폴리노-5-[3-(4-피리딜)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피라졸-1-일]에탄아민



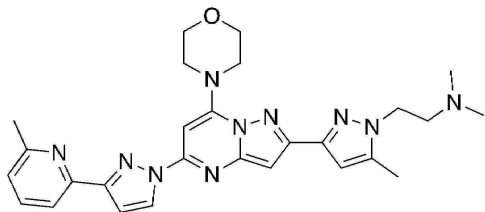
[0890]

[0891]

화합물 93을 일반적 절차 2에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 499 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.72-8.69 (m, 3H), 7.81 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.90 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.30-4.20 (m, 2H), 4.10-4.00 (m, 4H), 3.95-3.85 (m, 4H), 2.91-2.80 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.35 (s, 6H).

[0892]

실시예 94: N,N-디메틸-2-[5-메틸-3-[5-[3-(6-메틸-2-피리딜)피라졸-1-일]-7-모르폴리노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피라졸-1-일]에탄아민



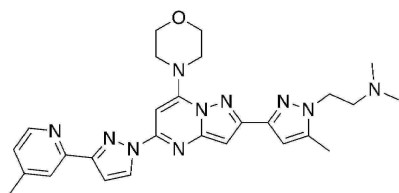
[0893]

[0894]

화합물 94를 일반적 절차 2에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 513 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.69 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.40-4.20 (m, 2H), 4.10-4.00 (m, 4H), 3.95-3.85 (m, 4H), 3.07-2.89 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.40 (s, 9H).

[0895]

실시예 95: N,N-디메틸-2-[5-메틸-3-[5-[3-(4-메틸-2-피리딜)피라졸-1-일]-7-모르폴리노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피라졸-1-일]에탄아민



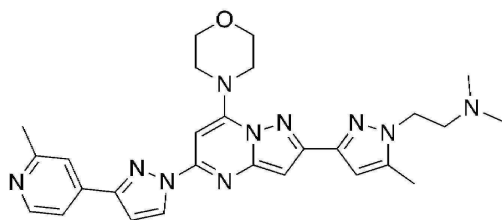
[0896]

[0897]

화합물 95를 일반적 절차 2 및 4에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 513 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.69 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.14-7.10 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.35-4.20 (m, 2H), 4.10-4.00 (m, 4H), 3.95-3.85 (m, 4H), 3.01-2.85 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.40 (s, 9H).

[0898]

실시예 96: N,N-디메틸-2-[5-메틸-3-[5-[3-(2-메틸-4-피리딜)피라졸-1-일]-7-모르폴리노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피라졸-1-일]에탄아민



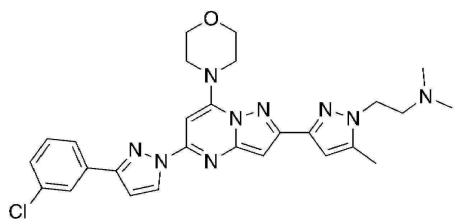
[0899]

[0900]

화합물 96을 일반적 절차 2 및 4에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 513 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.70 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.87 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.27-4.22 (m, 2H), 4.05-4.00 (m, 4H), 3.95-3.91 (m, 4H), 2.85-2.81 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.34 (s, 6H).

[0901]

실시예 97: 2-[3-[5-[3-(3-클로로페닐)피라졸-1-일]-7-모르폴리노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]-5-메틸-피라졸-1-일]-N,N-디메틸-에탄아민



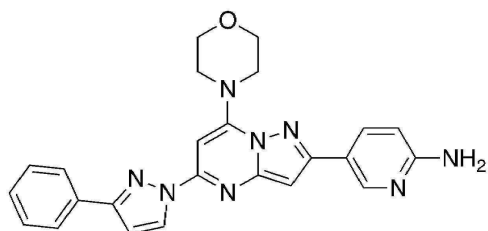
[0902]

[0903]

화합물 97을 일반적 절차 2 및 3에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 532/534 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.67 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.46-7.33 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.81-6.78 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.26-4.22 (m, 2H), 4.06-4.00 (m, 4H), 3.95-3.89 (m, 4H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.33 (s, 6H).

[0904]

실시예 98: 5-[7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피리딘-2-아민



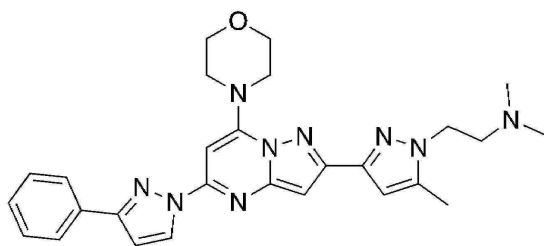
[0905]

[0906]

화합물 98을 일반적 절차 2 및 7에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 432 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.64 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 8.05 (dd, J = 8.1 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.49-7.36

(m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.82 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.96 (brs, 2H), 4.10-4.01 (m, 4H), 3.90-3.80 (m, 4H).

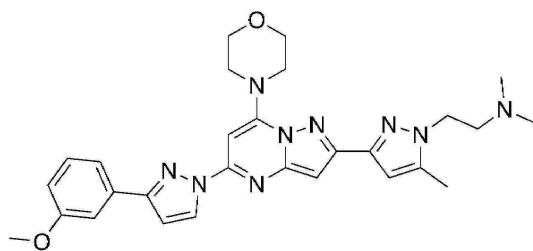
[0907] 실시예 99: N,N-디메틸-2-[5-메틸-3-[7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피라졸-1-일]에탄아민



[0908]

[0909] 화합물 99를 일반적 절차 2에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+): m/z 498 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.66 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.49-7.38 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 6.81 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.30-4.25 (m, 2H), 4.04-4.00 (m, 4H), 3.95-3.90 (m, 4H), 2.92-2.80 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.35 (s, 6H).

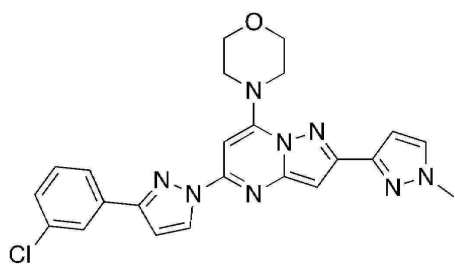
[0910] 실시예 100: 2-[3-[5-[3-(3-메톡시페닐)피라졸-1-일]-7-모르폴리노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]-5-메틸-피라졸-1-일]-N,N-디메틸-에탄아민



[0911]

[0912] 화합물 100을 일반적 절차 2에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+): m/z 528 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.65 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.37 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.95-6.90 (m, 1H), 6.81-6.78 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.28-4.23 (m, 2H), 4.04-4.00 (m, 4H), 3.95-3.85 (m, 7H), 2.90-2.82 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.35 (s, 6H).

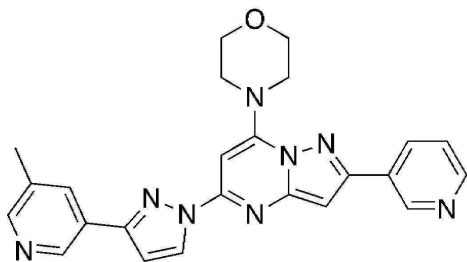
[0913] 실시예 101: 4-[5-[3-(3-클로로페닐)피라졸-1-일]-2-(1-메틸피라졸-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린



[0914]

[0915] 화합물 101을 일반적 절차 2 및 3에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+): m/z 461/463 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.67 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.79 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.47-7.33 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.84-6.77 (m, 3H), 4.10-4.00 (m, 7H), 3.95-3.91 (m, 4H).

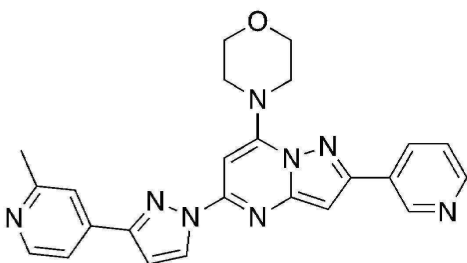
[0916] 실시예 102: 4-[5-[3-(5-메틸-3-피리딜)피라졸-1-일]-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린



[0917]

[0918] 화합물 102를 일반적 절차 2에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+):  $m/z$  439 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.23 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.69 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 8.66-8.64 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.25 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.50-7.40 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.87 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.13-4.03 (m, 4H), 3.98-3.91 (m, 4H), 2.46 (s, 3H).

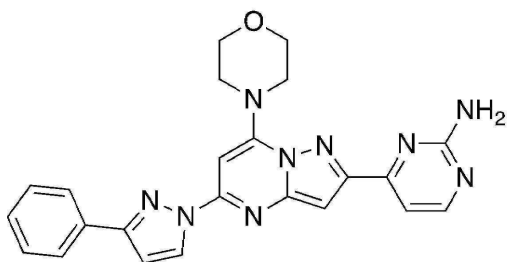
[0919] 실시예 103: 4-[5-[3-(2-메틸-4-피리딜)피라졸-1-일]-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린



[0920]

[0921] 화합물 103을 일반적 절차 2 및 4에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+):  $m/z$  439 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.23 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.72 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 8.66-8.64 (m, 1H), 8.25 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.43-7.26 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.92-6.87 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.10-4.03 (m, 4H), 3.98-3.93 (m, 4H), 2.72 (s, 3H).

[0922] 실시예 104: 4-[7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피리미딘-2-아민

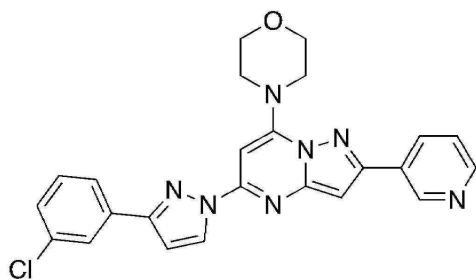


[0923]

[0924] 화합물 104를 일반적 절차 2 및 7에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+):  $m/z$  440 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.67 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 8.40 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 7.49-7.36 (m, 4H), 7.14 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.84 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 5.32 (brs, 2H), 4.10-4.01 (m, 4H), 3.95-3.85 (m, 4H).

[0925] 실시예 105: 4-[5-[3-(3-클로로페닐)피라졸-1-일]-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린

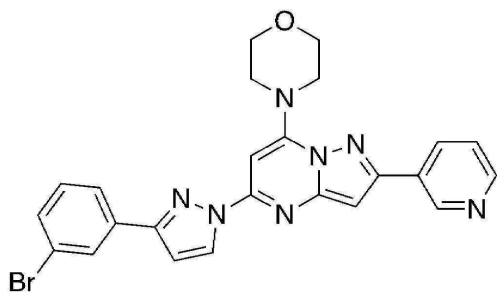
[0926]



[0927] 화합물 105를 일반적 절차 2 및 3에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+):  $m/z$  458/460 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.23 (s, 1H), 8.76 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 8.65 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 8.41 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.57-7.40 (m, 3H), 7.26-7.25 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.98-3.87 (m, 8H).

[0928] 실시예 106: 4-[5-[3-(3-브로모페닐)피라졸-1-일]-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린

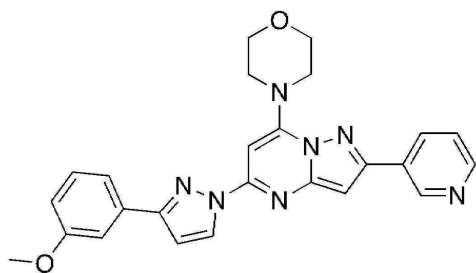
[0929]



[0930] 화합물 106을 일반적 절차 2 및 7에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+):  $m/z$  502/504 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.24 (s, 1H), 8.67-8.65 (m, 2H), 8.27 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 8.13 (t,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.83 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.34 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.82 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 4.08-4.02 (m, 4H), 3.98-3.91 (m, 4H).

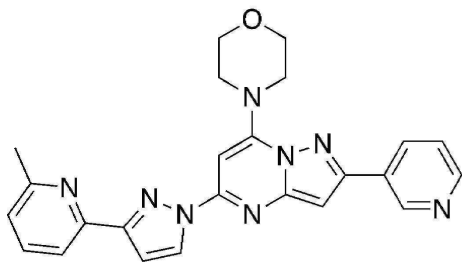
[0931] 실시예 107: 4-[5-[3-(3-메톡시페닐)피라졸-1-일]-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린

[0932]



[0933] 화합물 107을 일반적 절차 2 및 3에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+):  $m/z$  454 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.23 (s, 1H), 8.65 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 2H), 8.26 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.61-7.50 (m, 2H), 7.46-7.36 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.96-6.91 (m, 1H), 6.84-6.80 (m, 2H), 4.10-4.03 (m, 4H), 3.98-3.90 (m, 4H), 3.89 (s, 3H).

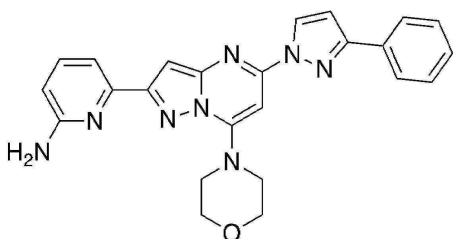
[0934] 실시예 108: 4-[5-[3-(6-메틸-2-피리딜)피라졸-1-일]-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린



[0935]

[0936] 화합물 108을 일반적 절차 2에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 439 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.25 (s, 1H), 8.71-8.62 (m, 2H), 8.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 4.10-4.03 (m, 4H), 3.98-3.90 (m, 4H), 2.66 (s, 3H).

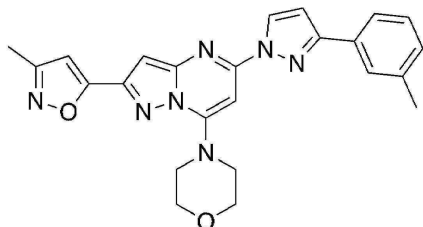
[0937] 실시예 109: 6-[7-모르폴리노-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]피리딘-2-아민



[0938]

[0939] 화합물 109를 상기 기재된 방법에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 438 (MH<sup>+</sup>).

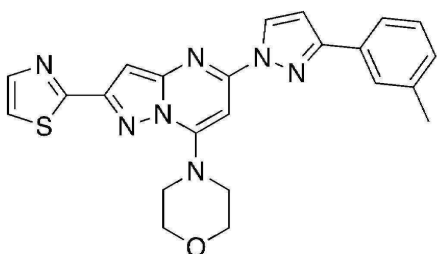
[0940] 실시예 110: 4-[2-(3-메틸이소キサ졸-5-일)-5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린



[0941]

[0942] 화합물 110을 상기 기재된 방법에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 441 (MH<sup>+</sup>).

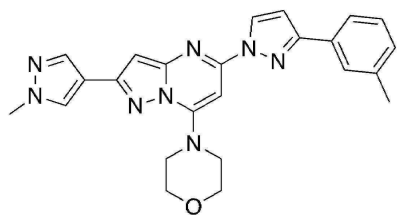
[0943] 실시예 111: 4-[5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]-2-티아졸-2-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린



[0944]

[0945] 화합물 111을 상기 기재된 방법에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 443 (MH<sup>+</sup>).

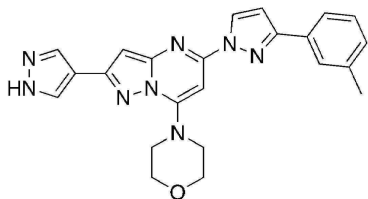
[0946] 실시예 112: 4-[2-(1-메틸피라졸-4-일)-5-[3-(*m*-톨릴)피라졸-1-일]피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일]모르폴린



[0947]

[0948] 화합물 112를 상기 기재된 방법에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+):  $m/z$  440 ( $MH^+$ ).

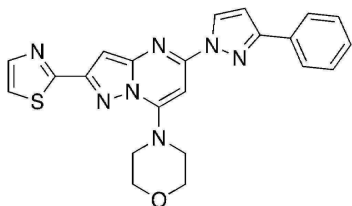
[0949] 실시예 113: 4-[5-[3-(*m*-톨릴)피라졸-1-일]-2-(1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일]모르폴린



[0950]

[0951] 화합물 113을 상기 기재된 방법에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+):  $m/z$  426 ( $MH^+$ ).

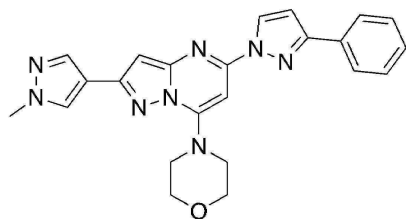
[0952] 실시예 114: 4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-티아졸-2-일-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일]모르폴린



[0953]

[0954] 화합물 114를 상기 기재된 방법에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+):  $m/z$  429 ( $MH^+$ ).

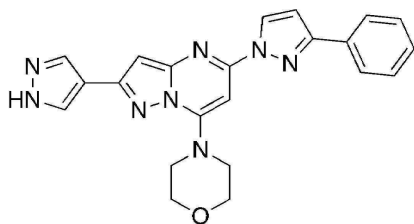
[0955] 실시예 115: 4-[2-(1-메틸피라졸-4-일)-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일]모르폴린



[0956]

[0957] 화합물 115를 상기 기재된 방법에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+):  $m/z$  426 ( $MH^+$ ).

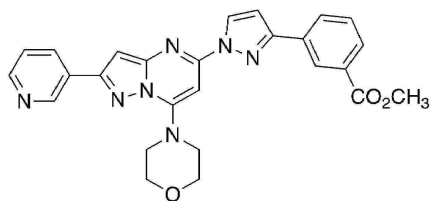
[0958] 실시예 116: 4-[5-(3-페닐피라졸-1-일)-2-(1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일]모르폴린



[0959]

[0960] 화합물 116을 상기 기재된 방법에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+):  $m/z$  412 ( $MH^+$ ).

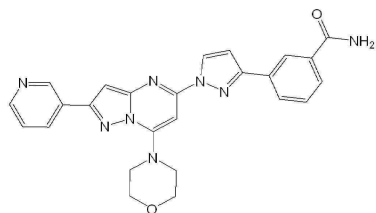
[0961] 실시예 117: 메틸 3-[1-[7-모르폴리노-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일]피라졸-3-일]벤조에이트



[0962]

[0963] 화합물 117을 상기 기재된 방법에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 481 (MH<sup>+</sup>).

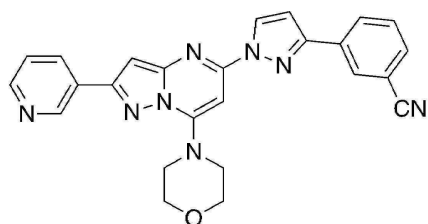
[0964] 실시예 118: 3-[1-[7-모르폴리노-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일]피라졸-3-일]벤즈아미드



[0965]

[0966] 화합물 118을 상기 기재된 방법에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 482 (MH<sup>+</sup>).

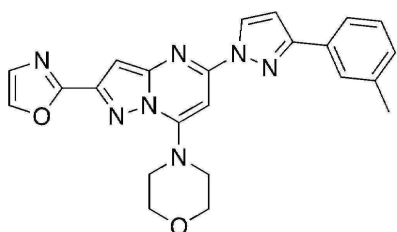
[0967] 실시예 119: 3-[1-[7-모르폴리노-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일]피라졸-3-일]벤조니트릴



[0968]

[0969] 화합물 119를 상기 기재된 방법에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 448 (MH<sup>+</sup>).

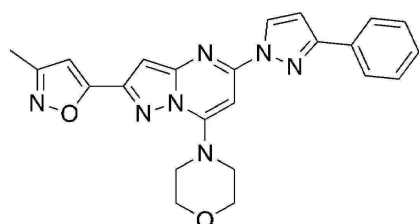
[0970] 실시예 120: 4-[5-[3-(m-톨릴)피라졸-1-일]-2-옥사졸-2-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린



[0971]

[0972] 화합물 120을 상기 기재된 방법에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 427 (MH<sup>+</sup>).

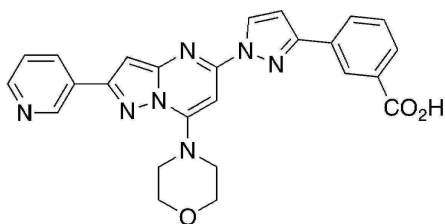
[0973] 실시예 121: 4-[2-(3-메틸이속사졸-5-일)-5-(3-페닐피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린



[0974]

[0975] 화합물 121을 상기 기재된 방법에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 427 (MH<sup>+</sup>).

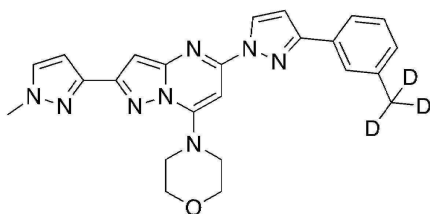
[0976] 실시예 122: 3-[1-[7-모르폴리노-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일]피라졸-3-일]벤조산



[0977]

[0978] 화합물 122를 상기 기재된 방법에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+): m/z 467 (MH<sup>+</sup>).

[0979] 실시예 123: 4-[2-(1-메틸피라졸-3-일)-5-[3-[3-(트리듀테리오메틸)페닐]피라졸-1-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]모르폴린



[0980]

[0981] 화합물 123을 상기 기재된 방법에 의해 제조하였다. LC-MS (ESI+): m/z 443.

[0982] 생물학적 실시예 1: PIKfyve의 억제

[0983] N-말단 GST-융합 단백질 (265 kDa)로서 바쿨로바이러스 발현 시스템에서 발현된 전장 인간 재조합 PIKFYVE를 카르나 바이오사이언시스(Carna Biosciences) (일본 고베)로부터 입수하였다. 키나제 기질은 형광-표지된 포스포티딜이노시톨 3-포스페이트 (PI3P)를 포스포-L-세린 (PS)과 1:10 비로 50 mM HEPES 완충제 pH7.5 중에서 혼합하고 초음파처리함으로써 제조하였다.

[0984] 키나제 반응물을 384-웰 플레이트 (그라이너(Greiner))에서 하기와 같이 20 mL의 총 부피로 조립하였다. 키나제 단백질을 25 mM HEPES, pH 7.5, 1 mM DTT, 2.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 및 2.5 mM MnCl<sub>2</sub>, 및 0.005% 트리톤 X-100을 포함하는 검정 완충제 중에 사전-희석하고, 384-웰 플레이트에 분배하였다 (웰당 10 μL). 시험 화합물을 DMSO 중에 연속적으로 사전-희석하고, 음향 분배 (랩사이트 에코(Labcyte Echo))에 의해 단백질 샘플에 첨가하였다. DMSO의 농도는 모든 샘플에서 1%로 동등하였다. 모든 시험 화합물을 12가지 농도에서 시험하였다. 아필리모드를 참조 화합물로서 사용하고, 각각의 검정 플레이트에서 동일한 방식으로 시험하였다. 대조군 샘플 (0%-억제, 억제제의 부재 하에, DMSO 단독) 및 100%-억제 (효소의 부재 하에)를 4회 반복시험으로 모으고, 화합물의 존재 하에 %-억제를 계산하는 데 사용하였다. ATP가 보충된 2x PI3P/PS 기질 10 μL을 첨가하여 반응을 개시하였다. 효소의 최종 농도는 2 nM이고, ATP의 최종 농도는 10 mM이고, PI3P/PS 기질의 최종 농도는 1 μM (PI3P)이었다. 키나제 반응을 실온에서 3시간 동안 진행시켰다. 인큐베이션 후, 반응은 종결 완충제 (100 mM HEPES, pH 7.5, 0.01% 트리톤 X-100, 20 mM EDTA) 50 mL를 첨가하여 켄칭하였다. 종결된 플레이트를 미세유체 전기영동 기기 (캘리퍼 랩칩(Caliper LabChip)® 3000, 캘리퍼 라이프 사이언시스(Caliper Life Sciences)/퍼킨 엘머(Perkin Elmer))에서 분석하였다. PI(3)P 기질 및 PI(3,5)P 생성물 피크의 상대 형광 강도의 변화를 측정하였다. 각각의 시험 샘플에서의 활성을 생성물 대 합계 비 (PSR): P/(S+P)로 결정하였으며, 여기서 P는 생성물의 피크 높이이고, S는 기질의 피크 높이이다. 퍼센트 억제 (P<sub>inh</sub>)를 하기 식을 사용하여 결정하였다:

$$P_{inh} = (PSR_{0\%inh} - PSR_{\text{화합물}}) / (PSR_{0\%inh} - PSR_{100\%inh}) * 100$$

[0986] 여기서 PSR<sub>화합물</sub>은 화합물의 존재 하에서의 생성물/합계 비이고, PSR<sub>0%inh</sub>는 화합물의 부재 하에서의 생성물/합계 비이고, PSR<sub>100%inh</sub>는 효소의 부재 하에서의 생성물/합계 비이다. 시험 화합물의 IC<sub>50</sub> (50%-억제)를 결정하기 위해, %-inh 데이터 (화합물 농도에 대한 P<sub>inh</sub>)를 XLfit 소프트웨어 (IDBS)를 사용하여 4-파라미터 S자형 용량-반응 모델에 의해 피팅하였다.

[0987] 본 개시내용의 특정 화합물에 대한 IC<sub>50</sub> 값은 하기 표 1에 제공된다.

[0988] 표 1.

| 화합물 #. | PIKfyve<br>IC <sub>50</sub> (nM) | 화합물 #. | PIKfyve<br>IC <sub>50</sub> (nM) | 화합물 #. | PIKfyve<br>IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|----------------------------------|--------|----------------------------------|--------|----------------------------------|
| 1      | 2590                             | 40     | 258                              | 79     | 333                              |
| 2      | 967                              | 41     | 32.4                             | 80     | 4390                             |
| 3      | 3150                             | 42     | 63.3                             | 81     | 34.3                             |
| 4      | 550                              | 43     | 46.4                             | 82     | 169                              |
| 5      | >10000                           | 44     | 79                               | 83     | 22.6                             |
| 6      | 6100                             | 45     | 105                              | 84     | 2.6                              |
| 7      | 38.4                             | 46     | 113                              | 85     | 215                              |
| 8      | 6690                             | 47     | 122                              | 86     | 32.2                             |
| 9      | >10000                           | 48     | 41.3                             | 87     | 0.9                              |
| 10     | >10000                           | 49     | 112                              | 88     | 208                              |
| 11     | 2600                             | 50     | 18.4                             | 89     | 1400                             |
| 12     | >10000                           | 51     | 64.7                             | 90     | 2160                             |
| 13     | 207                              | 52     | 28.4                             | 91     | 9.4                              |
| 14     | 4.3                              | 53     | 26.8                             | 92     | 5240                             |
| 15     | 1100                             | 54     | 126                              | 93     | >10,000                          |
| 16     | >10000                           | 55     | 6420                             | 94     | 4390                             |
| 17     | 6.8                              | 56     | 3420                             | 95     | 350                              |
| 18     | 29.6                             | 57     | 3750                             | 96     | >10,000                          |
| 19     | 76.2                             | 58     | >20,000                          | 97     | 126                              |
| 20     | 30.2                             | 59     | >20,000                          | 98     | 29.9                             |
| 21     | 21.6                             | 60     | 6120                             | 99     | 127                              |
| 22     | 12.6                             | 61     | 2.4                              | 100    | 8.4                              |
| 23     | 81.5                             | 62     | 15.8                             | 101    | 41                               |
| 24     | 276                              | 63     | 693                              | 102    | >10,000                          |
| 25     | 437                              | 64     | 68.1                             | 103    | >10,000                          |
| 26     | 162                              | 65     | 1.7                              | 104    | 106                              |
| 27     | 73.7                             | 66     | 104                              | 105    | >10,000                          |
| 28     | 137                              | 67     | 261                              | 106    | 19.9                             |
| 29     | 94.6                             | 68     | 1660                             | 107    | 7.1                              |
| 30     | 247                              | 69     | 752                              | 108    | 1350                             |
| 31     | 242                              | 70     | 378                              | 109    | 278                              |
| 32     | 254                              | 71     | 143                              | 110    | 2.2                              |
| 33     | 113                              | 72     | 281                              | 111    | 2.7                              |
| 34     | 65.6                             | 73     | 335                              | 112    | 0.7                              |
| 35     | 422                              | 74     | 353                              | 113    | 2.5                              |
| 36     | 21.6                             | 75     | 334                              | 114    | 100                              |
| 37     | 213                              | 76     | 1590                             | 115    | 62.4                             |
| 38     | 25.7                             | 77     | 184                              | 116    | 80.9                             |
| 39     | 99.6                             | 78     | 441                              |        |                                  |

[0989]

[0990]

생물학적 실시예 2: 세포 데이터

[0991]

HEK/TDP 생존 검정: 불멸화 인간 배아 신장 293T (HEK 293T)에 TDP-43 Q331K 돌연변이를 함유하는 플라스미드를 형질감염시켜, ALS 환자와 생물학적으로 관련된 세포 사멸을 증가시켰다. 세포 사멸은 발광 셀-타이터-글로(Cell-Titer-Glo)® (CTG) 시약에 의해 정량화되는, 대사 활성 세포의 지표인 ATP의 양의 감소로서 측정된다. 화합물을 이 모델에서 CTG의 변화에 대해 비처리군과 비교하여 평가하였다. 증가된 신호는 개선된 생존(구출)을 나타내고, 감소된 신호는 감소된 생존을 나타낸다.

[0992]

세포 구출을 96-웰 포맷에서 8가지의 상이한 농도의 시험 화합물을 사용하여 48시간에 걸쳐 6회 반복시험으로 측정하였다. 프로메가(Promega) 셀-타이터-글로® 발광 세포 생존을 검정을 사용하여 대사 활성 세포의 지표인 ATP를 정량화하였다 (프로토콜: <https://www.promega.com/-/media/files/resources/protocols/technical-manuals/101/celltiterglo-2-0-assay-protocol.pdf?la=en> 참조). 발광 신호를 퍼킨엘머 엔비전(PerkinElmer EnVision) 또는 몰레큘라 디바이시스 스펙트라맥스(Molecular Devices SpectraMax)를 사용하여 검출하였다.

[0993]

세포 생존율에 대한 주어진 용량의 화합물의 효과를 3 단계 절차를 사용하여 결정하였다. 먼저, 대조군으로서 매 플레이트마다 6개의 비처리된 웰을 사용하여 셀 타이터-글로 발광 값에 대한 헤지스 g (Hedge's g)를 계산하였다. 다음으로, 각각의 화합물-용량 쌍의 다중 실험 시험을 수행함에 따라, 이들 결과를 메타-분석하여 효과 크기의 단일 추정치를 생성하였다. 최종적으로, 모든 화합물-용량 쌍으로부터의 값을 스티븐스, 엠.(Stephens, M.)의 경험적 베이스 프레임워크 (False discovery rates: a new deal, Biostatistics, 18 [2], 2017, 275-294)를 사용하여 다중 가설 시험에 대해 보정하여 측정된 효과에 대한 신뢰 구간 및 연관 s 값을 획득하였다.

[0994]

간략하게, 이러한 방법은 각각의 실험에 대한 로컬 오류 부호율을 계산한다. 에프론, 비.(Efron, B.)의 로컬

오류 발견율과 유사하게 (Size, power and false discovery rates, Ann. Statist. 35 [4], 2007, 1351-1377), 이 값은 (각각의 효과가 0이 아닌 것(non-zero)의 신뢰도가 아니라) 각각의 효과 부호의 신뢰도를 측정한다. 스토리, 제이디(Storey, JD)의 q 값 (양의 오류 발견율: 베이지안 해석 및 q-값, 문헌 [Ann. Statist. 31 [6] 2003, 2013-2035])과 유사하게 정의되는 이전 자료에 보고된 s 값은, 보다 큰 절대 로컬 오류 부호율을 갖는 모든 효과의 부호를 추정하는 경우에 오류의 예상 분율이다.

[0995] 3 초과와 부호화된 로그 s 값을 산출하는 약물을 유효한 것(hit)으로 간주하였다. 이 역치는 비처리된 세포로 이루어진 블랭크 플레이트에서 셀 타이터-글로®를 측정하여 검정에서 고유한 노이즈를 평가하는 개별 보정 실험에 의해 결정하였다. 데이터는 용량-반응 곡선으로부터 수득된 최대 구출 효과로서 제시된다.

[0996] iPSC MN 생존 검정: 공지된 SOD1 A4V 돌연변이를 갖는 ALS 환자로부터의 섬유모세포를 유도성 만능 줄기 세포(iPSC)로 재프로그래밍한 다음, 운동 뉴런으로 분화시켰다. 배양물에서, ALS 환자 유래 운동 뉴런은 스트레스 상태 (영양소 결핍 배지, 헥스 완충 염 용액 - HBSS)의 건강한 개체로부터 유래된 운동 뉴런과 비교하여 증가된 사멸률을 나타낸다. SOD1 생존 결핍은 ALS 환자 생물학의 하위세트와 관련되고, 화합물 유도된 생존 구출을 측정하기 위한 적합한 세포-기반 모델로서 역할을 한다.

[0997] 세포 구출을 96-웰 포맷에서 4회 초과와 반복실험으로 6일 동안 각 화합물의 2가지 초과와 상이한 농도에 따라 측정하여, 검정력 >0.8의 연구를 보장하였다. 세포에 GFP 리포터를 형질도입하고, 1일 1회 영상화하여 생존을 추적하였다. 광범위-스펙트럼 카스파제 억제제는 양성 대조군으로서의 역할을 하였다.

[0998] 현미경검사 영상-기반 판독: 세포에 GFP 리포터를 형질도입하고, 청색 레이저로 1일 1회 영상화하여 생존을 추적하였다. 사용된 영상화기는 바이오텍 사이테이션 5 및 씨모 피서 EVOS 오토 FL 2를 포함한다. 모든 영상은 롤링 핫 백그라운드 차감 및 콘트라스트 조정으로 이루어진 균일한 처리를 거친다.

[0999] 세포를 그의 형상으로 확인하고, 각각의 세포를 각각의 웰에 대한 영상 및 시점에 대해 추적하였다. 생존을 카플란-마이어 곡선으로부터 시각적으로 평가하였다. 세포의 생존은 혼합 효과 콕스(Cox) 회귀를 사용하여 모델링되고 시험되며, 여기서 각 웰은 무작위 효과로서 모델링되고, 군 (대조군/치료군)은 고정 효과로서 모델링된다. 치료군과 대조군 사이의 위험 비는 콕스 회귀 내에서 추정되며, 여기서 1.0의 값은 변화가 없음을 나타내고, 값 >1.0은 치료에 반응하여 감소된 생존을 나타내고, 값 <1.0은 치료에 반응하여 증가된 생존을 나타낸다. 데이터는 다양한 농도에서 측정된 위험 비 점수의 최대 감소로서 제시된다.

[1000] 표 2

| 화합물 # | HEK/TDP<br>EC <sub>50</sub> [nM] | C9 iPSC MN<br>유의한 생존 구출<br>EC <sub>50</sub> [uM] | C9 iPSC MN 생존<br>위험 비 |
|-------|----------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------|
| 14    | 144                              | >6                                               | 0.94                  |
| 17    | 95                               | 1                                                | 0.82                  |
| 18    | 105                              | 1                                                | -                     |
| 20    | 103                              | 결정되지 않음                                          | 0.85                  |
| 21    | 110                              | 시험되지 않음                                          | 시험되지 않음               |
| 22    | 112                              | 시험되지 않음                                          | 시험되지 않음               |
| 34    | 시험되지 않음                          | 결정되지 않음                                          | 0.82                  |
| 36    | 67                               | 시험되지 않음                                          | 시험되지 않음               |
| 41    | 67                               | 시험되지 않음                                          | 시험되지 않음               |
| 43    | 92                               | 시험되지 않음                                          | 시험되지 않음               |

[1001]

[1002] 상기 개시내용은 명확성 및 이해의 목적을 위해 예시 및 예로서 일부 상세히 기재되었다. 따라서, 상기 설명은 예시적인 것이며 제한적인 것이 아님을 이해해야 한다. 따라서, 본 개시내용의 범주는 상기 설명을 참조하여 결정되어서는 안되며, 대신에 하기 첨부된 청구범위를, 이러한 청구범위가 부여하는 등가물의 전체 범주와 함께 참조하여 결정되어야 한다.