(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0094710
(43) 공개일자 2013년08월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) *C07D 403/14* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-7029826
(22) 출원일자(국제) 2011년04월11일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2012년11월14일
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/031896
(87) 국제공개번호 WO 2011/130146
국제공개일자 2011년10월20일
(30) 우선권주장
61/324,186 2010년04월14일 미국(US)

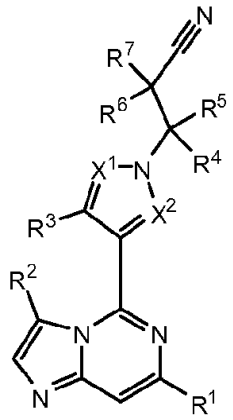
(71) 출원인
어레이 바이오파마 인크.
미국 콜로라도 80301 볼더 월넛 스트리트 3200
(72) 발명자
보이즈, 마크 로렌스
미국 80301 콜로라도주 볼더 월넛 스트리트 3200 어레이 바이오파마 인크. 내
버지스, 로렌스, 이.
미국 80301 콜로라도주 볼더 월넛 스트리트 3200 어레이 바이오파마 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김영, 양영준

전체 청구항 수 : 총 57 항

(54) 발명의 명칭 **ＪＡＫ 키나아제의 억제제로서 5,7-치환된-이미다조 [1,2-C] 피리미딘**

(57) 요 약

하기 식 I:



I

(상기 식에서, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, X^1 및 X^2는 본 명세서에서 주어진 의미를 갖는다)

의 화합물 및 이의 입체이성질체 및 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물은 하나 이상의 JAK 키나아제의 억제제이고, 자가면역 질환, 염증성 질환, 이식된 기관, 조직 및 세포의 거부, 뿐만 아니라 혈액 장애 및 악성종양 및 그의 동반이환의 치료에 유용하다.

(72) 발명자

그로네버그, 로버트, 디.

미국 80301 콜로라도주 볼더 월넛 스트리트 3200 어레이 바이오파마 인크. 내

하비, 대런, 엠.

미국 80301 콜로라도주 볼더 월넛 스트리트 3200 어레이 바이오파마 인크. 내

후앙, 릴리

미국 80301 콜로라도주 볼더 월넛 스트리트 3200 어레이 바이오파마 인크. 내

커쳐, 티모시

미국 80301 콜로라도주 볼더 월넛 스트리트 3200 어레이 바이오파마 인크. 내

크레이져, 크리스토퍼, 에프.

미국 80301 콜로라도주 볼더 월넛 스트리트 3200 어레이 바이오파마 인크. 내

레어드, 엘렌

미국 80301 콜로라도주 볼더 월넛 스트리트 3200 어레이 바이오파마 인크. 내

탈턴, 유진

미국 80301 콜로라도주 볼더 월넛 스트리트 3200 어레이 바이오파마 인크. 내

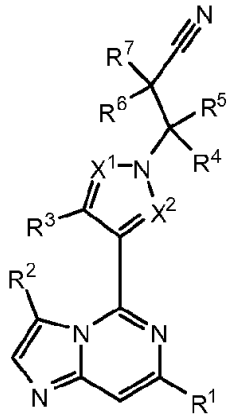
자오, 첸

미국 80301 콜로라도주 볼더 월넛 스트리트 3200 어레이 바이오파마 인크. 내

특허청구의 범위

청구항 1

일반식 I의 화합물 및 이의 입체이성질체 및 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물:



I

상기 식에서:

X^1은 N 또는 CR^{3a}이고, X^2는 N 또는 CR^{3b}이고;

R^{3a} 및 R^{3b}는 독립적으로 H, (1-6C 알킬), CF_3, F, Cl, CN, 또는 (3-6C)사이클로알킬이고;

R^1은 $hetAr^1$, $hetAr^2$, $hetAr^3$, Ar^1, Ar^2, $C(=O)NR^aR^b$, (3-6C)사이클로알킬, 또는 N-(1-3C 알킬)피리디노닐이고;

$hetAr^1$은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, (1-4C 알콕시)(1-6C)알킬, 트리메틸실릴(1-4C 알콕시)(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 4-6원 옥사사이클릭 고리, $hetCyc^a$(1-2C)알킬, $hetAr^a$(1-2C)알킬 및 (1-4C 알킬설포닐)(1-6C 알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 5원 헤테로아릴 고리이고;

$hetCyc^a$은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬로 임의 치환된 6원 헤테로사이클이고;

$hetAr^a$은 1 또는 2개의 고리 질소 원자를 갖는 6원 헤테로아릴이고;

$hetAr^2$은 3개의 고리 질소 원자를 가지며 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 9원 바이사이클릭 부분 불포화 또는 완전 불포화 헤테로사이클릭 고리이고;

$hetAr^3$은 1 또는 2개의 고리 질소 원자를 가지며 (1-6C)알킬, $hetCyc^b$ 및 (1-6C)알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 6원 헤테로아릴이고;

$hetCyc^b$은 1 또는 2개의 고리 질소 원자를 가지며 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 6원 헤테로사이클이고;

Ar^1은 $hetCyc^c$, $hetCyc^d$, $hetAr^b$, 트리플루오로(1-6C)알킬 및 (1-6C)알콕시로부터 선택된 치환체로 치환된 페닐이고;

$hetCyc^c$은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 6원 헤테로사이클이고;

$hetCyc^d$은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 갖는 8원 다리걸친 헤테로사이클릭 고리이고;

$hetAr^b$은 1 또는 2개의 고리 질소 원자를 가지며 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 5원 헤테로아릴 고리이고;

Ar^2은 5 또는 6원 아자사이클릭 고리에 융합되고 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 벤조 고리이고;

R^a은 H이고;

R^b은 (1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬 또는 $hetAr^c$이고;

$hetAr^c$은 1 또는 2개의 고리 N 원자를 갖는 6원 헤테로아릴이고;

R^2은 수소, 할로겐, (1-4C)알킬, CF_3, CN, (3-4C)사이클로알킬, 아제티디닐 또는 옥세타닐이고;

R^3은 수소, (1-6C)알킬, CF_3, F, Cl, CN 또는 (3-6C)사이클로알킬이고;

R^4은 H 또는 (1-6C)알킬이고,

R^5은 H, (1-6C)알킬, $-CH_2CN$, (하나 이상의 할로겐에 의해 임의 치환된) (3-6C)사이클로알킬, $hetCyc^e$, Ar^a 또는 $hetAr^d$이고,

또는 R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(1-6C)알킬, 펜타플루오로(1-6C)알킬, (3-4C)알키닐, 시아노(1-4C)알킬, 벤질, $-CH_2$(3-6C 사이클로알킬), $-CH_2hetCyc^f$, -C(=O)O(1-6C알킬), -C(=O)(1-6C알킬), -C(=O)(CR'R")CF_3, $hetAr^e$, (3-6C)사이클로알킬, 4-6원 옥사사이클릭 고리 및 $-SO_2R^c$로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 4-6원 아자사이클릭 고리를 형성하고,

또는 R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 4원 옥사사이클릭 고리를 형성하고,

또는 R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, (1-6C)알킬로 임의 치환된 3-6원 카보사이클릭 고리를 형성하고,

또는 R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 7-9원 바이사이클릭 스피로 카보사이클을 형성하고,

또는 R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, O 및 N으로부터 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 7-9원 바이사이클릭 스피로 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 상기 고리 질소 원자는, 존재할 때, (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(1-6C)알킬, 펜타플루오로(1-6C)알킬 및 $-SO_2R^c$로부터 선택된 치환체로 임의 치환되고;

$hetCyc^e$은 고리 N 원자를 가지며 C(=O)(1-6C)알킬로부터 선택된 치환체로 치환된 5 또는 6원 헤테로사이클이고;

Ar^a은 할로겐, CF_3, (1-6C)알킬 및 (1-6C)알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 페닐이고;

$hetAr^d$은 1 또는 2개의 고리 질소 원자를 가지며 할로겐, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬 및 CF_3로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 6원 헤테로아릴이고;

$hetCyc^f$은 6원 옥사사이클릭 고리이고;

R' 및 R"는 독립적으로 수소 또는 메틸이거나,

R' 및 R"는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 사이클로프로필리딘 고리를 형성하고;

$hetAr^e$은 1 또는 2개의 고리 질소 원자를 갖는 6원 헤테로아릴 고리이고;

R^c은 (1-6C)알킬, 플루오로(1-3C)알킬, 디플루오로(1-3C)알킬 트리플루오로(1-3C)알킬, 테트라플루오로(1-3C)알킬, 펜타플루오로(1-3C)알킬, ((1-6C)알킬로 임의 치환된) (3-6C)사이클로알킬, 또는 ((1-6C 알킬), CF_3, CF_3O- 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의 치환된) 페닐이고;

R^6은 수소 또는 메틸이고;

R^7은 수소 또는 (1-6C)알킬이다.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

X^1은 N 또는 CR^{3a}이고, X^2는 N 또는 CR^{3b}이고, 여기서 X^1 및 X^2 중 단 하나는 N일 수 있고;

R^{3a} 및 R^{3b}는 독립적으로 H, (1-6C 알킬) 또는 CF_3이고;

R^1은 $hetAr^1$, $hetAr^2$, $hetAr^3$, Ar^1, Ar^2 또는 $C(=O)NR^aR^b$이고;

$hetAr^1$은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, (1-4C 알콕시)(1-6C)알킬, 트리메틸실릴(1-4C 알콕시)(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 4-6원 옥사사이클릭 고리, $hetCyc^a$(1-2C)알킬 및 $hetAr^a$(1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 5원 헤테로아릴 고리이고;

$hetCyc^a$은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬로 임의 치환된 6원 헤테로사이클이고;

$hetAr^a$은 1 또는 2개의 고리 질소 원자를 갖는 6원 헤테로아릴이고;

$hetAr^2$은 3개의 고리 질소 원자를 가지며 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 9원 바이사이클릭 부분 불포화 또는 완전 불포화 헤테로사이클릭 고리이고;

$hetAr^3$은 1 또는 2개의 고리 질소 원자를 가지며 (1-6C)알킬 및 $hetCyc^b$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 6원 헤테로아릴이고;

$hetCyc^b$은 1 또는 2개의 고리 질소 원자를 가지며 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 6원 헤테로사이클이고;

Ar^1은 $hetCyc^c$, $hetCyc^d$ 및 $hetAr^b$로부터 선택된 치환체로 치환된 페닐이고; 상기 $hetCyc^c$은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 6원 헤테로사이클이고;

$hetCyc^d$은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 갖는 8원 다리걸친 헤테로사이클릭 고리이고;

$hetAr^b$은 1 또는 2개의 고리 질소 원자를 가지며 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 5원 헤테로아릴 고리이고;

Ar^2은 5 또는 6원 아자사이클릭 고리에 융합되고 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 벤조 고리이고;

R^a은 H이고;

R^b은 (1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬 또는 $hetAr^c$이고;

$hetAr^c$은 1 또는 2개의 고리 N 원자를 갖는 6원 헤테로아릴이고;

R^2은 수소, F, Cl 또는 CN이고;

R^3은 수소 또는 (1-6C)알킬이고;

R^4은 H 또는 (1-6C)알킬이고,

R^5은 H, (1-6C)알킬, $-CH_2CN$, (3-6C)사이클로알킬, $hetCyc^e$, Ar^a 또는 $hetAr^d$이고,

또는 R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(1-6C)알킬, 펜타플루오로(1-6C)알킬, (3-4C)알키닐, 시아노(1-4C)알킬, 벤질, $-CH_2$(3-6C 사이클로알킬), $-CH_2hetCyc^f$, -C(=O)O(1-6C알킬), -C(=O)(1-6C알킬), -C(=O)(CR'R")CF_3, $hetAr^e$, (3-6C)사이클로알킬, 4-6원 옥사사이클릭 고리 및 $-SO_2R^c$로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 4원 아자사이클릭 고리를 형성하고,

또는 R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(1-6C)알킬, 펜타플루오로(1-6C)알킬, (3-4C)알키닐, 시아노(1-4C)알킬, 벤질, $-CH_2$(3-6C 사이클로알킬), $-CH_2hetCyc^f$, -C(=O)O(1-6C알킬), -C(=O)(1-6C알킬), -C(=O)(CR'R")CF_3, $hetAr^e$, (3-6C)사이클로알킬, 4-6원 옥사사이클릭 고리 및 $-SO_2R^c$로부터 선택된 치환체로 치환된 6원 아자사이클릭 고리를 형성하고,

또는 R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 4원 옥사사이클릭 고리를 형성하고,

또는 R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 3-6원 카보사이클릭 고리를 형성하고;

$hetCyc^e$은 고리 N 원자를 가지며 C(=O)(1-6C)알킬로부터 선택된 치환체로 치환된 5 또는 6원 헤테로사이클이고;

Ar^a은 할로겐, CF_3, (1-6C)알킬 및 (1-6C)알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 페닐이고;

$hetAr^d$은 1 또는 2개의 고리 질소 원자를 가지며 할로겐, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬 및 CF_3로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 6원 헤테로아릴이고;

$hetCyc^f$은 6원 옥사사이클릭 고리이고;

R' 및 R"는 독립적으로 수소 또는 메틸이거나,

R' 및 R"는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 사이클로프로필리딘 고리를 형성하고;

$hetAr^e$은 1 또는 2개의 고리 질소 원자를 갖는 6원 헤테로아릴 고리이고;

R^c은 (1-6C)알킬, 플루오로(1-3C)알킬, 디플루오로(1-3C)알킬 트리플루오로(1-3C)알킬, 테트라플루오로(1-3C)알킬, 펜타플루오로(1-3C)알킬, (3-6C)사이클로알킬 또는 페닐이고;

R^6은 수소이고;

R^7은 수소 또는 (1-6C)알킬인 화합물.

<청구항 2>

청구항 1에 있어서, R^1은 $hetAr^1$ 또는 $hetAr^2$인 화합물.

청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서, R^1은 $hetAr^1$인 화합물.

청구항 4

청구항 1 내지 3 중 어느 하나의 항에 있어서, $hetAr^1$은 (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, (1-4C 알콕시)(1-6C)알킬, 트리메틸실릴(1-4C 알콕시)(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 4-6원 옥사사이클릭 고리, $hetCyc^a$(1-2C)알킬 및 $hetAr^a$(1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 피라졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 티아디아졸릴, 이미다졸릴, 피롤릴 또는 티오페닐인 화합물.

청구항 5

청구항 1 내지 4 중 어느 하나의 항에 있어서, $hetAr^1$은 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, (2-이소프로폭시)에틸, 트리메틸실릴에톡시메틸, 사이클로부틸, 옥세타닐, 4-테트라하이드로-2H-피라닐, (4-메틸피페라지닐)에틸 및 피리드-3-일메틸로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 피라졸-4-일, 티아졸-5-일, 이미다졸-1-일 또는 1,3,4-티아디아졸-2-일인 화합물.

청구항 6

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 항에 있어서, $hetAr^1$은 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, (2-이소프로폭시)에틸, 트리메틸실릴에톡시메틸, 사이클로부틸, 옥세타닐, 4-테트라하이드로-2H-피라닐, (4-메틸피페라지닐)에틸 및 피리드-3-일메틸로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 피라졸-4-일인 화합물.

청구항 7

청구항 1 또는 2에 있어서, R^1은 $hetAr^2$인 화합물.

청구항 8

청구항 1, 2 또는 7 중 어느 하나의 항에 있어서, $hetAr^2$은 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-a]피라지닐인 화합물.

청구항 9

청구항 1 또는 2에 있어서, R^1은 $hetAr^3$인 화합물.

청구항 10

청구항 1, 2, 또는 9 중 어느 하나의 항에 있어서, $hetAr^3$은 (1-6C)알킬 또는 $hetCyc^b$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 피리딜 또는 피리미딜인 화합물.

청구항 11

청구항 1, 2, 9 또는 10 중 어느 하나의 항에 있어서, R^1은 메틸 또는 4-메틸피페리지닐로 임의 치환된 피리딜

인 화합물.

청구항 12

청구항 1에 있어서, R^1은 Ar^1 및 Ar^2로부터 선택되는 화합물.

청구항 13

청구항 1 또는 12에 있어서, R^1은 Ar^1인 화합물.

청구항 14

청구항 1, 12 또는 13 중 어느 하나의 항에 있어서, Ar^1은 (i) 모폴리닐, (ii) (1-6C)알킬로 임의 치환된 피페리디닐, (iii) (1-6C)알킬로 임의 치환된 피페라지닐, (iv) 옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄, 및 (v) (1-6C)알킬로 임의 치환된 피라졸릴로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 페닐인 화합물.

청구항 15

청구항 1, 13 또는 14 중 어느 하나의 항에 있어서, Ar^1은 모폴린-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 1-메틸피페리진-4-일, 8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥타닐 및 1-메틸-1H-피라졸릴로부터 선택된 치환체로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 16

청구항 1 또는 12에 있어서, R^1은 Ar^2인 화합물.

청구항 17

청구항 1, 12 또는 16 중 어느 하나의 항에 있어서, Ar^2은 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일 또는 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일인 화합물.

청구항 18

청구항 1, 12, 16 또는 17 중 어느 하나의 항에 있어서, Ar^2은 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일, 2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일 또는 2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일인 화합물.

청구항 19

청구항 1에 있어서, R^1은 $C(=O)NR^aR^b$인 화합물.

청구항 20

청구항 1 내지 19 중 어느 하나의 항에 있어서, R^4은 H 또는 (1-6C)알킬이고, R^5은 H, (1-6C)알킬, $-CH_2CN$, (3-6C)사이클로알킬, $hetCyc^e$, Ar^a 또는 $hetAr^d$인 화합물.

청구항 21

청구항 1 내지 20 중 어느 하나의 항에 있어서, R^4은 H 또는 (1-6C)알킬이고, R^5은 H, 메틸, t-부틸, 2,2-디메틸프로필, 시아노메틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 1-아세틸피페리딘-4-일, 페닐, 트리플루오로메틸페닐, 클로로페닐, 피리딜, 메톡시피리딜 또는 브로모피리딜인 화합물.

청구항 22

청구항 1 내지 21 중 어느 하나의 항에 있어서, R^4은 H 또는 (1-6C)알킬이고, R^5은 사이클로프로필, 사이클로부

틸 또는 사이클로펜틸인 화합물.

청구항 23

청구항 1 내지 22 중 어느 하나의 항에 있어서, R^4은 H인 화합물.

청구항 24

청구항 1 내지 19 중 어느 하나의 항에 있어서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(1-6C)알킬, 펜타플루오로(1-6C)알킬, (3-4C)알키닐, 시아노(1-4C)알킬, 벤질, $-CH_2$(3-6C 사이클로알킬), $-CH_2$hetCyc^f, -C(=O)O(1-6C알킬), -C(=O)(1-6C알킬), $-C(=O)(CR'R")CF_3$, hetAr^e, (3-6C)사이클로알킬, 4-6원 옥사사이클릭 고리 및 $-SO_2R^c$로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 4원 아자사이클릭 고리를 형성하는 화합물.

청구항 25

청구항 1 내지 19 또는 24 중 어느 하나의 항에 있어서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(1-6C)알킬, 펜타플루오로(1-6C)알킬, (3-4C)알키닐, 시아노(1-4C)알킬, $-CH_2$(3-6C 사이클로알킬), $-CH_2$-hetCyc^f, (3-6C)사이클로알킬 및 $-SO_2R^c$로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 4원 아자사이클릭 고리를 형성하는 화합물.

청구항 26

청구항 1 내지 19, 24, 또는 25 중 어느 하나의 항에 있어서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(1-6C)알킬 및 펜타플루오로(1-6C)알킬로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 4원 아자사이클릭 고리를 형성하는 화합물.

청구항 27

청구항 1 내지 19, 24, 25 또는 26 중 어느 하나의 항에 있어서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, 플루오로메틸, 3-플루오로프로필, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,3,3-테트라플루오로프로필, 1,3-디플루오로프로프-2-일, 2,2,2-트리플루오로에틸, 3,3,3-트리플루오로프로필, 및 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 4원 아자사이클릭 고리를 형성하는 화합물.

청구항 28

청구항 1 내지 19 또는 24 중 어느 하나의 항에 있어서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, -C(=O)O(1-6C알킬), -C(=O)(1-6C알킬), $-C(=O)(CR'R")CF_3$로 치환된 4원 아자사이클릭 고리를 형성하는 화합물.

청구항 29

청구항 1 내지 19 또는 24 중 어느 하나의 항에 있어서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, hetAr^{e}로 치환된 4원 아자사이클릭 고리를 형성하는 화합물.

청구항 30

청구항 1 내지 19, 24 또는 29 중 어느 하나의 항에 있어서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 피리미딘-2-일로 치환된 4원 아자사이클릭 고리를 형성하는 화합물.

청구항 31

청구항 1 내지 19, 24 또는 25 중 어느 하나의 항에 있어서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, $-SO_2R^c$로 치환된 4원 아자사이클릭 고리를 형성하는 화합물.

청구항 32

청구항 1 내지 19, 24, 25 또는 31 중 어느 하나의 항에 있어서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_2CH_3$, $-SO_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2CH_2CH_2CF_3$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2CF_2CF_3$, $-SO_2$-사이클로프로필, $-SO_2$-사이클로헥실 또는 $-SO_2$-페닐로 치환된 4원 아자사이클릭 고리를 형성하는 화합물.

청구항 33

청구항 1 내지 19 중 어느 하나의 항에 있어서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(1-6C)알킬, 펜타플루오로(1-6C)알킬, (3-4C)알키닐, 시아노(1-4C)알킬, 벤질, $-CH_2$(3-6C 사이클로알킬), $-CH_2$hetCyc[f], -C(=O)O(1-6C알킬), -C(=O)(1-6C알킬), -C(=O)(CR'R")CF_3, hetAr[e], (3-6C)사이클로알킬, 4-6원 옥사사이클릭 고리 및 $-SO_2R^c$로부터 선택된 치환체로 치환된 6원 아자사이클릭 고리를 형성하는 화합물.

청구항 34

청구항 1 내지 19 또는 33 중 어느 하나의 항에 있어서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, (1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬 또는 -C(=O)O(1-6C 알킬)로 치환된 피페리진-4-일 고리를 형성하는 화합물.

청구항 35

청구항 1에 있어서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(1-6C)알킬, 펜타플루오로(1-6C)알킬, (3-4C)알키닐, 시아노(1-4C)알킬, 벤질, $-CH_2$(3-6C 사이클로알킬), $-CH_2$hetCyc[f], -C(=O)O(1-6C알킬), -C(=O)(1-6C알킬), -C(=O)(CR'R")CF_3, hetAr[e], (3-6C)사이클로알킬, 4-6원 옥사사이클릭 고리 및 $-SO_2R^c$로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 5원 아자사이클릭 고리를 형성하는 화합물.

청구항 36

청구항 1 내지 19 중 어느 하나의 항에 있어서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 4원 옥사사이클릭 고리를 형성하는 화합물.

청구항 37

청구항 1 내지 19 중 어느 하나의 항에 있어서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 3-6원 카보사이클릭 고리를 형성하는 화합물.

청구항 38

청구항 1에 있어서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 7-9원 바이사이클릭 스피로 카보사이클을 형성하고, 또는 R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, O 및 N으로부터 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 7-9원 바이사이클릭 스피로 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 상기 고리 질소 원자는, 존재할 때, (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(1-6C)알킬, 펜타플루오로(1-6C)알킬 및 $-SO_2R^c$로부터 선택된 치환체로 임의 치환되는 화합물.

<청구항 38>

청구항 1 내지 37 중 어느 하나의 항에 있어서, R^7은 수소인 화합물.

청구항 39

청구항 1 내지 37 중 어느 하나의 항에 있어서, R^7은 (1-6C)알킬인 화합물.

청구항 40

청구항 1 내지 39 중 어느 하나의 항에 있어서, R^2은 H인 화합물.

청구항 41

청구항 1 내지 39 중 어느 하나의 항에 있어서, R^2은 Cl인 화합물.

청구항 42

청구항 1 내지 39 중 어느 하나의 항에 있어서, R^2은 CN인 화합물.

청구항 43

청구항 1 내지 42 중 어느 하나의 항에 있어서, R^3은 수소인 화합물.

청구항 44

청구항 1 내지 42 중 어느 하나의 항에 있어서, R^3은 (1-6C)알킬인 화합물.

청구항 45

청구항 1 내지 44 중 어느 하나의 항에 있어서, X^1은 N이고, X^2는 CR^{3b}인 화합물.

청구항 46

청구항 1 내지 44 중 어느 하나의 항에 있어서, X^1은 CR^{3a}이고, X^2는 N인 화합물.

청구항 47

청구항 1 내지 44 중 어느 하나의 항에 있어서, X^1은 CR^{3a}이고, X^2는 CR^{3b}인 화합물.

청구항 48

청구항 1 내지 44, 46 또는 47 중 어느 하나의 항에 있어서, R^{3a}은 H인 화합물.

청구항 49

청구항 1 내지 44, 46 또는 47 중 어느 하나의 항에 있어서, R^{3a}은 (1-6C)알킬인 화합물.

청구항 50

청구항 1 내지 45 또는 47 중 어느 하나의 항에 있어서, R^{3b}은 H인 화합물.

청구항 51

청구항 1 내지 45 또는 47 중 어느 하나의 항에 있어서, R^{3b}은 (1-6C)알킬인 화합물.

청구항 52

청구항 1 내지 51 중 어느 하나의 항에서 정의된 식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 및 약제학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 53

포유동물의 자가면역 질환 또는 염증성 질환의 치료 방법으로서, 상기 방법은 상기 포유동물에게 치료적 유효량의 청구항 1 내지 51 중 어느 하나의 항에서 정의된 식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 54

포유동물의 기관, 조직 또는 세포 이식 거부의 치료 방법으로서, 상기 방법은 상기 포유동물에게 치료적 유효량의 청구항 1 내지 51 중 어느 하나의 항에서 정의된 식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 55

포유동물의 악성종양의 치료 방법으로서, 상기 방법은 상기 포유동물에게 치료적 유효량의 청구항 1 내지 51 중 어느 하나의 항에서 정의된 식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는 방법.

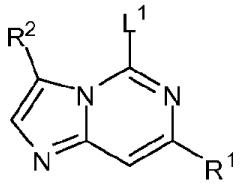
청구항 56

치료에 사용하기 위한, 청구항 1 내지 51 중 어느 한 항에서 정의된 식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

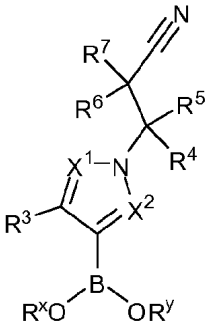
청구항 57

하기 단계를 포함하는 청구항 1의 화합물의 제조 방법:

(a) 식 Ⅱ로 표시되는 상응하는 화합물 또는 이의 보호된 유도체를 식 Ⅲ로 표시되는 상응하는 화합물과 커플링하는 단계로서, 상기 커플링은 팔라듐 촉매 및 염기의 존재에서 및 임의로 리간드의 존재에서 일어나는 단계:



II



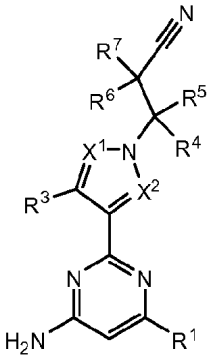
III

(상기 식에서,

L^1은 이탈 원자이고, R^1 및 R^2는 식 I에 대해 정의된 바와 같고,

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, X^1 및 X^2는 식 I에 대해 정의된 바와 같고, R^x 및 R^y는 H 또는 (1-6C)알킬이거나, R^x 및 R^y는, 이들이 연결되는 원자와 함께, (1-3C 알킬)로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 임의 치환된 5 또는 6원 고리를 형성한다); 또는

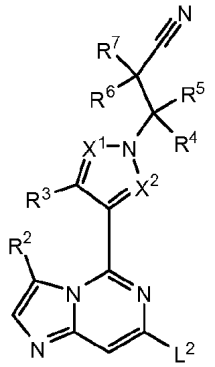
(b) R^2가 수소인 식 I의 화합물에 대해, 식 IV로 표시되는 상응하는 화합물 또는 이의 보호된 유도체를 염기의 존재에서 2-클로로아세트알데하이드와 고리화하는 단계:



IV

(상기 식에서, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, X^1 및 X^2는 식 I에 대해 정의된 바와 같다 (단, R^1은 C(=O)NR^aR^b)이 아니다)); 또는

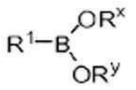
(c) R^1은 $hetAr^1$, $hetAr^2$, $hetAr^3$, Ar^1 또는 Ar^2이고 R^2은 수소인 식 I의 화합물에 대해, 식 V로 표시되는 상응하는 화합물 또는 이의 보호된 유도체를 식 VIA 또는 VIB로 표시되는 화합물과 커플링하는 단계로서, 상기 커플링은 팔라듐 촉매 및 염기의 존재에서 및 임의로 리간드의 존재에서 일어나는 단계:



V

(상기 식에서,

R^2은 수소이고, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, X^1 및 X^2는 식 I에 대해 정의된 바와 같고, L^2은 이탈 원자이다)



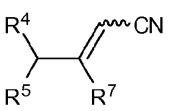
VIA

R^1-Sn(알킬)$_3$

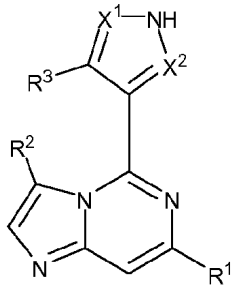
VIB

(상기 식에서, R^1은 식 I에 대해 정의된 바와 같고, R^x 및 R^y는 H 또는 (1-6C)알킬이거나, R^x 및 R^y는, 이들이 연결되는 원자와 함께, (1-3C 알킬)로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 임의 치환된 5 또는 6원 고리를 형성한다); 또는

(d) R^2은 수소이고, R^4은 H 또는 (1-6C)알킬이고, R^5은 H, (1-6C)알킬, $-CH_2CN$, (3-6C)사이클로알킬, $hetCyc^e$, Ar^a 또는 $hetAr^d$인 식 I의 화합물에 대해, 식 VII로 표시되는 상응하는 화합물을 염기의 존재에서 식



로 표시되는 상응하는 아크릴로니트릴 시약과 커플링하는 단계:



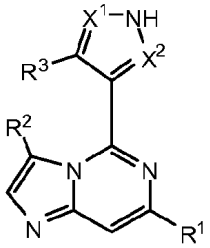
VII

(상기 식에서,

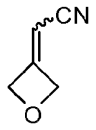
R^2은 수소이고, R^1, R^3, X^1 및 X^2는 식 I에 대해 정의된 바와 같고,

R^7은 식 I에 대해 정의된 바와 같고, R^4은 H 또는 (1-6C)알킬이고, R^5은 H, (1-6C)알킬, $-CH_2CN$, (3-6C)사이클로알킬, $hetCyc^e$, Ar^a 또는 $hetAr^d$이다); 또는

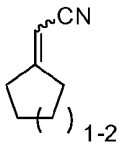
(e) R^2은 수소이고, R^4 및 R^5는 4원 옥사사이클릭 고리, 5 또는 6원 카보사이클릭 고리, 또는 비치환된 4원 아자사이클릭 고리를 형성하는 식 I의 화합물에 대해, 식 VII로 표시되는 상응하는 화합물을 염기의 존재에서 식 VIII-a, VIII-b, 또는 VIII-c로 각각 표시되는 화합물과 커플링시키는 단계:



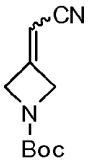
VII



VIII-a



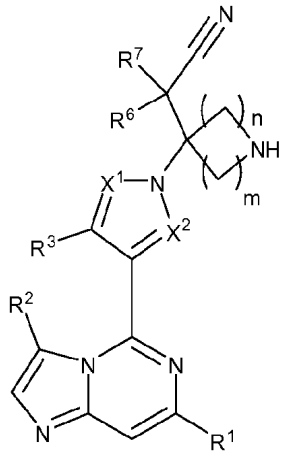
VIII-b



VIII-c

(상기 식에서, R^2은 수소이고, R^1, R^3, X^1 및 X^2는 식 I에 대해 정의된 바와 같다); 또는

(f) R^4 및 R^5는 (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(1-6C)알킬, 펜타플루오로(1-6C)알킬, (3-4C)알키닐, 시아노(1-4C)알킬, 벤질, $-CH_2$(3-6C 사이클로알킬) 또는 $-CH_2hetCyc^f$로 치환된 4 또는 6원 아자사이클릭 고리를 형성하는 식 I의 화합물에 대해, 식 IX로 표시되는 상응하는 화합물을 염기의 존재에서 식 L^3-R^{10}로 표시되는 상응하는 화합물과 커플링시키는 단계:

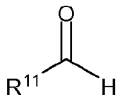


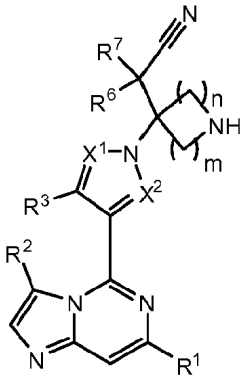
IX

(상기 식에서,

m 및 n 각각은 1이거나, m 및 n 각각은 2이고, R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, X^1 및 X^2는 식 I에 대해 정의된 바와 같고,

L^3은 이탈 그룹 또는 원자이고, R^{10}은 (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(1-6C)알킬, 펜타플루오로(1-6C)알킬, (3-4C)알키닐, 시아노(1-4C)알킬, 벤질, $-CH_2$(3-6C 사이클로알킬) 또는 $-CH_2$hetCyc^{f}이다); 또는

(g) R^4 및 R^5는 (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(1-6C)알킬, 펜타플루오로(1-6C)알킬, (3-4C)알키닐, 시아노(1-4C)알킬, 벤질, $-CH_2$(3-6C 사이클로알킬) 또는 $-CH_2$hetCyc^{f}로 치환된 4 또는 6원 아자사이클릭 고리를 형성하는 식 I의 화합물에 대해, 식 IX로 표시되는 상응하는 화합물을 염기 및 환원제의 존재에서 식  로 표시되는 상응하는 알데하이드와 커플링시키는 단계:

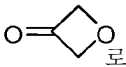


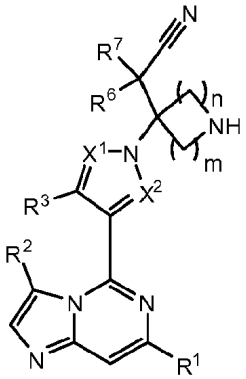
IX

(상기 식에서,

m 및 n 각각은 1이거나, m 및 n 각각은 2이고, R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, X^1 및 X^2는 식 I에 대해 정의된 바와 같고,

R^{11}은 (1-5C)알킬, 플루오로(1-5C)알킬, 디플루오로(1-5C)알킬, 트리플루오로(1-5C)알킬, 테트라플루오로(1-5C)알킬, 펜타플루오로(1-5C)알킬, (3C)알키닐, 시아노(1-3C)알킬, 페닐, -(3-6C 사이클로알킬) 또는 -hetCyc^{f}이다); 또는

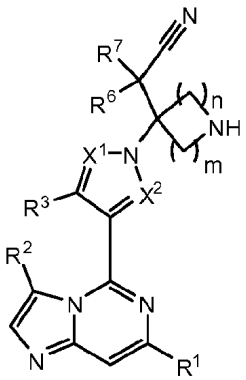
(h) R^4 및 R^5는 사이클로프로필 또는 옥세타닐로 치환된 4 또는 6원 아자사이클릭 고리를 형성하는 식 I의 화합물에 대해, 식 IX로 표시되는 화합물을 염기 및 환원제의 존재에서 식  또는 로 각각 표시되는 상응하는 케톤 또는 이의 아세탈 유도체와 커플링시키는 단계:



IX

(상기 식에서, m 및 n 각각은 1이거나, m 및 n 각각은 2이고, R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, X^1 및 X^2는 식 I에 대해 정의된 바와 같다); 또는

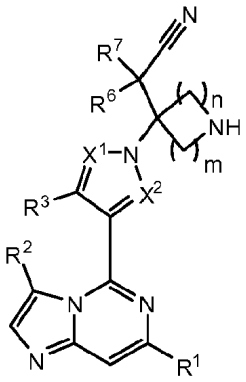
(i) R^4 및 R^5는 -C(=O)(1-6C알킬) 또는 $-C(=O)(CR'R")CF_3$로 치환된 4 또는 6원 아자사이클릭 고리를 형성하는 식 I의 화합물에 대해, 식 IX로 표시되는 상응하는 화합물을 염기의 존재 및 임의로 커플링 시약의 존재에서 식 $R^{12}CO_2H$로 표시되는 상응하는 화합물 또는 이의 상응하는 무수물과 커플링시키는 단계:



IX

(상기 식에서, m 및 n 각각은 1이거나, m 및 n 각각은 2이고, R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, X^1 및 X^2는 식 I에 대해 정의된 바와 같고, R^{12}은 -(1-6C알킬) 또는 $-(CR'R")CF_3$이다); 또는

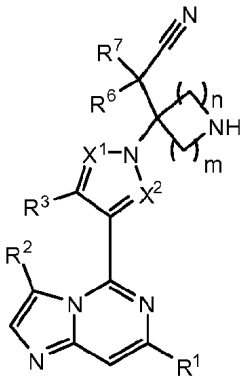
(j) R^4 및 R^5는 SO_2CF_3로 치환된 4 또는 6원 아자사이클릭 고리를 형성하는 식 I의 화합물에 대해, 식 IX로 표시되는 화합물을 염기의 존재에서 트리플릭(triflic) 무수물과 반응시키는 단계:



IX

(상기 식에서, m 및 n 각각은 1이거나, m 및 n 각각은 2이고, R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, X^1 및 X^2는 식 I에 대해 정의된 바와 같다); 또는

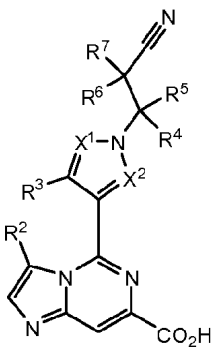
(k) R^4 및 R^5는 SO_2R^c (여기서 R^c은 식 I에 대해 정의된 바와 같다)로 치환된 4 또는 6원 아자사이클릭 고리를 형성하는 식 I의 화합물에 대해, 식 IX로 표시되는 상응하는 화합물을 염기의 존재에서 식 $Cl\text{-}SO_2R^c$로 표시되는 상응하는 화합물과 커플링시키는 단계:



IX

(상기 식에서, m 및 n은 1이거나, m 및 n은 2이고, R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, X^1 및 X^2는 식 I에 대해 정의된 바와 같다); 또는

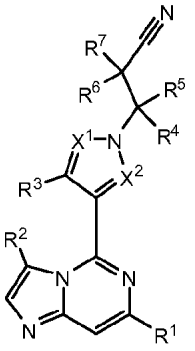
(l) R^1은 $C(=O)NR^aR^b$인 식 I의 화합물에 대해, 식 X로 표시되는 상응하는 화합물을 염기 및 커플링제의 존재에서 식 HNR^aR^b로 표시되는 상응하는 화합물과 커플링시키는 단계:



X

(상기 식에서, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, X^1 및 X^2는 식 I에 대해 정의된 바와 같다);

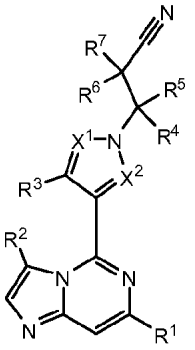
(m) R^2은 Cl인 식 I의 화합물에 대해, 식 XI의 상응하는 화합물을 1-클로로피롤리딘-2,5-디온과 반응시키는 단계:



XI

(상기 식에서, R^2은 수소이고, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, X^1 및 X^2는 식 I에 대해 정의된 바와 같다); 또는

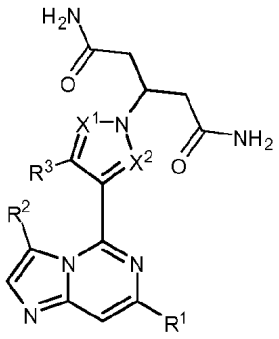
(n) R^2은 CN인 식 I의 화합물에 대해, 식 XI의 상응하는 화합물을 1-아이오도피롤리디닌-2,5-디온과 반응시킨 다음, 수득한 식 XI의 3-아이오도-치환된 유도체를 CuCN으로 처리하는 단계:



XI

(상기 식에서, R^2은 수소이고, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, X^1 및 X^2는 식 I에 대해 정의된 바와 같다); 또는

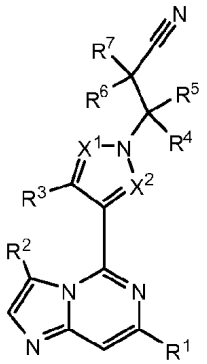
(o) R^4은 수소이고 R^5은 CH_2CN인 식 I의 화합물에 대해, 식 XII의 상응하는 화합물을 탈수제와 반응시키는 단계:



XII

(상기 식에서, R^1, R^2, R^3, X^1 및 X^2는 식 I에 대해 정의된 바와 같다); 또는

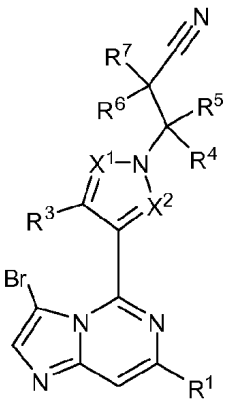
(p) R^2은 F인 식 I의 화합물에 대해, 식 XI의 상응하는 화합물을 친전자성 플루오르화제과 반응시키는 단계:



XI

(상기 식에서, R^2은 수소이고, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, X^1 및 X^2는 식 I에 대해 정의된 바와 같다); 또는

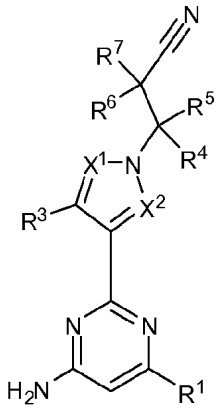
(q) R^2은 F인 식 I의 화합물에 대해, 식 XIII의 상응하는 화합물을 알킬 리튬 또는 알킬 마그네슘 할라이드 시약과 반응시킨 다음, 친전자성 플루오르화제로 처리하는 단계:



XIII

; 또는

(r) R^2은 F인 식 I의 화합물에 대해, 식 IV의 상응하는 화합물을 2-클로로-2-플루오로아세트알데하이드 또는 2-브로모-2-플루오로아세트알데하이드와 반응시키는 단계:



IV

; 그리고

임의로 어떤 보호 그룹을 제거하는 단계, 및 임의로 이의 염 또는 용매화물을 제조하는 단계.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 신규 화합물, 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 상기 화합물을 제조하는 방법, 및 상기 화합물의 치료 용도에 관한 것이다. 보다 상세하게는, 본 발명은 JAK 키나아제의 억제제인 임의의 5,7-치환된-이미다조[1,2-c]피리미딘 화합물에 관한 것이다. 특히, 상기 화합물은 Tyk2, JAK1, JAK2, 및/또는 JAK3의 억제제이며, 자가면역질환, 염증성 질환, 장기, 조직 및 세포 이식 거부반응, 및 혈액 장애 및 종양과 같은 JAK 키나아제 관련 질환의 치료에 유용하다.

배 경 기 술

[0002] 비수용체 세포내 티로신 키나아제의 야누스(Janus) 키나아제(JAK)의 멤버들은 사이토카인 신호 전달의 구성요소이다. 4개의 패밀리 멤버들이 확인되었다: JAK1, JAK2, JAK3 및 Tyk2. JAK는 제Ⅰ형 및 제Ⅱ형 사이토카인 수용체를 통해 매개되는 세포내 신호전달에서 핵심적인 역할을 한다. 특이적 사이토카인 수용체 사슬들이 특정 JAK 키나아제들과 관련되어 있다(O'Sullivan et al., Mol. Immunol. 2007 44:2497; Murray J., Immunol. 2007 178:2623에서 검토됨). 사이토카인이 수용체에 결합시에, JAK가 활성화되고 상기 수용체를 인산화시켜, 다른 신호전달 분자, 특히 전사의 신호 전달자 및 활성자(STAT) 패밀리를 위한 도킹(docking) 부위를 만든다. 인산화시에, STAT는 이량화되어 핵으로 이동하며, 여러 가지 세포 유형의 발생, 성장, 분화, 및 유지에 관련된 유전자들의 발현을 활성화시킨다. JAK 키나아제에 의해 매개되는 사이토카인-유도 반응은 숙주 방어에 중요하며, 조절장애되는 경우 면역 또는 염증성 질환, 면역 결핍, 및 종양을 발병시키는 역할을 한다 (O'Sullivan et al., Mol. Immunol. 2007, 44:2497). JAK/STAT를 이용하는 사이토카인 수준의 증가 또는 감소는 수많은 질환 상태와 관련되어 왔다. 또한, 제Ⅰ형 또는 제Ⅱ형 사이토카인 수용체, JAK 키나아제, STAT 단백질, 및 포스포티로신 포스파타아제, SOCS 단백질, PIAS 단백질과 같은 JAK/STAT 조절 단백질에서의 돌연변이 또는 다형성이 여러 가지 질환에서 보고되어 왔다. 조절장애되는 경우, JAK 매개 반응이 세포에 긍정적으로 또는 부정적으로 영향을 미쳐 각각 과활성화 및 종양 또는 면역 및 조혈 종양을 야기할 수 있으며, 이는 JAK 키나아제 억제제의 사용을 위한 유용성을 제시한다. JAK/STAT 신호전달 경로는 세포-주기 진행, 세포사멸(apoptosis), 혈관형성, 침윤, 전이 및 면역계의 회피를 포함하는 여러 가지 과증식성 및 암 관련 과정들과 관련되어 있다(Haura et al., Nature Clinical Practice Oncology, 2005, 2(6), 315-324; Verna et al., Cancer and Metastasis Reviews, 2003, 22, 423-434). 또한, JAK/STAT 신호전달 경로는 조혈 세포의 생성 및 분화에 중요하며 전-염증성 및 항-염증성 및 면역 반응을 조절하는데 중요하다(O'Sullivan et al., Molecular Immunology 2007, 44:2497). 사이토카인은 상이한 패턴의 JAK 키나아제를 이용하기 때문에(O'Sullivan et al., Mol. Immunol. 2007 44:2497; Murray J., Immunol. 2007 178:2623), 특정 사이토카인과 관련된 질환에서 또는 JAK/STAT 경로에서의 돌연변이 또는 다형성과 관련된 질환에서 상이한 패밀리내 선택성 프로파일을 갖는 JAK 키나아제 길항제가 유용할 수 있다.

[0003] JAK3 결핍 마우스는 중증 합병성 면역결핍 증후군(scid)을 나타낸다. 건강한 동물에서 림프구 성장의 실패는 림프구 활성화와 관련된 질환을 위해 JAK3을 표적으로 하는 것의 유용성을 뒷받침한다.

[0004] JAK3 결핍 마우스의 scid 표현형 외에, 염증성 및 면역 반응에서 JAK3 연관 감마 공통 사슬을 통해 신호를 전달하는 사이토카인의 발현 증가는 JAK3 억제제가 T-세포 활성화를 방해하며 이식 수술 후, 이식편의 거부반응을 방지하거나, 자가면역장애나 염증성 장애 환자에게 치료적 이익을 제공할 수 있음을 제시한다 (O'Sullivan et al., Mol. Immunol. 2007 44:2497; Murray J., Immunol. 2007 178:2623에서 검토됨).

[0005] 티로신 키나아제 JAK3의 억제제들이 면역억제제로 유용하다고 설명되어왔다(예를 들어, 미국 특허 제6,313,129호; Borie et al., 2003 Curr. Opin. Investigational Drugs 4:1297 참조). JAK3은 또한 비만세포 매개 알러지 반응 및 염증성 질환에서 역할을 하는 것으로 나타났다.

[0006] JAK1- 및 JAK2 결핍 동물들은 생존할 수 없다. 연구들은 진성적혈구증가증(polycythemia vera), 본태성 혈소판증가증(essential thrombocythemia) 및 특발성 골수섬유증(idiopathic myelofibrosis)과 같은 골수증식성 장애 및 보다 드물게는 몇 가지 다른 질환에서 후천성 활성화 JAK2 돌연변이(JAK2V617F)의 높은 유병률을 확인해왔다. 상기 돌연변이 JAK2 단백질은 사이토카인 자극이 없는 경우 하부 신호전달을 활성화시켜, 자발적인 성장 및/또는 사이토카인에 대한 과민증을 야기할 수 있으며, 이들 질환을 유도하는 역할을 하는 것으로 여겨진다(MJ Percy and McMullin MF, Hematological Oncology 2005, 23(3-4), 91-93). 조절장애된 JAK2 기능을 초래하는 부가적인 돌연변이 또는 전좌(translocation)가 다른 종양에서 설명되어 왔다(Ihle JN and Gilliland DG, Curr. Opin. Genet. Dev. 2007 17:8; Sayyah J 및 Sayeski PP 2009 Curr. Oncol. Rep.11:117). JAK2의 억제제가 골수증식성 질환에 유용한 것으로 설명되어 왔다(Santos et al., Blood 2010 115:1131; Barosi G. and

Rosti V., Curr. Opin. Hematol. 2009 16:129, Atallah E. and Versotvsek S., 2009 Exp. Rev. Anticancer Ther. 9:663). 보다 드물게는, JAK1 및 JAK3의 돌연변이가 혈액 종양에서 보고되어 왔다(Vainchecker et al., Semin. 세포 Dev. Biol. 2008 Aug. 1; 9(4):385-93). JAK 패밀리 키나아제 억제제는 이들 환경에 유용할 수 있다(Sayyah J and Sayeski PP 2009 Curr. Oncol. Rep. 11:117). 또한, 신호전달을 위해 JAK2를 이용하는 사이토카인의 과발현이 질환 상태와 연관되어 왔다(JAK2를 이용하여 사이토카인이 문헌[O'Sullivan et al., Mol. Immunol. 2007 44:2497; Murray J., Immunol. 2007 178:2623]에서 검토됨).

[0007] JAK1은 다른 JAK1 분자와 함께 또는 사이토카인 투입(input)에 따라 JAK2 또는 JAK3와 협력하여 신호를 전달하는 것으로 보고되어 왔다(JAK1을 이용하는 사이토카인이 문헌[O'Sullivan 2007, Murray 2007]에서 검토됨). JAK1을 통해 신호를 전달하는 사이토카인의 수준 증가가 수많은 면역 및 염증성 질환과 연관되어 왔다. JAK1 또는 JAK 패밀리 키나아제 길항제가 상기 질환을 조절하거나 치료하는데 유용할 수 있다.

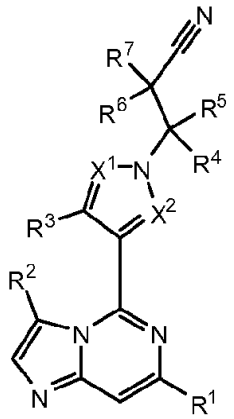
[0008] Tyk2 결핍 동물들은 몇 가지 유형의 병원균에 대해 둔감한 면역 반응을 나타내며, 일부 자가면역질환에 덜 걸린다. 이 표현형은 특정 질환 환경에서 Tyk2를 억제하는 것의 유용성을 뒷받침한다. 특히, Tyk2를 표적화하는 것은 IL-12-, IL-23- 또는 제1형 IFN 매개 질환 또는 질환의 치료를 위한 유망한 전략인 것으로 보인다. 이들은 비제한적으로 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 루푸스, 건선, 건선성 관절염, 염증성 장질환, 포도막염, 및 유육종증을 포함한다(Shaw, M. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, 100, 11594-11599; Ortmann,. R.A., and Shevach, E.M. Clin. Immunol., 2001, 98, 109-118; Watford et al., Immunol. Rev. 2004 202:139).

[0009] 자가면역질환, 염증성 질환, 장기, 조직 및 세포 이식 거부반응, 및 혈액 장애 및 종양의 치료를 위한 화합물 및 방법이 여전히 요구된다.

[0010] 발명의 요약

[0011] 어떤 5,7-치환된-이미다조[1,2-c]피리미딘 화합물은 하나 이상의 JAK 키나아제의 억제제이고, 자가면역 질환, 염증성 질환, 이식된 기관, 조직 및 세포의 거부, 뿐만 아니라 혈액 장애 및 악성종양 및 그의 동반이환을 치료하는데 유용하다는 것을 이제 발견했다.

[0012] 더욱 구체적으로, 본 발명의 일 측면은 식 I의 화합물 및 이의 입체이성질체 및 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물을 제공한다:



[0013] **I**

[0014] 상기 식에서, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, X^1, X^2는 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

[0015] 본 발명의 다른 측면은 하나 이상의 JAK 키나아제에 의해 조절되는 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 치료가 필요한 포유동물에게 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 상기 질환 또는 장애는 자가면역 질환, 염증성 질환, 및 기관, 조직 및 세포 이식 거부로부터 선택된다. 다른 구현예에서, 상기 질환 또는 장애는 혈액 장애 및 악성종양으로부터 선택된다.

[0016] 본 발명의 다른 측면은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0017] 본 발명의 다른 측면은 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0018] 본 발명의 다른 측면은 자가면역 질환, 염증성 질환, 및 기관, 조직 및 세포 이식 거부로부터 선택된 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0019] 본 발명의 다른 측면은 혈액 장애 및 악성종양의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0020] 본 발명의 다른 측면은 자가면역 질환, 염증성 질환, 및 기관, 조직 및 세포 이식 거부로부터 선택된 질환 또는 장애의 치료용 약제의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

[0021] 본 발명의 다른 측면은 혈액 장애 및 악성종양의 치료용 약제의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

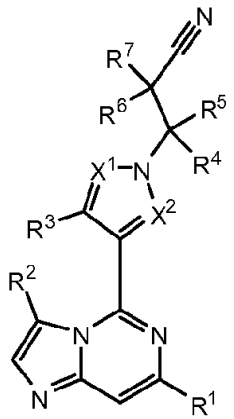
[0022] 본 발명의 다른 측면은 식 I의 화합물을 제조하기 위한 중간체를 제공한다.

[0023] 본 발명의 다른 측면은 본 발명의 화합물의 제조 방법, 분리 방법 및 정제 방법을 포함한다.

[0024] 발명의 상세한 설명

[0025] 자가면역 질환, 염증성 질환, 기관, 조직 및 세포 이식 거부, 및 혈액 장애 및 악성종양으로부터 선택된 질환 및 장애의 치료에 유용한 화합물, 및 이의 약제학적 조성물이 본 명세서에 제공된다.

[0026] 따라서, 본 발명의 일 구현예는 일반식 I의 화합물 및 이의 입체이성질체 및 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물을 제공한다:



[0027] **I**

[0028] 상기 식에서:

[0029] X^1은 N 또는 CR^{3a}이고, X^2는 N 또는 CR^{3b}이고;

[0030] R^{3a} 및 R^{3b}는 독립적으로 H, (1-6C 알킬), CF_3, F, Cl, CN, 또는 (3-6C)사이클로알킬이고;

[0031] R^1은 $hetAr^1$, $hetAr^2$, $hetAr^3$, Ar^1, Ar^2, $C(=O)NR^aR^b$, (3-6C)사이클로알킬, 또는 N-(1-3C 알킬)피리디노닐이고;

[0032] $hetAr^1$은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, (1-4C 알콕시)(1-6C)알킬, 트리메틸실릴(1-4C 알콕시)(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 4-6원 옥사사이클릭 고리, $hetCyc^a$(1-2C)알킬, $hetAr^a$(1-2C)알킬 및 (1-4C 알킬설포닐)(1-6C 알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 5원 헤테로아릴 고리이고;

[0033] $hetCyc^a$은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬로 임의 치환된 6원 헤테로사이클이고;

[0034] $hetAr^a$은 1 또는 2개의 고리 질소 원자를 갖는 6원 헤테로아릴이고;

[0035] $hetAr^2$은 3개의 고리 질소 원자를 가지며 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 9원 바이사이클릭 부분 불포화 또는 완전 불포화 헤테로사이클릭 고리이고;

[0036] $hetAr^3$은 1 또는 2개의 고리 질소 원자를 가지며 (1-6C)알킬, $hetCyc^b$ 및 (1-6C)알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 6원 헤테로아릴이고;

[0037] $hetCyc^b$은 1 또는 2개의 고리 질소 원자를 가지며 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 6원 헤테로사이클이고;

[0038] Ar^1은 $hetCyc^c$, $hetCyc^d$, $hetAr^b$, 트리플루오로(1-6C)알킬 및 (1-6C)알콕시로부터 선택된 치환체로 치환된 페닐이고;

[0039] $hetCyc^c$은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 6원 헤테로사이클이고;

[0040] $hetCyc^d$은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 갖는 8원 다리걸친 헤테로사이클릭 고리이고;

[0041] $hetAr^b$은 1 또는 2개의 고리 질소 원자를 가지며 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 5원 헤테로아릴 고리이고;

[0042] Ar^2은 5 또는 6원 아자사이클릭 고리에 융합된 벤조 고리이다 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환되고;

[0043] R^a은 H이고;

[0044] R^b은 (1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬 또는 $hetAr^c$이고;

[0045] $hetAr^c$은 1 또는 2개의 고리 N 원자를 갖는 6원 헤테로아릴이고;

[0046] R^2은 수소, 할로겐, (1-4C)알킬, CF_3, CN, (3-4C)사이클로알킬, 아제티디닐 또는 옥세타닐이고;

[0047] R^3은 수소, (1-6C)알킬, CF_3, F, Cl, CN 또는 (3-6C)사이클로알킬이고;

[0048] R^4은 H 또는 (1-6C)알킬이고,

[0049] R^5은 H, (1-6C)알킬, $-CH_2CN$, (하나 이상의 할로겐에 의해 임의 치환된) (3-6C)사이클로알킬, $hetCyc^e$, Ar^a 또는 $hetAr^d$이고,

[0050] 또는 R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(1-6C)알킬, 펜타플루오로(1-6C)알킬, (3-4C)알키닐, 시아노(1-4C)알킬, 벤질, $-CH_2$(3-6C 사이클로알킬), $-CH_2hetCyc^f$, -C(=O)O(1-6C알킬), -C(=O)(1-6C알킬), -C(=O)(CR'R")CF_3, $hetAr^e$, (3-6C)사이클로알킬, 4-6원 옥사사이클릭 고리 및 $-SO_2R^c$로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 4-6원 아자사이클릭 고리를 형성하고,

[0051] 또는 R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 4원 옥사사이클릭 고리를 형성하고,

[0052] 또는 R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, (1-6C)알킬로 임의 치환된 3-6원 카보사이클릭 고리를 형성하고,

[0053] 또는 R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 7-9원 바이사이클릭 스피로 카보사이클을 형성하고,

[0054] 또는 R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, O 및 N으로부터 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 7-9원 바이사이클릭 스피로 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 상기 고리 질소 원자는, 존재할 때, (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(1-6C)알킬, 펜타플루오로(1-6C)알킬 및 $-SO_2R^c$로부터 선택된 치환체로 임의 치환되고;

[0055] $hetCyc^e$은 고리 N 원자를 가지며 C(=O)(1-6C)알킬로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 5 또는 6원 헤테로사이클이고;

[0056] Ar^a은 할로겐, CF_3, (1-6C)알킬 및 (1-6C)알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 페닐이고;

[0057] $hetAr^d$은 1 또는 2개의 고리 질소 원자를 가지며 할로겐, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬 및 CF_3로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 6원 헤테로아릴이고;

[0058] $hetCyc^f$은 6원 옥사사이클릭 고리이고;

[0059] R' 및 R"는 독립적으로 수소 또는 메틸이거나, R' 및 R"는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 사이클로프로필리딘 고리를 형성하고;

[0060] $hetAr^e$은 1 또는 2개의 고리 질소 원자를 갖는 6원 헤테로아릴 고리이고;

[0061] R^c은 (1-6C)알킬, 플루오로(1-3C)알킬, 디플루오로(1-3C)알킬 트리플루오로(1-3C)알킬, 테트라플루오로(1-3C)알킬, 펜타플루오로(1-3C)알킬, ((1-6C)알킬로 임의 치환된) (3-6C)사이클로알킬, 또는 ((1-6C 알킬), CF_3, CF_3O- 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의 치환된) 페닐이고;

[0062] R^6은 수소 또는 메틸이고;

[0063] R^7은 수소 또는 (1-6C)알킬이다.

[0064] 식 I의 구현예서,

[0065] X^1은 N 또는 CR^{3a}이고, X^2는 N 또는 CR^{3b}이고, 여기서 X^1 및 X^2 중 단 하나는 N일 수 있고;

[0066] R^{3a} 및 R^{3b}는 독립적으로 H, (1-6C 알킬) 또는 CF_3이고;

[0067] R^1은 $hetAr^1$, $hetAr^2$, $hetAr^3$, Ar^1, Ar^2 또는 $C(=O)NR^aR^b$이고;

[0068] $hetAr^1$은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, (1-4C 알콕시)(1-6C)알킬, 트리메틸실릴(1-4C 알콕시)(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 4-6원 옥사사이클릭 고리, $hetCyc^a$(1-2C)알킬 및 $hetAr^a$(1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 5원 헤테로아릴 고리이고;

[0069] $hetCyc^a$은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬로 임의 치환된 6원 헤테로사이클이고;

[0070] $hetAr^a$은 1 또는 2개의 고리 질소 원자를 갖는 6원 헤테로아릴이고;

[0071] $hetAr^2$은 3개의 고리 질소 원자를 가지며 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 9원 바이사이클릭 부분 불포화 또는 완전 불포화 헤테로사이클릭 고리이고;

[0072] $hetAr^3$은 1 또는 2개의 고리 질소 원자를 가지며 (1-6C)알킬 및 $hetCyc^b$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 6원 헤테로아릴이고;

[0073] $hetCyc^b$은 1 또는 2개의 고리 질소 원자를 가지며 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 6원 헤테로사이클이고;

[0074] Ar^1은 $hetCyc^c$, $hetCyc^d$ 및 $hetAr^b$로부터 선택된 치환체로 치환된 페닐이고;

[0075] 상기 $hetCyc^c$은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 6원 헤테로사이클이고;

[0076] $hetCyc^d$은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 갖는 8원 다리걸친 헤테로사이클릭 고리이고;

[0077] $hetAr^b$은 1 또는 2개의 고리 질소 원자를 가지며 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 5원 헤테로아릴 고리이고;

[0078] Ar^2은 5 또는 6원 아자사이클릭 고리에 융합된 벤조 고리이다 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환되고;

[0079] R^a은 H이고;

[0080] R^b은 (1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬 또는 $hetAr^c$이고;

[0081] $hetAr^c$은 1 또는 2개의 고리 N 원자를 갖는 6원 헤테로아릴이고;

[0082] R^2은 수소, F, Cl 또는 CN이고;

[0083] R^3은 수소 또는 (1-6C)알킬이고;

[0084] R^4은 H 또는 (1-6C)알킬이고,

[0085] R^5은 H, (1-6C)알킬, $-CH_2CN$, (3-6C)사이클로알킬, $hetCyc^e$, Ar^a 또는 $hetAr^d$이고,

[0086] 또는 R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(1-6C)알킬, 펜타플루오로(1-6C)알킬, (3-4C)알키닐, 시아노(1-4C)알킬, 벤질, $-CH_2$(3-6C 사이클로알킬), $-CH_2hetCyc^f$, -C(=O)O(1-6C알킬), -C(=O)(1-6C알킬), -C(=O)(CR'R")CF_3, $hetAr^e$, (3-6C)사이클로알킬, 4-6원 옥사사이클릭 고리 및 $-SO_2R^c$로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 4원 아자사이클릭 고리를 형성하고,

[0087] 또는 R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(1-6C)알킬, 펜타플루오로(1-6C)알킬, (3-4C)알키닐, 시아노(1-4C)알킬, 벤질, $-CH_2$((3-6C 사이클로알킬), $-CH_2hetCyc^f$, -C(=O)O(1-6C알킬), -C(=O)(1-6C알킬), -C(=O)(CR'R")CF_3, $hetAr^e$, (3-6C)사이클로알킬, 4-6원 옥사사이클릭 고리 및 $-SO_2R^c$로부터 선택된 치환체로 치환된 6원 아자사이클릭 고리를 형성하고,

[0088] 또는 R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 4원 옥사사이클릭 고리를 형성하고,

[0089] 또는 R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 3-6원 카보사이클릭 고리이고;

[0090] $hetCyc^e$은 고리 N 원자를 가지며 C(=O)(1-6C)알킬로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 5 또는 6원 헤테로사이클이고;

[0091] Ar^a은 할로겐, CF_3, (1-6C)알킬 및 (1-6C)알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 페

닐이고;

[0092] $hetAr^d$은 1 또는 2개의 고리 질소 원자를 가지며 할로겐, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬 및 CF_3로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 6원 헤테로아릴이고;

[0093] $hetCyc^f$은 6원 옥사사이클릭 고리이고;

[0094] R' 및 R"는 독립적으로 수소 또는 메틸이거나,

[0095] R' 및 R"는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 사이클로프로필리딘 고리를 형성하고;

[0096] $hetAr^e$은 1 또는 2개의 고리 질소 원자를 갖는 6원 헤테로아릴 고리이고;

[0097] R^c은 (1-6C)알킬, 플루오로(1-3C)알킬, 디플루오로(1-3C)알킬 트리플루오로(1-3C)알킬, 테트라플루오로(1-3C)알킬, 펜타플루오로(1-3C)알킬, (3-6C)사이클로알킬 또는 페닐이고;

[0098] R^6은 수소이고;

[0099] R^7은 수소 또는 (1-6C)알킬이다.

[0100] 식 I의 일 구현예에서, R^1은 $hetAr^1$이고, 여기서 $hetAr^1$은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, (1-4C 알콕시)(1-6C)알킬, 트리메틸실릴(1-4C 알콕시)(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 4-6원 옥사사이클릭 고리, $hetCyc^a$(1-2C)알킬, $hetAr^a$(1-2C)알킬 및 (1-4C 알킬설포닐)(1-6C 알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 5원 헤테로아릴 고리이다.

[0101] 식 I의 일 구현예에서, R^1은 $hetAr^1$이고, 여기서 $hetAr^1$은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, (1-4C 알콕시)(1-6C)알킬, 트리메틸실릴(1-4C 알콕시)(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 4-6원 옥사사이클릭 고리, $hetCyc^a$(1-2C)알킬 및 $hetAr^a$(1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 5원 헤테로아릴 고리이다.

[0102] 일 구현예에서, $hetAr^1$은 (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, (1-4C 알콕시)(1-6C)알킬, 트리메틸실릴(1-4C 알콕시)(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 4-6원 옥사사이클릭 고리, $hetCyc^a$(1-2C)알킬, $hetAr^a$(1-2C)알킬 및 (1-4C 알킬설포닐)(1-6C 알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 피라졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 티아디아졸릴, 이미다졸릴, 피롤릴 또는 티오페닐이다.

[0103] 일 구현예에서, $hetAr^1$은 (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, (1-4C 알콕시)(1-6C)알킬, 트리메틸실릴(1-4C 알콕시)(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 4-6원 옥사사이클릭 고리, $hetCyc^a$(1-2C)알킬 및 $hetAr^a$(1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 피라졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 티아디아졸릴, 이미다졸릴, 피롤릴 또는 티오페닐이다.

[0104] 일 구현예에서, $hetAr^1$은 상기 치환체 중 1개 또는 2개로 치환된다. 일 구현예에서, $hetAr^1$은 상기 치환체 중 1개로 치환된다.

[0105] $hetAr^1$에 대한 (1-6C)알킬 치환체의 특정 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸을 포함한다.

[0106] $hetAr^1$에 대한 플루오로(1-6C)알킬 치환체의 특정 예는 플루오로메틸 및 플루오로에틸을 포함한다.

[0107] $hetAr^1$에 대한 디플루오로(1-6C)알킬 치환체의 특정 예는 디플루오로메틸 및 디플루오로에틸을 포함한다.

[0108] $hetAr^1$에 대한 트리플루오로(1-6C)알킬 치환체의 특정 예는 트리플루오로메틸 및 2,2,2-트리플루오로에틸을 포함한다.

[0109] $hetAr^1$에 대한 (1-4C 알콕시)(1-6C)알킬 치환체의 특정 예는 메톡시메틸, 에톡시에틸, 에톡시에틸 및 (2-이소프로폭시)에틸을 포함한다.

[0110] $hetAr^1$에 대한 트리메틸실릴(1-4C 알콕시)(1-6C)알킬 치환체의 특정 예는 은 트리메틸실릴에톡시메틸을 포함한다.

[0111] $hetAr^1$에 대한 (3-6C)사이클로알킬 치환체의 특정 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 포함한다.

[0112] $hetAr^1$에 대한 4-6원 옥사사이클릭 고리 치환체의 특정 예는 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐 및 테트라하이드로피라닐 그룹을 포함한다.

[0113] $hetAr^1$에 대한 $hetCyc^a$(1-2C)알킬 치환체의 특정 예는 피페리디닐메틸, 피페리디닐에틸, 피페라지닐메틸, 피페라지닐메틸 및 모폴리닐메틸을 포함한다. 특정 예는 (4-메틸피페라지닐)에틸이다.

[0114] $hetAr^1$에 대한 $hetAr^a$(1-2C)알킬 치환체의 특정 예는 피리디닐메틸, 피리디닐에틸, 피리미디닐메틸 및 피리미디닐에틸을 포함한다. 특정 예는 피리드-3-일메틸이다.

[0115] $hetAr^1$에 대한 (1-4C 알킬설포닐)(1-6C 알킬) 치환체의 특정 예는 CH_3SO_2(1-6C 알킬), 예를 들면 $CH_3SO_2CH_2CH_2$-을 포함한다.

[0116] 일 구현예에서, $hetAr^1$은 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, (2-이소프로폭시)에틸, 트리메틸실릴에톡시메틸, 사이클로부틸, 4-테트라하이드로-2H-피라닐, (4-메틸피페라지닐)에틸, 피리드-3-일메틸 및 $CH_3SO_2CH_2CH_2$-로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된다.

[0117] 일 구현예에서, $hetAr^1$은 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, (2-이소프로폭시)에틸, 트리메틸실릴에톡시메틸, 사이클로부틸, 4-테트라하이드로-2H-피라닐, (4-메틸피페라지닐)에틸 및 피리드-3-일메틸로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된다.

[0118] 일 구현예에서, $hetAr^1$은 (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, (1-4C 알콕시)(1-6C)알킬, 트리메틸실릴(1-4C 알콕시)(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 4-6원 옥사사이클릭 고리, $hetCyc^a$(1-2C)알킬, $hetAr^a$(1-2C)알킬 및 (1-4C 알킬설포닐)(1-6C 알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 피라졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 티아디아졸릴 또는 이미다졸릴이다.

[0119] 일 구현예에서, $hetAr^1$은 (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, (1-4C 알콕시)(1-6C)알킬, 트리메틸실릴(1-4C 알콕시)(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 4-6원 옥사사이클릭 고리, $hetCyc^a$(1-2C)알킬 및 $hetAr^a$(1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 피라졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 티아디아졸릴 또는 이미다졸릴이다.

[0120] 일 구현예에서, $hetAr^1$은 (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, (1-4C 알콕시)(1-6C)알킬, 트리메틸실릴(1-4C 알콕시)(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 4-6원 옥사사이클릭 고리, $hetCyc^a$(1-2C)알킬, $hetAr^a$(1-2C)알킬 및 (1-4C 알킬설포닐)(1-6C 알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 피라졸-4-일, 티아졸-5-일, 이미다졸-1-일 또는 1,3,4-티아디아졸-2-일이다.

[0121] 일 구현예에서, $hetAr^1$은 (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, (1-4C 알콕시)(1-6C)알킬, 트리메틸실릴(1-4C 알콕시)(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 4-6원 옥사사이클릭 고리, $hetCyc^a$(1-2C)알킬 및 $hetAr^a$(1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 피라졸-4-일, 티아졸-5-일, 이미다졸-1-일 또는 1,3,4-티아디아졸-2-일이다.

[0122] 일 구현예에서, $hetAr^1$은 (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, (1-4C 알콕시)(1-6C)알킬, 트리메틸실릴(1-4C 알콕시)(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 4-6원 옥사사이클릭 고리, $hetCyc^a$(1-2C)알킬, $hetAr^a$(1-2C)알킬 및 (1-4C 알킬설포닐)(1-6C 알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 피라졸-4-일, 티아졸-5-일, 또는 이미다졸-1-일이다.

[0123] 일 구현예에서, $hetAr^1$은 (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, (1-4C 알콕시)(1-6C)알킬, 트리메틸실릴(1-4C 알콕시)(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 4-6원 옥사사이클릭 고리, $hetCyc^a$(1-2C)알킬 및 $hetAr^a$(1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 피라졸-4-일, 티아졸-5-일, 또는 이미다졸-1-일이다.

[0124] 일 구현예에서, $hetAr^1$은 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, (2-이소프로폭시)에틸, 트리메틸실릴에톡시메틸, 사이클로부틸, 4-테트라하이드로-2H-피라닐, (4-메틸피페라지닐)에틸, 피리드-3-일메틸 및 $CH_3SO_2CH_2CH_2$-로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 피라졸-4-일, 티아졸-5-일, 이미다졸-1-일 또는 1,3,4-티아디아졸-2-일이다.

[0125] 일 구현예에서, $hetAr^1$은 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, (2-이소프로폭시)에틸, 트리메틸실릴에톡시메틸, 사이클로부틸, 4-테트라하이드로-2H-피라닐, (4-메틸피페라지닐)에틸 및 피리드-3-일메틸로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 피라졸-4-일, 티아졸-5-일, 이미다졸-1-일 또는 1,3,4-티아디아졸-2-일이다.

[0126] 일 구현예에서, $hetAr^1$은 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, (2-이소프로폭시)에틸, 트리메틸실릴에톡시메틸, 사이클로부틸, 4-테트라하이드로-2H-피라닐, (4-메틸피페라지닐)에틸, 피리드-3-일메틸 및 $CH_3SO_2CH_2CH_2$-로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 피라졸-4-일, 티아졸-5-일 또는 이미다졸-1-일이다.

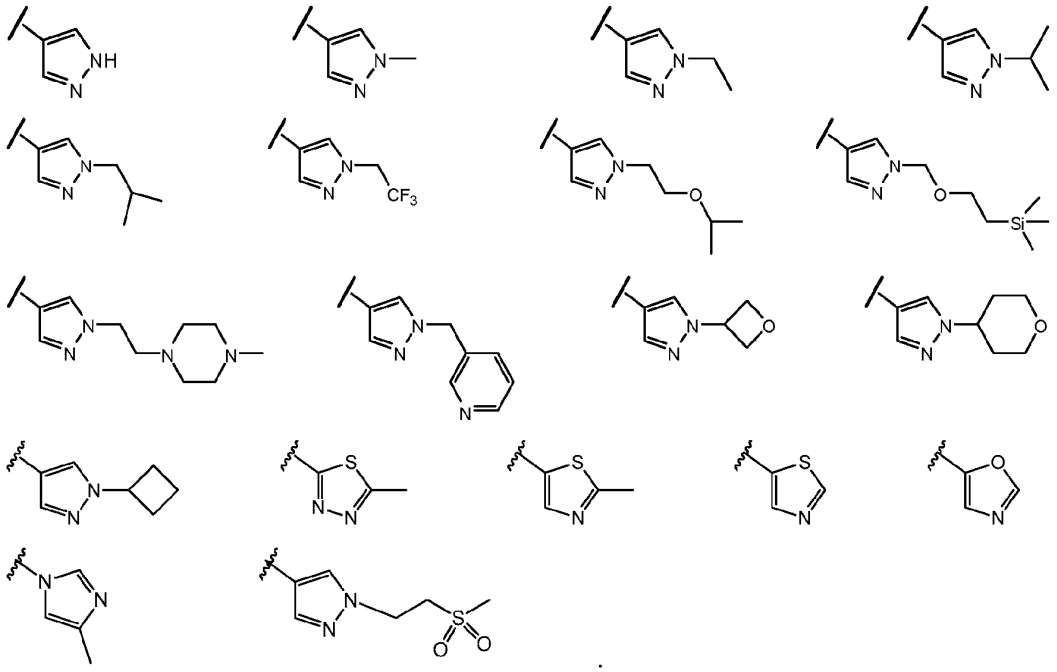
[0127] 일 구현예에서, $hetAr^1$은 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, (2-이소프로폭시)에틸, 트리메틸실릴에톡시메틸, 사이클로부틸, 4-테트라하이드로-2H-피라닐, (4-메틸피페라지닐)에틸 및 피리드-3-일메틸로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 피라졸-4-일, 티아졸-5-일 또는 이미다졸-1-일이다.

[0128] 일 구현예에서, $hetAr^1$은 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, (2-이소프로폭시)에틸, 트리메틸실릴에톡시메틸, 사이클로부틸, 옥세타닐, 4-테트라하이드로-2H-피라닐, (4-메틸피페라지닐)에틸, 피리드-3-일메틸 및 $CH_3SO_2CH_2CH_2$-로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 피라졸-4-일이다.

[0129] 일 구현예에서, $hetAr^1$은 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, (2-이소프로폭시)에틸, 트리메틸실릴에톡시메틸, 사이클로부틸, 옥세타닐, 4-테트라하이드로-2H-피라닐, (4-메틸피페라지닐)에틸 및 피리드-3-일메틸로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 피라졸-4-일이다.

[0130] 일 구현예에서, $hetAr^1$은 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸 및 2,2,2-트리플루오로에틸로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 피라졸-4-일이다.

[0131] $hetAr^1$로 표현될 때, R^1의 특정 예는 하기 구조를 포함한다:



[0132] .

[0133] 일 구현예에서, R^1은 $hetAr^2$이고, 여기서 $hetAr^2$은 3개의 고리 질소 원자를 가지며 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 9원 바이사이클릭 부분 불포화 또는 완전 불포화 헤테로사이클릭 고리이다.

[0134] 일 구현예에서, $hetAr^2$은 (1-6C)알킬, 예컨대 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-a]피라지닐이다.

[0135] $hetAr^2$로 표현될 때, R^1의 특정 예는 하기 구조를 포함한다:



[0136] .

[0137] 일 구현예에서, R^1은 $hetAr^3$이고, 여기서 $hetAr^3$은 1 또는 2개의 고리 질소 원자를 가지며 (1-6C)알킬, $hetCyc^b$ 및 (1-6C)알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 6원 헤테로아릴이다.

[0138] 일 구현예에서, R^1은 $hetAr^3$이고, 여기서 $hetAr^3$은 1 또는 2개의 고리 질소 원자를 가지며 (1-6C)알킬 및 $hetCyc^b$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 6원 헤테로아릴이다.

[0139] 일 구현예에서, $hetAr^3$은 (1-6C)알킬, $hetCyc^b$ 및 (1-6C)알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 피리딜 또는 피리미딜이다.

[0140] 일 구현예에서, $hetAr^3$은 (1-6C)알킬 및 $hetCyc^b$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 피리딜 또는 피리미딜이다.

[0141] $hetAr^3$에 대한 (1-6C)알킬 치환체의 예는 메틸 및 에틸을 포함한다.

[0142] $hetAr^3$에 대한 $hetCyc^b$ 치환체의 예는 (1-6C)알킬, 예컨대 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의

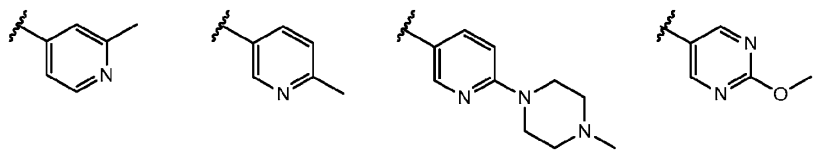
치환체로 임의 치환된 피페리디닐 및 피페라지닐 고리를 포함한다. $hetCyc^b$의 예는 4-메틸피페라지닐을 포함한다.

[0143] $hetAr^3$에 대한 (1-6C)알콕시 치환체의 예는 메톡시 및 에톡시를 포함한다.

[0144] 일 구현예에서, $hetAr^3$은 메틸, 4-메틸피페라지닐 또는 메톡시로 임의 치환된 피리딜이다.

[0145] 일 구현예에서, $hetAr^3$은 메틸 또는 4-메틸피페라지닐로 임의 치환된 피리딜이다.

[0146] $hetAr^3$로 표현될 때, R^1의 특정 예는 하기 구조를 포함한다:

[0147] 

.

[0148] 일 구현예에서, R^1은 Ar^1이고, 여기서 Ar^1은 $hetCyc^c$, $hetCyc^d$, $hetAr^b$, 트리플루오로(1-6C)알킬 및 (1-6C)알콕시로부터 선택된 치환체로 치환된 페닐이다.

[0149] 일 구현예에서, R^1은 Ar^1이고, 여기서 Ar^1은 $hetCyc^c$, $hetCyc^d$ 및 $hetAr^b$로부터 선택된 치환체로 치환된 페닐이다.

[0150] 일 구현예에서, Ar^1은 $hetCyc^c$로 치환된 페닐이고, 여기서 $hetCyc^c$은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 6원 헤테로사이클이다. $hetCyc^c$의 예는 (1-6C)알킬, 예를 들면 메틸 및 에틸로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 피페리디닐, 피페라지닐 및 모폴리닐 고리를 포함한다. $hetCyc^c$의 특정 예는 1-메틸피페리딘-4-일, 1-메틸피페라진-4-일 및 모폴리닐을 포함한다.

[0151] 일 구현예에서, Ar^1은 $hetCyc^d$로 치환된 페닐이고, 여기서 $hetCyc^d$은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 갖는 8원 다리걸친 헤테로사이클릭 고리이다. $hetCyc^d$의 예는 8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥타닐이다.

[0152] 일 구현예에서, Ar^1은 $hetAr^b$로 치환된 페닐이고, 여기서 $hetAr^b$은 1 또는 2개의 고리 질소 원자를 가지며 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 5원 헤테로아릴 고리이다. $hetAr^b$의 예는 (1-6C)알킬, 예를 들면 메틸 및 에틸로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 피롤릴 및 피라졸릴 고리를 포함한다. $hetAr^b$의 예는 1-메틸피라졸-3-일이다.

[0153] 일 구현예에서, Ar^1은 (i) 모폴리닐, (ii) (1-6C)알킬로 임의 치환된 피페리디닐, (iii) (1-6C)알킬로 임의 치환된 피페라지닐, (iv) 옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄, (v) (1-6C)알킬로 임의 치환된 피라졸릴, (vi) 트리플루오로(1-6C)알킬, 및 (vi) (1-6C)알콕시로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 페닐이다.

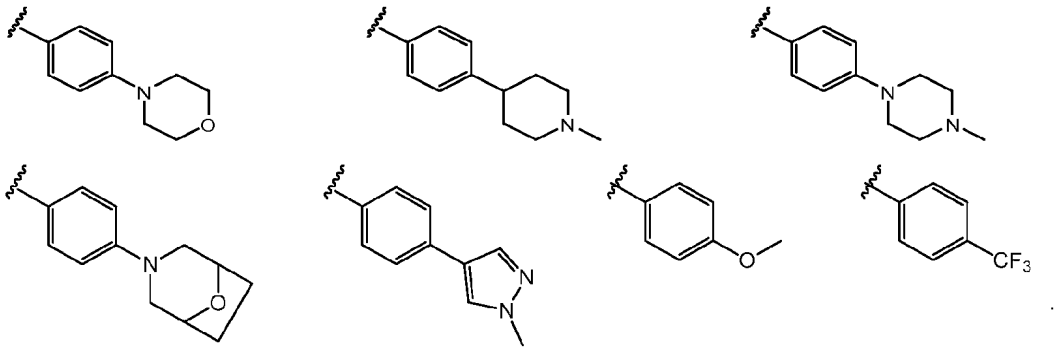
[0154] 일 구현예에서, Ar^1은 (i) 모폴리닐, (ii) (1-6C)알킬로 임의 치환된 피페리디닐, (iii) (1-6C)알킬로 임의 치환된 피페라지닐, (iv) 옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄, 및 (v) (1-6C)알킬로 임의 치환된 피라졸릴로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 페닐이다.

[0155] 일 구현예에서, Ar^1은 모폴린-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 1-메틸피페라진-4-일, 8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1] 옥타닐, 1-메틸-1H-피라졸릴, 메톡시 또는 트리플루오로메틸로부터 선택된 치환체로 치환된 페닐이다.

[0156] 일 구현예에서, Ar^1은 모폴린-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 1-메틸피페라진-4-일, 8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1] 옥타닐 및 1-메틸-1H-피라졸릴로부터 선택된 치환체로 치환된 페닐이다.

[0157] 일 구현예에서, Ar^1은 트리플루오로(1-6C)알킬 또는 (1-6C)알콕시로 치환된 페닐이다. 일 구현예에서, Ar^1은 메톡시 또는 트리플루오로메틸로 치환된 페닐이다.

[0158] Ar^1로 표현될 때, R^1의 특정 예는 하기 구조를 포함한다:



[0159]

[0160] 일 구현예에서, R^1은 Ar^2이고, 여기서 Ar^2은 5 또는 6원 아자사이클릭 고리에 융합된 벤조고리이고, (1-6C)알킬, 예컨대 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된다. 일 구현예에서, Ar^2은 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일 또는 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일이다. Ar^2로 표현될 때, R^1의 특정 예는 하기 구조를 포함한다:



[0161]

[0162] 일 구현예에서, R^1은 $hetAr^1$, $hetAr^2$, $hetAr^3$, Ar^1 및 Ar^2로부터 선택된다.

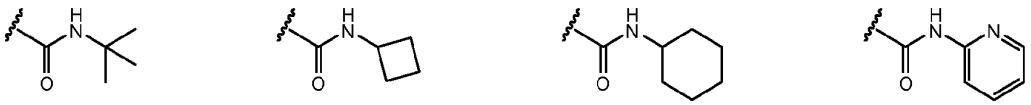
[0163] 일 구현예에서, R^1은 $hetAr^1$ 및 $hetAr^2$로부터 선택된다.

[0164] 일 구현예에서, R^1은 Ar^1 및 Ar^2로부터 선택된다.

[0165] 일 구현예에서, R^1은 $C(=O)NR^aR^b$이다.

[0166] 일 구현예에서, R^b은 메틸, 에틸, 이소프로필, t-부틸, 사이클로부틸, 사이클로헥실 또는 피리딜이다.

[0167] $C(=O)NR^aR^b$로 표현될 때, R^1의 특정 예는 하기 구조를 포함한다:



[0168]

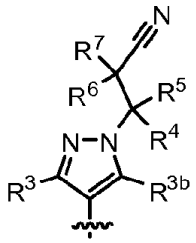
[0169] 일 구현예에서, R^1은 N-(1-3C 알킬)피리디노닐이다. 일 구현예에서, R^1은 N-메틸피리도닐이다. 일 구현예에서, R^1은 하기 구조로 각각 표현될 수 있는 1-메틸피리딘-2(1H)-온-5-일 또는 1-디메틸피리딘-2(1H)-온-4-일이다:



[0170]

[0171] 일 구현예에서, R^1은 (3-6C) 사이클로알킬이다. 일 구현예에서, R^1은 사이클로프로필이다.

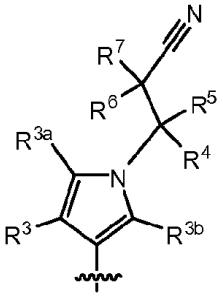
[0172] 일 구현예에서, X^1은 N이고, X^2는 CR^{3b}이고, 이로써 이미다조[1,2-c]피리미딘 고리의 5-위치에서의 잔기는 구조 A와 같은 구조를 갖는다:



[0173] **A**

[0174] 상기 식에서, 물결선은 이미다조[1,2-c]피리미딘 고리의 5-위치에 대한 부착점을 나타내고, R^3, R^{3b}, R^4, R^5, R^6 및 R^7는 식 I에 대해 정의된 바와 같다. 구조 A의 일 구현예에서, R^3 및 R^{3b} 모두는 수소이다.

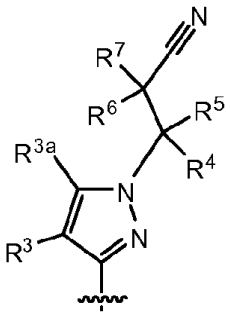
[0175] 일 구현예에서, X^1은 CR^{3a}이고, X^2는 CR^{3b}이고, 이로써 이미다조[1,2-c]피리미딘 고리의 5-위치에서의 그룹은 구조 B와 같은 구조를 갖는다:



[0176] **B**

[0177] 상기 식에서, 물결선은 이미다조[1,2-c]피리미딘 고리의 5-위치에 대한 부착점을 나타내고, R^3, R^{3a}, R^{3b}, R^4, R^5, R^6 및 R^7는 식 I에 대해 정의된 바와 같다. 구조 B의 일 구현예에서, 각각의 R^3, R^{3a} 및 R^{3b}은 수소이다.

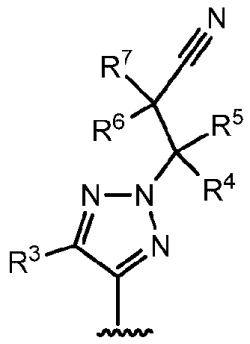
[0178] 일 구현예에서, X^1은 CR^{3a}이고, X^2는 N이고, 이로써 이미다조[1,2-c]피리미딘 고리의 5-위치에서의 그룹은 구조 C와 같은 구조를 갖는다:



[0179] **C**

[0180] 상기 식에서, 물결선은 이미다조[1,2-c]피리미딘 고리의 5-위치에 대한 부착점을 나타내고, R^3, R^{3a}, R^4, R^5, R^6 및 R^7는 식 I에 대해 정의된 바와 같다. 구조 C의 일 구현예에서, R^3 및 R^{3a} 모두는 수소이다.

[0181] 일 구현예에서, X^1은 N이고, X^2는 N이고, 이로써 이미다조[1,2-c]피리미딘 고리의 5-위치에서의 잔기는 구조 D와 같은 구조를 갖는다:



D

[0182]

[0183] 상기 식에서, 물결선은 이미다조[1,2-c]피리미딘 고리의 5-위치에 대한 부착점을 나타내고, R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7는 식 I에 대해 정의된 바와 같다. 구조 D의 일 구현예에서, R^3은 수소이다.

[0184] 일 구현예에서, R^4은 H 또는 (1-6C)알킬이고, R^5은 H, (1-6C)알킬, $-CH_2CN$, (하나 이상의 할로겐으로 임의 치환된) (3-6C)사이클로알킬, $hetCyc^e$, Ar^a 또는 $hetAr^d$이다. 일 구현예에서, R^4은 H이다. 일 구현예에서, R^4은 (1-6C)알킬, 예를 들면 (1-4C)알킬, 예컨대 메틸 또는 에틸이다.

[0185] 일 구현예에서, R^4은 H 또는 (1-6C)알킬이고, R^5은 H, (1-6C)알킬, $-CH_2CN$, (3-6C)사이클로알킬, $hetCyc^e$, Ar^a 또는 $hetAr^d$이다. 일 구현예에서, R^4은 H이다. 일 구현예에서, R^4은 (1-6C)알킬, 예를 들면 (1-4C)알킬, 예컨대 메틸 또는 에틸이다.

[0186] 일 구현예에서, R^4은 H 또는 (1-6C)알킬이고, R^5은 수소이다. 일 구현예에서, R^4은 H 또는 메틸이고, R^5은 수소이다.

[0187] 일 구현예에서, R^4은 H 또는 (1-6C)알킬이고, R^5은 (1-6C)알킬이다. R^4은 H 또는 메틸이고, R^5은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, tert-부틸 또는 2,2-디메틸프로필이다.

[0188] 일 구현예에서, R^4은 H 또는 (1-6C)알킬이고, R^5은 $-CH_2CN$이다.

[0189] 일 구현예에서, R^4은 H 또는 (1-6C)알킬이고, R^5은 하나 이상의 할로겐으로 임의 치환된 (3-6C)사이클로알킬이다. 일 구현예에서, R^4은 H 또는 (1-6C)알킬이고, R^5은 하나 이상의 불소로 임의 치환된 (3-6C)사이클로알킬이다. 일 구현예에서, R^4은 H 또는 메틸이고, R^5은 사이클로프로필, 2,2-디플루오로사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다.

[0190] 일 구현예에서, R^4은 H 또는 (1-6C)알킬이고, R^5은 (3-6C)사이클로알킬이다. 일 구현예에서, R^4은 H 또는 메틸이고, R^5은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다.

[0191] 일 구현예에서, R^4은 H 또는 (1-6C)알킬이고, R^5은 $hetCyc^e$이고, 여기서 $hetCyc^e$은 고리 N 원자를 가지며 C(=O)(1-6C)알킬로부터 선택된 치환체로 치환된 5 또는 6원 헤테로사이클이다. $hetCyc^e$의 예는 C(=O)(1-6C)알킬로부터 선택된 치환체로 치환된 피롤리디닐 및 피페리디닐 고리를 포함한다. C(=O)(1-6C)알킬 치환체의 예는 C(=O)Me 및 C(=O)Et를 포함한다. $hetCyc^e$의 특정 예는 1-아세틸피페리딘-4-일이다.

[0192] 일 구현예에서, R^4은 H 또는 (1-6C)알킬이고, R^5은 Ar^a이고, 여기서 Ar^a은 할로겐, CF_3, (1-6C)알킬 및 (1-6C)알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 페닐이다. 일 구현예에서, R^4은 H 또는 (1-6C)알킬이고, R^5은 Ar^a이고, 여기서 Ar^a은 할로겐 및 CF_3로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의

치환된 페닐이다. Ar^a는 Cl 및 CF_3로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 페닐을 포함한다. 일 구현예에서, R^4은 H 또는 메틸이고, R^5은 Ar^a이고, 여기서 Ar^a은 페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐 또는 3-(트리플루오로메틸)페닐이다.

[0193] 일 구현예에서, R^4은 H 또는 (1-6C)알킬이고, R^5은 $hetAr^d$이고, 여기서 $hetAr^d$은 1 또는 2개의 고리 질소 원자를 가지며 할로겐, (1-6C)알콕시, (1-6C)알킬 및 CF_3로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 6원 헤테로아릴이다. 일 구현예에서, R^4은 H 또는 (1-6C)알킬이고, R^5은 $hetAr^d$이고, 여기서 $hetAr^d$은 1 또는 2개의 고리 질소 원자를 가지며 할로겐 및 (1-6C)알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 6원 헤테로아릴이다. $hetAr^d$의 예는 할로겐 및 (1-6C)알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체, 예를 들면 메톡시 및 브로모로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 피리딜 및 피리미딜을 포함한다. 일 구현예에서, R^4은 H 또는 메틸이고, R^5은 $hetAr^d$이고, 여기서 $hetAr^d$은 피리드-2-일, 피리드-3-일, 피리드-4-일, 5-메톡시피리드-3-일 및 5-브로모피리드-3-일이다.

[0194] 일 구현예에서, R^4은 H 또는 (1-6C)알킬이고, R^5은 H, 메틸, t-부틸, 2,2-디메틸프로필, 시아노메틸, 사이클로프로필, 2,2-디플루오로사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 1-아세틸피페리딘-4-일, 페닐, 트리플루오로메틸페닐, 클로로페닐, 피리딜, 메톡시피리딜 또는 브로모피리딜이다. 일 구현예에서, R^4은 H 또는 메틸이다. 일 구현예에서, R^4은 수소이다.

[0195] 일 구현예에서, R^4은 H 또는 (1-6C)알킬이고, R^5은 H, 메틸, t-부틸, 2,2-디메틸프로필, 시아노메틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 1-아세틸피페리딘-4-일, 페닐, 트리플루오로메틸페닐, 클로로페닐, 피리딜, 메톡시피리딜 또는 브로모피리딜이다. 일 구현예에서, R^4은 H 또는 메틸이다. 일 구현예에서, R^4은 수소이다.

[0196] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(1-6C)알킬, 펜타플루오로(1-6C)알킬, (3-4C)알키닐, 시아노(1-4C)알킬, 벤질, $-CH_2$(3-6C 사이클로알킬), $-CH_2hetCyc^f$, -C(=O)O(1-6C알킬), -C(=O)(1-6C알킬), -C(=O)(CR'R")CF_3, $hetAr^e$, (3-6C)사이클로알킬, 4-6원 옥사사이클릭 고리 및 $-SO_2R^c$로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 4-6원 아자사이클릭 고리를 형성한다.

[0197] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(1-6C)알킬, 펜타플루오로(1-6C)알킬, (3-4C)알키닐, 시아노(1-4C)알킬, 벤질, $-CH_2$(3-6C 사이클로알킬), $-CH_2hetCyc^f$, -C(=O)O(1-6C알킬), -C(=O)(1-6C알킬), -C(=O)(CR'R")CF_3, $hetAr^e$, (3-6C)사이클로알킬, 4-6원 옥사사이클릭 고리 및 $-SO_2R^c$로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 4원 아자사이클릭 고리를 형성한다. 일 구현예에서, 상기 치환체는 4원 아자사이클릭 고리의 질소 원자에 커플링된다. 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 상기 치환체 중 어떤 것으로 임의 치환된 아제티딘-3-일을 형성한다.

[0198] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(1-6C)알킬, 펜타플루오로(1-6C)알킬, (3-4C)알키닐, 시아노(1-4C)알킬, $-CH_2$(3-6C 사이클로알킬), $-CH_2$-$hetCyc^f$, (3-6C)사이클로알킬 및 $-SO_2R^c$로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 4원 아자사이클릭 고리를 형성한다. 일 구현예에서, 상기 치환체는 4원 아자사이클릭 고리의 질소 원자에 커플링된다. 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 상기 치환체 중 어떤 것으로 임의 치환된 아제티딘-3-일을 형성한다.

[0199] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, 플

루오로메틸, 3-플루오로프로필, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,3,3-테트라플루오로프로필, 1,3-디플루오로프로프-2-일, 2,2,2-트리플루오로에틸, 3,3,3-트리플루오로프로필, 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필, 프로프-2-이닐, 부트-2-이닐, 시아노메틸, 2-시아노에틸, 벤질, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, (테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸, 사이클로프로필, SO_2CH_3, $SO_2CH_2CH_3$, $SO_2CH_2CH_2CH_3$, $SO_2CH(CH_3)_2$, $SO_2CH_2CH_2CF_3$, SO_2CF_3, $SO_2CF_2CF_3$, SO_2(사이클로프로필), SO_2(사이클로헥실), 및 SO_2(페닐)로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 4원 아자사이클릭 고리를 형성한다. 일 구현예에서, 상기 치환체는 4원 아자사이클릭 고리의 질소 원자에 커플링된다. 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 상기 치환체 중 어떤 것으로 임의 치환된 아제티딘-3-일을 형성한다.

[0200] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(1-6C)알킬 및 펜타플루오로(1-6C)알킬로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 4원 아자사이클릭 고리를 형성한다. 일 구현예에서, 상기 치환체는 4원 아자사이클릭 고리의 질소 원자에 커플링된다. 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 상기 치환체 중 어떤 것으로 임의 치환된 아제티딘-3-일을 형성한다.

[0201] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, 플루오로메틸, 3-플루오로프로필, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,3,3-테트라플루오로프로필, 1,3-디플루오로프로프-2-일, 2,2,2-트리플루오로에틸, 3,3,3-트리플루오로프로필 및 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 4원 아자사이클릭 고리를 형성한다.

[0202] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 및 이소부틸로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 4원 아자사이클릭 고리를 형성한다.

[0203] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 플루오로메틸, 3-플루오로프로필, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,3,3-테트라플루오로프로필, 1,3-디플루오로프로프-2-일, 2,2,2-트리플루오로에틸, 3,3,3-트리플루오로프로필 및 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 4원 아자사이클릭 고리를 형성한다.

[0204] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 2,2,2-트리플루오로에틸 및 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 4원 아자사이클릭 고리를 형성한다.

[0205] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 4-6원 옥사사이클릭 고리로 임의 치환된 4원 아자사이클릭 고리를 형성한다. 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 옥세탄-3-일로 임의 치환된 4원 아자사이클릭 고리를 형성한다.

[0206] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, -C(=O)O(1-6C알킬), -C(=O)(1-6C알킬) 및 -C(=O)(CR'R")CF_3로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 4원 아자사이클릭 고리를 형성한다. 일 구현예에서, 상기 치환체는 4원 아자사이클릭 고리의 질소 원자에 커플링된다. 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 상기 치환체 중 어떤 것으로 임의 치환된 아제티딘-3-일을 형성한다.

[0207] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, -C(=O)O$C(CH_3)_3$, -C(=O)CH_3, C(=O)CH_2CF_3 및 C(=O)(사이클로프로필리딘)CF_3로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 4원 아자사이클릭 고리를 형성한다.

[0208] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, $hetAr^e$로 치환된 4원 아자사이클릭 고리를 형성한다. $hetAr^e$의 예는 피리딜 및 피리미딜을 포함한다. $hetAr^e$의 특정 예는 피리미딘-2-일이다. 일 구현예에서, 상기 치환체는 4원 아자사이클릭 고리의 질소 원자에 커플링된다. 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, $hetAr^e$로 임의 치환된 아제티딘-3-일을 형성한다.

[0209] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 피리미디닐 고리로 치환된 4원 아자사이클릭 고

리를 형성한다. 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 피리미디닐 고리로 임의 치환된 아제티딘-3-일을 형성한다.

[0210] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, $-SO_2R^c$로 치환된 4원 아자사이클릭 고리를 형성한다. 일 구현예에서, SO_2R^c 그룹은 아자사이클릭 고리의 질소 원자에 커플링된다. 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, SO_2R^c로 임의 치환된 아제티딘-3-일을 형성한다. 일 구현예에서, R^c은 (1-6C)알킬, 플루오로(1-3C)알킬, 디플루오로(1-3C)알킬 트리플루오로(1-3C)알킬, 테트라플루오로(1-3C)알킬, 펜타플루오로(1-3C)알킬, ((1-6C)알킬로 임의 치환된) (3-6C)사이클로알킬, 또는 (1-6C 알킬, CF_3, CF_3O- 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의 치환된) 페닐이다. 일 구현예에서, R^c은 (1-6C)알킬, 플루오로(1-3C)알킬, 디플루오로(1-3C)알킬 트리플루오로(1-3C)알킬, 테트라플루오로(1-3C)알킬, 펜타플루오로(1-3C)알킬, (3-6C)사이클로알킬 또는 페닐이다.

[0211] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_2CH_3$, $-SO_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2CH_2CH_2CF_3$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2CF_2CF_3$, $-SO_2$-사이클로프로필, $-SO_2$-사이클로헥실 또는 $-SO_2$-페닐로 치환된 4원 아자사이클릭 고리를 형성한다. 일 구현예에서, 상기 치환체는 4원 아자사이클릭 고리의 질소 원자에 커플링된다.

[0212] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(1-6C)알킬, 펜타플루오로(1-6C)알킬, (3-4C)알키닐, 시아노(1-4C)알킬, 벤질, $-CH_2$(3-6C 사이클로알킬), $-CH_2$hetCyc^f, -C(=O)O(1-6C알킬), -C(=O)(1-6C알킬), -C(=O)(CR'R")CF_3, hetAr^e, (3-6C)사이클로알킬, 4-6원 옥사사이클릭 고리 및 $-SO_2R^c$로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 5원 아자사이클릭 고리를 형성한다. 일 구현예에서, 상기 치환체는 5원 아자사이클릭 고리의 질소 원자에 커플링된다. 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 상기 치환체 중 어떤 것으로 임의 치환된 피롤리딘-3-일을 형성한다.

[0213] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(1-6C)알킬, 펜타플루오로(1-6C)알킬, (3-4C)알키닐, 시아노(1-4C)알킬, $-CH_2$(3-6C 사이클로알킬), $-CH_2$-hetCyc^f, (3-6C)사이클로알킬 및 $-SO_2R^c$로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 5원 아자사이클릭 고리를 형성한다. 일 구현예에서, 상기 치환체는 5원 아자사이클릭 고리의 질소 원자에 커플링된다. 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 상기 치환체 중 어떤 것으로 임의 치환된 피롤리딘-3-일을 형성한다.

[0214] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, 플루오로메틸, 3-플루오로프로필, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,3,3-테트라플루오로프로필, 1,3-디플루오로프로프-2-일, 2,2,2-트리플루오로에틸, 3,3,3-트리플루오로프로필, 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필, 프로프-2-이닐, 부트-2-이닐, 시아노메틸, 2-시아노에틸, 벤질, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, (테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸, 사이클로프로필, SO_2CH_3, $SO_2CH_2CH_3$, $SO_2CH_2CH_2CH_3$, $SO_2CH(CH_3)_2$, $SO_2CH_2CH_2CF_3$, SO_2CF_3, $SO_2CF_2CF_3$, SO_2(사이클로프로필), SO_2(사이클로헥실), 및 SO_2(페닐)로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 5원 아자사이클릭 고리를 형성한다. 일 구현예에서, 상기 치환체는 5원 아자사이클릭 고리의 질소 원자에 커플링된다. 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 상기 치환체 중 어떤 것으로 임의 치환된 피롤리딘-3-일을 형성한다.

[0215] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(1-6C)알킬 및 펜타플루오로(1-6C)알킬로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 5원 아자사이클릭 고리를 형성한다. 일 구현예에서, 상기 치환체는 5원 아자사이클릭 고리의

질소 원자에 커플링된다. 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 상기 치환체 중 어떤 것으로 임의 치환된 피롤리딘-3-일을 형성한다.

[0216] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, 플루오로메틸, 3-플루오로프로필, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,3,3-테트라플루오로프로필, 1,3-디플루오로프로프-2-일, 2,2,2-트리플루오로에틸, 3,3,3-트리플루오로프로필 및 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 5원 아자사이클릭 고리를 형성한다.

[0217] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 및 이소부틸로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 5원 아자사이클릭 고리를 형성한다.

[0218] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 플루오로메틸, 3-플루오로프로필, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,3,3-테트라플루오로프로필, 1,3-디플루오로프로프-2-일, 2,2,2-트리플루오로에틸, 3,3,3-트리플루오로프로필 및 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 5원 아자사이클릭 고리를 형성한다.

[0219] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 2,2,2-트리플루오로에틸 및 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 5원 아자사이클릭 고리를 형성한다.

[0220] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 4-6원 옥사사이클릭 고리로 임의 치환된 5원 아자사이클릭 고리를 형성한다. 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 옥세탄-3-일로 임의 치환된 5원 아자사이클릭 고리를 형성한다.

[0221] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, -C(=O)O(1-6C알킬), -C(=O)(1-6C알킬) 및 $-C(=O)(CR'R")CF_3$로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 5원 아자사이클릭 고리를 형성한다. 일 구현예에서, 상기 치환체는 5원 아자사이클릭 고리의 질소 원자에 커플링된다. 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 상기 치환체 중 어떤 것으로 임의 치환된 아제티딘-3-일을 형성한다. 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, $-C(=O)CH_3$로 임의 치환된 5원 아자사이클릭 고리를 형성한다.

[0222] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, $-C(=O)OC(CH_3)_3$, $-C(=O)CH_3$, $C(=O)CH_2CF_3$ 및 $C(=O)$(사이클로프로필리딘) CF_3로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 5원 아자사이클릭 고리를 형성한다.

[0223] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, $hetAr^e$로 치환된 5원 아자사이클릭 고리를 형성한다. $hetAr^e$의 예는 피리딜 및 피리미딜을 포함한다. $hetAr^e$의 특정 예는 피리미딘-2-일이다. 일 구현예에서, 상기 치환체는 5원 아자사이클릭 고리의 질소 원자에 커플링된다. 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, $hetAr^e$로 임의 치환된 피롤리딘-3-일을 형성한다.

[0224] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 피리미디닐 고리로 치환된 5원 아자사이클릭 고리를 형성한다. 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 피리미디닐 고리로 임의 치환된 피롤리딘-3-일을 형성한다.

[0225] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, $-SO_2R^c$로 치환된 5원 아자사이클릭 고리를 형성한다. 일 구현예에서, SO_2R^c 그룹은 아자사이클릭 고리의 질소 원자에 커플링된다. 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, SO_2R^c로 임의 치환된 피롤리딘-3-일을 형성한다. 일 구현예에서, R^c은 (1-6C)알킬, 플루오로(1-3C)알킬, 디플루오로(1-3C)알킬 트리플루오로(1-3C)알킬, 테트라플루오로(1-3C)알킬, 펜타플루오로(1-3C)알킬, ((1-6C)알킬로 임의 치환된) (3-6C)사이클로알킬, 또는 ((1-6C 알킬), CF_3, CF_3O- 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의 치환된) 페닐이다. 일 구현예에서, R^c은 (1-6C)알킬,

플루오로(1-3C)알킬, 디플루오로(1-3C)알킬 트리플루오로(1-3C)알킬, 테트라플루오로(1-3C)알킬, 펜타플루오로(1-3C)알킬, (3-6C)사이클로알킬 또는 페닐이다.

[0226] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_2CH_3$, $-SO_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2CH_2CH_2CF_3$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2CF_2CF_3$, $-SO_2$-사이클로프로필, $-SO_2$-사이클로헥실 또는 $-SO_2$-페닐로 치환된 5원 아자사이클릭 고리를 형성한다. 일 구현예에서, 상기 치환체는 5원 아자사이클릭 고리의 질소 원자에 커플링된다.

[0227] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(1-6C)알킬, 펜타플루오로(1-6C)알킬, (3-4C)알키닐, 시아노(1-4C)알킬, 벤질, $-CH_2$(3-6C 사이클로알킬), $-CH_2$hetCyc^f, -C(=O)O(1-6C알킬), -C(=O)(1-6C알킬), -C(=O)(CR'R")CF_3, hetAr^e, (3-6C)사이클로알킬, 4-6원 옥사사이클릭 고리 및 $-SO_2R^c$로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 6원 아자사이클릭 고리를 형성한다. 일 구현예에서, 상기 치환체는 6원 아자사이클릭 고리의 질소 원자에 커플링된다. 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 상기 치환체 중 어떤 것으로 임의 치환된 피페리딘-4-일을 형성한다.

[0228] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(1-6C)알킬, 펜타플루오로(1-6C)알킬, (3-4C)알키닐, 시아노(1-4C)알킬, $-CH_2$(3-6C 사이클로알킬), $-CH_2$-hetCyc^f, (3-6C)사이클로알킬 및 $-SO_2R^c$로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 6원 아자사이클릭 고리를 형성한다. 일 구현예에서, 상기 치환체는 6원 아자사이클릭 고리의 질소 원자에 커플링된다. 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 상기 치환체 중 어떤 것으로 임의 치환된 피페리딘-4-일을 형성한다.

[0229] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, 플루오로메틸, 3-플루오로프로필, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,3,3-테트라플루오로프로필, 1,3-디플루오로프로프-2-일, 2,2,2-트리플루오로에틸, 3,3,3-트리플루오로프로필, 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필, 프로프-2-이닐, 부트-2-이닐, 시아노메틸, 2-시아노에틸, 벤질, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, (테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸, 사이클로프로필, SO_2CH_3, $SO_2CH_2CH_3$, $SO_2CH_2CH_2CH_3$, $SO_2CH(CH_3)_2$, $SO_2CH_2CH_2CF_3$, SO_2CF_3, $SO_2CF_2CF_3$, SO_2(사이클로프로필), SO_2(사이클로헥실), 및 SO_2(페닐)로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 6원 아자사이클릭 고리를 형성한다. 일 구현예에서, 상기 치환체는 6원 아자사이클릭 고리의 질소 원자에 커플링된다. 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 상기 치환체 중 어떤 것으로 임의 치환된 피페리딘-4-일을 형성한다.

[0230] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬 및 펜타플루오로(1-6C)알킬로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 6원 아자사이클릭 고리를 형성한다. 일 구현예에서, 상기 치환체는 6원 아자사이클릭 고리의 질소 원자에 커플링된다. 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 상기 치환체 중 어떤 것으로 임의 치환된 피페리딘-4-일을 형성한다.

[0231] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, 플루오로메틸, 3-플루오로프로필, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,3,3-테트라플루오로프로필, 1,3-디플루오로프로프-2-일, 2,2,2-트리플루오로에틸, 3,3,3-트리플루오로프로필 및 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 6원 아자사이클릭 고리를 형성한다.

[0232] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 및 이소부틸로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 6원 아자사이클릭 고리를 형성한다.

[0233] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 플루오로메틸, 3-플루오로프로필, 2-플루오로에

틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,3,3-테트라플루오로프로필, 1,3-디플루오로프로프-2-일, 2,2,2-트리플루오로에틸, 3,3,3-트리플루오로프로필 및 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 6원 아자사이클릭 고리를 형성한다.

[0234] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 2,2,2-트리플루오로에틸 및 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 6원 아자사이클릭 고리를 형성한다.

[0235] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 4-6원 옥사사이클릭 고리로 임의 치환된 6원 아자사이클릭 고리를 형성한다. 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 옥세탄-3-일로 임의 치환된 6원 아자사이클릭 고리를 형성한다.

[0236] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, -C(=O)O(1-6C알킬), -C(=O)(1-6C알킬) 및 -C(=O)(CR'R")CF_3로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 6원 아자사이클릭 고리를 형성한다. 일 구현예에서, 상기 치환체는 6원 아자사이클릭 고리의 질소 원자에 커플링된다. 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 상기 치환체 중 어떤 것으로 임의 치환된 아제티딘-3-일을 형성한다. 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, -C(=O)CH_3로 임의 치환된 6원 아자사이클릭 고리를 형성한다.

[0237] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, -C(=O)OC$(CH_3)_3$, -C(=O)CH_3, C(=O)CH_2CF_3 및 C(=O)(사이클로프로필리딘) CF_3로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 6원 아자사이클릭 고리를 형성한다.

[0238] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, $hetAr^e$로 치환된 6원 아자사이클릭 고리를 형성한다. $hetAr^e$의 예는 피리딜 및 피리미딜을 포함한다. $hetAr^e$의 특정 예는 피리미딘-2-일이다. 일 구현예에서, 상기 치환체는 6원 아자사이클릭 고리의 질소 원자에 커플링된다. 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, $hetAr^e$로 임의 치환된 피페리딘-4-일을 형성한다.

[0239] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 피리미디닐 고리로 치환된 6원 아자사이클릭 고리를 형성한다. 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 피리미디닐 고리로 임의 치환된 피페리딘-4-일을 형성한다.

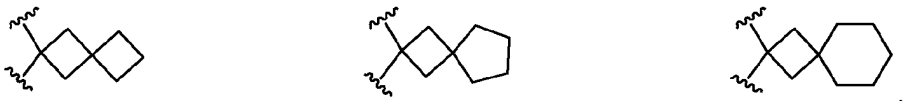
[0240] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, $-SO_2R^c$로 치환된 6원 아자사이클릭 고리를 형성한다. 일 구현예에서, SO_2R^c 그룹은 아자사이클릭 고리의 질소 원자에 커플링된다. 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, SO_2R^c로 임의 치환된 피페리딘-4-일을 형성한다. 일 구현예에서, R^c은 (1-6C)알킬, 플루오로(1-3C)알킬, 디플루오로(1-3C)알킬 트리플루오로(1-3C)알킬, 테트라플루오로(1-3C)알킬, 펜타플루오로(1-3C)알킬, ((1-6C)알킬로 임의 치환된) (3-6C)사이클로알킬, 또는 ((1-6C 알킬), CF_3, CF_3O- 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의 치환된) 페닐이다. 일 구현예에서, R^c은 (1-6C)알킬, 플루오로(1-3C)알킬, 디플루오로(1-3C)알킬 트리플루오로(1-3C)알킬, 테트라플루오로(1-3C)알킬, 펜타플루오로(1-3C)알킬, (3-6C)사이클로알킬 또는 페닐이다.

[0241] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_2CH_3$, $-SO_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2CH_2CH_2CF_3$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2CF_2CF_3$, $-SO_2$-사이클로프로필, $-SO_2$-사이클로헥실 또는 $-SO_2$-페닐로 치환된 6원 아자사이클릭 고리를 형성한다. 일 구현예에서, 상기 치환체는 6원 아자사이클릭 고리의 질소 원자에 커플링된다.

[0242] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 4원 옥사사이클릭 고리를 형성한다. 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 옥세탄-3-일을 형성한다.

[0243] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, (1-6C)알킬로 임의 치환된 3-6원 카보사이클릭 고리를 형성한다. 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 메틸, 에틸, 또는 프로필로 치환된 3-6원 카보사이클릭 고리를 형성한다. 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 비치환된 3-6원 카보사이클릭 고리를 형성한다. 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 비치환된 5 또는 6원 카보사이클릭 고리를 형성한다.

[0244] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 7-9원 바이사이클릭 스피로 카보사이클를 형성한다. 용어 "바이사이클릭 스피로 카보사이클"은, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 동일한 원자에서 다른 카보사이클릭 고리계에 결합된 카보사이클릭 고리계를 의미한다. 일 구현예에서, 헤테로사이클릭 고리계는 동일한 원자에서 카보사이클릭 고리계에 결합된다. 바이사이클릭 스피로 카보사이클의 예는 하기 구조를 포함한다:

[0245] 

[0246] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 4,4-바이사이클릭 스피로 카보사이클을 형성한다. 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 4,5-바이사이클릭 스피로 카보사이클을 형성한다. 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 4,6-바이사이클릭 스피로 카보사이클을 형성한다.

[0247] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, O 및 N으로부터 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 7-9원 바이사이클릭 스피로 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 상기 고리 질소 원자는, 존재할 때, (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(1-6C)알킬, 펜타플루오로(1-6C)알킬 및 $-SO_2R^c$로부터 선택된 치환체로 임의 치환된다. 용어 "바이사이클릭 스피로 헤테로사이클"은, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 동일한 원자에서 다른 고리계에 결합된 적어도 하나의 헤테로사이클릭 고리계를 의미한다. 일 구현예에서, 헤테로사이클릭 고리계는 동일한 원자에서 카보사이클릭 고리계에 결합된다. 바이사이클릭 스피로 헤테로사이클은 하기와 같은 구조의 옥사- 및 아자바이사이클릭 스피로 헤테로사이클을 포함한다:

[0248] 

[0249] 상기 식에서, 아자바이사이클릭 스피로 헤테로사이클의 질소 원자는 (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(1-6C)알킬, 펜타플루오로(1-6C)알킬 및 $-SO_2R^c$로부터 선택된 치환체로 임의 치환된다.

[0250] 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 고리 산소 원자를 갖는 4,4-바이사이클릭 스피로 헤테로사이클을 형성한다. 일 구현예에서, R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 고리 산소 원자를 갖는 4,6-바이사이클릭 스피로 헤테로사이클을 형성한다. 일 구현예에서, 바이사이클릭 스피로 헤테로사이클은 비치환된다.

[0251] 일 구현예에서, R^6은 수소이다.

[0252] 일 구현예에서, R^6은 메틸이다.

[0253] 일 구현예에서, R^7은 수소이다.

[0254] 일 구현예에서, R^7은 (1-6C)알킬이다. 특정 예는 메틸이다.

[0255] 일 구현예에서, R^3은 수소이다.

[0256] 일 구현예에서, R^3은 (1-6C)알킬이다. 특정 예는 메틸이다.

[0257] 일 구현예에서, R^3은 CF_3이다.

[0258] 일 구현예에서, R^3은 F이다.

[0259] 일 구현예에서, R^3은 Cl이다.

[0260] 일 구현예에서, R^3은 CN이다.

[0261] 일 구현예에서, R^3은 (3-6C)사이클로알킬이다. 일 구현예에서, R^3은 사이클로프로필이다.

[0262] 일 구현예에서, R^3은 H 또는 메틸이다.

[0263] 일 구현예에서, R^3은 수소, (1-6C)알킬, CF_3, F, 및 Cl로부터 선택된다. 일 구현예에서, R^3은 수소, 메틸, F 및 Cl로부터 선택된다.

[0264] 일 구현예에서, R^{3a}은 수소이다.

[0265] 일 구현예에서, R^{3a}은 (1-6C)알킬이다. 특정 예는 메틸이다.

[0266] 일 구현예에서, R^{3a}은 CF_3이다.

[0267] 일 구현예에서, R^{3a}은 F이다.

[0268] 일 구현예에서, R^{3a}은 Cl이다.

[0269] 일 구현예에서, R^{3a}은 CN이다.

[0270] 일 구현예에서, R^{3a}은 (3-6C)사이클로알킬이다. 일 구현예에서, R^{3a}은 사이클로프로필이다.

[0271] 일 구현예에서, R^{3b}은 수소이다.

[0272] 일 구현예에서, R^{3b}은 (1-6C)알킬이다. 특정 예는 메틸이다.

[0273] 일 구현예에서, R^{3b}은 CF_3이다.

[0274] 일 구현예에서, R^{3b}은 F이다.

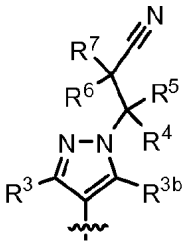
[0275] 일 구현예에서, R^{3b}은 Cl이다.

[0276] 일 구현예에서, R^{3b}은 CN이다.

[0277] 일 구현예에서, R^{3b}은 (3-6C)사이클로알킬이다. 일 구현예에서, R^{3b}은 사이클로프로필이다.

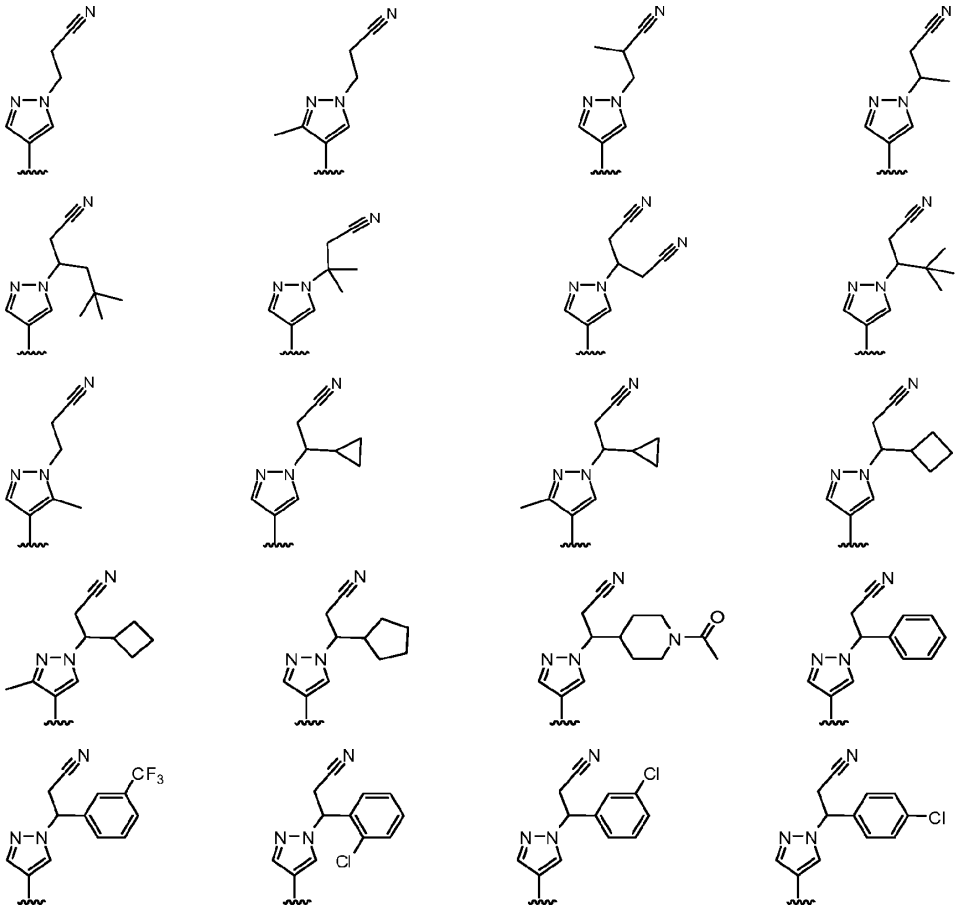
[0278] 일 구현예에서, R^{3a} 및 R^{3b}는 독립적으로 H, (1-6C 알킬), CF_3, F, 및 Cl로부터 독립적으로 선택된다. 일 구현예에서, R^{3a} 및 R^{3b}는 독립적으로 H, F, Cl, CF_3 및 메틸로부터 독립적으로 선택된다. 일 구현예에서, R^{3a} 및 R^{3b}는 독립적으로 H 및 (1-6C 알킬)로부터 독립적으로 선택된다. 일 구현예에서, R^{3a} 및 R^{3b}는 독립적으로 H 및 메틸로부터 독립적으로 선택된다.

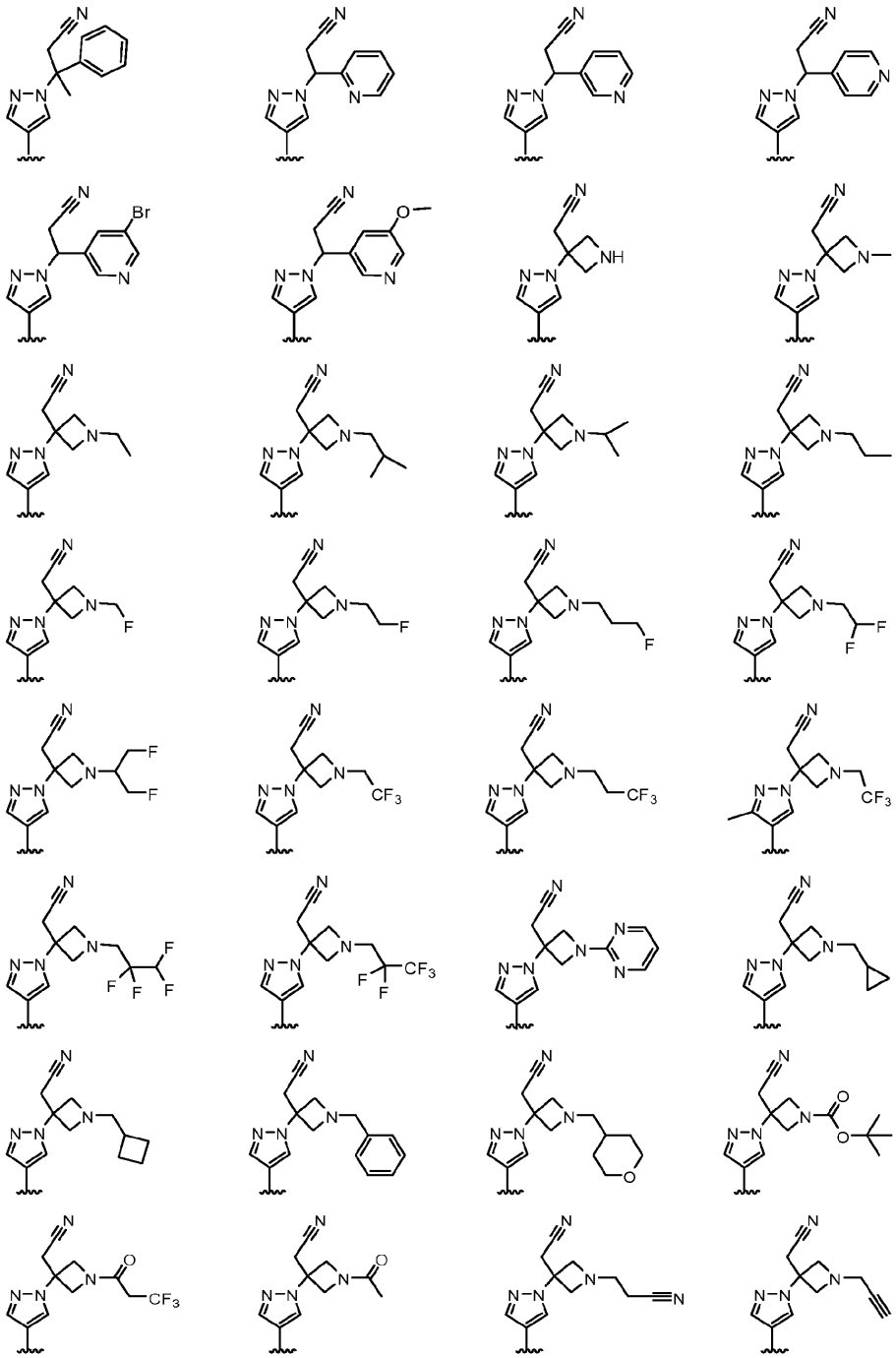
[0279] 구조 A:

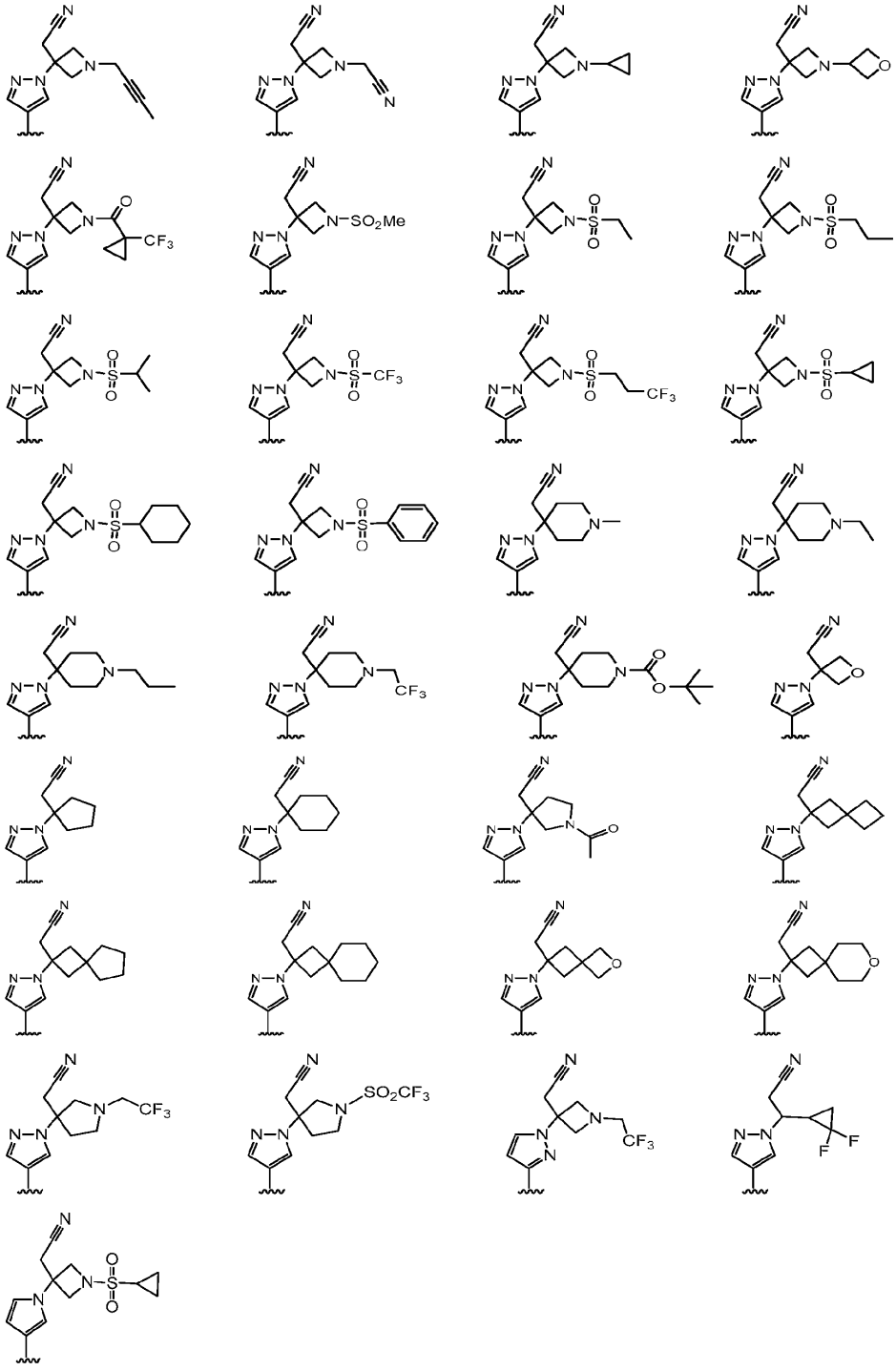


[0280] **A**

[0281] 로 표현될 때, 이미다조[1,2-c]피리미딘 고리의 5-위치에서의 잔기의 특정 예는 그의 에난티오머를 포함하여 하기 구조를 포함한다:

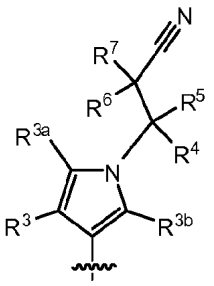
[0282] 

[0283] 



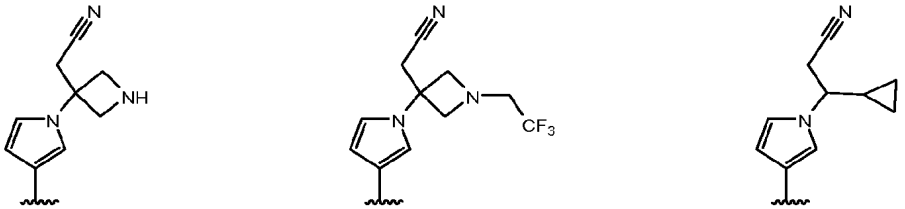
[0284]

[0285] 구조 B:

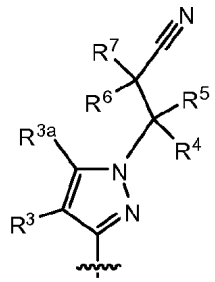


[0286] **B**

[0287] 로 표현될 때, 이미다조[1,2-c]피리미딘 고리의 5-위치에서의 잔기의 특정 예는 그의 에난티오머를 포함하여 하기 구조를 포함한다:

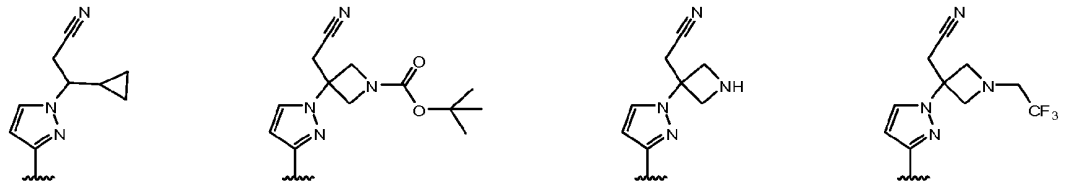
[0288] 

[0289] 구조 C:



[0290] **C**

[0291] 로 표현될 때, 이미다조[1,2-c]피리미딘 고리의 5-위치에서의 잔기의 특정 예는 그의 에난티오머를 포함하여 하기 구조를 포함한다:

[0292] 

[0293] 일 구현예에서, R^2은 할로겐이다. 일 구현예에서, R^2은 F, Cl 또는 Br이다. 일 구현예에서, R^2은 F 또는 Cl이다. 일 구현예에서, R^2은 F이다. 일 구현예에서, R^2은 Cl이다.

[0294] 식 I의 일 구현예에서, R^2은 (1-4C)알킬이다. 일 구현예에서, R^2은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸 또는 tert-부틸이다. 식 I의 일 구현예에서, R^2은 (1-3C)알킬이다. 일 구현예에서, R^2은 메틸이다.

[0295] 식 I의 일 구현예에서, R^2은 CF_3이다.

[0296] 식 I의 일 구현예에서, R^2은 H, F, Cl, Br, 메틸 또는 CN이다.

[0297] 식 I의 일 구현예에서, R^2은 H, F, Cl 또는 CN이다.

[0298] 식 I의 일 구현예에서, R^2은 수소, Cl 또는 CN이다.

[0299] 식 I의 일 구현예에서, R^2은 H이다.

[0300] 식 I의 일 구현예에서, R^2은 CN이다.

[0301] 식 I의 일 구현예에서, R^2은 (3-4C)사이클로알킬이다. 식 I의 일 구현예에서, R^2은 사이클로프로필이다.

[0302] 식 I의 일 구현예에서, R^2은 아제티디닐이다. 식 I의 일 구현예에서, R^2은 아제티딘-3-일이다.

[0303] 식 I의 일 구현예에서, R^2은 옥세타닐이다. 식 I의 일 구현예에서, R^2은 옥세탄-3-일이다.

[0304] 식 I의 일 구현예에서, R^2은 수소, 할로겐, (1-4C)알킬, CF_3 및 CN으로부터 선택된다. 식 I의 일 구현예에서, R^2은 수소, F, Cl, 메틸, CF_3 및 CN으로부터 선택된다.

[0305] 일 구현예에서, 식 I은 하기 화합물을 포함하지 않는다: 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴; 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴; 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴; 및 5-(1-(2-시아노-1-사이클로프로필에틸)-1H-피라졸-4-일)-N-이소프로필이미다조[1,2-c]피리미딘-7-카복사미드.

[0306] 식 I의 일 구현예에서, R^1은 $hetAr^1$, $hetAr^2$, $hetAr^3$, Ar^1 및 Ar^2로부터 선택되고; R^2은 H이고; R^3은 H이고; R^4은 H이고; R^5은 H, (1-6C)알킬, $-CH_2CN$, (하나 이상의 할로겐으로 임의 치환된) (3-6C)사이클로알킬, $hetCyc^e$, Ar^a 또는 $hetAr^d$이고; R^6은 H이고; R^7은 H이다.

[0307] 식 I의 일 구현예에서, R^1은 $hetAr^1$, $hetAr^2$, $hetAr^3$, Ar^1 및 Ar^2로부터 선택되고; R^2은 H이고; R^3은 H이고; R^4은 H이고; R^5은 H, 메틸, t-부틸, 2,2-디메틸프로필, 시아노메틸, 사이클로프로필, 2,2-디플루오로사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 1-아세틸피페리딘-4-일, 페닐, 트리플루오로메틸페닐, 클로로페닐, 피리딜, 메톡시피리딜 또는 브로모피리딜이고; R^6은 H이고; R^7은 H이다.

[0308] 식 I의 일 구현예에서, X^1은 N 또는 CR^{3a}이고; X^2는 N 또는 CR^{3b}이고; R^{3a} 및 R^{3b}는 H이고; R^1은 $hetAr^1$, $hetAr^2$, $hetAr^3$, Ar^1 및 Ar^2로부터 선택되고; R^2은 H이고; R^3은 H이고; R^4은 H이고; R^5은 H, (1-6C)알킬, $-CH_2CN$, (3-6C)사이클로알킬, $hetCyc^e$, Ar^a 또는 $hetAr^d$이고; R^6은 H이고; R^7은 H이다. 일 구현예에서, X^1은 N이고, X^2는 CH이다.

[0309] 식 I의 일 구현예에서, X^1은 N 또는 CR^{3a}이고; X^2는 N 또는 CR^{3b}이고; R^{3a} 및 R^{3b}는 H이고; R^1은 $hetAr^1$ 및 $hetAr^2$로부터 선택되고, R^2은 H이고; R^3은 H이고; R^4은 H이고; R^5은 H, (1-6C)알킬, $-CH_2CN$, (3-6C)사이클로알킬, $hetCyc^e$, Ar^a 또는 $hetAr^d$이고; R^6은 H이고; R^7은 H이다. 일 구현예에서, X^1은 N이고, X^2는 CH이다.

[0310] 식 I의 일 구현예에서, X^1은 N 또는 CR^{3a}이고; X^2는 N 또는 CR^{3b}이고; R^{3a} 및 R^{3b}는 H이고; R^1은 $hetAr^1$이고; R^2은 H이고; R^3은 H이고; R^4은 H이고; R^5은 H, (1-6C)알킬, $-CH_2CN$, (3-6C)사이클로알킬, $hetCyc^e$, Ar^a 또는 $hetAr^d$이고; R^6은 H이고; R^7은 H이고; 여기서 $hetCyc^e$, Ar^a 또는 $hetAr^d$는 식 I에 대해 정의된 바와 같다. 일 구현예에서, X^1은 N이고, X^2는 CH이다.

[0311] 식 I의 일 구현예에서, X^1은 N 또는 CR^{3a}이고; X^2는 N 또는 CR^{3b}이고; R^{3a} 및 R^{3b}는 H이고; R^1은 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, (2-이소프로폭시)에틸, 트리메틸실릴에톡시메틸, 사이클로부틸, 옥

세타닐, 4-테트라하이드로-2H-피라닐, (4-메틸피페라지닐)에틸 및 피리드-3-일메틸로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 피라졸-4-일, 티아졸-5-일, 이미다졸-1-일 또는 1,3,4-티아디아졸-2-일이고; R^2은 H이고; R^3은 H이고; R^4은 H이고; R^5은 (3-6C)사이클로알킬이고; R^6은 H이고; R^7은 H이다. 일 구현예에서, X^1은 N이고, X^2는 CH이다.

[0312] 식 I의 일 구현예에서, X^1은 N 또는 CR^{3a}이고; X^2는 N 또는 CR^{3b}이고; R^{3a} 및 R^{3b}는 H이고; R^1은 $hetAr^1$이고; R^2은 H이고; R^3은 H이고; R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(1-6C)알킬, 펜타플루오로(1-6C)알킬, (3-4C)알키닐, 시아노(1-4C)알킬, $-CH_2$(3-6C 사이클로알킬), $-CH_2-hetCyc^f$, (3-6C)사이클로알킬 및 $-SO_2R^c$로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 4원 아자사이클릭 고리를 형성하고; R^6은 H이고; R^7은 H이다. 일 구현예에서, X^1은 N이고, X^2는 CH이다.

[0313] 식 I의 일 구현예에서, X^1은 N 또는 CR^{3a}이고; X^2는 N 또는 CR^{3b}이고; R^{3a} 및 R^{3b}는 H이고; R^1은 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, (2-이소프로폭시)에틸, 트리메틸실릴에톡시메틸, 사이클로부틸, 옥세타닐, 4-테트라하이드로-2H-피라닐, (4-메틸피페라지닐)에틸 및 피리드-3-일메틸로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 피라졸-4-일, 티아졸-5-일, 이미다졸-1-일 또는 1,3,4-티아디아졸-2-일이고; R^2은 H이고; R^3은 H이고; R^4 및 R^5는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, 플루오로메틸, 3-플루오로프로필, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,3,3-테트라플루오로프로필, 1,3-디플루오로프로프-2-일, 2,2,2-트리플루오로에틸, 3,3,3-트리플루오로프로필, 및 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필로부터 선택된 치환체로 임의 치환된 4원 아자사이클릭 고리를 형성하고; R^6은 H이고; R^7은 H이다. 일 구현예에서, X^1은 N이고, X^2는 CH이다.

[0314] 식 I의 일 구현예에서, X^1은 N 또는 CR^{3a}이고; X^2는 N 또는 CR^{3b}이고; R^{3a} 및 R^{3b}는 H이고; R^1은 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, (2-이소프로폭시)에틸, 트리메틸실릴에톡시메틸, 사이클로부틸, 옥세타닐, 4-테트라하이드로-2H-피라닐, (4-메틸피페라지닐)에틸 및 피리드-3-일메틸로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 피라졸-4-일, 티아졸-5-일, 이미다졸-1-일 또는 1,3,4-티아디아졸-2-일이고; R^2은 H이고; R^3은 H이고; $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_2CH_3$, $-SO_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2CH_2CH_2CF_3$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2CF_2CF_3$,-SO_2-사이클로프로필, $-SO_2$-사이클로헥실 또는 $-SO_2$-페닐로 치환된 4원 아자사이클릭 고리를 형성하고; R^6은 H이고; R^7은 H이다. 일 구현예에서, X^1은 N이고, X^2는 CH이다.

[0315] 본 발명에 따른 어떤 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 따라서 이성질체의 혼합물, 예컨대 라세미 또는 부분입체이성질체 혼합물로서, 또는 에난티오머적 또는 부분입체이성질체적 순수한 형태로 제조되고 분리될 수 있다는 것은 인식할 것이다. 부분입체이성질체, 에난티오머 및 아트로프이성질체, 뿐만 아니라 이들의 혼합물, 예컨대 라세미 혼합물을 비제한적으로 포함하는 본 발명의 화합물의 모든 입체이성질체 형태는 본 발명의 일부를 형성하는 것으로 의도된다.

[0316] 본 명세서에서 보여진 구조에서, 어떤 특정 키랄 원자의 입체화학이 특정되지 않는 경우, 이때 모든 입체이성질체가 고려되고, 본 발명의 화합물로서 포함된다. 입체화학이 특정 배열을 나타내는 두꺼운 쐐기골선 또는 일점쇄선으로 구체화되는 경우, 이때 그 입체이성질체는 그렇게 구체화되고 정의된다.

[0317] 용어 "(1-6C)알킬"은, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 1 내지 6개의 탄소 원자의 포화 선형 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 그 예는, 비제한적으로, 메틸, 에틸, 1-프로필, 이소프로필, 1-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 2-메틸-2-프로필, 펜틸, 및 헥실을 포함한다.

[0318] 용어 "(1-4C)알콕시" 및 "(1-6C)알콕시"는, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 1 내지 4개의 탄소 원자 또는 1 내지 6개의 탄소 원자 각각의 포화 선형 또는 분지쇄 1가 알콕시 라디칼을 의미하고, 여기서 상기 라디칼은 산소 원자 상에 있다. 그 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 및 부톡시를 포함한다.

[0319] 용어 "플루오로(1-6C)알킬"은, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 1 내지 6개의 탄소 원자의 포화 선형 또는 분지쇄 1가 라디칼을 의미하고, 여기서 수소 원자 중 하나는 불소에 의해 대체된다. 그 예는 플루오로메틸, 3-플

루오로프로필 및 2-플루오로에틸이다.

[0320] 용어 "디플루오로(1-6C)알킬"은, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 1 내지 6개의 탄소 원자의 포화 선형 또는 분지쇄 1가 라디칼을 의미하고, 여기서 수소 원자 중 2개는 불소에 의해 대체된다. 그 예는 디플루오로메틸, 2,2-디플루오로에틸, 및 1,3-디플루오로프로프-2-일을 포함한다

[0321] 용어 "트리플루오로(1-6C)알킬" 및 "트리플루오로(1-3C)알킬"은, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 1 내지 6개의 탄소 원자 및 1 내지 3개의 탄소 원자 각각의 포화 선형 또는 분지쇄 1가 라디칼을 의미하고, 여기서 수소 원자 중 3개는 불소에 의해 대체된다. 그 예는 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 및 3,3,3-트리플루오로프로필을 포함한다.

[0322] 용어 "테트라플루오로(1-6C)알킬"은, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 1 내지 6개의 탄소 원자의 포화 선형 또는 분지쇄 1가 라디칼을 의미하고, 여기서 수소 원자 중 4개는 불소에 의해 대체된다. 그 예는 1,1,2,2-테트라플루오로프로판이다.

[0323] 용어 "펜타플루오로(1-6C)알킬"은, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 1 내지 6개의 탄소 원자의 포화 선형 또는 분지쇄 1가 라디칼을 의미하고, 여기서 수소 원자 중 5개는 불소에 의해 대체된다. 그 예는 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필이다.

[0324] 용어 "(1-4C 알콕시)(1-6C)알킬"은, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 1 내지 6개의 탄소 원자의 포화 선형 또는 분지쇄 1가 라디칼을 의미하고, 여기서 수소 원자 중 하나는, 본 명세서에서 정의된 바와 같이 (1-4C 알콕시) 그룹에 의해 대체된다. 그 예는 메톡시메틸 (CH_3OCH_2-) 및 메톡시에틸 ($CH_3OCH_2CH_2$-)을 포함한다.

[0325] 용어 "트리메틸실릴(1-4C 알콕시)(1-6C)알킬"은, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 1 내지 6개의 탄소 원자의 포화 선형 또는 분지쇄 1가 라디칼을 의미하고, 여기서 수소 원자 중 하나는 트리메틸실릴(1-4C 알콕시) 그룹에 의해 대체된다. 그 예는 트리메틸실릴에톡시메틸 ($Me_3SiCH_2CH_2OCH_2$-)을 포함한다.

[0326] 용어 "트리메틸실릴(1-4C 알콕시)"는, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 1 내지 4개의 탄소 원자의 포화 선형 또는 분지쇄 1가 알콕시 라디칼을 의미하고, 여기서 상기 라디칼은 산소 원자 상에 있고, 여기서 수소 원자 중 하나는 트리메틸실릴 그룹에 의해 대체된다.

[0327] 용어 "(1-4C 알킬설포닐)(1-6C 알킬)"은, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 1 내지 6개의 탄소 원자의 포화 선형 또는 분지쇄 1가 라디칼을 의미하고, 여기서 수소 원자 중 하나는 (1-4C 알킬)설포닐 그룹, 즉 (1-4C)SO_2-그룹에 의해 대체된다.

[0328] 용어 "할로겐"는 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 포함한다.

[0329] 용어 "헤테로사이클"이 사용되는 예에서, 그 용어는 포화 또는 부분 포화된 헤테로사이클릭 고리를 의미하는 것으로 의도된다. 일 구현예에서, 용어 "헤테로사이클"은, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 포화 헤테로사이클릭 고리를 의미한다.

[0330] 식 I의 어떤 화합물이 식 I의 추가 화합물의 제조를 위한 중간체로서 사용될 수 있다는 것을 또한 인식할 것이다.

[0331] 식 I의 화합물은 그의 염을 포함한다. 어떤 구현예에서, 염은 약제학적으로 허용가능한 염이다. 또한, 식 I의 화합물은, 필수적으로 약제학적으로 허용가능한 염은 아니고 식 I의 화합물의 제조 및/또는 정제를 위한 및/또는 식 I의 화합물의 에난티오머를 분리하기 위한 중간체로서 유용한 그와 같은 화합물의 다른 염을 포함한다. 특정 염의 예는 하이드로클로라이드 염 및 트리플루오로에틸아세테이트 염을 포함한다.

[0332] 용어 "약제학적으로 허용가능한"은, 물질 또는 조성물이 화학적으로 및/또는 독물학적으로 상용가능하다는 것을 나타내고, 다른 성분은 제형을 포함하고/하거나 포유동물은 그것에 의해 치료된다.

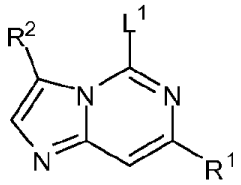
[0333] 식 I의 화합물 및 이의 염은 용매화물의 형태로 분리될 수 있고, 따라서 어떤 그와 같은 용매화물은 본 발명의 범위에 포함된다는 것을 추가로 인식할 것이다.

[0334] 본 발명의 화합물은 그와 같은 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서 원자 동위원소의 비정상적인 특성을 또한 함유할 수 있다. 즉, 원자는, 특히 식 I에 따른 화합물과 관련하여 언급될 때, 천연 발생 또는 합성적으로 생성, 천연 풍부 또는 동위원소로 풍부한 형태의 원자의 모든 동위원소 및 동위원소 혼합물을 포함한다,. 예를

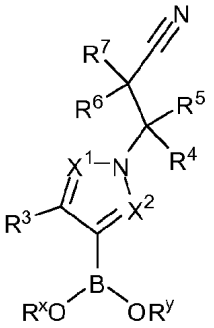
들면, 수소가 언급될 때, ^{1}H, ^{2}H, ^{3}H 또는 이들의 혼합물을 의미하는 것으로 이해되고; 탄소가 언급될 때, ^{11}C, ^{12}C, ^{13}C, ^{14}C 또는 이들의 혼합물을 의미하는 것으로 이해되고; 질소가 언급될 때, ^{13}N, ^{14}N, ^{15}N 또는 이들의 혼합물을 의미하는 것으로 이해되고; 산소가 언급될 때, ^{14}O, ^{15}O, ^{16}O, ^{17}O, ^{18}O 또는 이들의 혼합물을 의미하는 것으로 이해되고; 플루오로가 언급될 때, ^{18}F, ^{19}F 또는 이들의 혼합물을 의미하는 것으로 이해된다. 따라서 본 발명에 따른 화합물은 또한, 방사성 화합물을 포함하여 하나 이상의 원자의 하나 이상의 동위원소, 및 이들의 혼합물을 갖는 화합물을 포함하고, 여기서 하나 이상의 비-방사성 원자는 그의 방사성 풍부 동위원소 중 하나에 의해 대체되었다. 치료제로서 유용한 방사선표지된 화합물은 시약, 예를 들면, 검정 시약 및 진단 시약, 예를 들면, 생체내 조영제를 연구했다. 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 변형은, 방사성이든지 아니든지, 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0335] 본 발명은 또한, 하기 단계를 포함하는 식 I의 화합물 또는 이의 염의 제조 방법을 제공한다:

[0336] (a) 식 Ⅱ로 표시되는 상응하는 화합물 또는 이의 보호된 유도체를 식 Ⅲ로 표시되는 상응하는 화합물과 커플링하는 단계로서, 상기 커플링은 팔라듐 촉매 및 염기의 존재에서 및 임의로 리간드의 존재에서 일어나는 단계:



[0337] **II**



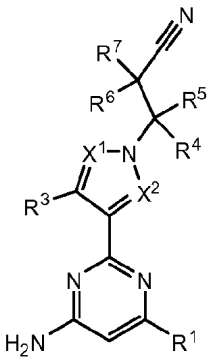
[0338] **III**

[0339] (상기 식에서,

[0340] L^1은 이탈 원자이고, R^1 및 R^2 는 식 I에 대해 정의된 바와 같고,

[0341] R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, X^1, X^2는 식 I에 대해 정의된 바와 같고, R^x 및 R^y는 H 또는 (1-6C)알킬이거나, R^x 및 R^y는, 이들이 연결되는 원자와 함께, (1-3C 알킬)로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 임의 치환된 5 또는 6원 고리를 형성한다); 또는

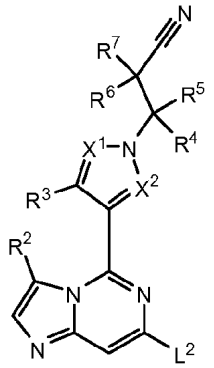
[0342] (b) R^2가 수소인 식 I의 화합물에 대해, 식 Ⅳ로 표시되는 상응하는 화합물 또는 이의 보호된 유도체를 염기의 존재에서 2-클로로아세트알데하이드와 고리화하는 단계:



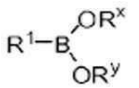
[0343] **IV**

[0344] (상기 식에서, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, X^1, X^2는 식 I에 대해 정의된 바와 같다 (단, R^1은 $C(=O)NR^aR^b$)이 아니다)); 또는

[0345] (c) R^1은 $hetAr^1$, $hetAr^2$, $hetAr^3$, Ar^1 또는 Ar^2이고 R^2은 수소인 I의 화합물에 대해, 식 V로 표시되는 상응하는 화합물 또는 이의 보호된 유도체를 식 VIA 또는 VIB로 표시되는 화합물과 커플링하는 단계로서, 상기 커플링은 팔라듐 촉매 및 염기의 존재에서 및 임의로 리간드의 존재에서 일어나는 단계:



[0346] **V**



R^1-Sn(알킬)$_3$

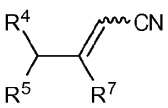
[0347] **VIA** **VIB**

[0348] (상기 식에서,

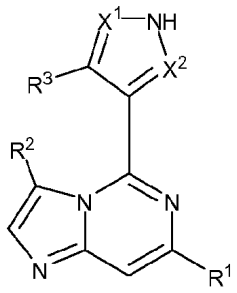
[0349] R^2은 수소이고, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, X^1, X^2는 식 I에 대해 정의된 바와 같고, L^2은 이탈 원자이고,

[0350] 상기 식에서, R^1은 식 I에 대해 정의된 바와 같고, R^x 및 R^y는 H 또는 (1-6C)알킬이거나, R^x 및 R^y는, 이들이 연결되는 원자와 함께, (1-3C 알킬)로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 임의 치환된 5 또는 6원 고리를 형성한다); 또는

[0351] (d) R^2은 수소이고, R^4은 H 또는 (1-6C)알킬이고, R^5은 H, (1-6C)알킬, $-CH_2CN$, (3-6C)사이클로알킬, $hetCyc^e$, Ar^a 또는 $hetAr^d$인 식 I의 화합물에 대해, 식 VII로 표시되는 상응하는 화합물을 염기의 존재에서 식



로 표시되는 상응하는 아크릴로니트릴 시약과 커플링하는 단계:



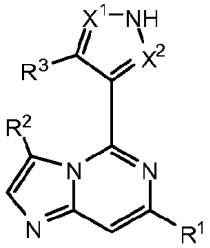
[0352] **VII**

[0353] (상기 식에서,

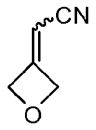
[0354] R^2은 수소이고, R^1, R^3, X^1, X^2는 식 I에 대해 정의된 바와 같고,

[0355] R^7은 식 I에 대해 정의된 바와 같고, R^4은 H 또는 (1-6C)알킬이고, R^5은 H, (1-6C)알킬, $-CH_2CN$, (3-6C)사이클로알킬, $hetCyc^e$, Ar^a 또는 $hetAr^d$이다); 또는

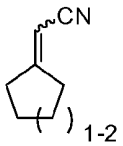
[0356] (e) R^2은 수소이고, R^4 및 R^5는 4원 옥사사이클릭 고리, 5 또는 6원 카보사이클릭 고리, 또는 비치환된 4 원 아자사이클릭 고리를 형성하는 식 I의 화합물에 대해, 식 VII로 표시되는 상응하는 화합물을 염기의 존재에서 식 VIII-a, VIII-b, 또는 VIII-c로 각각 표시되는 화합물과 커플링시키는 단계:



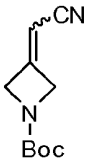
[0357] **VII**



VIII-a



VIII-b

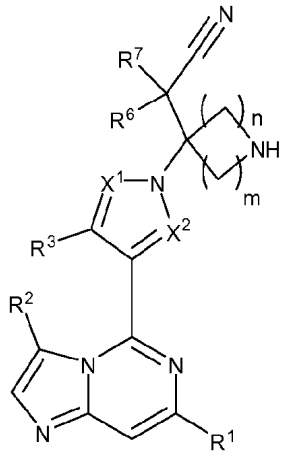


VIII-c

[0358]

[0359] (상기 식에서, R^2은 수소이고, R^1, R^3, X^1, X^2는 식 I에 대해 정의된 바와 같다); 또는

[0360] (f) R^4 및 R^5는 (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(1-6C)알킬, 펜타플루오로(1-6C)알킬, (3-4C)알키닐, 시아노(1-4C)알킬, 벤질, $-CH_2$(3-6C 사이클로알킬) 또는 $-CH_2hetCyc^f$로 치환된 4 또는 6원 아자사이클릭 고리를 형성하는 식 I의 화합물에 대해, 식 IX로 표시되는 상응하는 화합물을 염기의 존재에서 식 L^3-R^{10}로 표시되는 상응하는 화합물과 커플링시키는 단계:



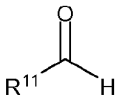
IX

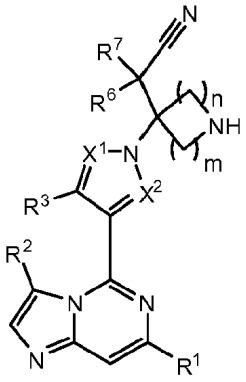
[0361]

[0362] (상기 식에서,

[0363] m 및 n 각각은 1이거나, m 및 n 각각은 2이고, R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, X^1, X^2는 식 I에 대해 정의된 바와 같고,

[0364] L^3은 이탈 그룹 또는 원자이고, R^{10}은 (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(1-6C)알킬, 펜타플루오로(1-6C)알킬, (3-4C)알키닐, 시아노(1-4C)알킬, 벤질, $-CH_2$(3-6C 사이클로알킬) 또는 $-CH_2$hetCyc^{f}이다); 또는

[0365] (g) R^4 및 R^5는 (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 디플루오로(1-6C)알킬, 트리플루오로(1-6C)알킬, 테트라플루오로(1-6C)알킬, 펜타플루오로(1-6C)알킬, (3-4C)알키닐, 시아노(1-4C)알킬, 벤질, $-CH_2$(3-6C 사이클로알킬) 또는 $-CH_2$hetCyc^{f}로 치환된 4 또는 6원 아자사이클릭 고리를 형성하는 식 I의 화합물에 대해, 식 IX로 표시되는 상응하는 화합물을 염기 및 환원제의 존재에서 식  로 표시되는 상응하는 알데하이드와 커플링시키는 단계:



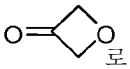
IX

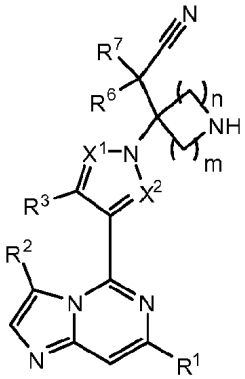
[0366]

[0367] (상기 식에서,

[0368] m 및 n 각각은 1이거나, m 및 n 각각은 2이고, R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, X^1, X^2는 식 I에 대해 정의된 바와 같고,

[0369] R^{11}은 (1-5C)알킬, 플루오로(1-5C)알킬, 디플루오로(1-5C)알킬, 트리플루오로(1-5C)알킬, 테트라플루오로(1-5C)알킬, 펜타플루오로(1-5C)알킬, (3C)알키닐, 시아노(1-3C)알킬, 페닐, -(3-6C 사이클로알킬) 또는 -hetCyc^{f}이다); 또는

[0370] (h) R^4 및 R^5는 사이클로프로필 또는 옥세타닐로 치환된 4 또는 6원 아자사이클릭 고리를 형성하는 식 I의 화합물에 대해, 식 IX로 표시되는 화합물을 염기 및 환원제의 존재에서 식  또는 로 각각 표시되는 상응하는 케톤 또는 이의 아세탈 유도체와 커플링시키는 단계:

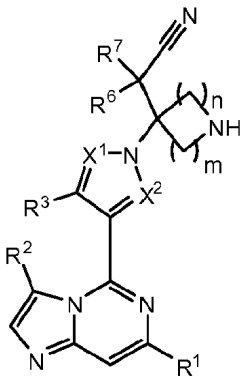


IX

[0371]

[0372] (상기 식에서, m 및 n 각각은 1이거나, m 및 n 각각은 2이고, R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, X^1, X^2는 식 I에 대해 정의된 바와 같다); 또는

[0373] (i) R^4 및 R^5는 -C(=O)(1-6C알킬) 또는 $-C(=O)(CR'R")CF_3$로 치환된 4 또는 6원 아자사이클릭 고리를 형성하는 식 I의 화합물에 대해, 식 IX로 표시되는 상응하는 화합물을 염기의 존재 및 임의로 커플링 시약의 존재에서 식 $R^{12}CO_2H$로 표시되는 상응하는 화합물 또는 이의 상응하는 무수물과 커플링시키는 단계:

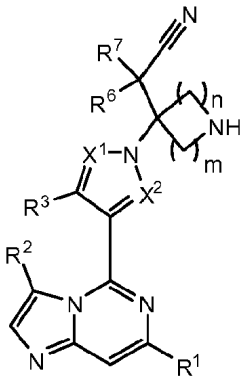


IX

[0374]

[0375] (상기 식에서, m 및 n 각각은 1이거나, m 및 n 각각은 2이고, R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, X^1, X^2는 식 I에 대해 정의된 바와 같고, R^{12}은 -(1-6C알킬) 또는 $-(CR'R")CF_3$이다); 또는

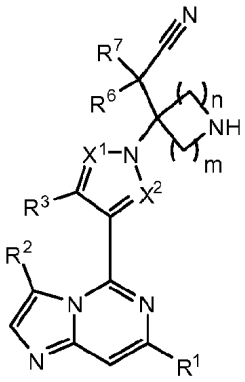
[0376] (j) R^4 및 R^5는 SO_2CF_3로 치환된 4 또는 6원 아자사이클릭 고리를 형성하는 식 I의 화합물에 대해, 식 IX로 표시되는 화합물을 염기의 존재에서 트리플릭(triflic) 무수물과 반응시키는 단계:



[0377] **IX**

[0378] (상기 식에서, m 및 n 각각은 1이거나, m 및 n 각각은 2이고, R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, X^1, X^2는 식 I에 대해 정의된 바와 같다); 또는

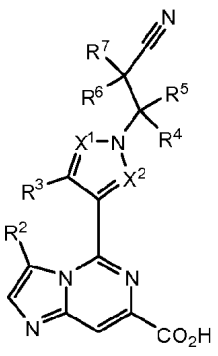
[0379] (k) R^4 및 R^5는 SO_2R^c (여기서 R^c은 식 I에 대해 정의된 바와 같다)로 치환된 4 또는 6원 아자사이클릭 고리를 형성하는 식 I의 화합물에 대해, 식 IX로 표시되는 상응하는 화합물을 염기의 존재에서 식 $Cl\text{-}SO_2R^c$로 표시되는 상응하는 화합물과 커플링시키는 단계:



[0380] **IX**

[0381] (상기 식에서, m 및 n은 1이거나, m 및 n은 2이고, R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, X^1, X^2는 식 I에 대해 정의된 바와 같다); 또는

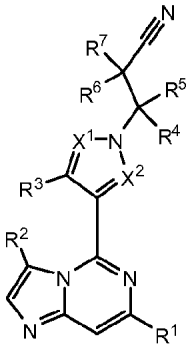
[0382] (l) R^1은 $C(=O)NR^aR^b$인 식 I의 화합물에 대해, 식 X로 표시되는 상응하는 화합물을 염기 및 커플링제의 존재에서 식 HNR^aR^b로 표시되는 상응하는 화합물과 커플링시키는 단계:



[0383] **X**

[0384] (상기 식에서, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, X^1, X^2는 식 I에 대해 정의된 바와 같다);

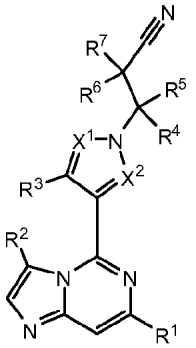
[0385] (m) R^2은 Cl인 식 I의 화합물에 대해, 식 XI의 상응하는 화합물을 1-클로로피롤리딘-2,5-디온과 반응시키는 단계:



[0386] **XI**

[0387] (상기 식에서, R^2은 수소이고, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, X^1, X^2는 식 I에 대해 정의된 바와 같다); 또는

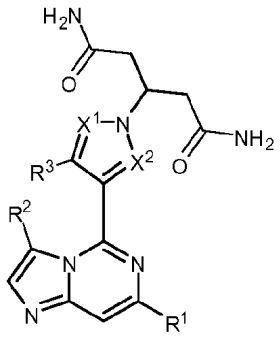
[0388] (n) R^2은 CN인 식 I의 화합물에 대해, 식 XI의 상응하는 화합물을 1-아이오도피롤리디닌-2,5-디온과 반응시킨 다음, 수득한 식 XI의 3-아이오도-치환된 유도체를 CuCN으로 처리하는 단계:



[0389] **XI**

[0390] (상기 식에서, R^2은 수소이고, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, X^1, X^2는 식 I에 대해 정의된 바와 같다); 또는

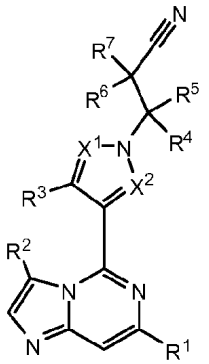
[0391] (o) R^4은 수소이고 R^5은 CH_2CN인 식 I의 화합물에 대해, 식 XII의 상응하는 화합물을 탈수제와 반응시키는 단계:



[0392] **XII**

[0393] (상기 식에서, R^1, R^2, R^3, X^1, X^2는 식 I에 대해 정의된 바와 같다); 또는

[0394] (p) R^2은 F인 식 I의 화합물에 대해, 식 XI의 상응하는 화합물을 친전자성 플루오르화제과 반응시키는 단계:

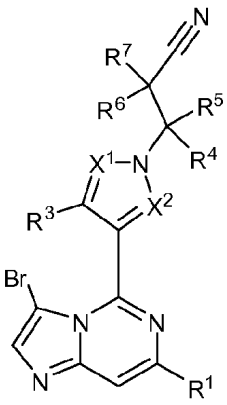


XI

[0395]

[0396] (상기 식에서, R^2은 수소이고, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, X^1, X^2는 식 I에 대해 정의된 바와 같다); 또는

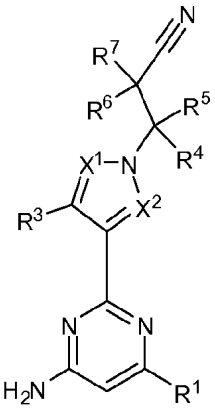
[0397] (q) R^2은 F인 식 I의 화합물에 대해, 식 XIII의 상응하는 화합물을 알킬 리튬 또는 알킬 마그네슘 할라이드 시약과 반응시킨 다음, 친전자성 플루오르화제로 처리하는 단계:



XIII

[0398] ; 또는

[0399] (r) R^2은 F인 식 I의 화합물에 대해, 식 IV의 상응하는 화합물을 2-클로로-2-플루오로아세트알데하이드 또는 2-브로모-2-플루오로아세트알데하이드와 반응시키는 단계:



IV

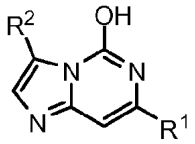
[0400] ; 그리고

[0401] 임의로 어떤 보호 그룹을 제거하는 단계, 및 임의로 염 또는 이의 용매화물을 제조하는 단계.

[0402] 방법 (a)을 참조하여, 적당한 팔라듐 촉매는 $Pd(PPh_3)_4$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(OAc)_2$, 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$를 포함한다. 적당한 리간드는 XPHOS, DIPHOS 또는 rac-BINAP를 포함한다. 염기는, 예를 들면, 알칼리 금속 카보네이트, 하이드록

사이드, 알콕사이드 또는 에틸아세테이트, 예컨대 예를 들면 세슘 카보네이트, 나트륨 카보네이트, 칼륨 카보네이트, 나트륨 하이드록사이드, 나트륨 tert-부톡사이드 또는 칼륨 에틸아세테이트일 수 있다. 편리한 용매는 비양성자성 용매, 예컨대 에테르 (예를 들면 테트라하이드로푸란 또는 p-디옥산), 톨루엔, DMF 또는 DME를 포함한다. 반응은 주위 온도 내지 120 ℃, 예를 들면 80 내지 110 ℃ 범위의 온도에서 편리하게 수행될 수 있다. 이탈 원자 L^1는 할로겐 원자, 예컨대 클로라이드일 수 있다.

[0403] 식 Ⅱ의 화합물은 상응하는 5-하이드록시 유도체 **Ⅱ-a**:



II-a

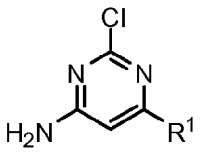
[0404]

[0405] 을 할로겐화제, 예컨대 $POCl_3$로 처리하여 제조될 수 있다. 식 Ⅱ-a의 화합물 (여기서, R^2은 수소이고 R^1은 식 I에 대해 정의된 바와 같다)은 팔라듐 촉매의 존재에서 상응하는 7-클로로 유도체를 적절한 붕산 에스테르 유도체와 커플링시켜 형성될 수 있다.

[0406] 식 Ⅲ의 화합물은 상응하는 브로마이드 유도체를 식 $B(OR^a)(OR^b)$로 표시되는 시약과 반응시켜서 제조될 수 있다. $B(OR^a)(OR^b)$의 예는 붕산 (즉, 여기서 R^a 및 R^b 모두는 수소이다), 및 붕산 에스테르를 포함한다. 붕산 에스테르의 예는 디옥사보롤란 (즉, 여기서 R^a 및 R^b는, 이들이 부착되는 원자와 함께, 임의 치환된 5원 고리를 형성한다) 및 디옥사보롤란 (즉, 여기서 R^a 및 R^b는, 이들이 부착되는 원자와 함께, 임의 치환된 6원 고리를 형성한다)을 포함한다. 디옥소보리난의 특정 예는 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란) (비스(피나콜로에이토)디보론으로도 공지됨)이고, 이는 팔라듐 (Ⅱ) 촉매 (예, $PdCl_2$-dppf-DCM), 및 염기 (예, 알칼리 금속 카보네이트, 하이드록사이드, 알콕사이드 또는 에틸아세테이트)의 존재에서, 및 임의로 리간드, 예컨대 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 (dppf)의 존재에서 상응하는 브로마이드 유도체를 피나콜 디보레인과 반응시켜서 제조될 수 있다.

[0407] 방법 (b)를 참조하여, 염기는, 예를 들면, 알칼리 금속 에틸아세테이트, 카보네이트, 하이드록사이드, 또는 알콕사이드, 예컨대 예를 들면 칼륨 에틸아세테이트, 세슘 카보네이트, 나트륨 카보네이트, 칼륨 카보네이트, 나트륨 하이드록사이드 또는 나트륨 tert-부톡사이드일 수 있다. 적당한 용매는 알콜성 용매, 예컨대 에탄올을 포함한다. 본 반응은 pH 7 버퍼, 예컨대 포스페이트 버퍼의 존재에서 편리하게 수행된다. 본 반응은 고온, 예컨대 90-100 ℃에서 편리하게 수행된다.

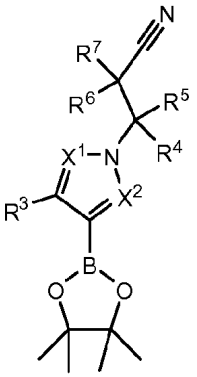
[0408] 식 Ⅳ의 화합물은 팔라듐 촉매의 존재에서 상응하는 클로로 유도체 Ⅳ-a:



IV-a

[0409]

[0410] 를 식 IV-b로 표시되는 적절한 붕산 에스테르 유도체:

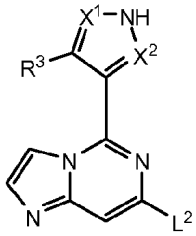


[0411] **IV-b**

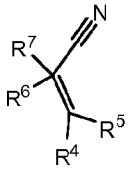
[0412] 또는 다른 적당한 붕산 에스테르 유도체와 커플링시켜 제조될 수 있다. 화합물 **IV-a**는 2,6-디클로로피리미딘-4-아민을 적절한 붕산 에스테르 유도체로 처리하여 제조될 수 있고, 이때 R^1은 식 I에 대해 정의된 바와 같다 (R^1이 $C(=O)NR^aR^b$ 아닌 것은 제외).

[0413] 방법 (c)를 참조하여, 적당한 팔라듐 촉매는 $Pd(PPh_3)_4$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(OAc)_2$ 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$를 포함한다. 적당한 리간드는 XPHOS, DIPHOS 또는 rac-BINAP를 포함한다. 염기는, 예를 들면, 알칼리 금속 카보네이트, 하이드록사이드, 알콕사이드 또는 에틸아세테이트, 예컨대 예를 들면 세슘 카보네이트, 나트륨 카보네이트, 칼륨 카보네이트, 나트륨 하이드록사이드, 나트륨 tert-부톡사이드 또는 칼륨 에틸아세테이트일 수 있다. 편리한 용매는 비양성자성 용매, 예컨대 에테르 (예를 들면 테트라하이드로푸란 또는 p-디옥산), 톨루엔, DMF 또는 DME를 포함한다. 반응은 주위 온도 내지 120 ℃, 예를 들면 80 내지 110 ℃ 범위의 온도에서 편리하게 수행될 수 있다.

[0414] 식 V의 화합물은 식 V-a로 표시되는 상응하는 화합물:

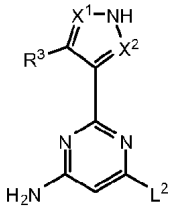


[0415] **V-a**



[0416] 을 상응하는 식 로 표시되는 아크릴로니트릴 시약과 커플링하여 제조될 수 있다.

[0417] 식 V-a의 화합물은 염기의 존재에서 식 V-b로 표시되는 상응하는 화합물:

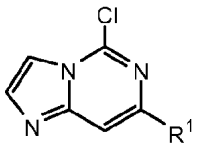


[0418] **V-b**

[0419] 을 2-클로로아세트알데하이드와 고리화하여 제조될 수 있다.

[0420] 방법 (d)를 참조하여, 적당한 염기는 아민 염기, 예컨대 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운덱-7-엔 (DBU) 또는 알칼리 금속 하이드라이드 염기, 예컨대 나트륨 하이드라이드를 포함한다. 적당한 용매는 비양성자성 용매, 예컨대 에테르 (예를 들면 테트라하이드로푸란 또는 p-디옥산) 또는 DMF를 포함한다. 본 반응은 0℃ 내지 50 ℃의 온도에서 편리하게 수행된다.

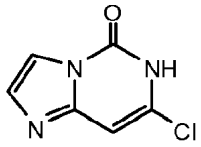
[0421] 식 VII의 화합물은 식 VII-a의 화합물:



VII-a

[0422]

[0423] 을 적절한 붕산 에스테르 유도체와 커플링하여 제조될 수 있다. 식 VII-a의 화합물 (이때, R^1은 식 I (R^1이 $C(=O)NR^aR^b$가 아닌 것은 제외)에 대해 정의된 바와 같다)은 식 VII-b로 표시되는 화합물:



VII-b

[0424]

[0425] 을 적절한 붕산 에스테르 유도체와 커플링하고, 그 다음 염소화 시약, 예컨대 $POCl_3$으로 처리하여 제조될 수 있다.

[0426] 방법 (e)를 참조하여, 적당한 염기는 아민 염기, 예컨대 DBU 또는 알칼리 금속 하이드라이드 염기, 예컨대 나트륨 하이드라이드를 포함한다. 적당한 용매는 비양성자성 용매, 예컨대 에테르 (예를 들면 테트라하이드로푸란 또는 p-디옥산) 또는 DMF를 포함한다. 본 반응은 0℃ 내지 50 ℃의 온도에서 편리하게 수행된다.

[0427] 방법 (f)를 참조하여, 적당한 염기는 아민 염기, 예컨대 DIEA (디이소프로필에틸아민) 또는 트리에틸아민, 또는 알칼리 금속 카보네이트, 예컨대 예를 들면 세슘 카보네이트, 나트륨 카보네이트, 칼륨 카보네이트를 포함한다. 적당한 용매는 디클로로메탄, 디클로로에탄, THF, 아세토니트릴 및 DMF를 포함한다. 본 반응은 0℃ 내지 주위 온도의 온도에서 편리하게 수행된다. 이탈 원자 L^3은 할로겐 원자, 예를 들면 클로로일 수 있다. 대안적으로, L^3은 이탈 그룹, 예컨대 트리플레이트 (OTf) 또는 설포닐 클로라이드 (SO_2Cl)일 수 있다.

[0428] 방법 (g) 및 (h)를 참조하여, 적당한 염기는 아민 염기, 예컨대 DIEA (디이소프로필에틸아민) 또는 트리에틸아민을 포함한다. 적당한 환원제는 $Na(OAc)_3BH$ 및 $NaCNBH_3$를 포함한다. 적당한 용매는 중성 용매, 예컨대 아세토니트릴, THF 및 디클로로에탄을 포함한다. 본 반응은 주위 온도에서 편리하게 수행된다.

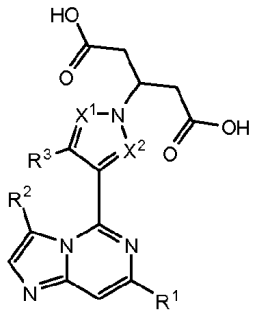
[0429] 방법 (i) 및 (l)을 참조하여, 적당한 커플링 시약은 HATU, HBTU, TBTU, DCC, EDC 및 당해분야의 숙련가에게 공지된 어떤 다른 아마이드 커플링 시약을 포함한다. 적당한 염기는 아민 염기, 예컨대 DIEA (디이소프로필에틸아민) 또는 트리에틸아민을 포함한다. 적당한 용매는 중성 용매, 예컨대 THF, DMF, 디클로로메탄 및 디클로로에탄을 포함한다.

[0430] 방법 (j) 및 (k)를 참조하여, 적당한 염기는 아민 염기, 예컨대 DIEA 또는 트리에틸아민을 포함한다. 적당한 용매는 중성 용매, 예컨대 디클로로메탄 및 디클로로에탄을 포함한다. 본 반응은 0℃ 내지 주위 온도의 온도에서 편리하게 수행된다.

[0431] 방법 (m)을 참조하여, 적당한 용매는 디클로로메탄 및 디클로로에탄을 포함한다. 본 반응은 0℃ 내지 주위 온도의 온도에서 편리하게 수행된다.

[0432] 방법 (n)을 참조하여, 1-아이오도피롤리딘-2,5-디온과의 반응을 위한 적당한 용매는 디클로로메탄 및 디클로로에탄을 포함한다. 본 반응은 0℃ 내지 주위 온도의 온도에서 편리하게 수행된다. 아이오도 중간체와 CuCN와의 반응을 위한 적당한 용매는 DMF이다.

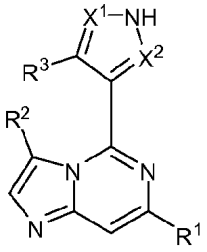
[0433] 방법 (o)를 참조하여, 적당한 탈수제는 2,2,2-트리클로로아세틸 클로라이드, 인 옥시클로라이드, 및 당해분야의 숙련가에게 공지된 다른 적당한 탈수제를 포함한다. 식 XII의 화합물은 커플링제, 예컨대 카보닐 디이미다졸의 존재에서 식 XII-a로 표시되는 상응하는 화합물:



XII-a

[0434]

[0435] 을 암모니아로 처리하여 제조될 수 있다. 식 XII-a로 표시되는 산은 식 VII-a의 화합물 (E)-디메틸 펜트-2-엔디오에이트로 처리하고, 그 다음 수득한 디에스테르를 비누화하여 제조될 수 있다:



VII-a

[0436]

[0437] 상기 식에서, R^1, R^2, R^3, X^1, X^2는 식 I에 대해 정의된 바와 같다.

[0438] 방법 (p) 및 (q)를 참조하여, 친전자성 플루오르화제의 예는 1-클로로메틸-4-플루오로-1,4-디아조니아바이사이클로[2.2.2]옥탄 비스(테트라플루오로보레이트) (셀렉트플루오르(Selectfluor)로도 공지됨)이다. 본 반응은 적당한 용매, 예컨대 방법 (p)를 위해서는 아세토니트릴 또는 방법 (q)를 위해서는 에테르 용매에서 주위 온도에서 또는 고온에서 편리하게 수행된다.

[0439] 방법 (r)을 참조하여, 반응은 적당한 용매, 예컨대 에테르 또는 알콜 용매에서 주위 온도에서 또는 고온에서 편리하게 수행된다.

[0440] 상기 방법 중 어느 하나에 기술된 화합물에서 아민기는, 예를 들어, 문헌[Greene & Wuts, eds., "Protecing Groups in organic Synthesis", 2nd ed. New York; John Wiley & Sons, Inc., 1991]에 기술된, 임의의 간편한 아민 보호기로 보호될 수 있다. 아민 보호기의 예는 t-부톡시카보닐(BOC), 및 [2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸(SEM)과 같은 아실 및 알콕시카보닐기를 포함한다. 이와 유사하게, 카복실기는, 예를 들어, 문헌[Greene & Wuts, eds., "Protecing Groups in organic Synthesis", 2nd ed. New York; John Wiley & Sons, Inc., 1991]에 기술된, 임의의 간편한 카복실 보호기로 보호될 수 있다. 카복실 보호기의 예는 메틸, 에틸 및 t-부틸과 같은 (1-6C)알킬기를 포함한다. 알코올기는, 예를 들어, 문헌[Greene & Wuts, eds., "Protecing Groups in organic Synthesis", 2nd ed. New York; John Wiley & Sons, Inc., 1991]에 기술된, 임의의 간편한 알코올 보호기로 보호될 수 있다. 알코올 보호기의 예는 벤질, 트리틸, 실릴 에테르 등을 포함한다.

[0441] 화학식 IV, V, VII, VII-a, IX, X, XI 및 XII의 화합물들은 또한 신규하다고 여겨지며 본 발명의 추가 측면으로서 제공된다.

[0442] 화학식 I의 화합물은 하나 이상의 JAK 키나아제의 신규 억제제를 대표한다. 특히, 상기 화합물은 Tyk2, JAK1, JAK2, 및/또는 JAK3의 억제제이며, 자가면역질환, 염증성 질환, 이식된 장기, 조직 및 세포의 거부반응 뿐만 아니라 혈액 장애 및 종양 및 이들의 공존이환(co-morbidity)과 같은, 사이토카인 또는 JAK 키나아제 관련 질환의

치료에 유용하다.

[0443] Tyk2의 억제제로 작용하는 본 발명의 화합물의 능력은 실시예 A에 기술된 분석에 의해 입증될 수 있다.

[0444] JAK1의 억제제로 작용하는 본 발명의 화합물의 능력은 실시예 B에 기술된 분석법에 의해 입증될 수 있다.

[0445] JAK2의 억제제로 작용하는 본 발명의 화합물의 능력은 실시예 C에 기술된 분석법에 의해 입증될 수 있다.

[0446] JAK3의 억제제로 작용하는 본 발명의 화합물의 능력은 실시예 D에 기술된 분석법에 의해 입증될 수 있다.

[0447] 화학식 I의 화합물은 자가면역질환 및 염증성 질환과 같은 JAK 키나아제 관련 질환의 치료에 유용할 수 있다.

[0448] 자가면역질환 및 염증성 질환의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다:

[0449] (i) 류마티스 관절염, 소아 관절염, 건선성 관절염, 반응성 관절염, 강직성 척추염, 골관절염, 및 음성혈청반응 관절병증을 포함하는, 관절염;

[0450] (ii) 크론병, 궤양성 대장염, 염증성 장질환, 셀리악병, 직장염, 및 호산구성 위장염을 포함하는, 장 염증;

[0451] (iii) 중증 난치성 천식, 만성 천식, 기도 과민성, 기관지염, 알러지성 천식, 및 만성 폐쇄성 폐질환을 포함하는, 천식 및 기타 폐쇄성 기도 질환을 포함하는 기도 질환;

[0452] (iv) 중증 알러지성 반응(아나필락시스(anaphylaxis) 포함)을 포함하는 알러지 반응;

[0453] (v) 눈의 자가면역질환, 베체트병과 관련된 포도막염을 포함하는 포도막염, 렌즈 유발성 포도막염 및 시신경염을 포함하는 안 질환, 장애 또는 상태;

[0454] (vi) 건선, 아토피성 피부염, 중증 피부염, 습진, 경피증, 소양증 및 기타 소양증성 상태, 원형 탈모증 및 비만세포증을 포함하는 피부 질환, 상태 또는 장애;

[0455] (vii) 패혈증, 전신성 염증 반응 증후군, 및 호중구감소성 발열;

[0456] (viii) 간섬유증, 특발성 폐섬유증, 골수섬유증 및 경피증을 포함하는 섬유증;

[0457] (ix) 통풍 (통풍결절의 분해);

[0458] (x) 피부 루푸스, 루푸스 신장염, 신경정신병 루푸스 및 기타 증후와 같은 중후를 포함하는, 루푸스(전신 홍반성 루푸스로도 알려짐);

[0459] (xi) 다발성 경화증, 운동 뉴런 질환, 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 및 뇌졸중에서의 허혈성 재관류 손상과 같은, 탈수초성 질환을 포함하는 신경퇴행성 질환;

[0460] (xii) 제1형 당뇨병 및 당뇨병, 대사 증후군 및 비만으로부터의 합병증을 포함하는, 당뇨병, 및

[0461] (xiii) 말초형 척추관절병증(axial SpA).

[0462] 자가면역질환 및 염증성 질환의 부가적인 예는 신장병, 유육종증, 췌장염, 자가면역성 갑상선염, 결합조직염, 아테롬성 동맥경화증, 자가면역성 용혈성 빈혈, 악성 빈혈의 자가면역성 위축성 위염, 자가면역성 뇌척수염, 자가면역성 고환염, 굿파스튜어병, 자가면역성 심근염, 자가면역성 혈소판감소증, 교감성 안염, 중증 근무력증, 그레이브스병, 원발성 담즙성 간경변, 만성 공격성 간염, 막성 사구체병증, 쇼그렌 증후군, 라이터병, 전신성 경화증, 결절성 다발성 동맥염, 수포성 류천포창, 코간 증후군, 베게너 육아종증, 낭포성 섬유증, 혼합 결합 조직병, 항인지질 증후군, 다발성근염, 피부근염, 막성 신염, 원발성 경화성 담관염, 중증 만성 두드러기, 거대세포 동맥염, 호산성 식도염, 및 호산성 위염을 포함한다.

[0463] 따라서, 본 발명은 치료적 유효량의 적어도 하나의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 포유동물에서 자가면역질환 및 염증성 질환으로부터 선택된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 추가로 제공한다.

[0464] 하나의 구체예에서, 상기 자가면역질환 또는 염증성 질환은 루푸스, 건선, 건선성 관절염, 류마티스 관절염, 다발성 경화증 및 염증성 장질환으로부터 선택된다.

[0465] 본 발명의 화합물은 또한 골수 이식을 포함하는, 장기, 조직 및 세포 이식을 치료하는데 유용할 수 있으며, 자가면역질환 및 염증성 질환 및 이로부터 발생하는 합병증의 치료에 유용할 수 있다.

[0466] 따라서, 본 발명은 치료적 유효량의 적어도 하나의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을

포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 포유동물에서 장기, 조직 또는 세포 이식 거부반응을 치료하는 방법을 추가로 제공한다.

[0467] 본 발명의 화합물은 또한 고형 종양, 피부암, 및 림프종 및 백혈병과 같은 혈액 종양을 포함하는, 임의의 종양을 치료하는데 유용할 수 있으며, 추가로 혈액 종양의 후유증을 포함하는 이의 합병증(예를 들어, 골수섬유증에서 비장 비대증의 치료에서) 뿐만 아니라 고형 종양 환자에게서 악액질을 치료하는데 유용할 수 있다.

[0468] 따라서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 종양을 치료하는 방법을 추가로 제공한다.

[0469] 화학식 I의 화합물은 단독 치료법으로서 단독으로 투여되거나, 동일하거나 상이한 작용 기전에 의해 작동하는 하나 이상의 다른 성분 및/또는 치료법과 함께 투여될 수 있다. 이들 제제는, 비제한적으로, 사이클로스포린 A (예컨대, 산디문(Sandimmune®) 또는 네오랄(Neoral®)), 라파마이신, FK-506(타크로리무스), 레플루노미드(leflunomide), 데옥시스퍼구알린(deoxyspergualin), 미코페놀레이트(mycophenolate)(예컨대, 셀셉트(Cellcept®), 아자티오프린(azathioprine)(예컨대, 이무란(Imuran®)), 다클리주맙(daclizumab)(예컨대, 제나팍스(Zenapax®)), OKT3(예컨대, 오르토콜론(Orthocolone®)), 아트감(AtGam), 아스피린, 아세타미노펜(acetaminophen), 이부프로펜(ibuprofen), 나프록센(naproxen), 피록시캄(piroxicam), 항염증 스테로이드(예컨대, 프레드니솔론 또는 덱사메타손), 메토트렉세이트, 스타틴, 항-TNF 제제(예컨대, 엔브렐(Enbrel®)(에타너셉트(etanercept) 또는 후미라(Humira®)(아달리무맙(adalimumab)), 오렌시아(Orencia®)(아바타셉트(abatacept)), 사이클로포스파미드, 미코페놀산, 하이드록시클로로퀸(hydroxychloroquine), 및 메트포민(metformin)을 포함한다. 이들 제제들은, 동일하거나 분리된 투여형태의 일부로서, 동일하거나 상이한 투여 경로를 통해, 그리고 당해 기술분야에 알려진 표준 약제학적 관행에 따라 동일하거나 상이한 투여 스케줄로, 하나 이상의 화학식 I의 화합물과 함께 투여될 수 있다.

[0470] 의학 종양학 분야에서, 암 환자 각각을 치료하기 위해 다른 치료 형태들의 조합을 사용하는 것이 보통의 관행이다. 의학 종양학에서, 본 발명의 조성물 이외의 상기 공동 치료의 다른 요소들은, 예를 들어, 수술, 방사선치료, 화학치료, 신호 전달 억제제 및/또는 단일클론 항체일 수 있다.

[0471] 따라서, 화학식 I의 화합물은 유사분열 억제제, 알킬화제, 항대사제, 안티센스 DNA 또는 RNA, 삽입성(intercalating) 항생제, 성장 인자 억제제, 신호 전달 억제제, 세포 주기 억제제, 효소 억제제, 레티노이드 수용체 조절자, 프로테오좀 억제제, 토포이소머라아제 억제제, 생물학적 반응 변경자, 항호르몬, 혈관형성 억제제, 세포정지제, 항안드로겐, 표적 항체, HMG-CoA 환원효소 억제제, 및 프레닐-단백질 전이효소 억제제로부터 선택되는 하나 이상의 제제와 병용하여 투여될 수 있다. 이들 제제들은, 동일하거나 분리된 투여형태의 일부로서, 동일하거나 상이한 투여 경로를 통해, 그리고 당해 기술분야에 알려진 표준 약제학적 관행에 따라 동일하거나 상이한 투여 스케줄로, 하나 이상의 화학식 I의 화합물과 함께 투여될 수 있다.

[0472] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료하다" 또는 "치료"는 치료적, 예방적 또는 일시적 수단을 지칭한다. 이롭거나 바람직한 임상학적 결과들은, 비제한적으로, 감지할 수 있든 감지할 수 없든지 간에, 증상의 완화, 질환의 정도의 감소, 질환의 안정화된(즉, 악화되지 않는) 상태, 질환 진행의 지연 또는 속도저하, 질환 상태의 개선 또는 일시적 완화, 및 차도(부분적이든 전체적이든 간에)를 포함한다. "치료"는 또한 치료를 받지 않은 경우 예측되는 생존과 비교하여 연장된 생존을 의미할 수 있다. 치료를 필요로 하는 대상은, 상기 상태 또는 장애를 이미 갖고 있는 대상 뿐만 아니라 상기 상태 또는 장애를 갖기 쉬운 대상 또는 상기 상태 또는 장애가 방지될 대상을 포함한다.

[0473] 하나의 구체예에서, 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료" 또는 "치료하는"은, 장애 또는 상태(예컨대, 본원에 기술된 바와 같이, 자가면역질환, 염증성 질환, 이식된 장기, 조직 및 세포의 거부 반응 뿐만 아니라 혈액 장애 및 종양 및 이들의 공존이환(co-morbidity))와 관련된 증상의 전체적 또는 부분적인 경감, 또는 이들 증상의 추가 진행 또는 악화의 속도저하 또는 중지를 의미한다.

[0474] 하나의 구체예에서, 본원에 사용된 바와 같이 용어 "예방하는"은 상기 질환 또는 상태(예컨대, 본원에 기술된 바와 같이, 자가면역질환, 염증성 질환, 이식된 장기, 조직 및 세포의 거부 반응 뿐만 아니라 혈액 장애 및 종양 및 이들의 동시이환(co-morbidity)), 또는 이의 증상의 전체적인 또는 부분적인 개시, 재발 또는 확산의 예방을 의미한다.

[0475] 용어 "유효량" 및 "치료적 유효량"은 상기 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여되는 경우, (i) 특정 질환, 상태, 또는 장애를 치료하거나 예방하거나, (ii) 특정 질환, 상태, 또는 장애의 하나 이상의 증상을 약화시키거나, 완화시키거나, 또는 제거하거나, (iii) 본원에 기술된 특정 질환, 상태, 또는 장애의 하나 이상의 증상을 예방하거나 지연시키는데 충분한 화합물의 양을 지칭한다. 그러한 양에 해당할 화학식 I의 화합물의 양은 특정 화합물, 질환 상태 및 그 중증도, 치료를 필요로 하는 포유동물의 신원(예컨대, 체중)과 같은 인자에 따라 달라질 것이지만, 그럼에도 불구하고 당해 기술분야의 숙련자에 의해 통상적으로 결정될 수 있다.

[0476] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "포유동물"은 본원에 기술된 질환을 갖거나 발전될 위험성이 있는 온혈 동물을 지칭하며, 비제한적으로 기니어피그, 개, 고양이, 랫트, 마우스, 햄스터, 및 인간을 포함한 영장류를 포함한다.

[0477] 본 발명의 화합물은 임의의 간편한 경로에 의해, 예컨대, 위장관(예컨대, 직장으로 또는 경구로), 코, 폐, 근육계 또는 맥관 구조 내로, 또는 경피로 또는 피부로 투여될 수 있다. 화합물은 임의의 간편한 투여 형태, 예컨대, 정제, 분말제, 캡슐제, 용액, 분산제, 현탁제, 시럽, 스프레이, 좌제, 젤, 유화제, 패치 등으로 투여될 수 있다. 상기 조성물은 약제학적 조제에서 통상적인 성분들, 예컨대, 희석제, 담체, pH 변경제, 감미제, 증량제, 및 추가의 활성 성분을 함유할 수 있다. 비경구 투여가 바람직한 경우, 상기 조성물은 살균될 것이고 주사 또는 주입에 적합한 용액 또는 현탁액일 것이다. 상기 조성물은 본 발명의 추가 측면을 형성한다.

[0478] 본 발명은 상기에 정의된 바와 같은, 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 약제학적 조성물을 추가로 제공한다. 하나의 구체예에서, 상기 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께, 화학식 I의 화합물을 포함한다.

[0479] 적합한 경구 투여 형태의 예는 약 90-30 mg 무수 유당, 약 5-40 mg 소디움 크로스카르멜로스, 약 5-30 mg 폴리비닐피롤리돈("PVP") K30, 및 약 1-10 mg 스테아린산 마그네슘과 혼합된, 약 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 또는 500 mg의 본 발명의 화합물을 함유하는 정제이다. 우선 상기 분말상 성분들이 혼합된 다음, PVP 용액과 혼합된다. 얻어진 조성물은 건조되고, 과립화되고, 스테아린산 마그네슘과 혼합되고, 통상적인 설비를 이용하여 정제로 압축될 수 있다. 에어로졸 제형은 본 발명의 화합물, 예를 들어 5-400 mg을 적합한 완충액, 예컨대, 인산 완충액에 용해시키고, 긴장제(tonicifier), 예컨대, 바람직한 경우 염화나트륨과 같은 염을 첨가함으로써 제조될 수 있다. 상기 용액은 불순물 및 오염물질을 제거하기 위하여 전형적으로, 예컨대, 0.2 마이크론 필터를 이용하여 여과된다.

[0480] 본 발명은 치료에 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 추가로 제공한다. 하나의 구체예에서, 본 발명은 포유동물에서 사이토카인 또는 JAK 키나아제 연관 질환의 치료에 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0481] 하나의 구체예에서, 본 발명은 포유동물에서 자가면역질환 및 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0482] 하나의 구체예에서, 본 발명은 포유동물에서 이식 거부반응의 치료에 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0483] 하나의 구체예에서, 본 발명은 포유동물에서 혈액 장애 및 종양의 치료에 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0484] 추가 측면에 따르면, 본 발명은 포유동물에서 사이토카인 또는 JAK 키나아제 연관 질환의 치료에서의, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.

[0485] 하나의 구체예에서, 본 발명은 자가면역질환 및 염증성 질환의 치료에서의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.

[0486] 하나의 구체예에서, 본 발명은 포유동물에서 장기, 조직 또는 세포 이식 거부반응의 치료에서의, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.

[0487] 하나의 구체예에서, 본 발명은 포유동물에서 종양의 치료에서의, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.

[0488] 일 구현예에서, 식 I의 화합물은 하기로부터 선택된다:

[0489] 3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)펜탄디니트릴;

[0490] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0491] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴의 에난티오머 1;

[0492] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴의 에난티오머 2;

[0493] 3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)펜탄디니트릴;

[0494] 3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(피리딘-2-일)프로판니트릴;

[0495] 3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(피리딘-4-일)프로판니트릴;

[0496] 3-(5-메톡시피리딘-3-일)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0497] 3-(5-브로모피리딘-3-일)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0498] 3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-3-페닐프로판니트릴;

[0499] 3-(2-클로로페닐)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0500] 3-(3-클로로페닐)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0501] 3-(4-클로로페닐)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0502] 3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)프로판니트릴;

[0503] 3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-3-페닐부탄니트릴;

[0504] 3-사이클로펜틸-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0505] 4,4-디메틸-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)펜탄니트릴;

[0506] 3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0507] 3-사이클로부틸-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0508] tert-부틸 4-(시아노메틸)-4-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트;

[0509] 2-(1-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)사이클로헥실)아세토니트릴;

[0510] 2-(1-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)사이클로펜틸)아세토니트릴;

[0511] 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)옥세탄-3-일)아세토니트릴;

[0512] 3-(4-(3-클로로-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-3-사이클로프로필프로판니트릴;

[0513] 5-(1-(2-시아노-1-사이클로프로필에틸)-1H-피라졸-4-일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-3-카보니트릴;

[0514] 3-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0515] 2-(1-메틸-4-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-4-일)아세토니트릴;

[0516] 2-(1-에틸-4-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-4-일)아세토니트릴;

[0517] 2-(4-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-프로필피페리딘-4-일)아세토니트릴;

[0518] 2-(4-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)아세토니트릴;

[0519] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0520] 3-(4-(7-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-3-사이클로프로필프로판니트릴;

[0521] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0522] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(1-(피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0523] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0524] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(1-이소부틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0525] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0526] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0527] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0528] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(1-(2-이소프로폭시에틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0529] 3-(4-(7-(1-사이클로부틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-3-사이클로프로필프로판니트릴;

[0530] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(옥사졸-5-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0531] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0532] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0533] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0534] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(티아졸-5-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0535] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(2-메틸티아졸-5-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0536] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(6-메틸피리딘-3-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0537] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0538] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0539] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0540] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0541] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0542] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0543] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-a]피라진-3-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0544] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(7-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-a]피라진-3-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0545] 3-(4-(7-(4-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-3-사이클로프로필프로판니트릴;

[0546] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0547] tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트;

[0548] 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0549] 2-(1-아세틸-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0550] 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(3,3,3-트리플루오로프로파노일)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0551] 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(1-(트리플루오로메틸)사이클로프로판카보닐)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0552] 2-(1-사이클로프로필-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0553] 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(옥세탄-3-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0554] 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(피리미딘-2-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0555] 2-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0556] 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0557] 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0558] 2-(1-에틸-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아

세토니트릴;

[0559] 2,2'-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1,3-디일)디아세토니트릴;

[0560] 2-(1-(3-플루오로프로필)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0561] 2-(1-(부트-2-이닐)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0562] 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(프로프-2-이닐)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0563] 2-(1-(2-플루오로에틸)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0564] 3-(3-(시아노메틸)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-일)프로판니트릴;

[0565] 2-(1-(1,3-디플루오로프로판-2-일)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0566] 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,3,3-테트라플루오로프로필)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0567] 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-프로필아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0568] 2-(1-이소프로필-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0569] 2-(1-메틸-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0570] 2-(1-(사이클로프로필메틸)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0571] 2-(1-이소부틸-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0572] 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0573] 2-(1-(사이클로부틸메틸)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0574] 2-(1-벤질-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0575] 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0576] 2-(3-(4-(3-클로로-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0577] 2-(1-(이소프로필설포닐)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0578] 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(메틸설포닐)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0579] 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(프로필설포닐)아제티

딘-3-일)아세토니트릴;

[0580] 2-(1-(사이클로헥실설포닐)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0581] 2-(1-(사이클로프로필설포닐)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0582] 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(트리플루오로메틸설포닐)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0583] 2-(1-(에틸설포닐)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0584] 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(3,3,3-트리플루오로프로필설포닐)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0585] 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(페닐설포닐)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0586] 2-(3-(4-(7-(1-이소프로필-1-H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0587] 2-(3-(4-(7-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(트리플루오로메틸설포닐)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0588] 2-(3-(4-(7-(2-메틸티아졸-5-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0589] 2-(3-(4-(7-(1-사이클로부틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0590] 2-(3-(4-(7-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0591] 2-(3-(4-(7-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0592] 3-(3-메틸-4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0593] 3-(5-메틸-4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0594] 2-(3-(3-메틸-4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0595] 3-사이클로프로필-3-(3-메틸-4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0596] 3-사이클로펜틸-3-(4-(7-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0597] 3-사이클로펜틸-3-(4-(7-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴의 에난티오머 1;

[0598] 3-사이클로펜틸-3-(4-(7-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴의 에난티오머 2;

[0599] 3-사이클로펜틸-3-(4-(7-(4-모폴리노페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0600] 3-사이클로펜틸-3-(4-(7-(4-모폴리노페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴의 에난티오머 1;

[0601] 3-사이클로펜틸-3-(4-(7-(4-모폴리노페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴의 에난

티오머 2;

[0602] 3-메틸-3-(4-(7-(4-모폴리노페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)부탄니트릴;

[0603] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(4-모폴리노페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0604] 3-(4-(7-(4-모폴리노페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)부탄니트릴;

[0605] 2-메틸-3-(4-(7-(4-모폴리노페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0606] 3-(4-(7-(4-모폴리노페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0607] 3-사이클로펜틸-3-(3-메틸-4-(7-(4-모폴리노페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0608] N-tert-부틸-5-(1-(2-시아노-1-사이클로프로필에틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-7-카복사미드;

[0609] 5-(1-(2-시아노-1-사이클로프로필에틸)-1H-피라졸-4-일)-N-사이클로헥실이미다조[1,2-c]피리미딘-7-카복사미드;

[0610] 5-(1-(2-시아노-1-사이클로프로필에틸)-1H-피라졸-4-일)-N-사이클로부틸이미다조[1,2-c]피리미딘-7-카복사미드;

[0611] 5-(1-(2-시아노-1-사이클로프로필에틸)-1H-피라졸-4-일)-N-(피리딘-2-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-7-카복사미드;

[0612] 3-사이클로프로필-3-(3-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피롤-1-일)프로판니트릴;

[0613] 2-(3-(3-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피롤-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0614] 2-(3-(3-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피롤-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0615] tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(3-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트;

[0616] 2-(3-(3-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0617] 2-(3-(3-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0618] 3-사이클로프로필-3-(3-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0619] 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(트리플루오로메틸설포닐)피롤리딘-3-일)아세토니트릴;

[0620] 2-(1-아세틸-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)피롤리딘-3-일)아세토니트릴;

[0621] 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일)아세토니트릴;

[0622] 2-(1-(사이클로프로필설포닐)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0623] 2-(3-(4-(7-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0624] 2-(3-(4-(7-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(트리플루오로메틸설포닐)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0625] 2-(3-(4-(7-(2-메틸티아졸-5-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(트리플루오로메틸설포닐)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0626] 2-(1-(사이클로프로필설포닐)-3-(4-(7-(2-메틸티아졸-5-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아

제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0627] 2-(1-(사이클로프로필설포닐)-3-(4-(7-(2-메톡시피리미딘-5-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0628] 2-(3-(4-(7-(2-메톡시피리미딘-5-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(트리플루오로메틸설포닐)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0629] 2-(3-(3-(7-(1-(2-(메틸설포닐)에틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0630] 2-(3-(3-(7-(1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0631] 2-(3-(3-(7-(1-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0632] 2-(3-(4-(7-(4-(트리플루오로메틸)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(트리플루오로메틸설포닐)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0633] 3-(2,2-디플루오로사이클로프로필)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0634] (S)-3-((S)-2,2-디플루오로사이클로프로필)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0635] R)-3-((S)-2,2-디플루오로사이클로프로필)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0636] (S)-3-((R)-2,2-디플루오로사이클로프로필)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0637] (R)-3-((R)-2,2-디플루오로사이클로프로필)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0638] 2-(6-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일)아세토니트릴;

[0639] 2-(3-(4-(7-사이클로프로필이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0640] 2-(2-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-7-옥사스피로[3.5]노난-2-일)아세토니트릴;

[0641] 3-사이클로프로필-3-(4-(3-플루오로-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴;

[0642] 2-(3-(4-(3-클로로-7-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0643] 2-(3-(4-(3-플루오로-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0644] 2-(3-(4-(3-클로로-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0645] 2-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-(4-(7-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0646] 2-(3-(4-(7-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0647] 2-(3-(4-(7-(4-메톡시페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(트리플루오로메틸설포닐)아제티

딘-3-일)아세토니트릴;

[0648] 2-(1-(사이클로프로필설포닐)-3-(4-(7-(4-메톡시페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

[0649] 2-(2-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)스피로[3.3]헵탄-2-일)아세토니트릴;

[0650] 2-(2-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)스피로[3.4]옥탄-2-일)아세토니트릴;

[0651] 2-(2-(4-(7-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)스피로[3.3]헵탄-2-일)아세토니트릴;

[0652] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물. 일 구현예에서, 염은 하이드로클로라이드 또는 트리플루오로에틸아세테이트 염이다.

[0653] **실시예**

[0654] 하기 실시예는 본 발명을 예시한다. 하기 설명된 실시예에서, 달리 나타내지 않는한, 모든 온도는 섭씨로 제시된다. 시약들은 Aldrich Chemical Company, 랑캐스터(Lancaster), 알파(Alfa), 애사(Aesar), TCI, 메이브리지(Maybridge), 또는 다른 적합한 공급업체와 같은 상업적 공급업체로부터 구입하였고, 달리 나타내지 않는한, 추가 정제 없이 사용하였다. THF, DCM, 톨루엔, DMF 및 다이옥산은 Sure/Seal™ 병으로 Aldrich에서 구입하였고 받은 대로 사용하였다.

[0655] 하기에 제시된 반응들은 일반적으로 질소 또는 아르곤의 양압(positive pressure) 하에서 또는 무수 용매 중에서 건조 튜브를 이용하여(달리 나타내지 않는한) 수행되었고, 반응 플라스크는 통상적으로 주사기를 통해 기질 및 시약을 도입하기 위한 고무 격막이 있었다. 유리제품은 오븐 건조 및/또는 열 건조되거나, 질소 흐름 하에서 건조되었다.

[0656] 컬럼 크로마토그래피는, 달리 명시하지 않는한, 실리카 겔 또는 C-18 역상 컬럼을 갖는 비오타지 시스템(제조사: 다이악스사(Dyax Corporation)) 상에서, 또는 실리카 셉팍(SepPak) 카트리지(Waters) 상에서, 또는 실리카 겔 상에서의 통상적인 플래쉬 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 수행하였다.

[0657] 본 명세서에 사용된 약어는 하기 의미를 갖는다:

APCI	대기압 화학 이온화법
BINAP	2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸
Boc	*tert*-부톡시카보닐
$CDCl_3$	중수소화된 클로로포름
DBU	2,3,4,6,7,8,9,10-옥타하이드로피리미도[1,2-a]아제핀
DCC	N,N'-디사이클로헥실카보디이마이드
DCE	1,2-디클로로에탄
DCM	디클로로메탄
DIEA	디이소프로필에틸아민
DIPHOS	1,2-비스(디페닐포스피노)에탄
DME	1,2-디메톡시에탄
DMF	*N,N*-디메틸포름아마이드
DMSO	디메틸설폭사이드
EDC	1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이마이드
Et_2O	디에틸 에테르
HATU	(2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트)
HBTU	O-벤조트리아졸-N,N,N',N'-테트라메틸-우로늄-헥사플루오로-포스페이트
IPA	이소프로필 알콜
iPrOH	이소프로필 알콜
LAH	리튬 알루미늄 하이드라이드
LHMDS	리튬 비스(트리메틸실릴)아마이드 (리튬 헥사메틸디실라자이드로도 공지됨)
MTBE	*tert*-부틸-메틸에테르
$NaBH(OAc)_3$	나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드
$Pd(PPh_3)_4$	테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)
$PdCl_2(dppf)$*dcm	1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 복합물
Pd_2dba_3	트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)
SiO_2	이산화규소
S-Phos	2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시바이페닐

[0658]

TBTU	O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트
TEA	트리에틸아민
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라하이드로푸란
TLC	박층 크로마토그래피
XPHOS	2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필바이페닐

[0659]

[0660] **일반적인 효소 억제 분석 방법**

[0661] 각각 Tyk2, JAK1, JAK2 및 JAK3 키나아제 활성을 결정하기 위한 실시예 A, B, C 및 D에 설명된 분석들은 Omnia® Kinase 형광 펩타이드 기질 기반의 기술(Invitrogen)을 이용하였다. 분석 혼합물의 구체적인 성분들이 실시예

A, B, C 및 D에 설명되어 있다. 이들 분석에서, 상기 키나아제에 의한 Omnia 펩타이드의 인산화시에 Mg^{2+}가 킬레이트화되어 킬레이트-강화 형광단 Sox 및 인산 간에 다리를 형성하며, 그 결과 360 nM에서 여기되는 경우 485 nM에서 형광 방출이 증가한다. 그러므로, 상기 반응은 여기 360 nm에서 판독되며, 방출은 퍼킨엘머 엔비전 멀티라벨 플레이트 리더(PerkinElmer EnVision Multilabel Plate Reader)를 이용하여 45분 동안 50초마다 485 nm에서 측정된다.

[0662] Tyk2, JAK1, JAK2, 및 JAK3 분석을 위한 최종 완충액 조건은 다음과 같았다: 25 mM HEPES, pH 7.4, 10 mM $MgCl_2$, 0.01% 트리톤 X-100 및 1 mM DTT.

[0663] **IC_{50} 결정:**

[0664] 10점 용량 곡선(10-point dosing curve)을 제공하기 위하여 500-μM 중간 희석으로부터 3배 연속 희석을 수행함으로써 화합물들을 DMSO 중에서 50x 최종 농도로 제조하였다. 이들 중 2 μL 분취물을 분석 완충액을 이용한 10배 중간 희석을 위해 새로운 플레이트로 옮겼다. 그리고 나서, 상기 희석된 화합물 중 5 μL 분취물을 2%의 DMSO의 최종 농도를 위해 실시예 A, B, C 및 D에 기술된 20 μL의 분석 혼합물로 옮겼다. 상기 플레이트를 입증하기 위해 표준 또는 참고 화합물을 통상적으로 각 분석 플레이트에 포함시켰다. 각 플레이트의 경우, 하기 식에 따라 각 웰에 대해 대조군의 백분율(POC) 값을 계산하였다:

[0665] $$POC = \frac{\text{샘플} - \overline{X}_{min}}{\overline{X}_{max} - \overline{X}_{min}} \times 100$$

[0666] 상기 식에서, $\overline{X}_{max}$ = 억제되지 않은 대조군 평균

[0667] $\overline{X}_{min}$ = 백그라운드 평균

[0668] IC_{50}은 표준 4모수 논리 모델(4-parameter logistic model)을 이용하여 상기 POC로부터 추정되었다:

[0669] $$Y = A + \frac{B - A}{1 + \left(\frac{C}{X}\right)^{D}}$$

[0670] 상기 식에서 A = 최소값 Y(바닥 점근선(Bottom Asymptote))

[0671] B = Y 최대값(최고 점근선(Top Asymptote))

[0672] C = EC_{50}

[0673] D = 기울기 인자(slope factor)

[0674] X = 화합물 농도 (nM)

[0675] Y = POC

[0676] IC_{50}은 피팅된 곡선에 대해 POC가 50인 억제제의 농도로서 정의된다.

[0677] **실시예 A**

[0678] <u>Tyk2 억제 분석</u>

[0679] 화학식 I의 화합물을 일반적인 효소 억제 분석법을 이용하여 Tyk2를 억제하는 능력으로 스크리닝하였고, 상기 분석법에서 분석 혼합물은 20 μL의 총 부피 안에 10 μM(Km app) 또는 1 mM ATP, 8 μM Omnia® Y12 펩타이드(카달로그 번호 IVGN KPZ3121C; Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA) 및 2 nM Tyk2를 함유하였다. 카복시 말단에 10개의 부가적인 히스티딘 잔기(히스티딘 태그)를 갖는 아미노산 886 내지 1187을 포함하는, 인간 Tyk2 키나아제 도메인을 발현시키고, 어레이 바이오파마사(Array BioPharma Inc., Boulder, CO)에서 사내 배큘로바이

러스로부터 정제하였다. 상기 히스티딘 태그를 표준 조건을 이용하여 정제한 후, 절단하였다.

[0680] **실시예 B**

[0681] **JAK1 억제 분석**

[0682] 화학식 I의 화합물을 일반적인 효소 억제 분석법을 이용하여 JAK1을 억제하는 능력으로 스크리닝하였고, 상기 분석법에서 분석 혼합물은 20 μL의 총 부피 안에 40 μM(Km app) 또는 1 mM ATP, 8 μM Omnia® Y12 펩타이드(카달로그 번호 IVGN KPZ3121C; Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA) 및 15 nM JAK1을 함유하였다. JAK1은 Invitrogen Corporation(Carlsbad, CA)(카달로그 번호 IVGN PV4775)로부터 구입하였다.

[0683] **실시예 C**

[0684] **JAK2 억제 분석**

[0685] 화학식 I의 화합물을 일반적인 효소 억제 분석법을 이용하여 JAK2를 억제하는 능력으로 스크리닝하였고, 상기 분석법에서 분석 혼합물은 20 μL의 총 부피 안에 25 μM(Km app) 또는 1 mM ATP, 10 μM Omnia® Y7 펩타이드(카달로그 번호 IVGN KNZ3071C, Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA) 및 5 nM JAK2를 함유하였다. JAK2는 Invitrogen Corporation(Carlsbad, CA)(카달로그 번호 IVGN PV4288)으로부터 구입하였다.

[0686] **실시예 D**

[0687] **JAK3 억제 분석**

[0688] 화학식 I의 화합물을 일반적인 효소 억제 분석법을 이용하여 JAK3을 억제하는 능력으로 스크리닝하였고, 상기 분석법에서 분석 혼합물은 20 μL의 총 부피 안에 10 μM(Km app) 또는 1 mM ATP, 10 μM Omnia® Y7 펩타이드(카달로그 번호 IVGN KNZ3071C, Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA) 및 2.5 nM JAK3을 함유하였다. JAK3은 Invitrogen Corporation(Carlsbad, CA)(카달로그 번호 IVGN PV4080)으로부터 구입하였다.

[0689] 화학식 I의 화합물은 Tyk2, JAK1, JAK2 및/또는 JAK3의 억제제이다. 화합물이 각각 실시예 A, B, C 또는 D의 상기 분석에서 시험될 때 1000 nM 이하의 IC_{50} 값을 갖는 경우, 화합물은 Tyk2, JAK1, JAK2 및/또는 JAK3의 억제제인 것으로 간주된다.

[0690] 표 A는 실시예 A, B, C 및 D에 기술된 분석에서 시험될 때 실시예에 기술된 화합물의 평균 IC_{50} 범위를 제공한다. 표 A에 나타난 각 IC_{50}값의 경우, "A"는 10 nM보다 작은 IC_{50}값을 나타내며, "B"는 10 nM 및 100 nM 사이의 IC_{50}값을 나타내고, "C"는 100 nM보다 크고 1000 nM보다 작은 IC_{50}값을 나타내며, "D"는 1000 nM보다 큰 IC_{50}값을 나타낸다.

표 A

실시예 #	Tyk2 IC_{50}	JAK1 IC_{50}	JAK2 IC_{50}	JAK3 IC_{50}
1	A	B	B	C
2	A	C	B	D
3	B	C	C	C
4	A	B	B	C
5	B	C	C	D
6	B	C	B	D
7	A	B	B	C
8	B	C	B	D
9	B	C	B	D
10	A	B	B	C
11	A	B	B	C
12	B	B	B	C
13	A	B	A	C
14	B	B	B	C
15	A	B	B	C
16	C	D	C	D
17	A	B	B	D
18	B	C	C	D
19	B	C	C	D
20	A	B	B	D
21	C	D	D	D
22	B	C	C	D
23	B	C	C	D
24	B	B	B	D
25	A	B	B	C
26	C	D	C	D

[0691]

[0692]

실시예 #	Tyk2 IC_{50}	JAK1 IC_{50}	JAK2 IC_{50}	JAK3 IC_{50}
27	C	C	C	D
28	B	D	C	D
29	C	D	D	D
30	C	D	D	D
31	B	C	C	D
32	B	C	B	C
33	B	C	C	D
34	A	C	B	C
35	A	C	B	C
36	A	C	B	C
37	B	C	B	D
38	A	C	B	C
39	A	B	B	C
40	A	C	B	C
41	B	C	B	D
42	A	B	B	C
43	B	D	C	D
44	B	C	B	C
45	C	D	D	D
46	B	D	C	D
47	B	C	C	D
48	B	C	B	C
49	B	C	C	D
50	B	C	C	D
51	A	C	B	C
52	B	B	B	C
53	B	B	B	C
54	A	B	B	C
55	B	B	B	C

[0693]

실시예 #	Tyk2 IC_{50}	JAK1 IC_{50}	JAK2 IC_{50}	JAK3 IC_{50}
56	C	D	C	D
57	B	C	C	D
58	A	B	B	C
59	A	B	B	C
60	A	B	B	C
61	C	D	C	D
62	C	D	D	D
63	C	D	D	D
64	B	C	B	C
65	B	B	B	C
66	B	C	C	D
67	B	D	C	D
68	C	D	D	D
69	A	C	B	D
70	A	B	B	C
71	A	C	B	D
72	B	D	C	D
73	A	C	B	D
74	A	C	C	D
75	C	D	D	D
76	B	C	C	D
77	A	C	B	D
78	B	C	C	D
79	B	D	C	D
80	A	C	B	D
81	B	C	C	D
82	B	D	C	D
83	B	D	C	D
84	A	C	B	D

[0694]

실시예 #	Tyk2 IC_{50}	JAK1 IC_{50}	JAK2 IC_{50}	JAK3 IC_{50}
85	B	C	C	D
86	B	C	C	D
87	B	D	C	D
88	C	D	C	D
89	C	D	D	D
90	A	C	B	C
91	B	C	C	D
92	A	C	B	D
93	A	C	C	D
94	B	D	C	D
95	A	B	B	D
96	A	A	A	C
97	A	C	B	D
98	A	C	B	D
99	B	C	C	D
100	A	C	B	D
101	A	A	A	C
102	B	C	C	D
103	A	B	B	C
104	A	C	B	D
105	A	C	B	D
106	C	D	C	D
107	C	D	D	D
108	B	D	C	D
109	B	D	C	D
110	A	B	B	C
111	B	C	C	C
112	A	B	B	C
113	A	B	B	C

[0695]

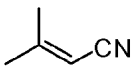
실시예 #	Tyk2 IC_{50}	JAK1 IC_{50}	JAK2 IC_{50}	JAK3 IC_{50}
114	A	C	B	C
115	A	A	A	C
116	B	C	C	D
117	A	B	B	C
118	A	B	B	C
119	B	B	B	C
120	A	B	B	D
121	A	C	B	D
122	C	D	D	D
123	C	D	D	D
124	C	D	D	D
125	C	C	D	D
126	A	B	B	C
127	B	C	C	D
128	A	C	B	D
129	C	D	D	D
130	C	D	C	D
131	B	D	C	D
132	B	D	C	C
133	A	B	B	C
134	C	D	C	D
135	B	C	B	C
136	A	B	B	D
137	A	B	B	C
138	A	B	B	C
139	A	B	B	D
140	A	B	B	D
141	B	D	C	D
142	B	D	D	D

실시예 #	Tyk2 IC_{50}	JAK1 IC_{50}	JAK2 IC_{50}	JAK3 IC_{50}
143	A	C	B	D
144	B	D	C	D
145	A	C	B	D
146	A	B	C	D
147	A	B	B	C
148	A	C	B	D
149	C	D	D	D
150	A	C	B	D
151	A	C	B	C
152	A	C	B	C
153	A	C	B	C
154	A	B	A	C
155	A	B	B	C
156	A	C	B	D
157	B	C	B	D
158	A	A	B	C
159	A	B	B	D
160	A	C	B	C
161	A	C	B	D
162	A	C	B	C

[0696]

[0697] **제조 A**

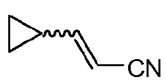
[0698] 3-메틸부트-2-엔니트릴

[0699] 

[0700] NaH (1.634 g, 40.86 mmol)을 THF (100 mL)에서 현탁시키고, 0℃로 냉각했다. 디에틸 시아노메틸포스포네이트 (6.856 mL, 43.58 mmol)을, 5℃ 미만의 온도를 유지하면서 적가했다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 그 다음 프로판-2-온 (2.000 mL, 27.24 mmol)을 천천히 첨가했다. 반응 혼합물을 5시간 동안 가열 환류했고, 그 다음 주위 온도로 냉각했다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 및 EtOAc 사이에서 분할했다. 유기물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하여 조 물질을 얻었다. 조 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피 (용리액: 100 % DCM)로 정제하여 3-메틸부트-2-엔니트릴 (0.755 g, 9.31 mmol)을 얻었다. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 5.13-5.09 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.93 (s, 3H).

[0701] **제조 B**

[0702] 3-사이클로프로필아크릴로니트릴

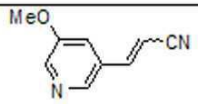
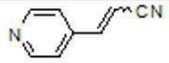
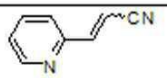
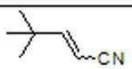
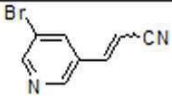
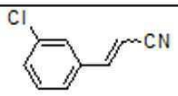
[0703] 

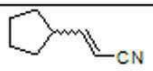
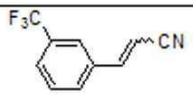
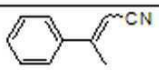
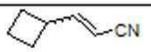
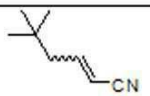
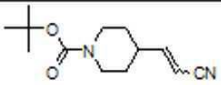
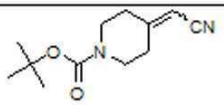
[0704] 디에틸 시아노메틸포스포네이트 (1.914 mL, 11.92 mmol) 및 사이클로프로판카브알데히드 (1.000 ml, 13.12 mmol)을 THF (20 mL)에서 현탁시키고, 0℃로 냉각했다. KOtBu (1.605 g, 14.31 mmol)을 적가했다 (반응이 뜨겁게 되었다). 반응 혼합물이 점성이 커서 교반하기 어려웠다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 및 EtOAc 사이에서 분할했다. 유기 층을 포화 수성 $NaHCO_3$, 물 및 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하여 조 3-사이클로프로필아크릴로니트릴 (1.055 g, 11.33

mmol, 95.02% 수율)을 시스 및 트랜스 이성질체의 혼합물로서 얻었고, 이것을 추가 정제없이 사용했다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) (약 1:1 E/Z 비) δ 6.13 (dd, 1H), 5.79 (t, 1H), 5.35 (d, 1H), 5.17 (d, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.64-1.53 (m, 1H), 1.11-1.04 (m, 2H), 1.04-0.97 (m, 2H), 0.70-0.63 (m, 4H).

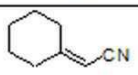
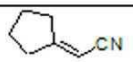
[0705] 표 1의 화합물을, 적절한 개시 물질을 사용하여 B의 방법에 따라 제조했다.

[0706]

화합물	구조	명칭	데이타
a		3-(5-메톡시-피리딘-3-일) 아크릴로니트릴	MS(apci)m/z= 161.1 (M+H)
b		3-(피리딘-4-일) 아크릴로니트릴	^{1}HNMR ($CDCl_3$) (약 4:1 E/Z 비) δ 8.76-8.73 (m, 0.5H), 8.72-8.68 (m, 2H), 7.64-7.61 (m, 0.5H), 7.36 (d, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.12 (d, 0.25H), 6.09 (d, 1H), 5.70 (d, 0.25H).
c		3-(피리딘-2-일) 아크릴로니트릴	^{1}HNMR ($CDCl_3$) (약 5:1 E/Z 비) δ 8.76-8.72 (m, 0.2H), 8.66-8.61 (m, 1H), 7.86-7.82 (m, 0.2H), 7.82-7.77 (m, 0.2H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.35-7.29 (m, 2.2H), 7.25 (d, 0.2H) 6.60 (d, 1H), 5.67 (d, 0.2H).
d		4,4-디메틸펜트-2-엔니트릴	^{1}HNMR ($CDCl_3$) (약 1.7:1 E/Z 비) δ 6.72 (d, 0.6H), 6.35 (d, 1H), 5.23 (d, 0.6H), 5.22 (d, 1H), 1.25 (s, 9H), 1.08 (s, 5.3H).
e		3-(5-브로모-피리딘-3-일) 아크릴로니트릴	^{1}HNMR ($CDCl_3$) (ca. 5:1 E/Z 비) δ 8.76-8.69 (m, 1.4H), 8.60 (d, 1H), 8.44 (t, 0.2H), 7.92 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.10 (d, 0.2H), 5.99 (d, 1H), 5.67 (d, 0.2H).
f		3-(3-클로로페닐) 아크릴로니트릴	^{1}HNMR ($CDCl_3$) (약 4.4:1 E/Z 비) δ 7.77-7.75 (m, 0.23H), 7.72-7.69 (m, 0.23H), 7.46-7.30 (m, 5.5H), 7.08 (d, 0.23H), 5.89 (d, 1H), 5.52 (d, 0.23H).

화합물	구조	명칭	데이타
g		3-사이클로펜틸-아크릴로니트릴	^{1}HNMR ($CDCl_3$) (약 2:1 E/Z 비) δ 6.74-6.65 (m, 0.5H), 6.37 (t, 1H), 5.29 (dd, 0.5H), 5.21 (t, 1H), 3.09-2.96 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 0.5H), 1.99-1.80 (m, 3H), 1.78-1.56 (m, 6H), 1.44-1.29 (m, 3H).
h		3-(3-(트리플루오로-메틸)페닐)아크릴로니트릴	^{1}HNMR ($CDCl_3$) (약 5:1 E/Z 비) δ 8.12 (d, 0.2H), 7.91 (s, 0.2H), 7.74-7.52 (m, 5H), 7.44 (d, 1H), 7.18 (d, 0.2H), 5.98 (d, 1H), 5.59 (d, 0.2H).
i		3-페닐부트-2-엔니트릴	^{1}HNMR ($CDCl_3$) E-주요 신호 δ 7.49-7.37 (m, 5H), 5.62 (s, 1H), 2.47 (s, 3H)
J		3-사이클로부틸-아크릴로니트릴	^{1}HNMR ($CDCl_3$) (약 1:1 E/Z 비) δ 6.81 (dd, 1H), 6.55 (dd, 1H), 5.31-5.12 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.37-2.13 (m, 4H), 2.07-1.80 (m, 8H)
k		5,5-디메틸헥스-2-엔니트릴	^{1}HNMR ($CDCl_3$) (약 1:1 E/Z 비) δ 6.77-6.70 (m, 1H), 6.59-6.52 (m, 1H), 5.40 (d, 1H), 5.32 (d, 1H), 2.33 (d, 2H), 2.11 (d, 2H), 0.98 (s, 9H), 0.94 (s, 9H)
l		tert-부틸 4-(2-시아노비닐)피페리딘-1-카복실레이트	MS (apci) m/z = 137.1 (M+H-Boc).
m		tert-부틸 4-(시아노메틸렌)피페리딘-1-카복실레이트	MS (apci) m/z = 123.1 (M+H-Boc).

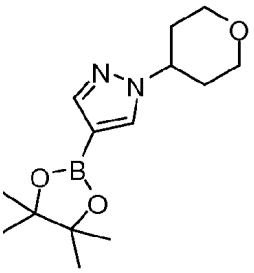
[0707]

화합물	구조	명칭	데이타
n		2-사이클로헥실리덴아세토니트릴	^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 5.04 (s, 1H), 2.49 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.58-1.71 (m, 6H).
o		2-사이클로펜틸리덴아세토니트릴	^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 5.23 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 1.74-1.84 (m, 4H).
p		2-(옥세탄-3-일리덴)아세토니트릴	^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 5.39 (m, 2H), 5.30 (m, 2H), 5.25 (m, 1H).

[0708]

[0709] 제조 C

[0710] 1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸

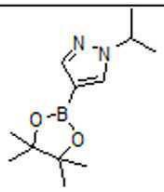
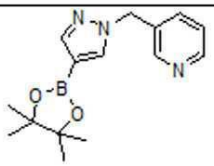
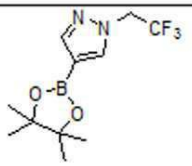
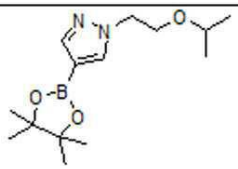
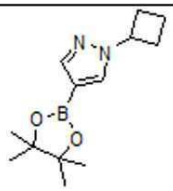
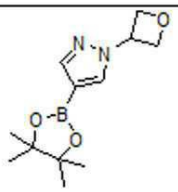
[0711] 

[0712] 단계 A: 테트라하이드로-2H-피란-4-일 메탄설포네이트의 제조: DCM (40 mL) 중 테트라하이드로-2H-피란-4-올 (2.5 g, 24.5 mmol)의 용액에 DIEA (6.40 mL, 36.7 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 질소 하에서 10분 동안 교반했다. 메탄 설포닐 클로라이드 (2.18 mL, 28.1 mmol)을 천천히 첨가했다. 반응을 1시간 동안 0 ℃에서 진행했다. 반응을 100 mL의 DCM 및 50 mL의 0.5 M 염산 사이에서 분할했다. 층들을 분리하고, 그 다음 유기 층을 순차적으로 물, 포화 중탄산나트륨, 및 염수로 세정했다. 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하고, 고진공 상에서 건조하여 테트라하이드로-2H-피란-4-일 메탄설포네이트 (4.4 g, 24.4 mmol, 99.7% 수율)을 얻었다.

[0713] 단계 B: 1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸의 제조: 8 mL의 N,N-디메틸포름아마이드에서 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (0.75 g, 3.87 mmol), 테트라하이드로-2H-피란-4-일 메탄설포네이트 (1.04 g, 5.80 mmol), 및 Cs_2CO_3 (2.01 g, 6.18 mmol)을 유리 파편에서 조합하고, 그 다음 질소 하에서 밀봉하고, 100 ℃로 가열했다. 1시간 후, 반응을 냉각시키고, 물을 첨가하여 모든 고형물을 용해시켰다. 용액을 물로 희석하고, 그 다음 EtOAc (250 mL)로 추출했다. 그 다음 유기 층을 물 및 염수로 세정했다. 그 다음, 조합된 수성 층을 EtOAc (200 mL)로 추출했다. 유기 층들을 조합하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 조 물질을 밤새 고진공 상에서 건조시켰다. 조 물질을 DCM 중 15-25% EtOAc의 구배로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (0.176 g, 0.633 mmol, 16.4% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 279.2 (M+H).

[0714] 표 2의 화합물을, 적절한 개시 물질을 사용하여 제조 C의 방법에 따라 제조했다.

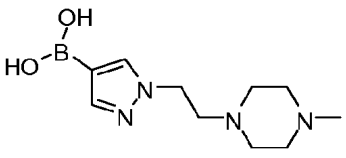
[0715] 표 2

화합물	구조	명칭	데이타
a		1-이소프로필-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸	MS(apci) m/z = 237.2 (M+H)
b		3-((4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸)피리딘	MS(apci) m/z = 286.2 (M+H)
c		4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸	MS(apci) m/z = 277.1 (M+H)
d		1-(2-이소프로폭시에틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸	MS(apci) m/z = 281.2 (M+H)
e		1-사이클로부틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸	MS(apci) m/z = 249.2 (M+H)
f		1-(옥세탄-3-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸	MS(apci) m/z = 251.2 (M+H)

[0716]

[0717] 제조 D

[0718] 1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-1H-피라졸-4-일붕산



[0719]

[0720] 단계 A: 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)에탄올의 제조: 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (1.000 g, 5.154 mmol), Cs_2CO_3 (2.687 g, 8.246 mmol), 및 2-브로모에탄올 (0.5479 mL, 7.730 mmol)이 충전된 플라스크에 10 mL의 DMF을 첨가하고, 플라스크를 질소 하에서 밀봉하고, 48시간 동안 100℃로 가열했다. 반응을 에틸 에틸아세테이트 (100 mL)로 희석하고, 30분 동안 교반한 후, 유리 마이크로파이버 필터를 통과시키고, 케이크를 에틸 에틸아세테이트로 세정했다. 유기물을 감압 하에서 농축했다. 그 다음, 조 물질을 헥산 중 75-100% 에틸 에틸아세테이트의 구배로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피

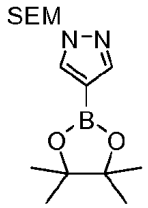
로 정제하여 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)에탄올 (0.4290 g, 1.622 mmol, 31.47% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 239.2 (M+H).

[0721] 단계 B: 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)에틸 메탄설포네이트의 제조: 5 mL의 DCM 중 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)에탄올 (0.150 g, 0.630 mmol) 및 TEA (0.132 mL, 0.945 mmol)의 용액에 메탄설포닐 클로라이드 (0.0536 mL, 0.693 mmol)을 0℃에서 교반하면서 첨가했다. 반응을 0℃에서 30분 동안 진행했다. 반응을 미리 습식화된 실리카겔 칼럼 상에서 직접 로딩하고, 헥산 중 50% 에틸 에틸아세테이트로 용리하여 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)에틸 메탄설포네이트 (0.169 g, 0.513 mmol, 81.4% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 317.1 (M+H).

[0722] 단계 C: 1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-1H-피라졸-4-일붕산의 제조: 0.5 mL N,N-디메틸포름아마이드 중 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)에틸 메탄설포네이트 (0.080 g, 0.253 mmol)의 용액에 1-메틸피페라진 (0.281 mL, 2.53 mmol)을 첨가하고, 반응을 질소 하에서 밀봉하고, 2.5시간 동안 50℃로 가열했다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 (3 mL)으로 희석하고, 그 다음 미리 습식화된 실리카겔 칼럼 상에 직접 로딩하고, 1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 디클로로메탄 중 15% 메탄올로 용리하여 1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-1H-피라졸-4-일붕산 (0.038 g, 0.160 mmol, 63% 수율)을 실리카상 가수분해의 결과로서 메탄올 및 암모늄 하이드록사이드의 존재에서 얻었다. MS (apci) m/z = 239.1 (M+H).

[0723] **제조 E**

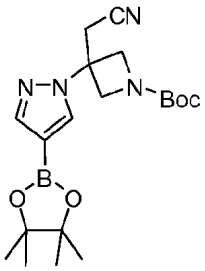
[0724] 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸

[0725] 

[0726] DMF (100 mL) 중 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (10.00 g, 51.54 mmol)의 용액을 0℃로 빙욕에서 냉각시키고, 나트륨 하이드라이드 (오일 중 60% 분산) (3.092 g, 77.30 mmol)로 한번에 처리했다. 반응 혼합물을 0℃에서 2분 동안, 그 다음 주위 온도에서 30분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, (2-(클로로메톡시)에틸)트리메틸실란 (11.82 mL, 67.00 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 주위 온도로 따뜻하게 하고, 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 얼음 (대략 100 mL)을 함유하는 수성 포화 암모늄 클로라이드 (100 mL)에 붓고, 얼음이 녹을 때까지 교반했다. 얼음이 녹은 후, 차가운 혼합물을 에틸 에틸아세테이트로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 물, 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하여 표제 화합물 (14.45 g, 44.56 mmol, 86.46% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 325.0 (M+H).

[0727] **제조 F**

[0728] tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트

[0729] 

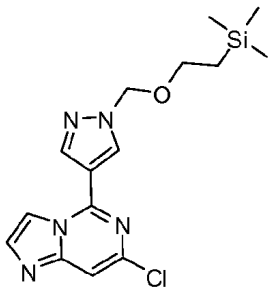
[0730] 단계 A: tert-부틸 3-(시아노메틸렌)아제티딘-1-카복실레이트의 제조: 5L 플라스크에서, 500 mL의 THF 중 NaH (24.531 g, 613.34 mmol)의 서스펜션을 빙욕에서 냉각시켰다. THF (200 mL) 중 디에틸시아노메틸포스포네이트 (104.08 mL, 648.39 mmol)을 적가했다. 첨가 후, 다른 120 mL의 THF을 첨가하여 교반을 도왔다. 반응을 주위 온도로 1시간 동안 따뜻하게 한 다음, 0℃로 1시간 동안 다시 냉각하여 담황색 용액을 얻었다. 그 다음, THF

(400 mL) 중 tert-부틸 3-옥소아제티딘-1-카복실레이트 (100.00 g, 584.13 mmol)을 1시간에 걸쳐 적가했다. 수득한 반응 혼합물을 15시간 동안 교반하고, 그 다음 물로 켄칭하고, 농축하여 THF를 제거했다. 수득한 수성 용액을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, $MgSO_4$으로 건조시켰다. 여과물을 황색 오일로 농축하고, 밤새 교반한 후, 황색 고형물이 침전되었다. 이 고형물을 차가운 EtOAc에서 희석하고, 초음파처리하고, 여과하고, 차가운 EtOAc 및 헥산으로 세정하여 82.09 g의 크림색 고형물을 얻었다 (80%). 추가 생성물을 진공에서 여과물을 농축하여 분리하고, 20-30% EtOAc/헥산의 구배를 사용하는 실리카 크로마토그래피로 정제하여 추가 18.6 g (18%)의 tert-부틸 3-(시아노메틸렌)아제티딘-1-카복실레이트를 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 5.38 (m, 1H), 4.69-4.72 (m, 2H), 4.60-4.63 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

[0731] 단계 B: tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트의 제조: 5L 플라스크에서, tert-부틸 3-(시아노메틸렌)아제티딘-1-카복실레이트 (제조 F, 단계 A; 94.2 g, 485 mmol) 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (85.6 g, 441 mmol)을 아세토니트릴 (882 mL)에서 용해시켰다. 그 다음, 이것에 DBU (33.0 mL, 220 mmol)을 첨가했다. 수득한 맑은 오렌지 갈색 혼합물을 주위 온도에서 15시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축하여 용매를 제거하고, 어두운 붉은색을 띤 오렌지색 오일을 얻었다. 고형 결정물이 몇 시간 동안 내에 주위 온도에서 형성되었다. 이것을, (용해를 주의깊게 방지하기 위해) 차가운 Et_2O 및 차가운 EtOAc로 세정함으로써 분리하여 110 g (64% 수율)의 표제 화합물을 얻었다. 재결정화를 반복하여 다른 13.7 g (8% 수율)을 얻었다. 추가 화합물을 상기 재결정화로부터 여과물의 정제로 분리했다. 이것을 20-50% EtOAc/헥산 구배로 용리하는 실리카 크로마토그래피로 정제하여 추가 22.7 g (13%)의 표제 화합물을 얻었다. MS (apci) m/z = 289.2 (M+H-Boc).

[0732] **제조 G**

[0733] 7-클로로-5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘

[0734] 

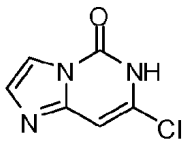
[0735] 단계 A: 6-클로로-2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민의 제조: 플라스크에 디옥산 (40 mL), 그 다음 300 mL의 디옥산 중 2,6-디클로로피리미딘-4-아민 (10.0 g, 61.0 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸 (제조 E; 29.7 g, 91.5 mmol), 및 K_2CO_3 (25.3 g, 183 mmol)을 충전하고, 11 mL의 물을 반응 혼합물에 첨가했다. 그 다음, 반응 혼합물을 아르곤으로 30분 동안 퍼지한 후, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) (3.52 g, 3.05 mmol)을 한번에 반응에 첨가한 다음, 이를 아르곤으로 다른 30분 동안 퍼지했다. 그 다음, 반응 혼합물을 밀봉하고, 50℃에서 밤새 가열했다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 에틸 에틸아세테이트 (300 mL) 및 수성 포화 중탄산나트륨 (300 mL) 사이에서 분할했다. 그 다음, 수성 층을 에틸 에틸아세테이트로 2회 더 추출하고, 분리했다. 유기 층들을 조합하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 수득한 잔여물을 헥산 중 20-100% 에틸 에틸아세테이트로 용리하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민 (5.00 g, 15.3 mmol, 25.2% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 326.1 (M+H). 구조 및 레지오이성질체는 관찰된 nOe에 의해 확인되었다.

[0736] 단계 B: 7-클로로-5-(1-((2(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘의 제조: 60 mL의 1:1 무수 에탄올: pH=7 포스페이트 버퍼 중 6-클로로-2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민 (2.750 g, 8.439 mmol)의 용액에 나트륨 에틸아세테이트 (1.385 g, 16.88 mmol) 및 2-클로로아세트알데하이드 (1.905 mL, 14.77 mmol)을 첨가하고, 그 다음, 반응 혼합물을 콘덴서로 설치하고, 95℃로 밤새 가열했다. 반응이 완료되지 않았고, 이로써 나트륨 에틸아세테이트 (1.385 g, 16.88 mmol) 및 2-클로로아세트알데하이드 (1.905 mL, 14.77 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 95℃로 4 시간 동안 가열했다. 이 시간 후

에 반응을 주위 온도로 냉각한 다음, 이를 수성 포화 중탄산나트륨 (50 mL) 및 에틸 에틸아세테이트로 희석했다. 유기 층들을 조합하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 수득한 잔여물을 헥산 (1L) 중 30-45% 에틸 에틸아세테이트로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (1.16 g, 3.315 mmol, 39.29% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 350.1 (M+H).

[0737] **제조 H**

[0738] 7-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-5(6H)-온

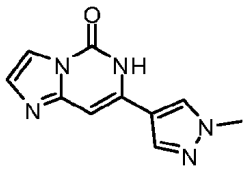
[0739] 

[0740] 단계 A: 7-클로로-5-(메틸티오)이미다조[1,2-c]피리미딘 하이드로클로라이드의 제조: 1,4-디옥산 (50 mL) 중 6-클로로-2-(메틸티오)피리미딘-4-아민 (25.17 g, 143.3 mmol) 및 2-클로로아세트알데하이드 (27.73 mL, 215.0 mmol) (50 % 수성)의 용액을 95℃에서 14시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시킨 다음, 빙욕에서 냉각시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 고형물을 디옥산으로 세정하여 7-클로로-5-(메틸티오)이미다조[1,2-c]피리미딘 하이드로클로라이드 (24.01 g, 101.7 mmol, 70.96% 수율)을 담갈색 분말로서 얻었다. MS (apci) m/z = 200.0 (M+H).

[0741] 단계 B: 7-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-5(6H)-온의 제조: 7-클로로-5-(메틸티오)이미다조[1,2-c]피리미딘 하이드로클로라이드 (10.5 g, 44.5 mmol)을 MeOH (40 mL)에서 부분적으로 용해시킨 다음, 물 (100 mL) 중 칼륨 하이드록사이드 (11.2 g, 200 mmol)의 용액을 천천히 첨가하고, 반응을 가열 환류했다. 반응은 메탄 티올을 생성하고, 이로써 후드에서 이 비독성 가스를 함유하는 것에 유의했다. 2시간 후, 반응을 냉각시킨 다음, 1N HCl의 용액으로 중화하여 6 내지 7의 pH에 도달했다. 반응을 여과하고, 고형물을 MeOH으로 세정했다. 고형물을 필터 케이크 상에서 건조시킨 다음, 고진공 펌프 상에서 건조하여 7-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-5(6H)-온 (6.6 g, 87% 수율)을 백색 고형물로서 제공했다. MS (apci) m/z = 170.1 (M+H).

[0742] **제조 I**

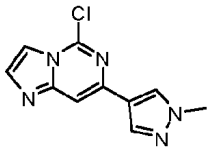
[0743] 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5(6H)-온

[0744] 

[0745] 이소프로필 알콜 (400 mL) 중 7-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-5(6H)-온 (제조 H; 10.0 g, 59.0 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (19.0 g, 88.5 mmol), XPHOS (2.81 g, 5.90 mmol)의 혼합물에 2M K_3PO_4 (88.5 mL, 177 mmol)을 첨가했다. 혼합물을, 격렬한 교반과 함께 N_2로 15분 동안 퍼지하고, Pd_2dba_3 (2.70 g, 2.95 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 N_2 분위기 하에서 20시간 동안 가열 환류했다. 혼합물에 추가 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (6.00 g) 및 Pd_2dba_3 (1.00 g)을 충전하고, 추가 20시간 동안 가열 환류했다. 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 수성 시럽으로 농축했다. 시럽을 H_2O (500 mL) 및 50% EtOAc-헥산 (250 mL)로 분할하고, 혼합했다. 혼합물을 여과지를 통해 여과하고, 오렌지색 유기 층을 제거했다. 수성 층을 50% EtOAc/헥산으로 세정하고, 얼음 배쓰 상에서 냉각시켰다. 용액을, 교반과 함께 농축 HCl로 pH 6으로 처리하고, 수득한 미세 침전물을 수집하고, H_2O 및 Et_2O로 세정하고, 진공 하에서 건조하여 표제 화합물 (9.65 g, 76% 수율)을 희미한 회색 고형물로서 제공했다. MS (apci) m/z = 216.2 (M+H).

[0746] **제조 J**

[0747] 5-클로로-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘

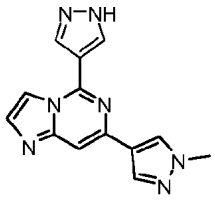


[0748]

[0749] 건조 DCM (90 mL) 중 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5(6H)-온 (제조 I; 9.60 g, 44.6 mmol)의 서스펜션에 DIEA을 첨가하고, 서스펜션을 주위 온도에서 5분 동안 교반했다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, $POCl_3$ (12.3 mL, 134 mmol)을 5분에 걸쳐 첨가했다. 혼합물을 주위 온도에 도달하도록 하고, 수득한 증점 슬러리를 건조 DCM (50 mL)로 처리했다. 혼합물을 격렬히 주위 온도에서 23시간 동안 교반했다. 수득한 밝은 황갈색 서스펜션을 헥산 (90 mL)로 희석하고, 진공 여과로 수집했다. 수집된 고형물을 Et_2O로 세정하고, 진공에서 건조하여 조 생성물을 염을 얻었다. 염을 5:20:75 MeOH/DIEA/EtOAc (200 mL)에서 현탁시키고, 30분 동안 주위 온도에서 교반했다. 혼합물을 5% MeOH/EtOAc로 용리하는 셀라이트 층으로 캡핑된 SiO_2 플러그를 통해 여과했다. 여과물을 농축하고, 잔여 고형물을 진공에서 건조하여 표제 화합물 (5.65 g, 54% 수율)을 밝은 크림색 고형물로서 제공했다. MS (apci) m/z = 234.2 (M+H).

[0750] **제조 K-1**

[0751] 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (방법 1)

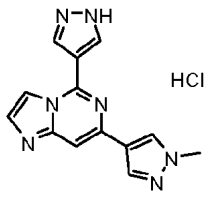


[0752]

[0753] DME (4 mL) 중 5-클로로-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (제조 J, 132 mg, 0.565 mmol) 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (164 mg, 0.847 mmol)의 혼합물에 1M K_2CO_3 (1.69 mL, 1.69 mmol)을 첨가하고, 수득한 용액을 N_2로 15분 동안 퍼지했다. $Pd(PPh_3)_4$ (65.3 mg, 0.0565 mmol)을 첨가하고, 플라스크를 밀봉하고, 혼합물 90℃에서 15시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, H_2O (10 mL)로 희석했다. 수성 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 추출물을 조합하고, 헥산 (1 vol)로 희석했다. 15분 동안 정치한 후, 수득한 침전물을 진공 여과로 수집하고, 50% EtOAc-헥산으로 세정하여 원하는 생성물을 얻었다. EtOAc 여과물을 1M NaOH로 추출하고, 추출물을 이전의 수성 부분과 조합했다. 수성 혼합물을 6M HCl로 pH 4로 처리한 다음, NaCl로 포화시켰다. 혼합물을 DCM으로 추출하고, 조합된 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 농축했다. 잔여 생성물을 이전의 배치와 조합하고, 진공에서 건조하여 표제 화합물 (133 mg, 89% 수율)을 밝은 황색 고형물로서 제공했다. MS (apci) m/z = 266.2 (M+H).

[0754] **제조 K-2**

[0755] 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 하이드로클로라이드 (방법 2)



[0756]

[0757] 단계 A: 6-클로로-2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민 및 2-클로로-6-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민의 제조: 2,6-디클로로피리미딘-4-아민 (4.00 g, 24.4 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸 (제조 E; 14.0 g, 36.6 mmol) 및 K_3PO_4 (15.5 g, 73.2 mmol)을 디옥산 (120 mL, 24.4 mmol) 및 H_2O (4.39

mL, 244 mmol)에서 현탁시켰다. 질소 하에서 탈가스 후, $Pd(PPh_3)_4$ (1.41 g, 1.22 mmol)을 첨가하고, 반응 밀봉하고, 50℃에서 15시간 동안 교반했다. 냉각 후, 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 및 EtOAc 사이에서 분할했다. 유기물을 물, 염수로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 조 물질을 증점 황색을 띤 오렌지색 오일로서 얻었다. 조 혼합물을 20-100% EtOAc/헥산 구배를 사용하는 실리카 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민 (4.00 g, 50.3%) 및 2-클로로-6-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민 (2.96 g, 37.2% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 326.1 (M+H). 생성물의 구조 및 레지오이성질체는 관찰된 nOe로 확인되었다.

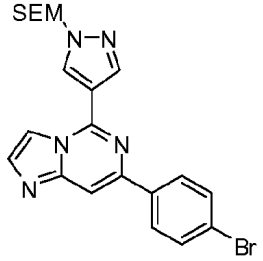
[0758] 단계 B: 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)-메틸)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민의 제조: 6-클로로-2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민 (1.00 g, 3.07mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (0.958 g, 4.60 mmol), K_3PO_4 (1.95 g, 9.21 mmol), 및 $Pd(PPh_3)_4$ (0.355 g, 0.307 mmol)을 디옥산 (15.3 mL) 및 H_2O (0.829 mL)에서 현탁시켰다. 질소로 탈가스한 후, 반응 혼합물을 100℃로 밤새 가열했다. 냉각 후, 반응 혼합물을 EtOAc에서 희석시키고, 물 및 염수로 세정했다. 유기물을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 오렌지색 오일로 농축시켰다. 0-10% MeOH/EtOAc의 구배를 사용하는 실리카 크로마토그래피로 수득한 조 물질을 정제하여 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시) 메틸)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민 (0.623 g, 1.68 mmol, 54.7% 수율)을 증점 황색 오일로서 얻었다. MS (apci) m/z = 372.4 (M+H).

[0759] 단계 C: 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)-메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘의 제조: 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민 (2.0 g, 5.4 mmol)을 40 mL의 pH 7 포스페이트 버퍼 및 16 mL의 EtOH의 혼합물에서 현탁시켰다. 우유빛 백색 혼합물에 NaOAc (0.79 g, 9.7 mmol), 그 다음 2-클로로아세트알데하이드 (1.0 mL, 8.1 mmol)을 첨가했다. 그 다음, 반응 혼합물을 95℃로 가열했다. 5시간 후, 반응은 불완전했고, 2-클로로아세트알데하이드 (0.10 mL, 0.81 mmol)의 다른 부분을 첨가하고, 다른 1시간 동안 교반했다. 냉각 후, 반응 혼합물을 EtOAc 및 포화 $NaHCO_3$에서 희석시켰다. 분리 후, 유기 층을 염수로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 잔여물을 디에틸에테르에서 희석시키고, 초음파처리하고, 여과하여 0.88 g의 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)-메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘을 회백색 고형물로서 얻었다. 추가 생성물을 여과물의 농축으로 얻고 0-10% MeOH/EtOAc를 사용하는 실리카 크로마토그래피로 정제했다. 이로써 다른 0.80 g의 중간체를 얻었다. MS (apci) m/z = 396.2 (M+H).

[0760] 단계 D: 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 하이드로클로라이드의 제조: 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (75 mg, 0.19 mmol)을 DCM (950 μL, 0.19 mmol)에서 용해시켰다. 이것에 디옥산 (950 μL, 0.95 mmol) 중 4N HCl를 첨가하고, 주위 온도에서 1시간 동안 교반하고, 혼합물을 농축 건조하여 표제 화합물을 제공했다. MS (apci) m/z = 266.2 (M+H).

[0761] **제조 L**

[0762] 7-(4-브로모페닐)-5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘

[0763] 

[0764] 단계 A: 3-아미노-3-(4-브로모페닐)아크릴로니트릴의 제조: 오븐 건조된 플라스크에 300 mL의 테트라하이드로푸란 및 디이소프로필아민 (31.4 mL, 223 mmol)를 충전하고, 0℃로 질소 하에서 냉각시켰다. 그 다음, 반응 혼합물에 부틸 리튬 (헥산 중 2.5 M) (79.1 mL, 198 mmol)을 천천히 주사기로 10분 동안에 걸쳐 첨가했다. 그 다음, 반응 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반했다. 그 다음, 반응 혼합물을 -78 ℃로 냉각시키고, 아세토니트릴 (10.8 mL, 206 mmol)을 천천히 5분에 걸쳐 첨가했다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반한 후, 4-브로모벤조니트릴 (30.0

g, 165 mmol)을 100 mL의 테트라하이드로푸란 중 용액으로서 10분 동안에 걸쳐 첨가했다. 반응 혼합물을 -78 ℃에서 추가 10분 동안 진행시킨 후, 천천히 주위 온도로 따뜻하게 하고, 밤새 진행했다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 200 mL의 물을 천천히 첨가했다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반하고, 고형물을 진공 여과로 수집하고, 고진공 하에서 건조시켰다. 고형물을 디클로로메탄에서 현탁시키고, 수득한 고형물을 진공 여과로 수집하여 3-아미노-3-(4-브로모페닐)아크릴로니트릴 (34.2 g, 153 mmol, 93.0% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 222.0 (M-H).

[0765] 단계 B: 6-아미노-4-(4-브로모페닐)피리미딘-2(1H)-티온의 제조: 600 mL의 무수 에탄올이 충전된 플라스크에 촉매량의 구리(Ⅱ)설페이트 (10 mg)과 함께 나트륨 (14.86 g, 646.5 mmol)을 용해시켰다. 반응 용량을 감압 하에서 반으로 감소시키고, 티오우레아 (49.22 g, 646.5 mmol) 및 3-아미노-3-(4-브로모페닐)아크릴로니트릴 (38.46 g, 172.4 mmol)을 주위 온도에서 첨가하고, 반응 혼합물을 콘덴서로 설치하고, 주말에 걸쳐 가열 환류했다. 물 (400 mL)을 첨가하고, 혼합물을, 농축 수성 염산으로 pH=7로 만들었다. 반응 혼합물을 5분 동안 교반하고, 수득한 고형물을 진공 여과로 수집하고, 6-아미노-4-(4-브로모페닐)피리미딘-2(1H)-티온 (53.90 g, 191.0 mmol, 110.8% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 282.0 (M+H).

[0766] 단계 C: 6-(4-브로모페닐)-2-(에틸티오)피리미딘-4-아민의 제조: 200 mL의 DMSO 중 4-아미노-6-(4-브로모페닐)피리미딘-2(1H)-티온 (53.90 g, 191.0 mmol) 및 아이오도에탄 (16.96 mL, 210.1 mmol)의 용액에 200 mL의 수성 포화 중탄산나트륨을 주위 온도에서 교반과 함께 첨가했다. 반응을 1시간 동안 교반한 후, 아이오도에탄 (8.0 mL, 99.1 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새. 반응 혼합물을 500 mL의 물에 20분 동안 부었다. 고형물을 진공 여과로 수집하고, 고진공 하에서 밤새 건조하여 6-(4-브로모페닐)-2-(에틸티오)피리미딘-4-아민 (51.0 g, 156.2 mmol, 81.76% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 310.0 (M+H).

[0767] 단계 D: 7-(4-브로모페닐)-5-(에틸티오)이미다조[1,2-c]피리미딘의 제조: 20 mL의 THF 및 200 mL의 물 중 6-(4-브로모페닐)-2-(에틸티오)피리미딘-4-아민 (35.00 g, 112.8 mmol)의 슬러리에 2-브로모-1,1-디메톡시에탄 (38.14 g, 225.7 mmol)을 주위 온도에서 첨가했다. 반응 플라스크를 콘덴서로 설치하고, 혼합물을 밤새 환류에서 교반과 함께 진행했다. 24시간 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 400 mL의 물에 부었다. 고형물을 진공 여과로 수집했다. 습성 고형물을 500 mL의 수성 포화 중탄산나트륨에서 현탁시키고, 가스 발생을 관찰했다. 혼합물을 주위 온도에서 10분 동안 교반한 후, 이를 DCM (8×500 mL)으로 추출했다. 유기 층들을 조합하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 그 다음, 조 물질을 고진공 하에서 밤새 건조하여 7-(4-브로모페닐)-5-(에틸티오)이미다조[1,2-c]피리미딘 (31 g, 87.18 mmol, 77.27% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 334.0 (M+H).

[0768] 단계 E: 7-(4-브로모페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5(6H)-온의 제조: 7-(4-브로모페닐)-5-(에틸티오)이미다조[1,2-c]피리미딘 (62.34 g, 186.5 mmol), 메탄올 (250 mL), 및 칼륨 하이드록사이드 (52.32 g, 932.6 mmol)이 충전된 플라스크에 물 (250 mL)을 첨가하고, 반응을 콘덴서로 설치하고, 4시간 동안 가열 환류했다. 반응 혼합물을 물 (500 mL)로 희석하고, 농축 염산으로 pH=5로 산성화했다. 고형물을 진공 여과로 수집하고, 그 다음 물 (3×500 mL)로 세정하고, 케이크를 건조시켰다. 반 건조 고형물을 진공 데시케이터에서 고진공 하에서 2일 동안 정치시켜서 7-(4-브로모페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5(6H)-온 (51.25 g, 176.7 mmol, 94.71% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 290.0 (M+H).

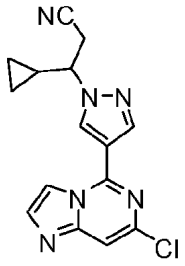
[0769] 단계 F: 7-(4-브로모페닐)-5-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘의 제조: 7-(4-브로모페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5(6H)-온 (25.00 g, 86.173 mmol), 포스포릴 트리클로라이드 (31.554 mL, 344.69 mmol), 및 N,N-디에틸아닐린 (27.420 mL, 172.35 mmol)이 충전된 플라스크에 아세토니트릴 (200 mL)를 첨가하고, 혼합물을 50℃로 밤새 가열했다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 잔여물을 물 및 DCM으로 희석했다. 수성 물질을 칼륨 카보네이트로 중화시키고, 2상 혼합물을 셀라이트의 패드를 통과시켜서 불용성 물질을 제거했다. 층들을 분리하고, 수성 물질을 DCM으로 추출했다. 조합된 유기 층들을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축했다. 조 물질을 헥산으로 분쇄하고 고형물을 여과로 수집하여 7-(4-브로모페닐)-5-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘 (10.369 g, 33.604 mmol, 38.997% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 310.0 (M+H).

[0770] 단계 G: 7-(4-브로모페닐)-5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘의 제조: 플라스크에 7-(4-브로모페닐)-5-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘 (2.68 g, 8.685 mmol), 칼륨 카보네이트 (3.601 g, 26.06 mmol), 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸 (제조 E; 6.628 g, 17.37 mmol)을 유리 파편에서 조합시키고, 용기를 비우고, 아르곤으로 역충전했다. 반응에 100 mL의 DME, 그 다음 물 (1.252 mL, 69.48 mmol)을 첨가하고, 아르곤으로 반응을 통해 20분 동

안 거품을 생기게 한 후, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) (1.004 g, 0.8685 mmol)을 한번에 첨가했다. 반응을 격막으로 설치하고, 아르곤으로 반응을 통해 10분 동안 거품을 생기게 한 후, 반응을 밀봉하고, 70℃로 4시간 동안 가열하고, 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시) 메틸)-1H-피라졸 (제조 E; 3.3 g, 8.6 mmol)을 첨가했다. 아르곤으로 10분 동안 거품을 생기게 한 후, 반응을 밀봉하고, 70℃로 3시간 동안 가열했다. 반응을 DCM (300 mL) 중 10% 메탄올로 희석하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 수득한 조 물질을 헥산 중 30-75% 에틸 에틸아세테이트의 구배로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (1.625 g, 3.454 mmol, 39.77% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 470.1 (M+H).

[0771] **제조 M**

[0772] 3-(4-(7-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-3-사이클로프로필프로판니트릴

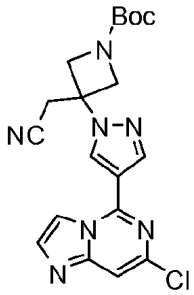
[0773] 

[0774] 단계 A: 7-클로로-5-(1H-피라졸-4yl)이미다조[1,2-c]피리미딘의 제조: 3.5 mL의 DCM 중 7-클로로-5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (제조 G; 0.250 g, 0.715 mmol)의 용액에 2,2,2,-트리플루오로아세트산 (2.2 mL, 28.6 mmol)을 첨가하고, 주위 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 5 mL의 톨루엔으로 희석하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 수득한 잔여물을 메탄올 중 2 mL의 7M 암모니아에서 용해시키고, 주위 온도에서 30분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 수득한 잔여물을, 1% 암모늄 하이드록사이드를 갖는 DCM 중 2-5% 메탄올의 구배로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 7-클로로-5-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (0.107 g, 0.468 mmol, 65.5% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 220.1 (M+H).

[0775] 단계 B: 3-(4-(7-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-3-사이클로프로필프로판니트릴의 제조: 2 mL의 아세토니트릴중7-클로로-5-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (0.107 g, 0.4872 mmol) 및 3-사이클로프로필아크릴로니트릴 (제조 B; 0.3403 g, 3.654 mmol)의 용액에 DBU (0.1457 mL, 0.9744 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 밀봉하고, 50℃로 가열하고, 밤새 교반했다. 반응 혼합물에 더 많은 3-사이클로프로필아크릴로니트릴 (0.100 g, 0.107 mmol) 및 DBU (0.072 mL, 0.448 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 밀봉하고, 60℃로 4시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 실리카겔의 칼럼 상에 직접 로딩하고, 0.5% 암모늄 하이드록사이드를 갖는 헥산 중 50-75% 에틸 에틸아세테이트의 구배로 용리하여 표제 화합물 (0.119 g, 0.3729 mmol, 76.54% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 313.1 (M+H).

[0776] **제조 N**

[0777] tert-부틸 3-(4-(7-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(시아노메틸)아제티딘-1-카복실레이트

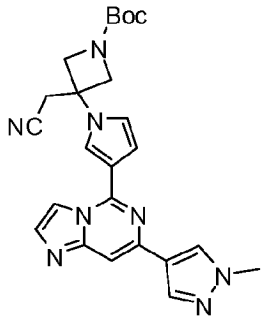
[0778] 

[0779] 3-사이클로프로필아크릴로니트릴을 tert-부틸 3-(시아노메틸렌)아제티딘-1-카복실레이트 (제조 F, 단계 A)로 대체하면서 제조 M과 동일한 방식으로 제조하여 표제 화합물 (0.050 g, 0.1208 mmol, 71.71% 수율)을 얻었다. MS

(apci) m/z = 414.1 (M+H).

[0780] **제조 O**

[0781] tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(3-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피롤-1-일)아제티딘-1-카복실레이트



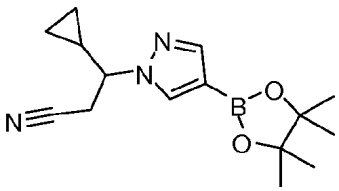
[0782]

[0783] 단계 A: 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피롤-3-일)이미다조[1,2-c]피리미딘의 제조: 5-클로로-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (제조 J; 0.150 g, 0.642 mmol), 1-(트리이소프로필실릴)-1H-피롤-3-일붕산 (0.257 g, 0.963 mmol), 및 칼륨 포스페이트 (0.321 mL, 0.642 mmol)이 충전된 플라스크에 6 mL의 디옥산을 첨가하고, 아르곤으로 혼합물을 통과하여 15분 동안 거품을 생기게 했다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) (0.0742 g, 0.0642 mmol)을 첨가하고, 아르곤으로 반응을 통과하여 15분 동안 거품이 생기게 했다. 플라스크를 아르곤 하에서 밀봉하고, 혼합물을 75℃에서 교반과 함께 밤새 가열했다. 그 다음, 반응을 감압 하에서 농축하고, 그 다음 DCM (5 mL)에서 취했다. 형성된 침전물을 진공 여과로 수집하고, DCM (10 mL)로 세정했다. 고형물은 트리이소프로필실릴 보호 뿐만 아니라 무기 염없이 생성물을 함유했다. 추가 정제를 시도하지 않았고, 이로써 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피롤-3-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (0.220 g, 0.832 mmol, 130% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 265.1 (M+H).

[0784] 단계 B: tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(3-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피롤-1-일)아제티딘-1-카복실레이트의 제조: 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피롤-3-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (0.0500 g, 0.189 mmol), tert-부틸 3-(시아노메틸렌)아제티딘-1-카복실레이트 (제조 F, 단계 A; 0.0459 g, 0.237 mmol), 및 DBU (0.0283 mL, 0.189 mmol)이 충전된 플라스크에 1 mL의 아세토니트릴을 주위 온도에서 첨가했다. 그 다음 서스펜션을 교반하고, 50℃로 밤새 가열했다. 반응을, 실리카겔 상에 직접 로딩하고, 에틸 에틸아세테이트 및 0.5% 암모늄 하이드록사이드의 혼합물로 용리하여 표제 화합물 (0.0860 g, 0.188 mmol, 99.14% 수율)을 고순도로 얻었다. MS (apci) m/z = 459.2 (M+H).

[0785] **제조 P**

[0786] 3-사이클로프로필-3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴

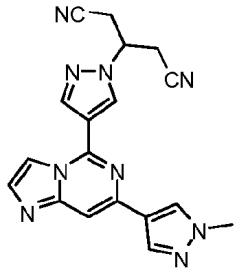


[0787]

[0788] 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (2.44 g, 12.6 mmol), 3-사이클로프로필아크릴로니트릴 (제조 B; 2.34 g, 25.1 mmol) (이성질체의 혼합물로서) 및 DBU (1.88 mL, 12.6 mmol)을 MeCN (10 mL)에서 현탁시키고, 40℃에서 3일 동안 교반했다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 감압 하에서 농축하여 조물질을 얻었고, 이를 플래시 칼럼 크로마토그래피 (용리액: 25 - 35 % EtOAc/헥산)로 정제하여 3-사이클로프로필-3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴 (2.48 g, 8.64 mmol, 68.8% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 288.2 (M+H).

[0789] **실시예 1**

[0790] 3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)펜탄디니트릴



[0791]

[0792] 단계 A: 디메틸 3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)펜탄디오에이트의 제조: 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (제조 K; 0.165 g, 0.622 mmol)을 CH_3CN (5 mL)에서 현탁시키고, (E)-디메틸 펜트-2-엔디오에이트 (0.295 g, 1.87 mmol), 그 다음 DBU (0.0947 g, 0.622 mmol)을 첨가했다. 반응을 55 ℃로 따뜻하게 하고, 9시간 동안 가열했다. 그 다음, 반응을 냉각시키고, 농축했다. 잔여물을 실리카겔 (DCM 중 1-4% 메탄올) 상에서 정제하여 디메틸 3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)펜탄디오에이트 (205 mg, 78% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 424.2 (M+H).

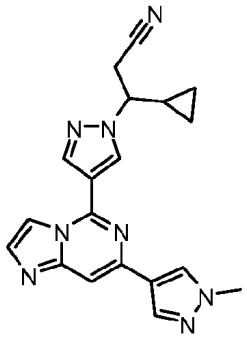
[0793] 단계 B: 3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)펜탄디오산의 제조: 리튬 하이드록사이드 히드레이트 (0.0813 g, 1.94 mmol)을 물 (2 mL)에서 용해시키고, MeOH (4 mL) 중 디메틸 3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)펜탄디오에이트 (0.205 g, 0.484 mmol)의 용액에 첨가했다. 3일 동안 교반한 후, 반응을 농축하여 MeOH을 제거하고, 그 다음, 1 N HCl (대략 2 mL)로 pH 4로 산성화했다다. 냉각으로 고형물을 얻었고, 이를 여과하고, MeOH으로 세정했다. 여과물을 약간 농축하여 제2 수확의 생성물을 제공했고, 이를 조합하여 3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)펜타노산 (125 mg, 65% 수율)을 제공했다. MS (apci) m/z = 396.2 (M+H).

[0794] 단계 C: 3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)펜탄디아마이드의 제조: 3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)펜타노산 (60 mg, 0.15 mmol)을 DMF (1 mL)에서 용해시키고, 0 ℃로 냉각했다. 카보닐디이미다졸 (69 mg, 0.42 mmol)을 첨가하고, 5분 동안 후, 반응을 주위 온도로 따뜻하게 했다. 2시간 동안 교반한 후, NH_3 가스로 약 10분 동안 거품이 생기게 했다. 대략 2 mL의 CH_3CN을 반응에 첨가하여 플라스크의 측면을 헹구고 반응을 추가 14시간 동안 교반했다. 그 다음, 반응을 물 (11 mL)로 희석하고, EtOAc (3×15 mL)로 세정했다. 수성 상을 농축하고, MeOH로 공비증류하여 원하는 생성물 3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)펜탄디아마이드 (60 mg, 101% 수율)을 제공했고, 이를 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. MS (apci) m/z = 394.1 (M+H).

[0795] 단계 D: 3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)펜탄디니트릴의 제조: 3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)펜탄디아마이드 (0.047 g, 0.12 mmol)을 DMF (0.3 mL) 및 DCM (0.5 mL)에서 부분적으로 용해시키고, 트리에틸아민 (0.08 g, 0.79 mmol)을 첨가했다. 2,2,2-t트리클로로아세틸 클로라이드 (0.08 g, 0.44 mmol)을 0 ℃에서 첨가하고, 반응을 1시간 동안 교반했다. 추가 시약 (40 mg Et_3N 및 30 mg 산 클로라이드)을 첨가하고, 반응을 완료했다. 반응을 농축하고, 펌프 건조했다. 최소량의 물을 첨가 (1.5 mL)하여 조 생성물을 용해시켰다. 과량의 나트륨 클로라이드를 수성 층에 첨가하고, 이 혼합물을 EtOAc (10×10 mL)로 추출하여 원하는 생성물을 회수했다. 유기 상을 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축하여 3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)펜탄디니트릴 (42 mg, 98% 수율)을 제공했다. MS (apci) m/z = 358.1 (M+H). ^1H NMR (d_6-DMSO) δ 9.12 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 5.30-5.29 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.22-1.10 (m, 4H).

[0796] **실시예 2**

[0797] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴

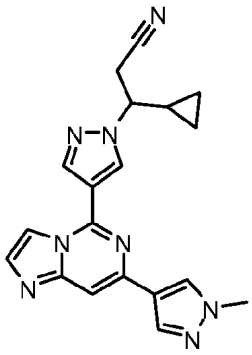


[0798]

[0799] 건조 DMF (2 mL) 중 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (제조; K-1; 0.130 g, 0.490 mmol)의 용액에 DBU (89.5 mg, 0.588 mmol) 및 3-사이클로프로필아크릴로니트릴 (제조 B; 0.183 g, 1.96 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 24시간 동안 교반했다. 추가 3-사이클로프로필아크릴로니트릴 (0.046 g, 0.49 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 72시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 H_2O (8 mL)에 첨가하고, 혼합하고, EtOAc로 추출했다. 조합된 EtOAc 추출물을 포화 NaCl로 세정하고, $MgSO_4$/활성탄 상에서 건조했다. 용액을, 먼저 EtOAc로, 그 다음 10% MeOH/EtOAc로 용리하는 숏트 SiO_2 칼럼 (15 mL 코스 프릿(course frit) 깔때기, 전체 SiO_2)의 1/2)을 통해 용리했다. 10% MeOH/EtOAc 분획을 농축하고, 수득한 잔여물을 Et_2O로 처리하고, 초음파처리하여 과립형 서스펜션을 얻었다. 침전물을 안정시키고, Et_2O를 데칸트하고, 고형물을 Et_2O로 세정하고, 그 다음 진공 하에서 건조하여 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴 (40 mg, 23% 수율)을 백색 분말로서 제공했다. MS (apci) m/z = 359.2 (M+H).

[0800] **실시예 3**

[0801] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴의 에난티오머 1 (피크 1)

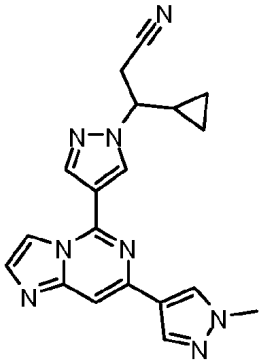


[0802]

[0803] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴 (실시예 2; 0.010 g, 0.028 mmol)을 키랄 HPLC (Chiral Tech. OD-H; 1 cm×250 mm; 220 nm, 5 mL/min; 20% 에탄올:80% 헥산)로 분리했다. 피크 1을 분리하여 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴 (3.0 mg, 30% 수율)의 에난티오머 1을 피크 1로 얻었다. MS (apci) m/z = 359.2 (M+H). [α]20/D = + 56.5° 클로로포름 (10 mg/mL)에서.

[0804] **실시예 4**

[0805] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴의 에난티오머 2 (피크 2)

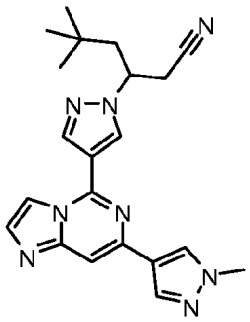


[0806]

[0807] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴 (실시예 2; 0.010 g, 0.028 mmol)을 키랄 HPLC (Chiral Tech. OD-H; 1 cm×250 mm; 220 nm, 5 mL/min; 20% 에탄올:80% 헥산). 피크 2를 분리하여 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴의 에난티오머 2 (2.5 mg, 25% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 359.2 (M+H). [α]20/D = - 58.5° 클로로포름 (10 mg/mL)에서.

[0808] **실시예 5**

[0809] 3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)펜탄디니트릴

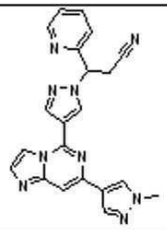
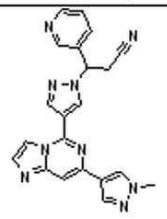
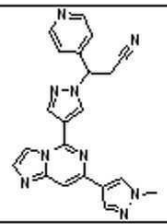
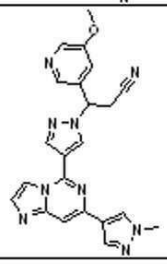


[0810]

[0811] 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (제조 K; 0.040 mg, 0.15 mmol)을 디메틸포름아마이드 (0.6 mL) 및 5,5-디메틸헥스-2-엔니트릴 (표 1, 화합물 k; 56 mg, 0.045 mmol)에서 용해시키고, 2,3,4,6,7,8,9,10-옥타하이드로피리미도[1,2-a]아제핀 (34 mg, 0.23 mmol)을 첨가하고, 반응을 50℃에서 7시간 동안 가열했다. 그 다음, 반응을 냉각시키고, 용매를 제거했다. 조 반응을, 구배 (1 내지 4% MeOH/DCM)를 사용하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)펜탄디니트릴 (37 mg, 63% 수율)을 고형물로서 제공했다. MS (apci) m/z = 389.2 (M+H).

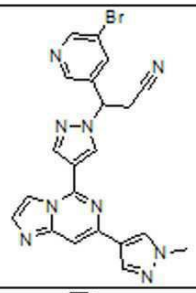
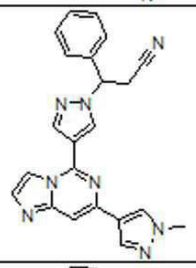
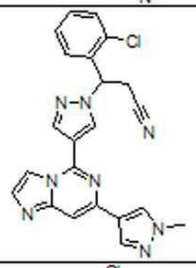
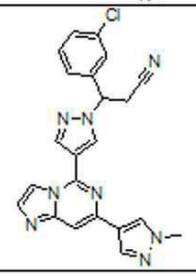
[0812] 표 3의 화합물은 적절한 개시 물질을 사용하여 실시예 5의 방법으로 제조되었다.

표 3

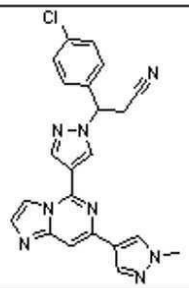
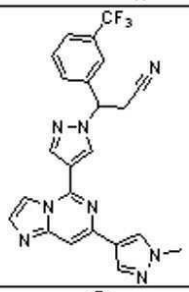
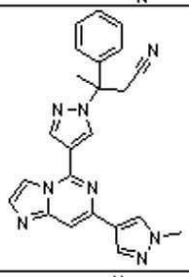
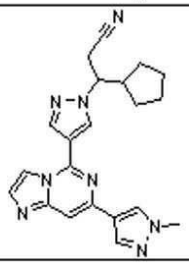
실시예 번호	구조	명칭	MS
6		3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(피리딘-2-일)프로판니트릴	(apci)m/z= 396.1 (M+H)
7		3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(피리딘-3-일)프로판니트릴	(apci)m/z= 396.2 (M+H)
8		3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(피리딘-4-일)프로판니트릴	(apci)m/z= 396.1 (M+H)
9		3-(5-메톡시피리딘-3-일)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴	(apci)m/z= 426.1 (M+H)

[0813]

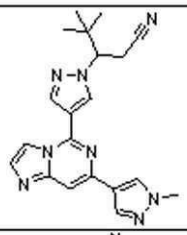
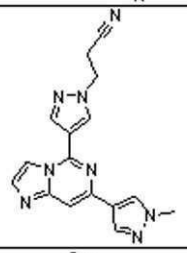
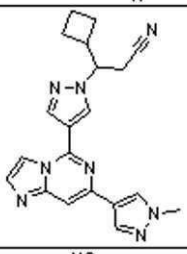
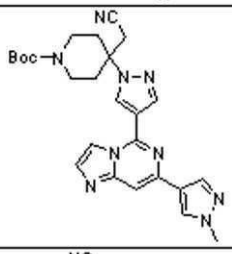
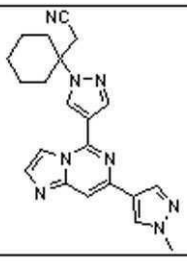
[0814]

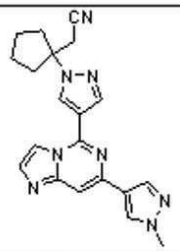
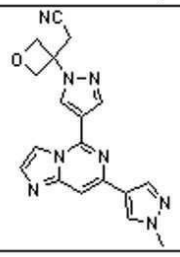
실시예 번호	구조	명칭	MS
10		3-(5-브로모피리딘-3-일)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴	(apci)m/z= 474/476 (M+H)
11		3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-3-페닐프로판니트릴	(apci)m/z= 395.1 (M+H)
12		3-(2-클로로페닐)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴	(apci)m/z= 429.1 (M+H)
13		3-(3-클로로페닐)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴	(apci)m/z= 429.1 (M+H)

[0815]

실시예 번호	구조	명칭	MS
14		3-(4-클로로페닐)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴	(apci)m/z= 429.1 (M+H)
15		3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)프로판니트릴	(apci)m/z= 463.1 (M+H)
16		3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-3-페닐부탄니트릴	(apci)m/z= 409.2 (M+H)
17		3-사이클로펜틸-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴	(apci)m/z= 387.2 (M+H)

[0816]

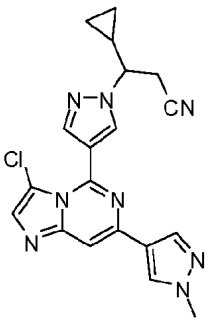
실시예 번호	구조	명칭	MS
18		4,4-디메틸-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)펜탄니트릴	(apci)m/z= 375.2 (M+H)
19		3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴	(apci)m/z= 319.1 (M+H)
20		3-사이클로부틸-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴	(apci)m/z= 373.2 (M+H)
21		tert-부틸 4-(시아노메틸)-4-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트	(apci)m/z= 488.2 (M+H)
22		2-(1-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)사이클로헥실)아세토니트릴	(apci)m/z= 387.3 (M+H)

실시예 번호	구조	명칭	MS
23		2-(1-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)사이클로펜틸)아세토니트릴	(apci)m/z= 373.2 (M+H)
24		2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)옥세탄-3-일)아세토니트릴	(apci)m/z= 361.2 (M+H)

[0817]

[0818] **실시예 25**

[0819] 3-(4-(3-클로로-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-3-사이클로프로필프로판니트릴

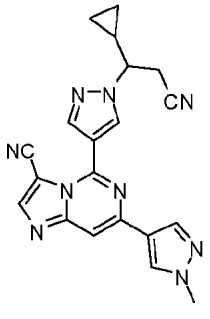


[0820]

[0821] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴 (실시예 2) (46 mg, 0.13 mmol) 및 1-클로로피롤리딘-2,5-디온 (26 mg, 0.19 mmol)을 DCM (1.3 mL, 0.13 mmol)에서 현탁시키고, 주위 온도에서 1시간 동안 교반했다. 이것을 0-10% MeOH/EtOAc 구배를 사용하는 실리카 크로마토그래피로 즉시 정제하여 표제 화합물 (18 mg, 34% 수율)을 밝은 황색 고형물로서 얻었다. MS (apci) m/z = 393.2 (M+H).

[0822] **실시예 26**

[0823] 5-(1-(2-시아노-1-사이클로프로필에틸)-1H-피라졸-4-일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-3-카보니트릴



[0824]

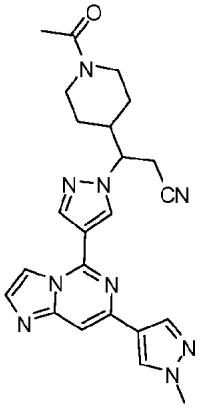
[0825] 단계 A: 3-사이클로프로필-3-(4-(3-아이오도-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴의 제조: 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴 (실시예 2; 84.6 mg, 0.236 mmol) 및 1-아이오도피롤리딘-2,5-디온 (79.7

mg, 0.354 mmol)을 DCM (2.36 mL, 0.236 mmol)에서 현탁시키고, 주위 온도에서 15시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 EtOAc에서 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 및 염수로 세정했다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 0-5% MeOH/EtOAc 구배를 사용하는 실리카 크로마토그래피로 수득한 조 물질을 정제하여 3-사이클로프로필-3-(4-(3-아이오도-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴 (86.5 mg, 75.7% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 485.2 (M+H).

[0826] 단계 B: 5-(1-(2-시아노-1-사이클로프로필에틸)-1H-피라졸-4-일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-3-카보니트릴의 제조: 마이크로웨이브 안전한 플라스크에서, 3-사이클로프로필-3-(4-(3-아이오도-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴 (22.4 mg, 0.0463 mmol) 및 시아노구리 (4.56 mg, 0.0509 mmol)을 DMF (463 μL, 0.0463 mmol)을 현탁시켰다. 반응 혼합물을 160℃에서 1시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 냉각시키고, EtOAc 및 10% NH_4OH (10 mL)에서 희석했다. 혼합물을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 15% MeOH/EtOAc 중 분취 TLC를 사용하는 정제로 5-(1-(2-시아노-1-사이클로프로필에틸)-1H-피라졸-4-일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-3-카보니트릴 (11.0 mg, 62.0% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 384.4 (M+H).

[0827] **실시예 27**

[0828] 3-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴



[0829]

[0830] 단계 A: tert-부틸 4-(2-시아노-1-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)에틸)피페리딘-1-카복실레이트의 제조: 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (제조 K; 50 mg, 0.19 mmol)에 DMF (950 μL, 0.19 mmol), tert-부틸 4-(2-시아노비닐)피페리딘-1-카복실레이트 (표 1, 화합물 1; 67 mg, 0.28 mmol) 및 DBU (185 μL, 1.3 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 45℃로 8시간 동안 가열하고, 그 다음 EtOAc에서 희석시키고, 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 황색 오일을 얻었다. 0-100% 아세토니트릴/물 구배를 사용하는 역상 HPLC로 수득한 조 물질을 정제하여 tert-부틸 4-(2-시아노-1-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)에틸)피페리딘-1-카복실레이트 (59 mg, 62% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 502.2 (M+H).

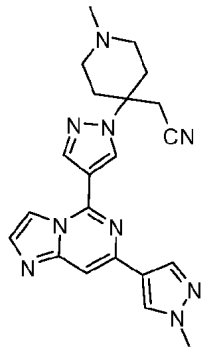
[0831] 단계 B: 3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(피페리딘-4-일)프로판니트릴 하이드로클로라이드의 제조: tert-부틸 4-(2-시아노-1-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)에틸)피페리딘-1-카복실레이트 (59.4 mg, 0.118 mmol)을 DCM (592 μL, 0.118 mmol)에서 용해시켰다. 이것에 디옥산 (296 μL, 1.18 mmol) 중 4N HCl을 첨가하고, 주위 온도에서 1시간 동안 교반했다. 완전한 전환은 1시간 후에 관찰되었고, 반응 혼합물을 농축 건조하여 3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(피페리딘-4-일)프로판니트릴의 HCl 염 (56.0 mg, 99.7% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 402.3 (M+H).

[0832] 단계 C: 3-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴의 제조:
3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(피페리딘-4-일)프로판니트릴 하이드로클로라이드 (10.0 mg, 0.021 mmol)을 THF (211 μL, 0.0211 mmol)에서 현탁시켰다. 이것에 트리

에틸아민 (8.81 DIPHOS, 0.0632 mmol)을 유리 염기로서 첨가했다. 아세트산 무수물 (2.38 μL, 0.0253 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물 주위 온도에서 30분 동안 교반했다. 그 다음, 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 및 EtOAc에서 희석했다. 층들을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 0-100% 아세토니트릴/물 구배를 사용하는 역상 HPLC로 수득한 조 물질을 정제하여 표제 화합물 (7.2 mg, 77% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 444.3 (M+H).

[0833] **실시예 28**

[0834] 2-(1-메틸-4-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-4-일)아세토니트릴

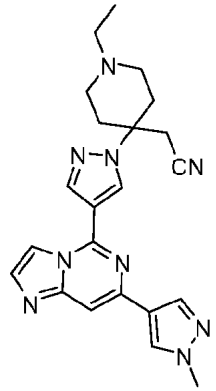
[0835] 

[0836] 단계 A: 2-(4-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-4-일)아세토니트릴 하이드로클로라이드의 제조: tert-부틸 4-(시아노메틸)-4-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트 (실시예 21; 17 mg, 0.035 mmol)을 DCM (170 μL, 0.035 mmol)에서 용해시키고, 디옥산 (170 μL, 0.70 mmol) 중 4N HCl로 처리했다. 90분 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 2-(4-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-4-일)아세토니트릴 하이드로클로라이드 (16 mg, 98% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 388.3 (M+H).

[0837] 단계 B: 2-(1-메틸-4-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-4-일)아세토니트릴의 제조: 2-(4-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-4-일)아세토니트릴 하이드로클로라이드 (15.8 mg, 0.0318 mmol)을 아세토니트릴 (318 μL, 0.0318 mmol)에서 현탁시켰다. 이것에 트리에틸아민 (17.7 μL, 0.127 mmol)을 유리염기로서, 그 다음 포름알데하이드 (25.8 mg, 0.318 mmol)을 첨가했다. 30분 후, $NaBH(OAc)_3$ (33.7 mg, 0.159 mmol)을 첨가했다. 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 및 EtOAc에서 희석했다. 수성 층을 DCM으로 역추출했다. 조합된 유기 층을 염수로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 0-100% 아세토니트릴/물 구배를 사용하는 역상 HPLC로 수득한 조 물질을 정제하여 2-(1-메틸-4-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-4-일)아세토니트릴 (2.0 mg, 16% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 402.1 (M+H).

[0838] **실시예 29**

[0839] 2-(1-에틸-4-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-4-일)아세토니트릴

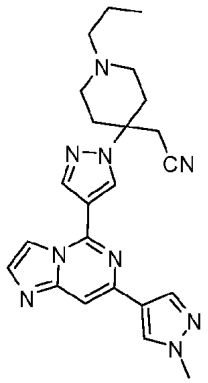


[0840]

[0841] 2-(4-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-4-일)아세토니트릴 하이드로클로라이드 (실시예 28, 단계 A; 27.0 mg, 0.0543 mmol)을 아세토니트릴 (543 μL, 0.0543 mmol)에서 현탁시켰다. 이것에 트리에틸아민 (30.3 μL, 0.217 mmol)을 유리 염기로서, 그 다음 아세트알데하이드 (30.5 μL, 0.543 mmol)을 첨가했다. 30분 후, $NaBH(OAc)_3$ (57.6 mg, 0.272 mmol)을 첨가하여 환원했다. 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 바이카보네이트 및 EtOAc에서 희석했다. 수성 층을 DCM으로 역추출했다. 조합된 유기 층을 염수로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 0-100% 아세토니트릴/물 구배를 사용하는 역상 HPLC로 수득한 조 물질을 정제하여 2-(1-에틸-4-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-4-일)아세토니트릴 (5.9 mg, 26% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 416.2 (M+H).

[0842] **실시예 30**

[0843] 2-(4-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-프로필피페리딘-4-일)아세토니트릴

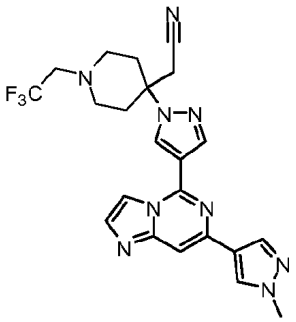


[0844]

[0845] 2-(4-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-4-일)아세토니트릴 하이드로클로라이드 (실시예 28, 단계 A; 30.0 mg, 0.0604 mmol)을 아세토니트릴 (604 μL, 0.0604 mmol)에서 현탁시켰다. 이것에 트리에틸아민 (33.7 μL, 0.242 mmol), 그 다음 프로피온알데하이드 (43.6 μL, 0.6043 mmol)을 첨가했다. 30분 후, $NaBH(OAc)_3$ (64.0 mg, 0.302 mmol)을 첨가했다. 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 및 EtOAc에서 희석했다. 수성 층을 DCM으로 역추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 0-100% 아세토니트릴/물 구배를 사용하는 역상 HPLC로 수득한 조 물질을 정제하여 2-(4-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-프로필피페리딘-4-일)아세토니트릴 (7.0 mg, 23% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 430.3 (M+H).

[0846] **실시예 31**

[0847] 2-(4-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)아세토니트릴

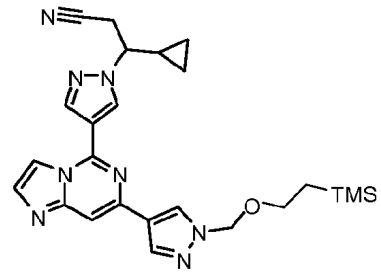


[0848]

[0849] 2-(4-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-4-일)아세토니트릴 하이드로클로라이드 (실시예 28, 단계 A; 0.050 g, 0.11 mmol)을 DIEA (0.12 mL, 0.70 mmol) 및 DMF (0.2 mL)에서 초음파처리와 함께 용해시켰다. 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트 (0.025 g, 0.11 mmol)을 첨가하고, 반응을 주위 온도에서 교반했다. 4 시간 후, 반응을 실리카 캐플릿(caplet)에 적용하고 펌프 건조했다. 캐플릿을 실리카 칼럼에 적용하고 0.5 - 2% MeOH/DCM으로 용리했다. 정제된 생성물을 분리하여 2-(4-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)아세토니트릴 (5.0 mg, 10% 수율)을 고형물로서 제공했다. MS (apci) m/z = 470.2 (M+H).

[0850] **실시예 32**

[0851] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴



[0852]

[0853] 단계 A: 7-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5(6H)-온의 제조: 플라스크에 7-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-5(6H)-온 (제조 H; 1.02 g, 6.00 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸 (제조 E, 3.24 g, 9.00 mmol), K_3PO_4 (2.55 g, 12.0 mmol), XPHOS (0.572 g, 1.20 mmol)을 충전했다. 탈가스된 iPrOH (24 mL) 및 탈가스된 H_2O (2 mL)을 첨가하고, 서스펜션을 1-2분 동안 초음파처리했다. 혼합물을 N_2로 10분 동안 격렬한 교반과 함께 퍼지하고, Pd_2dba_3 (0.549 g, 0.600 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 N_2 질소 분위기 하에서 24시간 동안 가열 환류하고, 주위 온도로 냉각했다. 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 희석하고, 5분 동안 초음파처리했다. 서스펜션을 패킹된 셀라이트 플러그 (EtOAc 용리)를 통해 여과하고, 농축하여 오렌지색 오일성 고형물을 얻었다. 고형물을 Et_2O로 처리하고, 과립형 서스펜션이 형성될 때까지 교반했다. 고형물을 수집하고, Et_2O 및 H_2O로 세정하고, 진공에서 건조하여 표제 화합물 (1.51 g, 76% 수율)을 밝은 황갈색 분말로서 얻었다. MS (apci) m/z = 332.3 (M+H).

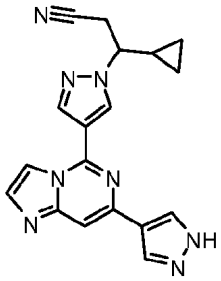
[0854] 단계 B: 5-클로로-7-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘의 제조. 건조 DCM (15 mL) 중 7-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5(6H)-온 (단계 B, 772 mg, 2.33 mmol)의 용액에 DIEA (1.22 mL, 6.99 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 5분 동안 교반했다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, $POCl_3$ (855 μL, 9.32 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 1시간 동안 0℃에서, 그 다음 주위 온도에서 18시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔여 시럽을 EtOAc (15 mL)에서 용해시켰다. 용액을 0℃로 냉각된 교반 1M K_2CO_3 (20 mL)에 적가하고, 30분 동안 교반했다. 혼합물을 주위 온도에 도달하도록 하고, EtOAc 층을 제거했다. 남아 있는 수성 층을 EtOAc (2X)로 추출하고, 조합된 EtOAc 분획은 포화 NaCl로 세정했다. EtOAc 용액을 $MgSO_4$/활성탄 상에서 건조시키고, 패킹된 셀라이트 플러그 (EtOAc 용리)를 통해 여과하고, 농축했다. 잔여 검은 시럽을 Et_2O에서 용해시키고, 활성탄으로 처리하고, 패킹된 셀라이트 플러그

(Et_2O 용리)를 통해 여과했다. Et_2O 용액을 농축하여 부서지기 쉬운 황갈색 폼(foam)을 얻었고, 이를 유동 고형물로 분쇄하고, 진공에서 건조했다. 이로써 표제 화합물 (416 mg, 51.0% 수율)을 밝은 황갈색 고형물로서 얻었다. MS (apci) m/z = 350.1 (M+H).

[0855] 단계 C: 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시) 메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴의 제조: 플라스크에 5-클로로-7-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (단계 C, 150 mg, 0.429 mmol), 3-사이클로프로필-3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴 (제조 P; 185 mg, 0.643 mmol) 및 K_3PO_4 (273 mg, 1.29 mmol)을 충전했다. DME (2.5 mL) 및 H_2O (1.5 mL)을 첨가하고, 수득한 용액을 N_2로 15분 동안 퍼지했다. $Pd(PPh_3)_4$ (49.5 mg, 0.0429 mmol)을 첨가하고, 플라스크를 밀봉하고, 혼합물 80℃에서 3.5시간 동안 교반했다. 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, H_2O (5 mL)로 희석했다. 혼합물을 50% EtOAc/헥산으로 추출하고, 조합된 추출물을 포화 NaCl로 세정하고, $MgSO_4$/활성탄 상에서 건조했다. 건조된 용액을, 50% EtOAc/헥산, EtOAc 및 10% MeOH/EtOAc으로 용리하는 SiO_2 칼럼을 통해 용리했다. EtOAc 및 10%MeOH/EtOAc 풀(pool)을 조합하고, 농축하여 황금색 시럽을 얻었다. 시럽을 Et_2O에서 용해시키고 및 농축하여 표제 화합물 (153 mg, 75.0% 수율)을 부서지기 쉬운, 밝은 베이지색 폼으로서 얻었다. MS (apci) m/z = 475.3 (M+H).

[0856] **실시예 33**

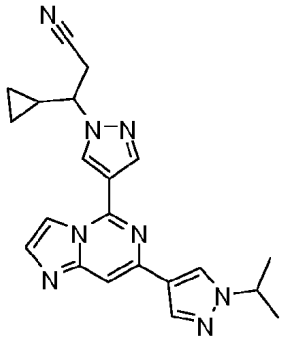
[0857] 3-(4-(7-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-3-사이클로프로필프로판니트릴

[0858] 

[0859] DCM (2 mL) 중 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴 (실시예 32, 65.0 mg, 0.137 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 1.5시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축하고, 잔여물을 EtOAc (3 mL) 및 포화 $NaHCO_3$ (3 mL)로 분할했다. 2상 혼합물을 15분 동안 교반하고, NaCl을 포화시까지 첨가했다. EtOAc 층을 제거하고, 남아 있는 수성부를 EtOAc로 추출했다. 조합된 EtOAc 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 셀라이트 플러그를 통해 여과하고, 농축했다. 잔여 고형물을 10% MeOH/EtOAc에서 용해시키고, 용리용 10% MeOH/EtOAc를 사용하는 SiO_2 칼럼을 통해 용리했다. 용액을 농축하여 표제 화합물 (46 mg, 98% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. MS (apci) m/z = 345.2 (M+H).

[0860] **실시예 34**

[0861] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴

[0862] 

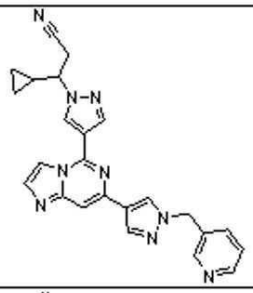
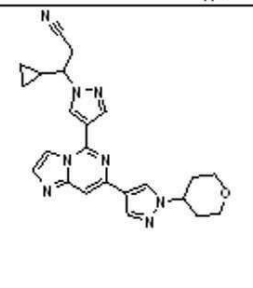
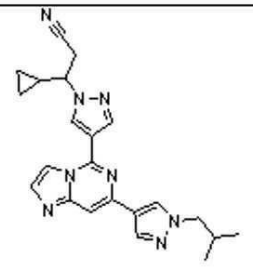
[0863] 단계 A: 7-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘의 제조: 7-클로로-5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (제조 G; 0.200 g, 0.572 mmol), 1-이소프로필-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (0.202 g, 0.857 mmol) (표 2, 화합물 a), 및 칼륨 포스페이트 (0.857 mL, 1.71 mmol)이 충전된 플라스크에 5 mL의 디옥산을 첨가하고, 아르곤으로 반응을 통해 10분 동안 거품을 생기게 한 후, 디사이클로헥실(2',4',6'-트리이소프로필바이페닐-2-일)포스핀 (0.0545 g, 0.114 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (0.0523 g, 0.0572 mmol)을 빠르게 첨가하고, 아르곤으로 반응에 10분 동안 거품을 일으킨 후, 이를 밀봉하고, 65℃로 밤새 가열했다. 반응을 에틸 에틸아세테이트 (100 mL)로 희석하고, 수성 포화 중탄산나트륨 (40 mL) 및 염수 (40 mL)로 세정했다. 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 조 물질을, 에틸 에틸아세테이트 및 0.5% 암모늄 하이드록사이드의 혼합물로 용리하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 7-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (0.191 g, 0.446 mmol, 78.1% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 424.2 (M+H).

[0864] 단계 B: 7-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘의 제조: 2.5 mL의 DCM 중 7-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (0.191 g, 0.451 mmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산 (1.5 mL, 19.5 mmol)을 천천히 주위 온도에서 교반과 함께 불활성 분위기 하에서 첨가했다. 4간 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 그 다음 고진공 상에서 주말에 걸쳐 건조했다. 조 잔여물을 5 mL의 1M NaOH에서 취하고, 10분 동안 교반한 후, 고형 나트륨 클로라이드를, 수성 물질을 충분히 포화시키는 양으로 첨가했다. 그 다음, 수성 물질을 클로로포름으로 추출하고, 그 다음 DCM (50 mL) 중 10% MeOH로 추출했다. 유기 층들을 조합하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피의 제조에서 DCM에서 용해시키고, 곧 다량의 침전물을 관찰했다. 이 고형물을 진공 여과로 수집하고, 고형물을 DCM으로 헹구어서 7-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (0.070 g, 0.239 mmol, 52.9% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 294.1 (M+H).

[0865] 단계 C: 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴의 제조: 7-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (0.0600 g, 0.2046 mmol) 및 3-사이클로프로필아크릴로니트릴 (제조 B; 0.1048 g, 1.125 mmol)이 충전된 플라스크에 1 mL의 아세토니트릴 및 DBU (0.04588 mL, 0.3068 mmol)을 주위 온도에서 교반과 함께 첨가했다. 그 다음, 플라스크를 밀봉하고, 50℃로 밤새 가열했다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 실리카겔 칼럼 상에 직접 로딩하고, 0.5% 암모늄 하이드록사이드를 갖는 에틸 에틸아세테이트로 용리하여 표제 화합물 (0.047 g, 0.1204 mmol, 58.86% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 387.2 (M+H).

[0866] 표 4의 화합물을, 단계 A의 1-이소프로필-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 표 2로부터의 적절한 보로네이트 에스테르로 대체하여 실시예 34 단계 A-C의 절차에 따라 제조했다.

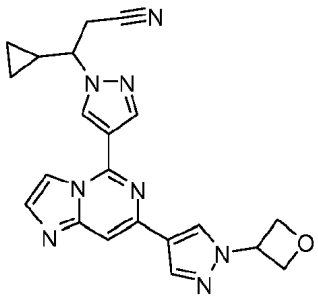
표 4

실시예 번호	구조	명칭	MS
35		3-사이클로프로필-3-(4-(7-(1-(피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴	(apci) m/z = 436.2 (M+H)
36		3-사이클로프로필-3-(4-(7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴	(apci) m/z = 429.2 (M+H)
37		3-사이클로프로필-3-(4-(7-(1-이소부틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴	(apci) m/z = 401.2 (M+H)

[0867]

[0868] **실시예 38**

[0869] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴

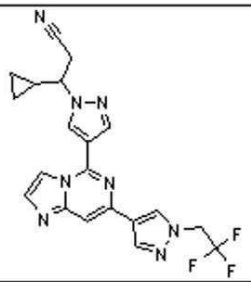
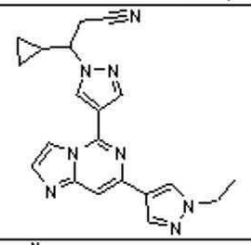
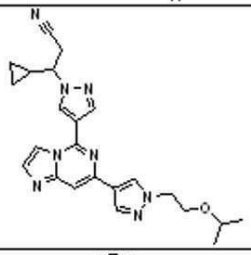
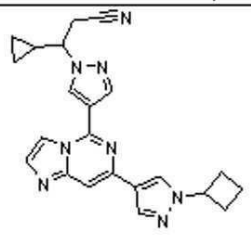


[0870]

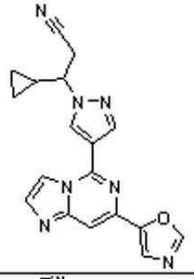
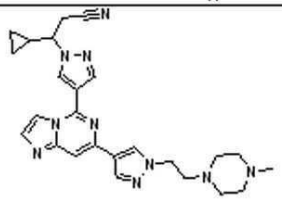
[0871] 3-(4-(7-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-3-사이클로프로필프로판니트릴 (제조 M; 0.050 g, 0.16 mmol), 1-(옥세탄-3-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (표 2, 화합물 f; 0.078 g, 0.21 mmol), 및 칼륨 포스페이트 (0.24 mL, 0.48 mmol)이 충전된 플라스크에 2 mL의 디옥산을 첨가하고, 아르곤으로 5분 내내 거품을 생기게 한 후, 디사이클로헥실(2',4',6'-트리이소프로필바이페닐-2-일)포스핀 (0.015 g, 0.032 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (0.015 g, 0.016 mmol)을 첨가했다. 반응을 격막으로 설치하고, 아르곤으로 반응을 통해 10분 동안 거품을 생기게 한 후, 이것을 밀봉하고, 그 다음 75℃로 2시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 미리 습식화된 실리카겔 칼럼 상에 직접 로딩하고, 0.5% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 에틸 에틸아세테이트로 용리하여 표제 화합물 (0.034 g, 0.081 mmol, 50% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 401.2 (M+H).

[0872] 표 5의 화합물을, 1-(옥세탄-3-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 적절한 보로네이트 에스테르 또는 붕산으로 대체하여, 실시예 38의 절차에 따라 제조했다.

표 5

실시예 번호	구조	명칭	MS
39		3-사이클로프로필-3-(4-(7-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴	(apci) m/z = 427.1 (M+H)
40		3-사이클로프로필-3-(4-(7-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴	(apci) m/z = 373.2 (M+H)
41		3-사이클로프로필-3-(4-(7-(1-(2-이소프로폭시에틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴	(apci) m/z = 331.2 (M+H)
42		3-(4-(7-(1-사이클로부틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-3-사이클로프로필프로판니트릴	(apci) m/z = 399.2 (M+H)

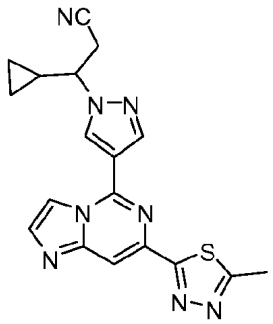
[0873]

실시예 번호	구조	명칭	MS
43		3-사이클로프로필-3-(4-(7-(옥사졸-5-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴	(apci) m/z = 346.1 (M+H)
44		3-사이클로프로필-3-(4-(7-(1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴	(apci) m/z = 471.3 (M+H)

[0874]

[0875] **실시예 45**

[0876] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴



[0877]

[0878] 단계 A: 메틸 5-하이드록시이미다조[1,2-c]피리미딘-7-카복실레이트의 제조: 7-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-5(6H)-온 (제조 H; 3.56 g, 21.0 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노) 페로센-디클로로팔라듐 (0.864 g, 1.05 mmol) 및 트리에틸아민 (8.78 mL, 63.0 mmol)을 MeOH (70 mL)에서 스테인레스강 밤(bomb)에서 현탁시켰다. 시스템을 밀봉하고, 그 다음 150 psi의 일산화탄소 (CO)로 충전했다. 시스템을 퍼지하고, 그 다음 CO로 재충전하고, 그 다음 120℃에서 15시간 동안 가열했다. 시스템을 30 ℃로 냉각하고, 그 다음 주의하여 배출하여 CO(g)을 제거하고 질소로 퍼지하여 어떤 과량을 제거했다. 반응 혼합물을 500 mL 플라스크로 이동시키고, 농축하여 조 표제 화합물 (4.00 g, 98.0% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 194.1 (M+H).

[0879] 단계 B: 메틸 5-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-7-카복실레이트의 제조: 메틸 5-하이드록시이미다조[1,2-c]피리미딘-7-카복실레이트 (4.0 g, 21 mmol) 및 N,N-디에틸아닐린 (6.6 mL, 41 mmol)을 $POCl_3$ (80 mL, 870 mmol)에서 현탁시키고, 50℃에서 30분 동안 가열했다. 반응 혼합물은 이질적인 것으로 남아 있었고, 이로써 온도를 100 ℃로 상승시켰다 30분 후, LCMS 분석은, 5,7-디클로로이미다조[1,2-c]피리미딘 (이는 이전의 단계를 통해 운반된 7-클로로이미다조[1,2-c] 피리미딘-5-올로부터 형성된 것으로 추정됨)와 함께, 대부분 표제 화합물을 보여주었다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 농축하여 $POCl_3$을 제거했다. 잔여물을 빙욕에서 냉각시키고, 물로 주의하여 켄칭했다. 고형 K_2CO_3을 첨가하여 용액을 pH 7로 중화시킨 다음, 이것을 DCM으로 추출했다. 조합된 유기 층들을 바이오타지(Biotage) 상 분리기 카트리지를 통해 여과하고 DCM으로 세정했다. 여과물을 농축하여 증점된 어두운 녹색을 띤 갈색 잔여물을 얻었다. 밤새 교반하는 동안, 침전물이 형성되었다. 수득한 고형물을 DCM 및 Et_2O에서 분쇄하여 메틸 5-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-7-카복실레이트 (6.4 g, 21mmol, 100% 수율)을 붉

은 벽돌색 고형물로서 얻었다. 고형물은 70% 순수하지만, 그의 불용성으로 인해 이 단계에서 정제될 수 없었다. 조 물질을 다음 단계에서 직접 사용했다. MS (apci) m/z = 212.2 (M+H).

[0880] 단계 C: 메틸 5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-7-카복실레이트의 제조: 메틸 5-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-7-카복실레이트 (1.00 g, 4.73 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸 (제조 E; 1.53 g, 4.73 mmol), K_3PO_4 (2.01 g, 9.45 mmol), Pd_2dba_3 (0.433 g, 0.473 mmol), XPHOS (0.563 g, 1.18 mmol)을 건조 상태로 조합했다. 이것에 이소프로판올 (20 mL) 및 물 (0.34 mL, 19 mmol)을 첨가했다. 10분 동안 탈가스 후, 플라스크를 밀봉하고, 80℃로 15시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 EtOAc에서 희석시키고, 미용해된 고형물을 여과로 제거했다. 여과물을 농축시키고, 50-100% EtOAc/헥산 구배를 사용하는 실리카 크로마토그래피로 정제하여 메틸 5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-7-카복실레이트 (0.477 g, 1.28 mmol, 27.0% 수율)을 오렌지색 갈색 고형물로서 제공했다. MS (apci) m/z = 374.1 (M+H).

[0881] 단계 D: 5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조-[1,2-c]피리미딘-7-카보하이드라지드의 제조: 20 mL 플라스크에서, 메틸 5-(1-((2-(트리메틸실릴)-에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-7-카복실레이트 (실시예 122; 단계 C) (50 mg, 0.13 mmol)을 EtOH (540 μL, 0.13 mmol)에서 현탁시켰다. 이것에 많은 과량의 하이드라진 히드레이트 (104 μL, 3.3 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 1시간 동안 환류하고, 그 다음 농축 건조했다. 잔여물을 EtOAc에서 희석시키고, 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하여 5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-7-카보하이드라지드 (45 mg, 90% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. MS (apci) m/z = 374.4 (M+H).

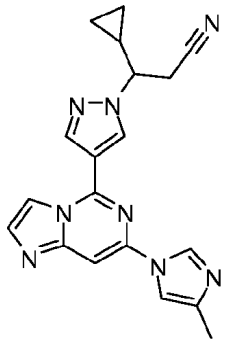
[0882] 단계 E: N'-아세틸-5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-7-카보하이드라지드의 제조: 20 mL 플라스크에서, 5-(1-((2-(트리메틸실릴)-에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-7-카보하이드라지드 (45.1 mg, 0.121 mmol)을 DCM (604 μL, 0.121 mmol)에서 용해시켰다. 0℃로 냉각한 후, 트리에틸아민 (20.2 μL, 0.145 mmol) 및 아세틸 클로라이드 (9.45 μL, 0.133 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 주위 온도로 15시간 동안 따뜻하게 했다. 그 다음 이것을 EtOAc에서 희석시키고, 물 및 염수로 세정했다. 그 다음 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 N'-아세틸-5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-7-카보하이드라지드 (40.9 mg, 81.5% 수율)을 밝은 황색 고형물로서 얻었다. MS (apci) m/z = 416.2 (M+H).

[0883] 단계 F: 2-(5-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)-5-메틸-1,3,4-티아디아졸의 제조: 20 mL 플라스크에서, N'-아세틸-5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-7-카보하이드라지드 (40.9 mg, 0.0984 mmol)을 디옥산 (984 μL, 0.0984 mmol)에서 용해시켰다. 이것에 2-인 펜타설파이드 (21.9 mg, 0.0492 mmol) 및 비스(트리메틸실릴)에테르 (32.0 mg, 0.197 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 100℃로 72시간 동안 가열했다. 냉각 후, 반응 혼합물을 H_2O (1 mL) 중 K_2CO_3 (45.5 mg)의 용액으로 켄칭했다. 혼합물을 20분 동안 교반하고, 그 다음 진공에서 농축하여 용매를 제거했다. 잔여물을 물에서 용해시키고, DCM으로 추출했다. 조합된 유기 층들을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하여 티아디아졸 (17.4 mg, 62.4% 수율)을 황색 고형물로서 얻었다. 조 물질을 다음 단계에서 취했다. MS (apci) m/z = 284.2 (M+H).

[0884] 단계 G: 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)이미다조-[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴의 제조: 20 mL 플라스크에서, 2-(5-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)-5-메틸-1,3,4-티아디아졸 (17.4 mg, 0.0614 mmol) 및 3-사이클로프로필아크릴로니트릴 (제조 B; 17.2 mg, 0.184 mmol)을 DMF (614 μL, 0.0614 mmol)에서 현탁시켰다. 이것에 DBU (23.0 μL, 0.154 mmol)을 첨가하고, 주위 온도에서 40시간 동안 교반했다. 반응은 완료되지 않았고, 이로써 DBU (23.0 μL, 0.154 mmol) 및 3-사이클로프로필아크릴로니트릴 (17.2 mg, 0.184 mmol)의 또 다른 부분을 첨가했다. 4시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc에서 희석하고, 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 황색 오일을 얻었다. 조 물질을 0-10% MeOH/EtOAc 구배를 사용하는 실리카 크로마토그래피로 정제하여 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴 (7.2 mg, 31% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 377.2 (M+H).

[0885] **실시예 46**

[0886] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴



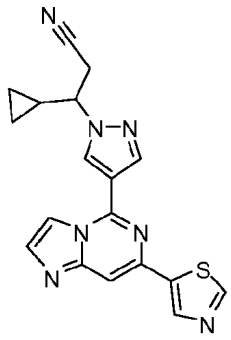
[0887]

[0888] 단계 A: 7-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘의 제조: 4-메틸-1H-이미다졸 (0.117 g, 1.43 mmol) 및 1 mL의 N,N-디메틸포름아마이드가 충전된 플라스크에 나트륨 하이드라이드 (오일 분산물 중 60%) (0.0514 g, 1.29 mmol)을 0℃에서 교반과 함께 첨가했다. 그 다음, 반응 혼합물을 질소 하에서 두었고, 주위 온도로 따뜻하게 하고, 30분 동안 교반했다. 반응에 7-클로로-5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (제조 G; 0.100 g, 0.286 mmol)을 첨가하고, 아르곤으로 반응에 5분 동안 거품을 일으켰다. 반응을 밀봉하고, 100℃로 가열했다. 반응을 디클로로메탄 (50 mL)으로 희석하고, 5 mL의 수성 포화 중탄산나트륨을 첨가했다. 반응 혼합물을 20분 동안 교반하고, 그 다음 감압 하에서 50℃에서 농축 건조하고, 고진공 상에서 밤새 건조했다. 조 물질을 1:1 에틸 에틸아세테이트:디클로로메탄으로 5% 메탄올 (100 mL)과 함께 취하고, 1시간 동안 초음파처리했다. 이 서스펜션을 여과하고, 케이크를 EtOAc (50 mL)로 세정하고, 그 다음, 헹군 물질을 감압 하에서 농축했다. 수득한 잔여물을 0.5 % 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 디클로로메탄 중 1% 메탄올로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 7-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (0.053 g, 0.077 mmol, 27% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 396.2 (M+H).

[0889] 단계 B: 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴의 제조: 실시예 34 단계 B 및 C와 동일한 방식으로 그리고 7-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 대신에 7-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘을 사용하여 표제 화합물 (0.010 g, 0.0163 mmol, 44% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 359.1 (M+H).

[0890] **실시예 47**

[0891] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(티아졸-5-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴



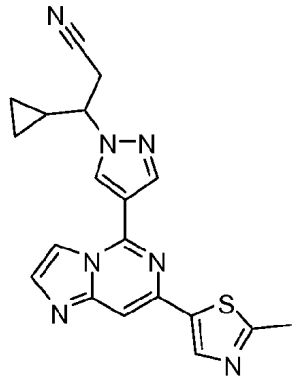
[0892]

[0893] 3-(4-(7-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-3-사이클로프로필프로판니트릴 (제조 M; 0.020 g, 0.064 mmol), 5-(트리부틸스탄닐)티아졸 (0.029 g, 0.077 mmol), 디사이클로헥실(2',4',6'-트리이소프로필바이페닐-2-일)포스핀 (0.0061 g, 0.013 mmol), 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (0.0059 g, 0.0064 mmol)이 충전된 플라스크에, 비우고, 아르곤으로 역충전하고, 1.5 mL의 디옥산을 첨가했다. 아르곤으로 반응에 5분 동안 거품을 일으키고, 플라스크를 밀봉하고, 100℃로 3시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 미리 적신 미리 실리카겔 칼럼 상에 로딩하고 0.5% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 에틸 에틸아세테이트로 용리하여 표제 화

합물 (0.018 g, 0.050 mmol, 78% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 362.1 (M+H).

[0894] **실시예 48**

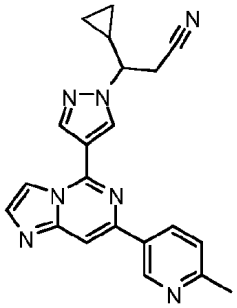
[0895] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(2-메틸티아졸-5-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴

[0896] 

[0897] 실시예 47과 동일한 방식으로, 5-(트리부틸스탄닐) 티아졸 대신에 2-메틸-5-(트리메틸스탄닐)티아졸을 사용하여 표제 화합물 (0.021 g, 0.056 mmol, 70% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 376.1 (M+H).

[0898] **실시예 49**

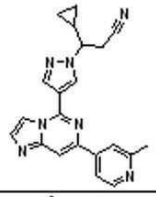
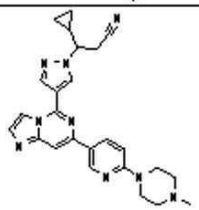
[0899] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(6-메틸피리딘-3-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴

[0900] 

[0901] 디옥산 (5 mL) 중 3-(4-(7-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-3-사이클로프로필-프로판니트릴 (제조 M; 50 mg, 0.16 mmol)을 K_2CO_3 (66 mg, 0.48 mmol), 디아세톡시팔라듐 (1.8 mg, 0.0080 mmol), 6-메틸피리딘-3-일붕산 (44 mg, 0.32 mmol) 및 나트륨 2'-(디사이클로헥실포스피노)-2,6-디메톡시바이페닐-3-설포네이트 (8.2 mg, 0.016 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 아르곤으로 탈가스하고, 밀봉하고, 80℃로 5시간 동안 가열했다. 반응을 주위 온도로 냉각시키고, 감압 하에서 농축했다. 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피 (DCM/MeOH 10:1)로 정제하여 최종 생성물 (20 mg, 34% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 370.2 (M+H).

[0902] 표 6의 화합물을, 6-메틸피리딘-3-일붕산 대신에 적절한 상업적으로 이용가능한 보로네이트 에스테르를 사용하여 실시예 49의 절차에 따라 제조했다.

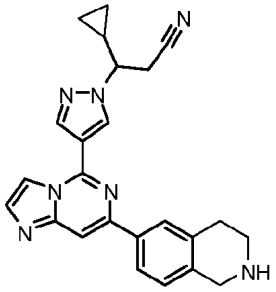
표 6

실시예 번호	구조	명칭	MS
50		3-사이클로프로필-3-(4-(7-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴	(apci) m/z = 370.3 (M+H)
51		3-사이클로프로필-3-(4-(7-(6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴	(apci) m/z = 454.2 (M+H)

[0903]

[0904] **실시예 52**

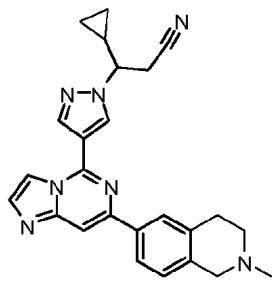
[0905] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴

[0906] 

[0907] 디옥산 (5 mL) 중 3-(4-(7-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-3-사이클로프로필-프로판니트릴 (제조 M; 50 mg, 0.16 mmol)을 K_2CO_3 (66 mg, 0.48 mmol), 디아세톡시팔라듐 (1.8 mg, 0.0080 mmol), 2-(tert-부톡시카보닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일붕산 (89 mg, 0.32 mmol) 및 나트륨 2'-(디사이클로헥실포스피노)-2,6-디메톡시바이페닐-3-설포네이트 (8.2 mg, 0.016 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 아르곤으로 탈가스하고, 밀봉하고, 80℃로 5시간 동안 가열했다. 반응을 주위 온도로 냉각시키고, 감압 하에서 농축했다. 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피 (DCM/MeOH 10:1)로 정제하여 중간체 생성물을 얻었고, 이것에 DCM/TFA (1 mL/1 mL)을 첨가했다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, 감압 하에서 농축했다. 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피 (DCM/MeOH/NH_4OH 10:1:0.1)로 정제하여 최종 생성물 (20 mg, 31% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 410.3 (M+H).

[0908] **실시예 53**

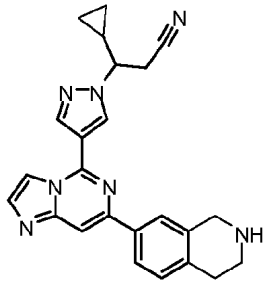
[0909] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴

[0910] 

[0911] DCM/MeOH (1 mL/1 mL) 중 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴 (실시예 52; 10 mg, 0.024 mmol)에 포름알데하이드 (49 mg, 0.49 mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (16 mg, 0.073 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반하고, 감압 하에서 농축했다. 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피 (DCM/MeOH/NH_4OH 10:1:0.1)로 정제하여 최종 생성물 (5.0 mg, 48% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 424.3 (M+H).

[0912] **실시예 54**

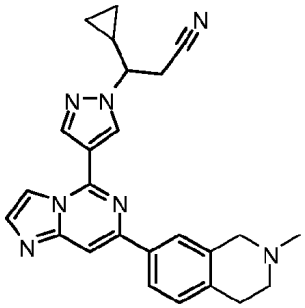
[0913] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴

[0914] 

[0915] 실시예 52와 동일한 방식으로, 2-(tert-부톡시카보닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일붕산 대신에 2-(tert-부톡시카보닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일붕산을 사용하여 표제 화합물 (20 mg, 31% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 410.3 (M+H).

[0916] **실시예 55**

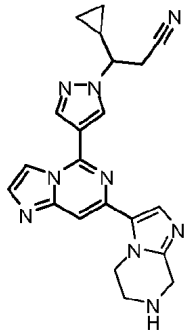
[0917] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴

[0918] 

[0919] DCM/MeOH (1mL/1mL) 중 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴 (실시예 54; 10 mg, 0.024 mmol)에 포름알데하이드 (49 mg, 0.49 mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (16 mg, 0.073 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반하고, 감압 하에서 농축했다. 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피 (DCM/MeOH/NH_4OH 10:1:0.1)로 정제하여 최종 생성물 (5.0 mg, 48% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 424.3 (M+H).

[0920] **실시예 56**

[0921] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-a]피라진-3-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴

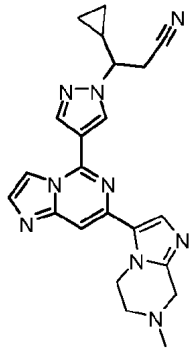


[0922]

[0923] 디옥산 (10 mL) 중 3-(4-(7-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-3-사이클로프로필-프로판니트릴 (제조 M; 100 mg, 0.320 mmol)에 K_2CO_3 (88.4 mg, 0.639 mmol), 디아세톡시팔라듐 (7.18 mg, 0.0320 mmol), 트리페닐포스핀 (16.8 mg, 0.0639 mmol) 및 tert-부틸 5,6-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-카복실레이트 (107 mg, 0.480 mmol)을 첨가했다. 반응을 밀봉하고, 95 ℃로 5시간 동안 가열했다. 반응을 주위 온도로 냉각시키고, 감압 하에서 농축했다. 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피 (DCM/MeOH/NH_4OH 10:1:0.1)로 정제하여 최종 생성물 (33 mg, 26% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 400.4 (M+H).

[0924] **실시예 57**

[0925] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(7-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-a]피라진-3-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴

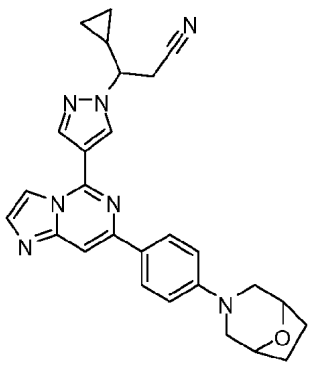


[0926]

[0927] DCM/MeOH (1 mL/1 mL) 중 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-a]피라진-3-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴 (실시예 56; 10 mg, 0.025 mmol)에 포름알데하이드 (50 mg, 0.50 mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (16 mg, 0.075 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반하고, 감압 하에서 농축했다. 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피 (DCM/MeOH/NH_4OH 10:1:0.1)로 정제하여 최종 생성물 (5.0 mg, 48% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 414.4 (M+H).

[0928] **실시예 58**

[0929] 3-(4-(7-(4-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-3-사이클로프로필프로판니트릴



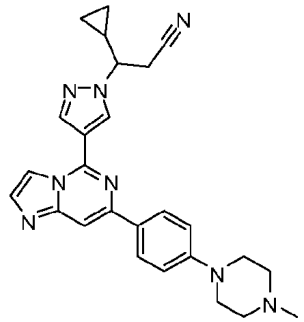
[0930]

[0931] 단계 A: 3-(4-(5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)페닐)-8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄의 제조: 7-(4-브로모페닐)-5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (제조 L; 0.250 g, 0.531 mmol), 8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄 (0.430 g, 3.80 mmol), 및 칼륨 2-메틸프로판-2-올레이트 (0.119 g, 1.06 mmol)이 충전된 플라스크에 6 mL의 THF를 주위 온도에서 교반과 함께 첨가했다. 아르곤으로 반응을 통해 10분 동안 거품을 생기게 한 후, 디사이클로헥실(2',6'-디메톡시바이페닐-2-일)포스핀 (0.0436 g, 0.106 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (0.0487 g, 0.0531 mmol)을 첨가했다. 아르곤으로 반응에 15분 동안 거품을 일으키게 한 후, 반응을 밀봉하고, 40℃에서 4시간 동안 진행했다. 반응에 더 많은 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (0.0487 g, 0.0531 mmol)을 충전하고, 아르곤으로 5분 동안 퍼지한 후, 밀봉하고, 40℃에서 7시간 동안 진행했다. 반응 혼합물을 DCM 및 수성 포화 중탄산나트륨 (2 mL)으로 희석하고, 30분 동안 교반했다. 층들을 분리하고, 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 조 잔여물을 DCM 중 1% 메탄올로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 3-(4-(5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)페닐)-8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄 (0.133 g, 0.265 mmol, 49.0% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 503.2 (M+H).

[0932] 단계 B: 3-(4-(7-(4-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-3-사이클로프로필프로판니트릴의 제조: 실시예 34 단계 B 및 C와 동일한 방식으로, 7-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 대신에 3-(4-(5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)페닐)-8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄을 사용하여 표제 화합물 (0.042 g, 0.08751 mmol, 52% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 466.2 (M+H).

[0933] **실시예 59**

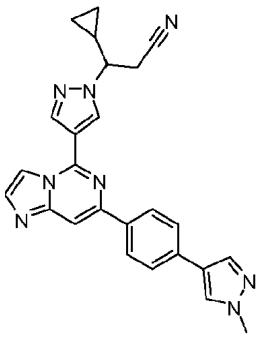
[0934] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴

[0935] 

[0936] 실시예 58 단계 A 내지 C와 동일한 방식으로, 단계 A의 8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄 대신에 1-메틸피페라진을 사용하여 표제 화합물 (0.030 g, 0.06298 mmol, 44% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 453.2 (M+H).

[0937] **실시예 60**

[0938] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴

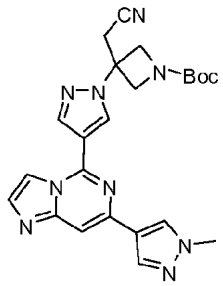
[0939] 

[0940] 단계 A: 7-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)-5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘의 제조: 7-(4-브로모페닐)-5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (제조 L; 0.200 g, 0.425 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (0.195 g, 0.935 mmol), 칼륨 포스페이트 (0.271 g, 1.28 mmol), 디사이클로헥실(2',4',6'-트리이소프로필바이페닐-2-일)포스핀 (0.0507 g, 0.106 mmol), 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (0.0389 g, 0.0425 mmol)이 충전된 플라스크를 비우고, 아르곤으로 역충전했다. 반응에 4 mL의 이소프로판올 (아르곤으로 30분 동안 탈가스) 및 물 (0.0460 mL, 2.55 mmol)을 첨가했다. 반응을 밀봉하고, 100℃에서 4시간 동안 진행했다. 그 다음, 반응을 DCM (100 mL)으로 희석하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 그 다음, 수득한 조 물질을, DCM 중 1-5% 메탄올의 선형 구배로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 7-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)-5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (0.174 g, 0.365 mmol, 85.9% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 472.2 (M+H).

[0941] 단계 B: 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴의 제조: 실시예 34 단계 B 및 C와 동일한 방식으로, 7-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 대신에 7-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)-5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘을 사용하여 표제 화합물 (0.036 g, 0.08120 mmol; 73% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 435.2 (M+H).

[0942] **실시예 61**

[0943] tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트

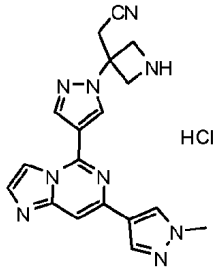


[0944]

[0945] 오버헤드 기계적 교반기가 구비된 5L 4목 플라스크에서 5-클로로-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (제조 J; 34.83 g, 149.1 mmol), tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트 (제조 F; 86.82 g, 223.6 mmol), 및 K_3PO_4 (94.92 g, 447.2 mmol)을 분말 깔때기로 첨가했다. 디옥산 (745.3 mL, 149.1 mmol)을 첨가하여 깔때기를 헹구었다. $Pd(PPh_3)_4$ (17.23 g, 14.91 mmol), 그 다음 74.5 mL의 물을 첨가했다. 반응 혼합물을, 내부 온도 탐침으로 측정된 바와 같이 70℃로 천천히 가열했다. 6시간 동안 가열한 후, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각했다. 반응 혼합물을 EtOAc (500 mL) 및 물 (100 mL)에서 희석하고, 그 다음 수득한 고형물을 여과했다. 고형물을 EtOAc (2×500 mL)로 세정하여 회백색 고형물을 얻었고, 이를 5L 4목 플라스크에 재도입하고, 1L의 물 및 300 mL의 EtOAc으로 희석했다. 이것을 3시간 교반하고, 그 다음 고형물을 여과로 분리했다. EtOAc (2×500 mL)로 세정한 후, 고형물을 건조하여 tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트 (60.83 g, 132.4 mmol, 88.81% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 460.1 (M+H).

[0946] **실시예 62**

[0947] 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴 하이드로클로라이드

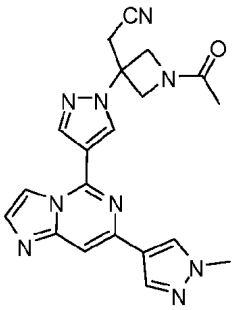


[0948]

[0949] 5L 4목 플라스크에 오버헤드 교반기를 구비하고, N_2로 퍼지했다. 이것에 tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트 (실시예 61; 60.83 g, 132.4 mmol) 및 디옥산 (661.9 mL, 132.4 mmol)를 첨가하고, 플라스크를 차가운 물 배쓰에서 넣었다. 디옥산 (661.9 mL, 2648 mmol) 중 4N HCl을 빠른 흐름으로 첨가했다. 추가 50 mL의 디옥산을 첨가하여 측면을 세정했다. 반응은 2시간 멈추고, 이로써 디옥산 중 다른 140 mL의 HCl을 첨가했다. 4시간 후, 디옥산 중 다른 50 mL의 HCl산을 첨가하여 완료되도록 했다. 고형물을 여과하고, 디옥산으로 세정하고, 그 다음 Et_2O로 세정했다. 수득한 고형물을 고진공 하에서 건조하여 표제 화합물의 76 g (77 중량%, 103% 수율)을 분말성 백색 고형물로서 얻었다. MS (apci) m/z = 360.2 (M+H).

[0950] **실시예 63**

[0951] 2-(1-아세틸-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴

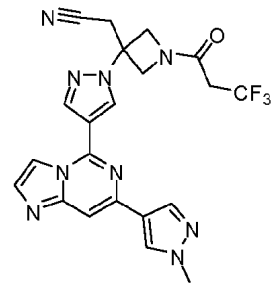


[0952]

[0953] THF (460 μL, 0.046 mmol) 중 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴 하이드로클로라이드 (실시예 62; 20 mg, 0.046 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (19 μL, 0.14 mmol) 및 아세트산 무수물 (5.7 mg, 0.056 mmol)을 첨가했다. 주위 온도에서 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물에서 희석했다. 반응 혼합물을 0-100% 아세토니트릴/물 구배를 사용하는 역상 HPLC로 직접 정제하여 2-(1-아세틸-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴 (15 mg, 0.038 mmol, 82% 수율)을 솜털같은 백색 고형물로서 얻었다. MS (apci) m/z = 402.2 (M+H).

[0954] **실시예 64**

[0955] 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(3,3,3-트리플루오로프로파노일)아제티딘-3-일)아세토니트릴

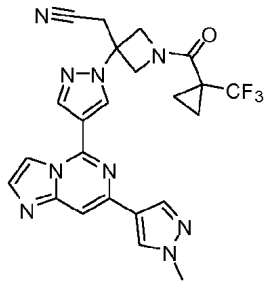


[0956]

[0957] 건조 DMF (0.50 mL) 중 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴 하이드로클로라이드 (실시예 62, 50.0 mg, 0.116 mmol) 및 HATU (52.8, 0.139 mmol)의 용액에 3,3,3-트리플루오로프로파노산 (19.3 mg, 0.150 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 2분 동안 교반했다. DIEA (80.6 μL, 0.463 mmol)을 첨가하고, 수득한 균일 용액을 주위 온도에서 18시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 H_2O (5.0 mL)에 첨가하고, EtOAc로 추출했다. 조합된 추출물을 H_2O, 포화 수성 $NaHCO_3$로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 용액을, EtOAc, 그 다음 10% MeOH/EtOAc로 용리하는 실리카겔 칼럼을 통해 용리했다. 10% MeOH/EtOAc 풀을 농축하여 표제 화합물 (32 mg, 59% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. MS (apci) m/z = 470.2 (M+H).

[0958] **실시예 65**

[0959] 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(1-(트리플루오로메틸)사이클로프로판카보닐)아제티딘-3-일)아세토니트릴

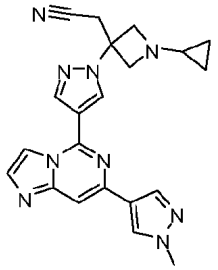


[0960]

[0961] 표제 화합물을, 실시예 64의 방법에 따라, 3,3,3-트리플루오로프로파노산 대신에 1-(트리플루오로메틸)사이클로프로판 카복실산을 사용하여 제조했다. 화합물을 백색 고형물 (25 mg, 44% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 496.3 (M+H).

[0962] **실시예 66**

[0963] 2-(1-사이클로프로필-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴

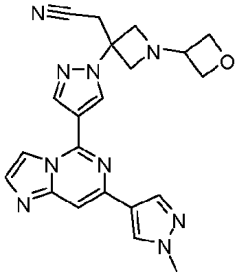


[0964]

[0965] 2:1 MeOH/아세트산 (0.60 mL) 중 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴 하이드로클로라이드 (실시예 62, 50.2 mg, 0.107 mmol)의 미세 서스펜션에 (1-에톡시사이클로프로폭시)트리메틸실란 (94.2 mg, 0.535 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 5분 동안 교반했다. 나트륨 시아노보로하이드라이드 (42.5 mg, 0.642 mmol)을 한번에 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반했다. 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 농축 건조했다. 잔여 백색 고형물을 DCM 및 1M K_2CO_3 (3 mL 각각)으로 분할하고, 혼합물을, 층들 모두가 균일할 때까지 교반했다. DCM 층을 제거하고, 수성 층을 DCM으로 추출했다. 조합된 DCM 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 농축하여 무색 유리를 얻었다. 유리를 EtOAc, 5% MeOH/EtOAc, 및 10% MeOH/EtOAc의 단계 구배로 용리하는 실리카겔 칼럼 상에서 정제하여 표제 화합물 (35 mg, 82% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. MS (apci) m/z = 400.2 (M+H).

[0966] **실시예 67**

[0967] 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(옥세탄-3-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴

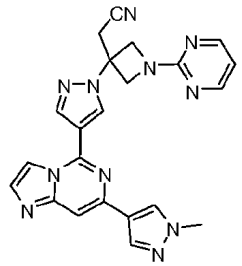


[0968]

[0969] 건조 MeOH (1.0 mL) 중 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴 하이드로클로라이드 (실시예 62, 78.4 mg, 0.181 mmol)의 서스펜션에 순차적으로 3-옥세타논 (39.2 mg, 0.544 mmol) 및 아세트산 (0.30 mL)을 첨가했다. 혼합물을 주위 온도에서 5분 동안 교반하고, 나트륨 시아노보로하이드라이드 (72.0 mg, 1.29 mmol)을 천천히 부분들로 5분에 걸쳐 첨가했다. 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하고, 추가 3-옥세타논 (2.0 당량)을 첨가했다. 교반을 4시간 동안 계속하고, 혼합물 농축 건조했다. 잔여 고형물을 DCM 및 1M K_2CO_3 (3 mL 각각)로 분할하고, 1M NaOH를 첨가하여 pH를 13으로 조정했다. 혼합물을 층들 모두가 균일할 때까지 교반하고, DCM 층을 제거하고, 수성 층을 DCM으로 추출했다. DCM 추출물을 조합하고, Na_2SO_4 상에서 건조했다. 용액을 DCM, 10% MeOH/EtOAc, 그 다음 20% (9:1MeOH/NH_4OH)/EtOAc로 용리하는 실리카겔 플러그를 통해 용리했다. 20% 풀을 농축하여 무색 유리를 얻었다. 유리를 최소 DCM에서 용해시키고, 헥산으로 처리하여 과립형 백색 침전물을 얻었다. 서스펜션을 농축하여 표제 화합물 (54 mg, 72% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. MS (apci) m/z = 416.2 (M+H).

[0970] **실시예 68**

[0971] 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(피리미딘-2-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴

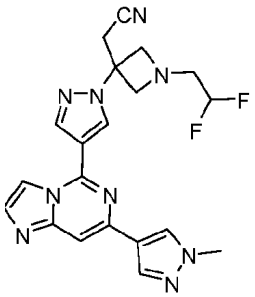


[0972]

[0973] 아세토니트릴 (690 μL, 0.069 mmol) 중 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴 하이드로클로라이드 (실시예 62; 30 mg, 0.069 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (38 mg, 0.28 mmol) 및 2-브로모피리미딘 (12 mg, 0.076 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 45℃로 3일 동안 가열했다. EtOAc에서 희석한 후, 혼합물을 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공 농축하여 맑은 무색 오일을 얻었다. 오일을 0-100% 아세토니트릴/물 구배를 사용하는 역상 HPLC로 정제하여 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(피리미딘-2-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴 (6.1 mg, 20% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. MS (apci) m/z = 438.2 (M+H).

[0974] **실시예 69**

[0975] 2-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴

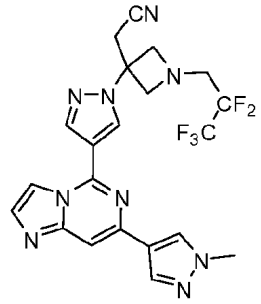


[0976]

[0977] 아세토니트릴 (694 μL, 0.0694 mmol) 중 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴 하이드로클로라이드 (실시예 62; 30.0 mg, 0.0694 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (38.4 mg, 0.278 mmol) 및 2,2-디플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트 (29.7 mg, 0.139 mmol)을 첨가했다. 45℃로 2시간 동안 가열한 후, 반응은 불완전했고, 2,2-디플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트 (20.0 mg, 0.0936 mmol)의 다른 부분을 첨가하여 완료되도록 했다. 역상 HPLC로 조 반응 혼합물을 정제하여 2-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴 (13.2 mg, 45% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 424.2 (M+H).

[0978] **실시예 70**

[0979] 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)아제티딘-3-일)아세토니트릴

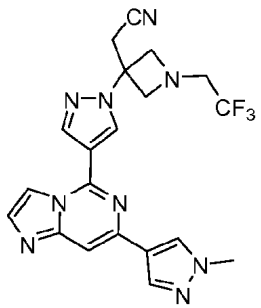


[0980]

[0981] 아세토니트릴 (694 μL, 0.0694 mmol) 중 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴 하이드로클로라이드 (실시예 62; 30.0 mg, 0.0694 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (38.7 μL, 0.278 mmol) 및 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필 트리플루오로메탄설포네이트 (39.1 mg, 0.139 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 45℃로 2시간 동안 가열했다. 조 반응 혼합물을 역상 HPLC로 정제하여 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)아제티딘-3-일)아세토니트릴 (2.0 mg, 5.9% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 492.2 (M+H).

[0982] **실시예 71**

[0983] 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴



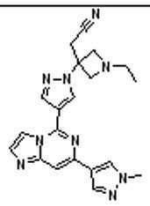
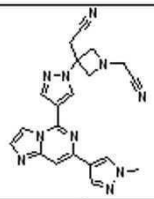
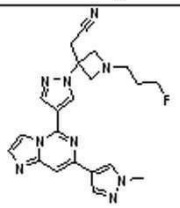
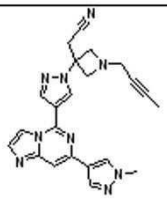
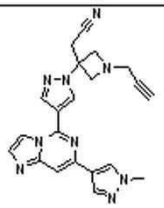
[0984]

[0985] 아세토니트릴 (1.2 mL, 0.12 mmol) 중 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴 하이드로클로라이드 (실시예 62; 50 mg, 0.12 mmol)의 용액에 K_2CO_3

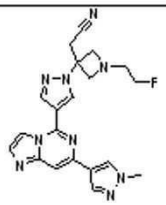
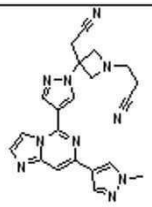
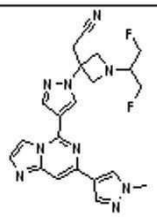
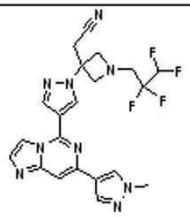
(48 mg, 0.35 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트 (30 mg, 0.13 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 45℃로 15시간 동안 가열하고, 그 다음 냉각했다. 물에서 희석한 후, 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 0-100% 아세토니트릴/물 구배를 사용하는 역상 HPLC로 조 물질을 정제하여 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴 (24 mg, 48.0% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 442.2 (M+H).

[0986] 표 7의 화합물을, 적절한 개시 물질을 사용하여 실시예 71의 방법(알킬화)에 따라 제조했다.

표 7

실시예 번호	구조	명칭	MS
72		2-(1-에틸-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴	(apci) m/z = 388.2 (M+H)
73		2,2'-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1,3-디일)디아세토니트릴	(apci) m/z = 399.5 (M+H)
74		2-(1-(3-플루오로프로필)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴	(apci) m/z = 420.2 (M+H)
75		2-(1-(부트-2-이닐)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴	(apci) m/z = 412.2 (M+H)
76		2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(프로프-2-이닐)아제티딘-3-일)아세토니트릴	(apci) m/z = 398.2 (M+H)

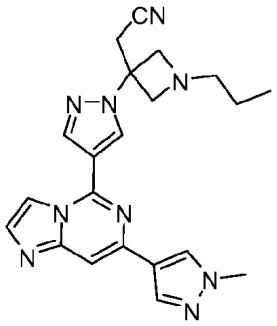
[0987]

실시예 번호	구조	명칭	MS
77		2-(1-(2-플루오로에틸)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴	(apci) m/z = 406.2 (M+H)
78		3-(3-(시아노메틸)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-일)프로판니트릴	(apci) m/z = 413.2 (M+H)
79		2-(1-(1,3-디플루오로프로판-2-일)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴	(apci) m/z = 438.3 (M+H)
80		2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,3,3-테트라플루오로프로필)아제티딘-3-일)아세토니트릴	(apci) m/z = 474.2 (M+H)

[0988]

[0989] **실시예 81**

[0990] 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-프로필아제티딘-3-일)아세토니트릴

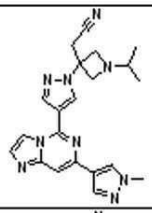
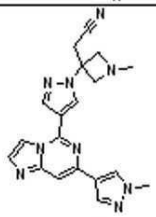
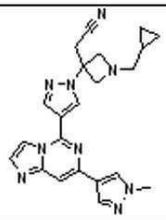
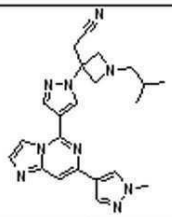
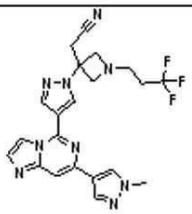


[0991]

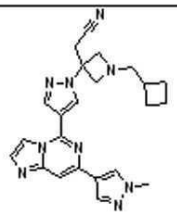
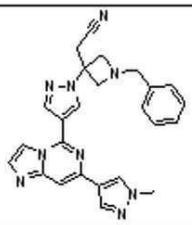
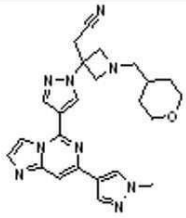
[0992] 2 mL 플라스크에서, 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴 하이드로클로라이드 (실시예 62; 15 mg, 0.035 mmol)을 아세토니트릴 (350 μL, 0.035 mmol)에서 현탁시켰다. 이것에 트리에틸아민 (19 μL, 0.14 mmol), 그 다음 프로피온알데하이드 (25 μL, 0.35 mmol)을 첨가했다. 30분 동안 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (37 mg, 0.17 mmol)을 첨가했다. 반응이 완료된 후, 포화 바이카보네이트 용액 및 EtOAc로 켄칭했다. 유기 층을 염수로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 잔여물을 0-100% 아세토니트릴/물 구배를 사용하는 역상 HPLC로 정제하여 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조-[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-프로필아제티딘-3-일)아세토니트릴 (7.1 mg, 51% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. MS (apci) m/z = 402.2 (M+H).

[0993] 표 8의 화합물을, 적절한 개시 물질을 사용하여 실시예 81의 방법(환원성 아민화)에 따라 제조했다.

표 8

실시예 번호	구조	명칭	MS
82		2-(1-이소프로필-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴	(apci) m/z = 402.2 (M+H)
83		2-(1-메틸-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴	(apci) m/z = 374.2 (M+H)
84		2-(1-(사이클로프로필메틸)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴	(apci) m/z = 414.2 (M+H)
85		2-(1-이소부틸-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴	(apci) m/z = 416.2 (M+H)
86		2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)아제티딘-3-일)아세토니트릴	(apci) m/z = 456.2 (M+H)

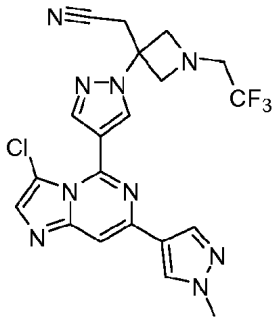
[0994]

실시예 번호	구조	명칭	MS
87		2-(1-(사이클로부틸메틸)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴	(apci) m/z = 428.2 (M+H)
88		2-(1-벤질-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴	(apci) m/z = 450.2 (M+H)
89		2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴	(apci) m/z = 458.3 (M+H)

[0995]

[0996] **실시예 90**

[0997] 2-(3-(4-(3-클로로-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴

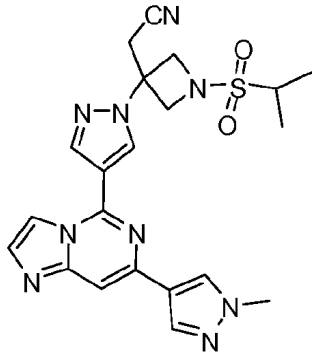


[0998]

[0999] DCM (1.5 mL) 중 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴 (실시예 71, 100 mg, 0.227 mmol)의 용액에 포화 $NaHCO_3$ (1.0 mL), 그 다음 *N*-클로로석신이미드 (46.3 mg, 0.340 mmol)을 한번에 첨가했다. 2상 혼합물을 격렬히 주위 온도에서 17시간 동안 교반하고, DCM (2 mL)로 희석했다. 용액을 H_2O로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 실리카겔 플러그 (EtOAc 용리)를 통해 용리했다. 용액을 농축하고, 잔여 유리를 최소 DCM에서 용해시키고, 헥산을 첨가하여 과립형 서스펜션을 얻었다. 서스펜션을 농축하고, 잔여 고형물을 따뜻한 25% EtOAc/헥산으로 세정하고, 진공에서 건조하여 표제 화합물 (22 mg, 20% 수율)을 아이보리색 백색 분말로서 얻었다. MS (apci) m/z = 476.1 (M+H).

[1000] **실시예 91**

[1001] 2-(1-(이소프로필설포닐)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴

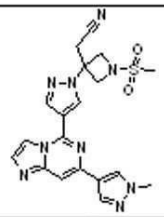
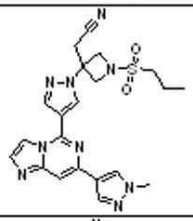
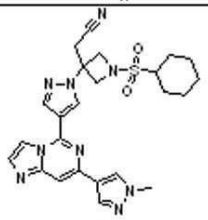
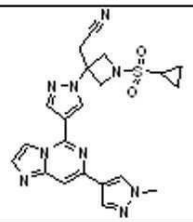
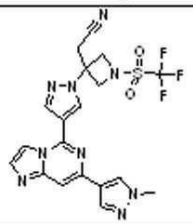


[1002]

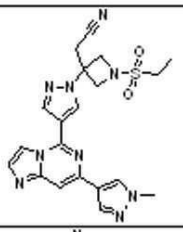
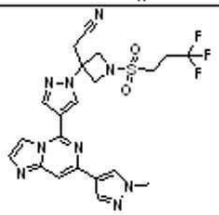
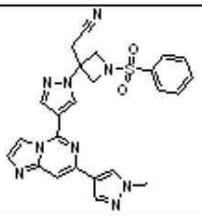
[1003] 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴 하이드로클로라이드 (실시예 62; 7.1 mg, 0.016 mmol)을 DCM (90 μL, 0.018 mmol)에서 현탁시키고, 빙욕에서 냉각시켰다. 이것에 트리에틸아민 (7.5 μL, 0.054 mmol), 그 다음 프로판-2-설포닐 클로라이드 (2.7 mg, 0.019 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 주위 온도로 따뜻하게 했다. 15시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc에서 희석시키고, 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 2-(1-(이소프로필설포닐)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴 (4.8 mg, 0.010 mmol, 58% 수율)을 밝은 황색 오일로서 얻었다. MS (apci) m/z = 466.6 (M+H).

[1004] 표 9의 화합물을, 적절한 개시 물질을 사용하여 실시예 91의 방법에 따라 제조했다.

표 9

실시예 번호	구조	명칭	MS
92		2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(메틸설포닐)아제티딘-3-일)아세토니트릴	(apci) m/z = 438.2 (M+H)
93		2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(프로필설포닐)아제티딘-3-일)아세토니트릴	(apci) m/z = 466.2 (M+H)
94		2-(1-(사이클로헥실설포닐)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴	(apci) m/z = 506.2 (M+H)
95		2-(1-(사이클로프로필설포닐)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴	(apci) m/z = 464.2 (M+H)
96		2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(트리플루오로메틸설포닐)아제티딘-3-일)아세토니트릴	(apci) m/z = 492.2 (M+H)

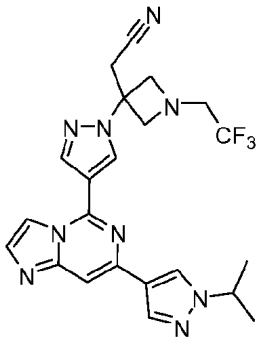
[1005]

실시예 번호	구조	명칭	MS
97		2-(1-(에틸설포닐)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴	(apci) m/z = 452.2 (M+H)
98		2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(3,3,3-트리플루오로프로필설포닐)아제티딘-3-일)아세토니트릴	(apci) m/z = 520.2 (M+H)
99		2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(페닐설포닐)아제티딘-3-일)아세토니트릴	(apci) m/z = 500.2 (M+H)

[1006]

[1007] **실시예 100**

[1008] 2-(3-(4-(7-(1-이소프로필-1-H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴



[1009]

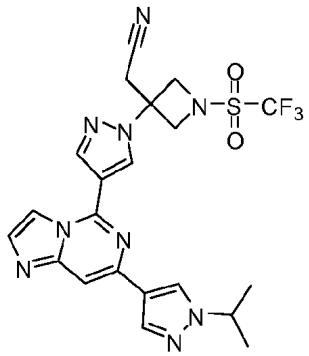
[1010] 단계 A: tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(4-(7-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트의 제조: 7-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (실시예 34, 단계 B)을, 실시예 34, 단계 C와 동일한 방식으로, 3-사이클로프로필아크릴로니트릴 대신에 tert-부틸 3-(시아노메틸렌)아제티딘-1-카복실레이트 (제조 F, 단계 A)를 사용하여 반응시키고, tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(4-(7-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트 (0.090 g, 0.1846 mmol, 64% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 488.3 (M+H).

[1011] 단계 B: 2-(3-(4-(7-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴 하이드로클로라이드의 제조: 1.5 mL의 디옥산 중 tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(4-(7-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트 (0.090 g, 0.185 mmol)의 서스펜션에 디옥산 중 수소 클로라이드 (1.8 mL, 7.20 mmol)을 주위 온도에서 교반과 함께 첨가했다. 2시간 후, 0.5 mL의 메탄올을 첨가하여 모든 고형물을 용해시키고, 반응을 감압 하에서 농축했다. 조 물질을 DCM에서 현탁시키고, 초음파처리하고, 3회 농축시키고, 수득한 조 물질을 고진공 상에서 3시간 동안 건조하여
2-(3-(4-(7-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴 하이드로클로라이드 (0.116 g, 0.217 mmol, 93% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 388.2 (M+H).

[1012] 단계 C: 2-(3-(4-(7-(1-이소프로필-1-H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴의 제조: 2-(3-(4-(7-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴 하이드로클로라이드 (0.050 g, 0.10 mmol)이 충전된 플라스크에 1 mL의 아세토니트릴, 칼륨 카보네이트 (0.10 g, 0.75 mmol), 및 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트 (0.040 g, 0.17 mmol)을 주위 온도에서 교반과 함께 첨가했다. 반응 그 다음, 플라스크를 밀봉하고, 주위 온도에서 주말에 걸쳐 진행했다. 반응을 DCM으로 희석하고, 서스펜션을 미리 습식화된 실리카겔 칼럼 상에 직접 로딩하고, 1% 암모늄 하이드록사이드와 함께 헥산 중 75% 에틸 에틸아세테이트로 용리하여 표제 화합물 (0.022 g, 0.047 mmol, 47% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 470.2 (M+H).

[1013] **실시예 101**

[1014] 2-(3-(4-(7-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(트리플루오로메틸설포닐)아제티딘-3-일)아세토니트릴

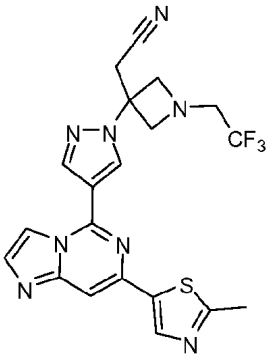


[1015]

[1016] 2-(3-(4-(7-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴 하이드로클로라이드 (실시예 100 단계 B; 0.050 g, 0.1006 mmol) 및 TEA (0.08416 mL, 0.6038 mmol) 및 1 mL의 DCM이 충전된 플라스크에 트리플루오로아세트산 무수물 (0.01862 mL, 0.1107 mmol)을 0℃에서 교반과 함께 첨가했다. 반응을 주위 온도로 따뜻하게 하고, 밤새 교반했다. 반응을 DCM (2 mL)로 희석하고, 그 다음 실리카 상에 직접 로딩하고, 1% 암모늄 하이드록사이드와 함께 헥산 중 75% 에틸 에틸아세테이트로 용리하여 표제 화합물 (0.018 g, 0.03465 mmol, 34.43% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 520.1 (M+H).

[1017] **실시예 102**

[1018] 2-(3-(4-(7-(2-메틸티아졸-5-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴



[1019]

[1020] 단계 A: 2-메틸-5-(5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)티아졸의 제조: 7-클로로-5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (제조 G; 0.200 g, 0.572 mmol) 및 2-메틸-5-(트리메틸스탄닐)티아졸 (0.165 g, 0.629 mmol)이 충전된 플라스크를 비우고, 아르곤으로 역충전한 후, 4 mL의 디옥산을 첨가하고, 아르곤으로 5분 동안 거품을 일으켰다. 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (0.0523 g, 0.0572 mmol) 및 디사이클로헥실(2',4',6'-트리이소프로필바이페닐-2-일)포스핀 (0.0545 g, 0.114 mmol)을 첨가하고, 아르곤으로 반응에 10분 동안 거품을 일으켰다. 반응 플라스크를 밀봉하고, 100℃로 교반과 함께 2시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 미리 습식화된 실리카겔 칼럼 상에 직접 로딩

하고, 1% 암모늄 하이드록사이드와 함께 25-100% 에틸 에틸아세테이트의 구배로 용리하여 2-메틸-5-(5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)티아졸 (0.196 g, 0.475 mmol, 83.1% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 413.1 (M+H).

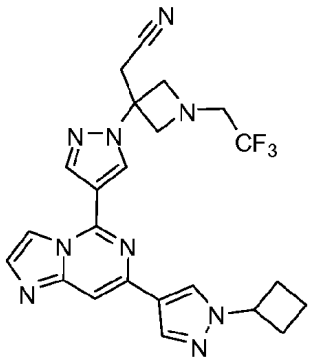
[1021] 단계 B: 5-(5-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)-2-메틸티아졸의 제조: 2-메틸-5-(5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)티아졸 (0.196 g, 0.475 mmol)을 3 mL의 DCM에서 용해시킨 후, TFA (2.0 mL, 26.0 mmol)을 천천히 실온에서 첨가했다. 반응을 실온에서 8시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하여 조 물질을 얻었다. 조 물질을, 1% NH4OH와 함께 DCM 중 5% MeOH로 용리하는 칼럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 표제 화합물 (0.087 g, 64.9% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 283.1 (M+H).

[1022] 단계 C: tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(4-(7-(2-메틸티아졸-5-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트의 제조: 2-메틸-5-(5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)티아졸 (14 mg, 0.50 mmol)을 실시예 34, 단계 C와 동일한 방식으로 제조하고, 3-사이클로프로필아크릴로니트릴 대신에 tert-부틸 3-(시아노메틸렌)아제티딘-1-카복실레이트 (제조 F, 단계 A; 0.0096 g, 0.050 mmol)을 사용하여 tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(4-(7-(2-메틸티아졸-5-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트 (0.018 g, 0.03702 mmol, 75% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 477.1 (M+H).

[1023] 단계 D: 2-(3-(4-(7-(2-메틸티아졸-5-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴의 제조: 실시예 100, 단계 B 및 C와 동일한 방식으로, tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(4-(7-(1-이소프로필-H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트 대신에 tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(4-(7-(2-메틸티아졸-5-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트를 사용하여 표제 화합물 (0.012 g, 0.022 mmol, 54% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 459.1 (M+H).

[1024] **실시예 103**

[1025] 2-(3-(4-(7-(1-사이클로부틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴



[1026]

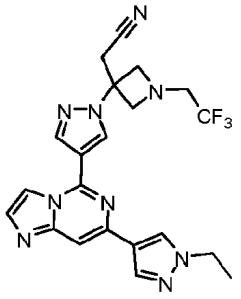
[1027] 단계 A: tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(4-(7-(1-사이클로부틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트의 제조: tert-부틸 3-(4-(7-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(시아노메틸) 아제티딘-1-카복실레이트 (0.080 g, 0.19 mmol) (제조 N), 1-사이클로부틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (표 2, 화합물 e; 0.072 g, 0.29 mmol), 및 칼륨 포스페이트 (0.29 mL, 0.58 mmol)을 3 mL의 디옥산에서 조합하고, 아르곤으로 반응을 통해 10분 동안 거품을 생기게 한 후, 디사이클로헥실(2',4',6'-트리이소프로필바이페닐-2-일)포스핀 (0.018 g, 0.039 mmol) 및 Pd_2dba_3 (0.018 g, 0.019 mmol)을 첨가했다. 아르곤으로 반응을 통해 15분 동안 거품을 생기게 했다. 반응 플라스크를 밀봉하고, 75℃로 교반과 함께 2.5시간 동안, 그 다음 주위 온도에서 밤새 가열했다. 반응을 감압 하에서 농축하고, 조 물질을, 0.5% NH_4OH을 함유하는 EtOAc로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(4-(7-(1-사이클로부틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트 (0.094 g, 0.19 mmol, 97% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 500.3 (M+H).

[1028] 단계 B: 2-(3-(4-(7-(1-사이클로부틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-

(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴의 제조: 실시예 100 단계 B 및 C와 동일한 방식으로 제조하고, tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(4-(7-(1-이소프로필-H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트 대신에 tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(4-(7-(1-사이클로부틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트를 사용하여 표제 화합물 (0.023 g, 0.044 mmol, 45% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 482.2 (M+H).

[1029] **실시예 104**

[1030] 2-(3-(4-(7-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴

[1031] 

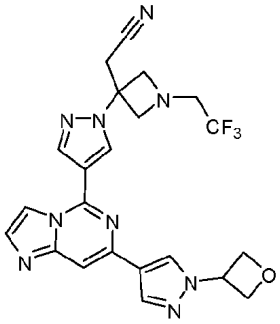
[1032] 단계 A: 2-(3-(4-(7-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴 하이드로클로라이드의 제조: 1 mL의 디옥산 중 tert-부틸 3-(4-(7-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(시아노메틸)아제티딘-1-카복실레이트 (제조 N; 0.050 g, 0.12 mmol)의 서스펜션에 수소 클로라이드 (0.5 mL, 2.0 mmol)를 디옥산 중 4M 용액으로 주위 온도에서 첨가했다. 반응 혼합물을 2.5시간 동안 교반했다. 그 다음, 용매를 질소 흐름 하에서 주위 온도에서 밤새 제거했다. 개시 물질의 약 5%가 관찰되었고, 이로써 조 물질에 대해 상기 약술된 반응 조건을 1시간 동안 수행하고 용매를 질소 흐름 하에서 다시 제거하여 2-(3-(4-(7-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴 하이드로클로라이드 (0.059 g, 0.13 mmol, 106% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 314.1 (M+H).

[1033] 단계 B: 2-(3-(4-(7-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴의 제조: 1.5 mL의 DMF에서 2-(3-(4-(7-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴 하이드로클로라이드 (0.059 g, 0.14 mmol), DIEA (0.15 mL, 0.84 mmol), 및 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트 (0.049 g, 0.21 mmol)를 조합하고, 주위 온도에서 교반과 함께 진행했다. 2시간 후, DMF를 감압 하에서 가열과 함께 제거하고, 조 물질을, 0.25% NH_4OH을 함유하는 1:1 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 2-(3-(4-(7-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴 (0.034 g, 0.086 mmol, 62% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 396.1 (M+H).

[1034] 단계 C: 2-(3-(4-(7-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴의 제조: 2-(3-(4-(7-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴 (0.015 g, 0.038 mmol), 1-에틸-1H-피라졸-4-일 붕산 (0.0080 g, 0.057 mmol), 및 K_3PO_4 (0.057 mL, 0.11 mmol)을 함유하는 플라스크에서 1 mL의 디옥산을 첨가하고, 아르곤으로 반응을 통해 10분 동안 거품을 생기게 한 후, 디사이클로헥실(2',4',6'-트리이소프로필바이페닐-2-일)포스핀 (0.0036 g, 0.0076 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (0.0035 g, 0.0038 mmol)을 첨가하고, 그 다음, 반응을 밀봉하고, 80℃로 6시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 실리카겔 칼럼 상에 직접 로딩하고, 0.5% NH_4OH를 함유하는 EtOAc로 용리하여 표제 화합물 (0.015 g, 0.031 mmol, 83% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 456.2 (M+H).

[1035] **실시예 105**

[1036] 2-(3-(4-(7-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴

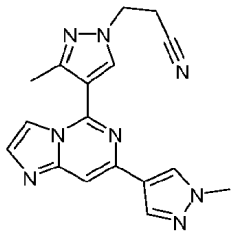


[1037]

[1038] 실시예 104, 단계 C와 동일한 방식으로, 1-에틸-1H-피라졸-4-일붕산 대신에 1-(옥세탄-3-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (표 2, 화합물 f)를 사용하여 표제 화합물을 2-(3-(4-(7-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴 (0.010 g, 0.021 mmol, 55% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 484.0 (M+H).

[1039] **실시예 106**

[1040] 3-(3-메틸-4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴



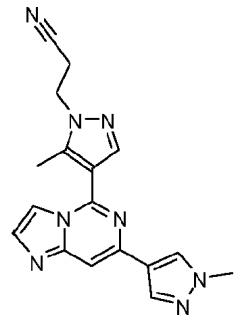
[1041]

[1042] 단계 A: 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘의 제조: 5-클로로-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (제조 J; 0.650 g, 2.78 mmol), 3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (0.868 g, 4.17 mmol), 및 2 M K_3PO_4 (4.17 mL, 8.35 mmol)이 충전된 플라스크에 20 mL의 DME를 첨가하고, 아르곤으로 15분 동안 거품을 일으킨 후, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) (0.321 g, 0.278 mmol)을 첨가했다. 플라스크를 밀봉하고, 반응을 100℃로 4시간 동안 가열하고, 그 다음 주위 온도로 냉각하고, 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 EtOAc (300 mL)로 희석하고, 수성 포화 중탄산나트륨 (50 mL)로 세정했다. 유기 층을 염수 (50 mL)로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 조 물질을, 침전물이 형성되기 시작하고 경시적으로 계속 증점될 때 DCM에서 크로마토그래피의 준비에서 취했다. 최소 MeOH (0.5 mL)의 첨가는 침전물을 용해시키지 못했다. 고형물을 진공 여과로 수집하고, 유지했다. 행군 물질을, 1% NH_4OH을 함유하는 EtOAc 중 5-10% MeOH의 구배로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제했다. 이것은 물질 생성시 성공적이었고, 이 물질을 상기 고형물과 조합하여 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (0.215 g, 0.770 mmol, 27.7% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 280.1 (M+H).

[1043] 단계 B: 3-(3-메틸-4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴의 제조: 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (0.025 g, 0.090 mmol) 및 아크릴로니트릴 (0.032 mL, 0.49 mmol)이 충전되 플라스크에 1 mL의 아세토니트릴 및 DBU (0.027 mL, 0.18 mmol)를 첨가하고, 플라스크를 질소 하에서 밀봉하고, 주위 온도에서 밤새 진행했다. 반응을 3 mL의 DCM으로 희석하고, 실리카겔 칼럼 상에 직접 로딩하고, 1% NH_4OH를 함유하는 EtOAc 중 1% MeOH로 용리하여 N-1 및 N-2에서 알킬화로부터 레지오이성질체의 혼합물을 얻었다. 혼합물을 실리카겔 크로마토그래피, 0.5% NH_4OH와 함께 DCM 중 1.0-5.0% MeOH의 구배로 용리하여 표제 화합물 (5.0 mg, 0.0150 mmol, 17% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 333.1 (M+H). 구조 및 레지오이성질체는 관찰된 nOe 신호에 의해 확인되었다.

[1044] **실시예 107**

[1045] 3-(5-메틸-4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴

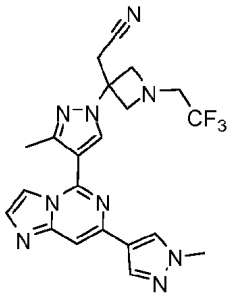


[1046]

[1047] 표제 화합물을 실시예 106으로부터 분리했다. 이 소수의 이성질체를, 1% NH_4OH를 함유하는 DCM 중 10% MeOH로 용리하는 분취 TLC로 정제하여 표제 화합물 (4.0 mg, 0.0120 mmol, 13% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 333.2 (M+H).

[1048] **실시예 108**

[1049] 2-(3-(3-메틸-4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴



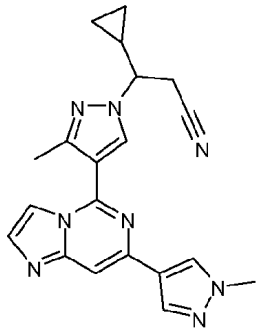
[1050]

[1051] 단계 A: tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(3-메틸-4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트)의 제조: 실시예 106, 단계 B와 동일한 방식으로, 아크릴로니트릴 대신에 tert-부틸 3-(시아노메틸렌)아제티딘-1-카복실레이트 (제조 F, 단계 A)를 사용하여 tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(3-메틸-4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트 (0.064 g, 0.135 mmol, 76% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 474.2 (M+H).

[1052] 단계 B: 2-(3-(3-메틸-4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일) 아세토니트릴의 제조: 실시예 100, 단계 B 및 C와 동일한 방식으로, tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(4-(7-(1-이소프로필-H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트 대신에 tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(3-메틸-4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트를 사용하여 표제 화합물 (0.018 g, 0.038 mmol, 53% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 456.2 (M+H).

[1053] **실시예 109**

[1054] 3-사이클로프로필-3-(3-메틸-4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴

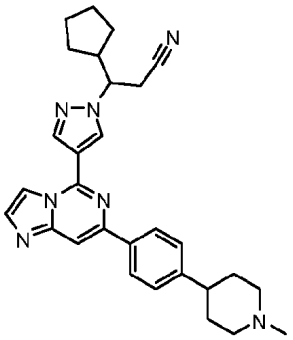


[1055]

[1056] 실시예 106 단계 B와 동일한 방식으로, 아크릴로니트릴 대신에 3-사이클로프로필아크릴로니트릴 (제조 B)를 사용하여 표제 화합물 (0.029 g, 0.0778 mmol, 87% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 373.2 (M+H).

[1057] **실시예 110**

[1058] 3-사이클로펜틸-3-(4-(7-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴



[1059]

[1060] 단계 A: tert-부틸 4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페리딘-1-카복실레이트의 제조: 디옥산 (40 mL) 중 tert-부틸 4-(4-브로모페닐) 피페리딘-1-카복실레이트 (13.5 g, 39.7 mmol)의 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (8.64 mL, 59.5 mmol) 및 트리에틸아민 (16.6 mL, 119 mmol)을 첨가했다. 용액을 아르곤으로 5분 동안 퍼지했다. 그 다음, 디클로로비스(아세토니트릴) 팔라듐 (0.309 g, 1.19 mmol) 및 2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시바이페닐 (1.95 g, 4.76 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 다시 아르곤으로 5분 동안 퍼지했다. 그 다음, 반응 혼합물을 밀봉하고, 110℃에서 90분 동안. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 유리 섬유 여과지를 통해 여과했다. 여과물을 감압 하에서 농축하고, 잔여물을, 헥산 중 5-10% EtOAc로 용리하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페리딘-1-카복실레이트 (9.13 g, 23.6 mmol, 59.4% 수율)을 고형물로서 얻었다. MS (apci) m/z = 288.3 (M+H-Boc).

[1061] 단계 B: tert-부틸 4-(4-(5-하이드록시이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)페닐)피페리딘-1-카복실레이트의 제조: 7-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-5(6H)-온 (제조 H; 1.75 g, 10.3 mmol), tert-부틸 4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페리딘-1-카복실레이트 (4.00 g, 10.3 mmol), 칼륨 포스페이트 (4.38 g, 20.6 mmol), 디사이클로헥실(2',4',6'-트리이소프로필바이페닐-2-일)포스핀 (0.738 g, 1.55 mmol), 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (0.473 g, 0.516 mmol)이 충전된 플라스크를 비우고, 아르곤으로 역충전했다. 이소프로판올 (50 mL) 및 물 (0.744 mL, 41.3 mmol)을 첨가했다. 반응을 격막으로 설치하고, 아르곤으로 반응에 20분 동안 거품을 일으킨 후, 이것을 밀봉하고, 90℃에서 6시간 동안 진행했다. 반응에 촉매를 재충전하고, 아르곤으로 10분 동안 거품을 일으키고, 반응을 밀봉하고, 90℃에서 2일 동안 반응시켰다. 용매를 감압 하에서 농축하고, 200 mL의 2:1 2.5M 칼륨 하이드록사이드/메탄올을 첨가하고, 반응을 1시간 동안 교반했다. 다량의 고형물이 관찰되었고, 이로써 다른 200 mL의 상기 언급된 혼합물을 첨가하고, 많은 고형물을 용해시켰다. 고형물을 진공 여과로 셀라이트의 패드를 통해 수집하고, 그 다음, 200 mL의 상기 언급된 혼합물로 세정했다. 헹군 물질을 분리하고, pH를 1 M 염산으로 pH=9까지 조정했다. 수득한 고형물을 진공 여과로 수집했다. 이 고형물을 300 mL의 물에서 취하고, 30분 동안 교반한 후, 고형물을 진공 여과로 수집하고, 물로 세정했다. 고형물을 고진공 상에서 건조시키고, 메탄올로 분쇄했다. 혼합물을 여과하고, 고형물을 고진공 하에서 건조하여 tert-부틸 4-(4-(5-하이

드록시이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)페닐)피페리딘-1-카복실레이트 (1.75 g, 4.44 mmol, 43.0% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 395.2 (M+H).

[1062] 단계 C: 7-(4-(피페리딘-4-일)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-올: 40 mL의 디클로로메탄 중 tert-부틸 4-(4-(5-하이드록시이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)페닐)피페리딘-1-카복실레이트 (1.75 g, 4.44 mmol)이 충전된 플라스크에 2,2,2-트리플루오로아세트산 (15 mL, 195 mmol)을 주위 온도에서 3시간 동안 첨가했다. 용매를 감압 하에서 농축하고, 수득한 조 물질을 메탄올 (10 mL)에서 취하고, 이것에 수성 포화 중탄산나트륨을 천천히 첨가했다. 수득한 고형물을 진공 여과로 수집하고, 밤새 고진공 상에서 건조시켰다. 이 고형물을 물 (50 mL)로 분쇄하고, 고형물을 진공 여과로 수집하고, 고진공 상에서 건조하여 7-(4-(피페리딘-4-일)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-올 (1.03 g, 3.50 mmol, 78.9% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 295.1 (M+H).

[1063] 단계 D: 7-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5(6H)-온의 제조: 테트라하이드로푸란 (35 mL) 및 N,N-디메틸아세트아마이드 (2.5 mL) 중 7-(4-(피페리딘-4-일)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-올 (1.03 g, 3.50 mmol)의 서스펜션에 포름알데하이드 (5.21 mL, 70.0 mmol), 그 다음 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (3.71 g, 17.5 mmol)를 첨가하고, 반응을 주위 온도에서 교반과 함께 질소 하에서 30분 동안 진행했다. 수성 포화 중탄산나트륨을 천천히 첨가하고, 가스 발생을 관찰했다. 수성 물질에 디클로로메탄 (100 mL)을 첨가하고, 증점 백색 침전물을 관찰했다. 유기물을 수집하고, 디클로로메탄에 의한 제2 추출로 균일한 우유빛 혼합물을 얻었다. 2상 혼합물을 여과하고, 고형물을 디클로로메탄으로 세정하고, 유지했다. 2상 혼합물을 분리하고, 수성 물질을 DCM으로 추출했다. 유기 층들을 조합하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 수득한 조 물질을 디에틸에테르로 분쇄하고, 수득한 고형물을 진공 여과로 수집했다. 2개 수확의 고형물을 조합하여 7-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-올 (0.935 g, 3.03 mmol, 86.6% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 309.2 (M+H).

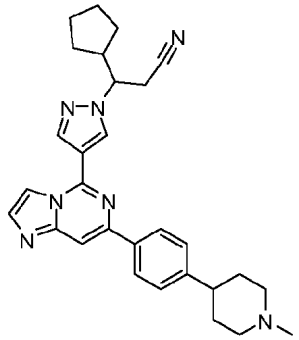
[1064] 단계 E: 5-클로로-7-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘의 제조: 포스포릴 트리클로라이드 (12 mL, 131.1 mmol) 중 7-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5(6H)-온 (0.728 g, 2.361 mmol)의 서스펜션에 질소 하에서 N,N-디에틸아닐린 (0.9390 mL, 5.902 mmol)을 첨가했다. 그 다음, 반응을 50 ℃로 4시간 동안 가열했다. 반응을 농축하고, 얻은 잔여물을 얼음 및 포화 수성 중탄산나트륨의 15 mL의 1:1 혼합물로 처리했다. 수득한 혼합물을 디클로로메탄 (4×30 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 얻은 잔여물을 디에틸에테르로 분쇄하고, 고형물을 진공 여과로 수집했다. 고형물을 확보했다. 여과물을 농축하고, 수득한 잔여물을 디클로로메탄 중 20% 메탄올로 용리하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제했다. 생성물 함유 분획을 감압 하에서 농축하고, 물질을 분쇄된 고형물과 조합하여 5-클로로-7-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘 (550 mg, 1.68 mmol, 63% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 327.1 (M+H).

[1065] 단계 F: 7-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)-5-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘의 제조: 5-클로로-7-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘 (0.120 g, 0.367 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (0.107 g, 0.551 mmol) 및 칼륨 카보네이트 (0.152 g, 1.10 mmol)을 DME (5 mL) 및 물 (2 mL)의 혼합물에서 현탁시키고, 아르곤으로 5분 동안 퍼지했다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) (0.02121 g, 0.01836 mmol)을 첨가하고, 반응 밀봉하고, 100℃에서 18시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 물로 희석하고, 여과했다. 고형물을 아세톤으로 세정하고, 그 다음 고진공 하에서 건조하여 7-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)-5-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (0.0310 g, 0.0865 mmol, 23.55% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 359.2 (M+H).

[1066] 단계 G: 3-사이클로펜틸-3-(4-(7-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴의 제조: 7-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)-5-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (0.130 g, 0.363 mmol) 및 3-사이클로펜틸아크릴로니트릴 (표 1, 화합물 g; 0.220 g, 1.81 mmol)을 DMF (10 mL)에서 현탁시키고, 2,3,4,6,7,8,9,10-옥타하이드로피리미도[1,2-a]아제핀 (0.2169 mL, 1.451 mmol)을 한번에 첨가했다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 66시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화 수성 1 N NaOH 및 EtOAc 사이에서 분할했다. 유기물을 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하여 조 물질을 얻었고, 이를 플래시 칼럼 크로마토그래피 (용리액: 2 - 6 % (9:1, MeOH:NH_4OH)/DCM)로 정제하여 3-사이클로펜틸-3-(4-(7-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴 (0.096 g, 0.200 mmol, 55.19% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 480.3 (M+H).

[1067] **실시예 111**

[1068] 3-사이클로펜틸-3-(4-(7-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴의 에난티오머 1 (피크 1)

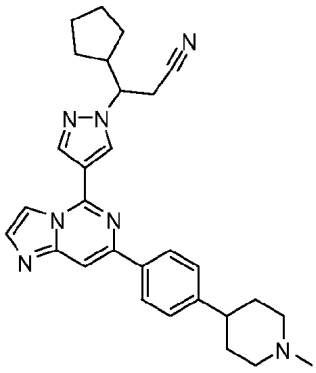


[1069]

[1070] 3-사이클로펜틸-3-(4-(7-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴 (실시예 110; 0.010 g, 0.021 mmol)을 키랄 HPLC (Chiral Tech. OD-H; 2.2 cm×250 mm; 220 nm, 12 mL/min; 40% 에탄올:60% 헥산)로 분리했다. 피크 1을 분리하여 3-사이클로펜틸-3-(4-(7-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴의 에난티오머 1 (2.9 mg, 29% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 480.3 (M+H).

[1071] **실시예 112**

[1072] 3-사이클로펜틸-3-(4-(7-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴의 에난티오머 2 (피크 2)

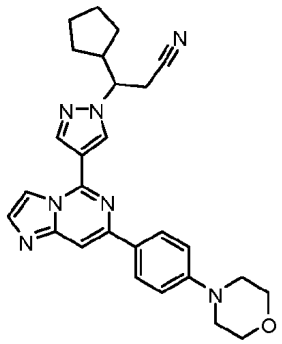


[1073]

[1074] 3-사이클로펜틸-3-(4-(7-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴 (실시예 110; 0.010 g, 0.021 mmol)을 키랄 HPLC (Chiral Tech. OD-H; 2.2 cm×250 mm; 220 nm, 12 mL/min; 40% 에탄올:60% 헥산)로 분리했다. 피크 2를 분리하여 3-사이클로펜틸-3-(4-(7-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴의 단일 에난티오머 2 (3.6 mg, 36% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 480.3 (M+H).

[1075] **실시예 113**

[1076] 3-사이클로펜틸-3-(4-(7-(4-모폴리노페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴



[1077]

[1078] 단계 A: 4-(4-(5-(메틸티오)이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)페닐)모폴린의 제조: 이소프로판올 (25 mL) 중 7-클로로-5-(메틸티오)이미다조[1,2-c]피리미딘 하이드로클로라이드 (1.85 g, 7.83 mmol; 제조 H, 단계 A), 4-모폴리노페닐붕산 (1.78 g, 8.62 mmol) 및 칼륨 포스페이트 (3.33 g, 15.7 mmol)의 서스펜션을 아르곤으로 5분 동안 퍼지하고, 그 다음 Pd_2dba_3 (0.717 g, 0.783 mmol), XPHOS (1.49 g, 3.13 mmol)을 첨가했다. 반응을 다시 5분 동안 아르곤으로 퍼지한 후, 밀봉하고, 90℃로 18시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 EtOAc (75 mL)로 희석하고, 여과했다. 여과물을 감압 하에서 농축하고, 얻은 잔여물을 DCM 중 10-15-20% 아세톤으로 용리하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(4-(5-(메틸티오)이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)페닐)모폴린 (0.663g, 25.9% 수율)을 황색 고형물로서 얻었다. MS (apci) m/z = 327.1 (M+H).

[1079] 단계 B: 7-(4-모폴리노페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5(6H)-온의 제조: 4-(4-(5-(메틸티오)이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)페닐)모폴린 (0.4000 g, 1.225 mmol) 및 칼륨 하이드록사이드 (1.021 mL, 6.127 mmol)을 DMSO (3 mL)에서 현탁시키고, 100℃에서 1.5시간 동안 마이크로웨이브에서 가열했다. 반응 혼합물을 물 (40 mL)로 희석하고, 아세트산 (1.052 mL, 18.38 mmol)으로 산성화했다. 수득한 고형물을 여과로 수집하고, 고진공 하에서 건조하여 7-(4-모폴리노페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5(6H)-온 (0.3460 g, 95.28% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 297.2 (M+H).

[1080] 단계 C: 4-(4-(5-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)페닐)모폴린의 제조: $POCl_3$ (1.54 mL, 16.9 mmol) 중 7-(4-모폴리노페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-올 (0.500 g, 1.69 mmol)의 서스펜션을 100℃로 가열하고, 밤새 진행했다. 반응을 디클로로메탄에 있는 플라스크로 이동시키고, 유기물을 감압 하에서 농축했다. 조 물질에 물을 첨가하고, 혼합물을 20분 동안 주위 온도에서 교반한 후, 1N NaOH로 pH 7로 중화시켰다. 고형물을 진공 여과로 수집하고, 물로 세정했다. 고형물을 디클로로메탄 중 15% 아세톤으로 용리하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(4-(5-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)페닐)모폴린 (0.0400 g, 0.127 mmol, 7.53% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 315.1 (M+H).

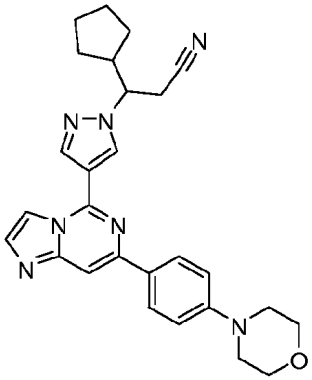
[1081] 단계 D: 4-(4-(5-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)페닐)모폴린의 제조: 4-(4-(5-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)페닐)모폴린 (0.0400 g, 0.127 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (0.0370 g, 0.191 mmol) 및 칼륨 카보네이트 (0.0527 g, 0.381 mmol)을 DME (2 mL) 및 물 (1 mL)의 혼합물에서 현탁시키고, 아르곤으로 5분 동안 탈가스했다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) (0.00734 g, 0.00635 mmol)을 첨가하고, 반응 밀봉하고, 100℃에서 2시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축했다. 잔여물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 및 EtOAc 사이에서 분할했다. 유기물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하여 조 물질을 얻었고, 이를 플래시 칼럼 크로마토그래피 (용리액: 0.5 % - 6 % (9:1 MeOH:NH_4OH)/DCM)로 정제하여 4-(4-(5-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)페닐)모폴린 (0.0160 g, 0.046 mmol, 36.4% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 347.1 (M+H).

[1082] 단계 E: 3-사이클로펜틸-3-(4-(7-(4-모폴리노페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴의 제조: 4-(4-(5-(1H-Pyrazol-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)페닐)모폴린 (0.0300 g, 0.0866 mmol) 및 3-사이클로펜틸아크릴로니트릴 (표 1, 화합물 g; 0.0175 g, 0.144 mmol)을 DMF (3 mL)에서 현탁시키고, 2,3,4,6,7,8,9,10-옥타하이드로피리미도[1,2-a]아제핀 (0.0324 mL, 0.217 mmol)을 한번에 첨가했다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 주말에 걸쳐 교반했다. 반응 혼합물을 포화 수성 1 N NaOH 및 EtOAc 사이에서 분할했다. 고형물을 여과로 분리했다. 유기물을 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하여

조 물질을 얻었고, 이를 플래시 칼럼 크로마토그래피 (용리액: 0.5 - 3 % (9:1, MeOH:NH_4OH)/DCM)로 정제하여 3-사이클로펜틸-3-(4-(7-(4-모폴리노페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴 (0.0190 g, 0.04064 mmol, 46.9% 수율)을 제공했다. MS (apci) m/z = 468.2 (M+H).

[1083] **실시예 114**

[1084] 3-사이클로펜틸-3-(4-(7-(4-모폴리노페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴의 에난티오머 1 (피크 1)

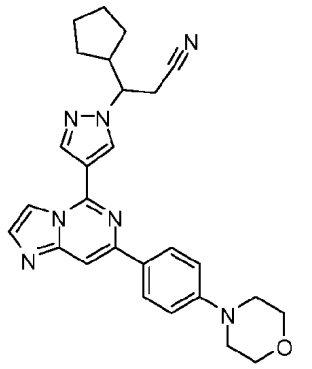


[1085]

[1086] 3-사이클로펜틸-3-(4-(7-(4-모폴리노페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴 (실시예 113; 0.015 g, 0.032 mmol)을 키랄 HPLC (Chiral Tech. OD-H; 2.2 cm×250 mm; 220 nm, 21 mL/min; 50% 에탄올: 50% 헥산)로 분리했다. 피크 1을 분리하여 3-사이클로펜틸-3-(4-(7-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴의 단일 에난티오머 1 (6.0 mg, 40% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 468.2 (M+H).

[1087] **실시예 115**

[1088] 3-사이클로펜틸-3-(4-(7-(4-모폴리노페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴의 에난티오머 2 (피크 2)

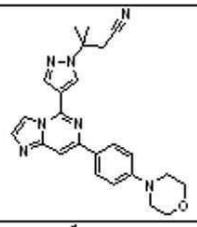
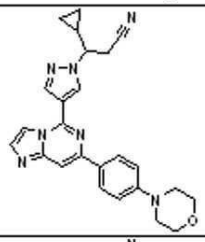
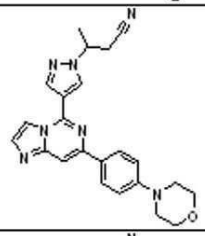
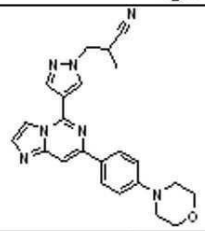
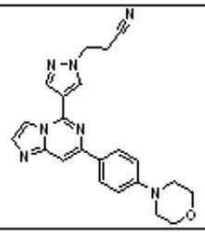


[1089]

[1090] 3-사이클로펜틸-3-(4-(7-(4-모폴리노페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴 (실시예 113; 0.015 g, 0.032 mmol)을 키랄 HPLC (Chiral Tech. OD-H; 2.2 cm×250 mm; 220 nm, 21 mL/min; 50% 에탄올: 50% 헥산)으로 분리했다. 피크 2를 분리하여 3-사이클로펜틸-3-(4-(7-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴의 단일 에난티오머 2 (5.0 mg, 33% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 468.2 (M+H).

[1091] 표 9의 화합물을 적절한 개시 물질을 사용하여 실시예 113의 방법에 따라 제조했다.

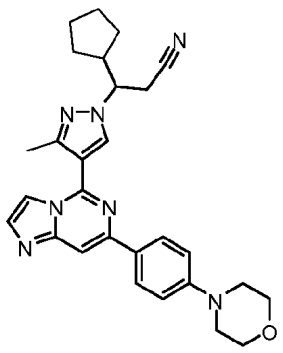
표 9

실시예 번호	구조	명칭	MS
116		3-메틸-3-(4-(7-(4-모폴리노페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)부탄니트릴	(apci) m/z = 428.2 (M+H)
117		3-사이클로프로필-3-(4-(7-(4-모폴리노페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴	(apci) m/z = 440.2 (M+H)
118		3-(4-(7-(4-모폴리노페닐)이미다조 [1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)부탄니트릴	(apci) m/z = 414.2 (M+H)
119		2-메틸-3-(4-(7-(4-모폴리노페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴	(apci) m/z = 414.2 (M+H)
120		3-(4-(7-(4-모폴리노페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴	(apci) m/z = 400.2 (M+H)

[1092]

[1093] **실시예 121**

[1094] 3-사이클로펜틸-3-(3-메틸-4-(7-(4-모폴리노페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴



[1095]

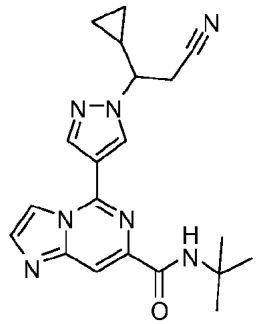
[1096] 단계 A: 4-(4-(5-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)페닐)모폴린의 제조: 4-(4-(5-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)페닐) 모폴린 (실시예 113, 단계 D) (0.120 g, 0.381 mmol), 5-메틸-4-

(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (0.119 g, 0.572 mmol) 및 칼륨 카보네이트 (0.158 g, 1.144 mmol)을 DME (5 mL) 및 물 (2 mL)의 혼합물에서 현탁시키고, Ar(g)로 탈가스했다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) (0.0220 g, 0.0191 mmol)을 첨가하고, 반응 밀봉하고, 100℃에서 4시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 여과했다. 고형물을 아세톤으로 세정하고, 고진공 하에서 건조하여 4-(4-(5-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)페닐)모폴린 (0.0660 g, 0.1831 mmol, 48.0% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 361.1 (M+H).

[1097] 단계 B: 3-사이클로펜틸-3-(3-메틸-4-(7-(4-모폴리노페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴의 제조: 4-(4-(5-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)페닐)모폴린 (0.0690 g, 0.191 mmol), 3-사이클로펜틸아크릴로니트릴 (표 1, 화합물 g; 0.0696 g, 0.574 mmol) 및 DBU 0.0661 mL, 0.479 mmol)을 DMF (3 mL)에서 현탁시키고, 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 및 EtOAc 사이에서 분할했다. 유기물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하여 조 물질을 얻었고, 이를 플래시 칼럼 크로마토그래피 (용리액: 0.5 - 2 % (9:1, MeOH:NH_4OH)/DCM)로 정제하여 3-사이클로펜틸-3-(3-메틸-4-(7-(4-모폴리노페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴 (0.0380 g, 0.078905 mmol, 41.2% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 482.2 (M+H).

[1098] **실시예 122**

[1099] N-tert-부틸-5-(1-(2-시아노-1-사이클로프로필에틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-7-카복사미드



[1100]

[1101] 단계 A: 메틸 5-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-7-카복실레이트 하이드로클로라이드의 제조: 100 mL 플라스크에서, 메틸 5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-7-카복실레이트 (0.477 g, 1.28 mmol) (실시예 45; 단계 C)을 DCM (12.8 mL, 1.28 mmol)에서 용해시켰다. 이것에 디옥산 중 4N HCl (4.79 mL, 19.2 mmol)을 첨가했다. 주위 온도에서 4시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축하여 용매를 제거했다. 수득한 고형물을 DCM에서 희석하고, 초음파처리하고, 여과하여 0.363 g (100% 수율)의 HCl 염을 밝은 황색 고형물로서 얻었다. MS (apci) m/z = 244.3 (M+H).

[1102] 단계 B: 메틸 5-(1-(2-시아노-1-사이클로프로필에틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-7-카복실레이트의 제조: 100 mL 플라스크에서, 메틸 5-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-7-카복실레이트 하이드로클로라이드 (0.300 g, 1.07 mmol) 및 3-사이클로프로필아크릴로니트릴 (제조 B; 0.300 g, 3.22 mmol)을 DMF (5.36 mL, 1.07 mmol)에서 현탁시키고, DBU (0.722 mL, 4.83 mmol)을 한번에 첨가했다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 15시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 EtOAc에서 희석시키고, 물 및 염수로 세정했다. 조합된 유기 층들을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 황색 오일을 얻었다. 50-100% EtOAc의 구배를 사용하는 실리카 크로마토그래피로 조 물질을 정제하여 메틸 5-(1-(2-시아노-1-사이클로프로필에틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-7-카복실레이트 (0.127 g, 0.378 mmol, 35.2% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. MS (apci) m/z = 337.2 (M+H).

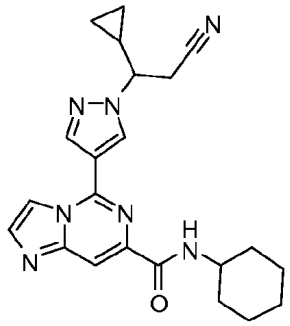
[1103] 단계 C: 5-(1-(2-시아노-1-사이클로프로필에틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-7-카복실산의 제조: 20 mL 플라스크에서, 메틸 5-(1-(2-시아노-1-사이클로프로필에틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-7-카복실레이트 (0.127 g, 0.378 mmol)을 MeOH (1.89 mL, 0.378 mmol)에서 용해시키고, LiOH (0.755 mL, 0.755 mmol)로 처리했다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하고, 그 다음 농축 건조하고, 다음 단계에서 직접 사용했다. MS (apci) m/z = 323.1 (M+H).

[1104] 단계 D: N-tert-부틸-5-(1-(2-시아노-1-사이클로프로필에틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-7-카복사

미드의 제조: 2 mL 플라스크에서, 5-(1-(2-시아노-1-사이클로프로필에틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-7-카복실ic 산 (6.5 mg, 0.020 mmol) 및 HATU (9.2 mg, 0.024 mmol)을 DMF (101 μL, 0.020 mmol)에서 용해시켰다. 5분 후, 2-메틸프로판-2-아민 (4.4 mg, 0.061 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (11 μL, 0.061 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물 주위 온도에서 45분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 EtOAc에서 희석시키고, 물, 포화 중탄산나트륨, 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 조 물질을, 40-100% 아세토니트릴/물의 구배를 사용하는 역상 HPLC로 정제하여 N-tert-부틸-5-(1-(2-시아노-1-사이클로프로필에틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-7-카복사미드 (1.0 mg, 0.0026 mmol, 13% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 378.3 (M+H).

[1105] **실시예 123**

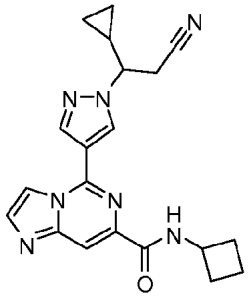
[1106] 5-(1-(2-시아노-1-사이클로프로필에틸)-1H-피라졸-4-일)-N-사이클로헥실이미다조[1,2-c]피리미딘-7-카복사미드

[1107] 

[1108] 실시예 122 단계 G의 방법에 따라, 메틸프로판-2-아민 대신에 사이클로헥산아민 (9.2 mg, 0.093 mmol)를 사용하여 5.5 mg (44% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 404.2 (M+H).

[1109] **실시예 124**

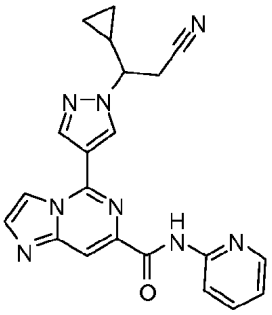
[1110] 5-(1-(2-시아노-1-사이클로프로필에틸)-1H-피라졸-4-일)-N-사이클로부틸이미다조[1,2-c]피리미딘-7-카복사미드

[1111] 

[1112] 실시예 122 단계 G의 방법에 따라, 메틸프로판-2-아민 대신에 사이클로부탄아민 (6.62 mg, 0.0931 mmol)을 사용하여 7.8 mg (67% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 376.3 (M+H).

[1113] **실시예 125**

[1114] 5-(1-(2-시아노-1-사이클로프로필에틸)-1H-피라졸-4-일)-N-(피리딘-2-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-7-카복사미드

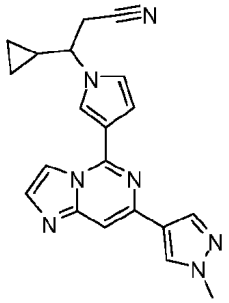
[1115] 

[1116] 실시예 122 단계 G의 방법에 따라, 메틸프로판-2-아민 대신에 피리딘-2-아민 (10.5 mg, 0.112 mmol)을 사용하고

80℃로 2일 동안 가열하여 3.2 mg (22% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 399.2 (M+H).

[1117] **실시예 126**

[1118] 3-사이클로프로필-3-(3-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피롤-1-일)프로판니트릴

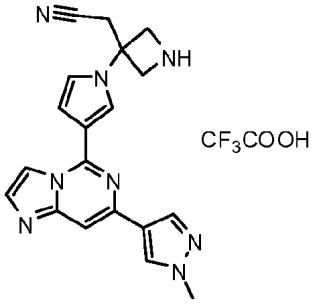


[1119]

[1120] 제조 O, 단계 B와 동일한 방식으로, tert-부틸 3-(시아노메틸렌)아제티딘-1-카복실레이트 대신에 3-사이클로프로필아크릴로니트릴 (제조 B)를 사용하여 표제 화합물 (0.010 g, 0.026 mmol, 23% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 358.1 (M+H).

[1121] **실시예 127**

[1122] 2-(3-(3-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피롤-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴 트리플루오로에틸아세테이트

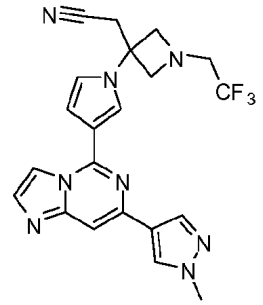


[1123]

[1124] 건조 DCM (1.5 mL) 중 *tert*-부틸 3-(시아노메틸)-3-(3-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피롤-1-일)아제티딘-1-카복실레이트 (제조 O, 79.0 mg, 0.172 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축하고, 잔여 겔을 EtOAc으로 처리하고, 백색 서스펜션일 때까지 초음파처리했다. EtOAc를 데칸트하고, 잔여 고형물을 EtOAc로 세정하고, 진공에서 건조하여 표제 화합물 (트리플루오로에틸아세테이트 염, 100 mg, 99% 수율)을 아이보리 백색 고형물로서 얻었다. MS (apci) m/z = 359.2.

[1125] **실시예 128**

[1126] 2-(3-(3-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피롤-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴



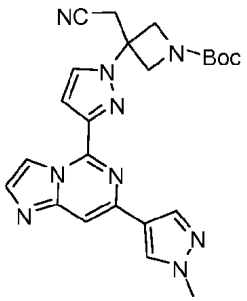
[1127]

[1128] 건조 DMF (1.0 mL) 중 2-(3-(3-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피롤-1-일)아제

티딘-3-일)아세토니트릴 트리플루오로에틸아세테이트 (실시예 127, 100 mg, 0.182 mmol)의 용액을 얼음 배쓰 상에서 냉각시키고, DIEA (191 μL, 1.09 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트 (63.5 mg, 0.273 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 얼음 배쓰를 제거하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 17시간 동안 교반했다. 혼합물을 H_2O (5 mL)에 첨가하고, 혼합하고, DCM으로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 0.5M Na_2CO_3 및 H_2O로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 조 물질을, 먼저 DCM, 그 다음 10% MeOH/EtOAc로 용리하는 SiO_2 플러그를 통해 용리했다. 10% MeOH/EtOAc 풀을 농축하여 무색 유리를 얻었다. 유리를 최소 DCM에서 용해시키고 헥산으로 처리하여 백색 서스펜션을 얻었다. 서스펜션을 농축하여 표제 화합물 (25 mg, 31% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. MS (apci) m/z = 441.2.

[1129] **실시예 129**

[1130] tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(3-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트

[1131] 

[1132] 단계 A: 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸의 제조: 건조 DMF (2.6 mL) 중 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (250 mg, 1.3 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시키고, NaH (77 mg, 1.9 mmol)을 한번에 첨가했다. 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 따뜻하게 하고, 그 다음 0℃로 냉각시키고, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드 (290 μL, 1.7 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 주위 온도로 밤새 따뜻하게 했다. 다음 날, 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸, 1-((2-(트리메틸실릴) 에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일붕산 및 1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸의 혼합물을 관찰했다. 반응 혼합물을 차가운 포화 암모늄 클로라이드 (5 mL)로 켄칭하고, Et_2O로 희석했다. 층들을 분리하고, Et_2O의 다른 부분으로 추출했다. 조합된 유기 층을 염수로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 맑은 오일을 얻었다. 조 혼합물을 정제없이 다른 단계에서 취했다. MS (apci) m/z = 242.9 (M+H).

[1133] 단계 B: 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)-메틸)-1H-피라졸-3-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 및 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)이미다조[1,2-c]피리미딘의 제조: 5-클로로-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (제조 J; 100 mg, 0.428 mmol), 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸 (단계 A, 208 mg, 0.642 mmol; 일부 1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일붕산을 또함 함유), 및 K_3PO_4 (273 mg, 1.28 mmol)을 디옥산 (2.14 mL, 0.428 mmol)에서 현탁시켰다. 이것에 $Pd(PPh_3)_4$ (49.5 mg, 0.0428 mmol), 그 다음 0.21 mL의 물을 첨가했다. 반응 혼합물을 70℃에서 15시간 동안 가열했다. 그 다음, 반응 혼합물을 EtOAc에서 희석시키고, 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 수득한 잔여물을 0-10% MeOH/EtOAc 구배를 사용하는 실리카 크로마토그래피로 정제하여 2개의 표제 이성질체 (3:1 비, 0.120 g, 71% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 396.2 (M+H).

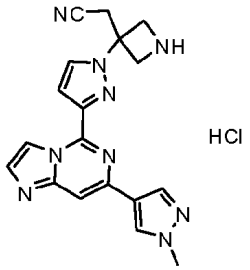
[1134] 단계 C: 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-3-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 하이드로클로라이드의 제조: 단계 B로부터의 이성질체 (0.120 g, 0.302 mmol)의 혼합물을 DCM (1.51 mL, 0.302 mmol)에서 용해시키고, 디옥산 중 4N HCl (1.51 mL, 6.04 mmol)으로 처리했다. 주위 온도에서 90분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-3-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 하이드로클로라이드 (0.104 g, 0.307 mmol, 100% 수율)을 황색 고형물로서 얻었다. MS (apci) m/z = 266.2 (M+H).

[1135] 단계 D: tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(3-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트의 제조: 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-3-일)이미다조[1,2-c]피리미

딘 하이드로클로라이드 (50.2 mg, 0.148 mmol) 및 tert-부틸 3-(시아노메틸렌)아제티딘-1-카복실레이트 (제조 F, 단계 A; 31.7 mg, 0.163 mmol)을 아세토니트릴 (742 μL, 0.148 mmol)에서 현탁시켰다. DBU (88.8 μL, 0.594 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 주위 온도에서 15시간 동안 밤새 교반했다. 반응 혼합물을, 0-100% 아세토니트릴/물 구배를 사용하는 역상 HPLC로 직접 정제하고, 그 다음 실리카 크로마토그래피 (0-10% MeOH/EtOAc)를 사용하여 두 번째로 정제하여 tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(3-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트 (29.6 mg, 43.4% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 460.1 (M+H).

[1136] **실시예 130**

[1137] 2-(3-(3-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴 하이드로클로라이드

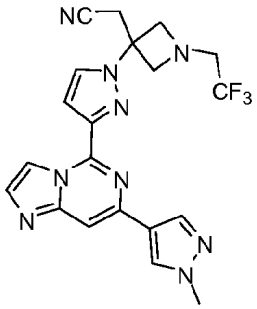


[1138]

[1139] tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(3-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트 (실시예 129; 28.3 mg, 0.0616 mmol)을 DCM (308 μL, 0.0616 mmol)에서 용해시키고, 디옥산 중 4N HCl (308 μL, 1.23 mmol)로 처리했다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하고, 그 다음 진공에서 농축하여 2-(3-(3-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴 하이드로클로라이드 (14.3 mg, 53.7% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. MS (apci) m/z = 360.2 (M+H).

[1140] **실시예 131**

[1141] 2-(3-(3-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴



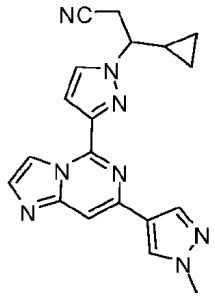
[1142]

[1143] 2-(3-(3-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴 하이드로클로라이드 (실시예 130; 13.0 mg, 0.0301 mmol)을 DMF (301 μL, 0.0301 mmol)에서 현탁시키고, 디이소프로필에틸아민 (31.4 μL, 0.180 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트 (9.07 mg, 0.0391 mmol)로 처리했다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 15시간 동안 교반했다. 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트 (2.0 mg, 0.87 mmol)의 다른 부분을 첨가하고, 다른 24시간 동안 교반했다. 그 다음, 반응 혼합물을, 0-100% 아세토니트릴/물 구배를 사용하는 역상 HPLC, 그 다음 10% MeOH/EtOAc를 사용하는 분취 TLC로 정제하여 2-(3-(3-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴 (9.6 mg, 72% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 442.3 (M+H).

[1144] **실시예 132**

[1145] 3-사이클로프로필-3-(3-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트

릴

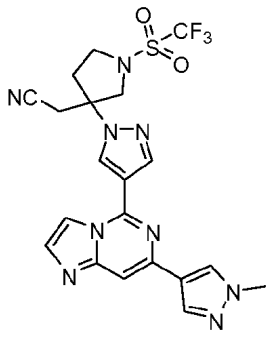


[1146]

[1147] 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-3-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 하이드로클로라이드 (실시예 129, 단계 C; 50.2 mg, 0.148 mmol) 및 3-사이클로프로필아크릴로니트릴 (제조 B; 69.1 mg, 0.742 mmol)을 아세토니트릴 (742 μL, 0.148 mmol)에서 현탁시켰다. DBU (88.8 μL, 0.594 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 45℃에서 15시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 0-100% 아세토니트릴/물 구배를 사용하는 역상 HPLC로 정제했다. 수득한 고형물을 Et_2O에서 희석하고, 초음파처리하고, 여과하고, Et_2O로 세정하여 표제 화합물을 밝은 황색 고형물 (9.3 mg, 17% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 359.2 (M+H).

[1148] **실시예 133**

[1149] 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(트리플루오로메틸설포닐)피롤리딘-3-일)아세토니트릴



[1150]

[1151] 단계 A: tert-부틸 3-(시아노메틸렌)피롤리딘-1-카복실레이트의 제조: 디에틸 시아노메틸포스포네이트 (4.247 mL, 26.99 mmol)을 THF (135.0 mL)에서 현탁시키고, 0℃로 냉각했다. 칼륨 2-메틸프로판-2-올레이트 (32.39 mL, 32.39 mmol)을 적가하고, 0℃에서 10분 동안 교반했다. tert-부틸 3-옥소피롤리딘-1-카복실레이트 (5 g, 26.99 mmol)을 THF (25 mL) 중 용액을 적가했다. 수득한 혼합물을 주위 온도로 밤새 따뜻하게 했다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 잔여물을 포화 수성 NH_4Cl 및 EtOAc 사이에서 분할했다. 유기물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 감압 하에서 농축하여 조 물질을 얻었고, 이를 Celite®의 패드 및 실리카를 통과시키고, DCM으로 용리하여 tert-부틸 3-(시아노메틸렌)피롤리딘-1-카복실레이트 (2.5 g, 12.00 mmol, 44.47 % 수율로 얻었다. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 5.8 (s, 1H), 4.26 (t, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.28 (t, 2H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.54 (s, 9H).

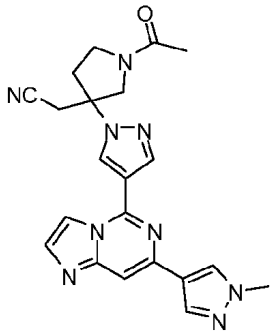
[1152] 단계 B: tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)피롤리딘-1-카복실레이트의 제조: 실시예 2에 따라, 3-사이클로프로필아크릴로니트릴 대신에 tert-부틸 3-(시아노메틸렌)피롤리딘-1-카복실레이트를 사용하여 표제 화합물을 31.6% 수율로 얻었다. MS (apci) m/z = 474.2(M+H).

[1153] 단계 C: 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(트리플루오로메틸설포닐)피롤리딘-3-일)아세토니트릴의 제조: MeOH 중 tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)피롤리딘-1-카복실레이트의 용액에 4M HCl/디옥산을 첨가했다. 주위 온도에서 20분 후, 수득한 용액을 고형물로 농축했다. 고형물에 DCM 및 DIEA을 첨가했다. 수득한 용액을 -70 ℃로 냉각시키고, 트리플루오로메탄설폰산 무수물을 첨가했다. 수득한 혼합물을 주위 온도로 밤새 따

뜻하게 했다. 반응 혼합물을 오일로 농축하고, 오일에 대해 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물을 82.7% 수율로 얻었다. MS (apci) m/z = 406.2(M+H).

[1154] **실시예 134**

[1155] 2-(1-아세틸-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)피롤리딘-3-일)아세토니트릴

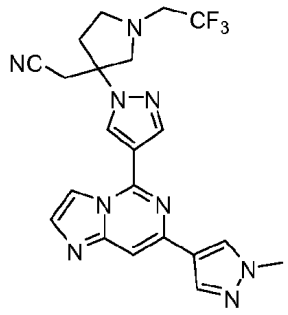


[1156]

[1157] 실시예 133와 동일한 방식으로, 트리플루오로메탄설폰산 무수물 대신에 아세틸 클로라이드를 사용하여 표제 화합물을 26.2% 수율로 얻었다. MS (apci) m/z = 416.1(M+H).

[1158] **실시예 135**

[1159] 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일)아세토니트릴

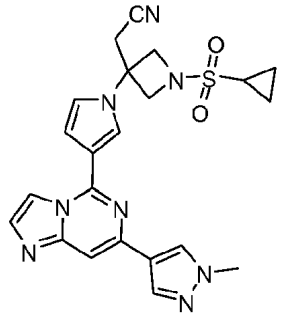


[1160]

[1161] 실시예 133에 따라, 트리플루오로메탄설폰산 무수물 대신에 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트를 사용하여 표제 화합물을 33.3% 수율로 얻었다. MS (apci) m/z = 456.1(M+H).

[1162] **실시예 136**

[1163] 2-(1-(사이클로프로필설포닐)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴

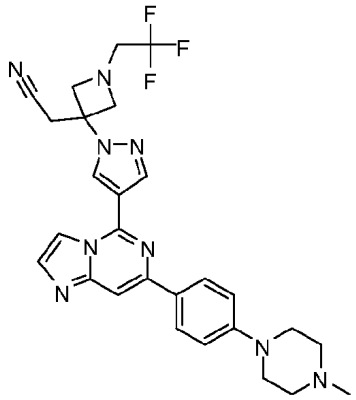


[1164]

[1165] 실시예 128에 따라, 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트 대신에 사이클로프로판설포닐 클로라이드를 사용하여 표제 화합물을 9.5% 수율로 얻었다. MS (apci) m/z = 463.1(M+H).

[1166] **실시예 137**

[1167] 2-(3-(4-(7-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴



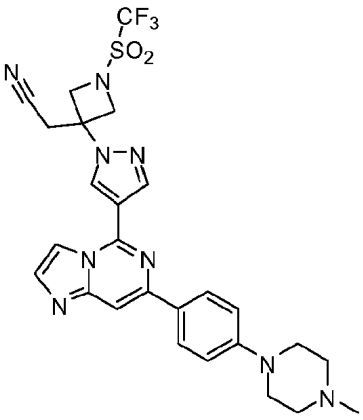
[1168]

[1169] 단계 A: tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(4-(7-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트의 제조: 실시예 103 단계 A에 따라, 1-(옥세탄-3-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 1-메틸-4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진을 사용하여 표제 화합물을 58.2% 수율로 얻었다. MS (apci) m/z = 554.2 (M+H).

[1170] 단계 B: 2-(3-(4-(7-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴의 제조: tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(4-(7-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트 (250 mg, 0.4515 mmol)을 MeOH (5 mL)에서 용해시키고, 4M HCl/디옥산 용액 (5 mL)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 20분 동안 교반하고, 그 다음 고형물로 농축했다. 고형물에 디클로로메탄 및 디이소프로필 에틸아민 (787 μL, 4.52 mmol)을 첨가했다. 10분 후, 수득한 혼합물을 -40℃로 냉각시키고, 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트 (210 mg, 0.903 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 주위 온도로 밤새 따뜻하게 했다. 수득한 혼합물을 오일로 농축하고, 오일에 대해 크로마토그래피를 수행하여 7.5 mg (3.1%)의 표제 화합물을 얻었다. MS (apci) m/z = 536.2.1(M+H).

[1171] **실시예 138**

[1172] 2-(3-(4-(7-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(트리플루오로메틸설포닐)아제티딘-3-일)아세토니트릴

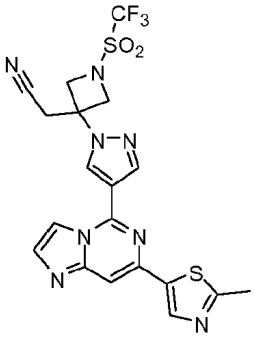


[1173]

[1174] 실시예 137에 따라, 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트 대신에 트리플루오로메탄설폰산 무수물을 사용하여 표제 화합물을 34% 수율로 얻었다. MS (apci) m/z = 586.1 (M+H).

[1175] **실시예 139**

[1176] 2-(3-(4-(7-(2-메틸티아졸-5-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(트리플루오로메틸설포닐)아제티딘-3-일)아세토니트릴



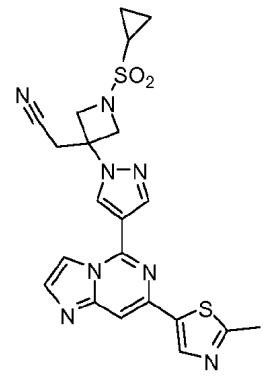
[1177]

[1178] 단계 A: tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(4-(7-(2-메틸티아졸-5-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트의 제조: 실시예 103, 단계 A에 따라, 1-(옥세탄-3-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 2-메틸-5-(트리메틸스탄닐)티아졸을 사용하여 표제 화합물을 46.8% 수율로 얻었다. MS (apci) m/z = 477.1(M+H).

[1179] 단계 B: 2-(3-(4-(7-(2-메틸티아졸-5-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(트리플루오로메틸설포닐)아제티딘-3-일)아세토니트릴의 제조: tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(4-(7-(2-메틸티아졸-5-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트 (225 mg, 0.4515 mmol)을 MeOH (5 mL)에서 용해시키고, 4 M HCl/디옥산 용액 (5 mL)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 20분 동안 교반하고, 그 다음 고형물로 농축했다. 고형물에 디클로로메탄 (15 mL) 및 디이소프로필 에틸아민 (787 μL, 4.52 mmol)을 첨가했다. 10분 후, 수득한 혼합물을 -40℃로 냉각시키고, 트리플루오로메탄설폰산 무수물 (232 mg, 0.823 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 주위 온도로 되도록 했다. 수득한 혼합물을 오일로 농축하고, 오일에 대해 크로마토그래피를 수행하여 142.6mg (68.1%)의 표제 화합물을 얻었다. MS (apci) m/z = 509.0(M+H).

[1180] **실시예 140**

[1181] 2-(1-(사이클로프로필설포닐)-3-(4-(7-(2-메틸티아졸-5-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴

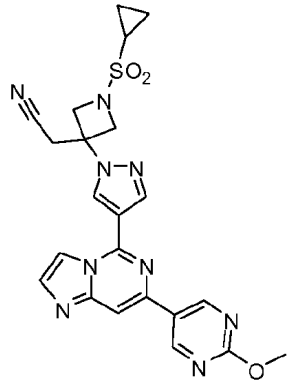


[1182]

[1183] 실시예 139에 따라, 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트 대신에 사이클로프로판설포닐 클로라이드를 사용하여 표제 화합물을 36.8% 수율로 얻었다. MS (apci) m/z = 481.1 (M+H).

[1184] **실시예 141**

[1185] 2-(1-(사이클로프로필설포닐)-3-(4-(7-(2-메톡시피리미딘-5-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴



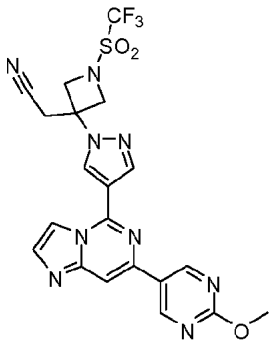
[1186]

[1187] 단계 A: tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(4-(7-(2-메톡시피리미딘-5-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트의 제조: 실시예 103, 단계 A에 따라, 1-(옥세탄-3-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 2-메톡시피리미딘-5-일붕산을 사용하여 표제 화합물을 52% 수율로 얻었다. MS (apci) m/z = 488.1(M+H).

[1188] 단계 B: 2-(1-(사이클로프로필설포닐)-3-(4-(7-(2-메톡시피리미딘-5-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴의 제조: tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(4-(7-(2-메톡시피리미딘-5-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트 (150 mg, 0.308 mmol)을 MeOH (5ml)에서 용해시키고, 4M HCl/디옥산 용액 (5 mL)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 20분 동안 교반하고, 그 다음 고형물로 농축했다. 고형물에 디클로로메탄 (15 mL) 및 디이소프로필 에틸아민 (787 μL, 4.52 mmol)를 첨가했다. 10분 후, 수득한 혼합물을 -40℃로 냉각시키고, 사이클로프로판설포닐 클로라이드 (43.3 mg, 0308 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 주위 온도로 되도록 했다. 수득한 혼합물을 오일로 농축하고, 오일에 대해 크로마토그래피를 수행하여 70.8 mg (46.8%)의 표제 화합물을 얻었다. MS (apci) m/z = 509.0 (M+H).

[1189] **실시예 142**

[1190] 2-(3-(4-(7-(2-메톡시피리미딘-5-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(트리플루오로메틸설포닐)아제티딘-3-일)아세토니트릴

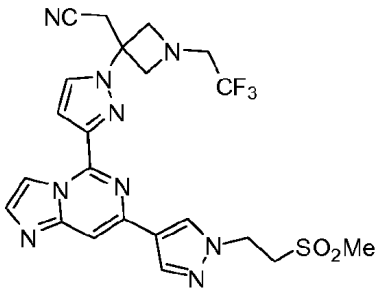


[1191]

[1192] 실시예 141에 따라, 사이클로프로판설포닐 클로라이드 대신에 트리플루오로메탄설폰산 무수물을 사용하여 표제 화합물을 91.7% 수율로 얻었다. MS (apci) m/z = 520.2 (M+H).

[1193] **실시예 143**

[1194] 2-(3-(3-(7-(1-(2-(메틸설포닐)에틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴



[1195]

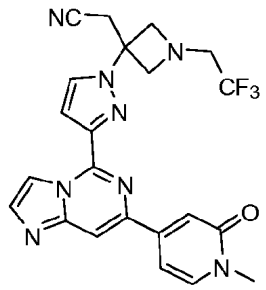
[1196] 단계 A: 1-(2-(메틸설포닐)에틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸의 제조: 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (5.3 g, 27.31 mmol), 메틸비닐 설폰 (4.349 g, 40.97 mmol) 및 DBU (2.042 mL, 13.66 mmol)을 건조 아세토니트릴 (54.63 mL)에서 밀봉 유리 밤에서 현탁시키고, 샌드(sand) 배쓰에서 90℃에서 밤새 가열했다. 수득한 반응 혼합물을 고형물로 농축하고, 고형물을 헥산으로 세정하여 5.2 g (63.4%)의 표제 화합물을 얻었다.

[1197] 단계 B: tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(4-(7-(1-(2-(메틸설포닐)에틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트의 제조: 실시예 103, 단계 A에 따라, 1-(옥세탄-3-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 2-메톡시피리미딘-5-일붕산을 사용하여 표제 화합물을 53% 수율로 얻었다. MS (apci) m/z = 552.2 (M+H).

[1198] 단계 C: 2-(3-(3-(7-(1-(2-(메틸설포닐)에틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴의 제조: tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(4-(7-(1-(2-(메틸설포닐)에틸)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트(150 mg, 0.2725 mmol)을 MeOH (5 mL)에서 용해시키고, 4M HCl/디옥산 용액 (5 mL)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 20분 동안 교반하고, 그 다음 고형물로 농축했다. 고형물에 디클로로메탄 및 디이소프로필 에틸아민 (474 μL, 4.52 mmol)을 첨가했다. 10분 후, 수득한 혼합물을 -40℃로 냉각시키고, 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트 (126 mg, 0.543 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 주위 온도로 되도록 했다. 수득한 혼합물을 오일로 농축하고, 오일에 대해 크로마토그래피를 수행하여 75 mg (51.7%)의 표제 화합물을 얻었다. MS (apci) m/z = 534.1 (M+H).

[1199] **실시예 144**

[1200] 2-(3-(3-(7-(1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴



[1201]

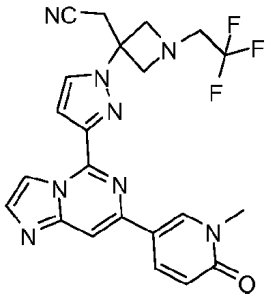
[1202] 단계 A: tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(3-(7-(1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트의 제조: 실시예 103, 단계 A에 따라, 1-(옥세탄-3-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온을 사용하여 표제 화합물을 70.9% 수율로 얻었다. MS (apci) m/z = 487.1 (M+H).

[1203] 단계 B: 2-(3-(3-(7-(1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴의 제조: tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(3-(7-(1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트 (250 mg, 0.514 mmol)을 MeOH (5 mL)에서 용해시키고, 4M HCl/디옥산 용액 (5 mL)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 20분 동안 교반하고, 그 다음 고형물로 농축했다. 고형물에 디클로로메탄 및 디이소프로필 에틸아민 (478 μL, 4.54 mmol)을 첨가했다. 10분 후, 수득한 혼합물을 -40℃로 냉각시키고, 2,2,2-트리플루오로에틸 트리

플루오로메탄설포네이트 (239 mg 1.03 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 주위 온도로 되도록 했다. 수득한 혼합물을 오일로 농축하고, 오일에 대해 크로마토그래피를 수행하여 54.7 mg (22.7%)의 표제 화합물을 얻었다. MS (apci) m/z = 469.1 (M+H).

[1204] **실시예 145**

[1205] 2-(3-(3-(7-(1-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴

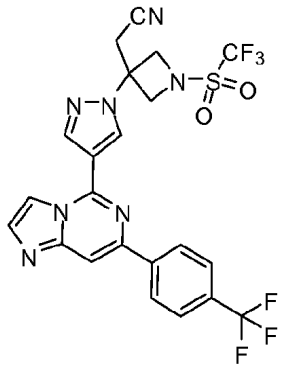


[1206]

[1207] 실시예 144에 따라, 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온 대신에 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온을 사용하여 표제 화합물을 22.7% 수율로 얻었다. MS (apci) m/z = 487.1 (M+H).

[1208] **실시예 146**

[1209] 2-(3-(4-(7-(4-(트리플루오로메틸)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(트리플루오로메틸설포닐)아제티딘-3-일)아세토니트릴



[1210]

[1211] 단계 A: tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(4-(7-(4-(트리플루오로메틸)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트의 제조: tert-부틸 3-(4-(7-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(시아노메틸)아제티딘-1-카복실레이트 (제조 N; 490 mg; 1.18 mmol); 4-(트리플루오로메틸)페닐붕산 (337 mg; 1.78 mmol); Pd_2dba_3 (108 mg; 0.118 mmol); XPHOS (113 mg; 0.237 mmol) 및 칼륨 포스페이트 (3.55 mmol; 2M 수성 용액)이 충전된 비알에 1,4-디옥산 (10 mL)을 첨가했다. 혼합물에 질소를 15분 동안 살포했다. 그 다음, 비알을 밀봉하고, 자석 교반과 함께 3시간 동안 75℃에서 가열했다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드 (20 mL)으로 희석하고, 수성 중탄산나트륨 용액 (20 mL)을 첨가했다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드 (2×20 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 증발시켰다. 수득한 물질을 에테르로 분쇄하고, 고형물을 수집하고, 진공 하에서 건조하여 원하는 생성물을 회백색 고형물 (410 mg)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 524.2 (M+H).

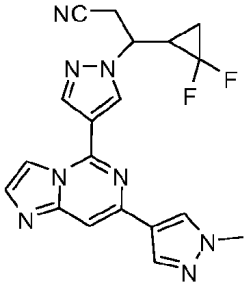
[1212] 단계 B: 2-(3-(4-(7-(4-(트리플루오로메틸)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴 디하이드로클로라이드의 제조: 1,4-디옥산 (5 mL) 중 tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(4-(7-(4-(트리플루오로메틸)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트 (400 mg; 0.764 mmol)의 용액에, 2개의 동등 부분으로, 수소 클로라이드 (31 mmol; 1,4-디옥산 중 4M)의 용액을 첨가했다. 수득한 서스펜션을 밀폐 바이알에서 2일 동안 주위 온도에서 교반했다. 용매를 질소 흐름 하에서 증발시키고, 수득한 고형물을 진공 하에서 건조하여 회백색 고형물 (370 mg)을 얻었다. MS (apci) m/z = 424.1

(M+H).

[1213] 단계 C: 2-(3-(4-(7-(4-(트리플루오로메틸)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(트리플루오로메틸설포닐)아제티딘-3-일)아세토니트릴의 제조: 메틸렌 클로라이드 (3 mL) 중 2-(3-(4-(7-(4-(트리플루오로메틸)페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴 디하이드로클로라이드 (100 mg; 0.201 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (1.2 mg; 0.01 mmol)의 용액을 질소 하에서 0℃로 냉각했다. TEA (225 μL; 1.61 mmol), 그 다음 트리플루오로메탄설폰산 무수물 (68 μL; 0.403mmol)을 첨가했다. 혼합물을 3시간 동안 교반했다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드 (20 mL)로 희석하고, 수성 중탄산나트륨 (20 mL)로 세정했다. 수성 상을 메틸렌 클로라이드 (20 mL)로 추출하고, 조합된 유기 상들을 건조시키고 (황산나트륨 및 황산마그네슘), 여과하고, 감압 하에서 증발시켰다. 물질을, 메탄올 중 메틸렌 클로라이드/6% 암모니아 (50:1)로 용리하는 실리카겔상 크로마토그래피로 정제하여 회백색 고형물 (76 mg)을 얻었다. MS (apci) m/z = 556.1 (M+H).

[1214] **실시예 147**

[1215] 3-(2,2-디플루오로사이클로프로필)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴

[1216] 

[1217] 단계 A: 2,2-디플루오로사이클로프로판카브알데히드의 제조: DMSO (50 mL) 중 2-아이오독시벤조산 (7.12 g; 25.4 mmol)의 용액에 (2,2-디플루오로사이클로프로필)메탄올 (2.50 g; 23.1 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 질소 하에서 교반했다. 물 (200 mL)을 첨가했다. 백색 고형물을 여과로 제거하고, 필터 케이크를, 휘발성 생성물을 증발시키지 않도록 조심하면서, 에테르로 세정했다. 최소량의 에테르를 여과물에 첨가하고, 수성 상을 분리했다. 에테르 용액을 물로 세정하고, 그 다음 건조시키고 (황산마그네슘 및 황산나트륨). 용액을, 지나친 감압을 사용하지 않도록 조심하면서 질소 하에서 여과했다. 수득한 에테르 용액 (약 90mL)을 다음 단계에서 직접 취했다.

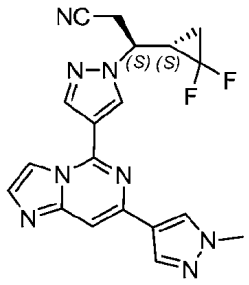
[1218] 단계 B: 3-(2,2-디플루오로사이클로프로필)아크릴로니트릴의 제조: 건조 THF (200 mL) 중 디에틸시아노메틸포스포네이트 (4.09 g; 23.1 mmol)의 용액에 0℃에서 질소 하에서 칼륨 t-부톡사이드 (23.1 mmol; THF 중 1M 용액)을 첨가했다. 혼합물을 1시간 동안 교반했다. 단계 A로부터의 2,2-디플루오로사이클로프로판카브알데히드의 용액을 첨가하고, 혼합물을, 주위 온도로 따뜻하게 하면서 교반했다. 용매의 부분을 감압 하에서 제거하고, 남아 있는 용액을 암모늄 클로라이드 용액 (50 mL)으로 희석했다. 혼합물을 에틸 에틸아세테이트 (2×50 mL)로 추출했다. 조합된 추출물을 건조시키고 (황산마그네슘 및 황산나트륨), 여과하고, 감압 하에서 증발시켰다. 물질을, 헥산/에틸 에틸아세테이트 (3:1)로 용리하는 실리카겔상 크로마토그래피로 정제하여 3-(2,2-디플루오로사이클로프로필)아크릴로니트릴 (0.50 g)을 담황색 오일 (일부 에틸 에틸아세테이트 함유)로서 얻었다.

[1219] 단계 C: 3-(2,2-디플루오로사이클로프로필)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴의 제조: 아세토니트릴 (10 mL) 중 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (200 mg; 0.754 mmol) 및 DBU (56 μL; 0.37 mmol)의 혼합물에 3-(2,2-디플루오로사이클로프로필)아크릴로니트릴 (0.75 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밀폐 바이알에서 50℃에서 24시간 동안 교반했다. 추가 3-(2,2-디플루오로사이클로프로필)아크릴로니트릴 (0.4 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 추가 24시간 동안 50℃에서 교반했다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 물질을 메탄올 중 메틸렌 클로라이드/6% 암모늄 하이드록사이드 (50:1 내지 15:1)로 용리하는 실리카겔 상에서 정제하여 3-(2,2-디플루오로사이클로프로필)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴 (160 mg)을 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻었다. MS (apci) m/z = 395.1 (M+H).

[1220] **실시예 147A**

[1221] (S)-3-((S)-2,2-디플루오로사이클로프로필)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-

1H-피라졸-1-일)프로판니트릴의 분리

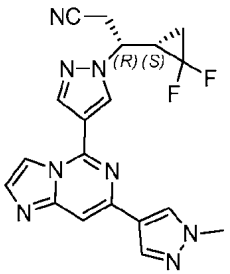


[1222]

[1223] 3-(2,2-디플루오로사이클로프로필)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴의 혼합물 (실시예 147에 따라 제조)에 대해 키랄 크로마토그래피를 수행하여 (S)-3-((S)-2,2-디플루오로사이클로프로필)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴을 단일 에난티오머로서 얻었다. 대안적으로 3-(2,2-디플루오로사이클로프로필)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴의 혼합물에 대해 칼럼 크로마토그래피를 수행하여 2개의 부분입체이성질체를 분리했다. 그 다음 각각의 부분입체이성질체 쌍에 대해 키랄 크로마토그래피를 수행하여 2개의 에난티오머를 얻었고 (S)-3-((S)-2,2-디플루오로사이클로프로필)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴을 단일 에난티오머로서 제공했다.

[1224] **실시예 147B**

[1225] (R)-3-((S)-2,2-디플루오로사이클로프로필)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴의 분리

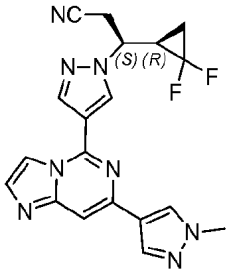


[1226]

[1227] 3-(2,2-디플루오로사이클로프로필)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴의 혼합물 (실시예 147에 따라 제조)에 대해 키랄 크로마토그래피를 수행하여 (R)-3-((S)-2,2-디플루오로사이클로프로필)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴을 얻었다. 대안적으로 3-(2,2-디플루오로사이클로프로필)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴의 혼합물에 대해 칼럼 크로마토그래피를 수행하여 2개의 부분입체이성질체를 분리했다. 그 다음 각각의 부분입체이성질체 쌍에 대해 키랄 크로마토그래피를 수행하여 2개의 에난티오머를 얻었고 (R)-3-((S)-2,2-디플루오로사이클로프로필)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴을 단일 에난티오머로서 제공했다.

[1228] **실시예 147C**

[1229] (S)-3-((R)-2,2-디플루오로사이클로프로필)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴의 분리

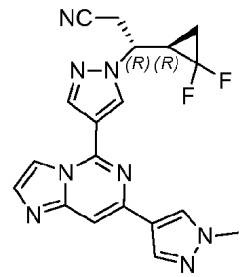


[1230]

[1231] 3-(2,2-디플루오로사이클로프로필)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴의 혼합물 (실시예 147에 따라 제조)에 대해 키랄 크로마토그래피를 수행하여 (S)-3-((R)-2,2-디플루오로사이클로프로필)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴을 얻었다. 대안적으로 3-(2,2-디플루오로사이클로프로필)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴의 혼합물에 대해 칼럼 크로마토그래피를 수행하여 2개의 부분입체이성질체를 분리했다. 그 다음 각각의 부분입체이성질체 쌍에 대해 키랄 크로마토그래피를 수행하여 2개의 에난티오머를 얻었고 (S)-3-((R)-2,2-디플루오로사이클로프로필)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴을 단일 에난티오머로서 제공했다.

[1232] **실시예 147D**

[1233] (R)-3-((R)-2,2-디플루오로사이클로프로필)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴의 분리

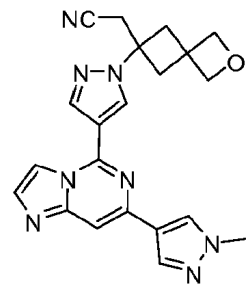


[1234]

[1235] 3-(2,2-디플루오로사이클로프로필)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴의 혼합물 (실시예 147에 따라 제조)에 대해 키랄 크로마토그래피를 수행하여 (R)-3-((R)-2,2-디플루오로사이클로프로필)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴을 얻었다. 대안적으로 3-(2,2-디플루오로사이클로프로필)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴의 혼합물에 대해 칼럼 크로마토그래피를 수행하여 2개의 부분입체이성질체를 분리했다. 그 다음 각각의 부분입체이성질체 쌍에 대해 키랄 크로마토그래피를 수행하여 2개의 에난티오머를 얻었고 (R)-3-((R)-2,2-디플루오로사이클로프로필)-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴을 단일 에난티오머로서 제공했다.

[1236] **실시예 148**

[1237] 2-(6-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일)아세토니트릴



[1238]

[1239] 단계 A: 6-(페닐설포닐)-2-옥사스피로[3.3]헵탄의 제조: 건조 THF (40 mL) 중 메틸설포닐벤젠 (2.00 g; 12.8

mmol)의 용액에 질소 하에서 0℃에서 부틸 리튬 (25.6 mmol; 헥산 상 2.5M 용액)을 첨가했다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 그 다음 -20℃로 냉각했다. 테트라메틸에틸렌디아민 (1.93 mL; 12.8 mmol), 그 다음 건조 THF (10 mL) 중 3,3-비스(클로로메틸)옥세탄 (1.98 g; 12.8 mmol)의 용액을 첨가했다. 혼합물을 따뜻한 0℃로 따뜻하게 하고, 그 다음 천천히 15℃에 12시간에 걸쳐 도달하도록 했다. 물 (100 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 에틸아세테이트 (4×50 mL)로 추출했다. 조합된 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 물질을 헥산/에틸 에틸아세테이트 (2:1 내지 1:2 구배)으로 용리하는 실리카겔(Biotage system, 연속으로 2개의 120 g 칼럼 이용) 상에서 정제했다. 원하는 생성물을 회백색 고형물 (700 mg)로서 얻었다.

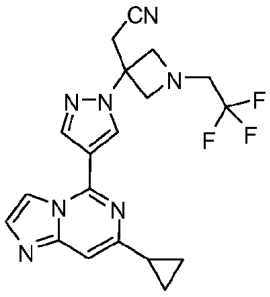
[1240] 단계 B: 2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-온의 제조: 건조 THF (5 mL) 중 6-(페닐설포닐)-2-옥사스피로[3.3]헵탄 (300 mg; 1.26 mmol)의 용액을 질소 하에서 -78℃에서 교반했다. 부틸 리튬 (1.38 mmol; 헥산 중 2.5M 용액)을 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 교반했다. 퍼옥시비스(트리메틸실란) (247 mg; 1.38 mmol)을 용액 THF (2 mL)으로서 첨가하고, 혼합물을 주위 온도로 교반과 함께 12시간에 걸쳐 따뜻하게 했다. 혼합물을 수성 중탄산나트륨 (50 mL)에 첨가하고, 에틸 에틸아세테이트 (5×25 mL)로 추출했다. 조합된 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 물질을, 헥산/에틸 에틸아세테이트 (1:1)로 용리하는 실리카겔상 크로마토그래피로 정제하 생성물을 오일 (52 mg)로서 얻었다.

[1241] 단계 C: 2-(2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일리덴)아세토니트릴의 제조: THF (2 mL) 중 디에틸시아노메틸포스포네이트 (82 mg; 0.464 mmol)의 용액에 0℃에서 질소 하에서 칼륨 t-부톡사이드 (0.51 mmol; THF 중 1M 용액)을 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반했다. THF (1 mL) 중 2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-온 (52 mg; 0.464 mmol)의 용액을 첨가했다. 침전물이 형성되었고, 추가 THF (1 mL)을 첨가하여 교반을 향상시켰다. 반응 혼합물을 4시간 동안 주위 온도에서 교반하도록 했다. 반응 혼합물을 포화 수성 암모늄 클로라이드 (10 mL) 및 에틸 에틸아세테이트 (10 mL) 사이에서 분할했다. 상들을 분리하고, 수성 상을 에틸 에틸아세테이트 (3×10 mL)로 추출했다. 추출물을 조합하고, 건조시키고 (황산나트륨), 여과하고, 감압 하에서 증발시켰다. 물질을, 헥산/에틸 에틸아세테이트 (3:2) 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 무색 오일 (20 mg)로서 얻었다.

[1242] 단계 D: 2-(6-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일)아세토니트릴의 제조: 아세토니트릴 (1 mL) 중 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (25 mg; 0.094 mmol), 2-(2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일리덴)아세토니트릴 (19 mg; 0.14 mmol) 및 DBU (7.2 mg; 0.047 mmol)의 혼합물을 밀폐 바이알에서 50℃에서 24시간 동안 교반했다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 물질을, (메탄올 중 6% 암모늄 하이드록사이드)/메틸렌 클로라이드 (1:25 내지 1:15 구배)로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 순수한 원하는 생성물을 백색 고형물 (27.5 mg)로서 제공했다. MS (apci) m/z = 401.1 (M+H).

[1243] **실시예 149**

[1244] 2-(3-(4-(7-사이클로프로필이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴

[1245] 

[1246] 단계 A: tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(4-(7-사이클로프로필이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트의 제조: 비알에 tert-부틸 3-(4-(7-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(시아노메틸)아제티딘-1-카복실레이트 (제조 N; 400 mg; 0.967 mmol), 사이클로프로필붕산 (830 mg; 9.67 mmol), Pd_2dba_3 (177 mg; 0.193 mmol), XPHOS (92 mg; 0.913 mmol), S-Phos (79 mg; 0.913 mmol), 칼륨 포스페이트 (3.87 mmol; 2M 수성 용액) 및 1,4-디옥산 (10 mL)을 첨가했다. 혼합물에 질소를 15분 동안 살포하고, 비알을 밀봉했다. 혼합물을 75℃에서 교반과 함께 6시간 동안 가열했다. 혼합물을 냉각시키고, 메틸렌 클로라이드 (30 mL)로 희석했다. 수성 중탄산나트륨 용액 (20 mL)을 첨가했다. 상들을 분리하고, 수성 상을 메틸렌

클로라이드 (2×30 mL)이 되도록 추출했다. 조합된 유기 상들을 건조시키고 (황산마그네슘), 여과하고, 감압 하에서 농축했다.

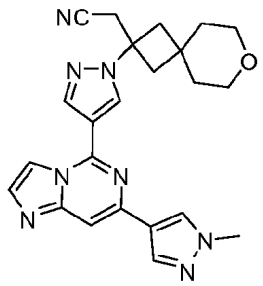
[1247] 물질을, 메탄올 중 메틸렌 클로라이드/6% 암모늄 하이드록사이드 (98:2 내지 96:4 구배)로 용리하는 실리카겔상 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물(260 mg)을 얻었다.

[1248] 단계 B: 2-(3-(4-(7-사이클로프로필이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴 트리하이드로클로라이드의 제조: 1,4-디옥산 (1 mL) 중 tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(4-(7-사이클로프로필이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트 (100 mg; 0.238 mmol)의 용액에 1,4-디옥산 중 수소 클로라이드 (2.4 mL; 4M 용액)을 첨가했다. 혼합물을 밀폐 바이알에서 3시간 동안 교반했다. 용매를 감압 하에서 제거하여 생성물 (100 mg)을 흰 백색 고형물로서 얻었다. MS (apci) m/z = 320.1 (M+H).

[1249] 단계 C: 2-(3-(4-(7-사이클로프로필이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴의 제조: 2-(3-(4-(7-사이클로프로필이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴 트리하이드로클로라이드 (100 mg; 0.233 mmol) 및 아세토니트릴 (2 mL)의 혼합물에 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트 (108 mg; 0.466 mmol) 및 TEA (118 mg; 1.17 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밀폐 바이알에서 15시간 동안 교반했다. 물 (40 mL)을 첨가하고, 혼합물을 메틸렌 클로라이드 (3×30 mL)로 추출했다. 조합된 추출물을 건조시키고 (황산나트륨 및 황산마그네슘), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 물질을, 메탄올 중 메틸렌 클로라이드/6% 암모늄 하이드록사이드 (98:2 - 96:4 구배)로 용리하는 실리카겔상 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 백색 폼 (56 mg)으로서 얻었다. MS (apci) m/z = 402.1 (M+H).

[1250] **실시예 150**

[1251] 2-(2-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-7-옥사스피로[3.5]노난-2-일)아세토니트릴

[1252] 

[1253] 단계 A: 4-메틸렌테트라하이드로-2H-피란의 제조: THF (50mL) 중 디하이드로-2H-피란-4(3H)-온 (2.50g; 25.0mmol)의 용액에 질소를 15분 동안 살포했다. 용액을 5℃로 질소 하에서 교반과 함께 냉각했다. 테베(Tebbe) 시약 (비스(사이클로펜타디에닐)-μ-클로로-(디메틸알루미늄)-μ-메틸렌티타늄) (25.0 mmol; 톨루엔 중 0.50 M 용액; Sigma-Aldrich Chemical Co.)의 용액을 첨가했다. 혼합물을 주위 온도로 따뜻하게 했다. 에테르를 첨가했다 (400 mL). 시약을 0.1M 나트륨 하이드록사이드 (10 mL)의 주의깊은 첨가로 켄칭했다. (켄칭은 상당한 비등과 함께 고발열이었다). 수득한 용액을 건조시키고 (황산나트륨), Celite® 및 알루미나 세정 필터 케이크의 혼합물을 통해 에테르와 함께 여과했다. 여과물을 부분적으로 농축하여 다량의 에테르를 50℃서 및 580 mm Hg의 압력에서 제거했다. 수득한 혼합물을 펜탄으로 희석하고, Celite®를 통해 여과하고, 그 다음 (휘발성 생성물을 잃어버리지 않도록 주의하면서) 이전과 같이 부분적으로 농축했다. 톨루엔/펜탄 중 수득한 용액을, 생성물의 특성화 없이 다음 단계에 사용했다.

[1254] 단계 B: 1,1-디클로로-7-옥사스피로[3.5]노난-2-온의 제조: 아연을 공개된 절차에 따라 활성화했다 (Synthesis 1971; 415). 수화된 황산구리 (14 g)을 물 (150 mL)에서 용해시키고, 아연 분진 (60 g)에 첨가했다. 혼합물을 2시간 동안 질소 하에서 교반했다. 활성화된 아연을 여과로 분리하고, 아세톤으로 세정하고, 사용 전에 진공 오븐에서 100℃에서 건조했다. 단계 A로부터의 4-메틸렌테트라하이드로-2H-피란의 용액을 황산나트륨 및 황산마그네슘으로 건조키시고, Celite®를 통해 여과했다 (케이크를 에테르로 세정). 이로써, 침전된 일부 오렌지색 고형물을 제거했다. 건조 에테르 (250 mL) 중 트리클로로아세틸 클로라이드 (5.00 g; 27.5 mmol)의 용액을 천천히

(4시간에 걸쳐) 건조 에테르 (250 mL) 및 활성 아연 (5.00 g; 76.5 mmol) 중 4-메틸렌테트라하이드로-2H-피란의 교반 환류 혼합물에 질소 하에서 첨가했다. 혼합물을 16시간 동안 환류에서 교반했다. 용액을 Celite®를 통해 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 물질을, 10:1 헥산/에틸 에틸아세테이트로 용리하는 실리카겔상 크로마토그래피로 정제하여 불순한 생성물 (160 mg)을 무색 오일로서 얻었고, 이것을 다음 단계에 직접 계속했다.

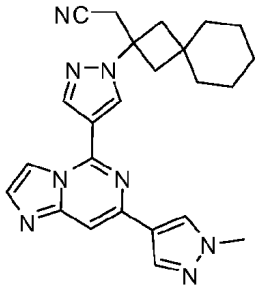
[1255] 단계 C: 7-옥사스피로[3.5]노난-2-온의 제조: 단계 B로부터의 불순한 1,1-디클로로-7-옥사스피로[3.5]노난-2-온을 아연 (150 mg; 2.30 mmol) 및 5 mL의 아세트산/물 (1:1)과 함께 4시간 동안 교반했다. 혼합물을 -20℃에서 1일 동안 보관하고, 에테르 (20 mL)로 희석하고, Celite®의 패드를 통해 여과했다. 용액을 수성 중탄산나트륨 용액으로 중화시키고, 에테르 (5×20 mL)로 추출했다. 조합된 에테르 추출물을 건조시키고 (황산나트륨), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 물질을, 1:1 에틸 에틸아세테이트/헥산으로 용리하는 실리카겔상 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 무색 오일 (61 mg)로서 얻었다.

[1256] 단계 D: 2-(7-옥사스피로[3.5]노난-2-일리덴)아세토니트릴의 제조: 이것을, 실시예 148, 단계 C과 유사한 방식으로 7-옥사스피로[3.5]노난-2-온 (45mg; 0.321mg)으로부터 제조하여 원하는 생성물 (43 mg)을 얻었다.

[1257] 단계 E: 2-(2-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-7-옥사스피로[3.5]노난-2-일)아세토니트릴의 제조: 이것을, 실시예 148, 단계 D와 유사한 방식으로 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (40 mg; 0.151 mmol) 및 2-(7-옥사스피로[3.5]노난-2-일리덴)아세토니트릴 (37 mg; 0.226 mmol)로부터 제조하여 원하는 생성물 (39 mg)을 얻었다. MS (apci) m/z = 429.2 (M+H).

[1258] **실시예 151**

[1259] 2-(2-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)스피로[3.5]노난-2-일)아세토니트릴

[1260] 

[1261] 단계 A: 1,1-디클로로스피로[3.5]노난-2-온의 제조: 이것을 문헌 절차에 따라 제조했다 (Tetrahedron 1993, 49(36), 8159). 건조 에테르 (100 mL) 중 활성 아연 (5.00g; 76.5mmol) (실시예 150, 단계 B에 따라 제조) 및 메틸렌사이클로헥산 (2.40 g; 25.0 mmol)을 질소 하에서 부가 깔때기 및 부착 콘덴서를 갖는 250 mL 3목 플라스크에서 혼합했다. 혼합물을 소닉(sonic) 배쓰에 두었다. 건조 에테르 (50 mL) 중 트리클로로아세틸 클로라이드 (5.91g; 32.5 mmol)을 초음파처리된 용액으로서 첨가했다. 초음파처리를 3시간 동안 계속했다. 혼합물을 Celite®를 통해 여과하고, 용액을 포화 수성 암모늄 클로라이드 용액 (50 mL) 및 수성 중탄산나트륨 용액 (50 mL)로 세정했다. 용액을 건조시키고 (황산나트륨), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔여물을, 에테르를 사용하는 실리카겔의 플러그를 통해 여과했다. 여과물을 증발시켜 생성물을 황색 오일 (5.03 g)로서 얻었다.

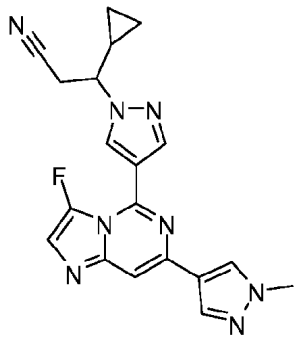
[1262] 단계 B: 스피로[3.5]노난-2-온의 제조: 문헌 절차 (Tetrahedron 1993, 49(36), 8159)에 따라. 1,1-디클로로스피로[3.5]노난-2-온 (5.00 g; 24.1 mmol) 및 아연 분진 (4.74 g; 72.4 mmol)의 혼합물을 아세트산 (60 mL) 및 물 (30 mL)에서 4시간 동안 교반했다. 그 다음, 용액을 -20℃에서 15시간 동안 보관했다. 혼합물을, Celite®를 통해 여과하고, 에테르 및 헥산으로 세정하고, 그 다음 여과물을 수성 나트륨 하이드록사이드 용액 (2N; 4×100 mL)로 세정했다. (이로써, 여과로 제거될 필요가 있는 백색 염의 침전이 생겼다). 유기 상을 물 (30 mL)로 세정하고, 건조시키고 (황산나트륨), 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 물질을, 헥산/에테르 (10:1)로 용리하는 실리카겔상 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 거의 무색인 오일 (2.56 g)로서 얻었다.

[1263] 단계 C: 2-(스피로[3.5]노난-2-일리덴)아세토니트릴의 제조: 이것을, 실시예 148, 단계 C에서 기재된 절차를 사용하여 스피로[3.5]노난-2-온 (1.25 g)로부터 원하는 생성물 (1.14 g)을 얻었다.

[1264] 단계 D: 2-(2-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)스피로[3.5]노난-2-일)아세토니트릴의 제조: 이것을, 실시예 148, 단계 D에서 기재된 절차를 사용하여 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (100 mg; 0.377 mmol) 및 2-(스피로[3.5]노난-2-일리덴)아세토니트릴 (91 mg; 0.565 mmol)로부터 원하는 생성물 (60 mg)을 얻었다. MS (apci) m/z = 427.2 (M+H).

[1265] **실시예 152**

[1266] 3-사이클로프로필-3-(4-(3-플루오로-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴

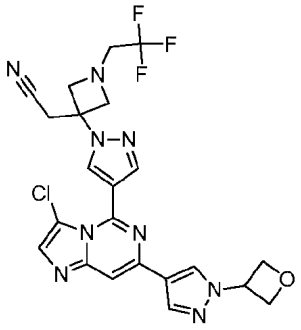


[1267]

[1268] 3-사이클로프로필-3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴 (실시예 2; 0.200 g, 0.558 mmol), Selectfluor® (0.395 g, 1.12 mmol) 및 아세트산 (0.320 mL, 5.58 mmol)을 MeCN (20 mL)에서 현탁시키고, 80℃로 밤새 가열했다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 반응 혼합물을 포화 수성 탄산수소나트륨 및 에틸 에틸아세테이트 사이에서 분할했다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하여 조 물질을 얻었고, 이를, 1-2 % (9:1 MeOH:NH_4OH)/디클로로메탄으로 용리하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 3-사이클로프로필-3-(4-(3-플루오로-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴 (0.042 g, 0.112 mmol, 20% 수율)을 제공했다. MS (apci) m/z = 377.1 (M+H).

[1269] **실시예 153**

[1270] 2-(3-(4-(3-클로로-7-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴



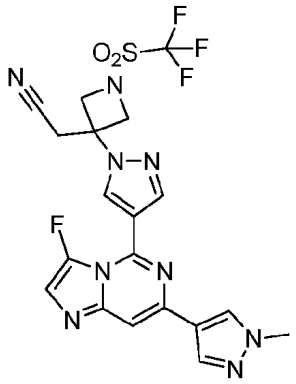
[1271]

[1272] 2-(3-(4-(7-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아세토니트릴 (실시예 105; 0.040 g, 0.08274 mmol)을 DCM (3 mL) 및 포화 수성 $NaHCO_3$ (1 mL)에서 현탁시켰다. n-클로로석신이미드 (0.017 g, 0.124 mmol)을 한번에 첨가하고, 반응 혼합물 주위 온도에서 밤새 교반했다. 추가 n-클로로석신이미드 (0.033 g, 0.248 mmol)을 첨가하고, 반응을 주위 온도에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 및 DCM 사이에서 분할했다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세정하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 감압 하에서 농축하여 조 물질을 얻었고, 이를, 1-2 % (9:1 MeOH:NH_4OH)/DCM으로 용리하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(3-(4-(3-클로로-7-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)아

세토니트릴 (0.012 g, 0.023 mmol, 28% 수율)을 제공했다. MS (apci) m/z = 518.1 (M+H).

[1273] **실시예 154**

[1274] 2-(3-(4-(3-플루오로-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)아제티딘-3-일)아세토니트릴

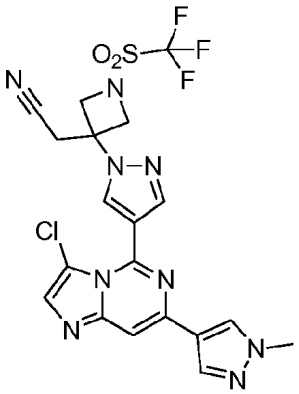


[1275]

[1276] 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(트리플루오로메틸설포닐)아제티딘-3-일)아세토니트릴 (실시예 96; 0.200 g, 0.407 mmol), Selectfluor (0.288 g, 0.814 mmol) 및 아세트산 (0.233 mL, 4.07 mmol)을 MeCN (20 mL)에서 현탁시키고, 80℃로 밤새 가열했다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 반응 혼합물을 포화 수성 탄산수소나트륨 및 에틸 에틸아세테이트 사이에서 분할했다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하여 조 물질을 얻었고, 이를, 1-2 % (9:1 MeOH:NH_4OH)/디클로로메탄으로 용리하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(3-(4-(3-플루오로-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(트리플루오로메틸설포닐)아제티딘-3-일)아세토니트릴 (0.043 g, 0.084 mmol, 21% 수율)을 제공했다. MS (apci) m/z = 510.1 (M+H).

[1277] **실시예 155**

[1278] 2-(3-(4-(3-클로로-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-((트리플루오로메틸)설포닐)아제티딘-3-일)아세토니트릴

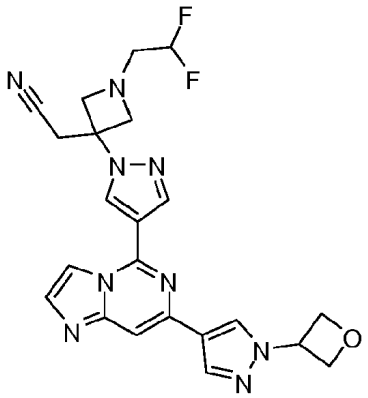


[1279]

[1280] 2-(3-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(트리플루오로메틸설포닐)아제티딘-3-일)아세토니트릴 (실시예 96; 0.150 g, 0.305 mmol)을 DCM (5 mL) 및 포화 수성 $NaHCO_3$ (2 mL)에서 현탁시켰다. n-클로로석신이미드 (0.204 g, 1.53 mmol)을 한번에 첨가하고, 반응 혼합물 주위 온도에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 및 DCM 사이에서 분할했다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세정하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 감압 하에서 농축하여 조 물질을 얻었고, 이를, 2 - 3 % (9:1 MeOH:NH_4OH)/DCM으로 용리하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(3-(4-(3-클로로-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(트리플루오로메틸설포닐)아제티딘-3-일)아세토니트릴 (0.027 g, 0.051 mmol, 17% 수율)을 제공했다. MS (apci) m/z = 526.0 (M+H).

[1281] **실시예 156**

[1282] 2-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-(4-(7-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴



[1283]

[1284] 단계 A: tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(4-(7-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트의 제조: tert-부틸 3-(4-(7-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(시아노메틸) 아제티딘-1-카복실레이트 (제조 N; 2.00 g, 4.83 mmol), 1-(옥세탄-3-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (표 2, 화합물 f; 1.81 g, 7.25 mmol), XPHOS (0.461 g, 0.967 mmol) 및 K_3PO_4 (7.25 mL, 14.5 mmol)을 1,4-디옥산 (50 mL)에서 현탁시키고, Ar (g)으로 10분 동안 퍼지했다. Pd_2dba_3 (0.443 g, 0.483 mmol)을 첨가하고, 시스템을 밀봉하고, 75℃에서 밤새 가열했다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 및 EtOAc 사이에서 분할했다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세정하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 감압 하에서 농축하여 조 물질을 얻었고, 이를, 2-5 % (9:1 MeOH:NH_4OH)/DCM으로 용리하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(4-(7-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트 (1.46 g, 2.91 mmol, 60.2% 수율)을 제공했다. MS (apci) m/z = 502.2 (M+H).

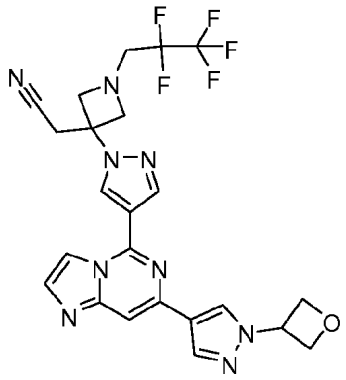
[1285] 단계 B: 2-(3-(4-(7-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴 비스(2,2,2-트리플루오로에틸아세테이트)의 제조: tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(4-(7-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트 (0.75 g, 1.5 mmol)을 DCM (15 mL) 및 TFA (5 mL)에서 현탁시키고, 주위 온도에서 2시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 톨루엔으로 희석하고, 감압 하에서 농축했다. 물질을 다른 플라스크에 DCM 및 MeOH와 함께 옮기고, 감압 하에서 농축하여 조 2-(3-(4-(7-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴 비스(2,2,2-트리플루오로에틸아세테이트) (1.31 g, 1.46 mmol, 97.4% 수율)을 얻었고, 이것을 추가 정제없이 다음 단계에서 사용했다.

[1286] 단계 C: 2-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-(4-(7-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴의 제조: 2-(3-(4-(7-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴 비스(2,2,2-트리플루오로에틸아세테이트) (0.080 g, 0.089 mmol), 2,2-디플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트 (0.038 g, 0.178 mmol) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.093 mL, 0.534 mmol)을 DMF (5 mL)에서 현탁시키고, 주위 온도에서 1시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 및 EtOAc 사이에서 분할했다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세정하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 감압 하에서 농축하여 조 물질을 얻었고, 이를, 2.5-3.5 % (9:1 MeOH:NH_4OH)/DCM으로 용리하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-(4-(7-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴 (0.005 g, 0.011 mmol, 12% 수율)을 제공했다. MS (apci) m/z = 466.2 (M+H).

[1287] **실시예 157**

[1288] 2-(3-(4-(7-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-

(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)아제티딘-3-일)아세토니트릴

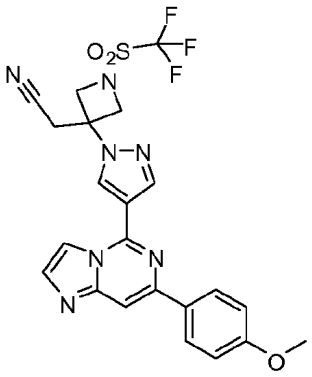


[1289]

[1290] 2-(3-(4-(7-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)아제티딘-3-일)아세토니트릴을, 실시예 156의 절차에 따라, 1 트리플루오로메탄설포네이트 대신에 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필 트리플루오로메탄설포네이트를 사용하여 제조했다. MS (apci) m/z = 534.1 (M+H).

[1291] **실시예 158**

[1292] 2-(3-(4-(7-(4-메톡시페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(트리플루오로메틸설포닐)아제티딘-3-일)아세토니트릴



[1293]

[1294] 단계 A: tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(4-(7-(4-메톡시페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트의 제조: tert-부틸 3-(4-(7-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(시아노메틸)아제티딘-1-카복실레이트 (제조 N; 2.80 g, 6.76 mmol), 4-메톡시벤젠붕산 (1.54 g, 10.1 mmol), 디사이클로헥실(2',4',6'-트리이소프로필바이페닐-2-일)포스핀 (0.644 g, 1.35 mmol) 및 K_3PO_4 (10.1 mL, 20.3 mmol)을 1,4-디옥산 (30 mL)에서 현탁시키고, Ar (g)으로 퍼지했다. Pd_2dba_3 (0.619 g, 0.676 mmol)을 첨가하고, 시스템을 밀봉하고, 75℃에서 밤새 가열했다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 포화 수성 $NaHCO_3$로 희석했다. 2상 혼합물을, Celite®의 패드를 통과시켜서 고형물을 제거했다. Celite®를 DCM 및 MeOH로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 그 다음 염수로 세정하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 감압 하에서 농축하여 일부 조 물질을 얻었다. 이것을 DCM와 조합하고, MeOH를 Celite®로 세정하여 조 전체 물질을 얻었다. 조 물질을 DCM에서 현탁시켜서 칼럼 상에 로딩했다. 많은 고형물이 용해되지 않았고, 수집되고, 원하는 조 물질로서 확인되었다. 조 물질을 칼럼 상에 로딩하고, 2-4 % (9:1 MeOH:NH_4OH)/DCM으로 용리하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(4-(7-(4-메톡시페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트 (3.42 g, 7.044 mmol, 104.3 % 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 486.2 (M+H).

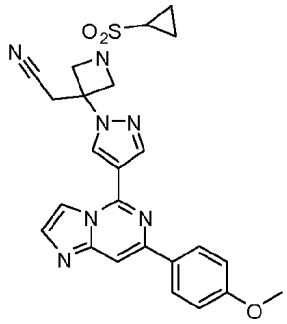
[1295] 단계 B: 2-(3-(4-(7-(4-메톡시페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴 디하이드로클로라이드의 제조: tert-부틸 3-(시아노메틸)-3-(4-(7-(4-메톡시페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트 (1.60 g, 3.30 mmol)을 20 mL의 1,4-디옥산에서 현탁시킨 다음, HCl (41.2 mL, 165 mmol) (디옥산 중 4 M)

을 한번에 첨가했다. 반응을 주위 온도에서 밤새 교반했다, 그 다음 감압 하에서 농축하여 조 물질을 얻었고, 이를 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다.

[1296] 단계 C: 2-(3-(4-(7-(4-메톡시페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(트리플루오로메틸설포닐)아제티딘-3-일)아세토니트릴의 제조: 2-(3-(4-(7-(4-M에톡시페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴 디하이드로클로라이드 (0.300 g, 0.655 mmol) 및 DIEA (0.57 mL, 3.3 mmol)을 DCM (10 mL)에서 현탁시키고, 0℃로 냉각했다. 트리플루오로메탄설폰산 무수물 (0.165 mL, 0.982 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물 주위 온도로 밤새 따뜻하게 했다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 및 DCM 사이에서 분할했다. 조합된 유기 추출물을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 감압 하에서 농축하고, 조 물질을, 2 % (9:1 MeOH:NH_4OH)/DCM)로 용리하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(3-(4-(7-(4-메톡시페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(트리플루오로메틸설포닐)아제티딘-3-일)아세토니트릴 (0.188 g, 0.363 mmol, 55.5% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 518.1 (M+H).

[1297] **실시예 159**

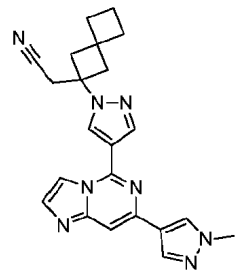
[1298] 2-(1-(사이클로프로필설포닐)-3-(4-(7-(4-메톡시페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴

[1299] 

[1300] 2-(1-(사이클로프로필설포닐)-3-(4-(7-(4-메톡시페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴을, 실시예 158의 절차에 따라, 1 트리플루오로메탄설폰산 무수물 대신에 사이클로프로판설포닐 클로라이드를 사용하여 제조했다. MS (apci) m/z = 490.1 (M+H).

[1301] **실시예 160**

[1302] 2-(2-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)스피로[3.3]헵탄-2-일)아세토니트릴

[1303] 

[1304] 단계 A: 1,1-디클로로스피로[3.3]헵탄-2-온의 제조: 메틸렌사이클로부탄 (5.00 g, 70.5 mmol) 및 아연 분진 (13.8 g, 211 mmol)을 건조 Et_2O (200 mL)에서, 부가 깔때기 및 환류 콘덴서를 갖는 3 목 둥근바닥 플라스크에서 현탁시키고, 소닉 배쓰에서 25℃에서 두었다. 시스템을 초음파처리하고, 2,2,2-트리클로로아세틸 클로라이드 (10.282 mL, 91.607 mmol) (50 mL 건조 Et_2O 중 용액으로서)을 적가하고, 이 동안에 반응은 따뜻해졌고, Et_2O은 환류가 시작되었다). 초음파처리를 4시간 동안 계속했다. 반응 혼합물을 Celite®의 패드를 통해 여과하고, 유기층을 순차적으로 NH_4Cl, $NaHCO_3$ 및 염수로 세정했다. 유기 층을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 감압 하에서 농축하여 조 물질을 얻었고, 이를 다음 단계에 정제없이 사용했다.

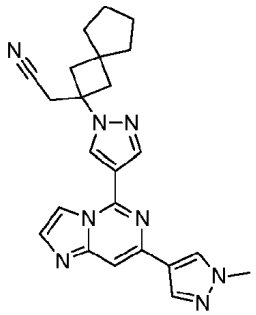
[1305] 단계 B: 스피로[3.3]헵탄-2-온의 제조: 이전 단계로부터의 조 1,1-디클로로스피로[3.3]헵탄-2-온 (12.6 g, 70.5 mmol)을 아세트산 (80 mL, 1400 mmol) 및 물 (50 mL)에서 현탁시키고, 주위 온도에서 5시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 Celite®의 패드를 통과시키고, Et_2O로 용리했다. 유기 층을 1 N NaOH, 염수로 세정하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 감압 하에서 농축하여 조 물질을 얻었고, 이를 다음 단계에 정제없이 사용했다.

[1306] 단계 C: 2-(스피로[3.3]헵탄-2-일리덴)아세토니트릴의 제조: 디에틸 시아노메틸포스포네이트 (3.15 mL, 20.0 mmol)을 THF (30 mL)에서 현탁시키고, 0℃로 냉각했다. 칼륨 2-메틸프로판-2-올레이트 (2.35 g, 21.0 mmol)을 적가하고, 0℃에서 15분 동안 교반했다. THF (20 mL) 중 용액으로서 스피로[3.3]헵탄-2-온 (2.100 g, 19.06 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 주위 온도로 밤새 따뜻하게 했다. 반응 혼합물을 물, 포화 수성 NH_4Cl 및 EtOAc 사이에서 분할했다. 유기 층을 포화 수성 NH_4Cl, 염수로 세정하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 감압 하에서 농축하여 조 물질을 얻었다. 조 물질을, 2.5 % EtOAc/헥산으로 용리하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(스피로[3.3]헵탄-2-일리덴)아세토니트릴 (1.40 g, 10.5 mmol, 55% 수율)을 제공했다. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 5.14-5012 (m, 1H), 2.93-2.91 (m, 2H), 2.82-2.80 (m, 2H), 2.10-2.04 (m, 4H), 1.91-1.85 (m, 2H).

[1307] 단계 D: 2-(2-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)스피로[3.3]헵탄-2-일)아세토니트릴의 제조: 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (제조 K-1; 0.050 g, 0.189 mmol), 2-(스피로[3.3]헵탄-2-일리덴)아세토니트릴 (0.050 g, 0.377 mmol) 및 2,3,4,6,7,8,9,10-옥타하이드로피리미도[1,2-a]아제핀 (0.014 mL, 0.094 mmol)을 MeCN (3 mL)에서 현탁시키고, 주위 온도에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 조 물질을, 1-4 % (9:1 MeOH:NH_4OH)/DCM으로 용리하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(2-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)스피로[3.3]헵탄-2-일)아세토니트릴 (0.032 g, 0.080 mmol, 42% 수율)을 제공했다. MS (apci) m/z = 399.2 (M+H).

[1308] **실시예 161**

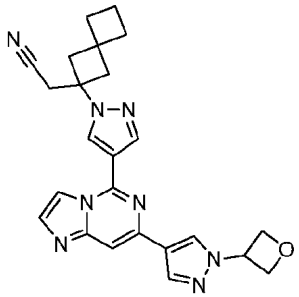
[1309] 2-(2-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)스피로[3.4]옥탄-2-일)아세토니트릴

[1310] 

[1311] 2-(2-(4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)스피로[3.4]옥탄-2-일)아세토니트릴을, 실시예 160의 방법에 따라, 적절한 개시 물질을 사용하여 제조했다. MS (apci) m/z = 413.2 (M+H).

[1312] **실시예 162**

[1313] 2-(2-(4-(7-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)스피로[3.3]헵탄-2-일)아세토니트릴



[1314]

[1315] 단계 A: 2-(2-(4-(7-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)스피로[3.3]헵탄-2-일)아세토니트릴의 제조: 7-클로로-5-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (제조 M, 단계 A; 0.380 g, 1.73 mmol), 2-(스피로[3.3]헵탄-2-일리덴)아세토니트릴 (실시예 160, 단계 A-C; 0.461 g, 3.46 mmol) 및 DBU (0.130 mL, 0.865 mmol)을 MeCN (10 mL)에서 현탁시키고, 주위 온도에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 및 EtOAc 사이에서 분할했다. 유기 층을 염수로 세정하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 감압 하에서 여과하고, 농축하여 조 물질을 얻었고, 이를, 2-3 % (9:1 MeOH:NH_4OH)/DCM으로 용리하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(2-(4-(7-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)스피로[3.3]헵탄-2-일)아세토니트릴 (0.493 g, 1.40 mmol, 81% 수율)을 제공했다. MS (apci) m/z = 353.1 (M+H).

[1316] 단계 B: 2-(2-(4-(7-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)스피로[3.3]헵탄-2-일)아세토니트릴의 제조: 2-(2-(4-(7-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)스피로[3.3]헵탄-2-일)아세토니트릴 (0.200 g, 0.567 mmol), 1-(옥세탄-3-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (표 2, 화합물 f; 0.213 g, 0.850 mmol), 디사이클로헥실(2',4',6'-트리이소프로필바이페닐-2-일)포스핀 (0.054 g, 0.113 mmol) 및 K_3PO_4 (0.85 mL, 1.7 mmol)을 1,4-디옥산 (10 mL)에서 현탁시키고, Ar (g)로 퍼지했다. Pd_2dba_3 (0.052 g, 0.057 mmol)을 첨가하고, 시스템을 밀봉하고, 80℃에서 밤새 가열했다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 및 EtOAc 사이에서 분할했다. 유기 층을 염수로 세정하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 감압 하에서 농축하여 조 물질을 얻었고, 이를, 2-3 % (9:1 MeOH:NH_4OH)/DCM으로 용리하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(2-(4-(7-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)스피로[3.3]헵탄-2-일)아세토니트릴 (0.184 g, 0.418 mmol, 74% 수율)을 제공했다. MS (apci) m/z = 441.2 (M+H).