



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0095919
(43) 공개일자 2017년08월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7018519
(22) 출원일자(국제) 2015년12월14일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년07월04일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2015/002521
(87) 국제공개번호 WO 2016/097869
국제공개일자 2016년06월23일
(30) 우선권주장
62/092,193 2014년12월15일 미국(US)

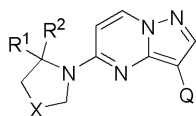
(71) 출원인
주식회사 씨엠지제약
서울특별시 강남구 도산대로66길 14 (청담동)
주식회사 한독
서울특별시 강남구 테헤란로 132 (역삼동)
(72) 발명자
김문수
대한민국 서울특별시 동대문구 천호대로16나길 3,
3층
이채운
대한민국 서울특별시 구로구 가마산로20다길
14-8, 302
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인필앤은지

전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 융합된 고리 헤테로아릴 화합물 및 TRK 억제제로서의 이들의 용도

(57) 요약

본 발명은 화학식 I로 대표되는 신규한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 토토머 또는 프로드러그를 제공한다. 상기 화합물은 Trk의 억제제로 사용될 수 있고 통증, 암, 염증, 신경 퇴행성 질환 및 특정 전염성 질환의 치료에 유용하다.



화학식 I의 몇몇 화합물들에서, Q 는 $-\text{CH}=\text{CR}^3\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{C}\equiv\text{CC}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, 또는



이다.

(72) 발명자

이길남

대한민국 서울특별시 영등포구 도신로 68, 106동 306호 (신길동, 신길우성아파트)

윤철환

대한민국 경기도 성남시 중원구 둔촌대로541번길 29

서정범

대한민국 경기도 성남시 분당구 매화로 12, 806동 1004호 (야탑동, 탑마을주공8단지아파트)

김재학

대한민국 경기도 안양시 동안구 안양천동로 162, 104동 1002호 (비산동, 비산힐스테이트아파트)

이민우

대한민국 경기도 화성시 동탄순환대로 22길 45

정한결

대한민국 경기도 양주시 덕정동 주공1단지아파트 104동 704호

최향

대한민국 서울특별시 양천구 목동서로 280 목동아파트 804동 2007호

정명은

대한민국 경기도 용인시 기흥구 이현로30번길 93

이기남

대한민국 경기도 용인시 기흥구 이현로30번길 93

김현정

대한민국 경기도 용인시 기흥구 이현로30번길 93

김혜경

대한민국 경기도 용인시 기흥구 이현로30번길 93

이재일

대한민국 경기도 용인시 기흥구 이현로30번길 93

김미순

대한민국 경기도 용인시 기흥구 이현로30번길 93

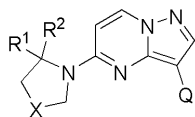
최순규

대한민국 446-850 경기도 용인시 기흥구 이현로30번길 93

명세서

청구범위

청구항 1



화학식 I

R^1 은 6-원 아릴 또는 할로젠, 하이드록실, 선형 C1-C4 알킬, 가지형 C1-C4 알킬, 선형 C1-C4 알콕시, 및 가지형 C1-C4 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 헤테로아릴 고리이며;

R^2 는 수소, 선형 C1-C4 알킬, 및 분지된 선형 C1-C4 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

X 는 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2O-$ 및 $-CH(Z)-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 Z는 할로젠이며; 그리고

Q 는 $-CH=CR^3C(O)NR^4R^5$, $-C\equiv CC(O)NR^4R^5$, 및  로 이루어진 군으로부터 선택되고;

여기서 R^3 는 수소 또는 할로젠이고,

여기서 $-NR^4R^5$ 는 4-7원 헤테로사이클릭 고리를 형성하거나 고리 구조를 형성하지 않으며, 상기 헤테로사이클릭 고리는 헤테로아릴이거나 헤테로사이클로알킬 고리이고,

여기서 $-NR^4R^5$ 가 4-7 원 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 경우, 상기 4-7원 헤테로사이클릭 고리는 $-NR^4R^5$ 의 질소에 더해 임의의 제2 헤테로원자를 포함하고, 그리고 선형 C1-C6 알킬, 가지형 C1-C6 알킬, 하이드록실, 카르복실산, 선형 C1-C4 알킬 카르복실산, 및 가지형 C1-C4 알킬 카르복실산 가지로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며,

여기서 $-NR^4R^5$ 이 고리 구조를 형성하지 않는 경우, R^4 는 수소, 선형 C1-C6 알킬 및 가지형 C1-C6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, R^5 는 수소, 적어도 하나의 플루오린 또는 적어도 하나의 하이드록실로 임의로 치환된 선형 C1-C6 알킬, 적어도 하나의 플루오린 또는 적어도 하나의 하이드록실로 임의로 치환된 가지형 C1-C6 알킬, 및 적어도 하나의 플루오린 또는 적어도 하나의 하이드록실로 임의로 치환된 C1-C6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며,

여기서 Y^1 , Y^2 , Y^3 , 및 Y^4 는 각각 $-CH$, N, O, S, $-CR^6$, 및 $-NR^6$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며,

여기서 R^6 는 수소, 선형 C1-C4 알킬, 가지형 C1-C4 알킬, 5-6원 아릴 고리, 5-6원 헤테로아릴 고리, 3-7원 헤테로사이클로알킬 고리, 3-7원 사이클로알킬 고리, $-NHCO$ -(아릴 고리), 및 $-CH_2CO$ -(C3-C6 원 헤테로사이클릭 고리)로 이루어진 군으로부터 선택되는,

상기 화학식 I의 화합물 또는 이의 염.

청구항 2

제1항에 있어서, 여기서 R^1 은 플루오린, 메톡시, 및 에톡시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 페닐 고리이며, 여기서 R^2 및 R^3 는 H이고, 여기서 R^5 는 H, 메틸, 에틸, 이소-프로필, 사이클로프로필, t-뷰틸, 메톡시에틸 및 하이드록시에틸로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물 또

는 이의 염.

청구항 3

제1항에 있어서, 여기서 R^1 은 적어도 플루오린 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나로 치환된 피리딘 고리이고, 여기서 R^2 및 R^3 는 H이며, 여기서 R^5 는 H, 메틸, 에틸, 이소-프로필, 사이클로프로필, t-뷰틸, 메톡시에틸 및 하이드록시에틸로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 염.

청구항 4

제1항에 있어서, 여기서 R^1 은 할로젠 및 C1-C4 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 피리드-2-온-3-일(pyrid-2-on-3-yl)고리인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 염.

청구항 5

제1항에 있어서, 여기서 $-NR^{4,5}$ 가 고리 구조를 형성하지 않을 경우, R^4 는 수소, 선형 C1-C6 알킬 및 가지형 C1-C6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, R^5 는 선형 C1-C6 플루오로알킬, 가지형 C1-C6 플루오로알킬, 선형 C1-C6 다이플루오로알킬, 가지형 C1-C6 다이플루오로알킬, 선형 C1-C6 트리플루오로알킬, 가지형 C1-C6 트리플루오로알킬, 선형 C1-C6 하이드록시알킬, 가지형 C1-C6 하이드록시알킬, 선형 C2-C6 다이플루오로알킬, 및 가지형 C2-C6 다이플루오로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 염.

청구항 6

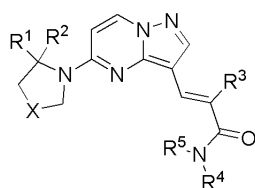
제1항에 있어서, 여기서 4-7 원 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 $-NR^{4,5}$ 는 4-7 원 헤테로사이클로알킬 고리인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 염.

청구항 7

제1항에 있어서, 여기서 $-NR^{4,5}$ 가 4-7 원 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 경우, 4-7 원 헤테로사이클릭 고리에 서 제2 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 염.

청구항 8

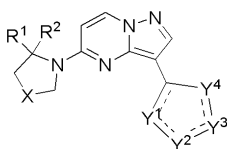
제1항에 있어서, 여기서 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 II의 화합물인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 염.



화학식 II

청구항 9

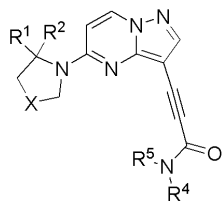
제1항에 있어서, 여기서 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 III의 화합물인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 염.



화학식 III

청구항 10

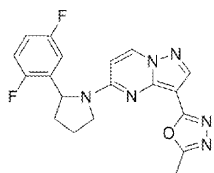
제1항에 있어서, 여기서 화학식 I의 화합물은 화학식 IV의 화합물인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 염.



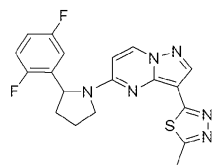
화학식 IV

청구항 11

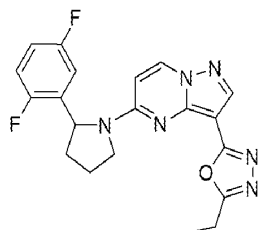
제1항에 있어서, 여기서 화학식 I의 화합물은 화합물 1-10으로 이루어진 군으로부터 선택된, 화학식 I의 화합물 또는 이의 염.



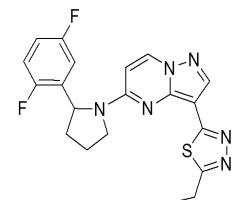
화합물 1



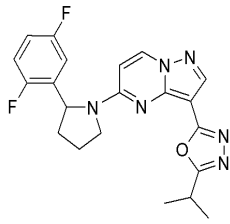
화합물 2



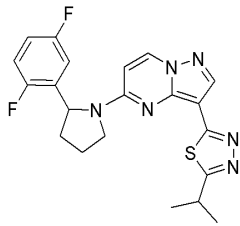
화합물 3



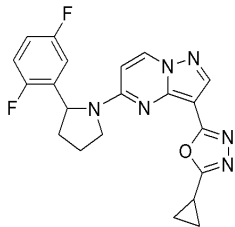
화합물 4



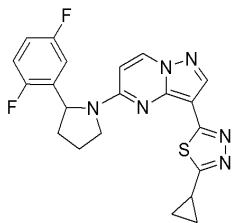
화합물 5



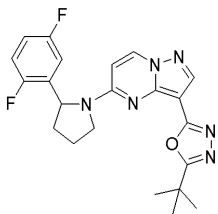
화합물 6



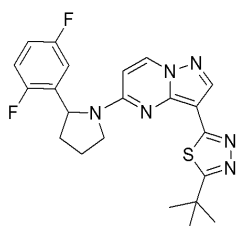
화합물 7



화합물 8



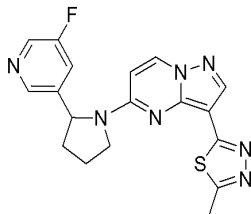
화합물 9



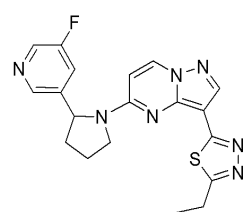
화합물 10

청구항 12

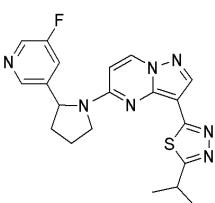
제1항에 있어서, 여기서 화학식 I의 화합물은 화합물 11-20으로 이루어진 군으로부터 선택된, 화학식 I의 화합물 또는 이의 염.



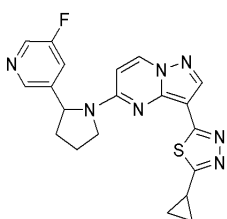
화합물 11



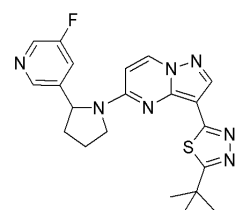
화합물 12



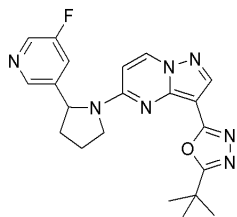
화합물 13



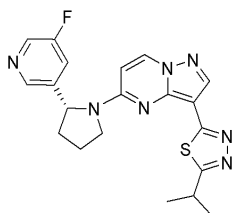
화합물 14



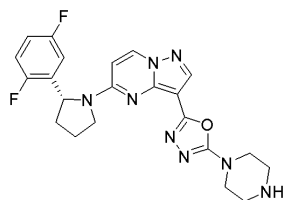
화합물 15



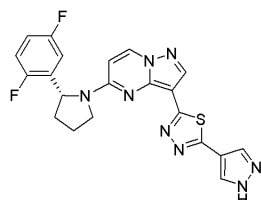
화합물 16



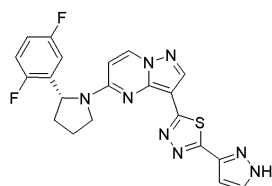
화합물 17



화합물 18



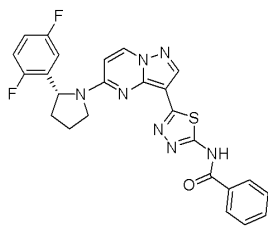
화합물 19



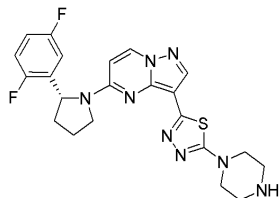
화합물 20

청구항 13

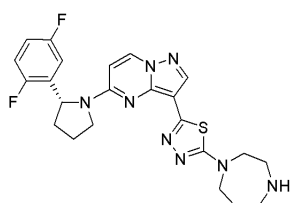
제1항에 있어서, 여기서 화학식 I의 화합물은 화합물 21-30으로 이루어진 군으로부터 선택된, 화학식 I의 화합물 또는 이의 염.



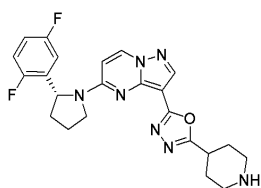
화합물 21



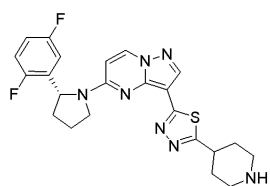
화합물 22



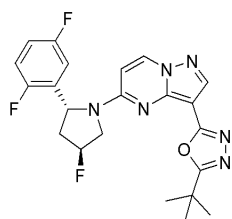
화합물 23



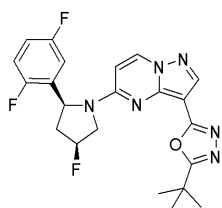
화합물 24



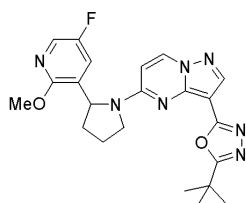
화합물 25



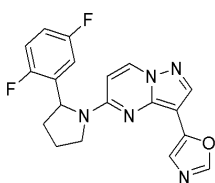
화합물 26



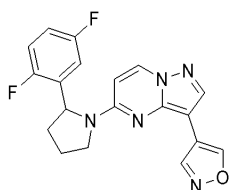
화합물 27



화합물 28



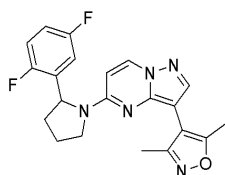
화합물 29



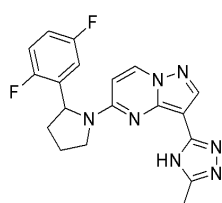
화합물 30

청구항 14

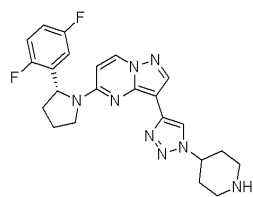
제1항에 있어서, 여기서 화학식 I의 화합물은 화합물 31-40으로 이루어진 군으로부터 선택된, 화학식 I의 화합물 또는 이의 염.



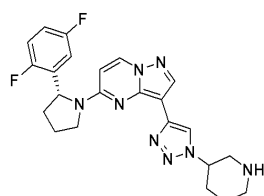
화합물 31



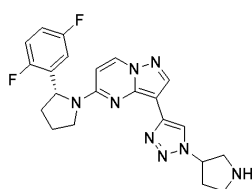
화합물 32



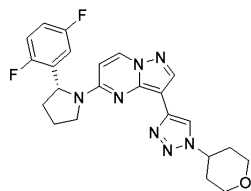
화합물 33



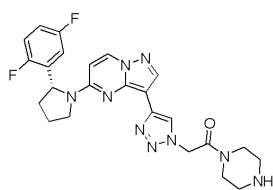
화합물 34



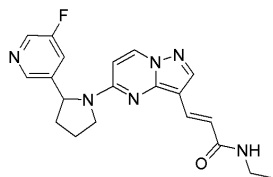
화합물 35



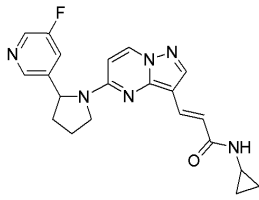
화합물 36



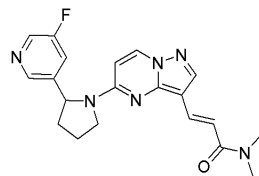
화합물 37



화합물 38



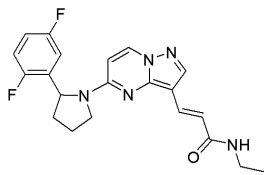
화합물 39



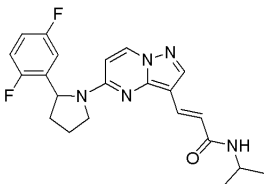
화합물 40

청구항 15

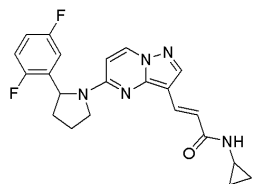
제1항에 있어서, 여기서 화학식 I의 화합물은 화합물 41-50으로 이루어진 군으로부터 선택된, 화학식 I의 화합물 또는 이의 염.



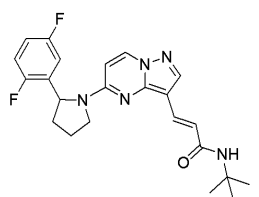
화합물 41



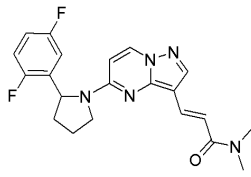
화합물 42



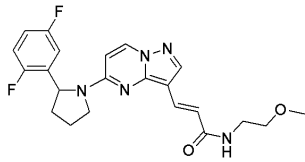
화합물 43



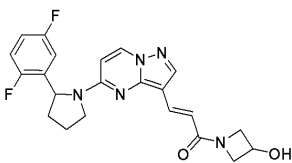
화합물 44



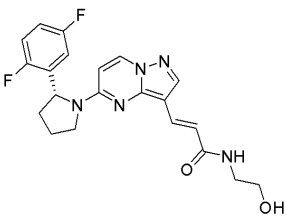
화합물 45



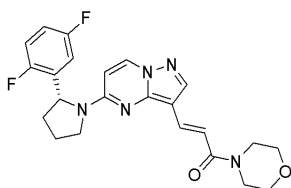
화합물 46



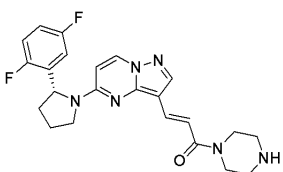
화합물 47



화합물 48



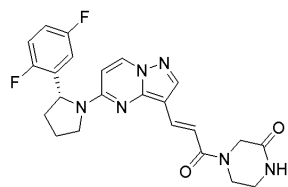
화합물 49



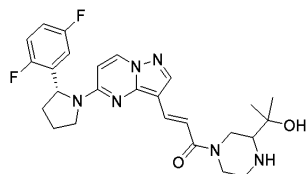
화합물 50

청구항 16

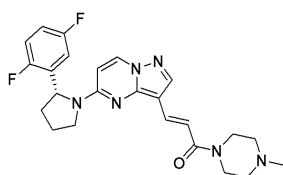
제1항에 있어서, 여기서 화학식 I의 화합물은 화합물 41-50으로 이루어진 군으로부터 선택된, 화학식 I의 화합물 또는 이의 염.



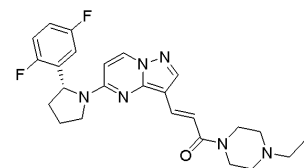
화합물 51



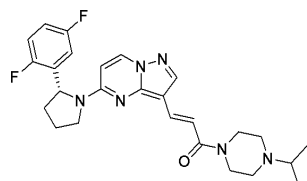
화합물 52



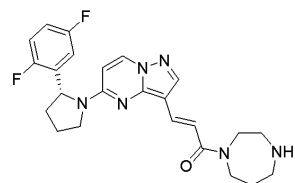
화합물 53



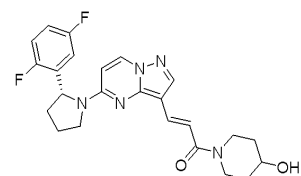
화합물 54



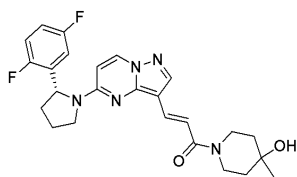
화합물 55



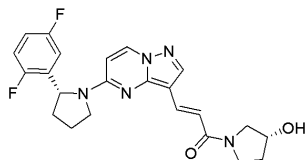
화합물 56



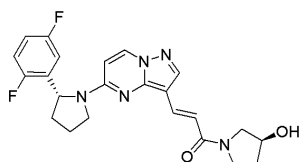
화합물 57



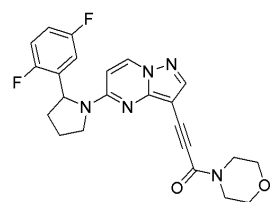
화합물 58



화합물 59



화합물 60



화합물 61

청구항 17

제1항에 있어서, 여기서 상기 염은 아세테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 비타르트레이트, 브로마이드, 카보네이트, 클로라이드, 에테테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 아이오다이드, 락테이트, 락토바이오네이트, 말레이트, 말리에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸 브로마이드, 메틸 설페이트, 뮤케이트, 납실레이트, 니트레이트, 옥살레이트, 파모에이트, 포스페이트, 다이포스페이트, 살리실레이트, 다이살리실레이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 토실레이트, 트리에티오다이드, 트리플루오로아세테이트 및 발레레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 염.

청구항 18

청구항 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 약학적으로 효과적인 양을 갑상선유두암, 췌장암, 폐암, 결장암, 유방암, 신경모세포종, 통증, 악액질, 피부염 및 천식으로 이루어진 군으로부터 선택된 TRK 매개 질환의 치료가 필요한 개체에 투여하는 단계를 포함하는,

갑상선유두암, 췌장암, 폐암, 결장암, 유방암, 신경모세포종, 통증, 악액질, 피부염 및 천식으로 이루어진 군으로부터 선택된 TRK 매개 질환의 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 19

청구항 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 약학적으로 효과적인 양을 TRK 효소의 억제에 필요한

개체에 투여하는 단계를 포함하는, TRK 효소를 억제하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 새로운 화학 물질(chemical entity) 및 TRK 억제제로서의 물질들의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] Trk's 는 뉴로트로핀(Neurotrophins (NT))에 의해 활성화되는 높은 어피니티의 타이로신 카이네이즈 수용체이다. Trk 수용체 패밀리는 TrkA, TrkB 및 TrkC의 3개의 구성원을 갖는다. 뉴로트로핀으로는 TrkA를 활성화시키는 용해성 성장 인자 신경 성장 인자(NGF), TrkB를 활성화시키는 NT-4/5 및 뇌-유래 뉴로트로픽 인자(Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)), 그리고 TrkC를 활성화시키는 뉴로트로핀-3(Neurotrophin-3 (NT3))들이다. Trk's는 신경 조직에서 넓게 발현되고 신경 세포의 유지, 신호전달 및 생존에 관여한다(Patapoutian, A. et al., *Current Opinion in Neurobiology*, **2001**, *11*, 272-280).
- [0003] Trk/뉴로트로핀 경로의 억제제는 수많은 통증의 전임상 동물 모델에서 효과가 있다는 것이 증명되었다. 길항제인 NGF 및 TrkA 항체들은 염증성(inflammatory) 및 신경병증성(neuropathic) 통증 동물 모델 및 인간 임상시험에서 효과가 있다는 것을 보여주고 있다. (Woolf, C.J. et al. *Neuroscience* **1994**, *62*, 327-331; Zahn, P.K. et al. *J. Pain* **2004**, *5*, 157-163; McMahon, S.B. et al. *Nat. Med.* **1995**, *1*, 774-780; Ma, Q.P. and Woolf, C. J. *Neuroreport* **1997**, *8*, 807-810; Shelton, D.L. et al. *Pain* **2005**, *116*, 8-16; Delafoy, L. et al. *Pain* **2003**, *105*, 489-497; Lamb, K. et al. *Neurogastroenterol. Motil.* **2003**, *15*, 355-361; Jaggar, S.I. et al. *Br. J. Anaesth.* **1999**, *83*, 442-448.)
- [0004] 종양 세포에서 분비되는 NGF 및 종양 침입 대식세포는 직접적으로 말초 통증 섬유에 위치하는 TrkA를 자극한다는 것을 보여준다. 생쥐 및 쥐 모두에서 다양한 종양 모델을 사용하여, 단일클론항체로 NGF를 중화하는 것은 암 관련 통증이 모르핀의 최고 내약 투여량과 유사한 또는 이보다 더 우수한 정도로 억제된다는 것을 증명하였다. BDNF/TrkB 경로의 활성화는 염증성 통증(Matayoshi, S., *J. Physiol.* **2005**, *569*:685-695), 신경병증성 통증(Thompson, S.W. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*:7714-7718), 및 수술적 통증(Li, C.-Q. et al. *Molecular Pain*, **2008**, *4*(28), 1-11)을 포함하는 많은 종류의 통증의 조절자로서 다양한 연구에 포함되고 있다. TrkA 및 TrkB 카이네이즈는 NGF 유래 생물학적 반응의 조절자로 역할을 할 수 있기 때문에, TrkA 및/또는 다른 Trk 카이네이즈의 억제제들은 만성 통증 상태를 효과적으로 치료하는데 제공될 수 있다.
- [0005] Trk 카이네이즈의 과발현, 활성화, 증폭 및/또는 돌연변이와, 신경모세포종(Brodeur, G.M. *Nat. Rev. Cancer* **2003**, *3*, 203-216), 난소암 (Kruettgen et al. *Brain Pathology* **2006**, *16*:304-310), 전립선암 (Dionne et al. *Clin. Cancer Res.* **1998**, *4*(8), 1887-1898), 췌장암 (Dang et al. *J. of Gastroenterology and Hepatology* **2006**, *21*(5), 850-858), 대세포 신경내분비종양 (Marchetti et al. *Human Mutation* **2008**, *29*(5), 609-616), 및 대장암 (Bardelli, A. *Science* **2003**, *300*, 949)에 대한 연구 결과물들에서 보여지는, 몇 가지 암들과의 연관성은 효과적인 Trk 억제제들의 치료적 암시(therapeutic implication)는 통증 치료법을 훨씬 확장시킬 수 있다는 추론을 뒷받침한다. 암의 전임상 모델에서, TrkA, B 및 C의 비-선택적인 작은 분자 억제제들은 종양 성장을 억제하고 종양 전이를 중단하는데 효과적이었다(Nakagawara, A. *Cancer Letters* **2001**, *169*:107-114; Meyer, J. et al. *Leukemia* **2007**, 1-10; Pierottia, M.A. and Greco A. *Cancer Letters*, **2006**, *232*:90-98; Eric Adriaenssens, E. et al. *Cancer Res* **2008**, *68*(2), 346-351).
- [0006] 또한, 뉴로트로핀/Trk 경로의 억제는 천식(Freund-Michel, V. et al. *Pharmacology & Therapeutics* **2008**, *117*(1), 52-76)을 포함한 염증성 폐 질환, 간질성 방광염(Hu Vivian Y, et al. *The Journal of Urology* **2005**, *173*(3), 1016-1021), 궤양성 대장염 및 크론병을 포함한 염증성 장 질환(Di Mola, F.F, et al. *Gut* **2000**, *46*(5), 670-678) 및 아토피성 피부염(Dou, Y.C. et al. *Archives of Dermatological Research* **2006**, *298*(1), 31-37), 습진 및 건선(Raychaudhuri, S.P. et al. *J. Investigative Dermatology* **2004**, *122*(3), 812-819)과 같은 염증성 피부 질환의 치료에 효과적임을 보여준다.
- [0007] 뉴트로핀/Trk 경로의 조절은 또한 다발성 경화증, 파킨슨 병 및 알츠하이머를 포함한 신경 퇴행성 질환에 효과를 갖는다는 것을 보여준다(Sohrabji, F. et al. *Neuroendocrinology* **2006**, *27*(4), 404-414).
- [0008] 최근 문헌은 높은-어피니티의 신경 성장 인자 수용체-TrkA 단백질을 암호화하는 NTRK1 유전자의 카이네이즈 도

메인을 포함하는 폐암 환자에서 새로운 유전자 융합을 확인했다(Vaishnavi, A. et. al. *Nature Medicine* **2013**, 19(11), 1469-1472).

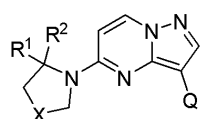
[0009] 전술한 정보는 본 발명의 특징을 이해하기 위한 배경지식으로 제공되며, 선행 기술의 승인을 구성하지 않는다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 출원은 신규한 화학 물질을 개시한다. 이러한 신규한 화학 물질은 Trk 억제제로 역할할 수 있고, 염증성 통증, 신경병증성 통증 및 암, 수술, 및 뼈 골절과 관련된 통증을 포함하나, 이에 한정되지 않고 다양한 종류의 급성 및 만성 통증의 치료에 유용하다고 믿어진다. 또한 상기 화합물들은 암, 염증, 신경 퇴행성 질환 및 특정 전염성 질환에 유용할 것이라고 믿어진다.

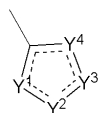
[0011] 본 발명의 일 측면은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 토모머 또는 프로드러그를 제공한다.



[0012]

[0013] 화학식 I

[0014] 몇몇 실시예에서, 화학식 I의 R^1 은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 페닐 고리이거나 또는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴 고리이며, 여기서 상기 하나 이상의 치환기는 독립적으로 할로젠, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, NH_2 , 하이드록실, 선형 C1-C4 알킬, 가지형 C1-C4 알킬, 선형 C1-C4 알콕시, 및 가지형 C1-C4 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더 나아가, 화학식 I에서, R^2 는 할로젠, 선형 C1-C4 알킬 및 분지된 선형 C1-C4 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더 나아가, 화학식 I에서, X는 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{C1-C4 알킬})-$, $-\text{CH}(\text{F})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}(\text{Cl})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-$, 또는 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더 나아가, 화학식 I에서, Q는 $-\text{CH}=\text{CR}^3\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{CH}=\text{CR}^3\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{CH}=\text{CR}^3\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{CH}=\text{CR}^3\text{R}^5$, $-\text{C}\equiv\text{CC}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{C}\equiv\text{CCR}^5$, 및



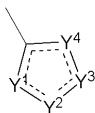
$-\text{CH}=\text{CR}^3\text{R}^5$, $-\text{C}\equiv\text{CC}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{C}\equiv\text{CCR}^5$, 및

[0015] 화학식 I의 Q에서, R^3 는 수소, 할로젠, 선형 C1-C6 알킬 및 가지형 C1-C6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 화학식 I의 Q에서, $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 는 4-7원 헤테로사이클릭 고리를 형성하거나 고리 구조를 형성하지 않으며, 상기 헤테로사이클릭 고리는 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 고리이다. $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 가 4-7원 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 경우, 상기 4-7원 헤테로사이클릭 고리는 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 의 질소에 더해서 임의의 제2 헤테로원자를 포함하고, 선형 C1-C6 알킬, 가지형 C1-C6 알킬, 하이드록실, 카르복실산, 선형 C1-C4 알킬 카르복실산, 및 가지형 C1-C4 알킬 카르복실산 가지로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 이 고리 구조를 형성하지 않는 경우, R^4 는 수소, 선형 C1-C6 알킬 및 가지형 C1-C6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, R^5 는 수소, 적어도 하나의 플루오린 또는 적어도 하나의 하이드록실로 임의로 치환된 선형 C1-C6 알킬, 적어도 하나의 플루오린 또는 적어도 하나의 하이드록실로 임의로 치환된 가지형 C1-C6 알킬, 및 적어도 하나의 플루오린 또는 적어도 하나의 하이드록실로 임의로 치환된 C1-C6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더 나아가 화학식 I의 Q에서, Y^1 , Y^2 , Y^3 , 및 Y^4 은 각각 $-\text{CH}$, N, O, S, $-\text{CR}^6$, $-\text{NR}^6$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 R^6 는 수소, 선형 C1-C4 알킬, 가지형 C1-C4 알킬, 5-6원 아릴 고리, 5-6원 헤테로아릴 고리, 3-7원 헤테로사이클로알킬 고리, 3-7원 사이클로알킬 고리, $-\text{NHC}(\text{아릴 고리})$, 및 $-\text{CH}_2\text{CO}-$

(C3-C6 원 헤테로사이클릭 고리)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0016]

다른 실시예에서, 화학식 I의 R^1 은 할로젠, 하이드록실, 선형 C1-C4 알킬, 가지형 C1-C4 알킬, 선형 C1-C4 알콕시, 및 가지형 C1-C4 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 고리이다. 더 나아가, 화학식 I에서, R^2 는 수소, 선형 C1-C4 알킬 또는 가지형 선형 C1-C4 알킬이며; X 는 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2O-$ 또는 $-CH(Z)-$ 이고, 여기서 Z는 할로젠이며; 그리고 Q는



$-CH=CR^3C(O)NR^4R^5$, $-C\equiv CC(O)NR^4R^5$, 또는 이다.

[0017]

더 나아가, 화학식 I의 Q에서, R^3 는 수소 또는 할로젠이다. 더 나아가, 화학식 I의 Q에서, $-NR^4R^5$ 는 4-7 원 헤테로사이클릭 고리를 형성하거나 또는 고리를 형성하지 않으며, 상기 헤테로사이클릭 고리는 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 고리이다. $-NR^4R^5$ 가 4-7 원 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 경우, 상기 4-7 원 헤테로사이클릭 고리는 $-NR^4R^5$ 의 질소에 더해서 임의의 제2 헤테로원자를 포함하고, 선형 C1-C6 알킬, 가지형 C1-C6 알킬, 하이드록실, 카르복실산, 선형 C1-C4 알킬 카르복실산, 및 가지형 C1-C4 알킬 카르복실산 가지로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. $-NR^4R^5$ 가 고리 구조를 형성하지 않는 경우, R^4 는 수소, 선형 C1-C6 알킬 및 가지형 C1-C6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 그리고 R^5 는 수소, 적어도 하나의 플루오린 또는 적어도 하나의 하이드록실로 임의로 치환된 선형 C1-C6 알킬, 적어도 하나의 플루오린 또는 적어도 하나의 하이드록실로 임의로 치환된 가지형 C1-C6 알킬, 및 적어도 하나의 플루오린 또는 적어도 하나의 하이드록실로 임의로 치환된 C1-C6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 화학식 I의 Q에서, Y^1 , Y^2 , Y^3 , 및 Y^4 는 각각 $-CH$, N, O, S, $-CR^6$, 및 $-NR^6$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 R^6 는 수소, 선형 C1-C4 알킬, 가지형 C1-C4 알킬, 5-6 원 아릴 고리, 5-6 원 헤테로아릴 고리, 3-7 원 헤테로사이클로알킬 고리, 3-7 원 사이클로알킬 고리, $-NHC(O)-$ (아릴 고리), 및 $-CH_2C(O)-$ (C3-C6 원 헤테로사이클릭 고리)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

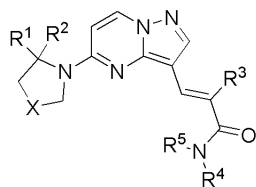
[0018]

화학식 I의 앞선 화합물들에서, 하나 이상의 치환기로 치환된 페닐 고리 R^1 은 플루오린, 메톡시 및 에톡시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있고; R^2 및 R^3 는 H이며; R^5 는 H, 메틸, 에틸, 이소-프로필, 사이클로프로필, t-부틸, 메톡시에틸 및 하이드록시에틸로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 화학식 I의 화합물에서, R^1 은 적어도 플루오린 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나로 치환된 피리딘 고리일 수 있으며; R^2 및 R^3 는 H이며; R^5 는 H, 메틸, 에틸, 이소-프로필, 사이클로프로필, t-부틸, 메톡시에틸 및 하이드록시에틸로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 화학식 I의 화합물에서, R^1 은 할로젠 및 C1-C4 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 피리드-2-온-3-일(pyrid-2-on-3-yl)일 수 있다.

[0019]

화학식 I의 화합물에서, $-NR^4R^5$ 가 고리 구조를 형성하지 않을 경우, R^4 는 수소, 선형 C1-C6 알킬 및 가지형 C1-C6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, R^5 는 선형 C1-C6 플루오로알킬, 가지형 C1-C6 플루오로알킬, 선형 C1-C6 다이플루오로알킬, 가지형 C1-C6 다이플루오로알킬, 선형 C1-C6 트리플루오로알킬, 가지형 C1-C6 트리플루오로알킬, 선형 C1-C6 하이드록시알킬, 가지형 C1-C6 하이드록시알킬, 선형 C2-C6 다이플루오로알킬, 및 가지형 C2-C6 다이플루오로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 화학식 I의 화합물에서, 4-7 원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 $-NR^4R^5$ 는 4-7 원 헤테로사이클로알킬 고리일 수 있다. 화학식 I에서, $-NR^4R^5$ 가 4-7 원 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 경우, 4-7 원 헤테로사이클릭 고리에서 제2 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

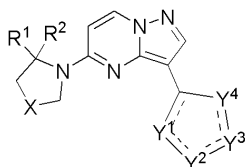
[0020] 화학식 I의 상기 화합물은 화학식 II의 화합물이다.



[0021]

[0022] 화학식 II

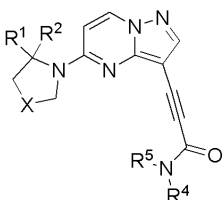
[0023] 화학식 I의 상기 화합물은 화학식 III의 화합물이다.



[0024]

[0025] 화학식 III

[0026] 화학식 I의 상기 화합물은 화학식 IV의 화합물이다.



[0027]

[0028] 화학식 IV

[0029] 화학식 I의 화합물의 염은 아세테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 비타르트레이트, 브로마이드, 카보네이트, 클로라이드, 에테테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 아이오다이드, 락테이트, 락토바이오네이트, 말레이트, 말리에이트, 만텔레이트, 메실레이트, 메틸 브로마이드, 메틸 설페이트, 뮤케이트, 납실레이트, 니트레이트, 옥살레이트, 파모에이트, 포스페이트, 다이포스페이트, 살리실레이트, 다이살리실레이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 토실레이트, 트리에티오다이드, 트리플루오로아세테이트 및 발레이트로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0030] 본 발명의 다른 측면은 갑상선유두암(papillary thyroid carcinoma), 췌장암, 폐암, 결장암, 유방암, 신경모세포종(neuroblastoma), 통증, 악액질(cachexia), 피부염 및 천식으로 이루어진 군으로부터 선택된 TRK 매개 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 그러한 치료가 필요한 개체에 상기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 약학적으로 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함한다.

[0031] 본 발명의 또 다른 측면은 TRK 효소를 억제하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 그러한 억제가 필요한 개체에 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 약학적으로 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함한다.

과제의 해결 수단

[0032] 본 발명의 신규한 특징은 첨부된 특허청구범위에서 상세히 설명된다. 본 발명의 특징 및 유리한 점에 대한 더 나은 이해는 본 발명의 원리가 이용되는 예시적인 실시예를 설명하는 다음의 상세한 설명을 참조하여 얻어질 것이다. 본 발명의 몇몇 실시예들이 도시되고 설명되었지만 그러한 실시예들은 단지 예로서 제공된다. 여기에 기술된 본 발명의 실시예에 대한 다양한 대안이 본 발명을 실시하는데 사용될 수 있음을 이해해야한다. 본 발명의 통상의 기술자들은 본 발명을 벗어나지 않는 한 다양한 변형, 변경 및 대체가 가능하다는 것을 알 수 있을 것이다. 다음의 청구범위들은 본 발명의 양상의 범위를 정의하고, 이들 청구범위의 범위 내에 있는 방법 및 구조와 등가물들은 이에 의해 커버될 수 있는 것으로 의도된다.

- [0033] 여기에 사용된 섹션 제목은 오로지 체계화를 위한 목적으로 사용되었으며 기술된 기술적 사상을 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 특허, 특허 출원, 기사, 서적, 매뉴얼, 및 논문을 포함하되, 이들에 제한되지 않고, 본 출원에 인용된 이들 모든 문헌들 또는 문헌의 일부는 어떤 목적으로도 그들의 전체 내용이 참조로 포함된다.
- [0034] **정의**
- [0035] 다르게 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 청구된 기술적 사상(subject matter)이 속하는 기술 분야의 통상의 기술자들에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서 전반에 걸쳐 언급된 모든 특허, 특허 출원, 공개된 문헌들은 달리 언급하지 않는 한, 전체적으로 참고문헌으로 인용된다. 여기서 용어에 대한 정의가 다수 존재하는 경우, 이 섹션의 정의가 우선한다. URL 또는 다른 식별자 또는 주소를 언급할 경우, 그러한 식별자는 변경될 수 있고 인터넷상의 특정 정보가 나타났다가 사라질 수 있지만 동일한 정보가 인터넷 또는 다른 적절한 참조 소스를 조사하여 발견될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 앞서 언급된 참고문헌은 그러한 정보의 이용가능성 및 대중의 보급을 입증한다.
- [0036] 전술한 일반적인 설명 및 다음의 상세한 설명은 오로지 예시적으로 설명하기 위한 것이고 청구된 기술적 사상을 전혀 제한하지 않는다는 것을 이해해야 한다. 본 출원에서, 단순의 사용은 달리 명시하지 않는 한 복수를 포함한다. 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태 "a", "an" 및 "the" 는 문맥상 다르게 지시하지 않는 한 복수 대상을 포함한다는 것을 알아야 한다. 또한 달리 언급되지 않는 한, "또는"의 사용은 "및/또는"을 의미하는 것임을 알아야 한다. 게다가, "포함하다(include)", "포함된" 및 "포함되는"과 같은 다른 형태들뿐만 아니라 용어 "포함하는"의 사용은 제한적이지 않다. 마찬가지로, "포함하다(comprise)", "포함된" 및 "포함되는"과 같은 다른 형태들 뿐만 아니라 용어 "포함하는"의 사용은 제한적이지 않다.
- [0037] 기본적인 화학 용어의 정의는 Carey와 Sundberg의 "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED" Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York. 를 포함한, 참고 문헌에서 찾을 수 있다. 달리 지시되지 않는 한, 질량 분광학, NMR, HPLC, IR 및 UV/Vis 분광학 및 약리학의 통상적인 방법이 통상의 기술자들에 의해 사용된다. 달리 지시되지 않는 한, 본원에 기술된 분석화학, 합성 유기화학, 및 의약 및 약학 화학의 실험 과정 및 기술들과 관련하여 사용된 명명법은 당 업계에 공지된 것이다. 표준 기술은 화학 합성, 화학 분석, 의약품 제제, 제제 및 전달, 그리고 환자의 치료를 위해 사용될 수 있다. 반응 및 정제 기술은 예를 들어 키트의 제조자 설명서를 이용하여거나 또는 업계의 통상적으로 수행되거나 또는 본원에 기술된 바를 이용하여 수행될 수 있다. 전술한 기술 및 과정들은 업계에서 잘 알려지고, 본 명세서를 통해 인용되고 논의된, 다양한 일반적이고 더 구체적인 참고문헌들에 기술되어진 종래의 방법들로 통상적으로 수행될 수 있다. 명세서를 통해서, 기(groups) 및 이의 치환기(substituents)는 안정적인 모이어티 및 화합물을 제공하기 위하여 해당 분야의 통상의 기술자들에 의해 선택될 수 있다.
- [0038] 치환체 그룹이 왼쪽에서 오른쪽으로 쓰여진 기존 화학적 공식에 의해 정의되는 경우, 오른쪽에서 왼쪽으로 구조를 쓰는 결과로 생기는 화학적으로 동일한 치환기를 동일하게 포함한다. 비 제한적인 예로서, CH_2O 는 OCH_2 와 동일하다. 달리 언급되지 않는 한, 이들에 제한되지 않지만, "알킬", "아민", "아릴"과 같은, 일반적인 화학 용어의 사용은 임의로 치환된 형태와 동일하다. 예를 들어, 본원에서 사용된 "알킬"은 임의로 치환된 알킬을 포함한다.
- [0039] 본원에 나타난 화합물들은 하나 이상의 입체중심(stereocenter)을 가질 수 있고 각각의 중심은 R 또는 S 배열로 또는 이들의 조합으로 존재할 수 있다. 유사하게, 본원에 제시된 화합물들은 하나 이상의 이중결합을 가질 수 있고, 각각 E(트랜스) 또는 Z(시스) 배열 또는 이들의 조합으로 존재할 수 있다. 하나의 특정 입체 이성질체(stereoisomer), 위치 이성질체(regioisomer), 부분 입체 이성질체(diastereomer), 거울상 이성질체(enantiomer) 또는 에피머(epimer)의 제시는 모든 가능한 입체 이성질체, 위치 이성질체, 부분 입체 이성질체, 거울상 이성질체 또는 에피머 및 이들의 혼합물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 본원에 제시된 화합물은 모든 개별적인 입체 이성질체, 위치 이성질체, 부분 입체 이성질체, 거울상 이성질체 및 에피머 형태 및 이들의 상응하는 혼합물을 포함한다. 특정 입체 중심을 바꾸거나 바뀌지 않은 상태로 남기는 기술, 및 입체 이성질체의 혼합물을 분리하는 기술은 당해 기술 분야에 잘 알려져 있고 업계의 통상의 기술자가 특정 상황에 적합한 방법을 선택할 수 있는 능력 내에 있다. 예를 들어, Fumiss et al. (eds.), VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY 5th ED., Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, 1991, 809-816; and Heller, *Acc. Chem. Res.* 1990, 23, 128을 참고할 수 있다.
- [0040] 용어 "결합(bond)" 또는 "단일 결합(single bond)"은 결합에 의해 연결된 원자들이 더 큰 하부구조

(substructure)의 일부로 간주되는 경우 두 원자 또는 두 모이어티 사이의 화학적 결합을 의미한다.

[0041] 용어 "임의적" 또는 "임의적인"은 후술되는 사건 상황들이 발생할 수도 있고 발생하지 않을 수도 있음을 의미하며, 그 설명은 상기 사건 또는 상황이 발생하는 경우 및 발생하지 않는 경우가 포함됨을 의미한다. 예를 들어, "임의로 치환된 알킬"은 아래에서 정의되는 "알킬" 또는 "치환된 알킬"을 모두 의미한다. 더 나아가, 선택적으로 치환된 기는 비-치환된 것(예를 들어, CH_2CH_3), 완전 치환된 것(예를 들어, CF_2CF_3), 일-치환된 것(예를 들어, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$) 또는 완전 치환된 것과 일-치환된 것 사이에서 임의의 위치에서 치환된 것(예를 들어, CH_2CHF_2 , CF_2CH_3 , CFHCHF_2 , 등)일 수 있다. **하나 이상의 치환기를 포함하는 임의의 기에 관해, 통상의 기술자들은 그러한 기는 입체적으로 실현될 수 없거나 및/또는 합성적으로 불가능한, 임의의 치환 또는 치환 패턴(예를 들어, 치환된 알킬은 임의로 치환된 사이클로알킬 기를 포함하며, 결과적으로 임의로 치환된 알킬 기를 포함하는 것으로 정의되며, 잠재적으로 무한대로)을 도입하고자 하지 않는다는 것은 이해될 수 있다.** 따라서, 기술된 임의의 치환기들은 일반적으로 최대 분자량이 약 1,000 달톤 이상, 보다 일반적으로는 500 달톤이상을 갖는 것으로 이해되어야 한다(예를 들어, 폴리펩타이드, 폴리사카라이드, 폴리에틸렌 글리콜, DNA, RNA, 등).

[0042] 본원에서 사용된, $\text{C}_1\text{-C}_n$ 은 $\text{C}_1\text{-C}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_3$, ... $\text{C}_1\text{-C}_n$ 을 포함한다. 한 예로, " $\text{C}_1\text{-C}_4$ "로 명명된 기는 모이어티 내에 1 내지 4개의 탄소 원자가 존재하는 것을 나타내며, 즉, 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 또는 4개의 탄소 원자를 포함하는 기 뿐만 아니라 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 및 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 범위까지도 포함하는 기를 나타낸다. 따라서, 한 예로, " $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬"은 알킬 기 안에 1 내지 4개의 탄소 원자가 있다는 것을 나타내며, 즉, 상기 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, 및 t-부틸 중에서 선택된다. 여기에 표시될 때마다, "1-10"과 같은 숫자 범위는 주어진 범위의 각 정수를 나타내며; 예를 들어, "1 내지 10 개의 탄소 원자"는 상기 기(group)가 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자, 4 개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자, 6 개의 탄소 원자, 7개의 탄소 원자, 8개의 탄소 원자, 9개의 탄소 원자 또는 10개의 탄소 원자를 가질 수 있다는 것을 의미한다.

[0043] 본원에 사용된 용어 "헤테로원자(heteroatom)" 또는 "헤테로(hetero)"는 단독으로 또는 조합하여, 탄소 및 수소 이외의 다른 원자를 지칭한다. 헤테로원자는 독립적으로 산소, 질소, 황, 인, 규소, 셀레늄 및 주석으로부터 선택되나 이들 원자에 제한되지 않는다. 2개 이상의 헤테로원자들이 존재할 때, 2 이상의 헤테로원자들은 서로 동일할 수 있거나 2 이상의 헤테로원자의 일부 또는 전부는 각각 다른 헤테로원자와 서로 다를 수 있다.

[0044] 본원에서 단독으로 또는 조합해서 사용된 용어 "알킬(alkyl)"은 1 내지 약 10개의 탄소 원자, 더 바람직하게 한 개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는, 임의로 치환된 직쇄 또는 임의로 치환된 분지쇄 포화 탄화수소 모노라디칼(monoradical)을 나타낸다. 예로, 이들에 제한되지 않지만, 메틸, 에틸, n- 프로필, 이소 프로필, 2- 메틸 -1-프로필, 2- 메틸 -2- 프로필, 2- 메틸 -1- 부틸, 3- 메틸 -1- 부틸, 2-메틸-3-부틸, 2,2- 디메틸 -1- 프로필, 2- 메틸 -1- 펜틸, 3- 메틸 -1- 펜틸, 4- 메틸 -1- 펜틸, 2- 메틸 -2- 펜틸, 2- 메틸 -2- 펜틸, 3- 메틸 -2- 펜틸, 4- 메틸 -2- 펜틸, 2,2- 디메틸 -1- 부틸, 3,3 -디메틸-1 -부틸, 2 -에틸-1-부틸, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, neo-펜틸, tert-아밀 및 헥실, 및 헵틸, 옥틸 등과 같은, 더 긴 알킬 기를 포함한다. 본원에서, " $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬" 또는 " C_{1-6} 알킬"과 같은 수치 범위는, 비록 본 정의가 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알킬"의 존재를 포함하나, 알킬 기가 1개 탄소 원자, 2개 탄소 원자, 3개 탄소 원자, 4개 탄소 원자, 5개 탄소 원자 또는 6개 탄소 원자로 이루어질 수 있다는 것을 의미한다.

[0045] 본원에서 단독으로 또는 조합해서 사용된 용어 "알킬렌(alkylene)"은 상기 정의된 모노라디칼, 알킬로부터 유래된 다이라디칼(diradical)을 나타낸다. 예로는, 이들에 제한되지 않지만, 메틸렌($-\text{CH}_2-$), 에틸렌 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 프로필렌 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 이소프로필렌 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$) 등을 포함한다.

[0046] 본원에서 단독으로 또는 조합해서 사용된 용어 "알케닐(alkenyl)"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합 및 2 내지 약 4개의 탄소 원자, 더 바람직하게 2 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는, 임의로 치환된 직쇄 또는 임의로 치환된 분지쇄 탄화수소 모노라디칼을 나타낸다. 상기 기는 대략 이중결합에 관한시스 또는 트랜스 구조 중 하나일 수 있고 두 이성질체를 모두 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 예로, 이들에 제한되지 않지만, 에테닐($\text{CH}=\text{CH}_2$), 1-프로페닐 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 이소프로페닐($\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$), 부테닐(butenyl), 1,3-부타디에닐(1,3-butadienyl) 등이 포함된다. 본원에서 " $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐"또는 " C_{2-6} 알케닐"과 같은 수치 범위는, 본 정의는 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알케닐"의 존재를 또한 포함하지만, 알케닐 그룹이 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소

원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자 또는 6개의 탄소 원자로 이루어질 수 있다는 것을 의미한다.

[0047] 본원에서 단독으로 또는 조합으로 사용된 용어 "알키닐(alkynyl)"은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖고 2 내지 약 10개의 탄소 원자, 더 바람직하게 2 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 임의로 치환된 직쇄 또는 임의로 치환된 분지쇄 탄화수소 모노라디칼을 나타낸다. 예로서, 이에 제한되지 않지만, 에티닐, 2-프로피닐, 2-부티닐, 1,3-부타다이닐(1,3-butadiynyl) 등을 포함한다. 본원에서, "C₂-C₆ 알키닐" 또는 "C₂₋₆ 알키닐"과 같은 수치 범위는, 본 정의는 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알키닐"의 존재를 포함하나, 알키닐 기가 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자 또는 6개의 탄소 원자로 구성될 수 있음을 의미한다.

[0048] 본원에서 단독으로 또는 조합으로 사용된 용어 "지방족(aliphatic)"은 임의로 치환된 직쇄 또는 분지쇄, 비-환형, 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화된 비 방향족 탄화수소를 나타낸다. 따라서, 용어는 총괄적으로 알킬, 알케닐 및 알키닐기를 포함한다.

[0049] 본원에서 단독으로 또는 조합으로 사용된 용어 "헤테로알킬(heteroalkyl)", "헤테로알케닐(heteroalkenyl)" 및 "헤테로알키닐(heteroalkynyl)"은 각각 상기 정의된 바와 같은, 임의로 치환된 알킬, 알케닐 및 알키닐 구조를 지칭하며, 하나 이상의 골격 사슬 탄소 원자 (및 적절한 위치에 있는 연관된 수소 원자들)는 각각 독립적으로 헤테로원자(즉, 이들에 제한되지 않지만, 산소, 질소, 황, 실리콘, 인, 주석 또는 이들의 조합과 같은, 탄소가 아닌 원자)로 대체된다

[0050] 본원에서 단독으로 또는 조합으로 사용된 용어 "할로알킬(haloalkyl)", "할로알케닐(haloalkenyl)" 및 "할로알키닐(haloalkynyl)"은 각각 상기 정의된 바와 같은, 임의로 치환된 알킬, 알케닐 및 알키닐기를 나타내며, 하나 이상의 수소 원자는 플루오린, 클로린, 브로민 또는 아이오딘 원자 또는 이들의 조합으로 대체된다. 2 이상의 수소 원자가 서로 동일한 할로겐 원자로 치환될 수 있는 경우(예를 들어, 다이플루오로메틸(difluoromethyl)). 2 이상의 수소 원자가 서로 동일하지 않은 할로겐 원자로 치환될 수 있는 경우(예를 들어, 1-클로로-1-플루오로-1-아이오도에틸(1-chloro-1-fluoro-1-iodoethyl)). 할로알킬기의 비-제한적인 예는 플루오로메틸 및 브로모에틸이다. 할로알케닐기의 비-제한적인 예는 브로모에테닐이다. 할로알키닐기의 비-제한적인 예는 클로로에티닐이다.

[0051] 본원에서 단독으로 또는 조합으로 사용된 용어 "사이클(cycle)", "사이클릭(cyclic)", "고리(ring)" 및 "원 고리(membered ring)"은 본원에 기술된, 알리사이클릭(alicyclic), 헤테로사이클릭, 아로마틱, 헤테로아로마틱 및 폴리사이클릭 융합된 또는 비-융합된 고리 시스템을 포함하는, 임의의 공유결합된 폐쇄된 구조를 나타낸다. 상기 용어 "원(membered)"은 고리를 구성하는 골격 원자의 수를 의미한다. 따라서, 예를 들면, 사이클로헥산, 피리딘, 피란 및 피리미딘은 6-원 고리이고 사이클로펜탄, 피롤, 테트라하이드로퓨란 및 티오펜은 5-원 고리이다.

[0052] 본원에서 단독으로 또는 조합으로 사용된 용어 "융합된(fused)"은 2 이상의 고리가 하나 이상의 결합을 공유하는 사이클릭 구조를 나타낸다.

[0053] 본원에서 단독으로 또는 조합으로 사용된 용어 "사이클로알킬(cycloalkyl)"은, 3 내지 약 15개의 탄소 원자, 또는 3 내지 약 10 개의 고리 탄소 원자를 포함하는, 임의로 치환된 포화, 탄화수소 모노라디칼을 나타내나, 추가적으로 비-고리 탄소 원자를 치환기로(예를 들어, 메틸사이클로프로필) 포함할 수 있다.

[0054] "사이클로알킬"의 비-제한적인 예는 아지닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 호모피페리디닐, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 인돌리닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 피라졸리닐, 디티아닐, 디티오라닐, 디하이드로피라닐, 디하이드로티에닐, 디하이드로퓨라닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 3-아자바이사이클로 [3.1.0]헥실, 3-아자바이사이클로 [4. 1.0]헵틸, 3H-인돌릴 및 퀴놀리지닐 등을 포함한다. 상기 용어는 또한 모노사카라이드, 디사카라이드 및 올리고사카라이드를 포함하며, 이들에 제한되지 않는, 탄수화물의 모든 고리 형태를 포함할 수 있다.

[0055] 본원에서 사용된 용어 "방향족(아로마틱, aromatic)"은, 4n+2 n 전자를 포함하는, 비편재화된 전자 시스템을 갖는, 평면의, 사이클릭 또는 폴리사이클릭 고리 모이어티를 나타내며, 여기서 n 은 정수이다. 방향족 고리는 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉 또는 아홉개 이상의 원자로 형성될 수 있다. 방향족은 임의로 치환될 수 있으며, 모노사이클릭이거나 또는 융합된 고리 폴리사이클릭일 수 있다. 상기 용어 방향족은 고리를 포함하는 탄소(예를

들어, 페닐) 및 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 그러한 고리(예를 들어, 피리딘)를 모두 아우른다.

[0056]

본원에서 단독으로 또는 조합으로 사용된 용어 "아릴(aryl)"은 임의로 치환된 6 내지 약 12 고리 탄소 원자로된 방향족 탄화수소 라디칼을 나타내며, 융합된 아릴 고리 및 융합되지 않은 아릴 고리가 포함된다. 융합된 아릴 고리 라디칼은 2 내지 4개의 융합된 고리를 포함하며, 여기서 부착된 고리는 아릴 고리이고 다른 각각의 고리는 알리사이클릭, 헤테로사이클릭, 아로마틱, 헤테로아로마틱 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다. 더 나아가, 용어 아릴은 6 내지 약 12개 고리의 탄소 원자를 포함하는, 뿐만 아니라 6 내지 약 10개 고리의 탄소 원자를 포함하는, 융합된 및 융합되지 않은 고리를 포함한다. 단일 고리 아릴 기의 비-제한적인 예는 페닐을 포함한다; 융합된 고리 아릴 기는 나프틸(naphthyl), 펜안트레닐(phenanthrenyl), 안트라세닐(anthracenyl), 아зу레닐(azulenyl)을 포함한다; 그리고 비-융합된 바이-아릴 기는 바이페닐을 포함한다.

[0057]

본원에서 단독으로 또는 조합으로 사용된 용어 "헤테로아릴(heteroaryl)"은 임의로 치환된 방향족 모노-라디칼을 나타내며, 이는 약 5 내지 약 20개의 골격 고리 원자를 포함한다. 여기서, 하나 이상의 고리 원자는 헤테로원자이며, 독립적으로 산소, 질소, 황, 인, 실리콘, 셀레늄 및 주석 사이에서 독립적으로 선택되나, 이들 원자에 제한되지 않으며, 단, 상기 기의 고리는 2개의 인접한 O 또는 S 원자를 함유하지 않는다. 2 이상의 헤테로원자 고리 안에 존재하는 경우, 상기 2 이상의 헤테로원자들은 서로 같을 수 있고, 또는 상기 2 이상의 헤테로원자들의 일부 또는 모두는 서로 다를 수 있다. 상기 용어 헤테로아릴은 적어도 하나의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 융합된 및 비-융합된 헤테로아릴 라디칼을 포함한다. 상기 용어 헤테로아릴은 또한 5 개 내지 약 12 개의 골격 고리 원자를 가질 뿐만 아니라, 5개 내지 약 10개의 골격 고리 원자를 갖는 융합된 그리고 비-융합된 헤테로아릴을 포함한다. 헤테로아릴 기에 결합하는 것은 탄소 원자 또는 헤테로원자를 통해서 될 수 있다. 따라서, 비-제한적인 예로, 이미다졸 기는 이의 탄소 원자 (이미다졸-2-일, 이미다졸-4-일 또는 이미다졸-5-일) 또는 이의 질소 원자(이미다졸-1-일 또는 이미다졸-3-일)를 통해서 모체분자에 부착될 수 있다. 마찬가지로, 헤테로아릴 기는 이의 탄소 원자 중 임의의 하나 또는 모두를 통하여 더 치환될 수 있으며, 그리고/또는 이의 헤테로원자 중 임의의 하나 또는 모두를 통하여 더 치환될 수 있다. 융합된 헤테로아릴 라디칼은 2 내지 4개의 융합된 고리를 포함할 수 있으며, 여기서 상기 부착물(attachment)의 고리는 헤테로방향족 고리이며 다른 개별적인 고리들은 알리사이클릭, 헤테로사이클릭, 방향족, 헤테로방향족, 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다. 단일 고리 헤테로아릴 기의 비-제한적인 예로 피리딜을 포함하며; 융합된 고리 헤테로아릴 기는 벤즈이미다졸릴, 퀴놀리닐, 아크리디닐을 포함하며; 그리고 비-융합된 바이-헤테로아릴 기는 바이피리디닐을 포함한다. 헤테로아릴의 다른 예들은 이에 제한되지 않지만, 퓨라닐, 티에닐, 옥사졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조퓨라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조티오펜, 벤조옥사디아졸릴, 벤조트리아졸릴, 이미다졸릴, 인돌릴, 이소옥사졸릴, 이소퀴놀리닐, 인돌리지닐, 이소티아졸릴, 이소인돌릴옥사디아졸릴, 인다졸릴, 피리딜, 피리다질, 피리미딜, 피라지닐, 피롤릴, 피라졸릴, 퓨리닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티아졸릴, 트리아지닐, 티아다리아졸릴, 등 및 이들의 산화물, 예를 들어 피리딜-N-옥사이드 등을 포함한다.

[0058]

본원에서 단독으로 또는 조합으로 사용된 용어 "헤테로사이클릴(heterocyclyl)"은 총괄적으로 헤테로알리사이클릭 및 헤테로아릴 기를 나타낸다. 여기서, 헤테로사이클 내의 탄소 원자의 수가 표시될 때마다(예를 들어, C₁-C₆ 헤테로사이클), 적어도 하나의 비-탄소 원자(헤테로원자)는 반드시 고리 내에 존재한다. "C₁-C₆ 헤테로사이클"과 같은 지정은 오로지 고리 내에 있는 탄소 수를 나타내며, 고리에 있는 전체 원자수를 나타내는 것이 아니다. "4-6 원 헤테로사이클"과 같은 지정은 고리 내에 포함되는 원자의 전체 수를 나타낸다(즉, 적어도 하나의 원자는 탄소 원자, 적어도 하나의 원자는 헤테로원자이고, 남아 있는 2 내지 4개의 원자는 탄소 원자이거나 헤테로원자인 4, 5, 또는 6원 고리). 2 이상의 헤테로원자를 갖는 헤테로사이클의 경우, 2 이상의 헤테로원자는 같거나 서로 다를 수 있다. 헤테로사이클은 임의로 치환될 수 있다. 비-방향족 헤테로사이클 기는 고리 내에 단지 세개의 원자를 갖는 기를 포함하며, 반면에 방향족 헤테로사이클 기는 반드시 고리 내에 적어도 5개의 원자를 갖는다. 헤테로사이클에 결합(즉, 모체 분자에 부착되거나 더 나아가 치환되는)은 헤테로 원자 또는 탄소 원자를 통해서 될 수 있다. 단독으로 또는 조합되어 본원에 사용된 용어 "알콕시(alkoxy)"는 O-알리파틱 및 O-카보사이클을 포함한다, 알킬 에테르 라디칼, O-알킬을 나타내며, 여기서 상기 알킬, 알리파틱 및 카보사이클 기는 임의로 치환될 수 있으며, 여기서 상기 용어 알킬, 알리파틱 및 카보사이클은 본원에 정의된 바와 같다. 알콕시 라디칼의 비-제한적인 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시 등을 포함한다.

[0059]

본원에서 사용된 용어 "약학적 조성물"은 이들에 제한되지 않지만, 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 현탁화제, 점증제 및/또는 부형제와 같은 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 화학적 성분과 임의로 혼합된,

생물학적으로 활성인 화합물을 나타낸다.

- [0060] 본원에 사용된 용어 "용매화물(solvate)"은 용매화에 의해 형성된, 용매 분자와 본 발명의 화합물의 조합을 나타낸다. 몇몇 상황에서, 용매화물은 수화물을 나타내며, 즉, 용매 분자는 물분자이며, 본 발명의 화합물과 물의 조합은 수화물을 형성한다.
- [0061] 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 특정 화합물의 유리 산 및 염기의 생물학적 유효성을 보유하고 생물학적으로 또는 기타 바람직하지 않은 염을 지칭한다. 본원에 기술된 화합물들은 산성 또는 염기성 기를 가질 수 있으며, 그리하여 임의의 다수의 무기 또는 유기 염기들 및 무기 및 유기 산들과 반응하여 약학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있다. 이러한 염들은 본 발명의 화합물의 최종 분리 및 정제 동안 인-시츄(in-situ)로 제조될 수 있거나 또는 유리 염기 형태의 정제된 화합물을 적합한 유기 또는 무기산과 별도로 반응시켜 형성된 염을 분리시킴으로써 제조될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염의 예들은 본원에 기술된 화합물들과 미네랄 또는 유기 산 또는 무기 염들과 반응하여 제조된 염들, 예컨대 아세테이트, 아크릴레이트, 아디페이트, 알지네이트, 아스파테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 바이설페이트, 바이설파이트, 브로마이드, 부티레이트, 뷰틴-1,4-디오에이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 카프릴레이트, 클로로벤조에이트, 클로라이드, 시트레이트, 사이클로헥산프로피오네이트, 데카노에이트, 디글루코네이트, 디하이드로젠포스페이트, 디니트로벤조에이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 글리콜레이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 헤산-1,6-디오에이트, 하이드록시벤조에이트, 하이드록시부티레이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로아이오다이드, 2-하이드록시에탄설포네이트, 아이오다이드, 이소부티레이트, 락테이트, 말레이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 만델레이트, 메타포스페이트, 메톡시벤조에이트, 메틸벤-조에이트, 모노하이드로젠포스페이트, 1-나프탈렌설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 피셀레이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 피로설페이트, 피로포스페이트, 프로피오레이트, 프탈레이트, 페닐아세테이트, 페닐부틸레이트, 프로판설포네이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 설페이트, 설파이트, 수베레이트, 세바케이트, 설포네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트, 운데코네이트 및 자일렌설포네이트와 같은 염들을 포함한다. 옥살산과 같은 다른 산은 약학 적으로 허용 가능하지 않지만, 본 발명의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 산 부가 염을 수득하는데 있어서 중간체로서 유용한 염의 제조에 사용될 수 있다 (Berge et al., *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1-19. 예시 참조). 또한 유리 산 그룹을 포함 할 수있는 본원에 기재된 화합물은 약학적으로 허용가능한 금속 양이온의 하이드록사이드, 카보네이트 또는 바이카보네이트와 같은 적절한 염기와, 암모니아와, 또는 약학적으로 허용가능한 유기 1급, 2급 또는 3급 아민과 반응할 수 있다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토류 염(alkaline earth salts)은 리튬, 소듐, 포타슘, 칼슘, 마그네슘 및 알루미늄 염 등을 포함한다. 염기들의 실례들로는 소듐 하이드록사이드, 포타슘 하이드록사이드, 콜린 하이드록사이드, 소듐 카보네이트, IV' (C₁₋₄ 알킬)₄ 등을 포함한다. 염기 부가 염의 형성에 유용한 대표적인 유기 아민들은 에틸아민, 디에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진 등을 포함한다. 본원에 기술된 화합물들은 또한 이들의 함유할 수 있는 임의의 염기성 질소-함유 기의 4차화(quaternization)를 포함한다는 것을 이해해야한다. 수용성 또는 유용성 또는 분산성 산물들은 그러한 4차화에 의해 얻어질 수 있다. 예를 들어, Berge et al., *supra*. 참조.
- [0062] 본원에 사용된 용어 "다형체(polymorph)" 또는 "다형성(polymorphism)"은 본 발명의 화합물이 상이한 결정 격자 형태로 존재한다는 것을 나타낸다.
- [0063] 본원에 사용된 용어 "에스테르(ester)"는 이들 중 하나는 본 발명의 화합물에 존재할 수 있는, 옥소산(oxoacid) 기 및 하이드록시 기로부터 유래된, 본 발명의 화합물의 유도체를 나타낸다.
- [0064] 본원에 사용된 용어 "토토머(tautomer)"는 예를 들어, 수소 원자 또는 양성자의 이동에 의해 본 발명의 화합물로부터 용이하게 상호변화되는 이성질체를 나타낸다.
- [0065] 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용가능한 유도체 또는 프로드러그"은 수혜자에게 투여시, 직접 또는 간접적으로, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 활성인 대사산물 또는 잔기를 제공할 수 있는, 임의의 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 본 발명의 화합물의 에스테르의 염 또는 다른 유도체를 나타낸다. 특히 선호되는 유도체 또는 프로드러그는 본 발명의 화합물들이 환자에 투여될 때 본 발명의 화합물의 생체 이용률을 증가시키거나 (예를 들어, 경구투여된 화합물이 혈액으로 보다 쉽게 흡수되도록 함으로써) 또는 모체 화합물의 생물학적 장벽(예를 들어, 뇌 또는 림프계)으로의 운반을 증가시킬 수 있는 것들이다.
- [0066] 본원에 기술된 화합물들의 약학적으로 허용가능한 프로드러그는 이에 제한되지 않지만, 에스테르, 카보네이트,

티오키보네이트, N-아실 유도체, N-아실옥시알킬 유도체, 3급 아민의 4급 유도체, N-만니히 염기, Schiff 염기, 아미노산 퀴켄제이트, 포스페이트 에스테르, 금속염 및 설포네이트 에스테르를 포함한다. 프로드러그의 다양한 형태들은 업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, *Design of Prodrugs*, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985 and *Method in Enzymology*, Widder, K. et al., Ed.; Academic, 1985, vol. 42, p. 309-396; Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrugs" in *A Textbook of Drug Design and Development*, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, p. 113-191; 및 Bundgaard, H., *Advanced Drug Delivery Review*, 1992, 8, 1-38를 참조할 수 있으며, 이들 각각은 본원에 참고로 인용된다. 본원에 기술된 프로드러그는 이들에 제한되지 않고, 다음의 기와 이들 기의 조합을 포함한다; 아민 유래 프로드러그: 하이드록시 프로드러그는 이에 제한되지 않지만, 아실옥시알킬 에스테르, 알콕시카프로닐옥시알킬 에스테르, 알킬 에스테르, 아릴 에스테르, 및 다이설파이드 포함 에스테르를 포함한다.

[0067] 본원에 사용된 용어 "Trk 억제제"는 본원에 일반적으로 기술된 pan- Trk 카이네이즈로 측정시 Trk 활성화에 대해 IC₅₀ 이 약 100 μ M 이하의 활성화, 약 50 μ M 이하의 활성을 나타낸다. "IC₅₀" 는 효소(예를 들어, Trk)의 활성이 최대의 절반 수준으로 감소시킬 수 있는 억제제의 농도를 의미한다. 본원에 기술된 화합물들은 Trk 에 대해 억제를 나타내는 것으로 밝혀졌다. 본 발명의 화합물들은, 본원에 기술된 Trk 카이네이즈 어세이로 측정할 때, Trk에 대해 약 10 μ M 이하의, 더 바람직하게 5 μ M 이하의, 바람직하게 1 μ M 이하의, 가장 바람직하게 200 nM 이하의 IC₅₀ 를 나타낸다.

[0068] 본원에 사용된 용어 "선택적", "선택적으로" 또는 "선택성"은 임의의 다른 효소들과 비교하여 Trk 효소에 대한 더 낮은 IC₅₀ 값을 갖는(예를 들어, 적어도 2, 5, 10 또는 그 이상의 배) 본 발명의 화합물을 나타낸다.

[0069] 장애, 질환을 겪는 개체와 관련된, 본원에 사용된 용어 "개체(subject)", "환자(patient)", "개인(individual)"은 포유류 및 비포유 동물을 포함한다. 예를 들어 포유류는 이에 제한되지 않지만, 임의의 포유류 계급의 구성원:인간, 침팬지, 및 다른 유인원 및 원숭이 종과 같은 비-인간 영장류; 소, 말, 양, 염소, 돼지와 같은 농장 가축; 토끼, 개 및 고양이와 같은 가축; 랫트, 마우스 및 기니피그 등과 같은 설치류를 포함한 실험용 동물을 포함한다. 예를 들어 비-포유류는 이에 제한되지 않지만, 새, 물고기 등을 포함한다. 본원에 제공되는 방법 및 조성물의 일 실시예에서, 상기 포유류는 인간이다.

[0070] 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료(treatment)" 및 다른 문법적 등가물들은 질병 또는 증상의 경감, 완화 또는 개선, 추가적인 증상의 예방, 증상의 근본적인 대사원인의 개선 또는 예방, 질병 또는 질환의 억제 즉, 질병 또는 질환의 진행 중단, 질병 또는 질환의 완화, 질병 또는 질환의 감소 야기, 질병 또는 질환에 의해 야기되는 상태 완화, 또는 질병 또는 질환의 증상 멈춤을 포함하고, 이들은 예방을 포함하는 것으로 이해된다. 더 나아가 상기 용어는 치료적 효과 및/또는 예방적 효과를 달성할 수 있는 것을 포함한다. 치료적 효과는 치료되는 근본적인 질환의 박멸 또는 개선을 의미한다. 또한, 치료적 효과는 근본적인 질환과 관련된 하나 이상의 생리적 증상의 박멸 또는 개선을 달성하고 그리하여 환자가 여전히 근본적인 질환에 시달릴 수 있음에도 불구하고 환자에게서 개선이 관찰된다. 예방적 효과를 위하여, 비록 이들 질병의 진단이 이루어지지 않았지만, 조성물은 특정 질병으로 진행할 위험이 있는 환자에게 투여되거나 또는 질병에 대한 하나 이상의 생리적 증상을 보이는 환자에게 투여될 수 있다.

[0071] 본원에 사용된 용어 "효과적인 양", "치료적으로 효과적인 양" 또는 "약학적으로 효과적인 양"은 치료되는 질병 또는 질환의 하나 이상의 증상을 어느 정도 완화할 수 있을 정도로 투여되는 적어도 하나의 약물(agent) 또는 화합물의 충분한 양을 나타낸다. 그 결과로 질환의 징후, 증상 또는 원인의 감소 및/또는 완화될 수 있거나 또는 생물학적 시스템이 임의의 다른 목적으로 하는 변경이 있을 수 있다. 예를 들어, 치료적 용도를 위한 "효과적인 양"은 임상적으로 질병의 분명한 감소를 제공하기 위해 요구되는 본원에 기재된 화합물을 포함하는 조성물의 양이다. 어떤 개인의 경우 적절한 "효과적인"양은 용량 증가 연구(dose escalation study)와 같은 기술을 사용하여 결정될 수 있다.

[0072] 본원에 사용된 용어 "투여하다", "투여하는", "투여" 및 이와 유사한 용어들은 생물학적 작용을 원하는 곳에 화합물 또는 조성물의 운반이 가능할 수 있도록 사용될 수 있는 방법을 나타낸다. 이러한 방법들로는 경구 경로, 십이지장내 경로, 비경구 주사(정맥내, 피하, 복강내, 근육내, 혈관내 또는 수액을 포함한), 국소 및 직장 투여를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 통상의 기술자들은 예를 들어 Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, current ed.; Pergamon; and Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa.에 기술된 바와 같이, 본원에 기술된 화합물들 및 방법

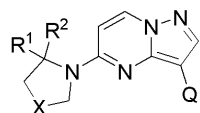
으로 사용될 수 있는 투여 기술에 익숙하다. 바람직한 실시예에서, 본원에 기술된 화합물들과 조성물들은 경구로 투여된다.

- [0073] 제제, 조성물 또는 성분과 관련하여, 본원에 사용된 용어 "허용가능한"은 치료되는 대상의 일반적인 건강에 지속적인 해로운 영향을 주지 않는다는 것을 의미한다.
- [0074] 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용가능한"은 본원에 기재된 화합물의 생물학적 활성 또는 특성을 배제하지 않으며 상대적으로 독성이 없는, 담체 또는 희석제와 같은 물질을 나타내며, 즉, 상기 물질은 바람직하지 않은 생물학적 효과를 일으키지 않거나 또는 그것이 함유된 조성물의 임의의 성분들과 해로운 방식으로 상호작용하지 않고 개체에 투여될 수 있다.
- [0075] 본원에 사용된 용어 "담체"는 세포 또는 조직 내로 화합물의 혼입을 촉진하는 상대적으로 비독성인 화학적 화합물 또는 물질을 나타낸다.
- [0076] 본원에 사용된 용어 "작용물질(agonist)"은 다른 분자의 활성 또는 수용체 부위의 활성을 향상시키는 화합물, 약물, 효소 활성제 또는 호르몬 조절인자와 같은 분자를 나타낸다.
- [0077] 본원에 사용된 용어 "길항물질(antagonist)"은 다른 분자의 작용 또는 수용체 부위의 활성을 약화시키거나 막는 화합물, 약물, 효소 억제제 또는 호르몬 조절인자와 같은 분자를 나타낸다.
- [0078] 본원에 사용된 용어 "조절하다"는 타겟의 활성을 변화시키기 위하여 직접적으로 또는 간접적으로 타겟과 상호작용하는 것을 의미하며, 예를 들어 타겟의 활성을 향상시키거나, 타겟의 활성을 억제하거나, 타겟의 활성을 제한하거나 또는 타겟의 활성을 확대하는 것을 포함한다.
- [0079] 본원에 사용된 용어 "조절인자"는 타겟과 직접적으로 또는 간접적으로 상호작용하는 분자를 나타낸다. 상기 상호작용은 작용물질 및 길항물질과 상호작용하는 것을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0080] 본원에 사용된 용어 "향상시키다" 또는 "향상"은 목적으로 하는 효과의 효능(potency) 또는 지속(duration)을 증가시키거나 연장시키는 것을 의미한다. 따라서, 치료적 성분의 효과를 증가시키는 것과 관련하여, 용어 "향상"은 효능 또는 지속 중 어느 하나를 신체상 다른 치료적 성분의 효과를 증가시키거나 또는 연장시킬 수 있는 능력을 나타낸다.
- [0081] 본원에 사용된 "향상시키는데 효과적인 양"은 목적으로 하는 신체에 다른 치료적 성분의 효과를 향상시키는데 적절한 양을 나타낸다.
- [0082] 본원에 사용된 용어 "약학적 조합", "추가적 치료요법 투여", "추가적 치료 성분 투여" 등은 하나 이상의 활성 성분을 혼합 또는 조합하여 얻어지는 약학적 치료요법을 나타내며, 활성 성분들의 고정된 및 비고정된 조합을 모두 포함한다. 용어 "고정된 조합"은 본원에 기술된 적어도 하나의 화합물들과 적어도 하나의 공동-성분(co-agent)이 단일 물질(entity) 또는 단일 용량의 형태로 환자에게 일제히 함께 투여되는 것을 의미한다. 용어 "비-고정된 조합"은 본원에 기술된 적어도 하나의 화합물과 적어도 하나의 공동-성분이 가변적인 시간 제한을 가지고 일제히, 동시에 또는 순차적으로 독립된 물질로 환자에게 투여되는 것을 의미하며, 여기서 상기 투여는 환자의 신체 내에 2 이상의 화합물들의 효과적인 수준을 제공한다. 이들은 또한 예를 들어 3 이상의 활성 성분을 투여하는, 칵테일 치료요법에 적용된다.
- [0083] 본원에 사용된 용어 "병용 투여된", "조합하여 투여된" 및 이들의 문법적 등가물은 단일 환자에게 선택된 치료적 성분의 투여를 포함하는 것을 의미하며, 상기 성분이 동일하거나 상이한 투여 경로 또는 동일하거나 상이한 시간에 투여되는 치료 요법을 포함하도록 의도된다. 몇몇 실시예들에서 본원에 기술된 상기 화합물들은 다른 성분들과 병용투여될 것이다. 이 용어는 두 가지 이상의 성분을 동물에게 투여하여 두 약제 및/또는 이들의 대사산물이 동물에게 동시에 존재하도록 하는 것을 포함한다. 이들은 별도의 조성물 내에 동시 투여, 별도의 조성물 내에 상이한 시간에 투여, 및/또는 두가지 성분이 존재하는 조성물에서 투여를 포함한다. 따라서, 몇몇 실시예에서, 본 발명의 조성물 및 다른 성분(들)은 단일 조성물로 투여된다.
- [0084] 본원에 사용된 용어 "대사산물"은 화합물이 대사될 때 만들어지는 화합물의 유도체를 나타낸다.
- [0085] 본원에 사용된 용어 "활성 대사산물"은 화합물이 대사될 때 만들어지는 화합물의 생물학적으로 활성인 유도체를 나타낸다.
- [0086] 본원에 사용된 용어 "대사된"은 유기체에 의해 특정 물질이 변화되는 과정(가수분해 반응 및 효소에 의해 촉매되는 반응을 포함하나, 이에 제한되지 않음)의 합계를 의미한다. 따라서, 효소는 화합물에 특정 구조적 변형을

일으킬 수 있다. 예를 들어, 사이토크롬 P450은 유리딘이인산 글루쿠로닐 트랜스퍼레이즈(uridine diphosphate glucuronyltransferases)가 활성화된 글루쿠론산 분자에서 방향족 알콜, 지방족 알콜, 카르복시산, 아민 및 유리 설프히드릴기(free sulphydryl groups)로의 전환을 촉매하는 동안 다양한 산화 및 환원 반응을 촉매한다. 대사에 대한 더 많은 정보는 *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th Edition, McGraw-Hill (1996)로부터 얻을 수 있다.

[0087] **신규한 화합물**

[0088] 본 발명의 실시예에 따라, 신규한 화학적 화합물들은 화학식 I 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 토토머 또는 프로드러그를 포함한다.

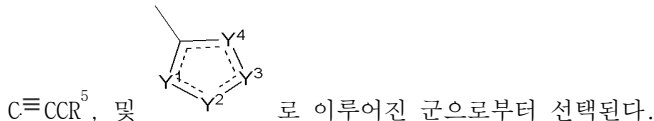


[0089]

[0090] 화학식 I

[0091] 몇몇 실시예에서, 화학식 I의 R^1 은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 페닐 고리이거나 또는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴 고리이며, 여기서 상기 하나 이상의 치환기는 독립적으로 할로젠, $-CF_3$, $-CHF_2$, NH_2 , 하이드록실, 선형 C1-C4 알킬, 가지형 C1-C4 알킬, 선형 C1-C4 알콕시, 및 가지형 C1-C4 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0092] 몇몇 실시예에서, R^2 는 할로젠, 선형 C1-C4 알킬 및 분지된 선형 C1-C4 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더 나아가, 화학식 I에서, X는 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2O-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2N(C1-C4 \text{ 알킬})-$, $-CH(F)-$, $-CF_2-$, $-CH(C1)-$, $-CH(OH)-$, $-CH(OCH_3)-$, $-CH(NH_2)-$, 또는 $-C(CH_3)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더 나아가, 화학식 I에서, Q는 $-CH=CR^3C(O)NR^4R^5$, $-CH=CR^3NR^4C(O)R^5$, $-CH=CR^3NR^4C(O)NR^4R^5$, $-CH=CR^3R^5$, $-C\equiv CC(O)NR^4R^5$, $-$



$C\equiv CCR^5$, 및 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0093] 몇몇 실시예에서, R^3 는 수소, 할로젠, 선형 C1-C6 알킬 및 가지형 C1-C6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0094] 몇몇 실시예에서, $-NR^4R^5$ 는 4-7원 헤테로사이클릭 고리를 형성하거나 고리 구조를 형성하지 않으며, 상기 헤테로사이클릭 고리는 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 고리이다.

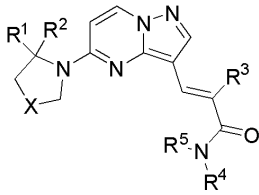
[0095] $-NR^4R^5$ 가 4-7 원 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 경우의 실시예에서, 상기 4-7원 헤테로사이클릭 고리는 $-NR^4R^5$ 의 질소에 더해서 임의의 제2 헤테로원자를 포함하고, 선형 C1-C6 알킬, 가지형 C1-C6 알킬, 하이드록실, 카르복실산, 선형 C1-C4 알킬 카르복실산, 및 가지형 C1-C6 알킬 카르복실산 가지로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0096] $-NR^4R^5$ 이 고리 구조를 형성하지 않는 경우의 실시예에서, R^4 는 수소, 선형 C1-C6 알킬 및 가지형 C1-C6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, R^5 는 수소, 적어도 하나의 플루오린 또는 적어도 하나의 하이드록실로 임의로 치환된 선형 C1-C6 알킬, 적어도 하나의 플루오린 또는 적어도 하나의 하이드록실로 임의로 치환된 가지형 C1-C6 알킬, 및 적어도 하나의 플루오린 또는 적어도 하나의 하이드록실로 임의로 치환된 C1-C6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0097] 몇몇 실시예에서, Y^1 , Y^2 , Y^3 , 및 Y^4 은 각각 $-CH$, N, O, S, $-CR^6$, $-NR^6$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 R^6 는 수소, 선형 C1-C4 알킬, 가지형 C1-C4 알킬, 5-6원 아릴 고리, 5-6원 헤테로아릴 고리, 3-7원 헤테로사이클로알킬 고리, 3-7원 사이클로알킬 고리, $-NHCO-$ (아릴 고리), 및 $-CH_2CO-(C3-C6 \text{ 원 헤테로사이클로알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

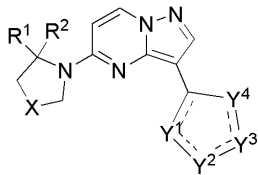
클릭 고리)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0098] 몇몇 실시예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 II, III 또는 IV의 화합물이다.



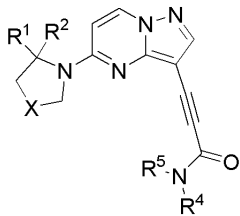
[0099]

[0100] 화학식 II



[0101]

[0102] 화학식 III

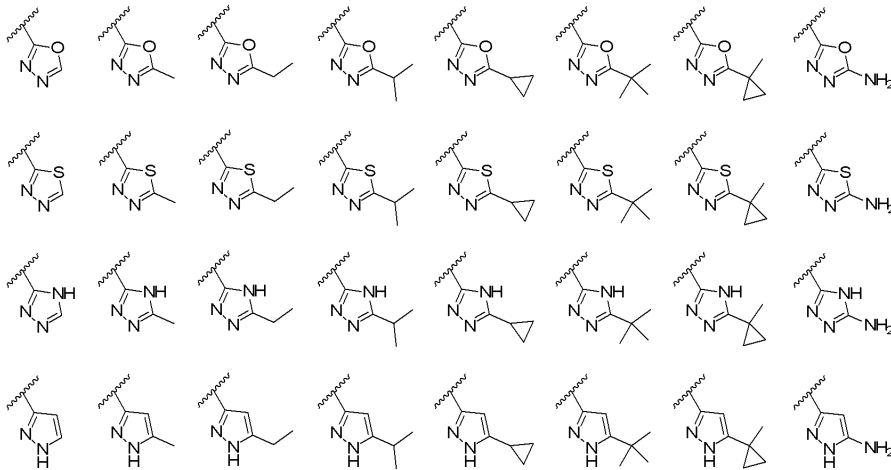


[0103]

[0104] 화학식 IV

[0105] 몇몇 실시예에서, 화학식 I의 몇몇 화합물들 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 토포머 또는 이의 프로드러그는 여기의 구조를 갖는다.

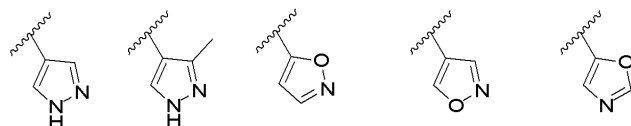
[0106] Q는 다음의 구조를 포함하는 5-6 원 헤테로아릴 고리이나, 이에 제한되지 않는다:



[0107]

[0108] 그리고 이들의 토포머를 포함한다.

[0109] Q의 추가적인 예들로는 다음의 구조를 포함한다.



[0110]

[0111] 특정 실시예에서, R^5 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, tert-부틸, 이소부틸, $-C(CH_3)_2CH_2F$, $-CHCF_2$, CH_2CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 및 $CH(CH_3)CF_3$ 로부터 선택된다.

[0112] 특정 실시예에서, R^5 는 $-(C1-C6)$ 하이드록시알킬 또는 $[(C1-C6)알콕시](C1-C6)알킬$ -이다. 예들로 $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH(OH)CH_3$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH(CH_2OH)CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CH_2OH$, $-CH(CH_2OH)C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH(OCH_3)CH_3$, $-C(CH_3)_2CH_2OCH_3$, $-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$, $-CH(CH_3)CH_2OCH_3$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2OCH_3$, $-CH(CH_2OCH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CH_2OCH_3$, 및 $-CH(CH_2OCH_3)C(CH_3)_3$ 을 포함한다. 특히 실시예는 $-CH_2CH_2OH$ 또는 $CH_2CH_2OCH_3$ 이다.

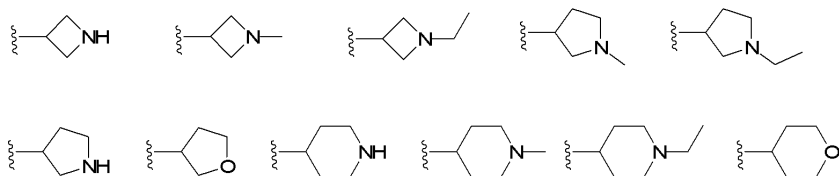
[0113] 일 실시예에서, R^5 는 $-(C1-C6)$ 하이드록시알킬 또는 $[(C1-C6)알콕시](C1-C6)알킬$ -이며 R^4 는 $-(C1-C6)알킬$ 이다.

[0114] 일 실시예에서, R^5 는 $-(C1-C6)$ 하이드록시알킬 또는 $[(C1-C6)알콕시](C1-C6)알킬$ -이며 R^4 는 수소이다.

[0115] 특정 실시예에서, R^5 는 $-(C-C6)$ 디하이드록시알킬이다. 예들로 $-CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-C(CH_3)(CH_2OH)_2$, $-CH(CH_2OH)_2$ 및 $-CH(CH_2OH)(CHOHCH_3)$ 을 포함한다. 특정 실시예들은 $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ 및 $-C(CH_3)(CH_2OH)_2$ 을 포함한다. 일 실시예에서, R^5 는 $-(C2-C6)$ 디하이드록시알킬이며 R^4 는 수소이다. 일 실시예에서, R^5 는 $-(C2-C6)$ 디하이드록시알킬이며 R^4 는 $-(C1-C6)알킬$ 이다.

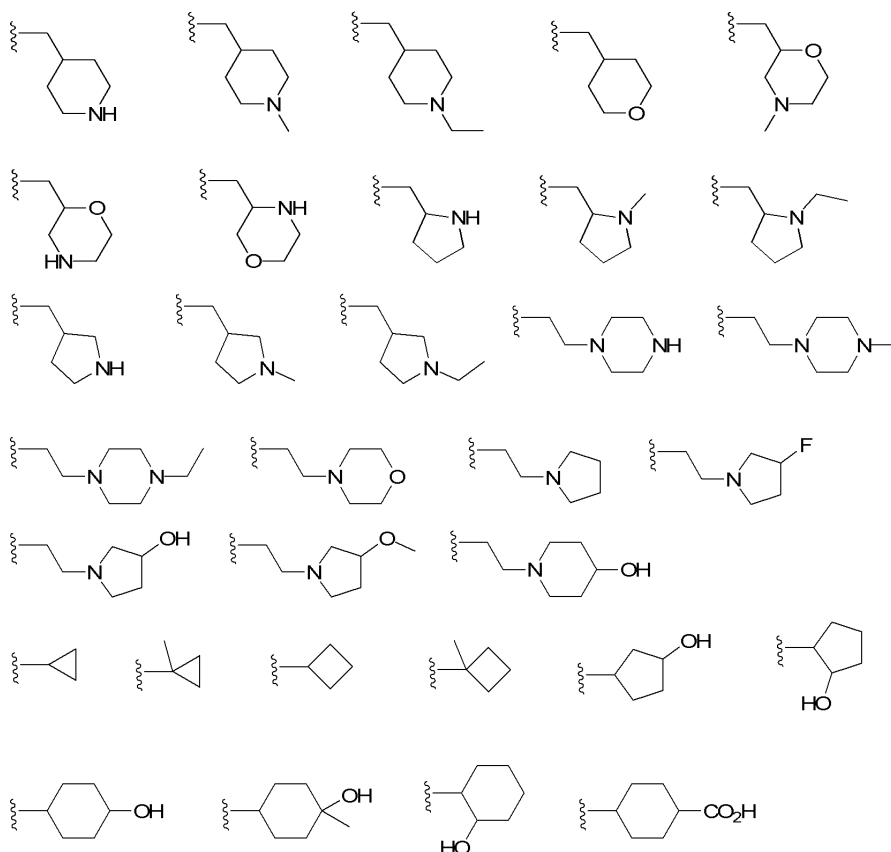
[0116] 특정 실시예에서, R^5 는 임의로 OH 또는 $(C1-C4)알콕시$ 로 치환된 $-O(C1-C6)알킬$ 이며, R^4 는 수소이다. R^5 의 예들은 $-OMe$, $-OEt$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH(OH)CH_3$, $-OCH_2C(CH_3)_2OH$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2CH_2OCH_3$, 및 $-OCH_2CH(OCH_3)CH_3$ 을 포함한다.

[0117] 특정 실시예에서 R^5 는 다음과 같다.



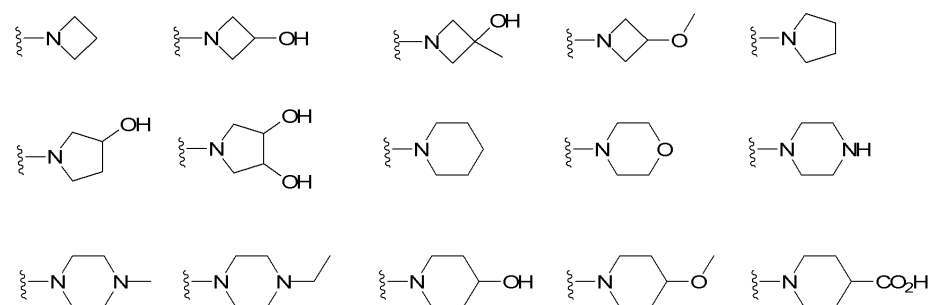
[0118]

[0119] 특정 실시예에서 R^5 는 다음과 같다.



[0120]

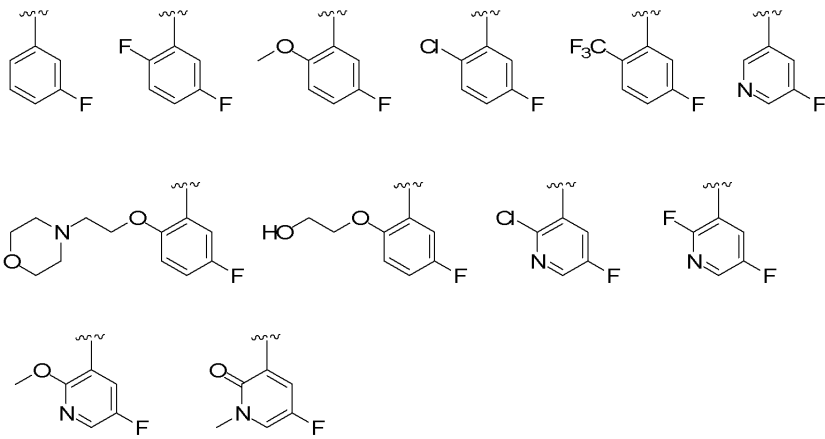
[0121] 특정 실시예에서, $NR^{4,5}$ 는 고리 질소 원자를 갖고, 임의로 N 및 O로부터 선택된 제2 고리 헤테로원자를 갖는 4-7 원 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 여기서 상기 고리는 (C1-C6)알킬, OH, COOH, 및 (C1-C3 알킬)COOH 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 특정 실시예에서, 상기 헤테로사이클릭 고리는 하나 또는 2개의 상기 치환기들로 임의로 치환된다. 특정 예들은 다음의 구조를 포함하나, 이에 제한되지 않는다:



[0122]

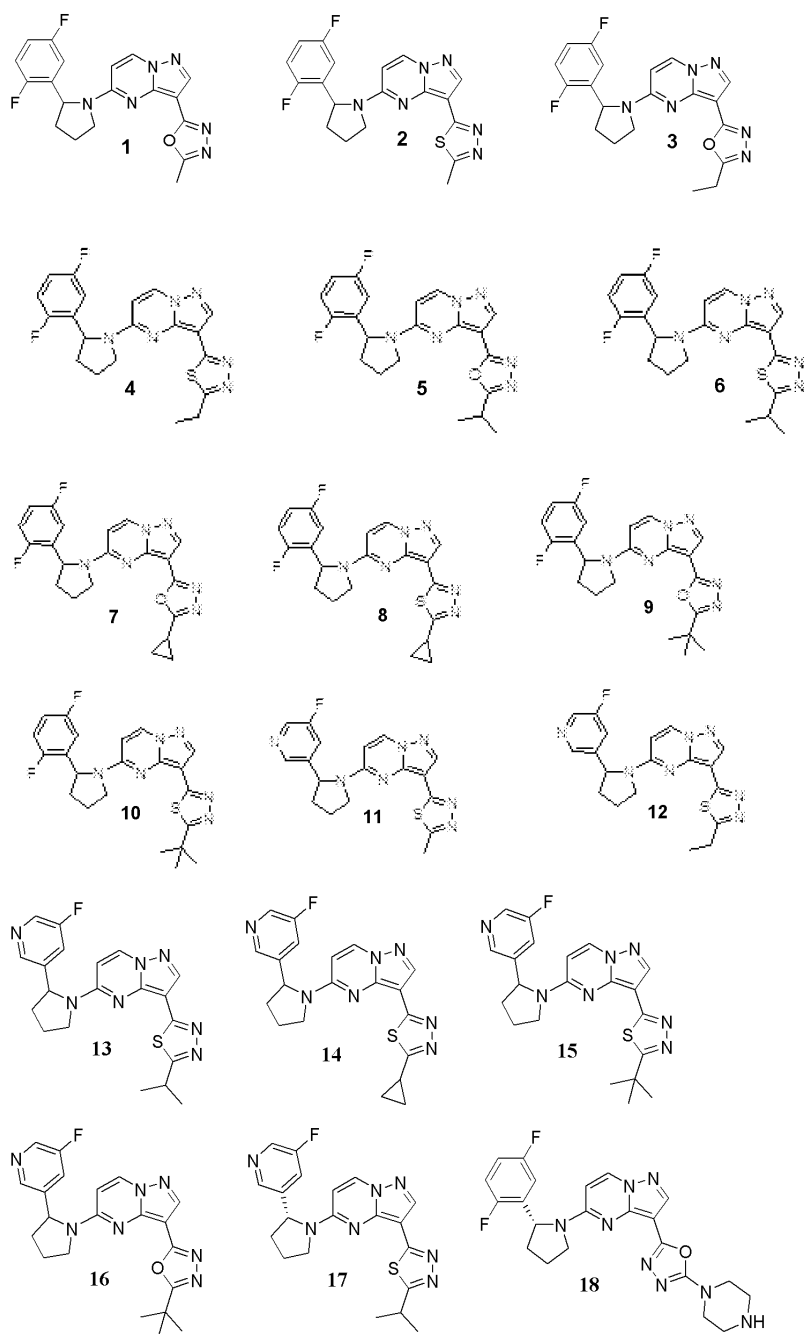
[0123]

[0124] 몇몇 실시예에서, R^1 는 할로젠, (C1-C4)알콕시, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-O(C1-C4$ 알킬), $-(C1-C4)$ 알킬 및 NH_2 , 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기들로 임의로 치환된 페닐 또는 N 및 S로부터 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 고리이며, 여기서 상기 헤테로아릴 고리는 할로젠, $-O(C1-C4$ 알킬), (C1-C4)알킬 및 NH_2 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기들로 임의로 치환되거나 또는 할로젠 및 (C1-C4)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기들로 임의로 치환된 피리드-2-온-3-일 고리이다. 특정 예들은 다음의 구조를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

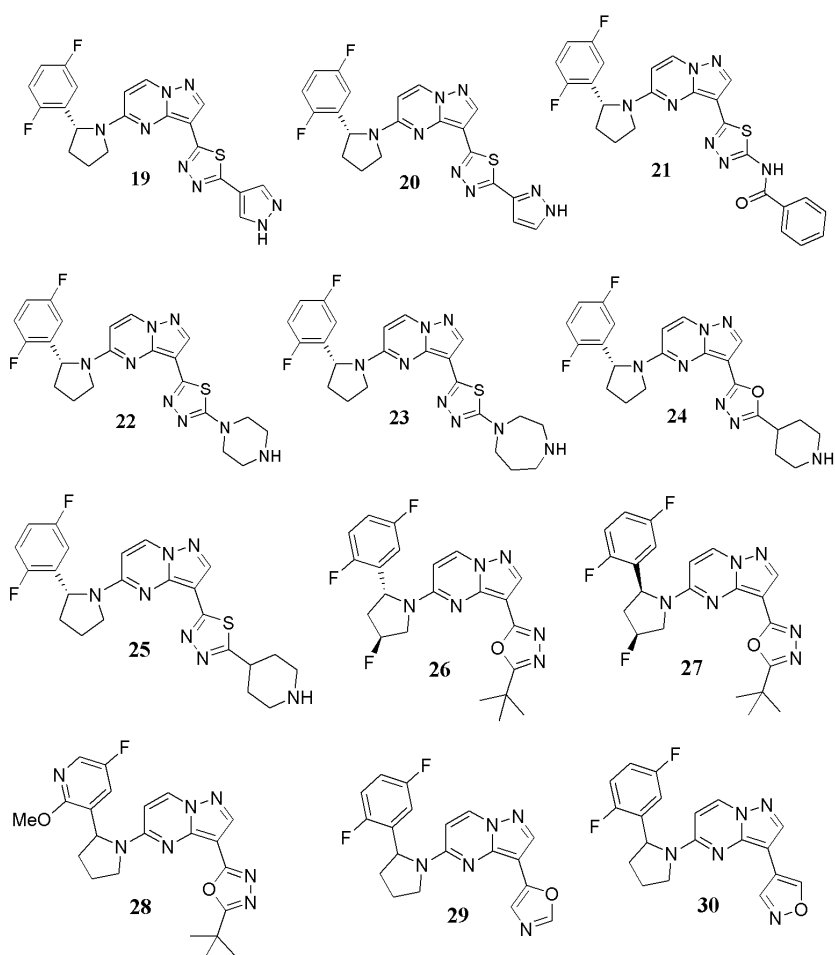


[0125]

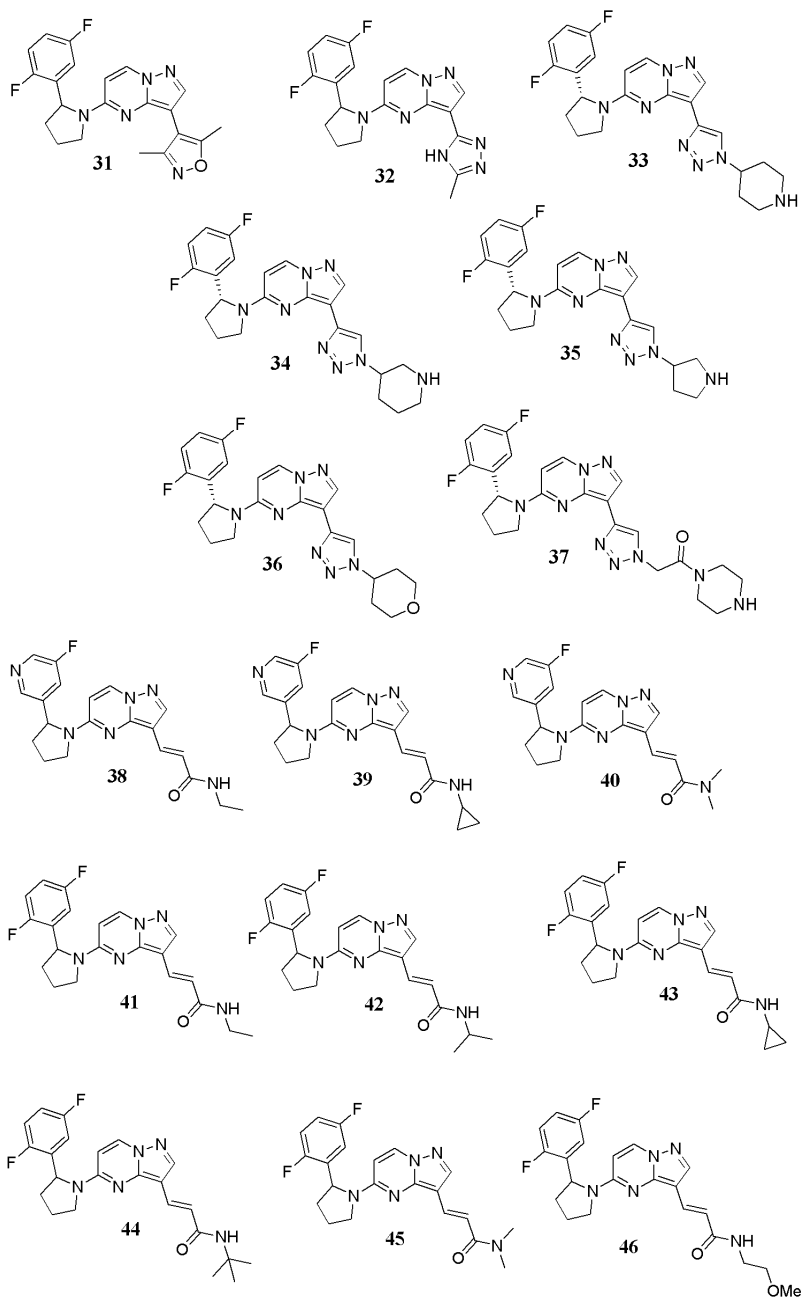
[0126] 실시예들에서, 화학식 I, II, III 및 IV는 아래 보여지는 화합물들을 포함한다.

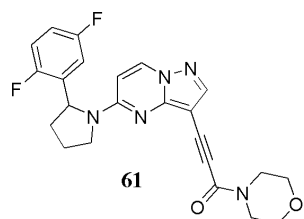
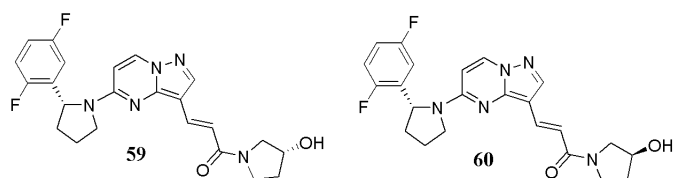
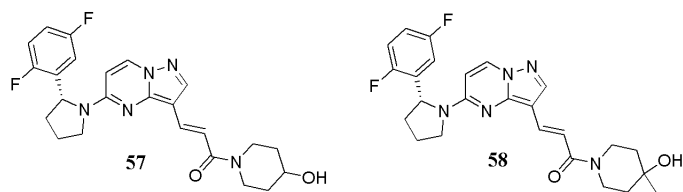
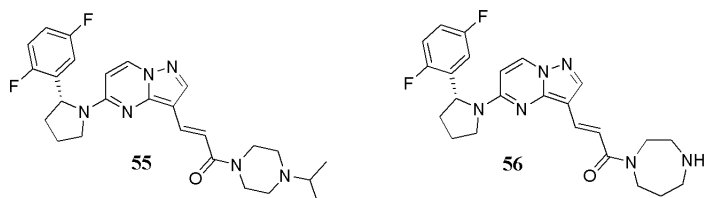
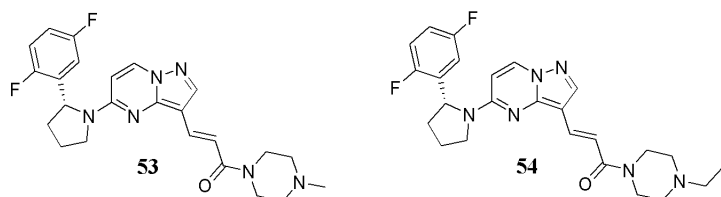
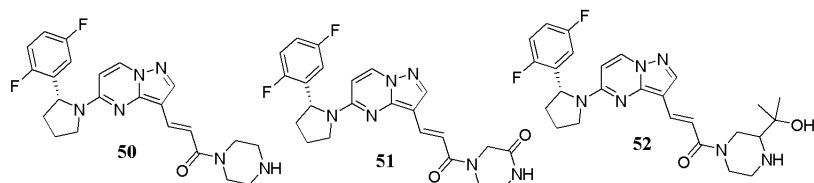
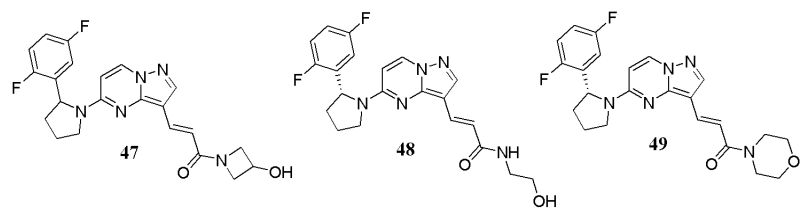


[0127]



[0128]





[0129]

[0130]

[0131]

본원에 개시된 화합물들이 적어도 하나의 카이랄 중심(chiral center)을 갖는 경우, 이들은 개별적으로 입체이성질체 및 부분입체이성질체 또는 라세미체를 포함하는 이성질체들의 혼합물로 존재할 수 있다. 개별적인 이성질체들의 분리 또는 개별적인 이성질체들의 선택적인 합성은 업계의 통상의 기술자에게 잘 알려진 다양한 방법을 적용하여 수행될 수 있다. 달리 언급이 없는 한, 이들의 모든 이성질체들과 이들의 혼합물들은 본원에 개시된 화합물들의 범위 안에 포함된다. 더욱이, 본원에 개시된 화합물들은 하나 이상의 결정질체 또는 비결정질체 형태로 존재할 수 있다. 달리 언급이 없는 한, 그러한 모든 형태들은 임의의 다형체들을 포함한, 본원에 개시된 화합물들의 범위 안에 포함된다. 추가로, 본원에 개시된 화합물들의 일부는 물과 용매화물을 형성할 수

있고(즉, 수화물), 또는 통상의 유기 용매들과 용매화물을 형성할 수 있다. 달리 언급이 없는 한, 그러한 용매 화물은 본원에 개시된 화합물들의 범위에 포함된다.

[0132] 본원에 기술된 몇몇 구조들은 다른 화학적 구조들에 대표될 수 있는 화합물들의 공명 형태 또는 토토머일 수 있다는 것을 통상의 기술자들은 인식할 것이며, 심지어 동적일때; 통상의 기술자들은 그러한 구조들은 그러한 화합물(들)의 샘플의 매우 작은 부분만 나타낸 것이라는 점을 인식한다. 그러한 화합물들은 비록 공명 형태 또는 토토머가 본원에 나타나있지 않더라도, 그려진 구조의 범위 내에 고려된다.

[0133] 동위원소(Isotope)는 기술된 화합물 내에 존재할 수 있다. 화합물 구조로 나타낸 각각의 화학 원소는 상기 원소의 임의의 동위원소를 포함할 수 있다. 예를 들어, 화합물 구조에서 수소 원자가 화합물에 존재하는 것으로 명시적으로 개시되거나 이해될 수 있다. 수소 원자가 존재할 수 있는 화합물의 임의의 위치에서, 수소 원자는 이들에 제한되지 않지만, 수소-1(프로튬) 및 수소-2(듀테륨)을 포함한 수소의 동위원소일 수 있다. 따라서, 본 명세서에서 화합물에 대한 언급은 문맥에 따라 달리 명시하지 않는 한, 모든 잠재적인 동위원소 형태를 포함한다.

[0134] 약학적 조성물, 치료 질병, 투여

[0135] 상기 개시된 신규한 화합물들은 TrkA, TrkB 및/또는 TrkC 의 억제제이며, 통증, 암 및 다른 과증식성(hyperproliferative) 질병 치료에 유용하다. 일 측면에서, 본 발명은 하나 이상의 화학식 I의 화학적 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 토토머 또는 프로드러그를 포함하는 통증성 암 및 다른 과증식성 질병 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0136] 실시예에서, 상기 약학적 조성물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 토토머 또는 이의 프로드러그의 효과적인 양을 포함한다. 더 나아가, 상기 약학적 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체, 애쥬번트, 및/또는 부형체를 더 포함한다. 몇몇 실시예에서, 그러한 조성물은 적어도 하나의 방부제, 흡수 지연용 약물, 필러, 결합제, 흡착제, 버퍼, 붕해제, 가용화제, 및 불활성 성분으로써 다른 담체, 애쥬번트, 및/또는 부형체들을 포함할 수 있다. 상기 조성물은 업계에 잘 알려진 방법으로 제제화될 수 있다.

[0137] 몇몇 실시예에서, 상기 약학적 조성물은 경구 투여용으로 적합한 형태이다. 추가적인 실시예에서, 상기 약학적 조성물은 정제, 캡슐, 환약(pill), 분말, 서방출형 제제, 액제 및 현탁액 형태이다. 몇몇 실시예에서, 약학적 조성물은 멸균 용액, 현탁액 또는 에멀전과 같은, 비경구 주사에 적합한 형태이며; 연고 또는 크림과 같은 국소 투여에 적합한 형태 또는 좌제와 같은 직장 투여용으로 적합한 형태이다.

[0138] 몇몇 실시예에서, 화학식 I의 화합물을 포함한 조성물은 경구, 십이지장내, 비경구(정맥내, 피하, 근육내, 혈관내 또는 수액(infusion)을 포함한), 국소 또는 직장 투여로 투여된다. 몇몇 실시예에서, 상기 약학적 조성물은 경구 투여에 적합한 형태이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 약학적 조성물은 경구 투여용, 멸균 용액, 현탁액 또는 에멀전과 같은 비경구 주사용, 연고 또는 크림과 같은 국소 투여용, 또는 좌제와 같은 직장 투여용 정제, 캡슐, 환약, 분말, 서방출형 제제, 액제 및 현탁액 형태이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 약학적 조성물은 정확한 복용량의 단일 투여에 적합한 단일 복용 형태이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 약학적 조성물은 약학적 담체, 부형제 및/또는 애쥬번트를 더 포함한다.

[0139] 다른 측면에서, 본 발명은 인간을 포함한 포유류 내의 Trk 캐스케이드(Trk cascade)에 의해 조절되는 통증, 염증, 신경퇴행성 질환, 특정 전염성 질환, 암, 다른 과증식성 질환 또는 질병 치료를 위하여, 개체에 상기 약학적 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 투여하는 방법을 제공한다.

[0140] 다른 측면에서, 본 발명은 Trk 효소를 억제하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 상기 효소를 억제하는데 충분한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 토토머 또는 프로드러그를 포함한 조성물의 양을 상기 Trk 효소와 접촉시키는 단계를 포함한다. 몇몇 실시예에서, 본 발명은 Trk 효소를 선택적으로 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0141] 다른 측면에서, 본 발명은 Trk 효소 억제를 위한 약학적 조성물의 제조에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 토토머 또는 프로드러그의 용도에 관한 것이다.

[0142] 실시예에서, 상기 Trk 효소는 Trk 카이네이스이다. 몇몇 실시예에서, 상기 Trk 효소는 TrkA이다. 몇몇 실시예에서, 상기 Trk 효소는 TrkB이다. 몇몇 실시예에서, 상기 Trk 효소는 TrkC이다.

[0143] 몇몇 실시예에서, 화학식 I의 화합물들은 선택적으로 TrkA 효소, TrkB 효소, 또는 TrkC 효소를 억제할 수 있다. 몇몇 실시예에서, 화학식 I의 화합물들은 TrkA 효소, TrkB 효소, 및 TrkC 효소로부터 선택성을 가지지 않을 수

있다.

- [0144] 몇몇 실시예에서, 상기 접촉은 세포 내에서 일어난다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 상기 세포는 포유류 세포이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 상기 포유류 세포는 인간 세포이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 Trk 효소는 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물로 억제된다.
- [0145] 몇몇 실시예에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 토토머 또는 프로드러그를 포함하는 조성물의 효과적인 양을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 질환을 겪는 개체에서 Trk 매개 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0146] 몇몇 실시예에서, 본 발명은 Trk 매개 질환 치료용 약학적 조성물의 제조에서 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 토토머 또는 프로드러그의 용도에 관한 것이다.
- [0147] 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 약학적 조성물은 정확한 복용량의 단일 투여를 위한 단일 복용 형태이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 1000 mg/kg 체중/일 범위이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.5 내지 약 50 mg/kg 체중/일 범위이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 7 g/일이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.002 내지 약 6 g/일이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.005 내지 약 5 g/일이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.01 내지 약 5 g/일이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.02 내지 약 5 g/일이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 0.05 내지 약 2.5 g/일이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 0.1 내지 약 1 g/일이다.
- [0148] 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 범위의 하한치보다 낮은 투여량 수준이 적당할 수 있다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 범위의 상한치보다 높은 투여량 수준이 요구될 수 있다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물은 하루에 한번, 일회량(single dose)으로 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물은 하루에 한번 이상, 다중 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물은 1일 2회 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물은 하루에 1일 3회 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물은 하루에 1일 4회 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물은 하루에 1일 4회 이상 투여된다. 몇몇 실시예에서, 약학적 조성물은 포유류 투여용이다.
- [0149] 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 약학적 조성물은 적어도 하나의 치료적 성분을 더 포함한다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 치료적 성분은 세포독성제, 항-혈관신생제(anti-angiogenesis agents) 및 항-종양제(anti-neoplastic agents)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0150] 다른 또는 추가적인 실시예에서, 항-종양제는 알킬화제, 항-대사물질, 에피도필로톡신(epidophyllotoxins); 항종양 효소(antineoplastic enzymes), 토포아이스머라제 억제제(topoisomerase inhibitors), 프로카르바진(procarbazines), 미톡산트론(mitoxantrones), 백금 배위결합 복합체(platinum coordination complexes), 생체반응조절인자 및 성장 억제제, 호르몬/항-호르몬 치료제 및 조혈성장인자(haematopoietic growth factors)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 치료적 성분은 탁솔, 보르테조미브(bortezomib) 또는 이들 모두이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 약학적 조성물은 추가적인 치료법과 조합하여 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 추가적인 치료법은 방사선 치료법, 항암화학요법 또는 이들의 조합이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 약학적 조성물은 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.
- [0151] 다른 또는 추가적인 실시예에서 상기 효소는 적어도 약 1% 억제된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 상기 효소는 적어도 약 2% 억제된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 상기 효소는 적어도 약 3% 억제된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 상기 효소는 적어도 약 4% 억제된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 상기 효소는 적어도 약 5% 억제된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 상기 효소는 적어도 약 10% 억제된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 상기 효소는 적어도 약 20% 억제된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 상기 효소는 적어도 약 25% 억제된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 상기 효소는 적어도 약 30% 억제된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 상기 효소는 적어도 약 40% 억제된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 상기 효소는 적어도 약 50% 억제된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 상기 효소는 적어도 약 60% 억제된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 상기 효소는 적어도 약 70% 억제된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 상기 효소는 적어도 약 75% 억제된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 상기 효소는 적어도 약 80% 억제된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 상기 효소는 적어도 약

90% 억제된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 상기 효소는 근본적으로 완전히 억제된다.

- [0152] 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 1000 mg/kg 체중/일 범위이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.5 내지 약 50 mg/kg 체중/일 범위이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 7 g/일이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.01 내지 약 7 g/일이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.02 내지 약 5 g/일이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.05 내지 약 2.5 g/일이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.1 내지 약 1 g/일이다.
- [0153] 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 범위의 하한치보다 낮은 투여량 수준이 적당할 수 있다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 범위의 상한치보다 높은 투여량 수준이 요구될 수 있다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물은 하루에 한번, 일회량(single dose)으로 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물은 하루에 한번 이상, 다중 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물은 1일 2회 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물은 1일 3회 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물은 1일 4회 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물은 1일 4회 이상 투여된다.
- [0154] 몇몇 실시예에서, Trk 매개 질환을 겪는 개체는 포유류이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 개체는 인간이다. 몇몇 실시예에서, 상기 약학적 조성물은 추가적인 치료법과 조합하여 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 추가적인 치료법은 방사선 치료법, 항암화학요법 또는 이들의 조합이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 적어도 하나의 치료적 성분과 조합하여 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 치료적 성분은 세포독성제, 항-혈관신생제(anti-angiogenesis agents) 및 항-종양제(anti-neoplastic agents)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0155] 다른 또는 추가적인 실시예에서, 항-종양제는 알킬화제, 항-대사물질, 에피도필로톡신(epidophyllotoxins); 항종양 효소(antineoplastic enzymes), 토포아이스머라제 억제제(topoisomerase inhibitors), 프로카르바진(procarbazines), 미톡산트론(mitoxantrones), 백금 배위결합 복합체(platinum coordination complexes), 생체 반응조절인자 및 성장 억제제, 호르몬/항-호르몬 치료제 및 조혈성장인자(haematopoietic growth factors)로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0156] 다른 또는 추가적인 실시예에서, 치료적 성분은 탁솔, 보르테조미(bortezomib) 또는 이들 모두로부터 선택된다. 몇몇 실시예에서, Trk 매개 질환은 염증성 질환, 감염, 자가면역 질환, 뇌졸중, 국소빈혈, 심장질환, 신경장애, 섬유증성 장애, 증식성 장애, 과증식성 장애, 비-암 과증식성 장애, 종양, 백혈병, 신생물(neoplasm), 암, 암종(carcinomas), 대사질환, 악성질환(malignant disease), 혈관 재협착증(vascular 재협착증), 건선, 죽상동맥경화증(죽상동맥경화증), 류마티스 관절염, 퇴행성 골관절염(osteoarthritis), 심장 이상, 만성 통증, 신경성 통통(neuropathic pain), 안구건조증, 폐쇄각 녹내장(closed angle glaucoma), 및 개방각 녹내장(wide angle glaucoma)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0157] 다른 또는 추가적인 실시예에서, Trk 매개 질병은 염증성 질환이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, Trk 매개 질병은 과증식성 질환이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, Trk 매개 질병은 종양, 백혈병, 신생물, 암, 암종, 및 악성 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암은 뇌암, 유방암, 폐암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 대장암 또는 백혈병이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 섬유증성 장애는 경피증(피부경화증), 다발성근염(다발성근염), 전신성 홍반성 루푸스(전신성 홍반성 루푸스), 류마티스 관절염, 간경변, 켈로이드 형성, 간질성 신염(간질성 신염), 또는 폐섬유증(폐섬유증)이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물의 효과적인 양은 투여된다.
- [0158] 몇몇 실시예에서, 본 발명은 암 세포를 분해, 암세포의 성장 억제 또는 암세포를 죽이는데 효과적인 조성물의 양을 상기 세포와 접촉시키는 단계를 포함하는 암 세포 분해, 성장을 억제 또는 암세포를 죽이는 방법에 관한 것이며, 상기 조성물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 토토머 또는 프로드러그를 포함한다.
- [0159] 몇몇 실시예에서, 본 발명은 암세포의 분해 및/또는 성장을 억제하기 위한 또는 죽이기 위한 약학적 조성물에서 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 토토머 또는 프로드러그의 용도에 관한 것이다.
- [0160] 몇몇 실시예에서, 상기 암세포는 뇌, 유방, 폐, 난소, 췌장, 전립선, 신장 또는 결장 암세포를 포함한다. 다른

또는 추가적 실시예에서, 상기 조성물은 적어도 하나의 치료적 성분과 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 치료적 성분은 택솔, 보르테조미드 또는 이들 모두다이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 치료적 성분은 세포독성제, 항-혈관신생제, 및 항-종양제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 항-종양제는 알킬화제, 항-대사물질, 에피도필로톡신; 항종양 효소, 토포아이스오머라제 억제제, 프로카르바진, 미토산트론, 백금 배위결합 복합체, 생체반응조절인자 및 성장 억제제, 호르몬/항-호르몬 치료제 및 조절 성장인자로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0161] 몇몇 실시예에서, 상기 암 세포는 분해된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암세포의 1%는 분해된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암세포의 2%는 분해된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암세포의 3%는 분해된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암세포의 4%는 분해된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암세포의 5%는 분해된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암세포의 10%는 분해된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암세포의 20%는 분해된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암세포의 25%는 분해된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암세포의 30%는 분해된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암세포의 40%는 분해된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암세포의 50%는 분해된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암세포의 60%는 분해된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암세포의 70%는 분해된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암세포의 75%는 분해된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암세포의 80%는 분해된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암세포의 90%는 분해된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암세포의 100%는 분해된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 근본적으로 상기 암세포의 전부는 분해된다.

[0162] 몇몇 실시예에서, 상기 암 세포는 죽는다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암세포의 1%는 죽는다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암세포의 2%는 죽는다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암세포의 3%는 죽는다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암세포의 4%는 죽는다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암세포의 5%는 죽는다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암세포의 10%는 죽는다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암세포의 20%는 죽는다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암세포의 25%는 죽는다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암세포의 30%는 죽는다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암세포의 40%는 죽는다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암세포의 50%는 죽는다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암세포의 60%는 죽는다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암세포의 70%는 죽는다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암세포의 75%는 죽는다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암세포의 80%는 죽는다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암세포의 90%는 죽는다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암세포의 100%는 죽는다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 근본적으로 상기 암세포의 전부는 죽는다.

[0163] 다른 또는 추가적인 실시예에서, 암 세포의 성장은 억제된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 암 세포의 성장은 약 1% 억제된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 암 세포의 성장은 약 2% 억제된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 암 세포의 성장은 약 3% 억제된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 암 세포의 성장은 약 4% 억제된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 암 세포의 성장은 약 5% 억제된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 암 세포의 성장은 약 10% 억제된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 암 세포의 성장은 약 20% 억제된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 암 세포의 성장은 약 25% 억제된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 암 세포의 성장은 약 30% 억제된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 암 세포의 성장은 약 40% 억제된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 암 세포의 성장은 약 50% 억제된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 암 세포의 성장은 약 60% 억제된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 암 세포의 성장은 약 70% 억제된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 암 세포의 성장은 약 75% 억제된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 암 세포의 성장은 약 80% 억제된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 암 세포의 성장은 약 90% 억제된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 암 세포의 성장은 약 100% 억제된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물은 사용된다.

[0164] 몇몇 실시예에서, 본 발명은 개체내 증식성 질환을 치료 또는 예방하기 위한 방법에 관한 것으로, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 토포머 또는 프로드러그를 포함하는 조성물의 효과적인 양을 개체에 투여하는 단계를 포함한다.

[0165] 몇몇 실시예에서, 본 발명은 증식성 질환의 치료 또는 예방을 위한 약학적 조성물의 제조에서 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 토포머 또는 프로드러그의 용도에 관한 것이다.

- [0166] 몇몇 실시예에서, 상기 증식성 질환은 암, 건선, 재협착증, 자가면역 질환 또는 죽상동맥경화증이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 증식성 질환은 과증식성 질환이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 증식성 질환은 종양, 백혈병, 신생물, 암, 암종, 및 악성 질환로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암은 뇌암, 유방암, 폐암, 자궁암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 결장암 또는 백혈병이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 섬유증성 장애는 피부경화증, 다발성근염, 전신성 홍반성 루푸스, 류마티스성 관절염, 간경변증, 켈로이드 형성, 간질성 신염, 또는 폐섬유증이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암은 뇌암, 유방암, 폐암, 자궁암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 결장암, 또는 백혈병이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암은 뇌암 또는 부신피질 암종(adrenocortical carcinoma)이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암은 유방암이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암은 자궁암이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암은 췌장암이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암은 전립선암이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암은 신장암이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암은 결장암이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암은 골수성 백혈병이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암은 교모세포종(glioblastoma)이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암은 여포성 림프종이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암은 프레-B 급성 백혈병이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암은 만성 림프구성 B-백혈병이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암은 중피종(mesothelioma)이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암은 소세포암(small cell line cancer)이다.
- [0167] 몇몇 실시예에서, 상기 조성물은 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 추가적인 치료요법과 함께 조합하여 투여한다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 추가적인 치료요법은 방사선 치료요법, 항암화학요법 또는 이들의 조합이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 조성물은 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 적어도 하나의 치료적 성분과 함께 조합하여 투여한다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 치료적 성분은 세포독성제, 항-혈관신생제 및 항-종양제로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 항-종양제는 알킬화제, 항-대사물질, 에피도필로톡신(epidophyllotoxins); 항종양 효소(antineoplastic enzymes), 토포아이스머라제 억제제(topoisomerase inhibitors), 프로카르바진(procarbazines), 미톡산트론(mitoxantrones), 백금 배위결합 복합체(platinum coordination complexes), 생체반응조절인자 및 성장 억제제, 호르몬/항-호르몬 치료제 및 조혈성장인자(haematopoietic growth factors)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 치료적 성분은 탁솔, 보르테조미(bortezomib) 또는 이들 모두이다. 몇몇 실시예에서, 상기 조성물은 경구로, 십이지장내로, 비경구로(정맥내, 피하, 근육내, 혈관내 또는 수액(infusion)을 포함한), 국소적으로 또는 직장으로 투여된다.
- [0168] 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 1000 mg/kg 체중/일의 범위내이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.5 내지 약 50 mg/kg 체중/일의 범위내이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 7 g/일이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.01 내지 약 7 g/일이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.02 내지 약 5 g/일이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.05 내지 약 2.5 g/일이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.1 내지 약 1 g/일이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 범위의 하한치 보다 낮은 투여량 수준이 적절할 수 있다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 범위의 상한치보다 높은 수준의 투여량이 요구될 수 있다.
- [0169] 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물은 하루에 한번, 일회량(single dose)으로 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물은 하루에 한번 이상, 다중 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물은 1일 2회 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물은 하루에 1일 3회 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물은 하루에 1일 4회 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물은 하루에 1일 4회 이상 투여된다. 몇몇 실시예에서, 상기 증식성 질환을 겪는 개체는 포유류이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 개체는 인간이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물의 효과적인 양은 투여된다.
- [0170] 몇몇 실시예에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 토토머 또는 프로드러그를 포함하는 조성물의 효과적인 양을 상기 개체에 투여하는 단계를 포함하는 개체내에 염증성 질환의 치료 또는 예방을 위한 방법에 관한 것이다.
- [0171] 몇몇 실시예에서, 본 발명은 염증성 질환의 치료 또는 예방을 위한 약학적 조성물의 제조에서 화학식 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 토토머 또는 프로드러그의 용도에 관한 것이다.

- [0172] 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 염증성 질환은 만성 염증성 질환, 류마티스성 관절염, 척추관절증(척추관절증), 통풍성 관절염, 퇴행성 골관절염, 전소성 관절염(juvenile arthritis), 급성 류마티스성 관절염, 장병성 관절염(장병성관절염), 신경병성관절염, 건선성 관절염, 화농성 관절염(pyogenic arthritis), 죽상동맥경화증, 전신성 홍반성 루푸스, 염증성 장 질환, 과민성 대장 증후군, 췌장성 대장염, 역류성 식도염, 크론병, 위염, 천식, 알레르기, 호흡곤란 증후군, 궤양염, 만성 폐색성 폐질환, 폐섬유증, 건선, 습진 또는 피부경화증으로부터 선택된다. 몇몇 실시예에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 상기 조성물은 추가적인 치료요법과 조합하여 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 적어도 하나의 치료적 성분과 조합하여 투여된다. 몇몇 실시예에서 상기 조성물은 경구로, 십이지장으로, 비경구로(정맥내, 피하, 근육내, 혈관내 또는 수액(infusion)을 포함한), 국소적으로 또는 직장투여된다.
- [0173] 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 1000 mg/kg 체중/일의 범위내이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.5 내지 약 50 mg/kg 체중/일의 범위내이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 7 g/일이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.01 내지 약 7 g/일이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.02 내지 약 5 g/일이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.05 내지 약 2.5 g/일이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.1 내지 약 1 g/일이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 범위의 하한치 보다 낮은 투여량 수준이 적절할 수 있다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 범위의 상한치보다 높은 수준의 투여량이 요구될 수 있다.
- [0174] 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물은 하루에 한번, 일회량(single dose)으로 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물은 하루에 한번 이상, 다중 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물은 1일 2회 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물은 하루에 1일 3회 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물은 하루에 1일 4회 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물은 하루에 1일 4회 이상 투여된다. 몇몇 실시예에서, 상기 염증성 질환을 겪는 개체는 포유류이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 개체는 인간이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물의 효과적인 양은 투여된다.
- [0175] 몇몇 실시예에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 토토머 또는 프로드러그를 포함하는 조성물의 효과적인 양을 상기 개체에 투여하는 단계를 포함하는 개체 내에 암의 치료 또는 예방을 위한 방법에 관한 것이다.
- [0176] 몇몇 실시예에서, 본 발명은 암의 치료 또는 예방을 위한 약학적 조성물의 제조에서 화학식 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 토토머 또는 프로드러그의 용도에 관한 것이다.
- [0177] 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암은 뇌암, 유방암, 폐암, 자궁암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 결장암 또는 백혈병이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 섬유증성 장애는 피부경화증, 다발성근염, 전신성 홍반성 루푸스, 류마티스성 관절염, 간경변증, 켈로이드 형성, 간질성 신염 또는 폐섬유증이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암은 뇌암, 유방암, 폐암, 자궁암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 결장암 또는 백혈병이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암은 뇌암 또는 부신피질 암종이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암은 유방암이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암은 자궁암이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암은 췌장암이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암은 전립선암이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암은 신장암이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암은 결장암이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암은 골수성 백혈병이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암은 교모세포종(glioblastoma)이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암은 여포성 림프종이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암은 프레-B 급성 백혈병이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암은 만성 림프구성 B-백혈병이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암은 중피종(mesothelioma)이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 암은 소세포암(small cell line cancer)이다.
- [0178] 몇몇 실시예에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 추가적인 치료요법과 조합하여 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 추가적인 치료요법은 방사선 치료요법, 항암화학요법 또는 이들의 조합이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 적어도 하나의 치료적 성분과 조합하여 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 치료적 성분은 세포독성제, 항-혈관신생제(anti-angiogenesis agents) 및 항-종양제(anti-neoplastic agents)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 항-종양제는 알킬화제, 항-대사물질, 에피도필로톡신(epidophyllotoxins); 항종양 효소(antineoplastic

enzymes), 토포아이스머라제 억제제(topoisomerase inhibitors), 프로카르바진(procarbazines), 미톡산트론(mitoxantrones), 백금 배위결합 복합체(platinum coordination complexes), 생체반응조절인자 및 성장 억제제, 호르몬/항-호르몬 치료제 및 조혈성장인자(haematopoietic growth factors)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 치료적 성분은 탁솔, 보르테조미(bortezomib) 또는 이들 모두이다. 몇몇 실시예에서, 상기 조성물은 경구로, 십이지장으로, 비경구로(정맥내, 피하, 근육내, 혈관내 또는 수액(infusion)을 포함한), 국소적으로 또는 직장으로 투여된다.

[0179] 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 1000 mg/kg 체중/일의 범위내이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.5 내지 약 50 mg/kg 체중/일의 범위내이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 7 g/일이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.01 내지 약 7 g/일이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.02 내지 약 5 g/일이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.05 내지 약 2.5 g/일이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.1 내지 약 1 g/일이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 범위의 하한치 보다 낮은 투여량 수준이 적절할 수 있다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 범위의 상한치보다 높은 수준의 투여량이 요구될 수 있다.

[0180] 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물은 하루에 한번, 일회량(single dose)으로 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물은 하루에 한번 이상, 다중 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물은 1일 2회 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물은 하루에 1일 3회 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물은 하루에 1일 4회 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물은 하루에 1일 4회 이상 투여된다. 몇몇 실시예에서, 상기 암을 겪는 개체는 포유류이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 개체는 인간이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물의 효과적인 양은 투여된다.

[0181] 몇몇 실시예에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 토토머 또는 프로드러그를 포함하는 조성물의 효과적인 양을 상기 개체에 투여하는 것을 포함하는, 개체 내에서 종양의 사이즈를 감소시키는 방법, 종양의 사이즈 증가를 억제하는 방법, 종양 증식을 감소시키는 방법 또는 종양 증식을 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0182] 몇몇 실시예에서, 본 발명은 종양의 사이즈 감소용, 종양 사이즈 증가 억제용, 종양 증식 감소용, 또는 종양 증식 예방용 약학적 조성물의 제조에서 화학식 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 토토머 또는 프로드러그의 용도에 관한 것이다.

[0183] 몇몇 실시예에서, 종양의 사이즈는 감소된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 종양의 사이즈는 적어도 1% 감소된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 종양의 사이즈는 적어도 2% 감소된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 종양의 사이즈는 적어도 3% 감소된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 종양의 사이즈는 적어도 4% 감소된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 종양의 사이즈는 적어도 5% 감소된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 종양의 사이즈는 적어도 10% 감소된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 종양의 사이즈는 적어도 20% 감소된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 종양의 사이즈는 적어도 25% 감소된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 종양의 사이즈는 적어도 30% 감소된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 종양의 사이즈는 적어도 40% 감소된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 종양의 사이즈는 적어도 50% 감소된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 종양의 사이즈는 적어도 60% 감소된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 종양의 사이즈는 적어도 70% 감소된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 종양의 사이즈는 적어도 75% 감소된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 종양의 사이즈는 적어도 80% 감소된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 종양의 사이즈는 적어도 85% 감소된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 종양의 사이즈는 적어도 90% 감소된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 종양의 사이즈는 적어도 95% 감소된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 상기 종양은 완전히 제거된다. 몇몇 실시예에서 종양의 사이즈는 증가하지 않는다.

[0184] 몇몇 실시예에서, 종양의 증식은 감소된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 종양의 증식은 적어도 1% 감소된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 종양의 증식은 적어도 2% 감소된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 종양의 증식은 적어도 3% 감소된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 종양의 증식은 적어도 4% 감소된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 종양의 증식은 적어도 5% 감소된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 종양의 증식은 적어도 10% 감소된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 종양의 증식은 적어도 20% 감소된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 종양의 증식은 적어도 25% 감소된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 종양의 증

식은 적어도 30% 감소된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 종양의 증식은 적어도 40% 감소된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 종양의 증식은 적어도 50% 감소된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 종양의 증식은 적어도 60% 감소된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 종양의 증식은 적어도 70% 감소된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 종양의 증식은 적어도 75% 감소된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 종양의 증식은 적어도 80% 감소된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 종양의 증식은 적어도 85% 감소된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 종양의 증식은 적어도 90% 감소된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 종양의 증식은 적어도 95% 감소된다. 몇몇 실시예에서, 종양 증식은 저지된다.

[0185] 몇몇 실시예에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 추가적인 치료요법과 함께 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 추가적인 치료요법은 방사선 치료요법, 항암화학요법, 또는 이 둘의 조합이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 적어도 하나의 치료적 성분과 조합하여 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 치료적 성분은 세포독성제, 항-혈관신생제 및 항-종양제의 군으로부터 선택된다.

[0186] 다른 또는 추가적인 실시예에서, 항-종양제는 알킬화제, 항-대사물질, 에피도필로톡신(epidophyllotoxins); 항종양 효소(antineoplastic enzymes), 토포아이스오머라제 억제제(topoisomerase inhibitors), 프로카르바진(procarbazines), 미톡산트론(mitoxantrones), 백금 배위결합 복합체(platinum coordination complexes), 생체반응조절인자 및 성장 억제제, 호르몬/항-호르몬 치료제 및 조혈성장인자(haematopoietic growth factors)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 치료적 성분은 탁솔, 보르테조미(bortezomib) 또는 이들 모두이다. 몇몇 실시예에서, 상기 조성물은 경구로, 십이지장으로, 비경구로(정맥내, 피하, 근육내, 혈관내 또는 수액(infusion)을 포함한), 국소적으로 또는 직장으로 투여된다.

[0187] 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 1000 mg/kg 체중/일의 범위내이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.5 내지 약 50 mg/kg 체중/일의 범위내이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 7 g/일이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.01 내지 약 7 g/일이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.02 내지 약 5 g/일이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.05 내지 약 2.5 g/일이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.1 내지 약 1 g/일이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 범위의 하한치 보다 낮은 투여량 수준이 적절할 수 있다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 범위의 상한치보다 높은 수준의 투여량이 요구될 수 있다.

[0188] 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물은 하루에 한번, 일회량(single dose)으로 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물은 하루에 한번 이상, 다중 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물은 1일 2회 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물은 하루에 1일 3회 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물은 하루에 1일 4회 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물은 하루에 1일 4회 이상 투여된다. 몇몇 실시예에서, 상기 암을 겪는 개체는 포유류이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 개체는 인간이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물의 효과적인 양은 투여된다.

[0189] 몇몇 실시예에서, 본 발명은 환자에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 토포머 또는 프로드러그를 포함하는 조성물의 효과적인 양의 투여를 포함하는, 환자에서 효과를 달성하기 위한 방법에 관한 것으로, 여기서 상기 효과는 다양한 암, 면역학적 질환 및 염증성 질환의 억제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시예에서, 상기 효과는 다양한 암의 억제이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 효과는 면역학적 질환의 억제이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 효과는 염증성 질환의 억제이다.

[0190] 몇몇 실시예에서, 본 발명은 다양한 암, 면역학적 질환, 및/또는 염증성 질환을 억제하기 위한 약학적 조성물의 제조에서 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 토포머 또는 프로드러그의 용도에 관한 것이다.

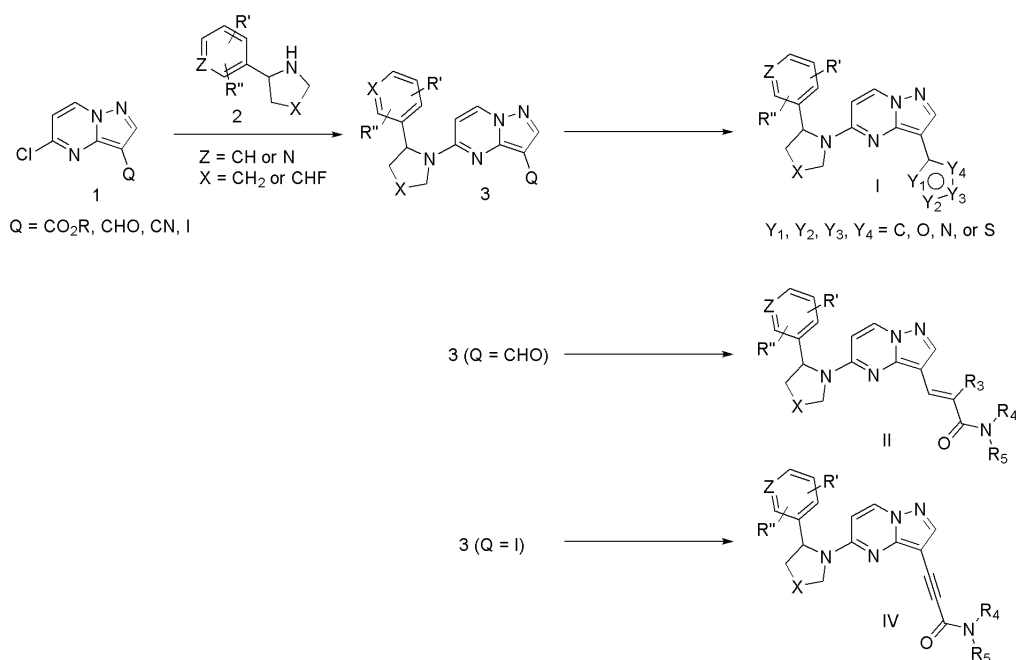
[0191] 몇몇 실시예에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 추가적인 치료요법과 함께 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 추가적인 치료요법은 방사선 치료요법, 항암화학요법, 또는 이들의 조합이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 적어도 하나의 치료적 성분과 조합하여 투여된다. 몇몇 실시예에서, 상기 조성물은 경구로, 십이지장으로, 비경구로(정맥내, 피하, 근육내, 혈관내 또는 수액을 포함한), 국소적으로 또는 직장으로 투여된다.

[0192] 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 1000 mg/kg 체중/일의 범위내이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.5 내지 약 50 mg/kg 체중/일의 범위내이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 7 g/일이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.01 내지 약 7 g/일이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.02 내지 약 5 g/일이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.05 내지 약 2.5 g/일이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.1 내지 약 1 g/일이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 범위의 하한치 보다 낮은 투여량 수준이 적절할 수 있다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 범위의 상한치보다 높은 수준의 투여량이 요구될 수 있다.

[0193] 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물은 하루에 한번, 일회량(single dose)으로 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물은 하루에 한번 이상, 다중 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물은 1일 2회 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물은 하루에 1일 3회 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물은 하루에 1일 4회 투여된다. 다른 또는 추가적인 실시예에서 화학식 I의 화합물은 하루에 1일 4회 이상 투여된다. 몇몇 실시예에서, 상기 암을 겪는 개체는 포유류이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 상기 개체는 인간이다. 다른 또는 추가적인 실시예에서, 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물의 효과적인 양은 투여된다.

[0194] 몇몇 실시예에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 토토머 또는 프로드러그를 제조하는 공정에 관한 것이다.

[0195] 화학식 I의 화합물의 제조



[0196]

[0197] 상기 도식은 화학식 I, II 및 IV의 화합물들에 대한 일반적인 합성 경로를 제공한다. 주요 중간체 화합물 3은 다양한 작용기 Q를 포함하는 바이사이클릭 헤테로 사이클릭 화합물 1과 사이클릭 아민 화합물의 커플링 반응을 통하여 수득될 수 있다. 상기 화학식 I의 화합물 내 다양한 5원 헤테로사이클릭 모이어티들은 화합물 3으로부터 커플링 반응, 축합 반응 또는 고리화 반응을 통하여 도입된다. 화학식 II의 화합물들은 아마이드 커플링 반응 다음 뒤따르는 가수분해, HEW 반응을 통하여 알데하이드 모이어티를 포함하는 화합물 3으로부터 제조될 수 있다. 화학식 IV의 경우에서, 아이오도 화합물 3과 소노가시라(Sonogashira) 반응을 시켜 목적하는 화합물을 수득하였다.

발명의 효과

[0198] 본 출원은 신규한 화학 물질을 개시한다. 이러한 신규한 화학 물질은 Trk 억제제로 역할할 수 있고, 염증성 통증, 신경병증성 통증 및 암, 수술, 및 뼈 골절과 관련된 통증을 포함하나, 이에 한정되지 않고 다양한 종류의 급성 및 만성 통증의 치료에 유용할 수 있다. 또한 상기 화합물들은 암, 염증, 신경 퇴행성 질환 및 특정 전염

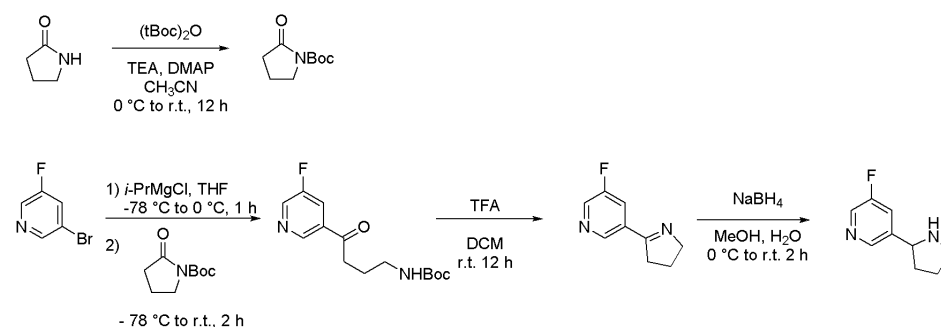
성 질환에 유용할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

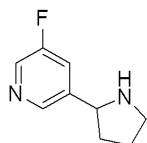
실험 과정

NMR 스펙트럼은 30°C에서 5-mm o.d. 튜브(Norell, Inc. 507-HP)에서 CDCl_3 및 $\text{DMSO}-d_6$ 용액으로 기록하였고 ^1H 400 MHz 에서 Varian VNMR-400 으로 수집하였다. 화학적 이동(δ)은 테트라메틸실란(tetramethylsilane (TMS = 0.00 ppm))에 상대적이고 ppm으로 표현하였다. LC / MS는 ESI (+) 이온화 모드에서 작동하는 FINNIGAN Thermo LCQ Advantage MAX, Agilent LC 1200 시리즈의 이온 트랩 질량 분광계에서 수행되었다. 유속 = 1.0 mL / min. 이동상= 물 또는 CH_3CN 중 0.01 % 헵타 플루오로 부티르산 (HFBA) 및 1.0 % 이소프로필 알콜 (IPA).

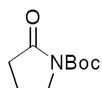
실시예 1: 중간체 화합물 1의 제조



중간체 화합물 1: 3-플루오로-5-(피롤리딘-2-일)피리딘

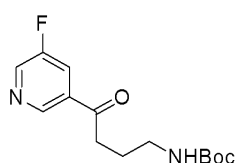


단계 A: tert-부틸 2-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트



CH_3CN (118 mL) 중 피롤리딘-2-온 (10.0 g, 118 mmol)의 용액에 0 ° C에서 TEA (19.6 mL, 141 mmol), DMAP (7.18 g, 58.8 mmol) 및 $(t\text{-Boc})_2\text{O}$ (32.7 mL, 141 mmol)을 추가하였다. 반응 혼합물은 실온에서 밤새 교반하였고 그 다음 EtOAc과 물 사이를 분배하였다. 분리된 유기층은 1 N HCl 수용액, 1 N NaOH 수용액 및 브린(brine)으로 세척하고, Na_2SO_4 으로 건조, 필터링 그리고 진공하에서 농축하였다. 잔류물들은 SiO_2 상에서 컬럼 크로마토그래피 (Hex:EtOAc = 1:1)로 정제하여 옅은 노란색 오일상태로 tert-부틸 2-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트 (21.0 g, 96%)을 수득하였다. ^1H -NMR (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1.53 (9H, s), 2.00 (2H, quint, J = 8.0 Hz), 2.52 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.75 (2H, t, J = 7.6 Hz).

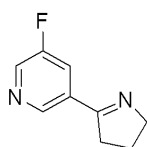
단계 B: tert-부틸 4-(5-플루오로피리딘-3-일)-4-옥소부틸카바메이트



무수 THF (25 mL) 중 3-브로모-5-플루오로피리딘 (4.26 g, 24.2 mmol) 용액에 -78 ° C에서 이소프로필마그네슘

클로라이드 (THF내 2.0 M, 14.5 mL, 29.0 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물은 0 ° C로 천천히 가온하였고, 0 ° C에서 1시간 동안 교반하였으며, 그 다음 -78 ° C로 냉각하였다. -78 ° C 에서 무수 THF (10 mL) 내 tert-부틸 2-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트 (5.38 g, 29.0 mmol)의 용액의 첨가후에, 반응 혼합물은 실온으로 가온시킨 후, 2시간 동안 실온에서 교반하였으며 포화 수용액 NH₄Cl로 켄칭시켰다. 상기 혼합물은 EtOAc로 두번 추출하였다. 혼합된 유기층은 브린으로 세척하였고, Na₂SO₄로 건조, 필터링 및 진공하에 농축시켰다. 잔류물은 SiO₂ (Hex:EtOAc = 2:1 내지 1:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 노란색 오일상태로 tert-부틸 4-(5-플루오로피리딘-3-일)-4-옥소부틸카바메이트 (4.73 g, 69%)를 수득하였다.

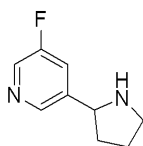
[0211] **Step C:** 3-(3,4-다이하이드로-2H-피롤-5-일)-5-플루오로피리딘



[0212]

DCM (17 mL) 중 tert-부틸 4-(5-플루오로피리딘-3-일)-4-옥소부틸카바메이트 (4.73 g, 16.7 mmol)의 용액에 0 ° C에서 TFA (6.45 mL, 84 mmol)을 추가하였다. 상기 반응 혼합물은 12시간 동안 실온에서 교반하였고 진공하에서 농축하였다. 상기 잔류물은 EtOAc로 희석, NaHCO₃ 포화 수용액으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 필터링하여 노란색 고체 상태의 3-(3,4-다이하이드로-2H-피롤-5-일)-5-플루오로피리딘 (1.83 g, 66.5%)을 수득하였다. 이것을 추가 정제없이 다음 반응을 위하여 사용하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 2.10 (2H, quint, *J* = 8.0 Hz), 2.96 (2H, t, *J* = 8.4 Hz), 4.10 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.94 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 8.53 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 8.79 (1H, s).

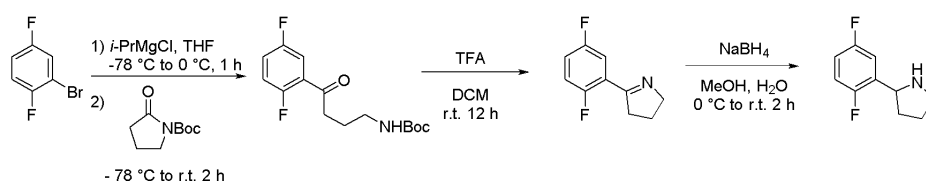
[0214] **단계 D:** 3-플루오로-5-(피롤리딘-2-일)피리딘



[0215]

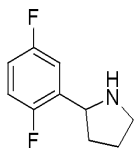
MeOH (16 mL) 및 물 (4.0 mL) 중 3-(3,4-다이하이드로-2H-피롤-5-일)-5-플루오로피리딘 (1.83 g, 11.1 mmol)의 용액에 0 ° C에서 소듐 보로하이드라이드(0.843 g, 22.3 mmol)를 포션와이즈(portionwise)로 첨가하였다. 상기 반응 혼합물은 2시간 동안 실온에서 교반하였고 2 N HCl 수용액으로 켄칭하였다. MeOH을 증발시킨 후, 잔류물은 1 N NaOH 수용액으로 염기성화하고, DCM 를 2번 추출하였다. 혼합된 유기층은 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하여 노란색 오일 상태의 3-플루오로-5-(피롤리딘-2-일)피리딘 (1.62 g, 87%)을 수득하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.60-1.69 (1H, m), 1.81-1.98 (3H, m), 2.20-2.29 (1H, m), 3.03-3.10 (1H, m), 3.15-3.20 (1H, m), 4.22 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.49 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 8.32 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 8.40 (1H, s).

[0217] **실시예 2: 중간체 화합물 2의 제조**



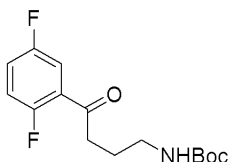
[0218]

[0219] 중간체 화합물 2: 2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘



[0220]

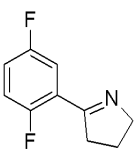
[0221] 단계 A: tert-부틸 4-(2,5-다이플루오로페닐)-4-옥소부틸카바메이트



[0222]

[0223] 무수 THF (50 mL) 중 2-브로모-1,4-다이플루오로벤젠 (5.81 mL, 51.8 mmol)의 용액에 이소프로필마그네슘 클로라이드 (THF 내 2.0 M, 31.1 mL, 62.2 mmol)을 -78°C 에서 추가하였다. 반응 혼합물은 천천히 0°C 로 가온하고, 1시간 동안 상기 온도에서 교반하고, 그 다음 -78°C 로 다시 냉각하였다. -78°C 에서 무수 THF (20 mL) 중 tert-부틸 2-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트 (11.5 g, 62.2 mmol)의 용액의 첨가후에, 반응 혼합물은 2시간 동안 교반하여 실온에서 가온하였고 NH_4Cl 포화 수용액으로 켄칭하였다. 혼합물은 EtOAc로 2번 추출하였다. 혼합 유기 층은 브린으로 세척, Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 진공에서 농축하여 연한 녹색 오일 상태의 tert-부틸 4-(2,5-다이플루오로페닐)-4-옥소부틸카바메이트 (15.5 g, 100%)을 수득하였고, 이것은 추가 정제없이 다음 반응을 위하여 사용되었다.

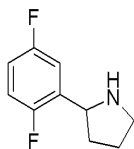
[0224] 단계 B: 5-(2,5-다이플루오로페닐)-3,4-다이하이드로-2H-피롤



[0225]

[0226] DCM (52 mL) 중 tert-부틸 4-(2,5-다이플루오로페닐)-4-옥소부틸카바메이트 (15.5 g, 51.8 mmol)의 용액에 TFA (19.9 mL, 259 mmol)을 0°C 에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 12시간 동안 실온에서 교반하였고 그 다음 진공에서 농축하였다. 잔류물은 EtOAc로 희석, 포화 NaHCO_3 수용액으로 세척, 여과 및 진공에서 농축하여 적갈색 오일 상태의 5-(2,5-다이플루오로페닐)-3,4-다이하이드로-2H-피롤 (6.17 g, 65.8%)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 2.00-2.08 (2H, m), 2.97-3.02 (2H, m), 3.99-4.04 (2H, m), 7.04-7.08 (2H, m), 7.64-7.68 (1H, m).

[0227] 단계 C: 2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘

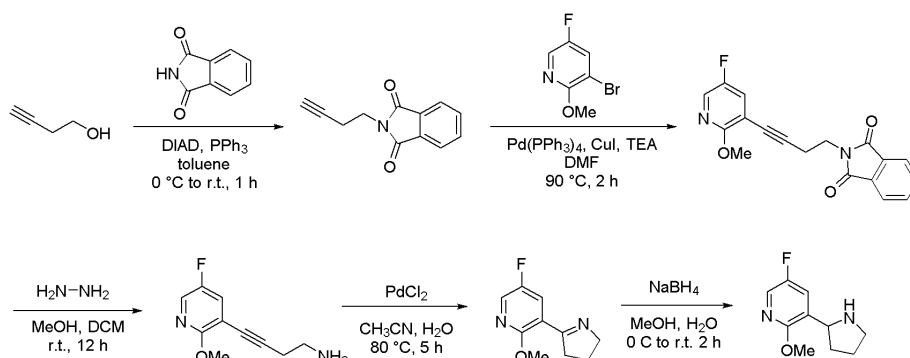


[0228]

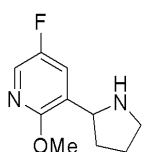
[0229] MeOH (60 mL) 및 물 (15 mL) 중 5-(2,5-다이플루오로페닐)-3,4-다이하이드로-2H-피롤 (6.17 g, 34.1 mmol)의 용액에 소듐 보로하이드라이드 (2.58 g, 68.1 mmol)를 0°C 에서 포션와이즈로 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온에서 2시간 동안 교반하였고 그 다음 2 N HCl 수용액으로 켄칭하였다. MeOH의 증발후에, 잔류물은 1 N NaOH 수용액으로 염기성화하고 DCM로 2번 추출하였다. 혼합된 유기층은 Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 진공에서 농축하여 노란색 오일 상태의 2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘 (5.94 g, 95%)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1.56-1.65 (1H, m), 1.78-1.94 (3H, m), 2.21-2.30 (1H, m), 3.01-3.08 (1H, m), 3.13-3.18 (1H,

m), 4.40 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.82-6.88 (1H, m), 6.91-6.97 (1H, m), 7.22-7.26 (1H, m).

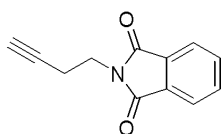
[0230] **실시예 3: 중간체 화합물 3의 제조**



[0231]
[0232] 중간체 화합물 3: 5-플루오로-2-메톡시-3-(피롤리딘-2-일)피리딘

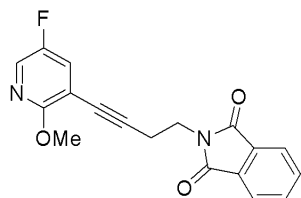


[0233]
[0234] **단계 A: 2-(부트-3-인일)이소인돌린-1,3-다이온**



[0235]
[0236] 톨루엔(136 mL) 중 프탈이미드 (10.0 g, 68.0 mmol), 부트-3-인-1-올 (5.24 g, 74.8 mmol) 및 트리페닐포스핀 (19.6 g, 74.8 mmol)의 용액에 DIAD (15.8 mL, 82.0 mmol)을 10분 동안 0 ° C 에서 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물은 1시간 동안 실온에서 교반하였다. MeOH (50 mL)의 첨가후에, 혼합물은 30분 동안 교반하였다. 침전된 고체는 여과하여 수집하고, MeOH로 세척하였다. 여과물은 진공에서 농축되고 잔류 고체들은 MeOH로 분말화하고 흰색 고체 상태의 2-(부트-3-인일)이소인돌린-1,3-다이온 (10.9 g, 81%)을 수집하기 위하여 여과로 수집된다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , Varian, 400 MHz): δ 2.52 (2H, dt, $J = 7.2, 2.4$ Hz), 2.78-2.80 (1H, m), 3.68 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 7.80-7.86 (4H, m).

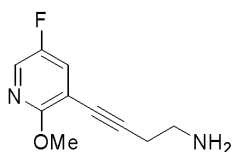
[0237] **단계 B: 2-(4-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)부트-3-인일)이소인돌린-1,3-다이온**



[0238]
[0239] DMF (40 mL) 중 3-브로모-5-플루오로-2-메톡시피리딘 (4.00 g, 19.4 mmol), 2-(부트-3-인일)이소인돌린-1,3-다이온 (3.87 g, 19.4 mmol) 및 TEA (10.8 mL, 78 mmol)의 용액은 아르곤으로 탈기하였다. $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (1.12 g, 0.971 mmol) 및 CuI (0.370 g, 1.94 mmol)의 첨가 후에, 반응 혼합물은 90 ° C에서 2시간 동안 열을 가하고 실온으로 냉각하였다. MeOH의 첨가후에, 침전된 고체는 여과하여 수집하였다. 고체들은 MeOH로 세척하였고 흰색의 거품 상태의 2-(4-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)부트-3-인일)이소인돌린-1,3-다이온 (5.80 g, 92%)을 수득하기 위하여 진공하에서 건조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 2.90 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.85 (3H, s), 3.99 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 7.6, 2.4$ Hz), 7.73-7.75 (2H, m), 7.87-7.89 (3H,

m).

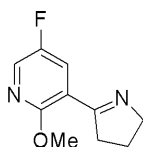
[0240] **단계 C:** 4-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)부트-3-인-1-아민



[0241]

[0242] MeOH (20 mL) 및 DCM (100 mL) 중 2-(4-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)부트-3-인일)이소인돌린-1,3-다이온 (6.44 g, 19.8 mmol)의 용액에 하이드라진 (1.39 mL, 29.8 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 12시간 동안 실온에서 교반하여 불용성 고체가 관찰되었다. 수성층은 DCM로 추출하였다. 혼합된 유기층은 노란색 고체 상태의 4-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)부트-3-인-1-아민 (3.86 g, 100%)을 수득하기 위하여 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공하에서 농축하였으며, 추가 여과없이 다음 반응을 위하여 사용되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.41 (2H, br. s), 2.61 (2H, t, *J* = 6.4 Hz), 2.95 (2H, t, *J* = 6.4 Hz), 3.97 (3H, s), 7.40 (1H, dd, *J* = 8.0, 2.8 Hz), 7.92 (1H, d, *J* = 2.8 Hz).

[0243] **단계 D:** 3-(3,4-다이하이드로-2H-피롤-5-yl)-5-플루오로-2-메톡시피리딘



[0244]

[0245] CH₃CN (50 mL) 및 물 (17 mL) 중 4-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)부트-3-인-1-아민 (3.86 g, 19.8 mmol) 및 PdCl₂ (35.0 mg, 0.199 mmol)의 혼합물은 5시간 동안 80 ° C에서 가열하였고 실온으로 냉각하였다. 진공에서 농축한 후, 잔류물은 DCM과 물 사이에 분배되었다. 수성층은 DCM으로 추출하였다. 혼합된 유기층은 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공하에서 농축하였다. 잔류물은 노란색 고체 상태의 3-(3,4-다이하이드로-2H-피롤-5-일)-5-플루오로-2-메톡시피리딘 (2.10 g, 54%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc = 5:1 내지 3:1)에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 2.01 (2H, quint, *J* = 7.6 Hz), 3.01 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 3.97 (3H, s), 3.99 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.92 (1H, dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz), 8.04 (1H, d, *J* = 2.8 Hz).

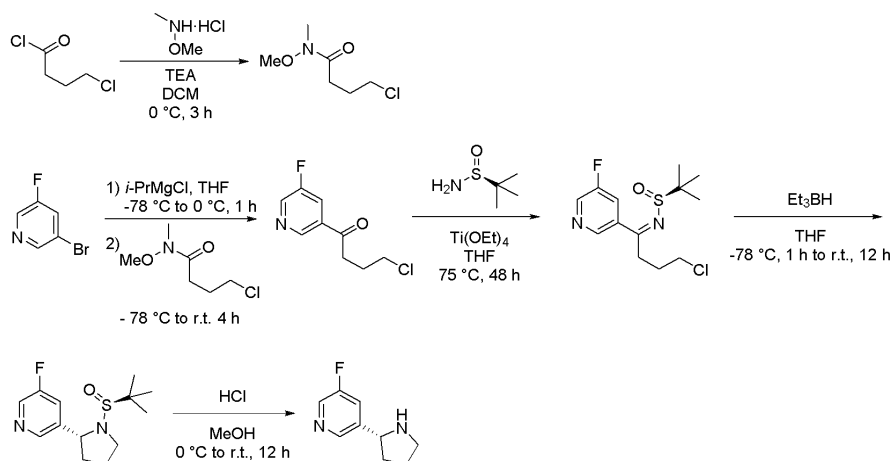
[0246] **단계 E:** 5-플루오로-2-메톡시-3-(피롤리딘-2-일)피리딘



[0247]

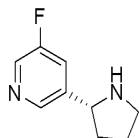
[0248] MeOH (10 mL) 및 물 (2.5 mL) 중 3-(3,4-다이하이드로-2H-피롤-5-일)-5-플루오로-2-메톡시피리딘 (500 mg, 2.57 mmol)의 분산에 소듐 보로하이드라이드 (195 mg, 5.15 mmol)을 0 ° C에서 포션와이즈로 첨가하였다. 반응 혼합물은 2시간 동안 실온에서 교반하였고 그 다음 2 N HCl 수용액으로 킨칭하였다. MeOH의 증발 후에, 혼합물은 1 N NaOH 수용액으로 염기성화하였고 DCM로 2번 추출하였다. 혼합된 유기층은 노란색 오일 상태의 5-플루오로-2-메톡시-3-(피롤리딘-2-일)피리딘 (437 mg, 87%)을 수득하기 위하여 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공하에서 농축하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.50-1.59 (1H, m), 1.79-1.87 (2H, m), 1.93 (1H, br. s), 2.20-2.28 (1H, m), 3.01-3.15 (2H, m), 3.93 (3H, s), 4.29 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.57 (1H, dd, *J* = 8.8, 3.2 Hz), 7.83 (1H, d, *J* = 3.2 Hz).

[0249] 실시예 4: 중간체 화합물 4의 제조



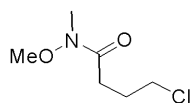
[0250]

[0251] 중간체 화합물 4: (R)-3-플루오로-5-(피롤리딘-2-일)피리딘



[0252]

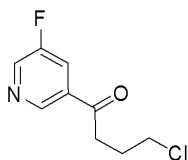
[0253] 단계 A: 4-클로로-N-메톡시-N-메틸부탄아미드



[0254]

[0255] DCM (709 mL) 중 4-클로로부타노일 클로라이드 (50.0 g, 355 mmol) 및 N-MeO-N-메틸 아민 HCl (34.6 g, 355 mmol)의 용액에 TEA (109 mL, 780 mmol)을 0 ° C에서 30분 동안 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물은 0 ° C에서 3시간 동안 교반하였고 그 다음 물 (250 mL)을 처리하였다. 분리된 유기층은 노란 오일 상태의 4-클로로-N-메톡시-N-메틸부탄아미드 (55.0 g, 94%)을 수득하기 위하여 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였고, 추가 정제없이 다음 반응을 위하여 사용되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 2.12 (2H, quint, J = 6.4 Hz), 2.63 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.19 (3H, s), 3.64 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.71 (3H, s).

[0256] 단계 B: 4-클로로-1-(5-플루오로피리딘-3-일)부탄-1-온

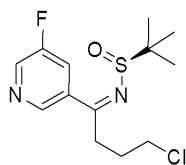


[0257]

[0258] 무수 THF (170 mL) 중 3-브로모-5-플루오로피리딘 (30.0 g, 170 mmol)의 용액에 이소프로필마그네슘 클로라이드 (THF 내 2.0 M, 102 mL, 205 mmol)을 -78 ° C에서 첨가하였다. 혼합물은 0 ° C로 천천히 가온하였고, 1시간 동안 그 온도에서 교반하였으며, 그 다음 다시 -78 ° C로 냉각하였다. 무수 THF (100 mL) 중 4-클로로-N-메톡시-N-메틸부탄아미드 (31.1 g, 188 mmol)의 용액의 첨가 후에, 반응 혼합물은 4시간 동안 교반하면서 실온으로 가온되도록 하고 NH₄Cl 포화 수용액으로 켄칭하였다. 혼합물은 EtOAc로 2번 추출하였다. 혼합된 유기층은 노란 오일 상태의 4-클로로-1-(5-플루오로피리딘-3-일)부탄-1-온 (25.1 g, 125 mmol, 73%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc = 7:1 내지 6:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 2.27 (2H, quint, J = 6.4 Hz), 3.22 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.70 (2H, t, J = 6.4 Hz), 7.93-7.97 (1H, m),

8.68 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 9.03 (1H, t, $J = 1.6$ Hz).

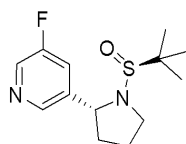
[0259] **단계 C:** (S,Z)-N-(4-클로로-1-(5-플루오로피리딘-3-일)부틸리덴)-2-메틸프로판-2-설펜-아미드.



[0260]

[0261] THF (249 mL) 중 4-클로로-1-(5-플루오로피리딘-3-일)부탄-1-온 (25.1 g, 125 mmol), (S)-2-메틸프로판-2-설펜-아미드 (22.6 g, 187 mmol) 및 테트라에톡시타타늄 (42.6 g, 187 mmol)의 용액은 48시간 동안 75 ° C에서 가열되었고 실온으로 냉각하였다. EtOAc (100 mL) 및 브린 (100 mL)의 첨가 후에, 결과 혼합물은 1시간 동안 실온에서 교반되었다. 침전된 고체는 여과 분리하였고 EtOAc로 세척하였다. 여과물은 2번 물로 세척하였고, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 노란 오일상태의 (S,Z)-N-(4-클로로-1-(5-플루오로피리딘-3-일)부틸리덴)-2-메틸프로판-2-설펜아미드 (30.0 g, 79%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc = 3:1 내지 2:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.35 (9H, s), 2.09-2.26 (2H, m), 3.31-3.38 (1H, m), 3.44-3.51 (1H, m), 3.62-3.71 (2H, m), 7.87 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.59 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.92 (1H, s).

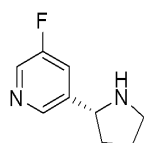
[0262] **단계 D:** 3-((R)-1-((S)-tert-부틸설펜일)-피롤리딘-2-일)-5-플루오로피리딘



[0263]

[0264] 무수 THF (131 mL) 중 (S,Z)-N-(4-클로로-1-(5-플루오로피리딘-3-일)부틸리덴)-2-메틸프로판-2-설펜아미드 (10.0 g, 32.8 mmol)의 용액에 슈퍼 하이드라이드 (THF 내 1 M, 36.1 mL, 36.1 mmol)을 -78 ° C에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 -78 ° C에서 1시간 동안 교반하였고, 실온으로 가온하였으며 실온에서 12시간 동안 교반하였다. NH₄Cl 포화 수용액 으로 켄칭후, 혼합물은 EtOAc로 2번 추출되었다. 혼합된 유기층은 물로 세척하고, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공 농축하였다. 잔류물은 노란 오일 상태의 3-((R)-1-((S)-tert-부틸설펜일)-피롤리딘-2-일)-5-플루오로피리딘 (3.73 g, 42%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:1 내지 1:2 내지 1:3 내지 EtOAc) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.13 (9H, s), 1.75-1.79 (1H, m), 1.79-2.04 (2H, m), 2.28-2.36 (1H, m), 2.97-3.03 (1H, m), 3.90-3.95 (1H, m), 4.71 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.33-7.36 (1H, m), 8.38-8.39 (2H, m).

[0265] **단계 E:** (R)-3-플루오로-5-(피롤리딘-2-일)피리딘

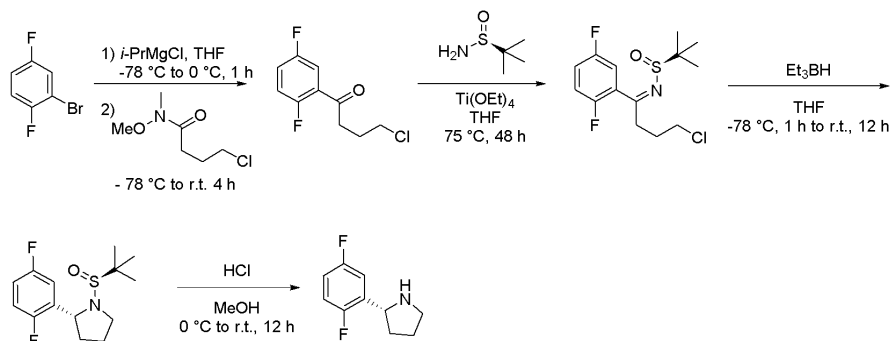


[0266]

[0267] MeOH (55 mL) 중 3-((R)-1-((S)-tert-부틸설펜일)-피롤리딘-2-일)-5-플루오로피리딘 (7.47 g, 27.6 mmol)의 용액에 HCl (다이옥산 중 4 M, 34.5 mL, 138 mmol)을 0 ° C에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 진공에서 농축후, 잔류물은 물(100 mL)에 용해시켰고 EtOAc (100 mL)으로 세척하였다. 분리된 수성 층은 1 N NaOH 수용액 (150 mL)으로 중화하였고, DCM (100 mL x 3)로 추출하였다. 혼합 유기층은 적갈색 오일 상태의 (R)-3-플루오로-5-(피롤리딘-2-일)피리딘 (4.35 g, 95%)을 수득하기 위하여 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 정제 및 진공에서 농축하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.60-1.69 (1H, m), 1.83-1.97 (3H, m), 2.20-2.29 (1H, m), 3.04-3.10 (1H, m), 3.15-3.21 (1H, m), 4.23 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.47-7.51 (1H,

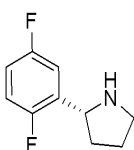
m), 8.33 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.40 (1H, s).

[0268] **실시예 5: 중간체 화합물 5의 제조**



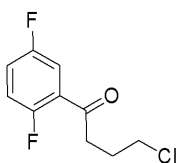
[0269]

[0270] 중간체 화합물 5: (R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘



[0271]

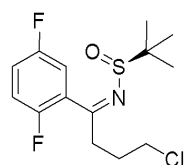
[0272] **단계 A:** 4-클로로-1-(2,5-다이플루오로페닐)부탄-1-온



[0273]

[0274] 무수 THF (155 mL) 중 2-브로모-1,4-다이플루오로벤젠 (30.0 g, 155 mmol)의 용액에 이소프로필마그네슘 클로라이드 (THF 중 2 M, 93.0 mL, 187 mmol)을 -78°C 에서 첨가하였다. 혼합물은 0°C 로 천천히 가온되고, 실온에서 1시간 동안 교반하고, 그 다음 다시 -78°C 로 냉각하였다. THF (100 mL) 중 4-클로로-N-메톡시-N-메틸부탄아미드 (28.3 g, 171 mmol)의 용액의 첨가 후에, 반응 혼합물은 4시간 동안 교반하면서 실온으로 데워지고 NH_4Cl 포화 수용액으로 킨칭하였다. 혼합물은 EtOAc 로 2번 추출하였다. 혼합 유기층은 브린으로 세척, Na_2SO_4 로 건조, 정제 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 옅은 노란색 오일 상태의 4-클로로-1-(2,5-다이플루오로페닐)부탄-1-온 (13.3 g, 39%)을 수득하기 위하여 SiO_2 (Hex: $\text{EtOAc} = 7:1$ 내지 $6:1$) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 2.22 (2H, quint, $J = 6.8$ Hz), 3.16-3.20 (2H, m), 3.67 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 7.11-7.17 (1H, m), 7.20-7.26 (1H, m), 7.55-7.59 (1H, m).

[0275] **단계 B:** (S,Z)-N-(4-클로로-1-(2,5-다이플루오로페닐)부틸리덴)-2-메틸프로판-2-설펜아미드

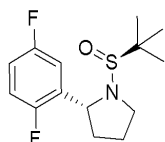


[0276]

[0277] THF (150 mL) 중 4-클로로-1-(2,5-다이플루오로페닐)부탄-1-온 (16.4 g, 75.0 mmol), (S)-2-메틸프로판-2-설펜아미드 (13.6 g, 113 mmol) 및 테트라에톡시타타늄 (25.7 g, 113 mmol)의 용액은 48시간 동안 75°C 에서 가열되었고 실온으로 냉각하였다. EtOAc (50 mL) 및 브린 (50 mL)의 첨가 후에, 결과 혼합물은 실온에서 1시간 동안 힘차게 교반하였다. 침전된 고체는 여과 분리하였고 EtOAc 로 세척하였다. 여과물은 물로 2번 세척, Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 노란 오일 상태의 (S,Z)-N-(4-클로로-1-(2,5-다이플루오로페닐)부

틸리텐)-2-메틸프로판-2-설피나미드 (16.3 g, 67%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc = 3:1 내지 2:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1.15 and 1.21 (9H, s and s), 1.86-2.12 (2H, m), 2.78-3.30 (2H, m), 3.60-3.76 (2H, m), 7.20-7.60 (3H, m).

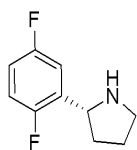
[0278] 단계 C: (R)-1-((S)-tert-부틸설피닐)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘



[0279]

[0280] 무수 THF (203 mL) 중 (S,Z)-N-(4-클로로-1-(2,5-다이플루오로페닐)부틸리텐)-2-메틸프로판-2-설피나미드 (16.3 g, 50.7 mmol)의 용액에 슈퍼 하이드라이드 (THF 중 1 M sol, 55.7 mL, 55.7 mmol)을 -78 ° C에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 1시간 동안 -78 ° C 에서 교반하고, 실온으로 가온되고 12시간 동안 실온에서 교반하였다. NH₄Cl 포화 수용액으로 키텔후, 혼합물은 EtOAc으로 추출되었다. 분리된 유기층은 물로 세척, Na₂SO₄로 건조, 정제 및 진공에서 농축되었다. 잔류물은 노란 오일 상태의 (R)-1-((S)-tert-부틸설피닐)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘 (8.60 g, 59%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc = 6:1 내지 5:1 내지 4:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.15 (9H, s), 1.75-1.80 (1H, m), 1.82-1.98 (2H, m), 2.24-2.32 (1H, m), 2.95-3.01 (1H, m), 3.87-3.93 (1H, m), 4.96 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 6.87-6.93 (1H, m), 6.95-7.06 (2H, m).

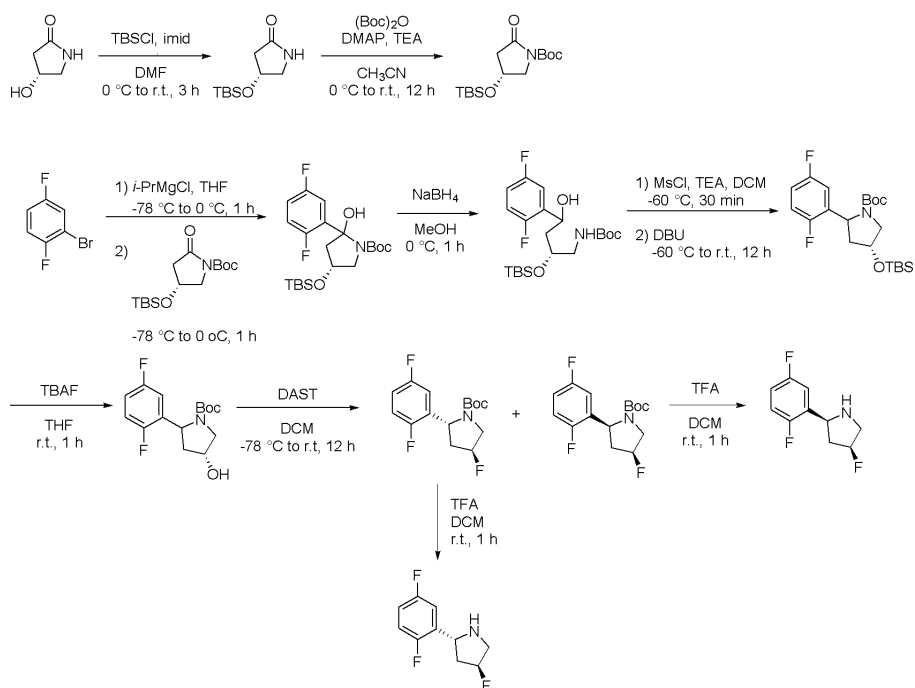
[0281] 단계 D: (R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘



[0282]

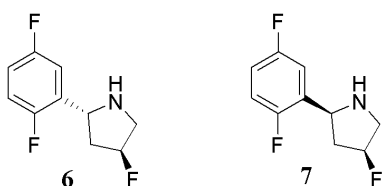
[0283] MeOH (60 mL) 중 (R)-1-((S)-tert-부틸설피닐)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘의 용액에 HCl (다이옥산 중 4 M, 37.4 mL, 150 mmol)을 0 ° C에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 진공에서 농축한 후, 잔류물은 물 (100 mL)에 용해되고 EtOAc (100 mL)로 세척하였다. 분리된 수성층은 1 N NaOH 수용액 (150 mL)으로 중화되고, DCM (100 mL x 3)으로 추출되었다. 혼합 유기층은 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축되어 적갈색 오일 상태의 (R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘 (5.06 g, 92%)을 수득하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.56-1.65 (1H, m), 1.78-1.93 (3H, m), 2.21-2.30 (1H, m), 3.01-3.08 (1H, m), 3.13-3.18 (1H, m), 4.39 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 6.82-6.88 (1H, m), 6.91-6.97 (1H, m), 7.22-7.26 (1H, m).

[0284] **실시예 6: 중간체 화합물의 6 및 7의 제조**



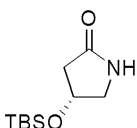
[0285]

[0286] 중간체 화합물 6 및 7: (2R,4S)-2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘 (6) 및 (2S,4S)-2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘 (7)



[0287]

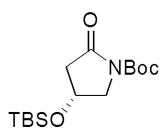
[0288] 단계 A: (R)-4-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)피롤리딘-2-온



[0289]

[0290] DMF (24 mL) 중 (R)-4-하이드록시피롤리딘-2-온 (5.00 g, 49.5 mmol)의 용액에 TBSCl (7.83 g, 51.9 mmol) 및 이미다졸 (5.05 g, 74.2 mmol)을 0 ° C에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온에서 3시간 동안 교반하고 얼음물에 쏟아 부었다. 침전된 고체는 여과하여 수집되고 흰색 고체 상태의 (R)-4-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)피롤리딘-2-온 (9.64 g, 91%)을 수득하기 위하여 진공하에서 건조되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian 400 MHz): δ 0.07 (6H, s), 0.89 (9H, s), 2.27 and 2.54 (2H, ABq, J_{AB} = 16.8 Hz), 3.24 and 3.59 (2H, ABq, J_{AB} = 9.8 Hz), 4.53-4.58 (1H, m), 6.25 (1H, s).

[0291] 단계 B: (R)-tert-부틸 4-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)-2-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트



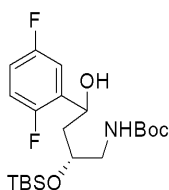
[0292]

[0293] CH₃CN (90 mL) 중 (R)-4-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)피롤리딘-2-온 (9.64 g, 44.8 mmol)의 용액에 TEA (7.49

mL, 53.7 mmol), DMAP (5.47 g, 44.8 mmol) 및 (*t*-Boc)₂O (12.5 mL, 53.7 mmol)을 0 ° C에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온에서 밤새 교반하였고 그 다음 EtOAc 및 물 사이로 분배되었다. 분리된 유기층은 NH₄Cl 포화 수용액 및 브린으로 세척되고, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축되었다. 잔류물은 옅은 갈색 고체 상태의 (R)-*tert*-부틸 4-(*tert*-부틸다이메틸실릴옥시)-2-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트 (13.4 g, 95%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc = 3:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian 400 MHz): δ 0.077 (3H, s), 0.082 (3H, s), 0.88 (9H, s), 1.53 (9H, s), 2.47 and 2.71 (2H, ABq, *J*_{AB} = 17.4 Hz), 3.62 and 3.86 (2H, ABq, *J*_{AB} = 11.3 Hz), 4.37-4.41 (1H, m).

[0294]

단계 C: *tert*-부틸 (2R)-2-(*tert*-부틸다이메틸실릴옥시)-4-(2,5-다이플루오로페닐)-4-하이드록시-부틸카바메이트



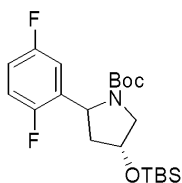
[0295]

[0296]

무수 THF (118 mL) 중 2-브로모-1,4-다이플루오로벤젠 (3.97 mL, 35.4 mmol)의 용액에 이소프로필마그네슘 클로라이드 (THF 내 2.0 M, 21.2 mL, 42.5 mmol)을 -78 ° C에서 첨가하였다. 혼합물은 0 ° C로 천천히 가온되고 1시간 동안 그 온도에서 교반되고 그 다음 다시 -78 ° C로 냉각하였다. -78 ° C에서 무수 THF (40 mL) 중 (R)-*tert*-부틸 4-(*tert*-부틸다이메틸실릴옥시)-2-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트 (13.4 g, 42.5 mmol)의 용액의 첨가 후에, 반응 혼합물은 1시간 동안 교반하면서 0 ° C로 가온시켰다. 0 ° C에서 NaBH₄ (2.01 g, 53.1 mmol) 후 MeOH (118 mL)를 첨가한 후에, 결과 혼합물은 1시간 동안 교반되고 그 다음 NH₄Cl 포화 수용액으로 켄칭하였다. 혼합물은 EtOAc로 2번 추출되었다. 혼합 유기층은 브린으로 세척되고, Na₂SO₄로 건조, 여과, 및 진공에서 농축되었다. 잔류물은 흰색 고체 상태의 *tert*-부틸 (2R)-2-(*tert*-부틸다이메틸실릴옥시)-4-(2,5-다이플루오로페닐)-4-하이드록시부틸카바메이트 (10.2 g, 67%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc = 6:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian 400 MHz): δ 0.09-0.14 (6H, m), 0.91-0.93 (9H, m), 1.44 (9H, s), 1.73-1.93 (2H, m), 3.22-3.44 (2H, m), 3.66-3.83 (1H, m), 4.06-4.15 (1H, m), 4.81 (1H, s), 5.15-5.21 (1H, m), 6.87-6.97 (2H, m), 7.22-7.29 (1H, m).

[0297]

단계 D: (4R)-*tert*-부틸 4-(*tert*-부틸다이메틸실릴옥시)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-카르복실레이트

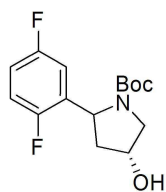


[0298]

[0299]

DCM (116 mL) 중 (2R)-2-(*tert*-부틸다이메틸실릴옥시)-4-(2,5-다이플루오로페닐)-4-하이드록시부틸카바메이트 (10.0 g, 23.2 mmol)의 용액에 TEA (9.69 mL, 69.5 mmol) 및 MsCl (1.99 mL, 25.5 mmol)을 -60 ° C에서 첨가하였다. 혼합물은 -60 ° C에서 30분 동안 교반하였다. -60 ° C에서 DBU (5.24 mL, 34.8 mmol)의 첨가 후에, 반응 혼합물은 천천히 실온으로 가온되고 밤새 교반되었다. 물로 처리한 후, 혼합물은 DCM으로 2번 추출되었다. 혼합 유기층은 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 무색의 오일 상태의 (4R)-*tert*-부틸 4-(*tert*-부틸다이메틸실릴옥시)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-카르복실레이트를 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc = 8:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian 400 MHz): δ 0.00-0.34 (6H, m), 0.86-1.08 (9H, m), 1.36-1.62 (9H, m), 2.04-2.67 (2H, m), 3.60-3.93 (2H, m), 4.50-4.55 (1H, m), 5.17-5.49 (1H, m), 6.98-7.33 (3H, m).

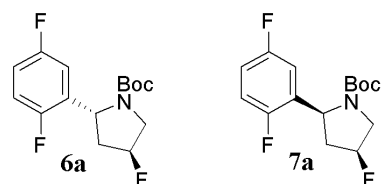
[0300] 단계 E: (4R)-tert-부틸 2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1-카르복실레이트



[0301]

[0302] THF (35.0 mL) 중 (4R)-tert-부틸 4-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)-2-(2,5-다이플루오로페닐)-피롤리딘-1-카르복실레이트 (7.23 g, 17.5 mmol)의 용액에 TBAF (THF 내 1.0 M, 22.7 mL, 22.7 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반후, 반응 혼합물은 얼음물에 쏟아붓고 EtOAc로 추출하였다. 유기층은 브린으로 세척, Na₂SO₄으로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 흰색 고체 상태의 (4R)-tert-부틸 2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1-카르복실레이트 (3.81 g, 73%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc = 2:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian 400 MHz): δ 1.20-1.46 (9H, m), 1.94-2.13 (2H, m), 2.42-2.59 (1H, m), 3.56-3.81 (2H, m), 4.49-4.50 (1H, m), 5.06-5.30 (1H, m), 6.88-7.08 (3H, m).

[0303] 단계 F: (2R,4S)-tert-부틸 2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트 (6a) 및 (2S,4S)-tert-부틸 2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트 (7a)



[0304]

[0305] DCM (11 mL) 중 (4R)-tert-부틸 2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.00 g, 3.34 mmol)의 용액에 DAST (0.883 mL, 6.68 mmol)을 -78 ° C에서 첨가하였다. -78 ° C에서 2시간 동안 교반 후, 반응 혼합물은 천천히 실온으로 가온하였고 밤새 교반하였다. NaHCO₃ 포화 수용액을 천천히 첨가하여 켄칭후, 혼합물은 DCM으로 2번 추출하였다. 혼합 유기층은 Na₂SO₄으로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 무색 오일 상태의 (2R,4S)-tert-부틸 2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트 (6a) (383 mg, 38%) 및 (2S,4S)-tert-부틸 2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트 (7a) (252 mg, 25%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc = 10:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다.

[0306] (각각의 이성질체의 입체화학은 참고문헌 (W02012034095A1)와 비교하여 제안되었다.

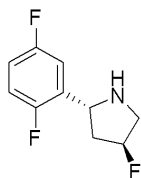
[0307] (2R,4S)-tert-부틸 2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트 (6a)

[0308] ¹H-NMR (CDCl₃, Varian 400 MHz): δ 1.21-1.46 (9H, m), 1.94-2.10 (1H, m), 2.71-2.79 (1H, m), 3.62-3.75 (1H, m), 3.98-4.14 (1H, m), 5.09-5.48 (2H, m), 6.92-7.01 (3H, m)

[0309] For (2S,4S)-tert-부틸 2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트 (7a)

[0310] ¹H-NMR (CDCl₃, Varian 400 MHz): δ 1.20-1.49 (9H, s), 2.25-2.35 (1H, m), 2.48-2.60 (1H, m), 3.71-4.03 (1H, m), 5.19-5.33 (2H, m), 6.88-6.99 (3H, m).

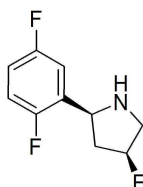
[0311] 단계 G: (2R,4S)-2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘 (6)



[0312]

[0313] DCM (2.5 mL) 중 (2R,4S)-tert-부틸 2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트 (383 mg, 1.27 mmol)의 용액에 TFA (1.96 mL, 25.4 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 1시간 동안 실온에서 교반후, 반응 혼합물은 감압하에서 농축되었다. 잔류물은 NaHCO₃ 포화수용액으로 중화되고 EtOAc로 추출되었다. 유기층은 노란색 고체 상태의 (2R,4S)-2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘 (100 mg, 39%) 을 수득하기 위하여 Na₂SO₄으로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian 400 MHz): δ 1.66-1.83 (1H, m), 1.91 (1H, s), 2.58-2.69 (1H, m), 3.16-3.40 (2H, m), 4.71-4.75 (1H, m), 5.20-5.35 (1H, m), 6.84-6.90 (1H, m), 6.93-6.99 (1H, m), 7.28-7.31 (1H, m).

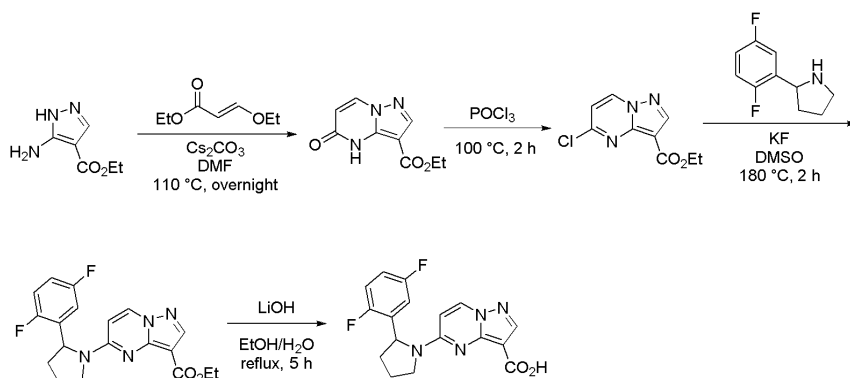
[0314] 단계 H: (2S,4S)-2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘 (7)



[0315]

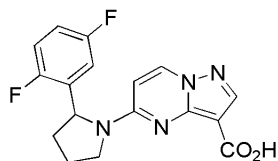
[0316] DCM (1.67 mL) 중 (2S,4S)-tert-부틸 2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트 (252 mg, 0.836 mmol)의 용액에 TFA (1.29 mL, 16.7 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 1시간 동안 교반후, 반응 혼합물은 감압하에서 농축되었다. 잔류물은 NaHCO₃ 포화수용액으로 중화되고 EtOAc로 추출되었다. 유기층은 노란색 고체 상태의 (2S,4S)-2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘 (117 mg, 70%)을 수득하기 위하여 Na₂SO₄으로 건조, 여과 및 감압하에서 농축하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian 400 MHz): δ 1.90-2.05 (2H, m), 2.53-2.68 (1H, m), 2.98-3.11 (1H, m), 3.44-3.52 (1H, m), 4.42 (1H, t, J = 7.8 Hz), 5.28 (1H, dt, J = 52.4, 4.8 Hz), 6.87-6.92 (1H, m), 6.93-7.00 (1H, m), 7.28-7.31 (1H, m).

[0317] 실시예 7: 중간체 화합물 8의 제조



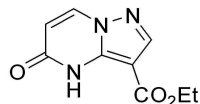
[0318]

[0319] 중간체 화합물 8: 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산



[0320]

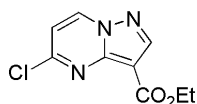
[0321] 단계 A: 에틸 5-옥소-4,5-다이하이드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트



[0322]

[0323] DMF (322 mL) 중 에틸-5-아미노-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (20.0 g, 129 mmol), (E)-에틸 3-에톡시아크릴레이트 (22.4 mL, 155 mmol) 및 세슘 카보네이트 (63.0 g, 193 mmol)의 혼합물은 110 ° C에서 밤새 교반되었다. 0 ° C로 냉각 후, 반응 혼합물은 2 N HCl 수용액으로 산성화시켰다. 침전된 고체는 여과를 통해 수집되었고 열은 노란색 고체 상태의 에틸-5-옥소-4,5-다이하이드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트를 수득하기 위하여 물과 EtOAc로 세척하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1.27 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 4.80 (2H, q, *J* = 6.8 Hz), 6.16 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.14 (1H, s), 8.58 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 11.7 (1H, br. s).

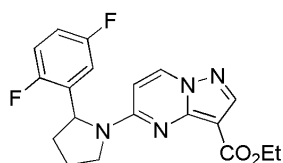
[0324] 단계 B: 에틸 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트



[0325]

[0326] 에틸-5-옥소-4,5-다이하이드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트 (24.7 g, 119 mmol) 및 POCl₃ (111 mL, 1.19 mol)의 혼합물은 2시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물은 진공에서 농축되었다. 잔류물은 흰색 고체 상태의 에틸 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트 (15.6 g, 58%) 을 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc:DCM = 3:1:1 내지 2:1:1)상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.42 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 4.42 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 7.00 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 8.64 (1H, s), 8.64 (1H, d, *J* = 7.2 Hz).

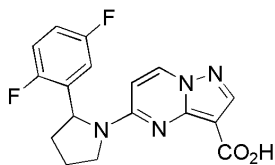
[0327] 단계 C: 에틸 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트



[0328]

[0329] DMSO (14 mL) 중 에틸 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트 (1.00 g, 4.43 mmol), 2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘 (중간체 2, 853 mg, 4.65 mmol) 및 KF (1.28 g, 22.1 mmol)의 혼합물은 180 ° C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물은 물안으로 쏟아 부었다. 혼합물은 30분 동안 교반시켰다. 침전된 고체는 여과로 수집되었고 노란색 고체 상태의 에틸 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트 (1.51 g, 91%)을 수득하기 위하여 진공하에서 건조시켰다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.30-1.49 (3H, m), 1.98-2.18 (3H, m), 2.43-2.58 (1H, m), 3.95-4.20 (2H, m), 4.25-4.48 (2H, m), 5.18-5.23 (1H, m), 5.82-5.94 (1H, m), 6.68-6.80 (1H, m), 6.86-6.98 (1H, m), 7.00-7.12 (1H, m), 8.08-8.22 (1H, m), 8.29 (1H, s).

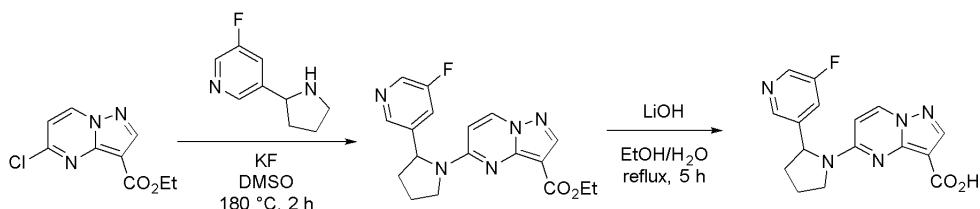
[0330] **단계 D:** 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복시산



[0331]

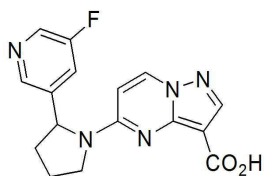
[0332] EtOH (15 mL) 및 물 (5.0 mL) 중 에틸 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트 (1.51 g, 4.06 mmol)의 용액에 LiOH (291 mg, 12.1 mmol)을 0 ° C에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 5시간 동안 환류하였고 실온으로 냉각하였다. EtOH의 증발 후, 잔류물은 pH 5~6이 될 때까지 2 N HCl 수용액으로 산성화시키고, 그 후 EtOAc 로 2번 추출하였다. 혼합된 유기층은 열은 노란색 고체 상태의 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복시산 (1.33 g, 95%)을 수득하기 위하여 브린으로 세척, Na₂SO₄으로 건조, 여과 및 진공에서 농축시켰다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1.80-2.12 (3H, m), 2.35-2.46 (1H, m), 3.58-3.85 (1H, m), 3.94-4.06 (1H, m), 5.31 and 5.53 (1H, s+s), 6.07 and 6.67 (1H, s+s), 6.90-7.42 (3H, m), 8.10-8.24 (1H, m), 8.58 and 8.71 (1H, s+s), 11.4 (1H, br. s).

[0333] **실시예 8: 중간체 화합물 9의 제조**



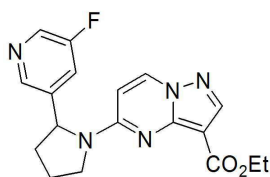
[0334]

[0335] 중간체 화합물 9: 5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복시산



[0336]

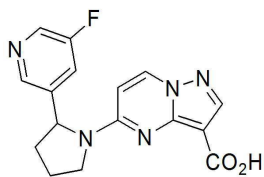
[0337] **단계 A:** 에틸 5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트



[0338]

[0339] DMSO (15 mL) 중 에틸 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트 (1.05 g, 4.65 mmol), 2 3-플루오로-5-(피롤리딘-2-일)피리딘 (중간체 1, 812 mg, 4.89 mmol) 및 KF (1.35 g, 23.3 mmol)의 혼합물은 180 ° C에서 2시간 동안 교반되었다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물은 물에 쏟아 부었다. 혼합물은 30분 동안 교반되었다. 침전된 고체는 여과로 수집되고 노란색 고체 상태의 에틸 5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트 (1.53 g, 93%) 을 수득하기 위하여 진공하에서 건조되었다. ¹H -NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.22-1.48 (3H, m), 2.01-2.28 (3H, m), 2.24-2.61 (1H, m), 3.51-4.20 (2H, m), 4.21-4.40 (2H, m), 5.02 and 5.62 (1H, s+s), 5.90 and 6.31 (1H, s+s), 7.20-7.50 (1H, m), 8.10-8.45 (4H, m).

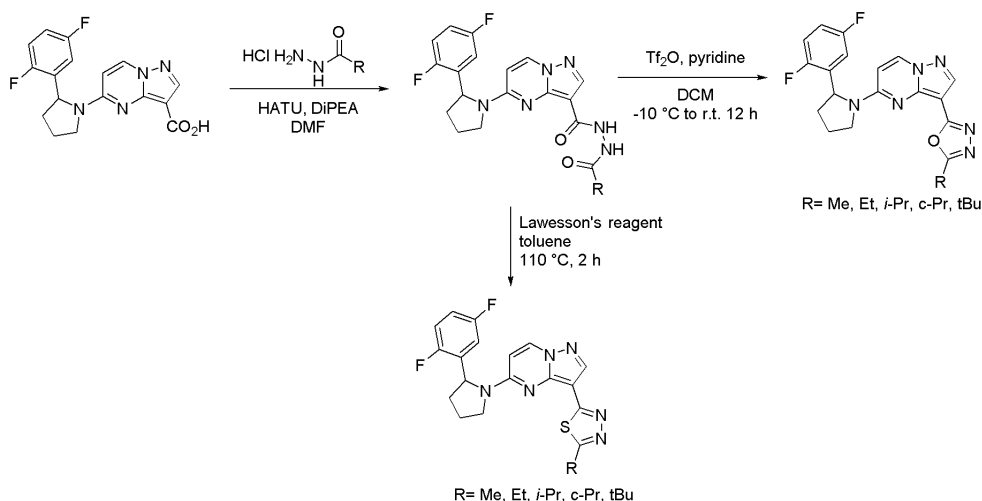
[0340] 단계 B: 5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복시산



[0341]

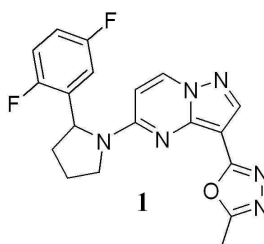
[0342] EtOH (32 mL) 및 물 (10 mL) 중 에틸 5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-yl)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트 (1.53 g, 4.31 mmol)의 용액에 LiOH (309 mg, 12.9 mmol)을 0 ° C에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 5시간 동안 환류하였고 실온으로 냉각시켰다. EtOH의 증발 후, 잔류물은 pH 5~6가 될 때까지 2 N HCl 수용액으로 산성화시켰고, 그 다음 EtOAc로 2번 추출하였다. 혼합 유기층은 얼은 노란색 고체 상태의 5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복시산 (1.23 g, 87%)을 수득하기 위하여 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1.19-2.20 (3H, m), 2.40-2.50 (1H, m), 3.60-3.82 (1H, m), 4.00-4.08 (1H, m), 5.25-5.48 (1H, m), 6.12 and 6.65 (1H, s+s), 7.66-7.80 (1H, m), 8.10-8.26 (1H, m), 8.40-8.80 (3H, m), 11.6 (1H, br. s).

[0343] 화합물 1-10의 제조



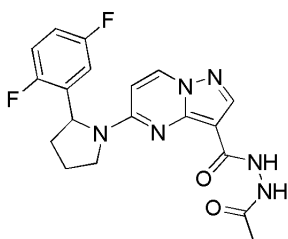
[0344]

[0345] 실시예 9: 화합물 1의 제조: 2-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-5-메틸-1,3,4-옥사디아졸



[0346]

[0347] 단계 A: N'-아세틸-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드



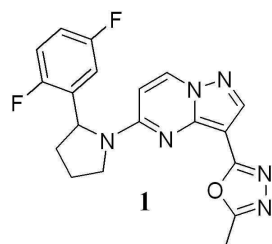
[0348]

[0349]

DMF (2.0 mL) 중 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복시산 (중간체 8, 100 mg, 0.290 mmol)의 용액에 아세토하이드라자이드 (43.0 mg, 0.581 mmol), DIPEA (0.152 mL, 0.871 mmol), HATU (166 mg, 0.436 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 밤새 실온에서 교반하였고 EtOAc로 희석하였다. 혼합물은 물과 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 흰색 고체 상태의 N'-아세틸-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드 (72.0 mg, 62%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (EtOAc 단독 내지 DCM:MeOH = 20:1 내지 10:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제되었다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1.80-1.92 (2H, m), 1.90-1.98 (1H, m), 2.10-2.16 (2H, m), 2.38-2.48 (1H, m), 3.66-3.78 (1H, m), 5.35-5.37 (1H, m), 6.26-6.27 and 6.69-6.71 (1H, m), 7.02-7.34 (3H, m), 8.14-8.28 (1H, m), 8.61-8.68 (1H, m), 8.82-8.93 (1H, m), 9.78 and 10.0 (1H, s+s). * NHNH 에서 2개의 양성자는 관찰되지 않았다.

[0350]

단계 B: 2-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-5-메틸-1,3,4-옥사디아졸.



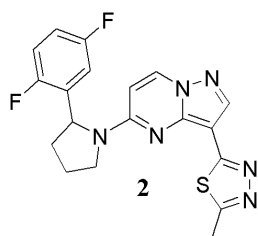
[0351]

[0352]

DCM (0.6 mL) 중 N'-아세틸-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드 (40.0 mg, 0.100 mmol)의 용액에 피리딘 (0.0180 mL, 0.220 mmol)을 0 ° C에서 첨가하였다. 혼합물은 -10 ° C로 냉각시키고, 그 다음 트리플릭 언하이드라이드(triflic anhydride) (0.0350 mL, 0.210 mmol)를 그것에 드롭와이즈(dropwise)로 첨가하였다. 반응 혼합물은 1시간 동안 -10 ° C에서 교반되었고 그 다음 1시간 동안 0 ° C 에서 교반되었다. 물로 켄칭 후, 혼합물은 DCM으로 2번 추출되었다. 혼합 유기층은 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축되었다. 잔류물은 흰색 고체 상태의 2-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-5-메틸-1,3,4-옥사디아졸 (15.0 mg, 40%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:3 내지 1:7) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 2.04-2.25 (3H, m), 2.43-2.56 (3H, m), 4.05-4.30 (2H, m), 5.20 and 5.70 (1H, s+s), 5.93 and 6.37 (1H, s+s), 6.74-6.83 (1H, m), 6.85-7.20 (2H, m), 7.52-7.54 and 7.67-7.71 (1H, m+m), 8.19-8.56 (2H, m). MS: 383.3 [MH⁺].

[0353]

실시예 10: 화합물 2의 제조: 2-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-5-메틸-1,3,4-티아디아졸



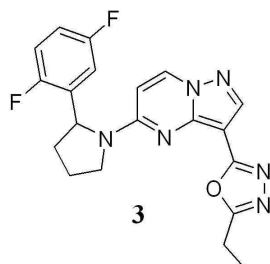
[0354]

[0355]

톨루엔 (3.0 mL) 중 N'-아세틸-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드 (63.0 mg, 0.157 mmol)의 용액에 Lawesson's reagent (70.0 mg, 0.173 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 2시간 동안 110 ° C 에서 교반, 실온으로 냉각 그리고 물과 EtOAc 사이에 분배되었다. 분리된 유기층은 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 흰색 고체 상태의 2-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-5-메틸-1,3,4-티아디아졸 (63.0 mg, 100%)을 수득하기

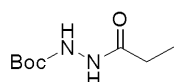
위하여 SiO₂ (DCM 단독 내지 DCM:MeOH = 10:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 2.04-2.30 (3H, m), 2.40-2.60 (1H, m), 2.32-2.94 (2H, m), 3.60-4.40 (3H, m), 5.22 and 5.66 (1H, s+s), 5.91 and 6.39 (1H, s+s), 6.65-7.18 (3H, m), 8.20-8.37 (1H, m), 8.50-8.60 (1H, m). MS : 399.3 [MH⁺].

[0356] 실시예 11: 화합물 3의 제조: 2-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-5-에틸-1,3,4-옥사디아졸



[0357]

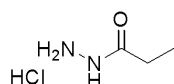
[0358] 단계 A: tert-부틸 2-프로피오닐하이드라진카르복실레이트



[0359]

[0360] DCM (51 mL) 중 tert-부틸 하이드라진카르복실레이트 (3.00 g, 22.7 mmol), TEA (6.33 mL, 45.4 mmol)의 용액에 DCM (10 mL) 중 프로피오닐 클로라이드 (3.00 mL, 34.0 mmol) 용액을 0 ° C에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 2시간 동안 0 ° C 에서 교반되었고, 물로 켄칭하였다. 혼합물은 DCM로 추출, 1 N HCl 수용액 및 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 흰색 고체 상태의 tert-부틸 2-프로피오닐하이드라진카르복실레이트 (2.03 g, 47%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc= 2:1 내지 1:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.19 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.47 (9H, s), 2.26 (2H, q, J = 7.6 Hz), 6.66 (1H, br. s), 7.67 (1H, br. s).

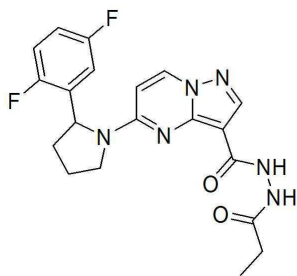
[0361] 단계 B: 프로피오노하이드라자이드 하이드로클로라이드(propionohydrazide hydrochloride)



[0362]

[0363] 다이옥산 (11 mL) 중 tert-부틸 2-프로피오닐하이드라진카르복실레이트 (615 mg, 3.27 mmol)의 용액에 HCl (다이옥산 중 4 N, 6.53 mL, 26.1 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 밤새 실온에서 교반하였고 진공에서 농축시켰다. 잔류물은 에테르로 처리하였다. 침전된 고체는 여과로 수집하였고 얻은 노란색 고체 상태의 프로피오노하이드라자이드 하이드로클로라이드 (272 mg, 66%)을 수득하기 위하여 진공하에서 건조시켰다. ¹H-NMR (DMSO-d₆, Varian, 400 MHz): δ 1.00 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.20 (2H, q, J = 7.6 Hz), 10.4 (3H, br. s), 11.0 (1H, br. s).

[0364] 단계 C: 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N'-프로피오닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드.



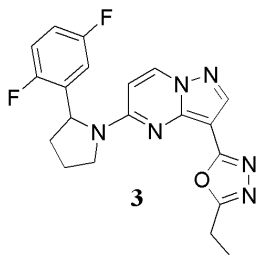
[0365]

[0366]

DMF (4.0 mL) 중 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복시산 (중간체 8, 200 mg, 0.581 mmol)의 용액에 프로피오노하이드라자이드 하이드로클로라이드 (145 mg, 1.16 mmol), DIPEA (0.406 mL, 2.32 mmol), HATU (331 mg, 0.871 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온에서 밤새 교반하였고 EtOAc로 회석하였다. 혼합물은 물과 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 흰색 고체 상태의 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N'-프로피오닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드 (177 mg, 73%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (EtOAc 단독 내지 DCM:MeOH = 20:1 내지 10:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.27 (3H, t, *J* = 7.4 Hz), 2.04-2.28 (3H, m), 2.32-2.48 (2H, m), 2.48-2.51 (1H, m), 3.70-4.24 (2H, m), 5.22 (0.7H, d, *J* = 7.2 Hz), 5.50-5.56 (0.3H, m), 5.92 (0.7H, d, *J* = 7.2 Hz), 6.30-6.38 (0.3H, m), 6.72-7.09 (3H, m), 8.02-8.12 (0.3H, m), 8.16 (0.7H, d, *J* = 7.2 Hz), 8.27-8.40 (1H, m), 9.13 (0.7H, d, *J* = 6.8 Hz), 9.44-9.52 (0.3H, m), 10.9 (1H, d, *J* = 6.8 Hz).

[0367]

단계 D: 2-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-5-에틸-1,3,4-옥사디아졸



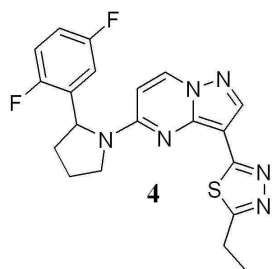
[0368]

[0369]

DCM (1.0 mL) 중 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N'-프로피오닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드 (50.0 mg, 0.121 mmol)의 용액에 피리딘 (0.0220 mL, 0.278 mmol)을 0 ° C에서 첨가하였다. 혼합물은 -10 ° C로 냉각시키고, 그 다음 트리플릭 언하이드라이드 (0.0430 mL, 0.253 mmol)를 그것에 드롭와이즈로 첨가하였다. 반응 혼합물은 1시간 동안 -10 ° C에서 교반하였고 그 다음 1시간 동안 0 ° C에서 교반하였다. 물로 켄칭후, 반응 혼합물은 DCM로 2번 추출하였다. 혼합 유기층은 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 흰색 고체 상태의 2-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-5-에틸-1,3,4-옥사디아졸 (22.1 mg, 46%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:2 내지 1:3) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.30-1.50 (3H, m), 2.00-2.18 (3H, m), 2.40-2.62 (1H, m), 2.80-3.04 (2H, m), 3.66-4.26 (2H, m), 5.21 and 5.74 (1H, s+s), 5.93 and 6.39 (1H, s+s), 6.72-7.6.80 (1H, m), 6.82-7.13 (2H, m), 8.10-8.40 (2H, m). MS: 397.3 [MH⁺].

[0370]

실시예 12: 화합물 4의 제조: 2-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-5-에틸-1,3,4-티아디아아졸



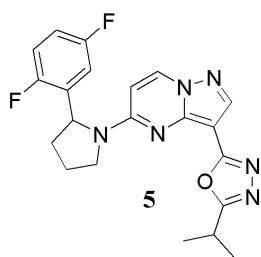
[0371]

[0372]

톨루엔 (2.5 mL) 중 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N'-프로피오닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드 (50.0 mg, 0.121 mmol)의 용액에 Lawesson's reagent (54.0 mg, 0.133 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 2시간 동안 110 ° C에서 교반되었고, 실온에서 냉각되고 물과 EtOAc 사이로 분배되었다. 분리된 유기층은 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 흰색 고체 상태의 2-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-5-에틸-1,3,4-티아다리아졸 (32.8 mg, 65%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (DCM 단독 내지 DCM:MeOH = 50:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.37-1.52 (3H, m), 2.00-2.21 (3H, m), 2.42-2.64 (1H, m), 3.31-3.22 (2H, m), 3.36-4.20 (2H, m), 5.21 and 5.69 (1H, s+s), 5.90 and 6.26 (1H, s+s), 6.65-6.70 (1H, m), 6.88-7.05 (2H, m), 8.20-8.38 (1H, m), 8.52-8.63 (1H, m). MS: 413.3 [MH⁺].

[0373]

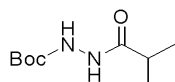
실시예 13: 화합물 5의 제조: 2-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-5-이소프로필-1,3,4-옥사디아졸



[0374]

[0375]

단계 A: tert-부틸 2-이소부티릴하이드라진카르복실레이트



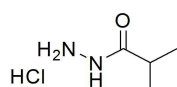
[0376]

[0377]

DCM (170 mL) 중 tert-부틸 하이드라진카르복실레이트 (10.0 g, 76.0 mmol), TEA (21.1 mL, 151 mmol)의 혼합물에 DCM (34 mL) 중 이소부티릴 클로라이드 (12.1 g, 113 mmol)의 용액을 0 ° C에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 1시간 동안 0 ° C에서 교반하였고 물로 켄칭하였다. 혼합물은 DCM으로 추출, 1 N HCl 및 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 흰색 고체 상태의 tert-부틸 2-이소부티릴하이드라진카르복실레이트 (14.0 g, 91%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc= 2:1 내지 1:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.20 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.47 (9H, s), 2.41-2.47 (1H, m), 6.63 (1H, br. s), 7.57 (1H, br. s).

[0378]

단계 B: 이소부티로하이드라자이드 하이드로클로라이드



[0379]

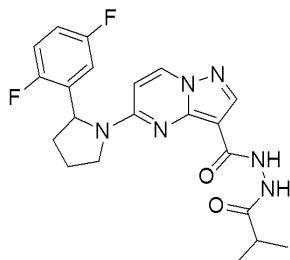
[0380]

다이옥산 (230 mL) 중 tert-부틸 2-이소부티릴하이드라진카르복실레이트의 용액에 HCl (다이옥산 내 4 N, 104 mL, 415 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온에서 밤새 교반하였고 진공에서 농축하였다. 잔류물은 에테르로 처리하였다. 침전된 고체는 정제로 수집하였고 옅은 노란색 고체 상태의 이소부티로하이드라자이드

하이드로클로라이드 (8.78 g, 92%)를 수득하기 위하여 진공하에서 건조하였다. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, Varian, 400 MHz): δ 1.06 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.52-2.59 (1H, m), 10.4 (3H, br. s), 11.1 (1H, br. s).

[0381]

단계 C: 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N'-이소부틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드



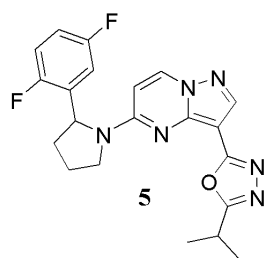
[0382]

[0383]

DMF (4.0 mL) 중 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복시산 (중간체 8, 200 mg, 0.581 mmol)의 용액에 이소부티로하이드라자이드 하이드로클로라이드 (161 mg, 1.16 mmol), DIPEA (0.406 mL, 2.32 mmol), HATU (331 mg, 0.871 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온에서 밤새 교반하였고 EtOAc로 희석하였다. 혼합물은 물과 브린으로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과, 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 옅은 노란색 고체 상태의 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N'-이소부틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드 (186 mg, 75%)을 수득하기 위하여 SiO_2 (EtOAc 단독 내지 DCM:MeOH = 20:1 내지 10:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1.28 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.52-2.19 (3H, m), 2.50-2.61 (2H, m), 3.71-4.25 (2H, m), 5.22 (0.7H, d, J = 7.6 Hz), 5.58-5.62 (0.3H, m), 5.92 (0.7H, d, J = 7.2 Hz), 6.30-6.38 (0.3H, m), 6.72-7.09 (3H, m), 8.02-8.12 (0.3H, m), 8.19 (0.7H, d, J = 7.6 Hz), 8.28-8.37 (1H, m), 9.02 (0.7H, d, J = 6.0 Hz), 9.52-9.60 (0.3H, m), 10.9 (1H, d, J = 7.2 Hz).

[0384]

단계 D: 2-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-5-이소프로필-1,3,4-옥사디아졸



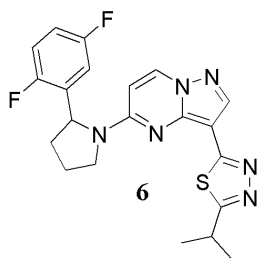
[0385]

[0386]

DCM (1.0 mL) 중 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N'-이소부틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드 (70.0 mg, 0.163 mmol)의 용액에 피리딘 (0.0300 mL, 0.376 mmol)을 0 ° C에서 첨가하였다. 혼합물은 -10 ° C로 냉각시켰고, 그 다음 트리플릭 언하이드라이드 (0.0580 mL, 0.343 mmol)를 드롭와이즈로 그것에 추가하였다. 반응 혼합물은 1시간 동안 -10 ° C에서 교반하였고 그 다음 1시간 동안 0 ° C에서 교반하였다. 물로 쉼팅 후, 혼합물은 DCM으로 2번 추출하였다. 혼합 유기층은 Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 흰색 고체 상태의 2-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-5-이소프로필-1,3,4-옥사디아졸 (39.0 mg, 58%)을 수득하기 위하여 SiO_2 (Hex:EtOAc = 1:2 내지 1:3) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1.28-1.52 (6H, m), 2.00-2.21 (2H, m), 2.40-2.60 (1H, m), 3.10-3.30 (1H, m), 3.50-4.18 (3H, m), 5.22 and 5.80 (1H, s+s), 5.91 and 6.39 (1H, s+s), 6.69-6.80 (1H, m), 6.85-7.12 (2H, m), 8.12-8.42 (2H, m). MS: 411.3 $[\text{MH}]^+$.

[0387]

실시예 14: 화합물 6의 제조: 2-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-5-이소프로필-1,3,4-티아디아졸



[0388]

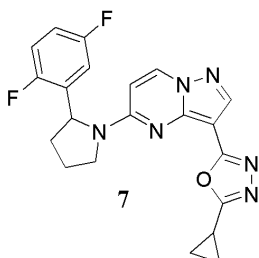
[0389]

톨루엔 (4.6 mL) 중 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N'-이소부틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드 (100 mg, 0.233 mmol)의 용액에 Lawesson's Reagent (104 mg, 0.23 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 2시간 동안 110 ° C에서 교반하였고, 실온으로 냉각시켰고 물과 EtOAc 사이로 분배하였다. 분리된 유기층은 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 흰색 고체 상태의 2-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-yl)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-5-이소프로필-1,3,4-티아다리아졸 (61.0 mg, 61%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex: EtOAc = 1:2 내지 EtOAc 단독) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다.

¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.38-1.58 (6H, m), 2.01-2.28 (3H, m), 2.47-2.60 (1H, m), 3.42-3.75 (2H, m), 3.85-4.20 (2H, m), 5.22 and 5.72 (1H, s+s), 5.90 and 6.38 (1H, s+s), 6.62-6.80 (1H, m), 6.81-7.02 (2H, m), 8.20-8.37 (1H, m), 8.50-8.61 (1H, m). MS: 427.3 [MH⁺]

[0390]

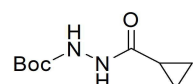
실시예 15: 화합물 7의 제조: 2-사이클로프로필-5-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸



[0391]

[0392]

단계 A: tert-부틸 2-(사이클로프로판카르보닐)하이드라진카르복실레이트



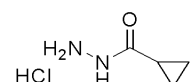
[0393]

[0394]

DCM (51 mL) 중 tert-부틸 하이드라진카르복실레이트 (3.00 g, 22.7 mmol), TEA (6.33 mL, 45.4 mmol)의 혼합물에 DCM (10 mL) 중 사이클로프로판카르보닐 클로라이드 (3.10 mL, 34.0 mmol)의 용액을 0 ° C에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 1시간 동안 0 ° C에서 교반하였고 물로 켄칭하였다. 혼합물은 DCM으로 추출, 1 N HCl 수용액 및 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 흰색 고체 상태의 tert-부틸 2-(사이클로프로판카르보닐)하이드라진카르복실레이트 (2.16 g, 47%)를 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc = 2:1 내지 1:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 0.81-0.84 (2H, m), 1.02-1.04 (2H, m), 1.45-1.52 (10H, m), 6.65 (1H, br. s), 7.95 (1H, br. s).

[0395]

단계 B: 사이클로프로판카보하이드라자이드 하이드로클로라이드



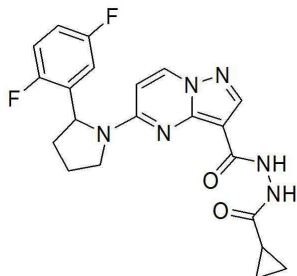
[0396]

[0397]

다이옥산 (36 mL) 중 tert-부틸 2-(사이클로프로판카르보닐)하이드라진카르복실레이트 (2.16 g, 10.8 mmol)의 용액에 HCl (다이옥산 내 4 N, 6.53 mL, 26.1 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 밤새 실온에서 교반하였고 진공에서 농축하였다. 잔류물은 에테르로 처리되었다. 침전된 고체는 여과에 의해 수집되고, 열은 노란

색 고체 상태의 사이클로프로판카보하이드라자이드 하이드로클로라이드(1.38 g, 94%)를 수득하기 위하여 진공하에서 건조되었다. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, Varian, 400 MHz): δ 0.77-0.88 (4H, m), 1.73-1.79 (1H, m), 10.5 (3H, br. s), 11.3 (1H, br. s).

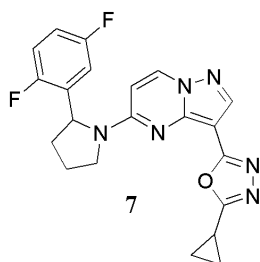
[0398] **단계 C:** N'-(사이클로프로판카르보닐)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드.



[0399]

[0400] DMF (4.0 mL) 내 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복시산 (중간체 8, 200 mg, 0.581 mmol)의 용액에 사이클로프로판카보하이드라자이드 하이드로클로라이드 (159 mg, 1.16 mmol), DIPEA (0.406 mL, 2.32 mmol), 및 HATU (331 mg, 0.871 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 밤새 실온에서 교반하였고 EtOAc로 희석하였다. 혼합물은 물과 브린으로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 흰색 고체 상태의 N'-(사이클로프로판카르보닐)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드 (215 mg, 87%)를 수득하기 위하여 SiO_2 (DCM:MeOH = 100:1 내지 20:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 0.84-0.90 (2H, m), 1.09-0.15 (2H, m), 2.00-2.25 (3H, m), 2.48-2.61 (1H, m), 3.71-4.17 (3H, m), 5.22 (0.7H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.50-5.58 (0.3H, m), 5.91 (0.7H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.30-6.38 (0.3H, m), 6.71-7.09 (2H, m), 8.18 (0.7H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.52-8.62 (0.3H, m), 8.25-8.37 (2H, m), 9.04-9.46 (1H, m), 10.65-10.75 (1H, m).

[0401] **단계 D:** 2-사이클로프로필-5-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸

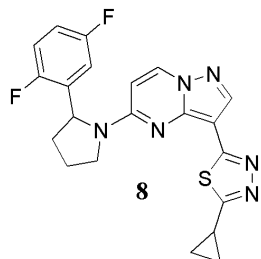


[0402]

[0403] DCM (1.5 mL) 중 N'-(사이클로프로판카르보닐)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-yl)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드 (100 mg, 0.235 mmol)의 용액에 피리딘 (0.0440 mL, 0.539 mmol)을 0 ° C에서 첨가하였다. 혼합물은 -10 ° C로 냉각하고, 그 다음 트리플릭 언하이드라이드 (0.0830 mL, 0.492 mmol)를 그것에 드롭와이즈로 추가하였다. 반응 혼합물은 -10 ° C에서 1시간 동안 교반하고 그 다음 0 ° C에서 1시간 동안 교반하였다. 물로 켄칭 후, 혼합물은 DCM으로 2번 추출하였다. 혼합된 유기층은 Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 흰색 고체 상태의 2-사이클로프로필-5-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸 (49.0 mg, 51%)을 수득하기 위하여 SiO_2 (Hex:EtOAc = 1:3 내지 1:7) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1.00-1.18 (4H, m), 2.01-2.18 (4H, m), 2.32-2.61 (1H, m), 3.61-4.20 (2H, m), 5.20 and 5.77 (1H, s+s), 5.92 and 6.39 (1H, s+s), 6.70-6.80 (1H, m), 6.82-7.12 (2H, m), 8.12-8.37 (2H, m). MS: 409.3 $[\text{MH}^+]$.

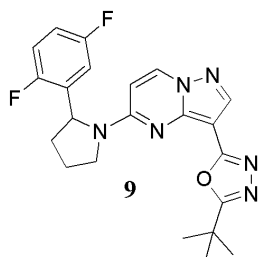
[0404] **실시예 16: 화합물 8의 제조:** 2-사이클로프로필-5-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-

a) 피리미딘-3-일)-1,3,4-티아다리아졸

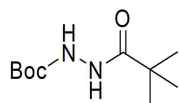


toluene (3.5 mL) 중 N'-(사이클로프로판카르보닐)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드 (80.0 mg, 0.188 mmol)의 용액에 Lawesson's reagent (76.0 mg, 0.188 mmol)을 실온에서 추가하였다. 반응 혼합물은 2시간 동안 110 ° C에서 교반하였고, 실온으로 냉각하고, 물과 EtOAc 사이에 분배하였다. 분리된 유기층은 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 흰색 고체 상태의 2-사이클로프로판-5-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-티아다리아졸 (23.0 mg, 29%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (EtOAc 단독 내지 DCM:MeOH = 10:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 0.88-0.95 (2H, m), 1.10-1.30 (2H, m), 2.01-2.25 (3H, m), 2.40-2.61 (2H, m), 3.61-3.67 (1H, m), 3.82-4.10 (1H, m), 5.21 and 5.68 (1H, s+s), 5.90 and 6.37 (1H, s+s), 6.62-6.80 (1H, m), 6.83-7.02 (1H, m), 7.04-7.12 (1H, m), 8.15-8.42 (1H, m), 8.50-8.61 (1H, m). MS: 425.3 [MH⁺].

실시예 17: 화합물 9의 제조: 2-tert-부틸-5-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸

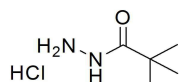


단계 A: tert-부틸 2-피발로일하이드라진카르복실레이트



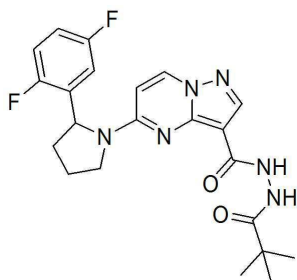
DCM (85 mL) 중 tert-부틸 하이드라진카르복실레이트 (5.00 g, 37.8 mmol), TEA (10.6 mL, 76.0 mmol)의 용액에 DCM (85 mL) 중 피발로일 클로라이드(pivaloyl chloride) (6.98 mL, 56.7 mmol)의 용액을 0 ° C에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 1시간 동안 0 ° C에서 교반하였고 물로 켄칭하였다. 혼합물은 DCM으로 추출, 1 N HCl 수용액 및 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 흰색 고체 상태의 tert-부틸 2-피발로일하이드라진카르복실레이트 (7.65 g, 93%)를 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.25 (9H, s), 1.47 (9H, s), 6.48 (1H, br. s), 7.39 (1H, br. s).

단계 B: 피발로하이드라자이드 하이드로클로라이드



[0414] 다이옥산 (118 mL) 중 tert-부틸 2-피발로일하이드라진카르복실레이트 (7.65 g, 35.4 mmol)의 용액에 HCl (다이옥산 내 4 N, 70 mL, 283 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 밤새 실온에서 교반하였고 진공에서 농축하였다. 잔류물은 에테르로 처리하였다. 침전된 고체는 여과에 의해 수집되고 옅은 노란색 고체 상태의 피발로하이드라자이드 하이드로클로라이드를 수득하기 위하여 진공하에서 건조하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1.17 (9H, s), 10.3 (3H, br. s), 10.8 (1H, br. s).

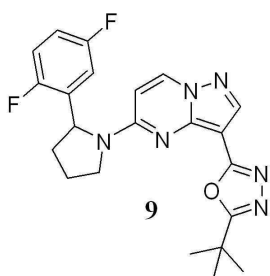
[0415] **단계 C:** 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N'-피발로일피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드



[0416]

[0417] DMF (8.5 mL) 중 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복시산 (중간체 8, 441 mg, 1.28 mmol)의 용액에 피발로하이드라자이드 하이드로클로라이드 (391 mg, 2.56 mmol), DIPEA (0.895 mL, 5.12 mmol), HATU (730 mg, 1.92 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 밤새 실온에서 교반하였고, 물에 쏟아부었으며, 실온에서 추가로 30분간 교반하였다. 침전된 고체는 여과에 의해 수집되고 옅은 노란색 고체 상태의 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N'-피발로일피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드 (454 mg, 80%)을 수득하기 위하여 진공하에서 건조하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1.19 (9H, s), 1.81-2.15 (3H, m), 2.45-2.50 (1H, m), 3.65-3.72 (1H, m), 4.00-4.08 (1H, m), 5.36-5.42 (1H, m), 6.70 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.95-7.11 (3H, m), 8.23 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.83 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 9.53 (1H, s).

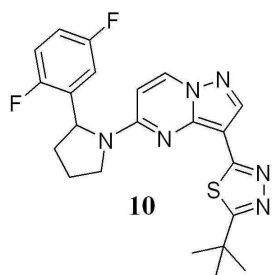
[0418] **단계 D:** 2-tert-부틸-5-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸



[0419]

[0420] DCM (10 mL) 중 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N'-피발로일피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드 (651 mg, 1.47 mmol)의 용액에 피리딘 (0.274 mL, 3.38 mmol)을 0 ° C에서 첨가하였다. 혼합물은 -10 ° C로 냉각하고 그 다음 트리플릭 언하이드라이드 (0.522 mL, 3.09 mmol)를 그것에 드롭와이즈로 첨가하였다. 반응 혼합물은 1시간 동안 -10 ° C에서 교반하고 그 다음 1시간 동안 0 ° C에서 교반하였다. 물로 켄칭 후, 혼합물은 DCM으로 2번 추출하였다. 혼합 유기층은 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 흰색 고체 상태의 2-tert-부틸-5-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸 (402 mg, 64%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:3 내지 1:4) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1.27 and 1.44 (9H, s+s), 1.82-2.18 (3H, m), 2.32-2.44 (1H, m), 3.54-3.90 (1H, m), 4.00-4.08 (1H, m), 5.32-5.38 (0.3H, m), 5.67 (0.7H, d, *J* = 7.6 Hz), 6.06-6.12 (0.3H, m), 6.71 (0.7H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.88-7.38 (3H, m), 8.32-8.42 (1H, m), 8.58-8.65 (0.3H, m), 8.84 (0.7H, d, *J* = 8.0 Hz). MS: 425.3 [MH⁺].

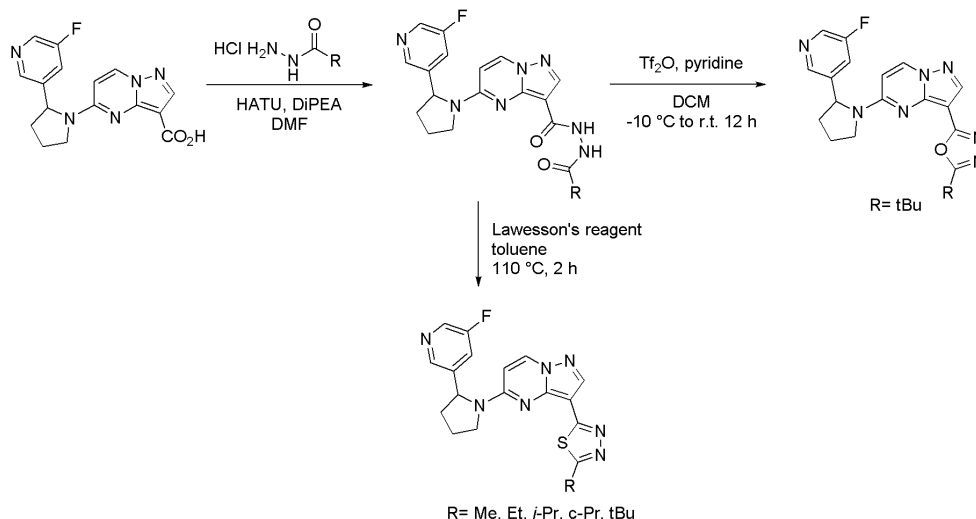
[0421] 실시예 18: 화합물 10의 제조: 2-tert-부틸-5-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-티아다리아졸



[0422]

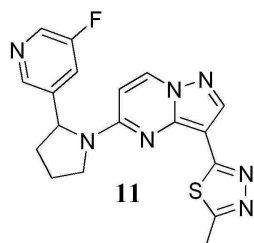
[0423] diglyme (2.2 mL) 중 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N'-피발로일피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드 (50.0 mg, 0.113 mmol)의 용액에 P_4S_{10} (100 mg, 0.226 mmol) 및 Na_2CO_3 (48.0 mg, 0.452 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 2시간 동안 90 ° C에서 교반하였고, 실온으로 냉각하였으며 물과 EtOAc 사이에 분배되었다. 분리된 유기층은 Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 흰색 고체 상태의 2-tert-부틸-5-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-티아다리아졸 (30.0 mg, 60%)을 수득하기 위하여 SiO_2 (EtOAc 단독 내지 DCM:MeOH = 10:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. MS: 441.4 $[MH]^+$.

[0424] 화합물 11-15의 제조



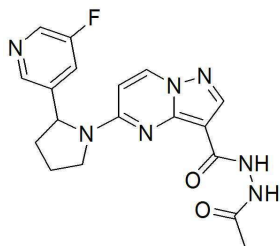
[0425]

[0426] 실시예 19: 화합물 11의 제조: 2-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-5-메틸-1,3,4-티아다리아졸



[0427]

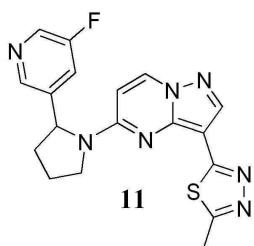
[0428] 단계 A: N'-아세틸-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드



[0429]

[0430] DMF (4.0 mL) 내 5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복시산 (중간체 9, 200 mg, 0.611 mmol)의 용액에 아세트하이드라자이드 (91.0 mg, 1.22 mmol), DIPEA (0.320 mL, 283 mmol), 및 HATU (349 mg, 0.917 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 밤새 실온에서 교반하였고 물에 물에 쏟아 부었다. 혼합물은 30분 동안 교반하였다. 침전된 고체는 여과에 의해 수집되었고 흰색 고체상태의 N'-아세틸-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드 (168 mg, 71%)을 수득하기 위하여 진공하에서 건조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 2.00-2.15 (5H, m), 2.50-2.63 (1H, m), 3.68-4.30 (2H, m), 5.06 and 5.30 (1H, s+s), 5.68 and 6.39 (1H, s+s), 7.10-7.40 (1H, m), 8.20-9.04 (4H, m), 9.84 and 10.8 (1H, s+s). * NHNH 의 2개의 양성자는 관찰되지 않았다.

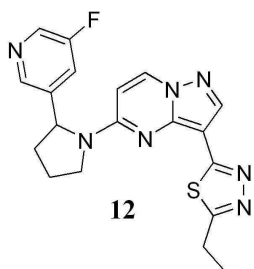
[0431] 단계 B: 2-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-5-메틸-1,3,4-티아디아아졸



[0432]

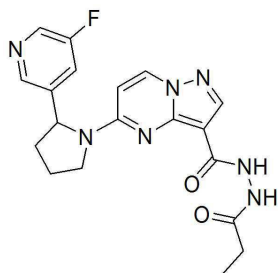
[0433] 다이글라임 (2.6 mL) 중 N'-아세틸-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드 (50.0 mg, 0.130 mmol)의 용액에 P_4S_{10} (116 mg, 0.261 mmol) 및 Na_2CO_3 (55.0 mg, 0.522 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 90 ° C에서 밤새 교반하였고, 실온으로 냉각하고, 물과 EtOAc 사이에 분배되었다. 분리된 유기층은 Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 흰색 고체 상태의 2-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-5-메틸-1,3,4-티아디아아졸 (36.0 mg, 72%)을 수득하기 위하여 SiO_2 (EtOAc:MeOH = 100:1 내지 10:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 2.00-2.30 (3H, m), 2.50-2.80 (4H, m), 3.62-4.12 (2H, m), 5.01 and 5.49 (1H, s+s), 5.90 and 6.68 (1H, s+s), 7.20-2.26 (1H, m), 8.29-8.62 (4H, m). MS: 382.3 $[\text{MH}^+]$.

[0434] 실시예 20: 화합물 12의 제조: 2-에틸-5-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-티아디아아졸



[0435]

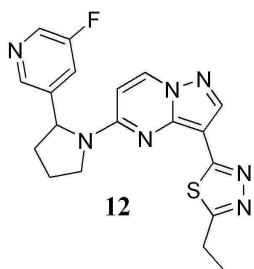
[0436] 단계 A: N'-아세틸-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드



[0437]

[0438] DMF (4.0 mL) 중 5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복시산 (중간체 9, 200 mg, 0.611 mmol)의 용액에 프로피오노하이드라자이드 하이드로클로라이드 (152 mg, 1.22 mmol), DIPEA (0.320 mL, 283 mmol) 및 HATU (349 mg, 0.917 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 밤새 실온에서 교반하였고 물에 쏟아 부었다. 혼합물은 30분 동안 교반하였다. 침전된 고체는 여과로 수집되고 흰색 고체 상태의 N'-아세틸-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드 (168 mg, 71%)을 수득하기 위하여 진공하에서 건조되었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1.27 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.00-2.28 (3H, m), 2.32-2.45 (3H, m), 2.50-2.67 (1H, m), 3.73-4.26 (2H, m), 5.07 and 5.72 (1H, s+s), 5.71 and 5.90 (1H, s+s), 7.21-7.40 (1H, m), 8.19-9.04 (4H, m), 9.96 and 10.84 (1H, s+s).

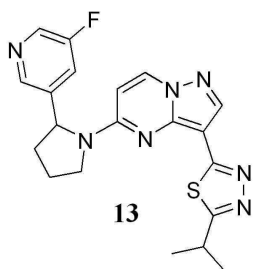
[0439] 단계 B: 2-에틸-5-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-티아다리아졸



[0440]

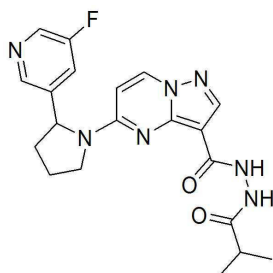
[0441] 다이글라임 (2.6 mL) 중 5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N'-프로피오닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드 (50.0 mg, 0.126 mmol)의 용액에 P_4S_{10} (112 mg, 0.252 mmol) 및 Na_2CO_3 (53.0 mg, 0.503 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 2시간 동안 90 ° C에서 교반하였고, 실온으로 냉각하고 물 및 EtOAc 사이로 분배하였다. 분리된 유기층은 Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 흰색 고체 상태의 2-에틸-5-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-티아다리아졸 (36.0 mg, 72%)을 수득하기 위하여 SiO_2 (EtOAc:MeOH = 50:1 내지 10:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1.40-1.52 (3H, m), 2.00-2.23 (3H, m), 2.52-2.65 (1H, m), 3.05-3.20 (2H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 5.08 and 5.52 (1H, s+s), 5.88 and 6.38 (1H, s+s), 7.24-7.26 (1H, m), 8.30-8.60 (4H, m). MS: 396.3 $[\text{MH}^+]$.

[0442] 실시예 21: 화합물 13의 제조: 2-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-5-이소프로필-1,3,4-티아다리아졸



[0443]

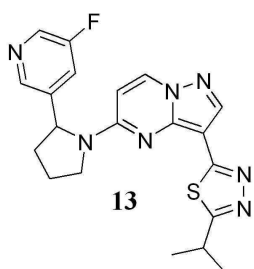
[0444] 단계 A: 5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N'-이소부틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드



[0445]

[0446] DMF (4.0 mL) 중 5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복시산 (중간체 9, 200 mg, 0.611 mmol)의 용액에 이소부티로하이드라자이드 하이드로클로라이드 (161 mg, 1.22 mmol), DIPEA (0.427 mL, 2.44 mmol) 및 HATU (349 mg, 0.917 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 밤새 실온에서 교반하였고 물에 쏟아부었다. 30분 동안 혼합물을 교반하였다. 침전된 고체는 여과로 수집되었고 얻은 노란색 고체 상태의 5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N'-이소부틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드 (208 mg, 83%)을 수득하기 위하여 진공하에서 건조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1.26-1.39 (6H, m), 2.00-2.26 (3H, m), 2.50-2.62 (2H, m), 3.70-4.26 (2H, m), 5.06 and 5.32 (1H, s+s), 5.76 (0.3H, s), 6.39 (0.7H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.26-7.52 (1H, m), 8.24-8.90 (5H, m), 10.06 and 10.85 (1H, s+s).

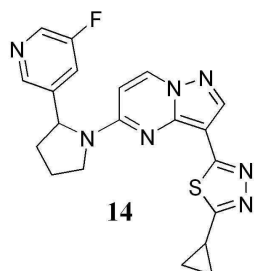
[0447] 단계 B: 2-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-5-이소프로필-1,3,4-티아다리아졸



[0448]

[0449] 다이글라임 (2.6 mL) 중 5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N'-이소부틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드 (50.0 mg, 0.122 mmol)의 용액에 P_4S_{10} (108 mg, 0.243 mmol) 및 Na_2CO_3 (52.0 mg, 0.486 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 밤새 90 ° C에서 교반하였고, 실온으로 냉각하고 물 및 EtOAc 사 이로 분배하였다. 분리된 유기층은 Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 흰색 고체 상태의 2-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-5-이소프로필-1,3,4-티아다리아졸 (37.0 mg, 74%)을 수득하기 위하여 $\text{SiO}_2(\text{EtOAc}:\text{MeOH} = 100:1$ 내지 20:1)상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1.35-1.70 (7H, m), 2.00-2.28 (3H, m), 2.52-2.67 (1H, m), 3.38-3.57 (1H, m), 3.61-3.80 (1H, m), 3.87-4.17 (1H, m), 5.08 and 5.51 (1H, s+s), 5.84 and 6.38 (1H, s+s), 7.22-7.26 (1H, m), 8.29-8.40 (1H, m), 8.42 (1H, s), 8.55 (1H, s). MS: 410.3 [MH^+].

[0450] 실시예 22: 화합물 14의 제조: 2-사이클로프로필-5-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-티아다리아졸

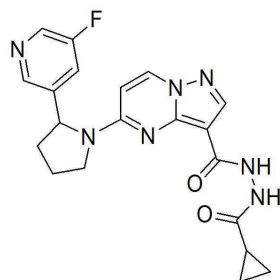


14

[0451]

[0452]

단계 A: N'-(사이클로프로판카르보닐)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드



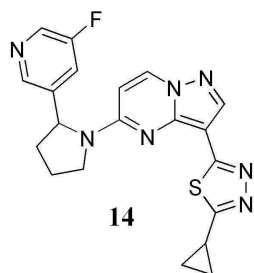
[0453]

[0454]

DMF (4.0 mL) 중 5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복시산 (중간체 9, 200 mg, 0.611 mmol)의 용액에 사이클로프로판카보하이드라자이드 하이드로클로라이드 (167 mg, 1.22 mmol), DIPEA (0.427 mL, 2.44 mmol) 및 HATU (349 mg, 0.917 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 밤새 실온에서 교반하였고 물에 쏟아 부었다. 혼합물은 30분 동안 교반하였다. 침전된 고체는 여과로 수집되고 얻은 노란색 고체상태의 N'-(사이클로프로판카르보닐)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드 (196 mg, 78%)를 수득하기 위하여 진공하에서 건조되었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 0.80-0.98 (2H, m), 1.15-1.28 (2H, m), 1.50-1.55 (1H, m), 1.97-2.27 (3H, m), 2.47-2.61 (1H, m), 3.60-4.30 (2H, m), 5.06 and 5.66 (1H, s+s), 5.88 and 6.39 (1H, s+s), 7.02-7.33 (1H, m), 8.24-8.36 (4H, m), 8.74 and 9.21 (1H, s+s), 9.94 and 10.71 (1H, s+s).

[0455]

단계 B: 2-사이클로프로필-5-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-티아다리아졸



14

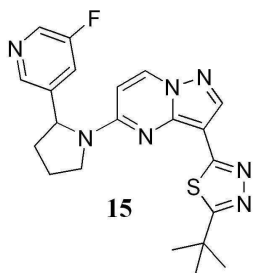
[0456]

[0457]

다이클라임 (2.6 mL) 중 N'-(사이클로프로판카르보닐)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드 (50.0 mg, 0.122 mmol)의 용액에 P_4S_{10} (109 mg, 0.244 mmol) 및 Na_2CO_3 (52.0 mg, 0.488 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 반응 혼합물은 2시간 동안 90 ° C에서 교반하였고, 실온으로 냉각하고 물 및 EtOAc 사이로 분배하였다. 분리된 유기층은 Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 흰색 고체 상태의 2-사이클로프로필-5-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-티아다리아졸 (33.0 mg, 66%)을 수득하기 위하여 SiO_2 (EtOAc:MeOH = 100:1 내지 20:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 0.94-1.17 (2H, m), 1.17-1.31 (2H, m), 2.04-2.28 (3H, m), 2.37-2.48 (1H, m), 2.52-2.68 (1H, m), 3.50-4.17 (3H, m), 5.07 and 5.58 (1H, s+s), 5.90 and 6.37 (1H, s+s), 7.22 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.30-8.40 (1H, m), 8.43

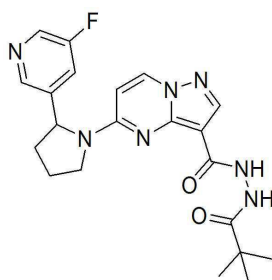
(1H, s), 8.48-5.56 (1H, m). MS: 408.3 [MH⁺].

[0458] 실시예 23: 화합물 15의 제조: 2-tert-부틸-5-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-티아디아아졸



[0459]

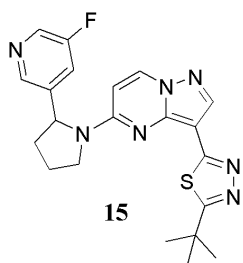
[0460] 단계 A: 5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N'-피발로일피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드



[0461]

[0462] DMF (6.4 mL) 중 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복시산 (중간체 9, 316 mg, 0.965 mmol)의 용액에 피발로하이드라자이드 하이드로클로라이드 (442 mg, 290 mmol), DIPEA (0.674 mL, 3.86 mmol) 및 HATU (551 mg, 1.45 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 밤새 실온에서 교반하였고 물에 쏟아 부었다. 혼합물은 30분 동안 교반하였다. 침전된 고체는 여과로 수집되고 흰색 고체 상태의 5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N'-피발로일피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드 (362 mg, 88%)을 수득하기 위하여 진공하에서 건조하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆, Varian, 400 MHz): δ 1.20 (9H, s), 1.80-2.10 (3H, m), 2.40-2.50 (1H, m), 3.62-3.82 (1H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 5.36 (0.7H, d, J = 8.0 Hz), 6.17 (0.3H, d, J = 8.4 Hz), 6.71 (0.7H, d, J = 7.6 Hz), 7.65 (0.3H, d, J = 8.0 Hz), 7.51 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.13 and 8.22 (1H, s+s), 8.28 and 8.43 (1H, s+s), 8.36 and 8.50 (1H, s+s), 8.64 (0.3H, d, J = 7.2 Hz), 8.83 (0.7H, d, J = 7.6 Hz), 8.79 (1H, s), 9.55 and 9.80 (1H, s+s).

[0463] 단계 B: 2-tert-부틸-5-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-티아디아아졸

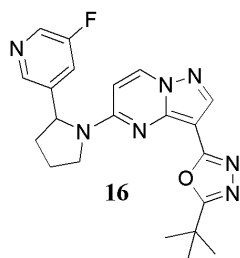


[0464]

[0465] 다이글라임 (4.7 mL) 중 5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N'-피발로일피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드 (100 mg, 0.235 mmol)의 용액에 P₄S₁₀ (209 mg, 0.470 mmol) 및 Na₂CO₃ (100 mg, 0.940 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 4시간 동안 90 ° C에서 교반하였고, 실온으로 냉각하고 물 및 EtOAc 사이로 분배하였다. 분리된 유기층은 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 흰색 고체 상태의 2-tert-부틸-5-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-티아디아아졸

아다리아졸 (34.0 mg, 34%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (EtOAc:MeOH = 20:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1.42 and 1.48 (9H, s+s), 1.90-2.07 (3H, m), 2.40-2.50 (1H, m), 3.69 (1H, q, *J* = 8.8 Hz), 4.00-4.18 (1H, m), 5.35 (0.2H, s), 5.46 (0.8 H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.18 (0.2H, s), 6.71 (0.8 H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.69 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 8.38-8.40 (2H, m), 8.48 (1H, s), 8.83 (1H, d, *J* = 7.6 Hz). MS: 424.4 [MH⁺].

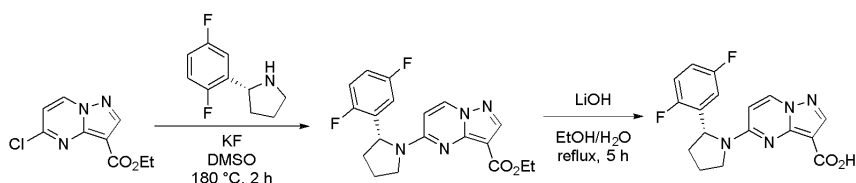
[0466] **실시예 24: 화합물 16의 제조: 2-tert-부틸-5-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸**



[0467]

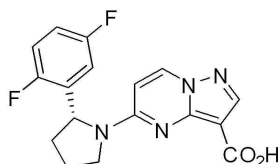
[0468] 5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N'-피발로일피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드 (60.0 mg, 0.141 mmol) 및 POCl₃ (0.394 mL, 4.23 mmol)의 혼합물은 2시간 동안 환류하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물은 물과 DCM 사이로 분배되었다. 분리된 유기층은 물과 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 흰색 고체 상태의 2-tert-부틸-5-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸 (38.0 mg, 66%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (DCM:MeOH = 50:1 내지 30:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1.27 and 1.44 (9H, s+s), 1.89-2.21 (3H, m), 2.40-2.50 (1H, m), 3.61-3.88 (1H, m), 3.93-4.11 (1H, m), 5.32 (0.3H, s), 5.55 (0.7 H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.18 (0.3H, s), 6.70 (0.7 H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.65 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 8.34-8.45 (3H, m), 8.64-8.83 (1H, m). MS: 408.4 [MH⁺].

[0469] **실시예 25: 중간체 화합물 10의 제조**



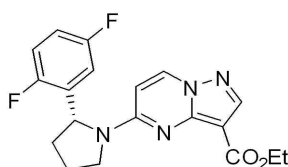
[0470]

[0471] 중간체 화합물 10: (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복시산



[0472]

[0473] **단계 A: 에틸 (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트**

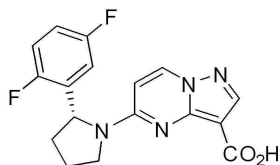


[0474]

[0475] DMSO (19 mL) 중 에틸 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트 (1.30 g, 5.76 mmol), (R)-2-

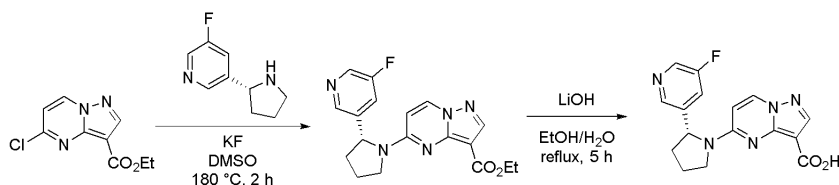
(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘 (중간체 5, 1.13 g, 6.6 mmol) 및 KF (1.67 g, 28.8 mmol)의 혼합물은 2시간 동안 180 ° C에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합은 물 및 EtOAc 사이로 분배하였다. 분리된 유기층은 물과 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 노란색 고체 상태의 에틸 (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트 (2.11 g, 98%)를 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. MS: 372.90 [MH⁺]

단계 B: (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복시산

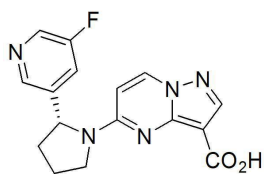


EtOH (42 mL) 및 (14 mL) 중 (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트 (2.11 g, 5.68 mmol)의 용액에 LiOH (408 mg, 17.0 mmol)을 0 ° C에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 5시간 동안 90 ° C에서 교반하였고, 실온으로 냉각하였다. EtOH의 증발 후, 잔류물은 pH 5~6가 될 때까지 2 N HCl 수용액으로 산성화하고, 그 다음 EtOAc로 2번 추출하였다. 혼합된 유기층은 열은 노란색 고체 상태의 (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복시산 (1.92 g, 98%)을 수득하기 위하여 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1.92-2.04 (3H, m), 2.33-2.60 (1H, br. s), 3.64 (0.5H, br. s), 3.77 (0.5H, br. s), 4.00 (1H, br. s), 5.32 (0.5H, s), 5.53 (0.5H, s), 6.07 (0.5H, s), 6.67 (0.5H, s), 6.99-7.33 (3H, m), 8.15-8.19 (1H, m), 8.59 and 8.77 (1H, s+s), 11.45 (1H, s).

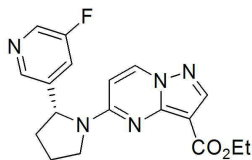
실시예 26: 중간체 화합물 11의 제조



중간체 화합물 11: (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복시산



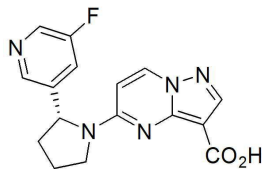
단계 A: (R)-에틸 5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트



DMSO (15 mL) 중 에틸 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트 (5.70 g, 25.3 mmol), (R)-3-플루오로-5-(피롤리딘-2-일)피리딘 (중간체 4, 4.37 g, 26.3 mmol) 및 KF (7.34 g, 126 mmol)의 혼합물은 2시간 동안 180 ° C에서 교반되었다. 실온으로 냉각후, 반응 혼합물은 물 및 EtOAc 사이로 분배하였다. 분리된 유기층은 물과 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 열은 노란색 고체 상태의 (R)-에틸 5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트 (6.42 g, 71%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:3 내지 1:4)상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. ¹H-NMR (DMSO-

d_6 , Varian, 400 MHz): δ 1.17-1.30 (3H, m), 1.91-2.09 (3H, m), 2.40-2.50 (1H, m), 3.61-3.82 (1H, m), 3.94-4.08 (1H, m), 4.09-4.29 (2H, m), 5.24-5.34 (0.3H, m), 5.35-5.48 (0.7H, m), 6.10-6.19 (0.3H, m), 6.65-6.71 (0.7H, m), 7.60-7.74 (1H, m), 8.12-8.24 (1H, m), 8.36-8.54 (2H, m), 8.55-8.65 (0.3H, m), 8.70-8.81 (0.7H, m).

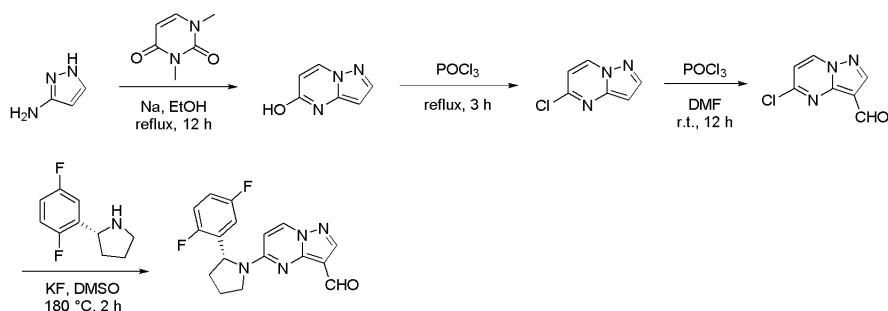
[0486] **단계 B:** (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복시산



[0487]

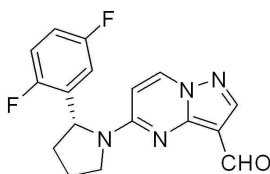
[0488] EtOH (70 mL) and water (23 mL) 중 (R)-ethyl 5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트 (6.56 g, 18.4 mmol)의 용액에 LiOH (1.33 g, 55.4 mmol)을 0 ° C에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 2시간 동안 90 ° C에서 교반하였고, 실온으로 냉각하였다. EtOH의 증발 후 잔류물은 pH 5~6이 될 때까지 2 N HCl 수용액으로 산성화하였고 그 다음 EtOAc로 2번 추출하였다. 혼합 유기층은 얼은 노란색의 고체 상태의 (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복시산 (5.80 g, 96 %)를 수득하기 위하여 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. ¹H-NMR (DMSO- d_6 , Varian, 400 MHz): δ 1.89-2.20 (3H, m), 2.40-2.50 (1H, m), 3.61-3.82 (1H, m), 3.92-4.08 (1H, m), 5.24-5.48 (1H, m), 6.12 and 6.63 (1H, s+s), 7.56-7.78 (1H, m), 8.46 (1H, s), 8.32-8.78 (3H, m), 11.54 (1H, s).

[0489] **실시예 27: 중간체 화합물 12의 제조**



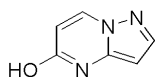
[0490]

[0491] 중간체 화합물 12: (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르보알데하이드



[0492]

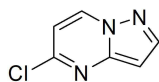
[0493] **단계 A:** 피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-올



[0494]

[0495] EtOH (344 mL) 중 나트륨 금속 (11.1 g, 481 mmol)의 용액은 1H-피라졸-3-아민 (20.0 g, 241 mmol) 및 1,3-다이메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온 (35.4 g, 253 mmol)을 실온에서 추가하였다. 반응 혼합물은 밤새 환류하였고 실온으로 냉각하였다. 침전된 고체는 흰색 고체 상태의 피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-올 (36.0 g, >99%)을 수득하기 위하여 정제하여 수집하였고, 차가운 EtOH로 세척 및 진공하에서 건조하였다. ¹H-NMR (DMSO- d_6 , Varian, 400 MHz): δ 5.35 (1H, d, J = 1.6 Hz), 5.63 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.43 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.97 (1H, d, J = 7.2 Hz). * OH의 양성자는 관찰되지 않았다.

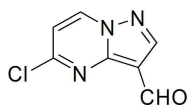
[0496] 단계 B: 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘



[0497]

[0498] 피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-올 (32.0 g, 237 mmol) 및 POCl_3 (177 mL, 1.89 mol)의 혼합물은 3시간 동안 환류하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물은 진공에서 농축하였다. 잔류물은 DCM으로 희석, 포화 NaHCO_3 으로 세척, Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 노란색 고체 상태의 5-chloropyrazolo[1,5-a]피리미딘 (14.1 g, 38%)을 수득하기 위하여 SiO_2 (DCM:MeOH = 20:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, Varian, 400 MHz): δ 6.73 (1H, dd, $J = 2.0, 0.8$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.29 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 9.19 (1H, dd, $J = 7.2, 0.8$ Hz).

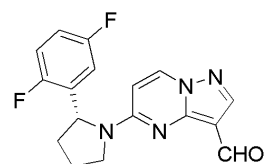
[0499] 단계 C: 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카브알데하이드



[0500]

[0501] DMF (184 mL) 중 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘 (14.1 g, 92.0 mmol)의 용액에 POCl_3 (21.4 mL, 230 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온에서 밤새 교반하였고 그 다음 얼음으로 켄칭하였다. 혼합물은 1 N NaOH 수용액으로 중화하였다. 침전된 노란색 고체는 여과로 수집되었고 얼은 노란색 고체 상태의 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카브알데하이드 (15.1 g, 90%)를 수득하기 위하여 진공하에서 건조하였다. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, Varian, 400 MHz): δ 7.50 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.76 (1H, s), 9.40 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 10.09 (1H, s).

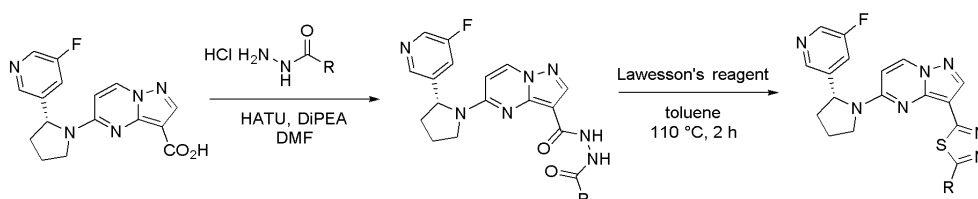
[0502] 단계 D: (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카브알데하이드



[0503]

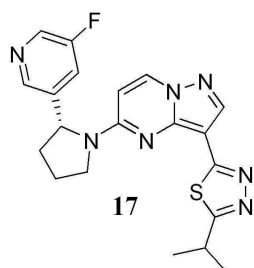
[0504] DMSO (86 mL) 중 5-chloropyrazolo[1,5-a]피리미딘-3-carbaldehyde (4.70 g, 25.9 mmol), (R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘 (중간체 5, 5.07 g, 27.7 mmol) and KF (7.52 g, 129 mmol)의 혼합물은 2시간 동안 180°C 에서 가열되었다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물은 물에 쏟아 부었다. 혼합물은 EtOAc로 2번 추출하였다. 혼합 유기층은 브린으로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 노란색 고체 상태의 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카브알데하이드 (8.50 g, 100%)를 수득하기 위하여 SiO_2 (EtOAc 단독 내지 DCM:MeOH = 20:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1.90-2.28 (3H, m), 2.38-2.60 (1H, m), 3.60-4.18 (2H, m), 5.14-5.28 (0.6H, m), 5.54-5.72 (0.4H, m), 5.84-6.02 (0.6H, m), 6.35-6.46 (0.4H, m), 6.68-6.78 (1H, m), 6.82-7.20 (2H, m), 8.10-8.36 (2H, m), 9.77 and 10.11 (1H, s+s).

[0505] 실시예 28: 화합물 17의 제조



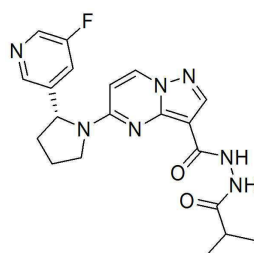
[0506]

[0507] 화합물 17: (R)-2-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-5-이소프로필-1,3,4-티아다이하졸



[0508]

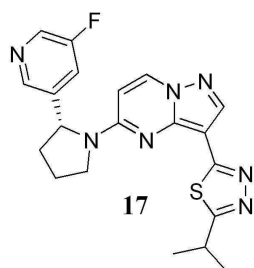
[0509] 단계 A: (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N'-이소부틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드



[0510]

[0511] DMF (115 mL) 중 (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복시산 (중간체 11, 5.65 g, 17.3 mmol)의 용액에 이소부티로하이드라자이드 하이드로클로라이드 (4.78 g, 34.5 mmol), DIPEA (12.1 mL, 69.0 mmol) 및 HATU (13.1 mg, 34.5 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온에서 밤새 교반하였고 물 및 EtOAc 사이로 분배하였다. 분리된 유기층은 물과 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 흰색 고체 상태의 (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N'-이소부틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드 (6.14 g, 86%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (EtOAc:MeOH = 20:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1.03-1.42 (6H, m), 1.80-2.10 (3H, m), 3.66-3.81 (1H, m), 4.00-4.15 (1H, m), 5.36 (0.3H, d, *J* = 7.2 Hz), 5.43 (0.7H, d, *J* = 6.8 Hz), 6.17 (0.3H, d, *J* = 7.6 Hz), 6.71 (0.7H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.53 (0.7H, d, *J* = 9.6 Hz), 7.65 (0.3H, d, *J* = 10.0 Hz), 8.14 and 8.23 (1H, s+s), 8.29 and 8.43 (1H, s+s), 8.36 and 8.50 (1H, s+s), 8.64 (0.3H, d, *J* = 7.2 Hz), 8.83 (0.7H, d, *J* = 8.0 Hz), 9.08 (0.7H, d, *J* = 2.8 Hz), 9.92 (0.3H, s), 10.10 (0.7H, d, *J* = 3.6 Hz), 10.44 (0.3H, s). * NHNH의 2개의 양성자는 관찰되지 않았다.

[0512] 단계 B: (R)-2-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-5-이소프로필-1,3,4-티아다이하졸

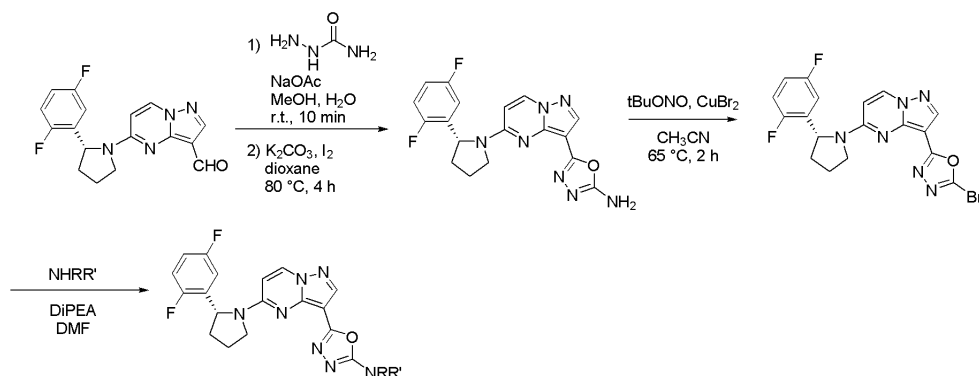


[0513]

[0514] THF (250 mL) 중 (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N'-isobutyryl피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드 (5.20 g, 12.6 mmol)의 용액에 Lawesson's reagent (10.2 g, 25.3 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 밤새 실온에서 교반되었고 물과 EtOAc 사이로 분배되었다. 분리된 유기층은 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 흰색 고체 상태의 (R)-2-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-5-isopropyl-1,3,4-티아다이하졸 (1.88 g, 36%)을 수득하

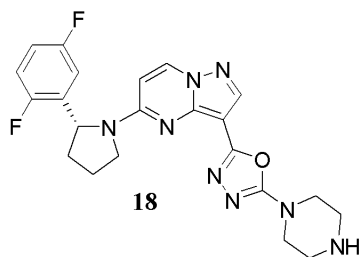
기 위하여 SiO₂ (DCM:MeOH = 50:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1.34-1.38 (6H, m), 1.87-2.10 (3H, m), 3.35-3.85 (1H, m), 3.66-3.75 (1H, m), 4.03-4.12 (1H, m), 5.35 (0.2H, d, *J* = 6.4 Hz), 5.44 (0.8H, d, *J* = 6.8 Hz), 6.17 (0.2H, s), 6.71 (0.8H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.70 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 8.35-8.44 (2H, m), 8.45-5.57 (2H, m), 8.64 (0.2H, s), 8.83 (0.8H, d, *J* = 8.0 Hz). MS: 410.4 [MH⁺].

[0515] **실시예 29: 화합물 18의 제조**



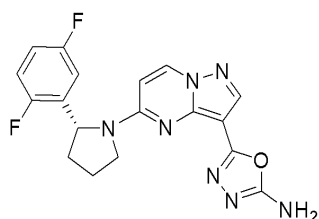
[0516]

[0517] 화합물 18: (R)-2-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-5-(피페라진-1-일)-1,3,4-옥사디아졸



[0518]

[0519] 단계 A: (R)-5-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-아민

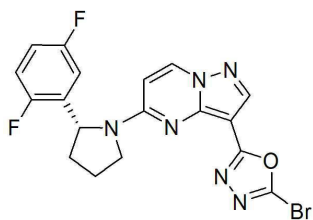


[0520]

[0521] 물 (1.5 mL) 중 하이드라진카복스아마이드 하이드로클로라이드 (hydrazinecarboxamide hydrochloride) (85.0 mg, 0.761 mmol) 및 소듐 아세테이트 (62.0 mg, 0.761 mmol)의 용액에 MeOH (1.5 mL) 중 (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르보알데하이드 (중간체 12, 250 mg, 0.761 mmol)의 용액을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 10분 동안 실온에서 교반되고 진공에서 농축되었다. 결과 잔류물은 다이옥산 (7.7 mL)에 용해시켰다. 아이오딘 (232 mg, 0.914 mmol)에 이어 K₂CO₃ (316 mg, 2.28 mmol)을 추가 후, 반응 혼합물은 80 ° C에서 4시간 동안 교반후, 실온으로 냉각하고, 그 다음 5% Na₂S₂O₃수용액으로 키텔하였다. 혼합물은 DCM/MeOH (10:1, 10 mL X 4)으로 추출하였다. 혼합 유기층은 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 노란색 고체 상태의 (R)-5-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-아민 (179 mg, 61%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (EtOAc:MeOH = 50:1 내지 25:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1.80-2.05 (3H, m), 2.35-

2.55 (1H, m), 3.50-3.80 (1H, m), 3.90-4.05 (1H, m), 5.30 and 5.54 (1H, s+s), 6.05-6.67 (1H, m), 6.68-7.38 (4H, m), 8.00-8.18 (1H, m), 8.50-8.80 (1H, m).

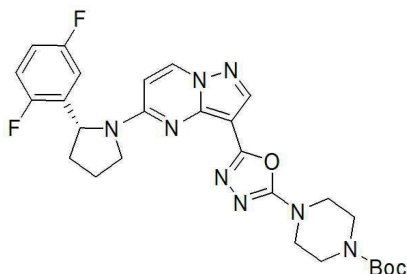
[0522] 단계 B: (R)-2-브로모-5-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸



[0523]

[0524] CH₃CN (1.9 mL) 중 copper(II) bromide (125 mg, 0.560 mmol) 및-부틸 니트라이트 (0.0670 mL, 0.560 mmol)의 용액에 CH₃CN (3.8 mL) 중 (R)-5-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-아민 (179 mg, 0.467 mmol)의 용액을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 2시간 동안 65 ° C에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물은 물과 EtOAc 사이에 분배하였다. 분리된 수성층은 EtOAc로 추출하였다. 혼합 유기층은 물과 브린으로 세척하였고, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 옅은 노란색 고체 상태의 (R)-2-브로모-5-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸 (72.0 mg, 34%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc = 2:1 내지 1:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1.80-2.05 (3H, m), 2.35-2.50 (1H, m), 3.60-3.88 (1H, m), 3.96-4.08 (1H, m), 5.36 and 5.53 (1H, s+s), 6.12 and 6.69 (1H, s+s), 6.90-7.40 (3H, m), 8.33-8.40 (1H, m), 8.62-8.82 (1H, m).

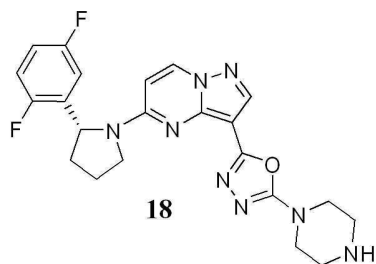
[0525] 단계 C: (R)-tert-부틸 4-(5-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[0527]

[0528] DMF (2.0 mL) 중 (R)-2-브로모-5-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸 (72.0 mg, 0.161 mmol) 및 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (60.0 mg, 0.322 mmol)의 용액에 DIPEA (0.0840 mL, 0.483 mmol) 및 DMAP (20.0 mg, 0.161 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 7시간 동안 80 ° C에서 교반하고 물에 쏟아 부었다. 혼합물은 EtOAc로 2번 추출하였다. 혼합 유기층은 물과 브린으로 세척, 건조 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 옅은 노란색 고체 상태의 (R)-tert-부틸 4-(5-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (58.0 mg, 65%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:3 내지 1:9) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1.45 (9H, s), 1.80-2.10 (3H, m), 2.30-2.45 (1H, m), 2.95-3.08 (1H, m), 3.20-3.63 (4H, m), 3.40-3.51 (3H, m), 3.52-3.88 (1H, m), 3.98-4.08 (1H, m), 5.39 and 5.69 (1H, s+s), 6.14 and 6.66 (1H, s+s), 6.82-7.40 (3H, m), 8.20-8.30 (1H, m), 8.55-8.88 (1H, m).

[0529] 단계 D: (R)-2-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-5-(피페라진-1-일)-1,3,4-옥사디아졸



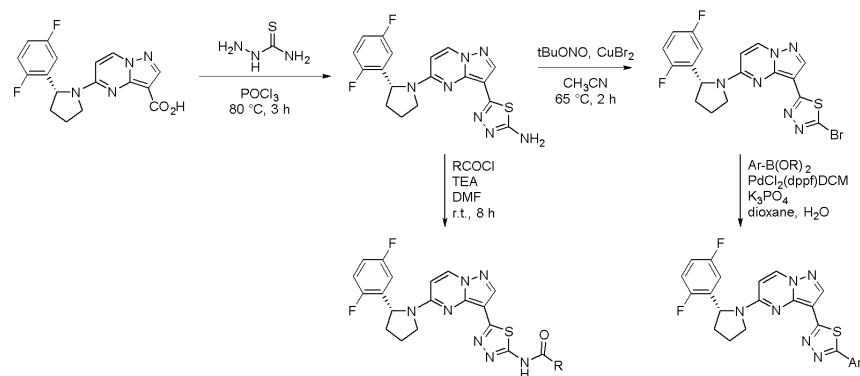
[0531]

[0532]

DCM (0.70 mL) 중 (R)-tert-부틸 4-(5-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (58.0 mg, 0.105 mmol)의 용액에 TFA (0.162 mL, 2.10 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 진공에서 농축 후, 잔류물은 DCM으로 희석, NaHCO₃ 포화 수용액으로 염기성화, 브린으로 세척, Na₂SO₄ 으로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 옅은 노란색 고체 상태의 (R)-2-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-5-(피페라진-1-일)-1,3,4-옥사디아졸 (29.0 mg, 61%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (DCM:MeOH = 30:1 내지 4:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1.82-2.08 (4H, m), 2.30-2.45 (1H, m), 2.74-2.90 (4H, m), 3.10-3.28 (3H, m), 3.36-3.45 (1H, m), 3.52-3.84 (1H, m), 3.96-4.06 (1H, m), 5.29 and 5.61 (1H, s+s), 6.06 and 6.66 (1H, s+s), 6.90-7.40 (3H, m), 8.20-8.30 (1H, m), 8.55-8.80 (1H, m). MS: 453.2 [MH⁺].

[0533]

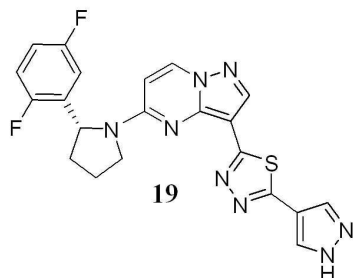
실시예 30: 화합물 19의 제조



[0534]

[0535]

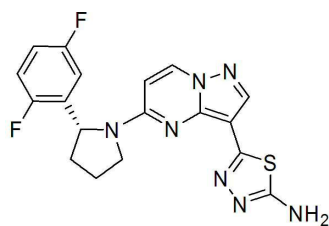
화합물 19: (R)-2-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)-1,3,4-티아디아아졸



[0536]

[0537]

단계 A: (R)-5-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-티아디아아졸-2-아민



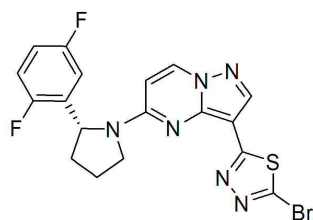
[0538]

[0539]

(R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복시산 (중간체 10, 1.00 g, 2.90 mmol) 및 하이드라진카보티오아마이드 (265 mg, 2.90 mmol)의 혼합물에 POCl_3 (1.08 mL, 11.6 mmol)을 0 ° C에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 밀봉된 튜브 내에서 80 ° C에서 3시간 동안 교반하였고 매시간 정해진 압력을 가하였다. 0 ° C로 냉각 후, 반응 혼합물은 물에 쏟아부었다. 혼합물은 30분동안 힘차게 교반하였다. 침전된 고체는 옅은 노란색 고체 상태의 (R)-5-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-티아다리아졸-2-아민 (1.16 g, >99%)를 수득하기 위하여 여과로 수집, 물로 세척 그리고 진공에서 건조하였고, 추가 정제없이 다음 반응을 위해 사용되었다. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, Varian, 400 MHz): δ 1.85-2.20 (3H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 3.50-3.75 (4H, m), 5.38 (0.5H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.50 (0.5H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.15 (0.5H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.73 (0.5H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.95-7.30 (2H, m), 7.33-7.39 (1H, m), 8.37 and 8.49 (1H, s+s), 8.72 (0.5H, d, $J = 6.0$ Hz), 8.92 (0.5H, d, $J = 7.6$ Hz). 9.36 (1H, br. s).

[0540]

단계 B: (R)-2-브로모-5-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-옥사다리아졸



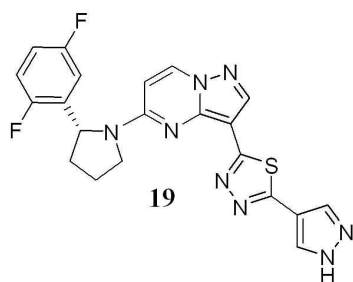
[0541]

[0542]

CH_3CN (9.6 mL) 중 CuBr_2 (777 mg, 3.48 mmol) 및 tert-부틸 니트라이트 (4.14 mL, 3.48 mmol)의 용액에 CH_3CN (19 mL) 중 (R)-5-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-티아다리아졸-2-아민 (1.15 g, 2.90 mmol)의 용액을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 2시간 동안 65 ° C에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물은 물과 EtOAc 사이에서 분배되었다. 분리된 수성층은 EtOAc로 추출하였다. 혼합 유기층은 물과 브린으로 세척, Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 진공에서 농축되었다. 잔류물은 옅은 노란색 고체 상태의 (R)-2-브로모-5-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-티아다리아졸 (586 mg, 43%)을 수득하기 위하여 SiO_2 (Hex:EtOAc = 2:1 내지 1:2) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1.14-2.18 (3H, m), 2.46-2.56 (1H, m), 3.63-3.82 (1H, m), 4.03-4.07 (1H, m), 5.36 (0.3 H, d, $J = 8.4$ H), 5.46 (0.7H, d, $J = 8.4$), 6.37 (0.3H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.72 (0.7H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.95-7.40 (3H, m), 8.40 and 8.50 (1H, s+s), 8.66 (0.3H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.85 (0.7H, d, $J = 7.6$ Hz).

[0543]

단계 C: (R)-2-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)-1,3,4-티아다리아졸



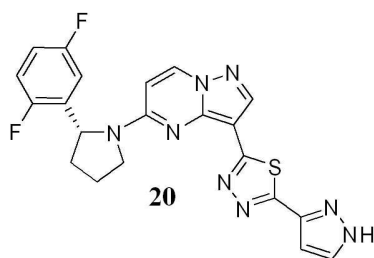
[0544]

[0545]

다이옥산 (1.9 mL) 및 물 (0.21 mL) 중 (R)-2-브로모-5-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-티아다리아졸 (100 mg, 0.216 mmol), tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-카르복실레이트 (127 mg, 0.432 mmol), K_3PO_4 (137 mg, 0.648 mmol) 및 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ 첨가물 (35.0 mg, 0.043 mmol)의 혼합물은 N_2 가스로 탈기하였다. 반응 혼합물은 밀봉된 튜브 내에서 15 시간 동안 100 ° C에서 교반하였다. 진공에서 농축 후, 잔류물은 EtOAc로 희석되고 실리카 젤 패드를 통해 여과하였다. 여과물은 진공에서 농축되었다. 잔류물은 흰색 고체 상태의 (R)-2-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-5-(1H-pyrazol-4-일)-1,3,4-티아다리아졸 (14.0 mg, 14%)을 수득하기 위하여 SiO_2 (DCM:MeOH = 50:1 to 15:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. MS: 451.2 $[MH]^+$.

[0546]

실시예 31: 화합물 20의 제조: (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-(1-(피페리딘-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘



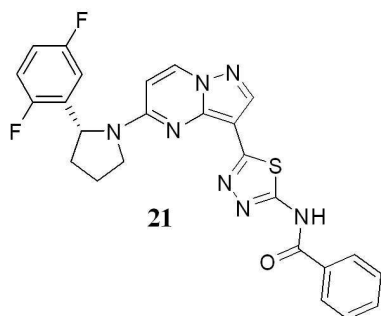
[0547]

[0548]

다이옥산 (1.9 mL) 및 물 (0.21 mL) 중 (R)-2-브로모-5-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-티아다리아졸 (100 mg, 0.216 mmol), 1H-피라졸-3-일 보로닉 애씨드 (48.0 mg, 0.432 mmol), K_3PO_4 (137 mg, 0.648 mmol) 및 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ 첨가물 (35.0 mg, 0.043 mmol)의 혼합물은 N_2 가스로 탈기하였다. 반응 혼합물은 밀봉된 튜브 내에서 100 ° C에서 15시간 동안 교반하였다. 진공에서 농축 후, 잔류물은 EtOAc로 희석하고 실리카 젤 패드를 통해 여과하였다. 여과물은 진공에서 농축되었다. 잔류물은 흰색 고체 상태의 (R)-2-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-5-(1H-피라졸-3-일)-1,3,4-티아다리아졸 (16.0 mg, 16%)을 수득하기 위하여 SiO_2 (DCM:MeOH = 50:1 내지 15:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. MS: 451.2 $[MH]^+$.

[0549]

실시예 32: 화합물 21의 제조: (R)-N-(5-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-티아다리아졸-2-일)벤즈아미드



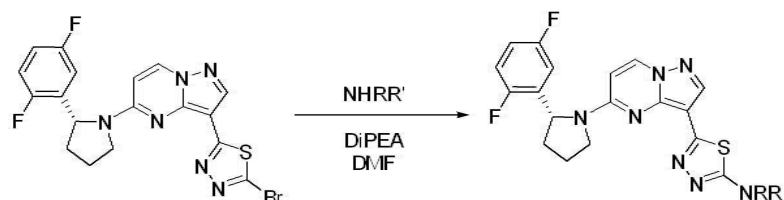
[0550]

[0551]

DMF (0.20 mL) 중 (R)-5-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-티

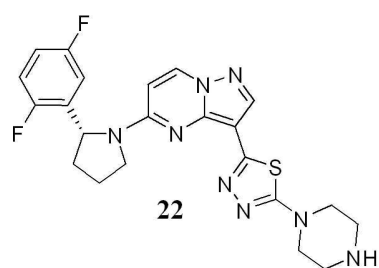
아다리아졸-2-아민 (50.0 mg, 0.125 mmol)의 용액에 벤조일 클로라이드 (0.0150 mL, 0.125 mmol)에 이어 TEA (0.0130 mL)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온에서 8시간 동안 교반하였고 물로 그 다음 처리하였다. 침전된 고체는 여과로 수집, 물로 세척하고, 진공에서 건조하여 건조하였다. 고체는 옅은 노란색 고체 상태의 (R)-N-(5-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-티아다리아졸-2-일)벤즈아마이드 (23.0 mg, 36%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:4 내지 1:5) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. MS: 504.3 [MH⁺].

[0552] **실시예 33: 화합물 22의 제조**



[0553]

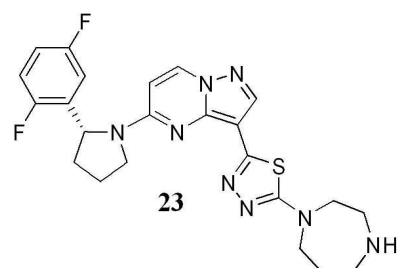
[0554] 화합물 22: (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-(1-(피페리딘-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘



[0555]

[0556] DMF (2.4 mL) 중 (R)-2-브로모-5-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-티아다리아졸 (89.0 mg, 0.192 mmol) 및 피페라진 (41.0 mg, 0.480 mmol)의 용액에 DIPEA (0.0840 mL, 0.480 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 16시간 동안 70 ° C에서 교반하였고, 실온으로 냉각하고 물에 쏟아 부었다. 혼합물은 EtOAc로 2번 추출하였다. 혼합된 유기층은 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 노란색 고체 상태의 (R)-2-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-5-(피페라진-1-일)-1,3,4-티아다리아졸 (12.0 mg, 13%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (DCM:MeOH = 20:1 내지 MeOH 단독) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. MS: 469.3 [MH⁺].

[0557] **실시예 34: 화합물 23의 제조: (R)-2-(1,4-디아제판-1-일)-5-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-티아다리아졸**

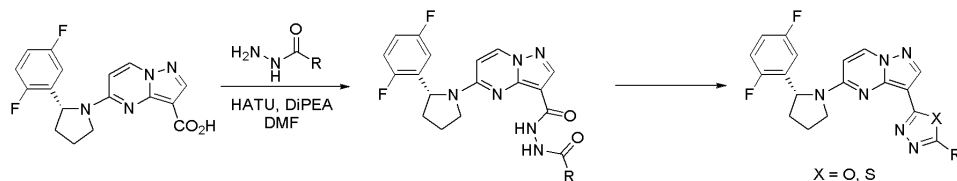


[0558]

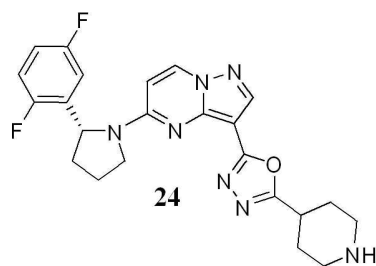
[0559] DMF (2.7 mL) 내 (R)-2-브로모-5-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-티아다리아졸 (100 mg, 0.216 mmol) 및 1,4-디아제판 (43.0 mg, 0.432 mmol)의 용액에 DIPEA (0.113 mL, 0.648 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 70 ° C에서 16시간 동안 교반하고, 실온에서 냉각 및 물에 쏟아부었다. 혼합물은 EtOAc로 2번 추출하였다. 혼합 유기층은 브린으로 세척, Na₂SO₄하에서 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 노란색 고체 상태의 (R)-2-(1,4-디아제판-1-일)-5-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-티아다리아졸 (16.0 mg, 15%)을 수득하기 위하여 SiO₂

(DCM:MeOH = 20:1 내지 MeOH 단독) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. MS: 483.3 [MH⁺].

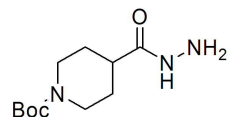
실시예 35: 화합물 24의 제조



화합물 24: (R)-2-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-5-(피페리딘-4-일)-1,3,4-옥사디아졸

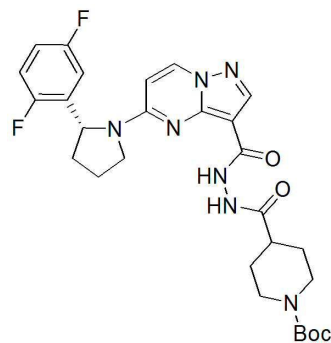


단계 A: tert-부틸 4-(하이드라진카르보닐)피페리딘-1-카르복실레이트



EtOH (26 mL) 중 1-tert-부틸 4-에틸 피페리딘-1,4-다이카르복실레이트 (2.00 g, 7.77 mmol)의 용액에 하이드라진 하이드레이트 (5.84 g, 117 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 밤새 환류, 실온에서 냉각 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 DCM 에서 용해하고, 흰색 고체 상태의 tert-부틸 4 하이드라진카르보닐)피페리딘-1-카르복실레이트 (985 mg, 52%)를 수득하기 위하여 물로 3번 그리고 브린으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.46 (9H, s), 1.58-1.70 (2H, m), 1.73-1.85 (2H, m), 2.19-2.26 (1H, m), 2.27 (2H, br. s), 3.90 (2H, s), 4.15 (2H, br. s), 6.99 (1H, s).

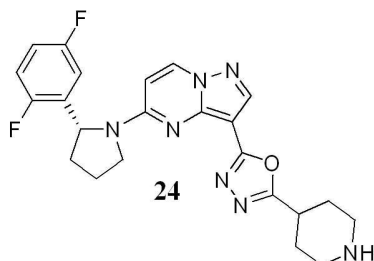
단계 B: (R)-tert-부틸 4-(2-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-5-(피페리딘-1-카르복실레이트



DMF (3.8 mL) 중 (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복시산 (중간체 10, 200 mg, 0.581 mmol)의 용액에 tert-부틸 4-(하이드라진카르보닐)피페리딘-1-카르복실레이트 (212 mg, 0.871 mmol), DIPEA (0.304 mL, 1.74 mmol), HATU (331 mg, 0.871 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 18시간 동안 실온에서 교반하였고 EtOAc로 희석하였다. 혼합물은 NH₄Cl 포화 수용액 및 브린으로 세척,

Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 흰색 고체 상태의 (R)-tert-부틸 4-(2-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르보닐)하이드라진카르보닐)피페리딘-1-카르복실레이트 (265 mg, 80%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (EtOAc 단독 내지 DCM:MeOH = 20:1 내지 10:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. MS: 569.90 [MH⁺].

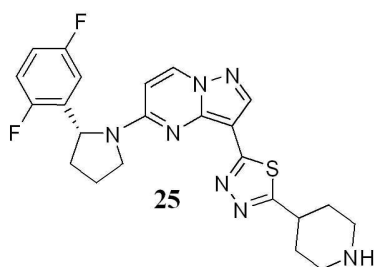
[0570] (R)-2-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-5-(피페리딘-4-일)-1,3,4-옥사디아졸



[0571]

[0572] DCM (1.0 mL) 중 (R)-tert-부틸 4-(2-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르보닐)하이드라진카르보닐)피페리딘-1-카르복실레이트 (90.0 mg, 0.158 mmol)의 용액에 피리딘 (0.0290 mL, 0.363 mmol)을 0 ° C에서 첨가하였다. 혼합물은 - 10 ° C로 냉각하고 트리플릭 언하이드라이드(0.0560 mL, 0.332 mmol)를 그것에 드롭와이즈로 첨가하였다. 반응 혼합물은 - 10 ° C에서 1시간 동안 교반하였고 그 다음 1시간 동안 0 ° C에서 교반하였다. 물로 켄칭 후, 혼합물은 DCM으로 2번 추출하였다. 혼합 유기층은 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 노란색 고체 상태의 (R)-2-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-5-(피페리딘-4-일)-1,3,4-옥사디아졸 (31.0 mg, 43%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (DCM:MeOH = 20:1 내지 5:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.80-2.28 (4H, m), 2.30-2.62 (4H, m), 3.13-3.33 (2H, m), 3.35-3.74 (4H, m), 3.82-4.22 (2H, m), 5.21 and 5.76 (1H, s+s), 5.93 and 6.42 (1H, s+s), 6.65-6.80 (1H, m), 6.58-7.15 (2H, m), 8.19-8.38 (2H, m).

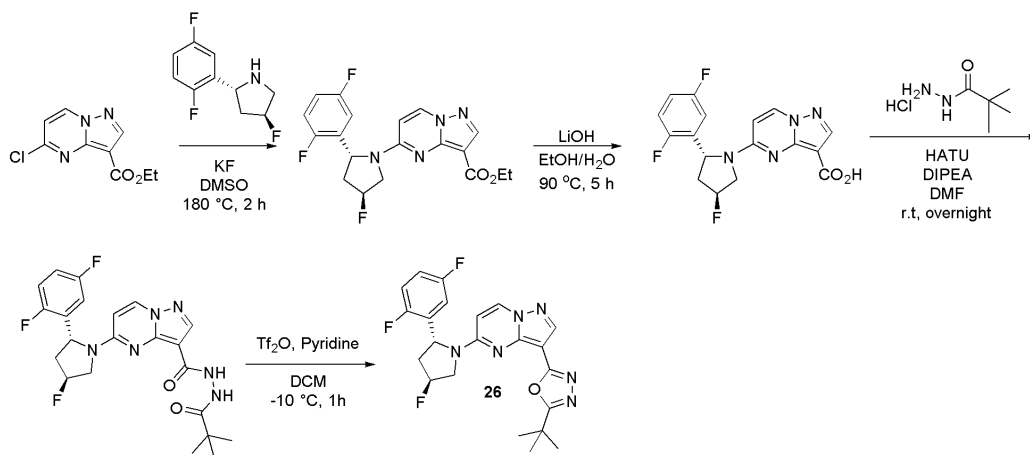
[0573] 실시예 36: 화합물 25의 제조: (R)-2-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-5-(피페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸



[0574]

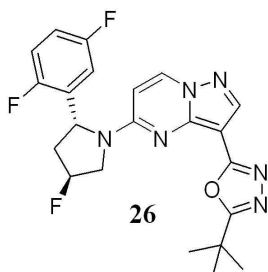
[0575] 다이글라임 (3.1 mL) 중 (R)-tert-부틸 4-(2-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르보닐)하이드라진카르보닐)피페리딘-1-카르복실레이트 (90.0 mg, 0.158 mmol)의 용액에 P₄S₁₀ (140 mg, 0.316 mmol) 및 Na₂CO₃ (67.0 mg, 0.632 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 2시간 동안 90 ° C에서 교반, 실온으로 냉각하고, 물과 EtOAc사이에 분배되었다. 분리된 유기층은 Na₂SO₄로 건조 및 진공에서 농축되었다. 잔류물은 (R)-2-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-5-(피페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸 (49.0 mg, 66%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (EtOAc 단독 내지 DCM:MeOH = 10:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. MS: 468.2 [MH⁺].

[0576] 실시예 37: 화합물 26의 제조



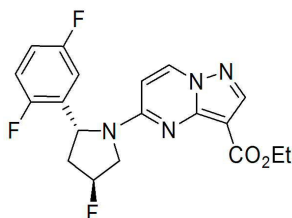
[0577]

[0578] 화합물 26: 2-tert-부틸-5-(5-((2R,4S)-2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸



[0579]

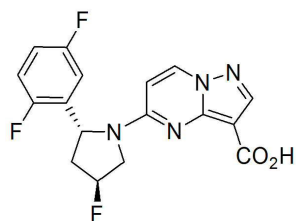
[0580] 단계 A: (R)-에틸 5-((2R,4S)-2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트



[0581]

[0582] DMSO (1.5 mL) 중 에틸 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트 (100 mg, 0.443 mmol), (2R,4S)-2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘 (중간체 6, 94.0 mg, 0.465 mmol) 및 KF (129 mg, 2.21 mmol)의 혼합물은 180 ° C에서 2시간 동안 교반되었다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물은 물과 EtOAc 사이에서 분배되었다. 분리된 유기층은 물과 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축되었다. 잔류물은 옅은 노란색 고체 상태의 (R)-에틸 5-((2R,4S)-2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트 (161 mg, 93%)를 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. ¹H-NMR (DMSO-d₆, Varian, 400 MHz): δ 1.16-1.30 (3H, m), 2.10-2.34 (1H, m), 2.73-2.95 (1H, m), 4.00-4.30 (3H, m), 4.52 and 5.47 (1H, s+s), 5.49-5.67 (2H, m), 6.11 and 6.74 (1H, s+s), 7.12-7.40 (3H, m), 8.15-8.30 (1H, m), 8.60-8.82 (1H, m).

[0583] 단계 B: 5-((2R,4S)-2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복시산

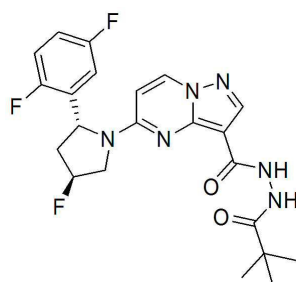


[0584]

[0585] EtOH (3.0 mL) and water (1.0 mL) 중 에틸 5-((2R,4S)-2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트 (161 mg, 0.412 mmol)의 용액에 LiOH (30.0 mg, 1.24 mmol)을 0 ° C에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 5시간 동안 90 ° C에서 가열하였고 실온으로 냉각하였다. EtOH의 증발 후, 잔류물은 pH 5~6이 될 때까지 2 N HCl 수용액으로 산성화하였고, 그 다음 EtOAc로 2번 추출하였다. 혼합 유기층은 흰색 고체 상태의 5-((2R,4S)-2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복시산 (107 mg, 72%)을 수득하기 위하여 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축되었다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 2.93-2.37 (1H, m), 2.70-2.95 (1H, m), 3.94-4.60 (2H, m), 5.35-5.68 (2H, m), 6.11 and 6.71 (1H, s+s), 7.00-7.40 (3H, m), 8.17 (1H, s), 8.60-6.82 (1H, m), 11.60 (1H, br. s).

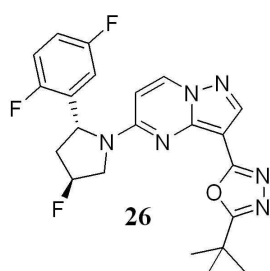
[0586] 단계 C: 5-((2R,4S)-2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-N'-피발로일피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드



[0587]

[0588] DMF (2.0 mL) 중 5-((2R,4S)-2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복시산 (107 mg, 0.295 mmol)의 용액에 피발로하이드라자이드 하이드로클로라이드 (135 mg, 0.886 mmol), DIPEA (0.206 mL, 1.18 mmol) 및 HATU (168 mg, 0.443 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 밤새 실온에서 교반하고, 물에 쏟아 부었다. 혼합물은 30분 동안 교반되었다. 침전된 고체는 여과로 수집되고, 흰색 고체 상태의 5-((2R,4S)-2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-N'-피발로일피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드 (101 mg, 74%)을 수득하기 위하여 진공하에서 건조되었다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1.17-1.26 (9H, m), 2.10-2.30 (1H, m), 2.78-2.95 (1H, m), 4.10-4.38 (2H, m), 5.35-5.67 (2H, m), 6.14 (0.3H, s), 6.76 (0.7H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.02-7.40 (3H, m), 8.15 and 8.24 (1H, s+s), 8.39 and 8.71 (1H, s+s), 8.86 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 9.48 and 9.83 (1H, s+s).

[0589] 단계 D: 2-tert-부틸-5-(5-((2R,4S)-2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸

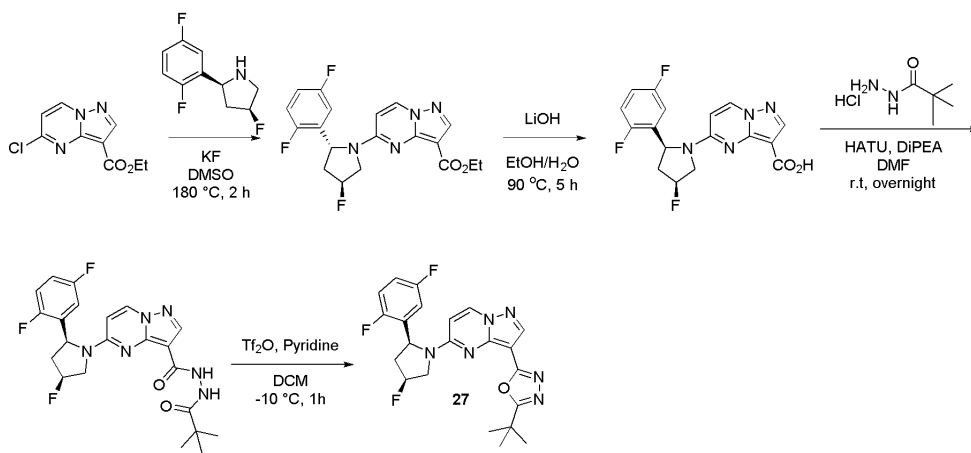


[0590]

[0591] DCM (1.5 mL) 중 5-((2R,4S)-2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-N'-피발로일피라졸로[1,5-

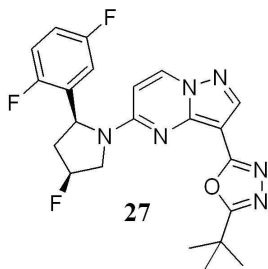
a] 피리미딘-3-카보하이드라자이드 (101 mg, 0.219 mmol)의 용액에 피리딘 (0.0410 mL, 0.505 mmol)을 0 ° C에서 첨가하였다. 혼합물은 -10 ° C로 냉각되고, 그 다음 트리플릭 언하이드라이드 (0.0780 mL, 0.461 mmol)를 그것에 드롭와이즈로 첨가하였다. 반응 혼합물은 -10 ° C에서 1시간 동안 교반되고 그 다음 1시간 동안 0 ° C에서 교반되었다. 물로 켄칭 후, 혼합물은 DCM으로 2번 추출되었다. 혼합 유기층은 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축되었다. 잔류물은 흰색 고체 상태의 2-tert-부틸-5-(5-((2R,4S)-2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸 (68.0 mg, 70%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1.23-1.44 (9H, m), 2.10-2.38 (1H, m), 2.80-3.00 (1H, m), 4.00-4.60 (2H, m), 5.35-5.51 (1H, m), 5.52-5.71 (1H, m), 6.14 and 6.81 (1H, s+s), 7.02-7.40 (3H, m), 8.38 (1H, s), 8.71-8.87 (1H, m). MS: 443.4 [MH⁺].

[0592] **실시예 38: 화합물 27의 제조**



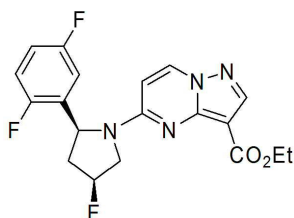
[0593]

[0594] 화합물 27: 5-((2S,4S)-2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-N'-피발로일피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드



[0595]

[0596] **단계 A:** 5-((2S,4S)-2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트.

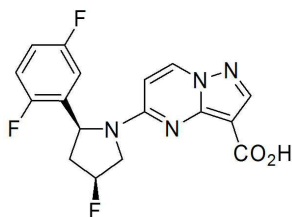


[0597]

[0598] DMSO (1.6 mL) 중 에틸 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트 (112 mg, 0.496 mmol), (2S,4S)-2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘 (중간체 7, 105 mg, 0.521 mmol) 및 KF (114 mg, 2.48 mmol)의 혼합물은 180 ° C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물은 물로 쏟아부었다. 혼합물은 30분 동안 교반하였다. 침전된 고체는 여과로 수집하였고 열은 노란색 고체 상태의 에틸 5-((2S,4S)-2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트 (171 mg, 88%)을 수득하기 위하여

여 진공하에서 건조하였다. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, Varian, 400 MHz): δ 1.04-1.38 (3H, m), 2.17-2.40 (1H, m), 2.62-2.98 (1H, m), 3.85-4.39 (4H, m), 5.45-5.53 (1H, m), 5.61 and 5.75 (1H, s+s), 6.17 and 6.71 (1H, s+s), 6.87-6.95 (1H, m), 7.05-7.40 (2H, m), 8.18-8.29 (1H, m), 8.60-8.90 (1H, m).

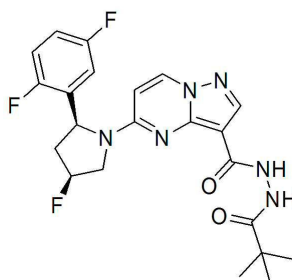
[0599] **단계 B:** 5-((2S,4S)-2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복시산



[0600]

[0601] EtOH (3.3 mL) and water (1.1 mL) 중 ethyl 5-((2S,4S)-2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트 (171 mg, 0.438 mmol)의 용액에 LiOH (31.0 mg, 1.31 mmol)을 0 ° C에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 5시간 동안 90 ° C에서 가열하였고 실온으로 냉각하였다. EtOH의 증발 후, 잔류물은 pH 5-6로 될때까지 2 N HCl 수용액으로 산성화하였고, 그 다음 EtOAc로 2번 추출하였다. 혼합 유기층은 노란색 고체 상태의 5-((2S,4S)-2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복시산 (150 mg, 95%)을 수득하기 위하여 브린으로 세척, Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, Varian, 400 MHz): δ 2.26-2.34 (1H, m), 2.70-2.95 (1H, m), 3.92-4.18 (1H, m), 4.20-4.38 (1H, m), 5.46-6.17 (3H, m), 6.84-6.92 (1H, m), 7.09-7.19 (1H, m), 7.25-7.28 (1H, m), 8.18 (1H, s), 8.60-8.75 (1H, m). * CO_2H 의 양성자는 관찰되지 않았다.

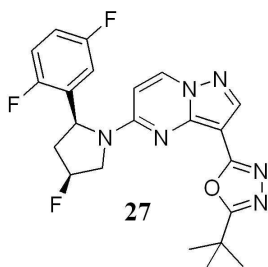
[0602] **단계 C:** 5-((2S,4S)-2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-N'-피발로일피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드



[0603]

[0604] DMF (2.7 mL) 중 5-((2S,4S)-2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복시산 (150 mg, 0.414 mmol)의 용액에 피발로하이드라자이드 하이드로클로라이드 (190 mg, 1.24 mmol), DIPEA (0.289 mL, 1.65 mmol) 및 HATU (236 mg, 0.621 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 밤새 실온에서 교반하고 물에 쏟아 부었다. 혼합물은 30분 동안 교반하였다. 침전된 고체는 여과로 수집하였고 얻은 노란색 고체 상태의 5-((2S,4S)-2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-N'-피발로일피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드 (102 mg, 53%)을 수득하기 위하여 진공하에서 건조하였다. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, Varian, 400 MHz): δ 1.47 (9H, s), 2.15-2.40 (1H, m), 2.70-2.98 (1H, m), 3.88-4.18 (1H, m), 4.20-4.45 (1H, m), 5.40-5.60 (2H, m), 6.75 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.85-7.40 (3H, m), 8.17 and 8.27 (1H, s+s), 8.53 and 8.71 (1H, s+s), 8.91 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 9.39 and 9.55 (1H, s+s).

[0605] **단계 D:** 2-tert-부틸-5-(5-((2S,4S)-2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸



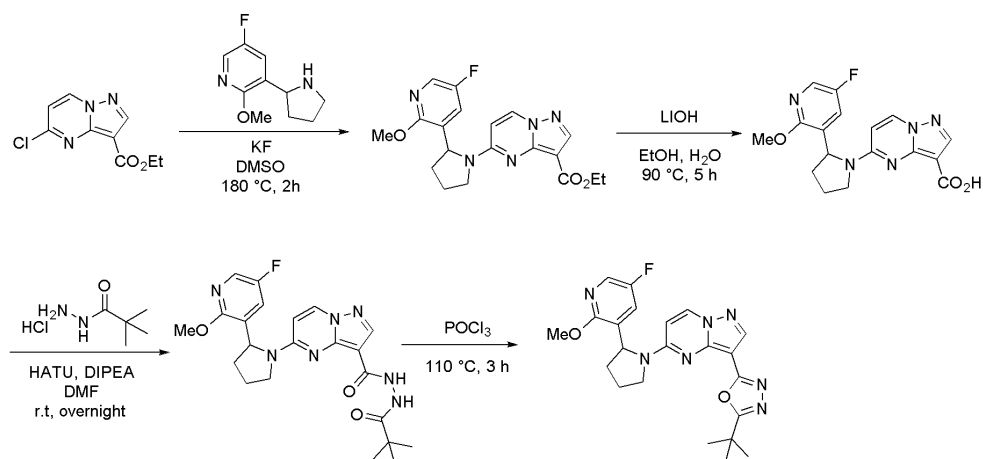
[0606]

[0607]

DCM (1.5 mL) 중 5-((2S,4S)-2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-N'-피발로일피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드 (102 mg, 0.222 mmol)의 용액에 피리딘 (0.0410 mL, 0.509 mmol)을 0 ° C에서 첨가하였다. -10 ° C로 냉각하고 그 다음 트리플릭 언하이드라이드 (0.0790 mL, 0.465 mmol)를 드롭와이즈로 그것에 첨가하였다. 반응 혼합물은 -10 ° C에서 1시간 동안 교반하고, 그 다음 1시간 동안 0 ° C에서 교반하였다. 물로 켄칭 후, 혼합물은 DCM으로 2번 추출하였다. 혼합된 유기층은 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축되었다. 잔류물은 흰색 고체 상태의 2-tert-부틸-5-(5-((2S,4S)-2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸 (28.0 mg, 26%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:3) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. ¹H-NMR (DMSO-d₆, Varian, 400 MHz): δ 1.15-1.52 (9H, m), 2.20-2.40 (1H, m), 2.65-2.81 (1H, m), 3.88-4.38 (2H, m), 5.40-5.85 (2H, m), 6.19-6.75 (1H, m), 6.85-7.40 (3H, m), 8.34 (1H, s), 8.70-8.70 (1H, m). MS: 443.4 [MH⁺].

[0608]

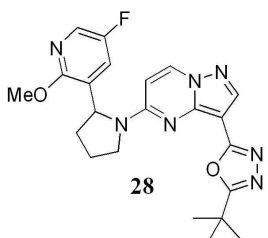
실시예 39: 화합물 28의 제조



[0609]

[0610]

화합물 28: 2-tert-부틸-5-(5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸



[0611]

[0612]

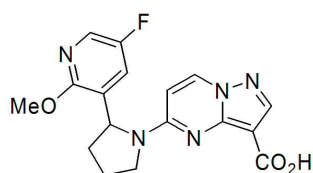
단계 A: 에틸 5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트



[0613]

[0614] DMSO (3.0 mL) 중 에틸 5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트 (200 mg, 0.886 mmol), 5-플루오로-2-메톡시-3-(피롤리딘-2-일)피리딘 (중간체 **3**, 186 mg, 0.948 mmol) 및 KF (257 mg, 4.43 mmol)의 혼합물은 180 ° C에서 2시간 동안 교반되었다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물은 물과 EtOAc로 분배되었다. 분리된 유기층은 물과 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축되었다. 잔류물은 흰색 거품 상태의 에틸 5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트 (225 mg, 74%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:1)상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1.25-1.30 (3H, m), 1.88-2.08 (3H, m), 2.23-2.37 (1H, m), 3.48-3.85 (1H, m), 3.90-4.09 (5H, m), 4.15-4.30 (1H, m), 5.14 (0.3H, m), 5.48 (0.7H, d, *J* = 7.6 Hz), 5.98 (0.3H, m), 6.65 (0.7H, d, *J* = 6.8 Hz), 7.22-7.41 (1H, m), 7.93-8.11 (1H, m), 8.12-8.30 (1H, m), 8.53 (0.3H, s), 8.76 (0.7H, d, *J* = 7.2 Hz).

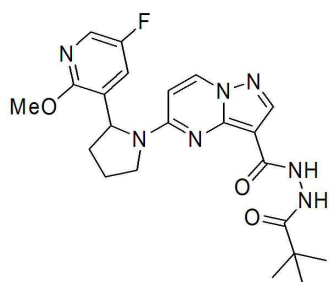
[0615] 단계 B: 5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복시산



[0616]

[0617] EtOH (5.0 mL) and water (1.6 mL) 중 에틸 5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)사이클로펜틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트 (255 mg, 0.663 mmol)의 용액에 LiOH (48.0 mg, 1.99 mmol)을 0 ° C에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 5시간 동안 90 ° C에서 가열하였고 실온에서 냉각하였다. EtOH을 증발 후, 잔류물은 pH 5~6가 될 때까지 2 N HCl 수용액으로 산성화하였고, 그 다음 EtOAc로 2번 추출하였다. 혼합 유기층은 흰색 고체 상태의 5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복시산 (170 mg, 72%)을 수득하기 위하여 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1.82-2.08 (3H, m), 2.26-2.48 (1H, m), 3.45-3.80 (2H, m), 3.88-4.08 (3H, m), 5.15 and 5.46 (1H, s+s), 6.64 and 7.34 (1H, s+s), 7.34 (1H, s), 7.92-8.18 (2H, m), 8.42-8.85 (1H, m). * CO₂H의 양성자는 관찰되지 않았다.

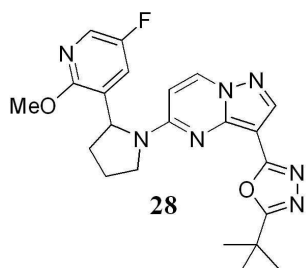
[0618] 단계 C: 5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N'-피발로일피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드



[0619]

[0620] DMF (3.1 mL) 중 5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복시산 (170 mg, 0.476 mmol)의 용액에 피발로하이드라자이드 하이드로클로라이드 (218 mg, 0.143 mmol), DIPEA (0.332 mL, 1.90 mmol) 및 HATU (271 mg, 0.714 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 밤새 실온에서 교반하고 물에 쏟아부었다. 혼합물은 30분 동안 교반하였다. 침전된 고체는 여과로 수집되었고 흰색 고체 상태의 5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N'-피발로일피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드 (164 mg, 76%)을 수득하기 위하여 진공하에서 건조되었다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1.10-1.23 (9H, m), 1.77-2.10 (3H, m), 2.20-2.48 (1H, m), 3.57-3.78 (1H, m), 3.88-3.99 (3H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 5.19 (0.3H, d, *J* = 7.2 Hz), 5.31 (0.7H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.01 (0.3H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.69 (0.7H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.3-7.42 (1H, m), 7.89-7.98 (1H, m), 8.05-8.18 (1H, m), 8.19-8.32 (1H, m), 8.60 (0.3H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.83 (0.7H, d, *J* = 7.6 Hz), 9.29 and 9.54 (1H, s+s).

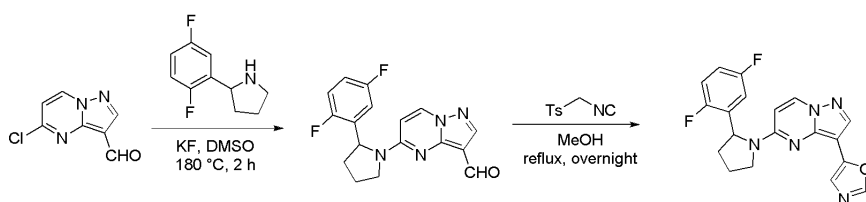
[0621] **단계 D:** 2-tert-부틸-5-(5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸



[0622]

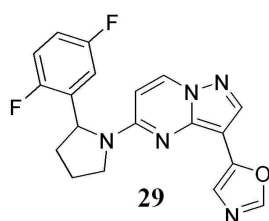
[0623] 5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N'-피발로일피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드 (110 mg, 242 mmol) 및 POCl₃ (0.675 mL, 7.25 mmol)의 혼합물은 2시간 동안 환류하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물은 물과 DCM 사이에서 분배되었다. 분리된 유기층은 물과 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축되었다. 잔류물은 흰색 고체 상태의 2-tert-부틸-5-(5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸 (61.0 mg, 58%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:1 내지 1:4) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. ¹H-NMR (DMSO-d₆, Varian, 400 MHz): δ 1.22 and 1.44 (9H, s+s), 1.70-2.10 (3H, m), 2.20-2.40 (1H, m), 3.52-3.85 (1H, m), 3.95-4.12 (4H, m), 5.15 (0.3H, d, J = 7.6 Hz), 5.50 (0.7H, d, J = 7.6 Hz), 6.00 (0.3H, d, J = 7.2 Hz), 6.70 (0.7H, d, J = 8.0 Hz), 7.23-7.42 (1H, m), 7.95-8.15 (1H, m), 8.30-8.42 (1H, m), 8.60 (0.3H, d, J = 7.2 Hz), 8.83 (0.7H, d, J = 7.2 Hz). MS: 438.4 [MH⁺].

[0624] **실시예 40: 화합물 29의 제조**



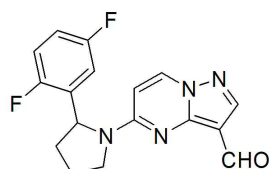
[0625]

[0626] 화합물 29: 5-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)옥사졸



[0627]

[0628] **단계 A:** 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보알데하이드

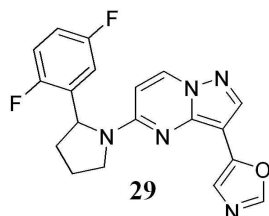


[0629]

[0630] DMSO (5.5 mL) 중 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3- 카보알데하이드 (300 mg, 1.65 mmol), 2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘 (중간체 2, 324 mg, 1.77 mmol) 및 KF (480 mg, 8.26 mmol)의 혼합물은 180 ° C에서 2 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물은 물로 쏟아부었다. 혼합물은 EtOAc로 2번 추출하였다. 혼합 유기층은 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 노란색 고체 상태의 5-(2-

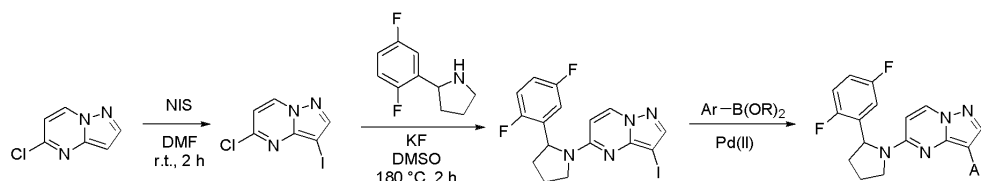
(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카브알데하이드 (540 mg, 100%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (EtOAc 단독 내지 DCM:MeOH = 20:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.90-2.28 (3H, m), 2.38-2.60 (1H, m), 3.60-4.18 (2H, m), 5.14-5.28 (0.6H, m), 5.54-5.72 (0.4H, m), 5.84-6.02 (0.6H, m), 6.35-6.46 (0.4H, m), 6.68-6.78 (1H, m), 6.82-7.20 (2H, m), 8.10-8.36 (2H, m), 9.77 and 10.11 (1H, s+s).

단계 B: 5-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)옥사졸

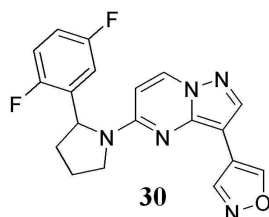


MeOH (9.2 mL) 중 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3- 카브알데하이드 (300 mg, 0.914 mmol)의 용액에 1-(이소시아노메틸설포닐)-4-메틸벤젠 (178 mg, 0.914 mmol) 및 K₂CO₃ (126 mg, 0.914 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 4시간 동안 환류하고 실온으로 냉각하였다. MeOH의 증발 후, 잔류물은 DCM 및 물 사이에 분배되었다. 유기층은 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축되었다. 잔류물은 노란색 고체 상태의 5-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)옥사졸 (46.0 mg, 13%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. ¹H-NMR (MeOH-d₄, Varian, 400 MHz): δ 1.95-2.25 (3H, m), 2.40-2.50 (1H, m), 3.50-3.88 (2H, m), 3.89-4.10 (1H, m), 5.20-5.70 (1H, m), 6.56-6.77 (1H, m), 6.80-7.20 (3H, m), 7.07-7.20 (1H, m), 7.92-8.20 (1H, m), 8.22-8.55 (1H, m). MS: 368.2 [MH⁺].

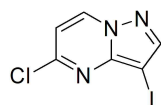
실시예 41: 화합물 30의 제조



화합물 30: 4-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아이소옥사졸



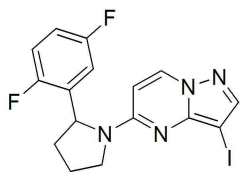
단계 A: 5-클로로-3-아이오도피라졸로[1,5-a]피리미딘



DMF (13 mL) 중 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘 (1.00 g, 6.51 mmol)의 용액에 *N*-아이오도석신아마이드 (1.61 g, 7.16 mmol)를 실온에서 포션와이즈로 첨가하였다. 반응 혼합물은 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 물의 첨가 후, 혼합물은 실온에서 추가로 30분 동안 교반하였다. 침전된 고체는 여과로 수집되고 얻은 노란색 고체 상태의 5-클로로-3-아이오도피라졸로[1,5-a]피리미딘 (1.74 g, 96%)을 수득하기 위하여 진공하에서 건조하였

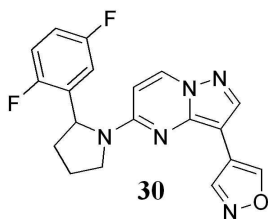
다. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, Varian, 400 MHz): δ 7.15 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.34 (1H, s), 9.17 (1H, d, $J = 7.2$ Hz).

[0641] 단계 B: 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-아이오도피라졸로[1,5-a]피리미딘



[0642]

[0643] DMSO (7.4 mL) 중 5-클로로-3-아이오도피라졸로[1,5-a]피리미딘 (621 mg, 2.22 mmol), 2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘 (중간체 2, 407 mg, 2.22 mmol) 및 KF (645 mg, 11.1 mmol)의 용액은 180 ° C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물은 물로 희석하였다. 혼합물은 EtOAc로 2번 추출하였다. 혼합 유기층은 브린으로 세척, Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 옅은 노란색 고체 상태의 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-아이오도피라졸로[1,5-a]피리미딘 (819 mg, 86%)을 수득하기 위하여 SiO_2 (Hex:EtOAc = 5:1 내지 3:1 내지 2:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, Varian, 400 MHz): δ 1.80-2.15 (3H, m), 2.38-2.50 (1H, m), 3.50-3.80 (1H, m), 3.95-3.99 (1H, m), 5.21-5.51 (1H, m), 5.99 and 6.53 (1H, s+s), 6.97 (1H, s), 7.11-7.26 (1H, m), 7.95 (1H, m), 8.44-8.64 (1H, m).

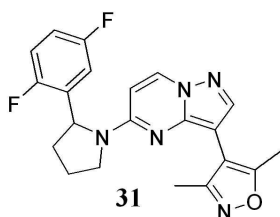


[0644]

[0645] 단계 C: 4-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)이소옥사졸

[0646] 다이옥산 (0.90 mL) 및 물 (0.10 mL) 중 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-아이오도피라졸로[1,5-a]피리미딘 (40.0 mg, 0.0940 mmol), K_3PO_4 (60.0 mg, 0.282 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 첨가물 (7.66 mg, 9.39 μmol) 및 이소옥사졸-4-일보로닉애씨드(21.0 mg, 0.188 mmol)의 혼합물은 N_2 가스로 탈기하였다. 반응 혼합물은 밀봉된 병 안에서 15시간 동안 100 ° C에서 가열되었고 실온으로 냉각하였다. 진공에서 농축 후, 잔류물은 EtOAc로 희석하고, 실리카 겔 패드를 통해 여과하였다. 여과물은 진공에서 농축되었다. 잔류물은 갈색 오일 상태의 4-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)이소옥사졸 (5.90 mg, 17%)을 수득하기 위하여 SiO_2 (Hex:EtOAc = 1:3 내지 1:4) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{MeOH}-d_4$, Varian, 400 MHz): δ 1.95-2.20 (3H, m), 2.40-2.60 (1H, m), 3.50-4.12 (3H, m), 5.12-5.70 (1H, m), 5.80-6.40 (1H, m), 6.74 (1H, s), 6.92 (1H, s), 7.00-7.18 (1H, m), 8.00 (1H, s), 8.10-8.50 (2H, m). MS: 368.2 [MH^+].

[0647] 실시예 42: 화합물 31의 제조: 4-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3,5-다이메틸이소옥사졸



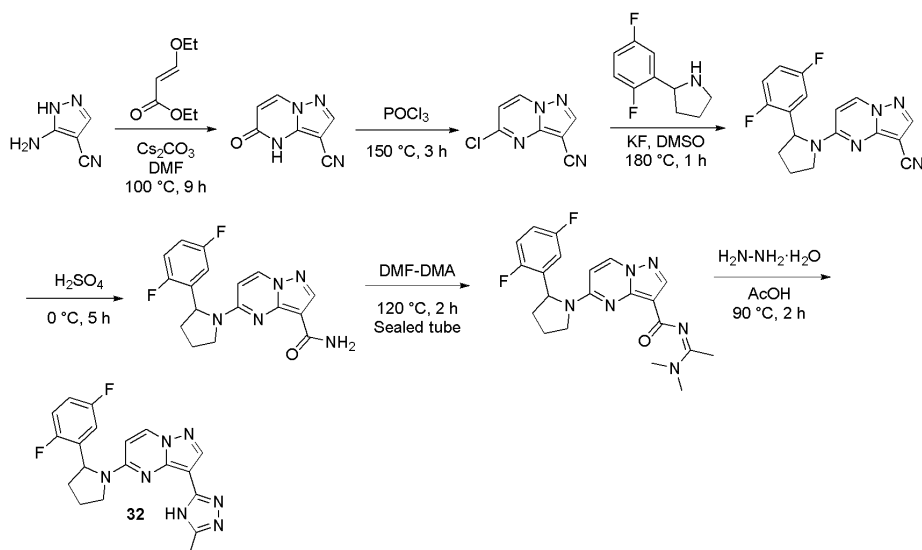
[0648]

[0649] 다이옥산 (1.9 mL) 및 물 (0.21 mL) 중 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-아이오도피라졸로[1,5-

a]피리미딘 (90.0 mg, 0.211 mmol), K_3PO_4 (134 mg, 0.634 mmol), $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ 첨가물 (17.0 mg, 0.0210 mmol) 및 3,5-다이메틸이소옥사졸-4-일보로닉애씨드 (60.0 mg, 0.422 mmol)의 혼합물은 N_2 가스로 탈기하였다. 반응 혼합물은 밀봉된 튜브 내에서 약 $100^\circ C$ 에서 15시간 동안 가열하였고, 실온으로 냉각하였고, EtOAc 및 물 사이에 분배되었다. 분리된 유기층은 브린으로 세척, Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 노란색 고체 상태의 4-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3,5-다이메틸이소옥사졸 (13.0 mg, 15%)을 수득하기 위하여 SiO_2 (Hex:EtOAc = 1:3 내지 1:4) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. ^1H -NMR ($CDCl_3$, Varian, 400 MHz): δ 1.95-2.63 (10H, m), 3.70 (1H, s), 3.91 (1H, s), 5.08-5.55 (1H, m), 5.70-6.38 (1H, m), 6.84 (1H, m), 6.91 (1H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.84 (1H, s), 8.27 (1H, m). MS: 369.2 $[MH]^+$.

[0650]

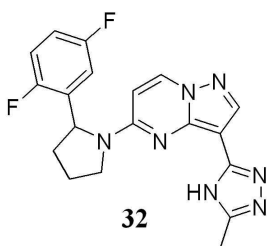
실시예 43: 화합물 32의 제조



[0651]

[0652]

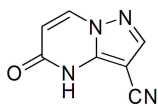
화합물 32: 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-(5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘



[0653]

[0654]

단계 A: 5-옥소-4,5-다이하이드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보니트릴

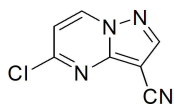


[0655]

[0656]

DMF (18 mL) 중 5-아미노-1H-피라졸-4-카보니트릴 (1.00 g, 9.25 mmol), 에틸 3-에톡시아크릴레이트 (2.00 mL, 13.8 mmol) 및 Cs_2CO_3 (4.52 g, 13.88 mmol)의 혼합물은 $100^\circ C$ 에서 9시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물은 $0^\circ C$ 로 냉각 후, pH = 2-3 될때까지 2 N HCl 수용액으로 산성화하였다. 침전된 고체는 여과로 수집하고, EtOAc 후에 물로 세척하였고, 흰색 고체 상태의 5-옥소-4,5-다이하이드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보니트릴 (1.33 g, 90%)을 수득하기 위하여 진공하에서 건조하였다. ^1H -NMR ($DMSO-d_6$, Varian, 400 MHz): δ 6.24 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.31 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 7.6 Hz), 13.24 (1H, br. s).

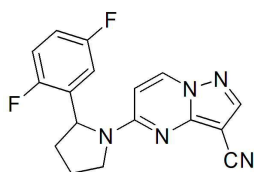
[0657] **단계 B:** 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보니트릴



[0658]

[0659] 5-옥소-4,5-다이하이드로피라졸로[1,5-a]피리미딘- 카보니트릴 (1.33 g, 8.31 mmol) 및 POCl₃ (7.74 mL, 83 mmol)의 혼합물은 150 ° C에서 3시간 동안 가열되었고 실온으로 냉각하였다. 진공에서 농축 후, 잔류물은 흰색 고체 상태의 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보니트릴 (343 mg, 23%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc = 2:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 7.09 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 8.39 (1H, s), 8.68 (1H, d, *J* = 7.2 Hz).

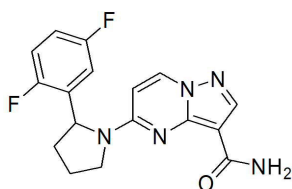
[0660] **단계 C:** 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보니트릴



[0661]

[0662] DMSO (10 mL) 중 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보니트릴 (343 mg, 1.92 mmol) 및 2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘 (중간체 **2**, 343 mg, 1.87 mmol)의 혼합물은 1시간 동안 180 ° C에서 가열하였고 실온으로 냉각하였다. 반응 혼합물은 물로 희석하였고 EtOAc로 2번 추출하였다. 혼합 유기층은 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축되었다. 잔류물은 아이보리색 고체 상태의 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보니트릴 (611 mg, 98%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc = 2:1 내지 1:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 2.05-2.11 (3H, m), 2.47-2.55 (1H, m), 3.67-4.10 (2H, m), 5.20 (0.7 H, s), 5.65 (0.3 H, s), 5.96 (0.7 H, s), 6.43 (0.3 H, s), 6.69-6.73 (1H, m), 6.96-7.09 (2H, m), 8.01-8.31 (3H, m).

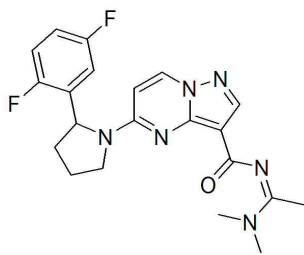
[0663] **단계 D:** 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복스아마이드



[0664]

[0665] 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보니트릴 (230 mg, 0.707 mmol) 및 농축 H₂SO₄ (1.13 mL, 21.2 mmol)의 혼합물은 5시간 동안 0 ° C에서 교반되었다. 얼음물의 추가 후, 혼합물은 EtOAc로 2번 추출하였다. 혼합 유기층은 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하여 흰색 고체 상태의 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3- 카복스아마이드 (172 mg, 71%)를 수득하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 2.05-1.11 (2H, m), 2.47-2.55 (1H, m), 3.67-4.10 (2H, m), 5.12-5.32 (1H, m), 5.52 (0.6H, s), 5.74 (0.4H, s), 5.90 (0.4H, s), 6.32 (0.6H, s), 6.69-6.74 (1H, m), 6.96-7.09 (2H, m), 7.80 (0.5H, s), 8.20 (0.5H, s), 8.25-8.40 (1H, m). * NH₂NH₂ 의 2개의 양성자는 관찰되지 않았다.

[0666] **단계 E:** (Z)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(1-(다이메틸아미노)에틸리덴)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복스아마이드



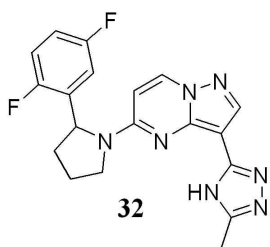
[0667]

[0668]

5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복사마이드 (100 mg, 0.291 mmol) 및 1,1-다이메톡시-N,N-다이메틸에탄아민 (1.06 mL, 7.28 mmol)의 혼합물은 밀봉된 튜브 내에서 2시간 동안 120 ° C로 가열하였다. 반응 혼합물은 실온으로 냉각하였고 크루드(crude) (Z)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(1-(다이메틸아미노)에틸리텐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복사마이드 (160 mg, 99 %)을 수득하기 위하여 진공에서 농축하였으며, 추가 정제 없이 다음 반응을 위하여 사용되었다.

[0669]

단계 F: 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-(5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘



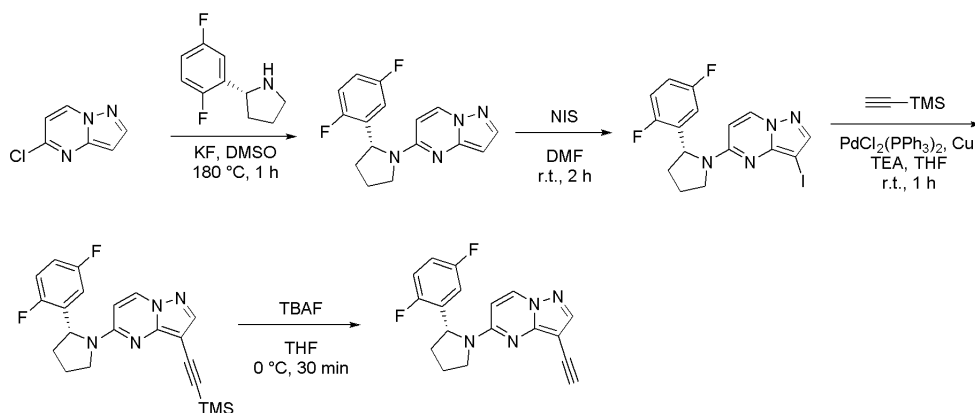
[0670]

[0671]

AcOH (1.0 mL) 중 크루드 (Z)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(1-(다이메틸아미노)에틸리텐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복사마이드 (160 mg, 0.291 mmol)의 용액에 하이드라진 하이드레이트 (22.0 mg, 0.437 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물은 2시간 동안 90 ° C 에서 가열하였고, 그 다음 진공에서 농축하였다. 고체가 침전하는 동안 잔류물은 물로 처리되었다. 고체는 여과로 수집하였고, 물 및 헥산으로 세척하고, 흰색 고체 상태의 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-(5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘 (58.0 mg, 52%)을 수득하기 위하여 진공하에서 건조하였다. ¹H-NMR (MeOH-d₄, Varian, 400 MHz): δ 1.92-2.26 (3H, m), 2.34 (3H, m), 2.44-2.60 (2H, m), 3.67-4.22 (2H, m), 5.17 (0.4H, s), 5.68 (0.6H, s), 6.11 (0.4H, s), 6.65 (0.6H, s), 6.80-7.20 (2H, m), 7.20-7.43 (1H, m), 8.20-8.60 (2H, m). MS: 382.3 [MH⁺].

[0672]

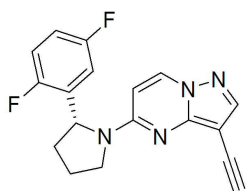
실시예 44: 중간체 화합물 13의 제조



[0673]

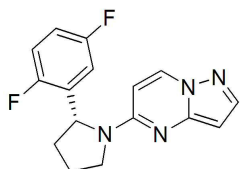
[0674]

중간체 화합물 13: tert-부틸 3-(4-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0675]

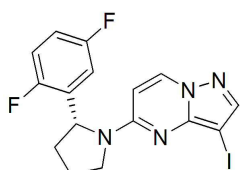
[0676] **단계 A:** (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘



[0677]

[0678] DMSO (26 mL) 중 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘 (1.18 g, 7.68 mmol), (R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘 (1.51 g, 8.22 mmol) 및 KF (2.32 g, 39.1 mmol)의 혼합물은 180 ° C에서 2시간 동안 가열되었다. 반응 혼합물은 실온으로 냉각하고 물에 쏟아 부었다. 혼합물은 추가 30분 동안 실온에서 교반되었다. 침전된 고체는 여과에 의해 수집되었고 노란색 고체 상태의 (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘 (1.70 g, 74%)을 수득하기 위하여 진공하에서 건조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , Varian, 400 MHz): δ 1.88-2.06 (3H, m), 2.33-2.45 (1H, m), 3.56-3.70 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 5.38 (1H, s), 5.98 (1H, s), 6.10-6.50 (1H, m), 6.85-6.91 (1H, m), 7.10-7.15 (1H, m), 7.26-7.32 (1H, m), 7.81 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.60 (1H, s).

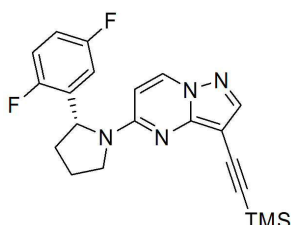
[0679] **단계 B:** (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-아이오도피라졸로[1,5-a]피리미딘



[0680]

[0681] DMF (6.5 mL) 중 (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘 (975 mg, 3.25 mmol)의 용액에 NIS (804 mg, 3.57 mmol)을 실온에서 포션와이즈로 첨가하였다. 반응 혼합물은 2시간 동안 교반하고 물에 쏟아부었다. 혼합물은 30분 더 교반하였다. 침전된 고체는 여과로 수집되고 연한 노란색 고체 상태의 (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-아이오도피라졸로[1,5-a]피리미딘 (1.19 g, 86%)을 수득하기 위하여 진공하에서 건조되었다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , Varian, 400 MHz): δ 1.80-2.15 (3H, m), 2.38-2.50 (1H, m), 3.50-3.80 (1H, m), 3.95-3.99 (1H, m), 5.21-5.51 (1H, m), 5.99 and 6.53 (1H, s+s), 6.97 (1H, s), 7.11-7.26 (1H, m), 7.95 (1H, m), 8.44-8.64 (1H, m).

[0682] **단계 C:** (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-((트리메틸실릴)에틸닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘

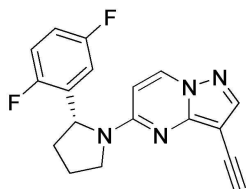


[0683]

[0684] THF (10 mL) 및 TEA (10 mL) 중 (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-아이오도피라졸로[1,5-a]피리미딘 (1.19 g, 2.79 mmol)의 용액에 CuI (53.0 mg, 0.279 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (196 mg, 0.279 mmol) 및 에틸닐트리메틸실란 (0.596 mL, 4.19 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온에서 교반하였다. EtOAc로 세척하면서 셀라이트(Celite) 패드를 통하여 여과한 후, 여과물은 진공에서 농축되었다. 잔류물은 EtOAc로 희석, 브린으로 세척, Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 점성이 있는 노란색 오일 상태의 (R)-5-

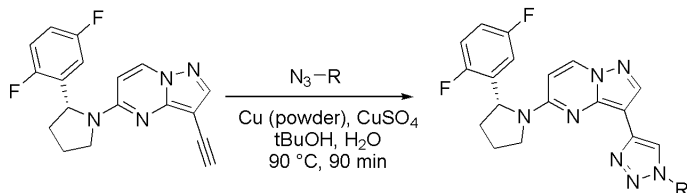
(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-((트리메틸실릴)에티닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘 (832 mg, 75%)을
수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc = 2:1 내지 1:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. ¹H-NMR
(CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 0.260 (9H, s), 2.03-2.20 (3H, m), 2.49 (1H, br. s), 3.63-4.15 (2H, m),
5.17 and 6.25 (1H, br. s + br. s), 5.83 (1H, br. s), 6.73-6.77 (1H, m), 6.91 (1H, br. s), 7.04 (1H,
br. s), 7.93 (1H, s), 8.11 (1H, br. s).

단계 D: (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-에티닐피라졸로[1,5-a]피리미딘

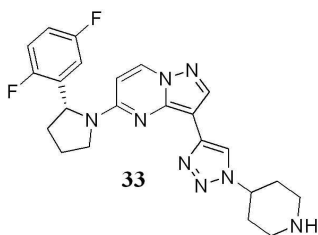


THF (10 mL) 중 (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-((트리메틸실릴)에티닐)-피라졸로[1,5-a]피리미딘 (832 mg, 2.10 mmol)의 용액에 TBAF (THF 내 1 M 용액, 2.52 mL, 2.52 mmol)를 0 ° C에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 0 ° C에서 30분 동안 교반하였다. NH₄Cl 포화 수용액으로 켄칭 후, 혼합물은 EtOAc로 2번 추출하였다. 혼합 유기층은 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 점성이 있는 노란색 오일 상태의 (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-에티닐피라졸로[1,5-a]피리미딘 (659 mg, 97%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc = 3:2 내지 1:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.98-2.18 (3H, m), 2.50 (1H, br. s), 3.24 (1H, s), 3.93 (1H, br. s), 4.06 (1H, br. s), 5.19 (1H, br. s), 5.87 (1H, br. s), 6.75 (1H, br. s), 6.92 (1H, br. s), 7.05 (1H, br. s), 7.96 (1H, s), 8.14 (1H, br. s).

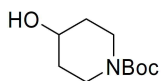
실시예 45: 화합물 33의 제조



화합물 33: (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-(1-(피페리딘-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘



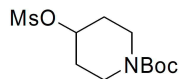
단계 A: tert-부틸 4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트



MeOH (16 mL) 중 tert-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (1.00 g, 5.02 mmol)의 용액에 NaBH₄ (285 mg, 7.53 mmol)을 0 ° C에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 0 ° C에서 1시간 동안 교반하였다. 진공에서 농축 후, 잔류물은 EtOAc와 물 사이에 분배되었다. 분리된 수성층은 EtOAc로 추출하였다. 혼합 유기층은 점성이 있는 옅은 노

란색 오일 상태의 tert-부틸 4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (1.01 g, 100%)을 수득하기 위하여 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였고, 추가 정제없이 다음 반응을 위해 사용되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.46 (9H, s), 1.48-1.50 (2H, m), 1.84-1.87 (2H, m), 2.99-3.06 (2H, m), 3.81-3.87 (3H, m). * OH 는 관찰되지 않았다.

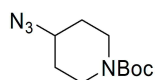
[0695] **단계 B:** tert-부틸 4-(메틸설포닐옥시)피페리딘-1-카르복실레이트



[0696]

[0697] DCM (16 mL) 중 tert-부틸 4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (1.01 g, 5.02 mmol)의 용액에 MsCl (0.469 mL, 6.02 mmol)에 이어 TEA (0.909 mL, 6.52 mmol) 및 DMAP (61.0 mg, 0.502 mmol)을 0 ° C에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 DCM로 희석, 물, 2 N HCl 수용액, NaHCO₃ 포화 수용액 및 뒤이어 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하여 흰색 고체 상태의 tert-부틸 4-(메틸설포닐옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.40 g, 100%)을 수득하였으며, 이는 추가 정제 없이 다음 반응을 위하여 사용되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.46 (9H, s), 1.78-1.86 (2H, m), 1.94-1.99 (2H, m), 3.04 (3H, s), 3.27-3.34 (2H, m), 3.68-3.72 (2H, m), 4.86-4.91 (1H, m).

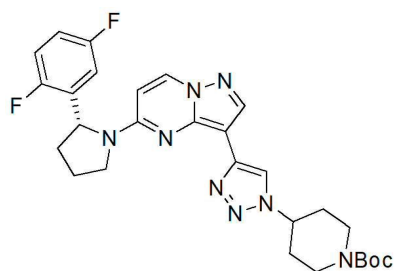
[0698] **단계 C:** tert-부틸 4-아지도피페리딘-1-카르복실레이트



[0699]

[0700] DMF (25 mL) 중 tert-부틸 4-(메틸설포닐옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.40 g, 5.02 mmol)의 용액에 소듐 아자이드 (979 mg, 15.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물은 흰색 고체가 형성되는 동안, 100 ° C에서 12시간 동안 열을 가하였다. 진공에서 농축 후, 잔류물은 EtOAc과 물 사이에 분배되었다. 수성층은 EtOAc로 추출되었다. 혼합 유기층은 브린으로 세척되고, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 무색 오일 상태의 tert-부틸 4-아지도피페리딘-1-카르복실레이트 (948 mg, 83%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc = 5:1)상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.46 (9H, s), 1.53-1.57 (2H, m), 1.85-1.88 (2H, m), 3.05-3.12 (2H, m), 3.54-3.60 (1H, m), 3.81-3.84 (1H, m).

[0701] **단계 D:** (R)-tert-부틸 4-(4-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트

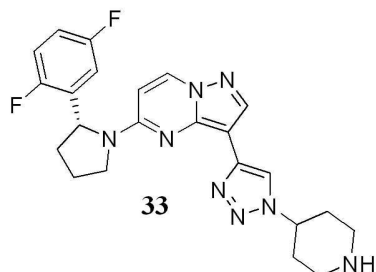


[0702]

[0703] tBuOH (2.0 mL) 중 (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-에티닐피라졸로[1,5-a]피리미딘 (중간체 13, 144 mg, 0.444 mmol) 및 tert-부틸 4-아지도피페리딘-1-카르복실레이트 (111 mg, 0.488 mmol)의 용액에 물 (1.0 mL) 과 1 M 황산구리 수용액 (0.089 mL, 0.089 mmol)에 이어 구리 파우더 (23.0 mg, 0.355 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물은 90 ° C에서 90분 동안 가열하였다. 반응 혼합물은 실온으로 냉각하고 EtOAc로 희석하였다. 물 (2.0 mL)에 이어 농축 NH₄OH (2.0 mL)의 첨가 후, 혼합물은 30분 동안 힘차게 교반하였고 EtOAc로 2번 추출하였다. 혼합 유기층은 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 노란색 거품 상태의 (R)-tert-부틸-4-(4-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (177 mg, 72%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (EtOAc 단독 내지

DCM:MeOH = 30:1)상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1.49 (9H, s), 1.83-2.22 (7H, m), 2.48 (1H, br. s), 2.97 (2H, s), 3.66 (1H, br. s), 3.91 (1H, br. s), 4.35 (2H, br. s), 4.67 (1H, br. s), 5.70 (1H, br. s), 6.34 (1H, br. s), 6.75 (1H, br. s), 6.91 (1H, br. s), 7.13 (1H, br. s), 7.52 (1H, s), 8.35 (1H, br. s), 8.48 (1H, s).

[0704] **단계 E:** (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-(1-(피페리딘-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘

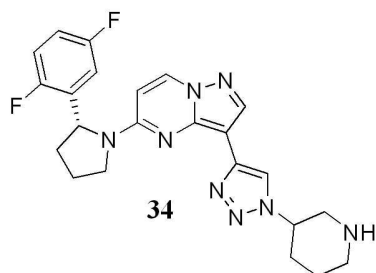


[0705]

[0706] DCM (1.6 mL) 중 (R)-tert-부틸-4-(4-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (177 mg, 0.321 mmol)의 용액에 TFA (0.867 mL, 11.2 mmol)를 0 ° C에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 진공에서 농축 후, 잔류물은 DCM으로 희석, NaHCO_3 포화 수용액 및 브린으로 세척, Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 노란색 거품 상태의 (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-(1-(피페리딘-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘 (100 mg, 69%)를 수득하기 위하여 SiO_2 (DCM:MeOH = 10:1 내지 3:1 내지 2:1)

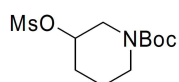
상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1.83-2.30 (8H, m), 2.50 (1H, br. s), 2.85 (2H, t, J = 11.2 Hz), 3.30-3.33 (2H, m), 3.69 (1H, br. s), 3.93 (1H, br. s), 4.58 (1H, br. s), 5.24 and 5.68 (1H, br. s + br. s), 5.87 and 6.30 (1H, br. s + br. s), 6.75 (1H, br. s), 6.90 (1H, br. s), 7.12 (1H, br. s), 7.57 (1H, s), 8.30 (1H, br. s), 8.48 (1H, s). MS: 451.1 [MH^+].

[0707] **실시예 46: 화합물 34의 제조:** 5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-(1-(피페리딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘



[0708]

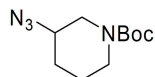
[0709] **단계 A:** tert-부틸 3-(메틸설포닐옥시)피페리딘-1-카르복실레이트



[0710]

[0711] DCM (16 mL) 중 tert-부틸 3-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (1.00 g, 4.97 mmol)의 용액에 MsCl (0.465 mL, 5.96 mmol)에 이어 TEA (0.895 mL, 6.46 mmol)를 0 ° C에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 무색 오일 상태의 tert-부틸 3-(메틸설포닐옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.39 g, 100%)을 수득하기 위하여 DCM으로 희석, 물, 2 N HCl 수용액, NaHCO_3 포화 수용액 및 브린으로 차례대로 세척, Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였고, 추가 정제없이 다음 반응을 위하여 사용되었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1.47 (9H, s), 1.55 (1H, br. s), 1.78-2.01 (3H, m), 3.06 (3H, s), 3.28-3.38 (1H, m), 3.42-3.48 (1H, m), 3.54-3.68 (2H, m), 4.72 (1H, br. s).

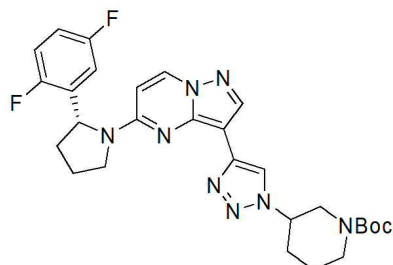
[0712] 단계 B: tert-부틸 3-아지도피페리딘-1-카르복실레이트



[0713]

[0714] DMF (24 mL) 중 tert-부틸 3-(메틸설포닐옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.39 g, 4.98 mmol)의 용액에 소듐 아자이드 (970 mg, 14.9 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물은 흰색 고체가 형성되는 동안, 교반하면서 100 ° C에서 4시간 동안 가열하였다. 진공에서 농축 후, 잔류물은 EtOAc과 물 사이에 분배되었다. 수성층은 EtOAc로 추출하였다. 혼합 유기층은 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 무색 오일 상태의 tert-부틸 3-아지도피페리딘-1-카르복실레이트 (840 mg, 74%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc = 20:1 내지 10:1 내지 5:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.47 (9H, s), 1.49-1.62 (2H, m), 1.77 (1H, br. s), 1.96 (1H, br. s), 2.90-3.30 (2H, m), 3.44-3.50 (1H, m), 3.52-3.90 (2H, m).

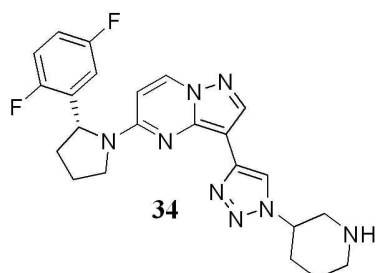
[0715] 단계 C: tert-부틸 3-(4-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0716]

[0717] tBuOH (1.4 mL) 중 (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-ethynyl피라졸로[1,5-a]피리미딘 (중간체 13, 92.0 mg, 0.284 mmol) 및 tert-부틸 3-아지도피페리딘-1-카르복실레이트 (71.0 mg, 0.312 mmol)의 용액에 물 (1.0 mL) 및 1 M 황산구리 수용액 (0.057 mL, 0.057 mmol)에 이어 구리 파우더 (14.0 mg, 0.227 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물은 90 ° C에서 90분 동안 가열하였다. 반응 혼합물은 실온으로 냉각하였고 그 다음 EtOAc로 희석하였다. 물 (2.0 mL)에 이어 농축 NH₄OH (2.0 mL)을 첨가한 후, 혼합물은 30분 동안 힘차게 교반되고 EtOAc로 2번 추출하였다. 혼합 유기층은 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 노란색 오일 상태의 tert-부틸 3-(4-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (123 mg, 79%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (EtOAc 단독 내지 DCM:MeOH = 30:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.48 (9H, s), 1.63-1.76 (2H, m), 1.90-1.94 (1H, m), 2.04 (1H, br. s), 2.16 (2H, br. s), 2.29 (1H, br. s), 2.40-2.58 (1H, m), 2.80-3.50 (2H, m), 3.68 (1H, br. s), 3.92 (1H, br. s), 4.18 (1H, br. s), 4.30-4.60 (2H, m), 5.23 and 5.66 (1H, br. s + br. s), 5.86 and 6.31 (1H, br. s + br. s), 6.75-6.77 (1H, m), 6.91 (1H, br. s), 7.04 (1H, br. s), 7.56 (1H, s), 8.31 (1H, br. s), 8.47 (1H, s).

[0718] 단계 D: 5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-(1-(피페리딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘

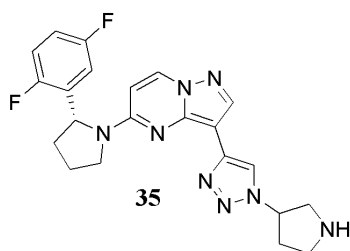


[0719]

[0720] DCM (1.1 mL) 중 tert-부틸 3-(4-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-

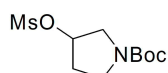
일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (123 mg, 0.223 mmol)의 용액에 TFA (0.602 mL, 7.82 mmol)를 0 ° C에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 진공에서 농축 후, 잔류물은 DCM으로 희석, NaHCO₃ 포화 수용액 및 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 노란색 거품 상태의 5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-(1-(피페리딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘 (70.0 mg, 69%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (DCM:MeOH = 10:1 내지 3:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.92-1.95 (1H, m), 1.89-2.14 (8H, m), 2.28 (1H, br. s), 2.49 (1H, br. s), 2.77 (1H, t, J = 10.8 Hz) 2.85-3.18 (2H, m), 3.40 (1H, br. s), 3.66 (1H, br. s), 3.91 (1H, br. s), 4.50 (1H, br. s), 5.30 and 5.67 (1H, br. s + br. s), 5.85 and 6.29 (1H, br. s + br. s), 6.75 (1H, s), 6.90 (1H, s), 7.00-7.10 (1H, m), 7.57 (1H, s), 8.31 (1H, br. s), 8.47 (1H, s). MS: 451.1 [MH⁺].

[0721] **실시예 47: 화합물 35의 제조: 5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-(1-(피롤리딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘**



[0722]

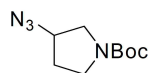
[0723] **단계 A: tert-부틸 3-(메틸설포닐옥시)피롤리딘-1-카르복실레이트**



[0724]

[0725] DCM (17 mL) 중 tert-부틸 3-하이드록시피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.00 g, 5.34 mmol)의 용액에 MsCl (0.499 mL, 6.41 mmol)에 이어 TEA (0.962 mL, 6.94 mmol)을 0 ° C에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 무색 오일 상태의 tert-부틸 3-(메틸설포닐옥시)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.42 g, 100%)을 수득하기 위하여 DCM으로 희석하고, 물, 2 N HCl 수용액, NaHCO₃ 포화 수용액 및 브린으로 차례로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였고, 추가 정제없이 다음 반응을 위하여 사용되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.47 (9H, s), 2.06-2.20 (1H, m), 2.21-2.36 (1H, m), 3.05 (3H, s), 3.44-3.54 (1H, m), 3.54-3.72 (3H, m), 5.27 (1H, br. s).

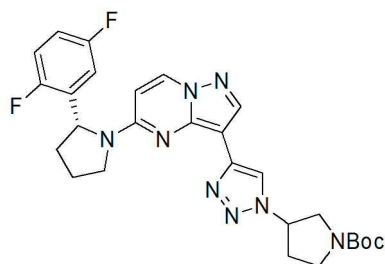
[0726] **단계 B: tert-부틸 3-아지도피롤리딘-1-카르복실레이트**



[0727]

[0728] DMF (26 mL) 중 tert-부틸 3-(메틸설포닐옥시)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.42 g, 5.35 mmol)의 용액에 소듐 아자이드 (1.04 g, 16.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물은 흰색 고체가 형성되는 동안, 100 ° C에서 4시간 동안 교반하면서 가열하였다. 진공에서 농축 후, 잔류물은 EtOAc과 물 사이에 분배되었다. 수성층은 EtOAc로 추출하였다. 혼합 유기층은 브린으로 차례대로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 무색의 오일 상태의 tert-부틸 3-아지도피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.07 g, 94%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc = 10:1 내지 5:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.47 (9H, s), 2.02-2.08 (2H, m), 3.35-3.54 (4H, m), 4.14-4.16 (1H, m).

[0729] **단계 C: tert-부틸 3-(4-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피롤리딘-1-카르복실레이트**



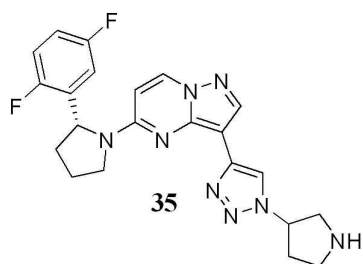
[0730]

[0731]

tBuOH (1.4 mL) 중 (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-에티닐피라졸로[1,5-a]피리미딘 (중간체 **13**, 92.0 mg, 0.284 mmol) 및 tert-부틸 3-아지도피롤리딘-1-카르복실레이트 (66.0 mg, 0.312 mmol)의 용액에 물 (1.0 mL) 및 1 M 황산구리 수용액 (0.057 mL, 0.057 mmol)에 이어 구리 파우더 (14.0 mg, 0.227 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물은 90 ° C에서 90분 동안 가열하였다. 반응 혼합물은 실온으로 냉각후, 그 다음 EtOAc로 희석하였다. 물 (2.0 mL)에 이어 농축 NH₄OH (2.0 mL)의 첨가 후, 혼합물은 30분 동안 힘차게 교반하였고 EtOAc로 2번 추출하였다. 혼합 유기층은 브린으로 차례대로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 노란색 거품 상태의 tert-부틸 3-(4-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (127 mg, 83%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (EtOAc 단독 내지 DCM:MeOH = 30:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.50 (9H, s), 1.98-2.20 (3H, m), 2.22-2.63 (3H, m), 3.50-3.83 (4H, m), 3.83-4.20 (2H, m), 5.15 (1H, br. s), 5.30 and 5.66 (1H, br. s + br. s), 5.84 and 6.31 (1H, br. s + br. s), 6.75 (1H, br. s), 6.91 (1H, br. s), 7.00-7.18 (1H, m), 7.52 (1H, s), 8.32 (1H, br. s), 8.48 (1H, s).

[0732]

단계 D: 5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-(1-(피롤리딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘



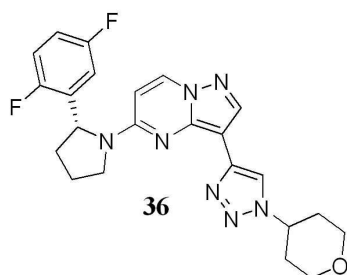
[0733]

[0734]

DCM (1.2 mL) 중 tert-부틸 3-(4-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (127 mg, 0.237 mmol) 용액에 TFA (0.638 mL, 8.28 mmol)를 0 ° C에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 진공에서 농축 후, 잔류물은 DCM으로 희석하고, NaHCO₃ 포화 수용액 및 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 노란색 거품 상태의 5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-(1-(피롤리딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘 (78.0 mg, 76%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (DCM:MeOH = 10:1 내지 3:1 내지 2:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 2.00-2.20 (4H, m), 2.26-2.60 (3H, m), 3.11 (1H, br. s), 3.24-3.46 (3H, m), 3.68 (1H, br. s), 3.91 (1H, br. s), 5.02 (1H, br. s), 5.39 and 5.64 (1H, br. s + br. s), 5.84 and 6.30 (1H, br. s + br. s), 6.75 (1H, s), 6.90 (1H, br. s), 7.06 (1H, br. s), 7.56 (1H, s), 8.31 (1H, br. s), 8.46 (1H, s).

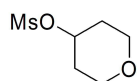
[0735]

실시예 48: 36의 제조: (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘



[0736]

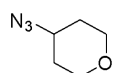
[0737] **단계 A:** 테트라하이드로-2H-피란-4-일 메탄설포네이트



[0738]

[0739] DCM (16 mL) 중 테트라하이드로-2H-피란-4-일 (500 mg, 4.90 mmol)의 용액에 MsCl (0.458 mL, 5.87 mmol)에 이어 TEA (0.882 mL, 6.36 mmol)을 0 ° C에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물은 DCM으로 희석하고, 물, 2 N HCl 수용액, NaHCO₃ 포화 수용액 및 브린으로 차례대로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였고 무색의 오일 상태의 테트라하이드로-2H-피란-4-일 메탄설포네이트 (882 mg, 100%)을 수득하였고, 추가 정제없이 다음 반응을 위하여 사용되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.84-1.92 (2H, m), 2.03-2.07 (2H, m), 3.04 (3H, s), 3.52-3.58 (2H, m), 3.92-3.97 (2H, m), 4.87-4.93 (1H, m).

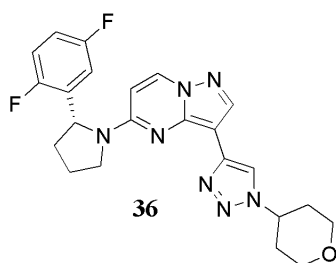
[0740] **단계 B:** 4-아지도테트라하이드로-2H-피란



[0741]

[0742] DMF (16 mL) 중 테트라하이드로-2H-피란-4-일 메탄설포네이트 (0.882 g, 4.89 mmol)의 용액에 소듐 아자이드 (954 mg, 14.68 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물은 2시간 동안 100 ° C에서 가열하였다. 진공에서 농축 후, 잔류물은 EtOAc와 물 사이에 분배되었다. 수성층은 EtOAc로 추출되었다. 혼합 유기층은 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 무색 오일 상태의 4-아지도테트라하이드로-2H-피란 (110 mg, 17%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc = 3:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.60-1.70 (2H, m), 1.88-1.92 (2H, m), 3.44-3.50 (2H, m), 3.56-3.63 (1H, m), 3.92-3.97 (2H, m).

[0743] **단계 C :** (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘

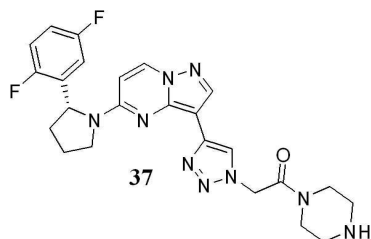


[0744]

[0745] tBuOH (1.5 mL) 중 (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-에틸피라졸로[1,5-a]피리미딘 (96.0 mg, 0.296 mmol) 및 4-아지도테트라하이드로-2H-피란 (41.0 mg, 0.326 mmol)의 용액에 물 (1.0 mL) 과 1 M 황산구리 수용액(0.059 mL, 0.059 mmol)에 이어 구리 파우더 (15.0 mg, 0.237 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물은 90 ° C에서 90분 동안 가열하고, 실온으로 냉각한 후, EtOAc로 희석하였다. 물(2.0 mL)에 이어 농축 NH₄OH (2.0 mL)의 첨가 후, 혼합물은 30분 동안 험차게 교반하고 EtOAc로 2번 추출하였다. 혼합 유기층은 브린으로 세

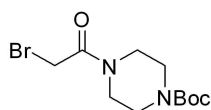
척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 노란색 오일 상태의 (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘 (84.0 mg, 63%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (EtOAc 단독 내지 DCM:MeOH = 30:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 2.04-2.30 (7H, m), 2.49 (1H, br. s), 3.61 (2H, t, J = 11.6 Hz), 3.92 (1H, br. s), 4.18 (2H, t, J = 11.6 Hz), 4.73 (1H, br. s), 5.19 and 5.66 (1H, br. s + br. s), 5.88 and 6.31 (1H, br. s + br. s), 6.73-6.78 (1H, m), 6.91 (1H, br. s), 7.01-7.16 (1H, m), 7.52 (1H, s), 8.32 (1H, br. s), 8.47 (1H, s). MS: 452.2 [MH⁺].

[0746] **실시예 49: 37의 제조: (R)-2-(4-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-1-(피페라진-1-일)에탄-1-온**



[0747]

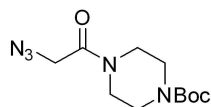
[0748] **단계 A: tert-부틸 4-(2-브로모아세틸)피페라진-1-카르복실레이트**



[0749]

[0750] 5중량% NaHCO₃ 수용액(36 mL) 및 DCM (36 mL) 중 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (2.00 g, 10.7 mmol)의 용액에 2-브로모아세틸 브로마이드 (1.40 mL, 16.1 mmol)를 0 ° C에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 0 ° C에서 교반하였고 그 다음 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상 분리 후, 유기층은 물, 2 N HCl 수용액, 물 및 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 고체는 흰색 고체 상태의 부틸 4-(2-아지도아세틸)피페라진-1-카르복실레이트 (2.92 g, 89%)을 수득하기 위하여 EtOAc 및 헥산으로부터 재결정화하여 정제하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.47 (9H, s), 3.42-3.44 (2H, m), 3.46-3.54 (4H, m), 3.58-3.60 (2H, m), 3.86 (2H, s).

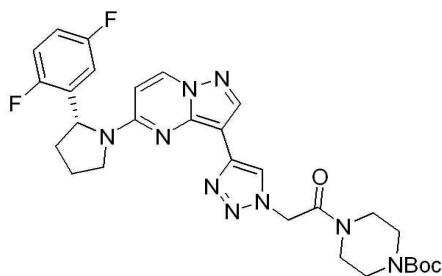
[0751] **단계 B: tert-부틸 4-(2-아지도아세틸)피페라진-1-카르복실레이트**



[0752]

[0753] CH₃CN (47 mL) 내 tert-부틸 4-(2-아지도아세틸)피페라진-1-카르복실레이트 (2.92 g, 9.51 mmol) 및 소듐 아자이드 (1.54 g, 23.7 mmol)의 현탁액은 1시간 동안 환류하고 실온으로 냉각하였다. 반응 혼합물은 EtOAc로 희석, 물과 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 흰색 고체 상태의 tert-부틸 4-(2-아지도아세틸)피페라진-1-카르복실레이트 (2.28 g, 89%)을 수득하기 위하여 EtOAc 및 헥산으로 재결정화에 의하여 정제되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.47 (9H, s), 3.33-3.38 (2H, m), 3.42-3.50 (4H, m), 3.58-3.66 (2H, m), 3.95 (2H, s).

[0754] **단계 C: tert-부틸 (R)-4-(2-(4-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)아세틸)피페라진-1-카르복실레이트**



[0755]

[0756]

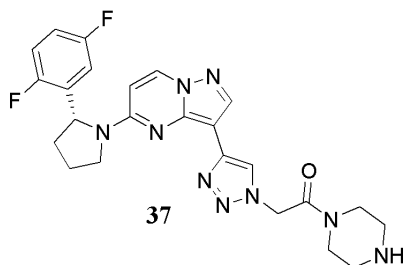
tBuOH (1.5 mL) 중 (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-에틸피라졸로[1,5-a]피리미딘 (중간체 13, 100 mg, 0.308 mmol) 및 tert-부틸 4-(2-아지도아세틸)피페라진-1-카르복실레이트 (91.0 mg, 0.339 mmol) 의 용액에 물 (0.70 mL) 및 1 M 황산구리 수용액 (0.0620 mL, 0.0620 mmol)에 이어 구리 파우더 (16.0 mg, 0.247 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물은 90 ° C에서 90분 동안 가열하고, 실온으로 냉각 후 EtOAc로 희석하였다. 물 (2.0 mL)에 이어 농축 NH₄OH (2.0 mL)의 첨가 후, 결과 혼합물은 30분 동안 힘차게 교반되고 EtOAc로 2 번 추출하였다. 혼합 유기층은 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 노란색 거품 상태의 (R)-tert-부틸 4-(2-(4-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)아세틸)피페라진-1-카르복실레이트 (108 mg, 59%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (EtOAc 단독 내지 DCM:MeOH = 30:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다.

[0757]

¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.47 (9H, s), 2.00-2.25 (3H, m), 2.42-2.58 (1H, m), 3.34 (4H, br. s), 3.59 (2H, br. s), 3.65 (2H, br. s), 3.92 (1H, br. s), 5.20 and 5.52 (1H, br. s + br. s), 5.28-5.32 (2H, m), 5.85 and 6.27 (1H, br. s + br. s), 6.78 (1H, br. s), 6.90 (1H, br. s), 7.04-7.10 (1H, m), 7.63 (1H, s), 8.25 (1H, br. s), 8.47 (1H, s).

[0758]

단계 D: (R)-2-(4-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-1-(피페라진-1-일)에탄-1-온

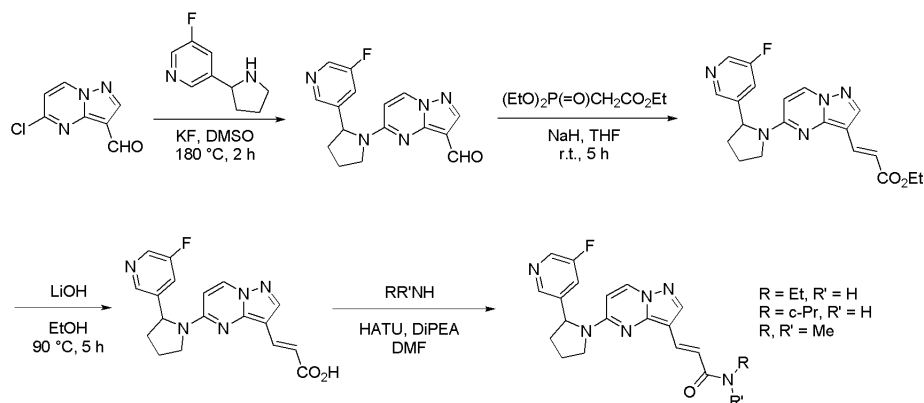


[0759]

[0760]

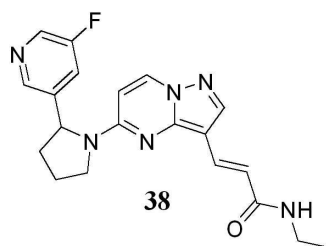
DCM (1.0 mL) 중 (R)-tert-부틸 4-(2-(4-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)아세틸)피페라진-1-카르복실레이트 (108 mg, 0.182 mmol)의 용액에 TFA (0.500 mL, 6.49 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 진공에서 농축 후, 잔류물은 DCM으로 희석하고, NaHCO₃ 포화 수용액 및 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 옅은 노란색 거품 상태의 (R)-2-(4-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-1-(피페라진-1-일)에탄-1-온 (78.0 mg, 87%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (DCM:MeOH = 10:1 내지 3:1 내지 2:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.47 (9H, s), 2.00-2.25 (3H, m), 2.50 (1H, br. s), 2.85 (4H, br. s), 3.57 (2H, br. s), 3.64 (2H, br. s), 3.90 (1H, br. s), 5.26 and 5.52 (1H, br. s + br. s), 5.26-5.30 (2H, m), 5.85 and 6.26 (1H, br. s + br. s), 6.77 (1H, br. s), 6.88 (1H, br. s), 7.00-7.12 (1H, m), 7.62 (1H, s), 8.24 (1H, br. s), 8.46 (1H, s). MS: 494.2 [MH⁺].

[0761] 실시예 50: 화합물 38의 제조



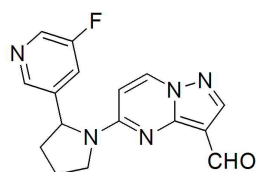
[0762]

[0763] 화합물 38: (E)-N-에틸-3-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴아마이드



[0764]

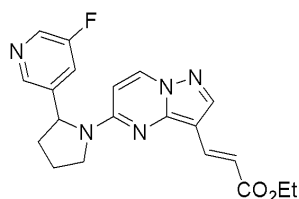
[0765] 단계 A: 5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카브알데하이드



[0766]

[0767] DMSO (9.2 mL) 중 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카브알데하이드 (500 mg, 2.75 mmol), 3-플루오로-5-(피롤리딘-2-일)피리딘 (중간체 1, 490 mg, 2.95 mmol) 및 KF (800 mg, 13.8 mmol)의 혼합물은 180 ° C에서 2시간 동안 교반되었다. 실온에서 냉각 후, 반응 혼합물은 물에 쏟아 부었다. 혼합물은 EtOAc로 2번 추출하였다. 혼합 유기층은 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 노란색 고체 상태의 5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카브알데하이드 (779 mg, 91%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (EtOAc 단독 내지 DCM:MeOH = 20:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. ¹H-NMR (DMSO-d₆, Varian, 400 MHz): δ 1.92-2.20 (3H, m), 2.40-2.50 (1H, m), 3.62-3.88 (1H, m), 3.98-4.15 (1H, m), 5.30-5.45 (1H, m), 6.22 (0.3H, m), 6.72 (0.7 H, d, J = 6.8 Hz), 7.60-7.75 (1H, m), 8.18-8.36 (1H, m), 8.38-8.56 (2H, m), 8.65 (0.3H, m), 8.80 (0.7 H, d, J = 6.0 Hz), 9.60 and 9.94 (1H, s+s).

[0768] 단계 B: (E)-에틸-3-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴레이트

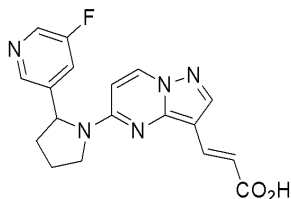


[0769]

[0770] 무수 THF (8.0 mL) 중 NaH (55wt%, 328 mg, 7.51 mmol) 현탁액에 무수 THF 중 에틸 2-(다이에톡시포스포릴)아세테이트 (841 mg, 3.75 mmol)의 용액을 0 ° C에서 첨가하였다. 혼합물은 실온에서 30분 동안 교반하였다. 무수

THF 중 5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르보알데하이드 (0.779 g, 2.50 mmol)의 용액의 첨가 후, 반응 혼합물은 실온에서 5시간 동안 교반하고, NH₄Cl 포화 수용액으로 키텡하고, EtOAc로 2번 추출하였다. 혼합 유기층은 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 노란색 고체 상태의 (E)-에틸-3-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴레이트 (511 mg, 54%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1.20-1.32 (4H, m), 1.85-2.13 (3H, m), 3.60-3.90 (1H, m), 3.96-4.22 (3H, m), 5.28-5.42 (1H, m), 6.05-6.32 (1H, m), 6.54-6.70 (1H, m), 7.40-7.77 (2H, m), 8.09-8.12 (1H, m), 8.15-8.80 (3H, m).

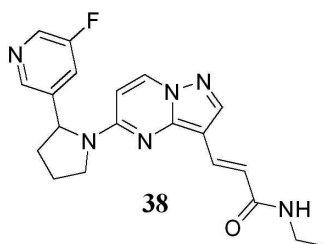
[0771] 단계 C: (E)-3-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴릭 애씨드



[0772]

[0773] EtOH (5.0 mL) 및 물 (1.7 mL) 중 (E)-에틸-3-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴레이트 (511 mg, 1.340 mmol)의 용액에 LiOH (96.0 mg, 4.02 mmol)을 0 ° C에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 90 ° C에서 5시간 동안 가열하였고 실온으로 냉각하였다. EtOH의 증발 후, 잔류물은 pH 5-6 가 될 때까지 2 N HCl 수용액으로 산성화하였고 그 다음 EtOAc로 2번 추출하였다. 혼합 유기층은 흰색 고체 상태의 (E)-3-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴릭 애씨드 (373 mg, 79%)을 수득하기 위하여 브린으로 세척하였고, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1.92-2.13 (3H, m), 2.40-2.50 (1H, m), 3.60-3.92 (1H, m), 3.93-4.12 (1H, m), 5.28-5.42 (1H, m), 6.05-6.32 (1H, m), 6.54-6.70 (1H, m), 7.40-7.77 (2H, m), 8.09-8.29 (1H, m), 8.32-8.80 (3H, m), 11.73 (1H, br. s).

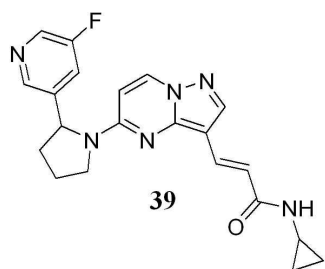
[0774] 단계 D: (E)-N-에틸-3-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴아마이드



[0775]

[0776] DMF (1.0 mL) 중 (E)-3-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴릭 애씨드 (50.0 mg, 0.142 mmol)의 용액에 에틸아민 (THF 내 2.0 M, 0.142 mL, 0.283 mmol), DIPEA (0.0740 mL, 0.425 mmol), 및 HATU (81.0 mg, 0.212 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온에서 18시간 동안 교반하였고 EtOAc로 희석하였다. 혼합물은 NH₄Cl 포화 수용액과 브린으로 세척하였고, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 흰색 고체 상태의 (E)-N-에틸-3-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴아마이드 (48.0 mg, 89%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (EtOAc 단독 내지 DCM:MeOH = 20:1 내지 10:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1.10 (3H, t, J = 6.6 Hz), 1.92-2.20 (3H, m), 2.43-2.50 (1H, m), 3.10-3.30 (2H, m), 3.60-3.92 (1H, m), 4.00-4.15 (1H, m), 5.28-5.58 (1H, m), 6.05-6.42 (1H, m), 6.54-6.80 (1H, m), 7.18-8.10 (4H, m), 8.32-8.75 (3H, m). MS: 381.1 [MH⁺].

[0777] 실시예 51: 화합물 39의 제조: (E)-N-사이클로프로필-3-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로

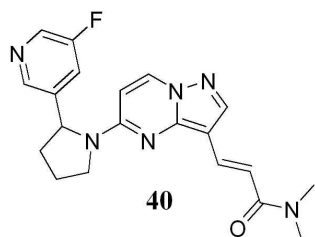
[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴아마이드

[0778]

[0779]

DMF (1.0 mL) 중 (E)-3-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴릭 애씨드 (50.0 mg, 0.142 mmol)의 용액에 사이클로프로판아민 (0.0200 mL, 0.283 mmol), DIPEA (0.0740 mL, 0.425 mmol), 및 HATU (81.0 mg, 0.212 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온에서 18시간 동안 교반하였고, EtOAc로 희석하였다. 혼합물은 NH_4Cl 포화 수용액과 브린으로 세척하였고, Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 흰색 고체 상태의 (E)-N-사이클로프로필-3-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴아마이드 (21.0 mg, 38%)를 수득하기 위하여 SiO_2 (EtOAc 단독 내지 DCM:MeOH = 20:1 내지 10:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, Varian, 400 MHz): δ 0.40-0.60 (2H, m), 0.61-0.75 (2H, m), 1.86-2.17 (3H, m), 2.43-2.50 (1H, m), 2.72-2.80 (1H, m), 3.60-3.92 (1H, m), 4.00-4.15 (1H, m), 5.25-5.52 (1H, m), 6.05-6.38 (1H, m), 6.54-6.70 (1H, m), 7.28-8.12 (4H, m), 8.32-8.75 (3H, m). MS: 393.1 [MH^+].

[0780]

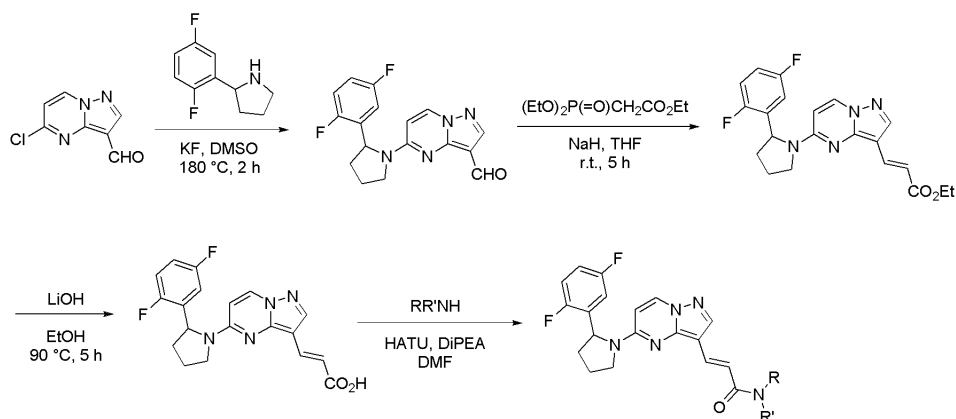
실시예 52: 화합물 40의 제조: (E)-3-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-N,N-다이메틸아크릴아마이드

[0781]

[0782]

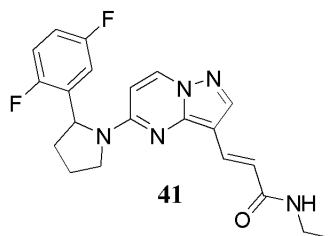
DMF (1.0 mL) 중 (E)-3-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴릭 애씨드 (50.0 mg, 0.142 mmol)의 용액에 다이메틸아민 하이드로클로라이드 (23.0 mg, 0.283 mmol), DIPEA (0.0740 mL, 0.425 mmol), 및 HATU (81.0 mg, 0.212 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온에서 18시간 동안 교반하였고 EtOAc로 희석하였다. 혼합물은 NH_4Cl 포화 수용액과 브린으로 세척하였고, Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 흰색 고체 상태의 (E)-3-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-N,N-다이메틸아크릴아마이드 (39.0 mg, 72%)를 수득하기 위하여 SiO_2 (EtOAc 단독 내지 DCM:MeOH = 20:1 내지 10:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, Varian, 400 MHz): δ 1.86-2.10 (3H, m), 2.38-2.50 (1H, m), 2.80-3.00 (6H, m), 3.54-3.88 (1H, m), 3.92-4.15 (1H, m), 5.25-5.50 (1H, m), 6.05-6.12 (0.3H, m), 6.48-6.70 (0.7H, m), 6.73-7.70 (3H, m), 8.00-8.70 (4H, m). MS: 381.1 [MH^+].

[0783] 실시예 53: 화합물 41의 제조



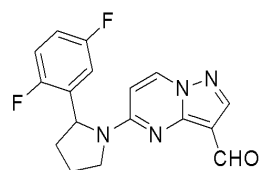
[0784]

[0785] 화합물 41: (E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-N-에틸아크릴아마이드



[0786]

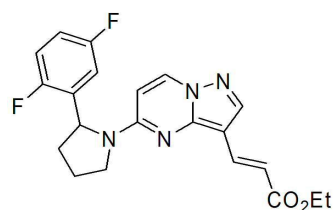
[0787] 단계 A: 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르보알데하이드



[0788]

[0789] DMSO (5.5 mL) 중 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르보알데하이드 (300 mg, 1.65 mmol), 2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘 (중간체 2, 324 mg, 1.77 mmol) 및 KF (480 mg, 8.26 mmol)의 혼합물은 180 ° C에서 2시간 동안 가열되었다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물은 물에 쏟아 부었다. 혼합물은 EtOAc로 2번 추출하였다. 혼합 유기층은 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 노란색 고체 상태의 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르보알데하이드 (540 mg, 100%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (EtOAc 단독 내지 DCM:MeOH = 20:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.90-2.28 (3H, m), 2.38-2.60 (1H, m), 3.60-4.18 (2H, m), 5.14-5.28 (0.6H, m), 5.54-5.72 (0.4H, m), 5.84-6.02 (0.6H, m), 6.35-6.46 (0.4H, m), 6.68-6.78 (1H, m), 6.82-7.20 (2H, m), 8.10-8.36 (2H, m), 9.77 and 10.11 (1H, s+s).

[0790] 단계 B: (E)-에틸-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴레이트

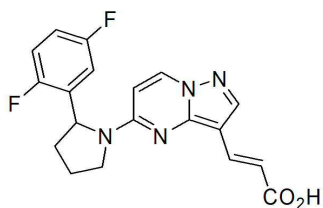


[0791]

[0792] 무수 THF (8.9 mL) 중 NaH (55wt%, 349 mg, 8.00 mmol) 현탁액에 무수 THF 중 에틸 2-(다이에톡시포스포릴)아

세테이트 (896 mg, 4.00 mmol)의 용액을 0 ° C에서 첨가하였다. 혼합물은 30분 동안 실온에서 교반하였다. 무수 THF 중 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르보알데하이드 (875 mg, 2.67 mmol) 용액의 첨가 후, 반응 혼합물은 5시간 동안 교반하고 그 다음 NH₄Cl 포화 수용액으로 킨칭하였다. 혼합물은 EtOAc로 2번 추출하였다. 혼합 유기층은 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 노란색 고체 상태의 (E)-에틸-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴레이트 (609 mg, 57%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.36 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.95-2.20 (3H, m), 2.45-2.60 (1H, m), 3.60-4.18 (2H, m), 4.20-4.43 (2H, m), 5.14-5.28 (0.6H, m), 5.54-5.70 (0.4H, m), 5.84-5.96 (0.4H, m), 6.25-6.46 (0.6H, m), 6.65-6.78 (2H, m), 6.82-7.00 (1H, m), 7.10-7.15 (1H, m), 7.50-7.85 (1H, m), 7.80-8.05 (1H, m), 8.12-8.35 (1H, m).

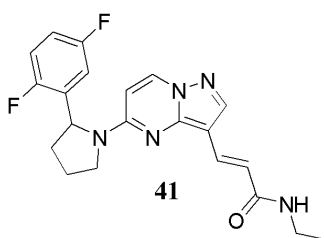
[0793] 단계 C: (E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴릭 애씨드



[0794]

[0795] EtOH (3.3 mL) 및 물 (1.1 mL) 중 (E)-에틸-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴레이트 (345 mg, 0.866 mmol)의 용액에 LiOH (62.0 mg, 2.60 mmol)을 0 ° C에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 90 ° C에서 5시간 동안 가열하였고 실온으로 냉각하였다. EtOH의 증발 후, pH 5~6가 될 때까지 2 N HCl 수용액에 의하여 산성화되었다. 혼합물은 EtOH으로 2번 추출되었다. 혼합 유기층은 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하여 흰색 고체 상태의 (E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴릭 애씨드 (297 mg, 93%)을 수득하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1.80-2.14 (3H, m), 2.38-2.50 (1H, m), 3.35-3.88 (1H, m), 3.98-4.18 (1H, m), 5.28-5.53 (1H, m), 6.00-3.20 (1H, m), 6.50-6.70 (1H, m), 6.90-7.00 (1H, m), 7.01-7.70 (3H, m), 8.05-8.20 (1H, m), 8.50-8.78 (1H, m), 11.95 (1H, s).

[0796] 단계 D: (E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-N-에틸아크릴아마이드

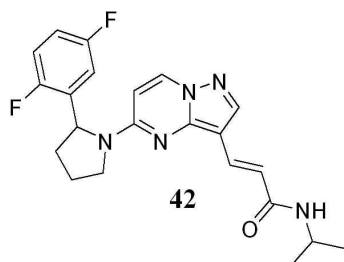


[0797]

[0798] DCM (2.0 mL) 중 (E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴릭 애씨드 (75.0 mg, 0.203 mmol)의 용액에 옥살릴 클로라이드 (0.0355 mL, 0.405 mmol)에 이어 DMF를 2방울 추가하였다. 반응 혼합물은 실온에서 30분 동안 교반하고, 그 다음 대응하는 아크릴 클로라이드 화합물을 수득하기 위하여 감압하에서 농축하였다. 잔류하는 크루드 아크릴 클로라이드 화합물은 DCM (2.0 mL)에 용해하고 그 다음 여기에 에틸아민 하이드로클로라이드 (18.2 mg, 0.405 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물은 5시간 동안 실온에서 교반하였고 1 N HCl 수용액으로 킨칭하였다. 혼합물은 물과 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 노란색 고체 상태의 (E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-N-에틸아크릴아마이드 (13.0 mg, 16%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:10 내지 EtOAc 단독) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.15-1.32 (6H, m), 1.98-2.32 (3H, m), 2.42-2.60 (1H, m), 3.38-3.50 (2H, m), 3.61-4.05 (2H, m), 5.38-5.50 (1H, m),

6.23-6.60 (1H, m), 6.70-6.78 (1H, m), 6.86-7.13 (2H, m), 7.80-9.00 (1H, m), 8.10-8.36 (1H, m). MS: 398.1 [MH⁺].

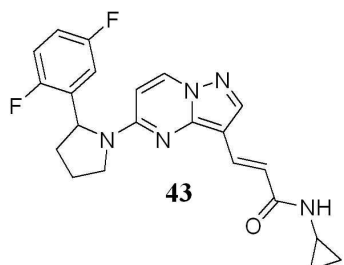
[0799] 실시예 54: 화합물 42의 제조: (E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)-피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-N-이소프로필아크릴아마이드



[0800]

[0801] DMF (1.5 mL) 중 (E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴릭 애씨드 (55.0 mg, 0.149 mmol)의 용액에 HATU (73.4 mg, 0.193 mmol), DIPEA (78.0 μ L, 0.446 mmol) 및 이소프로필아민 (9.66 mg, 0.163 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온에서 1시간 동안 교반하고 EtOAc로 희석하였다. 혼합물은 NH₄Cl 포화 수용액과 브린으로 세척하였고, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 노란색 고체 상태의 (E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-N-이소프로필아크릴아마이드 (30.0 mg, 49%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:10 내지 EtOAc 단독) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.13-1.32 (6H, m), 2.00-2.29 (3H, m), 2.42-2.60 (1H, m), 3.60-4.00 (2H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 5.25-5.38 (1H, m), 5.62-5.95 (1H, m), 6.20-6.60 (2H, m), 6.70-6.77 (1H, m), 6.82-6.98 (1H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.45-7.55 (1H, m), 7.82-7.99 (1H, m), 8.10-8.40 (1H, m). MS: 412.1 [MH⁺].

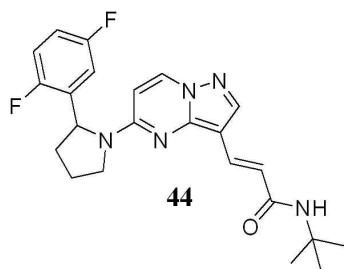
[0802] 실시예 55: 화합물 43의 제조: (E)-N-사이클로프로필-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴아마이드



[0803]

[0804] DMF (1.4 mL) 중 (E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴릭 애씨드 (50.0 mg, 0.135 mmol)의 용액에 HATU (66.7 mg, 0.176 mmol), DIPEA (70.7 μ L, 0.405 mmol) 및 사이클로프로필아민 (10.5 μ L, 0.149 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온에서 1시간 동안 교반되었고, EtOAc로 희석되었다. 혼합물은 NH₄Cl 포화 수용액 및 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축되었다. 잔류물은 노란색 고체 상태의 (E)-N-사이클로프로필-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴아마이드 (30.0 mg, 54%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc = 10:1 내지 EtOAc 단독) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 0.50-0.65 (2H, m), 0.78-0.92 (2H, m), 1.92-2.30 (4H, m), 2.39-2.59 (1H, m), 2.82-2.85 (1H, m), 3.58-3.80 (1H, m), 3.86-4.12 (1H, m), 5.50-5.70 (2H, m), 6.23-6.48 (1H, m), 6.69-6.78 (1H, m), 6.82-7.08 (2H, m), 7.45-7.62 (1H, m), 7.82-8.00 (1H, m), 8.12-8.40 (1H, m). MS: 410.1 [MH⁺].

[0805] 실시예 56: 화합물 44의 제조: (E)-N-tert-부틸-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴아마이드



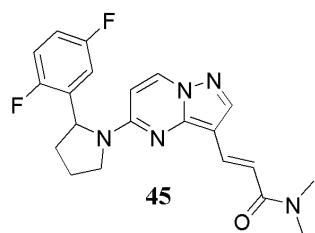
[0806]

[0807]

DMF (0.90 mL) 중 (E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴릭 애씨드 (50.0 mg, 0.135 mmol)의 용액에 tert-부틸아민 (20.0 mg, 0.270 mmol), DIPEA (0.0710 mL, 0.405 mmol), 및 HATU (77.0 mg, 0.203 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 18시간 동안 실온에서 교반하고 EtOAc로 희석하였다. 혼합물은 NH_4Cl 포화 수용액과 브린으로 세척하였고, Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 흰색 고체 상태의 (E)-N-tert-부틸-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴아마이드 (38.0 mg, 66%)을 수득하기 위하여 on SiO_2 (EtOAc only to DCM:MeOH = 20:1 to 10:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, Varian, 400 MHz): δ 1.31 (9H, s), 1.80-2.10 (3H, m), 2.38-2.50 (1H, m), 3.58-3.90 (1H, m), 3.95-4.12 (1H, m), 5.25-5.40 (0.4H, m), 5.50-5.62 (0.6H, m), 5.97-6.10 (0.4H, m), 6.30-6.54 (0.6H, m), 6.52-6.68 (1H, m), 6.70-7.00 (1H, m), 7.01-7.52 (4H, m), 7.95-8.10 (1H, m), 8.43-8.72 (1H, m). MS: 426.2 $[\text{MH}]^+$.

[0808]

실시예 57: 화합물 45의 제조: (E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-N,N-다이메틸아크릴아마이드



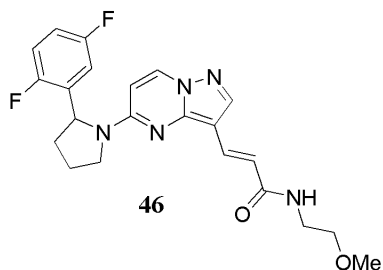
[0809]

[0810]

DMF (1.5 mL) 중 (E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴릭 애씨드 (55.0 mg, 0.149 mmol)의 용액에 HATU (73.4 mg, 0.193 mmol), DIPEA (78.0 μl , 0.446 mmol) 및 다이메틸 아민 하이드로클로라이드 (7.36 mg, 0.163 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온에서 1시간 동안 교반하고 EtOAc로 희석하였다. 혼합물은 NH_4Cl 포화 수용액과 브린으로 세척하였고, Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 노란색 고체 상태의 (E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-N,N-다이메틸아크릴아마이드 (38.0 mg, 64%)을 수득하기 위하여 SiO_2 (Hex:EtOAc = 1:10 내지 EtOAc 단독) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1.98-2.15 (3H, m), 2.35-2.60 (1H, m), 2.82-3.30 (6H, m), 3.50-3.78 (1H, m), 3.80-4.15 (2H, m), 5.64-6.01 (1H, m), 6.18-6.44 (1H, m), 6.60-6.78 (1H, m), 6.83-7.13 (2H, m), 7.55-7.86 (1H, m), 7.90-8.05 (1H, m), 8.10-8.43 (1H, m). MS: 398.1 $[\text{MH}]^+$.

[0811]

실시예 58: 화합물 46의 제조: (E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-N-(2-메톡시에틸)-아크릴아마이드



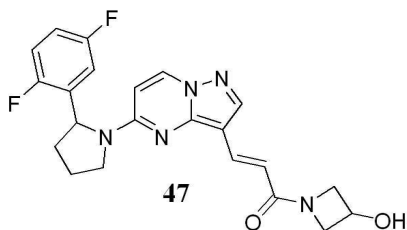
[0812]

[0813]

DMF (1.1 mL) 중 (E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴릭 에씨드 (60.0 mg, 0.162 mmol)의 용액에 2-메톡시에탄아민 (37.0 mg, 0.486 mmol), DIPEA (0.0850 mL, 0.486 mmol), 및 HATU (185 mg, 0.486 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 3시간 동안 실온에서 교반하였고 물로 희석하였다. 추가로 30분 동안 교반 후, 침전된 흰색 고체는 여과로 수집되고 흰색 고체 상태의 (E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-N-(2-메톡시에틸)-아크릴아마이드 (43.4 mg, 63%)을 수득하기 위하여 진공하에서 건조하였다. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, Varian, 400 MHz): δ 1.80-2.10 (3H, m), 2.38-2.50 (1H, m), 3.20-3.30 (3H, m), 3.33-3.45 (2H, m), 3.46-3.88 (2H, m), 3.90-4.15 (1H, m), 5.20-5.60 (1H, m), 5.88-6.38 (1H, m), 6.40-6.80 (1H, m), 6.81-7.55 (4H, m), 7.90-8.15 (2H, m), 8.40-8.80 (1H, m). * NH의 양성자는 관찰되지 않았다. MS: 428.2 $[\text{MH}^+]$.

[0814]

실시예 59: 화합물 47의 제조: (E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1-(3-하이드록시아제티딘-1-일)프롭-2-엔-1-온

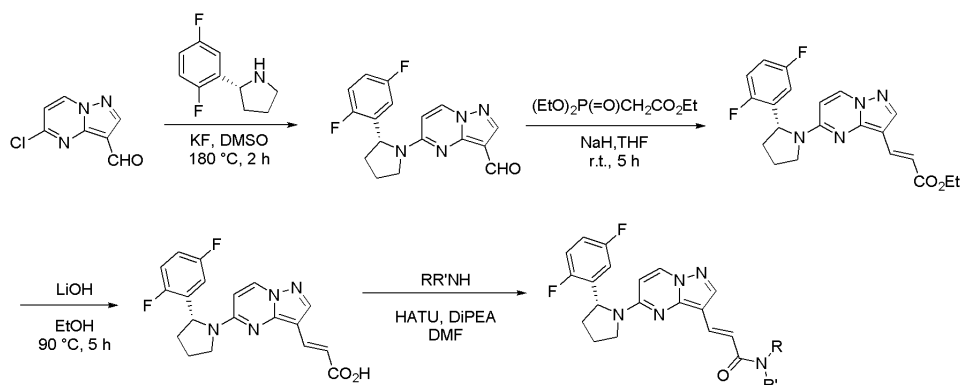


[0815]

[0816]

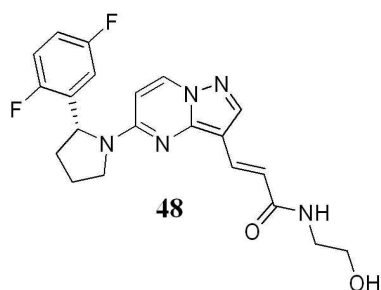
DMF (0.90 mL) 중 (E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴릭 에씨드 (50.0 mg, 0.135 mmol)의 용액에 아제티딘-3-올 하이드로클로라이드 (44.0 mg, 0.405 mmol), DIPEA (0.141 mL, 0.810 mmol), 및 HATU (0.103 g, 0.270 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 18시간 동안 실온에서 교반하였고 EtOAc로 희석하였다. 혼합물은 NH_4Cl 포화 수용액과 브린으로 세척하였고, Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 흰색 고체 상태의 (E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1-(3-하이드록시아제티딘-1-일)프롭-2-엔-1-온 (21.0 mg, 36%)을 수득하기 위하여 SiO_2 (EtOAc 단독 내지 DCM:MeOH = 20:1 내지 10:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, Varian, 400 MHz): δ 1.86-2.10 (3H, m), 2.38-2.50 (1H, m), 3.56-3.90 (2H, m), 3.92-4.19 (3H, m), 4.20-4.58 (2H, m), 5.30-5.40 (0.4H, m), 5.50-5.62 (0.6H, m), 5.74 (1H, d, J = 5.6 Hz), 5.97-6.10 (0.4H, m), 6.28-6.40 (0.6H, m), 6.52-7.70 (2H, m), 7.05-7.52 (3H, m), 8.09-8.20 (1H, m), 8.50-8.78 (1H, m). MS: 426.2 $[\text{MH}^+]$.

[0817] 실시예 60: 화합물 48의 제조



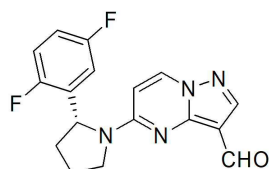
[0818]

[0819] 화합물 48: (R,E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-N-(2-하이드록시에틸)-아크릴아마이드



[0820]

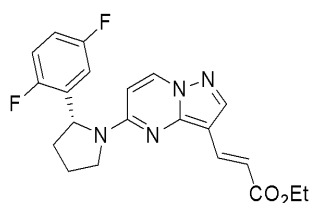
[0821] 단계 A: (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르보알데하이드



[0822]

[0823] DMSO (86 mL) 중 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르보알데하이드 (중간체 10, 4.70 g, 25.9 mmol), (R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘 (중간체 5, 5.07 g, 27.7 mmol) 및 KF (7.52 g, 129 mmol)의 혼합물은 180 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물은 물로 희석하였다. 혼합물은 EtOAc로 2번 추출하였다. 혼합 유기층은 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 노란색 오일 상태의 (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르보알데하이드 (8.50 g, 100%)를 수득하기 위하여 SiO₂ (EtOAc 단독 내지 DCM:MeOH = 20:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.90-2.28 (3H, m), 2.38-2.60 (1H, m), 3.60-4.18 (2H, m), 5.14-5.28 (0.6H, m), 5.54-5.72 (0.4H, m), 5.84-6.02 (0.6H, m), 6.35-6.46 (0.4H, m), 6.68-6.78 (1H, m), 6.82-7.20 (2H, m), 8.10-8.36 (2H, m), 9.77 and 10.11 (1H, s+s).

[0824] 단계 B: (R,E)-에틸-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴레이트

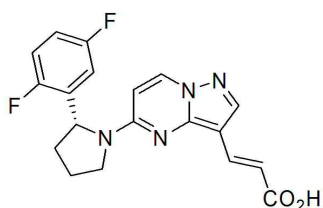


[0825]

[0826] 무수 THF (80 mL) 중 NaH (55wt%, 3.30 g, 76 mmol) 현탁액에 무수 THF 중 에틸 2-(다이에톡시포스포릴)아세테

이트 (8.47 g, 37.8 mmol)의 용액을 0 ° C에서 첨가하였다. 혼합물은 1시간 동안 교반되었다. 무수 THF (40 mL) 중 (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르보알데하이드 (8.27 g, 25.2 mmol)의 용액의 첨가 후, 반응 혼합물은 실온에서 5시간 동안 교반되고 그 다음 NH₄Cl 포화 수용액으로 킨칭하였다. 혼합물은 EtOAc로 추출하고, 물과 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 적갈색 고체 상태의 (R,E)-에틸-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴레이트 (6.00 g, 60%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.36 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.95-2.20 (3H, m), 2.45-2.60 (1H, m), 3.60-4.18 (2H, m), 4.20-4.43 (2H, m), 5.14-5.28 (0.6H, m), 5.54-5.70 (0.4H, m), 5.84-5.96 (0.4H, m), 6.25-6.46 (0.6H, m), 6.65-6.78 (2H, m), 6.82-7.00 (1H, m), 7.10-7.15 (1H, m), 7.50-7.85 (1H, m), 7.80-8.05 (1H, m), 8.12-8.35 (1H, m).

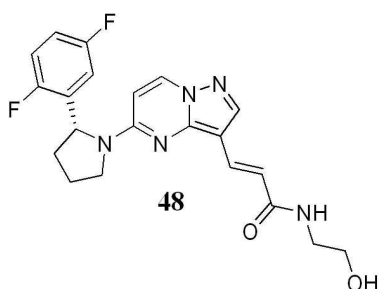
[0827] 단계 C: (R,E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴릭 애씨드



[0828]

[0829] EtOH (56 mL) 및 물 (19 mL) 중 (R,E)-에틸-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴레이트 (6.00 g, 15.1 mmol)의 용액에 리튬 하이드록사이드 하이드레이트 (1.90 g, 45.2 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 90 ° C에서 5시간 동안 가열하였고 실온으로 냉각하였다. EtOH의 증발 후, 잔류물은 2 N HCl 수용액으로 산성화하고 EtOAc로 희석하였다. 침전된 노란색 고체는 여과로 수집되고, 열은 노란색 고체 상태의 (R,E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴릭 애씨드 (5.58 g, >99%)을 수득하기 위하여 EtOAc로 세척, 진공하에서 건조하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1.80-2.14 (3H, m), 2.38-2.50 (1H, m), 3.35-3.88 (1H, m), 3.98-4.18 (1H, m), 5.28-5.53 (1H, m), 6.00-6.20 (1H, m), 6.50-6.70 (1H, m), 6.90-7.00 (1H, m), 7.01-7.70 (3H, m), 8.05-8.20 (1H, m), 8.50-8.78 (1H, m), 11.95 (1H, s). MS: 371.03 [MH⁺].

[0830] 단계 D: (R,E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-N-(2-하이드록시에틸)-아크릴아마이드



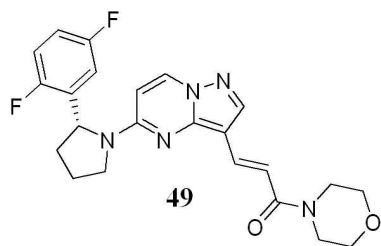
[0831]

[0832] DMF (2.1 mL) 중 (R,E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴릭 애씨드 (400 mg, 1.080 mmol)의 용액에 HATU (616 mg, 1.62 mmol) 및 DIPEA (0.472 mL, 2.70 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물은 1시간 동안 실온에서 교반되었다. 실온에서 2-아미노에탄올 (66.0 mg, 1.08 mmol)의 첨가 후, 반응 혼합물은 밤새 실온에서 교반되었다. 혼합물은 DCM으로 희석, 물로 2번 그리고 1 N NaOH 수용액으로 희석, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 노란색 고체 상태의 (R,E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-N-(2-하이드록시에틸)-아크릴아마이드 (279 mg, 62%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (EtOAc:MeOH = 20:1 내지 10:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1.82-2.12 (3H, m), 2.40-2.50 (1H, m), 3.20-3.30 (3H, m), 3.33-

3.52 (2H, m), 3.56-3.92 (2H, m), 3.95-4.15 (1H, m), 5.23-5.62 (1H, m), 5.92-6.43 (1H, m), 6.53-6.83 (1H, m), 6.90-7.55 (4H, m), 7.90-8.20 (1H, m), 8.50-8.80 (1H, m). MS: 414.1 [MH⁺].

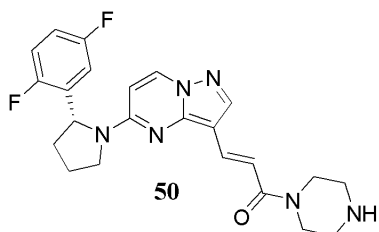
[0833] 실시예 61: 화합물 49의 제조: (R,E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1-모르폴리노프롭-2-엔-1-온



[0834]

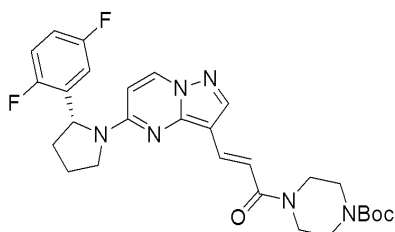
[0835] DMF (16 mL) 중 (R,E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴릭 애씨드 (3.00 g, 8.10 mmol)의 용액에 HATU (4.62 g, 12.1 mmol) 및 DIPEA (3.54 mL, 20.2 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물은 실온에서 30분 동안 교반하였다. 실온에서 모르폴린 (1.05 mL, 12.1 mmol)의 첨가 후, 반응 혼합물은 밤새 실온에서 교반하였다. 진공에서 농축 후, 잔류물은 EtOAc로 희석, 물로 2번, 1 N NaOH 수용액 그리고 브린으로 차례대로 세척하고, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 분홍색 고체 상태의 (R,E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1-모르폴리노프롭-2-엔-1-온 (2.13 g, 60%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (EtOAc 단독 내지 EtOAc:MeOH = 10:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. ¹H-NMR (DMSO-d₆, Varian, 400 MHz): δ 1.86-2.40 (5H, m), 2.38-2.50 (1H, m), 3.40-3.70 (6H, m), 3.95-4.10 (1H, m), 5.24-5.40 (0.4H, m), 5.50-5.62 (0.6H, m), 5.95-6.18 (0.4H, m), 6.58-6.70 (0.6H, m), 6.71-6.85 (1H, m), 6.86-7.50 (5H, m), 8.05-8.30 (1H, m), 8.50-8.83 (1H, m). MS: 440.2 [MH⁺].

[0836] 실시예 62: 화합물 50의 제조: (R,E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1-(피페라진-1-일)프롭-2-엔-1-온



[0837]

[0838] 단계 A: (R,E)-tert-부틸 4-(3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴로일)-피페라진-1-카르복실레이트

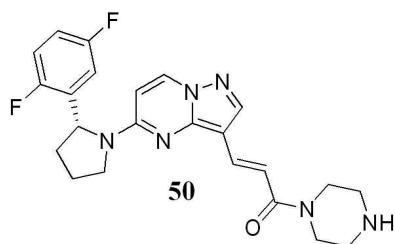


[0839]

[0840] DMF (2.2 mL) 중 (R,E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴릭 애씨드 (400 mg, 1.08 mmol)의 용액에 HATU (616 mg, 1.62 mmol) 및 DIPEA (0.472 mL, 2.70 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물은 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 실온에서 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (201 mg, 1.08 mmol)의 첨가 후, 반응 혼합물은 노란색 고체가 형성될 동안, 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물은 DCM으로 희석하고, 물로 2번 그리고 1 N NaOH 수용액으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다.

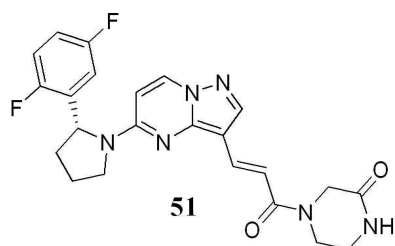
잔류물은 노란색 고체 상태의 (R,E)-tert-부틸 4-(3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴로일)-피페라진-1-카르복실레이트 (413 mg, 71%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:1 내지 DCM:EtOAc = 1:10) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.48 (9H, s), 1.95-2.09 (3H, m), 2.43-2.78 (1H, m), 3.20-4.00 (10H, m), 5.17 and 5.75 (1H, s+s), 5.85 and 6.34 (1H, s+s), 6.67 (1H, s), 6.91 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.50-8.32 (3H, m).

단계 B: (R,E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1-(피페라진-1-일)프롭-2-엔-1-온



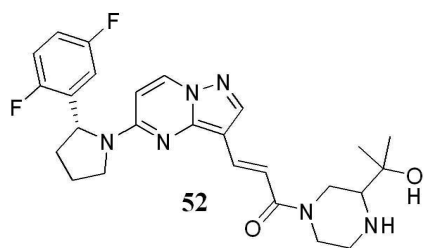
DCM (3.8 mL) 중 (R,E)-tert-부틸 4-(3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴로일)-피페라진-1-카르복실레이트 (413 mg, 0.767 mmol)의 용액에 TFA (2.00 mL, 26.0 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 진공에서 농축 후, 잔류물은 DCM으로 희석하고, NaHCO₃포화 수용액으로 염기성화하고, 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 옅은 노란색의 고체 상태의 (R,E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1-(피페라진-1-일)프롭-2-엔-1-온(220 mg, 65%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (DCM:MeOH = 10:1 내지 5:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. ¹H-NMR (DMSO-d₆, Varian, 400 MHz): δ 1.86-2.40 (3H, m), 2.38-2.50 (1H, m), 2.64-2.80 (3H, m), 3.40-3.82 (7H, m), 3.95-4.10 (1H, m), 5.24-5.40 (0.4H, m), 5.50-5.62 (0.6H, m), 5.95-6.18 (0.4H, m), 6.58-6.70 (0.6H, m), 6.71-6.85 (1H, m), 6.86-7.00 (1H, m), 7.05-7.50 (3H, m), 8.05-8.25 (1H, m), 8.46-8.80 (1H, m). MS: 439.2 [MH⁺].

실시예 63: 화합물 51의 제조: (R,E)-4-(3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴로일)피페라진-2-온



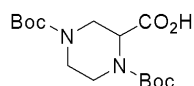
DMF (0.68 mL) 중 (R,E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴릭 에씨드 (50.0 mg, 0.162 mmol)의 용액에 HATU (62.0 mg, 0.162 mmol) 및 DIPEA (0.0570 mL, 0.324 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물은 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 실온에서 피페라진-2-온 (16.0 mg, 0.162 mmol)의 첨가 후, 노란색 고체가 형성되는 동안, 반응 혼합물은 밤새 실온에서 교반되었다. 혼합물은 DCM으로 희석되고, 물로 2번 그리고 1 N NaOH 수용액으로 세척하였고, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 노란색 고체 상태의 (R,E)-4-(3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴로일)피페라진-2-온 (52.0 mg, 85%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:1 내지 DCM:EtOAc = 1:10) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. MS: 453.1 [MH⁺].

실시예 64: 화합물 52의 제조: (E)-3-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1-(3-(2-하이드록시프로판-2-일)피페라진-1-일)프롭-2-엔-1-온



[0848]

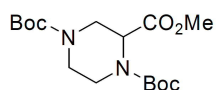
[0849] 단계 A: 1,4-비스(tert-부톡시카르보닐)피페라진-2-카르복시산



[0850]

[0851] 물 (49 mL) 중 1,4-비스(tert-부톡시카르보닐)피페라진-2-카르복시산 (5.00 g, 15.1 mmol) 및 Na_2CO_3 (5.79 g, 54.7 mmol)의 용액에 THF (31 mL) 중 (*t*-Boc)₂O (7.20 mL, 31.0 mmol)의 용액을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물은 조심해서 pH = 1이 될 때까지 5 N HCl 수용액으로 산성화하고, 그 다음 EtOAc로 2번 추출하였다. 혼합 유기층은 브린으로 세척, Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 진공에서 농축하여 흰색 고체 상태의 1,4-비스(tert-부톡시카르보닐)피페라진-2-카르복시산 (5.00 g, 100%)를 수득하였고, 추가 정제없이 다음 반응을 위해 사용되었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1.44 and 1.48 (18H, s and s), 2.83 (1H, br. s), 3.08-3.23 (2H, m), 3.84 (1H, dd, J = 17.2, 13.2 Hz), 4.01 (1H, br. s), 4.52-4.60 (1H, m), 4.75 (1H, s), 9.56 (1H, br. s).

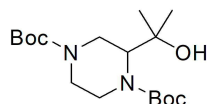
[0852] 단계 B: 1,4-다이-tert-부틸 2-메틸 피페라진-1,2,4-트리카르복실레이트



[0853]

[0854] DMF (49 mL) 중 1,4-비스(tert-부톡시카르보닐)피페라진-2-카르복시산 (4.88 g, 14.7 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (2.65 g, 19.2 mmol)을 첨가하고, 혼합물은 0 °C로 냉각하였다. 혼합물에 메틸 아이오다이드 (1.38 mL, 22.1 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물은 18시간 동안 실온에서 교반되었고 NH_4Cl 포화 수용액 (100 mL)으로 켄칭하였다. 혼합 유기층은 물과 브린으로 세척, Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 열은 갈색 점성의 오일 상태로 1,4-다이-tert-부틸 2-메틸 피페라진-1,2,4-트리카르복실레이트 (5.09 g, 100%)를 수득하기 위하여 SiO_2 (Hex:EtOAc = 7:1 내지 5:1 내지 3:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1.44 (18H, s), 2.80 (1H, br. s), 3.12-3.24 (1H, m), 3.21 (1H, br. s), 3.74 (3H, s), 3.80-4.10 (2H, m), 4.48-4.73 (2H, m).

[0855] 단계 C: 다이-tert-부틸 2-(2-하이드록시프로판-2-일)피페라진-1,4-다이카르복실레이트

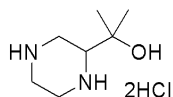


[0856]

[0857] 무수 THF (49 mL) 중 1,4-다이-tert-부틸 2-메틸 피페라진-1,2,4-트리카르복실레이트 (5.09 g, 14.7 mmol)의 용액에 메틸마그네슘 브로마이드 (THF 및 전체 내 3.0 M, 31.7 mL, 44.3 mmol)을 0 °C에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온에서 18시간 동안 교반하였다. NH_4Cl 포화 수용액으로 켄칭 후, 혼합물은 물로 희석하고 EtOAc로 2번 추출하였다. 혼합 유기층은 브린으로 세척, Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 무색의 점성이 있는 오일 상태의 다이-tert-부틸 2-(2-하이드록시프로판-2-일)피페라진-1,4-다이카르복실레이트 (2.47 g, 48%)를 수득하기 위하여 SiO_2 (Hex:EtOAc = 5:1 내지 3:1 내지 2:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1.21 (3H, s), 1.31 (3H, s), 1.46 (18H, s), 3.01-3.38

(4H, m), 3.79-4.21 (4H, m).

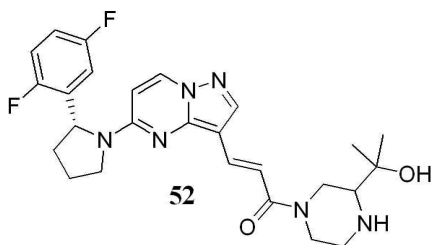
[0858] **단계 D:** 2-(피페라진-2-일)프로판-2-올 2HCl



[0859]

[0860] MeOH (23 mL) 중 다이-tert-부틸 2-(2-하이드록시프로판-2-일)피페라진-1,4- 다이카복실레이트 (2.47 g, 7.17 mmol) 용액에 HCl (다이옥산 내 4 M 용액, 8.96 mL, 35.9 mmol)을 0 ° C에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 고체가 침전하는 동안, 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 진공에서 농축 후, 잔류하는 고체는 옅은 갈색 고체 상태의 2-(피페라진-2-일)프로판-2-올 2HCl (1.17 g, 75%)을 수득하기 위하여 진공하에서 건조하였고, 추가 정제없이 다음 반응을 위하여 사용되었다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1.19 (3H, s), 1.25 (3H, s), 2.97 (1H, t, *J* = 13.6 Hz), 3.20-3.34 (3H, m), 3.34-3.48 (2H, m), 3.53-3.56 (2H, m), 9.14 (1H, br. s), 9.60 (1H, br. s), 9.89 (2H, br. s).

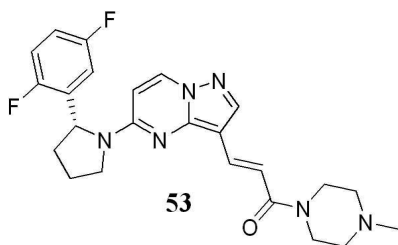
[0861] **단계 E:** (E)-3-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1-(3-(2-하이드록시프로판-2-일)피페라진-1-일)프롭-2-엔-1-온



[0862]

[0863] DMF (1.2 mL) 중 (R,E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴릭 에씨드 (67.0 mg, 0.181 mmol)의 용액에 HATU (89.0 mg, 0.235 mmol) 및 DIPEA (0.142 mL, 0.814 mmol)을 0 ° C에서 첨가하였다. 혼합물은 1시간 동안 실온에서 교반하였고 0 ° C로 냉각하였다. 0 ° C 에서 2-(피페라진-2-일)프로판-2-올 2HCl (47.0 mg, 0.217 mmol)의 첨가 후, 반응 혼합물은 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 진공에서 농축 후, 잔류물은 DCM으로 희석하고, 물과 브린으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 옅은 노란색 고체 상태의 (E)-3-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1-(3-(2-하이드록시프로판-2-일)피페라진-1-일)프롭-2-엔-1-온 (64.0 mg, 71%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (DCM:MeOH = 20:1 내지 10:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. MS: 468.1 [MH⁺]

[0864] **실시예 65: 화합물 53의 제조:** (R,E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1-(4-메틸피페라진-1-일) 프롭-2-엔-1-온

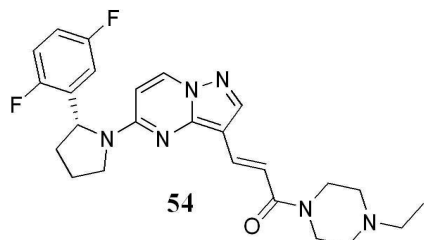


[0865]

[0866] MeOH (1.1 mL) 내 (R,E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1-(피페라진-1-일)프롭-2-엔-1-온 (50.0 mg, 0.114 mmol) 및 포름알데하이드 (수용액 37%, 0.011 mL, 0.148 mmol)의 혼합물은 실온에서 10분 동안 교반하였다. 일 부분에 소듐 시아노보로하이드라이드 (10.7 mg, 0.171 mmol) 첨가 후, 반응 혼합물은 1시간 동안 실온에서 교반되었고 그 다음 2 N NaOH 수용액 (1.42 mL, 2.85 mmol)으로 퀀칭하였다. 혼합물은 30분 동안 실온에서 교반되었고 DCM으로 2번 추출되었다. 혼합 유기층은 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 노란색 고체 상태의 (R,E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라

졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1-(4-메틸피페라진-1-일)프롭-2-엔-1-온 (44.0 mg, 85%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (DCM:MeOH = 20:1 내지 10:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.65-1.85 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.40-2.52 (5H, m), 3.40-4.20 (6H, m), 5.20 (0.5H, s), 5.70-5.92 (1H, m), 6.38 (0.5H, s), 6.69 (1H, s), 6.82-7.16 (2H, m), 7.60-7.82 (1H, m), 7.95 (1H, s), 8.10-8.40 (1H, m). MS: 453.1 [MH⁺].

[0867] **실시예 66: 화합물 54의 제조:** (R,E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1-(4-에틸피페라진-1-일)프롭-2-엔-1-온

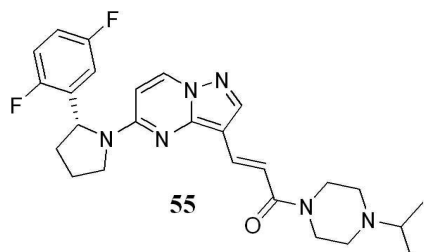


[0868]

[0869] MeOH (1.1 mL) 중 (R,E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1-(피페라진-1-일)프롭-2-엔-1-온 (100 mg, 0.228 mmol) 및 아세트알데하이드 (129 μL, 0.228 mmol)의 혼합물은 실온에서 10분 동안 교반하였다. 아세트 에씨드 (261 μL, 4.56 mmol)에 이어 소듐 트리아세톡시하이드로보레이트 (73.0 mg, 0.342 mmol)의 첨가 후, 반응 혼합물은 1시간 동안 실온에서 교반하였고 그 다음 2 N NaOH 수용액 (1.42 mL, 2.85 mmol)으로 켄칭하였다. 혼합물은 30분 동안 실온에서 교반하였고 DCM으로 2번 추출하였다. 혼합 유기층은 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 노란색 고체 상태의 (R,E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1-(4-에틸피페라진-1-일)프롭-2-엔-1-온 (69.5 mg, 63%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (DCM:MeOH = 20:1 내지 15:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆, Varian, 400 MHz): δ 1.03 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.83-2.00 (2H, m), 2.02-2.10 (1H, m), 2.30-2.48 (6H, m), 3.40-3.70 (4H, m), 4.03 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.35 and 5.59 (1H, s+s), 6.01 and 6.64 (1H, s+s), 6.76-6.79 (1H, m), 7.05-7.21 (1H, m), 7.23-7.48 (2H, m), 8.13-8.23 (1H, m), 8.54 and 8.74 (1H, s+s). MS : 467.1 [MH⁺].

[0870] **실시예 67: 화합물 55의 제조:** (R,E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1-(4-이소프로필피페라진-1-일)프롭-2-엔-1-온

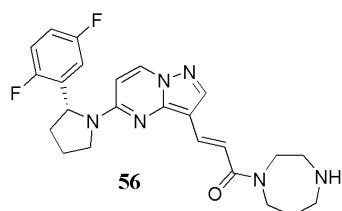


[0871]

[0872] MeOH (1.1 mL) 내 (R,E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1-(피페라진-1-일)프롭-2-엔-1-온 (50.0 mg, 0.114 mmol)과 아세톤 (0.025 mL, 0.342 mmol)의 혼합물은 실온에서 10분 동안 교반하였다. 일 부분에 소듐 시아노보로하이드라이드 (10.7 mg, 0.171 mmol)의 첨가 후, 반응 혼합물은 30 시간 동안 교반하고 2 N NaOH 수용액 (1.4 mL, 2.85 mmol)으로 켄칭하였다. 혼합물은 실온에서 30분 동안 교반하고 DCM으로 2번 추출하였다. 혼합 유기층은 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 노란색 고체 상태의 (R,E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1-(4-이소프로필피페라진-1-일)프롭-2-엔-1-온 (46.3 mg, 84%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (DCM:MeOH = 20:1 내지 10:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.08 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.95-2.36 (4H, m), 2.40-2.50 (5H, m), 2.70-2.78 (1H, m), 3.40-4.20 (6H, m), 5.18 (0.5H, s), 5.65-

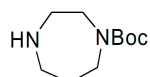
5.92 (1H, m), 6.34 (0.5H, s), 6.69 (1H, s), 6.82-7.20 (2H, m), 7.60-7.82 (1H, m), 7.95 (1H, s), 8.10-8.40 (1H, m). MS: 481.1 $[MH^+]$.

[0873] 실시예 68: 화합물 56의 제조: (R,E)-1-(1,4-디아제판-1-일)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)프롭-2-엔-1-온



[0874]

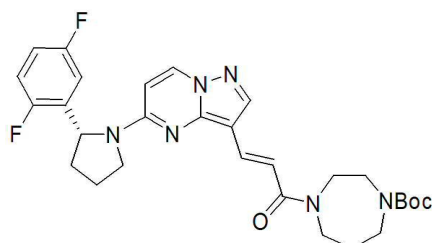
[0875] 단계 A: tert-부틸 1,4-디아제판-1-카르복실레이트



[0876]

[0877] DCM (22 mL) 중 1,4-디아제판 (1.00 g, 9.98 mmol)의 용액에 DCM (11 mL) 중 (t-Boc)₂O (1.08 g, 4.99 mmol)의 용액을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 밤새 실온에서 교반하였고 진공에서 농축하였다. 잔류물은 Et₂O에 용해하였고 10% 시트릭 애씨드 수용액으로 추출하였다. 수성층은 pH 11이 될 때까지 고형 K₂CO₃으로 염기성화하고 그 다음 EtOAc로 2번 추출하였다. 혼합 유기층은 노란색 오일 상태의 tert-부틸 1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (795 mg, 88%)를 수득하기 위하여 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였고, 추가 정제없이 다음 반응을 위하여 이용되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.47(9H, s) 1.59 (1H, br. s), 1.74-1.80 (2H, m), 2.84-2.93 (4H, m), 3.39-3.51 (4H, m).

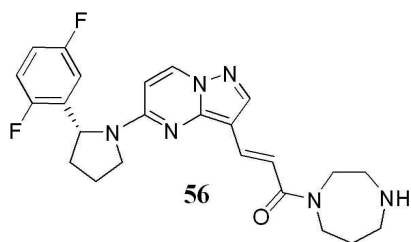
[0878] 단계 B: (R,E)-tert-부틸 4-(3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴로일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트



[0879]

[0880] DMF (1.8 mL) 중 (R,E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴릭 애씨드 (100 mg, 0.270 mmol)의 용액에 HATU (154 mg, 0.405 mmol), DIPEA (118 μl, 0.675 mmol) 및 tert-부틸 1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (65.0 mg, 0.324 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온에서 밤새 교반하였고 EtOAc로 희석하였다. 혼합물은 NH₄Cl 포화 수용액과 브린으로 세척하였고, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 노란색 고체 상태의 (R,E)-tert-부틸 4-(3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴로일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (137 mg, 92%)를 수득하기 위하여 SiO₂ (Hex: EtOAc = 1:4 내지 1:5) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. ¹H-NMR (DMSO-d₆, Varian, 400 MHz): δ 1.12-1.43 (9H, m), 1.55-1.80 (2H, m), 1.81-2.00 (3H, m), 2.32-2.50 (1H, m), 2.19-3.30 (3H, m), 3.38-3.88 (7H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 5.32 and 5.95 (1H, s+s), 6.11 and 3.64 (1H, s+s), 6.67 (1H, s), 6.91 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.50-8.32 (3H, m).

[0881] 단계 C: (R,E)-1-(1,4-디아제판-1-일)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)프롭-2-엔-1-온



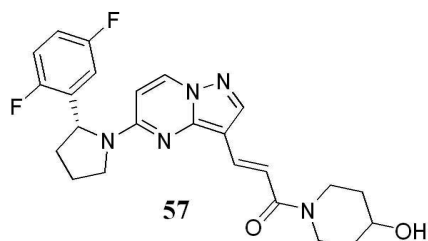
[0882]

[0883]

DCM (2.5 mL) 중 (R,E)-tert-부틸 4-(3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴로일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (137 mg, 0.283 mmol)의 용액에 TFA (382 μ l, 4.96 mmol)를 0 ° C에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 2시간 동안 실온에서 교반하였고 진공에서 농축하였다. 잔류물은 물에 용해하였고, NaHCO₃ 포화 수용액으로 중화하고, EtOAc로 세척하였다. 분리된 유기층은 DCM으로 2번 추출하였다. 혼합 유기층(DCM 단독)은 옅은 노란색 고체 상태의 (R,E)-1-(1,4-디아제판-1-일)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)프롭-2-엔-1-온 (48.1 mg, 42%)을 수득하기 위하여 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. MS: 453.1 [MH⁺].

[0884]

실시예 69: 화합물 57의 제조: (R,E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1-(4-하이드록시피페리딘-1-일)프롭-2-엔-1-온



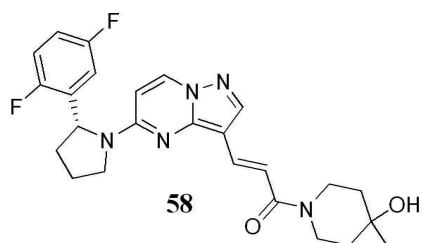
[0885]

[0886]

DMF (1.35 mL) 중 (R,E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴릭 애씨드 (100 mg, 0.270 mmol)의 용액에 HATU (0.133 g, 0.351 mmol) 및 DIPEA (0.118 mL, 0.675 mmol)을 0 ° C에서 첨가하였다. 혼합물은 1시간 동안 실온에서 교반하였고 0 ° C로 냉각하였다. 실온에서 피페리딘-4-올 (0.0330 g, 0.324 mmol)의 첨가 후, 반응 혼합물은 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 진공에서 농축 후, 잔류물은 DCM으로 희석, 물과 NaHCO₃ 포화 수용액으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 노란색 거품 상태의 (R,E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1-(4-하이드록시피페리딘-1-일)프롭-2-엔-1-온 (120 mg, 98%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (EtOAc 단독 내지 DCM:MeOH 20:1 내지 10:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. MS: 454.1 [MH⁺]

[0887]

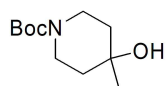
실시예 70: 화합물 58의 제조: (R,E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1-(4-하이드록시-4-메틸피페리딘-1-일)프롭-2-엔-1-온



[0888]

[0889]

단계 A: tert-부틸 4-하이드록시-4-메틸피페리딘-1-카르복실레이트



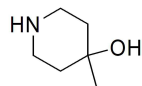
[0890]

[0891]

무수 THF (25 mL) 중 tert-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (1.00 g, 5.02 mmol)의 용액에 메틸마그네슘

클로라이드 (2.17 mL, 6.52 mmol)를 -78 ° C에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 2시간 동안 교반하면서 천천히 0 ° C로 가온하였고 NH₄Cl 포화 수용액으로 키텅하였다. 혼합물은 EtOAc로 2번 추출하였고 혼합 유기층은 무색의 오일 상태의 tert-부틸 4-하이드록시-4-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (1.08 g, >99%)을 수득하기 위하여 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였으며, 추가 정제없이 다음 반응을 위하여 사용되었다. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1.27 (3H, s), 1.46 (9H, s), 1.50-1.58 (4H, m), 3.20-3.27 (2H, m), 3.64-3.76 (2H, m).

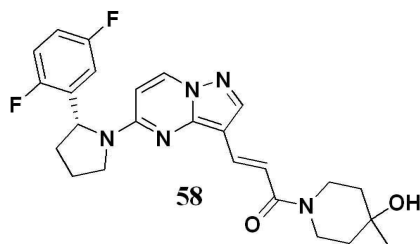
[0892] 단계 B: 4-메틸피페리딘-4-올



[0893]

[0894] DCM 중 tert-부틸 4-하이드록시-4-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (1.08 g, 5.02 mmol)의 용액에 TFA (1.93 mL, 25.1 mmol)를 0 ° C에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온에서 12시간 동안 교반하였다. NaHCO₃ 포화 수용액으로 염기성화 한 후, 분리된 유기층은 진공에서 농축하였다(화합물은 수성층에 용해되었다.). 잔류물은 MeOH로 희석하고 그 다음 MeOH로 세척하는 동안 SiO₂ 패드를 통하여 여과하였다. 여과물은 점성의 오일 상태의 4-메틸피페리딘-4-올 (235 mg, 40%)를 수득하기 위하여 진공에서 농축되었고, 추가 정제없이 다음 반응을 위하여 이용되었다.

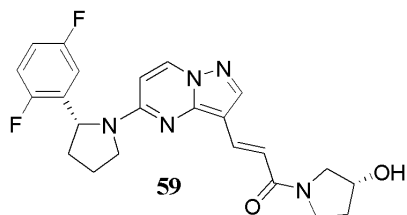
[0895] 단계 C: (R,E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1-(4-하이드록시-4-메틸피페리딘-1-일)프롭-2-엔-1-온



[0896]

[0897] DMF (1.35 mL) 중 (R,E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴릭 에씨드 (100 mg, 0.270 mmol)의 용액에 HATU (133 mg, 0.351 mmol) 및 DIPEA (0.165 mL, 0.945 mmol)을 0 ° C에서 첨가하였다. 혼합물은 1시간 동안 실온에서 교반하였고 0 ° C로 냉각하였다. 실온에서 크루드 4-메틸피페리딘-4-올 (0.155 g, 1.35 mmol)의 첨가 후, 반응 혼합물은 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 진공에서 농축 후, 잔류물은 DCM으로 희석하고, 물과 NaHCO₃ 포화 수용액으로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 옅은 노란색 거품 상태의 (R,E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1-(4-하이드록시-4-메틸피페리딘-1-일)프롭-2-엔-1-온 (126 mg, 100%)을 수득하기 위하여 SiO₂ (EtOAc 단독 내지 DCM:MeOH 20:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. MS: 468.1 [MH⁺].

[0898] 실시예 71: 화합물 59의 제조: (E)-3-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1-((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)프롭-2-엔-1-온

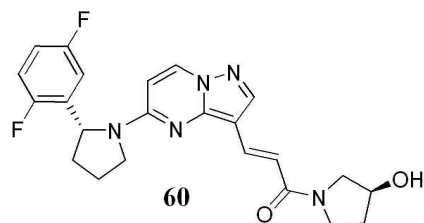


[0899]

[0900] DMF (1.5 mL) 중 (R,E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴릭 에씨드 (70.0 mg, 0.189 mmol)의 용액에 HATU (108 mg, 0.284 mmol), DIPEA (99.0 μL, 0.567 mmol) 및 (R)-피롤리딘-3-올 (49.0 mg, 0.567 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물은 밤새 실온에서 교반하였고 EtOAc로 희석하

었다. 혼합물은 NH_4Cl 포화 수용액과 브린으로 세척하였고, Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 노란색 고체 상태의 (E)-3-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1-((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)프롭-2-엔-1-온 (15.0 mg, 18%)을 수득하기 위하여 SiO_2 (EtOAc:MeOH = 30:1 내지 10:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. MS: 440.2 $[\text{MH}^+]$.

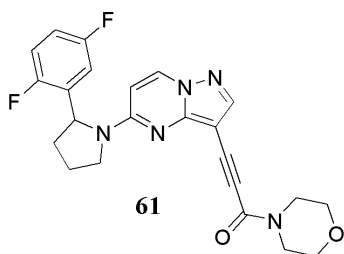
[0901] 실시예 72: 화합물 60의 제조: (E)-3-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1-((S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)프롭-2-엔-1-온



[0902]

[0903] DMF (1.5 mL) 중 (R,E)-3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아크릴릭 애씨드 (70.0 mg, 0.189 mmol)의 용액에 HATU (108 mg, 0.284 mmol), DIPEA (99.0 μl , 0.567 mmol) 및 (S)-피롤리딘-3-올 (49.0 mg, 0.567 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물은 밤새 실온에서 교반하였고 EtOAc로 희석하였다. 혼합물은 NH_4Cl 포화 수용액과 브린으로 세척하였고, Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔류물은 노란색 고체 상태의 (E)-3-(5-((R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1-((S)-3-hydroxyproline)-2-propen-1-one (15.0 mg, 18%)을 수득하기 위하여 SiO_2 (EtOAc:MeOH = 30:1 내지 10:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. MS: 440.2 $[\text{MH}^+]$.

[0904] 실시예 73: 화합물 61의 제조: 3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1-모르폴리노프롭-2-인-1-온



[0905]

[0906] TEA (5.0 mL) 및 THF (5.0 mL) 중 5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-아이오도피라졸로[1,5-a]피리미딘 (456 mg, 1.070 mmol), 1-모르폴리노프롭-2-인-1-온 (223 mg, 1.60 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (75.0 mg, 0.107 mmol) 및 요오드화제일구리(20.0 mg, 0.107 mmol)의 용액을 70 ° C에서 12 시간 동안 교반하였다. 진공에서 농축 후, 잔류물은 오렌지색 고체 상태의 3-(5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1-모르폴리노프롭-2-인-1-온 (45.7 mg, 9.7%)을 수득하기 위하여 SiO_2 (Hex:EtOAc = 1:1 내지 EtOAc 단독) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 2.05-2.20 (3H, m), 2.24-2.60 (1H, m), 3.58-4.20 (10H, m), 5.18 and 5.73 (1H, s+s), 5.88 and 6.36 (1H, s+s), 6.69 (1H, br. s), 6.94 (1H, br. s), 7.13 (1H, br. s), 7.44-7.77 (1H, m), 8.15-8.50 (1H, m). MS: 438.3 $[\text{MH}^+]$.

[0907] 실시예 74: TRK A, B & C 카이네이즈 어세이

[0908] ADP-Glo 어세이 키트는 Promega로부터 구입하였다. 폴리 (Glu, Tyr), 마그네슘 설페이트, 보빈 세럼 알부민 (BSA) 및 다이메틸설폭사이드(DMSO)는 Sigma-Aldrich로부터 구입하였다. 트리스-HCl 버퍼는 BD Gentest로부터 구입하였다. HTRF KinEASE-TK 키트는 cisbio로부터 구입하였다. TRK A, B & C 카이네이즈는 Carna bioscience

로부터 구입하였다.

[0909] 카이네이즈 어세이는 발광 ADP-Glo 에세이 키트 (Promega) 및 HTRF KinEASE-TK 어세이 키트 (cisbio)를 사용하여 2가지 방법을 이용해 화합물 1-61에 대해 수행하였다. 상기 발광 ADP-Glo 어세이 키트 (Promega)는 카이네이즈 반응을 통해 생성되는 ADP를 측정한다. ADP는 ATP로 전환되며, 이는 그 다음 Ultra-Glo 루시페라아제에 의해서 빛으로 전환되어진다. HTRF KinEASE-TK 어세이 키트 (cisbio)는 하나의 기질과 다양한 검출 시스템을 사용하여 티로신 카이네이즈 활성을 측정한다.

[0910] **ADP-Glo 어세이 키트 (promega)**

[0911] 단백질 카이네이즈 어세이는 30도에서 화합물 1-61에 대해 수행하였다. 레시피로, 카이네이즈는 0.4 ng/ul의 TrKA, 0.5 ng/ul의 TrKB 및 3 ng/ul의 TrKC를 각각 포함하고, 1 ug/ul의 폴리(glu, Tyr) 스타크 솔루션 5 µL, 화합물 또는 어세이 버퍼 5 µL, ATP (125 µM 스타크 솔루션) 5 µL을 포함한다.

[0912] 어세이는 30° C에서 1시간 동안 96-웰 플레이트에서 반응 혼합물을 배양함으로써 시작되었다. 배양 후, 상기 어세이는 50 마이크로리터의 카이네이즈 검출 시약(Kinase Detection Reagent)을 첨가한 후, 96-웰 플레이트를 흔들고 그 다음 주위 온도에서 추가로 30분 동안 배양하였다. 96-웰 반응 플레이트는 그 다음 Enspire plate reader에서 읽힌다. IC50 값은 SigmaPlot을 이용하여 커브 피팅을 통해 도출하였다.

[0913] **HTRF KinEASE-TK 에세이 키트(cisbio)**

[0914] HTRF KinEASE-TK 에세이는 384-웰 로우 볼륨 마이크로플레이트(Greiner)에서 화합물 1-61에 대해 수행하였다. 상기 HTRF KinEASE-TK 어세이 포맷은 2 단계를 포함한다. 첫 번째 단계는 카이네이즈 반응 단계이다. 이 카이네이즈 반응 단계는 다음의 어세이 반응 레시피에 따라 최종 볼륨 10ul로 RT (실온)에서 수행되었다: 10ul의 카이네이즈 혼합물 (카이네이즈 (2ul) + ATP (2ul) + 기질 (2ul) + 화합물 (4ul)). 카이네이즈 최종 농도는 각각 TRKA 0.3ng/ul, TRKB 0.1ng/ul, TRKC 0.03ng/ul 였다. ATP 최종 농도는 각각 14.7uM (TRKA), 4.77uM (TRKB), 25.6uM (TRKC) 였다. TK-기질 최종 농도는 0.3ng/ul 였다. 화합물을 0 내지 100nM의 용량 반응 농도(Dose response concentration (DRC)) 화합물에 40분 동안 노출시켰다. 카이네이즈 반응 단계 동안, 카이네이즈 반응은 ATP의 추가에 의하여 시작되었다. 카이네이즈는 기질을 인산화시킨다.

[0915] 두번째는 검출 단계이다. 10ul의 검출 시약 (EDTA 내 5ul의 Sa-XL 665 + EDTA 내 5ul의 TK 항체-Eu)이 카이네이즈 혼합물에 추가되었다. 이 단계는 실온에서 1시간 동안 수행되었다. 검출 시약은 인산화된 기질을 검출한다.

[0916] 최종적으로 384-웰 반응 플레이트는 그 다음 FlexStation 3 기계에서 읽힌다. 형광은 620nm (Cryptate) 및 665nm (XL665)에서 측정되었다. 각각의 웰에 대해서 비율은 (655/620) x10⁴로 측정된다. IC50 값은 GraphPad Prism을 이용하여 커브 피팅을 통하여 도출하였다. 아래 표 1은 어세이 결과를 포함한다.

[0917] **실시예 74: 세포 증식 어세이**

[0918] 독소루비신(Doxorubicin)은 Sigma Aldrich (D1515)에서 구입하였다. 모든 화합물들은 DMSO (Sigma Aldrich, D2650)에서 희석되었다. AlamarBlue® 세포 생존력 시약은 Thermo Scientific (88952)에서 구입하였다. CellTiter 96® AQueous One Solution 세포 증식 어세이는 Promega에서 구입하였다. KM12-luc 세포는 JCRB (일본, 도쿄, 국립 보건 과학 연구소)에서 확보하였다. 이것들은 10% 소태아혈청 (Gibco, 16000-044) 및 MEM 비-필수 아미노산 용액 (Thermo Scientific, 11140-050)이 공급되는 DMEM 배지 (GIB-11965-118)에서 유지되었다. TF-1 세포는 ATCC로부터 확보되었다. 이들은 10% 소태아혈청(Gibco, 16000-044), GM-CSF (Thermo Scientific, 11140-050), 및 β-NGF (R&D systems)가 공급되는 RPMI 배지 (GIB-A10491)에서 유지되었다. 트립신/EDTA는 Gibco (GIB-25300-054, 0.05%)에서 구입하였다. 96-웰 플레이트는 Corning Inc.에서 구입하였다.

[0919] **세포 증식 어세이**

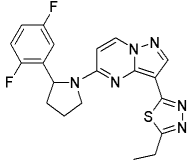
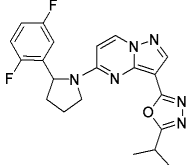
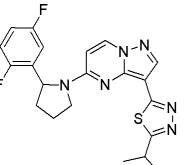
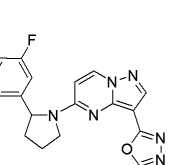
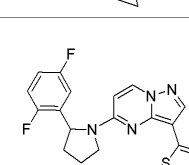
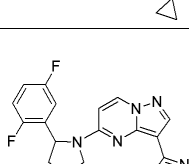
[0920] 증식 어세이는 AlamarBlue® 세포 생존력 시약 또는 CellTiter 96® AQueous One Solution 세포 증식 어세이 키트를 사용하여, 10 % FBS가 공급되는 배지에서 화합물 1-61에 대해 수행되었다. 세포는 5 % CO2의 가습된 37 °C 배양기에서 배양되었다. 화합물의 항증식 활성을 측정하기 위하여, TF-1 세포는 16시간 동안 GM-CSF 프리 배지(RPMI, 10% FBS, 및 1% 페니실린-스트렙토마이신)로 조절하였고, 배지 (RPMI, 10% FBS, 1% 페니실린-스트렙토마이신 및 10 ng/ml 인간 β-NGF)를 갖는, 30,000 세포/웰인 96-웰 플레이트에 접종되었다. KM12-luc는 웰당 10,000 세포에서 96-웰 플레이트 안에 접종되었다. 밤새 배양 후, 화합물의 연속 희석을 3개의 웰에 첨가하고

세포를 72시간 동안 노출시켰다. DMSO의 최종 농도는 배지에서 0.5 %로 맞추었다. 두 종류의 시약을 사용하여 세포 성장의 정량을 평가하였다. 배양액 부피의 10%에 해당하는 20 μ l의 AlamarBlue® 시약을 각 웰에 넣고 2시간 동안 5 % CO₂의 가습된 37 °C 배양기에서 배양하였다. 그렇지 않으면, 20 μ l의 CellTiter 96® 시약은 각 웰에 첨가하고 앞서 기술한 바와 같은 조건에서 배양하였다. 데이터를 플롯하고, GraphPad 소프트웨어를 사용하여 GI50 값을 계산하였다. 아래 표 1은 어세이 결과를 포함한다.

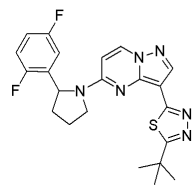
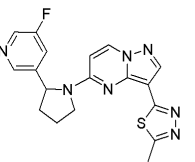
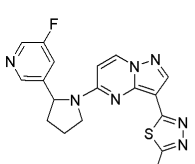
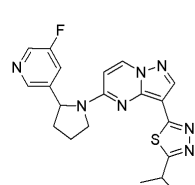
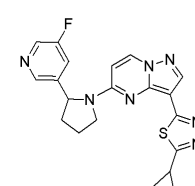
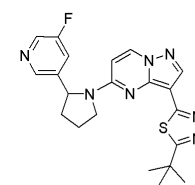
표 1

화합물 번호	구조	IC ₅₀ (nM)		
		효소적 측정법	세포-기반 측정법 (TF-1)	세포-기반 측정법 (KM12)
1		<10	<100	<100
2		<10	<10	<100
3		<10	<10	<100

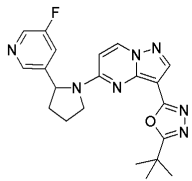
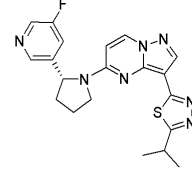
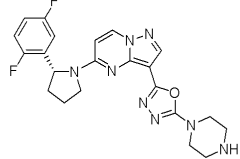
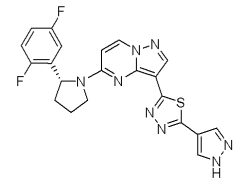
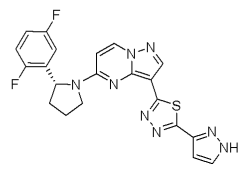
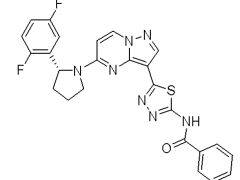
[0921]

4		<10	<10	<100
5		<10	<10	<10
6		<10	<10	<10
7		<10	<10	<100
8		<10	<10	<100
9		<10	<10	<10

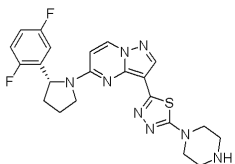
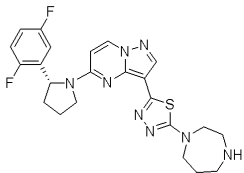
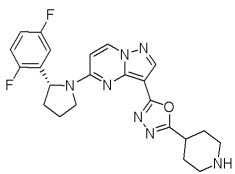
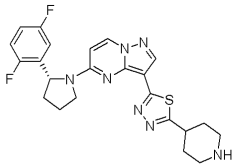
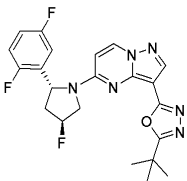
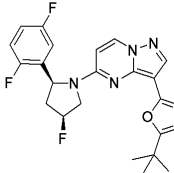
[0922]

10		<10	<10	<10
11		<10	<100	<100
12		<10	<100	<100
13		<10	<100	<100
14		<10	<100	<100
15		<10	<100	<100

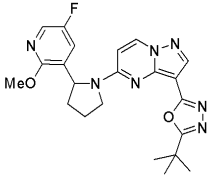
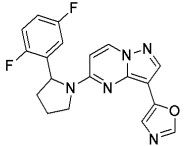
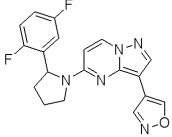
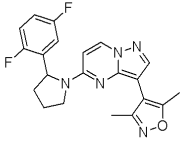
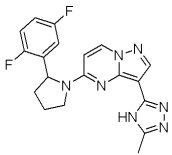
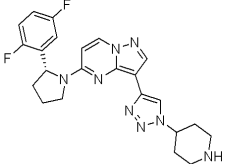
[0923]

16		<10	<100	<100
17		<10	<10	<10
18		>100		
19		<10		
20		>100		
21		>100		

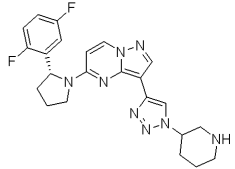
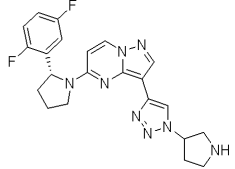
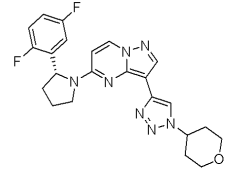
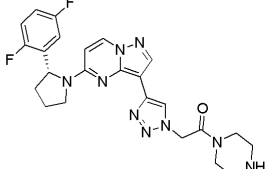
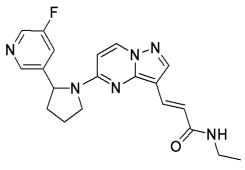
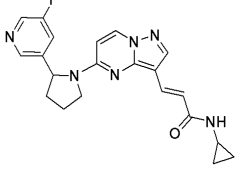
[0924]

22		<10		
23		<10		
24		<10		
25		-	-	-
26		<10	<10	<10
27		>100	>1000	>1000

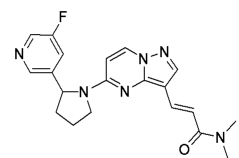
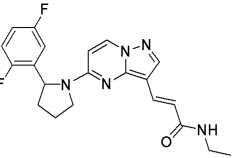
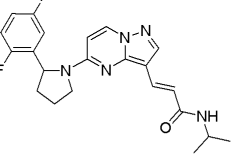
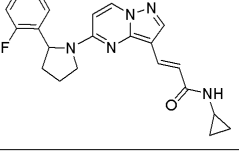
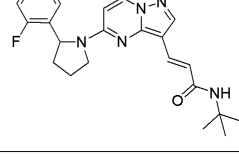
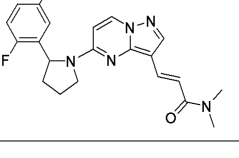
[0925]

28		<10	<10	<10
29		<10	<100	<100
30		<10	<100	<100
31		<100	<1000	<1000
32		<10	<100	<100
33		<10		

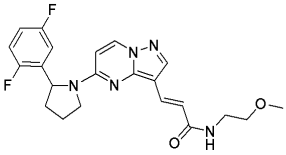
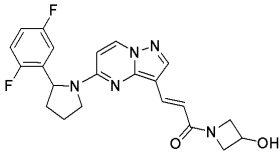
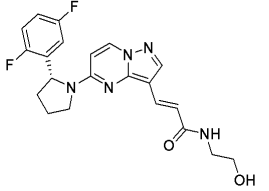
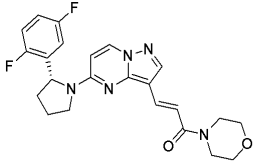
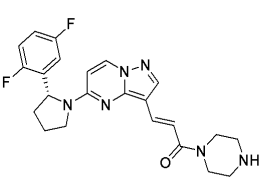
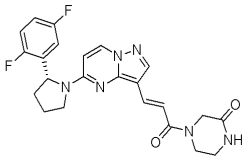
[0926]

34		<10		
35		<10		
36		-	-	-
37		<10		
38		<10	<1000	<1000
39		<10	<1000	<1000

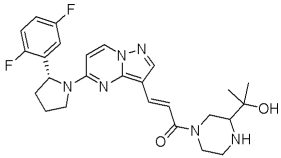
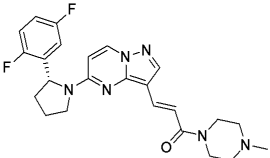
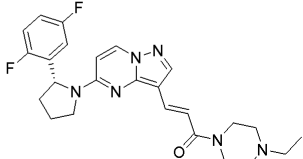
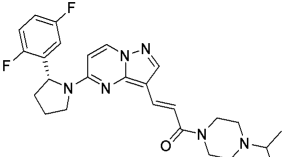
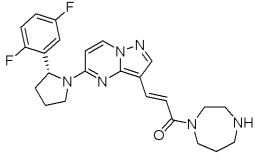
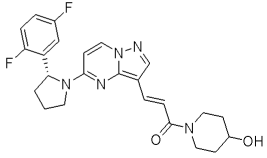
[0927]

40		<10	<100	<1000
41		<10	<100	<100
42		<10	<100	<100
43		<10	<100	<100
44		<10	<100	<100
45		<10	<100	<100

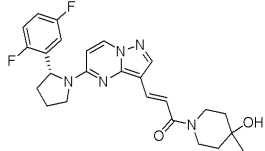
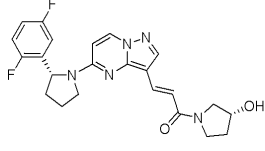
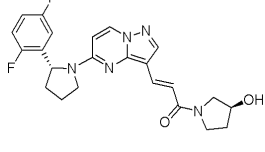
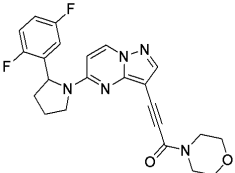
[0928]

46		<10	<100	<100
47		<10	<100	<100
48		<10	<100	<100
49		<10	<10	<100
50		<10	<100	<10
51		<10		

[0929]

52		<10		
53		<10		<100
54		>100		
55		<10		<100
56		>100		
57		<10		<100

[0930]

58		<10		<10
59		<10		<100
60		<10		<100
61		<10	<100	<100

[0931]