(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년10월16일
(11) 등록번호 10-1784977
(24) 등록일자 2017년09월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 453/04 (2006.01) *C07D 471/22* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) *C07D 519/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-7003458
(22) 출원일자(국제) 2010년07월09일
심사청구일자 2015년07월09일
(85) 번역문제출일자 2012년02월09일
(65) 공개번호 10-2012-0089634
(43) 공개일자 2012년08월13일
(86) 국제출원번호 PCT/US2010/041538
(87) 국제공개번호 WO 2011/006074
국제공개일자 2011년01월13일
(30) 우선권주장
61/224,196 2009년07월09일 미국(US)
61/346,767 2010년05월20일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2010051549 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
어레이 바이오파마 인크.
미국 콜로라도 80301 볼더 월넛 스트리트 3200
(72) 발명자
알렌, 셸리
미국 80301 콜로라도 볼더 월넛 스트리트 3200 어레이 바이오파마 인크. 내
앤드류스, 스티븐 에스.
미국 80301 콜로라도 볼더 월넛 스트리트 3200 어레이 바이오파마 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

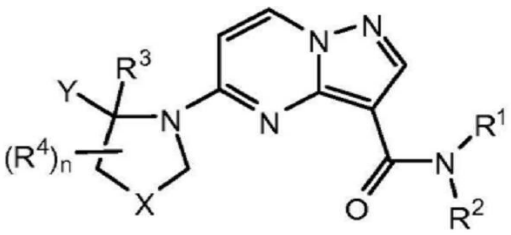
전체 청구항 수 : 총 47 항 심사관 : 김병숙

(54) 발명의 명칭 **TRK 키나아제 억제제로서의 치환된 피라졸로 [1,5-a] 피리미딘 화합물**

(57) 요 약

화학식 I의 화합물 및 이의 염은 Trk 키나아제의 억제제이고, Trk 키나아제 억제제로 치료될 수 있는 질환, 예컨대 통증, 암, 염증, 신경퇴행성 질환 및 특정 감염성 질환의 치료에 유용하다:

[화학식 I]



상기 화학식에서, R^1, R^2, R^3, R^4, X, Y 및 n은 명세서에서 주어진 의미를 갖는다.

(72) 발명자

콘드로스키, 케빈 로날드

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

하스, 줄리아

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

후앙, 릴리

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

지앙, 유통

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

커쳐, 티모시

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

서, 정법

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

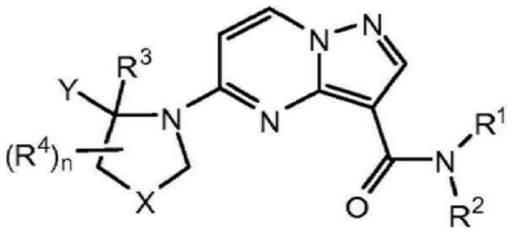
명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 염:

[화학식 I]



상기 화학식에서:

R^1은 H 또는 (1-6C 알킬)이고;

R^2는 H, (1-6C)알킬, -(1-6C)플루오로알킬, -(1-6C)디플루오로알킬, -(1-6C)트리플루오로알킬, -(1-6C)클로로알킬, -(2-6C)클로로플루오로알킬, -(2-6C)디플루오로클로로알킬, -(2-6C)클로로하이드록시알킬, -(1-6C)하이드록시알킬, -(2-6C)디하이드록시알킬, -(1-6C 알킬)CN, -(1-6C 알킬)SO_2NH_2, -(1-6C 알킬)$NHSO_2$(1-3C 알킬), -(1-6C 알킬)NH_2, -(1-6C 알킬)NH(1-4C 알킬), -(1-6C 알킬)N(1-4C 알킬)$_2$, -(1-6C 알킬)NHC(=O)O(1-4C 알킬), -(1-6C 알킬)$hetCyc^1$, -(1-6C 알킬)$hetAr^1$, $hetAr^2$, $hetCyc^2$, 할로겐, OH 또는 (1-4C)알콕시로 비치환 또는 치환된 -O(1-6C 알킬), -O(3-6C 사이클로알킬), Cyc^1, -(1-6C 알킬)(3-6C 사이클로알킬), -(1-6C알킬)(1-4C 알콕시), -(1-6C 하이드록시알킬)(1-4C 알콕시), (1-6C)하이드록시알킬로 비치환 또는 치환된 가교된 7-원 사이클로알킬 고리, 또는 1개의 고리 질소 원자를 갖는 가교된 8원 헤테로시클릭 고리이거나;

또는 NR^1R^2는 (1-6C)알킬, OH, CO_2H, (1-3C 알킬)CO_2H, -O(1-6C 알킬) 및 (1-6C)하이드록시알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 비치환 또는 치환된 4-6원 아자시클릭 고리를 형성하고;

$hetCyc^1$은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로시클릭 고리이고, 여기서 $hetCyc^1$은 옥소, OH, 할로겐 또는 (1-6C)알킬로 비치환 또는 치환되고;

$hetCyc^2$는 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖는 6원 탄소 연결된 헤테로시클릭 고리이고, 여기서 $hetCyc^2$는 F, SO_2NH_2, SO_2(1-3C 알킬) 또는 할로겐으로 비치환 또는 치환되고;

$hetAr^1$은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 가지며 (1-4C)알킬로 비치환 또는 치환된 5-원 헤테로아릴 고리이고;

$hetAr^2$는 1-2개의 고리 질소 원자를 가지며 (1-4C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 할로겐 및 OH로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 비치환 또는 치환된 5-6원 헤테로아릴 고리이고;

Cyc^1은 -(1-4C 알킬), -OH, -OMe, $-CO_2H$, -(1-4C 알킬)OH, 할로겐 및 CF_3으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 비치환 또는 치환된 3-6원 사이클로알킬 고리이고;

Y는 (i) 할로겐, (1-4C)알콕시, $-CF_3$ $-CHF_2$, -O(1-4C 알킬)$hetCyc^3$, -(1-4C 알킬)$hetCyc^3$, -O(1-4C 알킬)O(1-3C 알킬) 및 -O(3-6C 디하이드록시알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 비치환 또는 치환된 페닐, 또는 (ii) 1개의 고리 질소 원자를 가지며 할로겐, -O(1-4C 알킬), (1-4C)알킬 및 NH_2로부터 독립적으로 선택된

하나 이상의 치환기로 비치환 또는 치환된 5-6원 헤테로아릴 고리, 또는 (iii) 할로겐 및 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 비치환 또는 치환된 피리드-2-온-3-일 고리이고;

$hetCyc^3$은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬로 비치환 또는 치환된 5-6원 헤테로시클릭 고리이고;

X는 $-CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2-$이고;

R^3은 H 또는 -(1-4C 알킬)이고;

각 R^4는 할로겐, -(1-4C)알킬, -OH, -(1-4C)알콕시, 및 $-CH_2OH$로부터 독립적으로 선택되고;

n은 0, 1 또는 2이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^2가 -(1-6C)알킬인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R^2가 H인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R^2가 -(1-6C)하이드록시알킬 또는 -(2-6C)디하이드록시알킬인 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서, R^2가 CH_2CH_2OH, $CH_2CH(OH)CH_2OH$ 또는 $C(CH_3)(CH_2OH)_2$인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, R^2가 Cyc^1이고, Cyc^1이 -(1-4C 알킬), -OH, -OMe, $-CO_2H$ 및 -(1-4C 알킬)OH로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 비치환 또는 치환된 3, 4 또는 5원 사이클로알킬 고리인 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, R^2가 메틸, $-CO_2H$, 또는 $-CH_2OH$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 비치환 또는 치환된 사이클로프로필인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, R^2가 -O(1-6C 알킬) 또는 -O(3-6C 사이클로알킬)인 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, R^2가 -(1-6C)플루오로알킬, -(1-6C 알킬)CN, -(1-6C 알킬)SO_2NH_2, 및 -(1-6C 알킬)$NHSO_2$(1-3C 알킬)로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, R^2가 -(1-6C 알킬)NH_2, -(1-6C 알킬)NH(1-4C 알킬) 및 -(1-6C 알킬)N(1-4C 알킬)$_2$로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^1이 H인 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, X가 $-CH_2-$인 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 할로겐, -(1-4C)알콕시, CF_3, CHF_2, -O(1-4C 알킬)hetCyc^3, -(1-4C 알킬)hetCyc^3 및 -O(1-4C 알킬)O(1-3C 알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 비치환 또는 치환된 페닐인 화합물.

청구항 14

제13항에 있어서, Y가 2,5-디플루오로페닐인 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 1개의 고리 질소 원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 고리이고, 여기서 상기 고리가 할로겐 및 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 비치환 또는 치환되는 것인 화합물.

청구항 16

제15항에 있어서, Y가 5-플루오로피리드-3-일인 화합물.

청구항 17

제1항에 있어서,

R^1이 H 또는 -(1-6C 알킬)이고;

R^2가 H, -(1-6C)알킬, -(1-6C)플루오로알킬, -(1-6C)하이드록시알킬, -(2-6C)디하이드록시알킬, -(1-6C 알킬)CN, -(1-6C 알킬)SO_2NH_2, -(1-6C 알킬)$NHSO_2$(1-3C 알킬), -(1-6C 알킬)NH_2, -(1-6C 알킬)NH(1-4C 알킬), -(1-6C 알킬)N(1-4C 알킬)$_2$, -(1-6C 알킬)hetCyc^1, -(1-6C 알킬)hetAr^1, hetAr^2, hetCyc^2, -O(1-6C 알킬), -O(3-6C 사이클로알킬), 또는 Cyc^{1}이거나;

또는 NR^1R^2가 -(1-6C)알킬, -OH, $-CO_2H$ 및 -(1-3C 알킬)CO_2H로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 비치환 또는 치환된 4-6원 아자시클릭 고리를 형성하고;

Cyc^{1}이 -(1-4C 알킬), -OH, -OMe, $-CO_2H$ 및 -(1-4C 알킬)OH로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 비치환 또는 치환된 3, 4 또는 5원 사이클로알킬 고리이고;

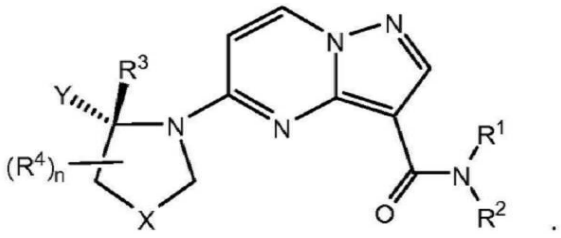
X가 CH_2이고;

Y가 (i) -O(1-4C 알킬)hetCyc^3, -(1-4C 알킬)hetCyc^3, -O(1-4C 알킬)O(1-3C 알킬) 및 -O(3-6C 디하이드록시알킬)로부터 선택된 치환기로 비치환 또는 치환된 플루오로페닐, (ii) F, 메틸 및 에틸로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 피리딜, 또는 (iii) (1-4C)알킬로 비치환 또는 치환된 5-플루오로피리딘-2(1H)-온인 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제10항 및 제17항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 하기 화학식 Ia의 절대 배열을 갖는 것인 화합물:

[화학식 Ia]



청구항 19

제1항 내지 제10항 및 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^3이 H인 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제10항 및 제17항 중 어느 한 항에 있어서, n이 0인 화합물.

청구항 21

치료적 유효량의 제1항 내지 제10항 및 제17항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 포유동물에서의 통증, 암, 염증, 또는 트리파노소마 크루지 (Trypanosoma cruzi) 감염으로부터 선택된 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 약제학적 조성물.

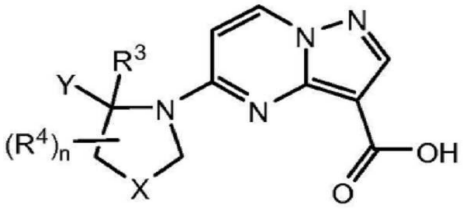
청구항 22

제21항에 있어서, 상기 질환 또는 장애가 통증인 약제학적 조성물.

청구항 23

하기 화학식 II의 상응하는 화합물:

[화학식 II]

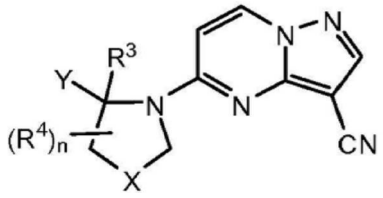


또는 화학식 II의 화합물의 산 할라이드를 화학식 HNR^1R^2로 표시되는 아민과 반응시키는 단계를 포함하는 제1항 화합물의 제조 방법.

청구항 24

화학식 I의 화합물에서 R^1 및 R^2이 각각 수소인 경우에, 하기 화학식 III으로 표시되는 화합물:

[화학식 III]

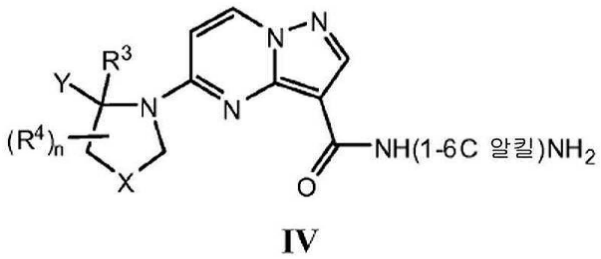


을 무기 산과 반응시키는 단계를 포함하는 제1항 화합물의 제조 방법.

청구항 25

화학식 I의 화합물에서 R^2가 (알킬)$NHSO_2$(1-3C 알킬)인 경우에, 하기 화학식 IV로 표시되는 화합물:

[화학식 IV]



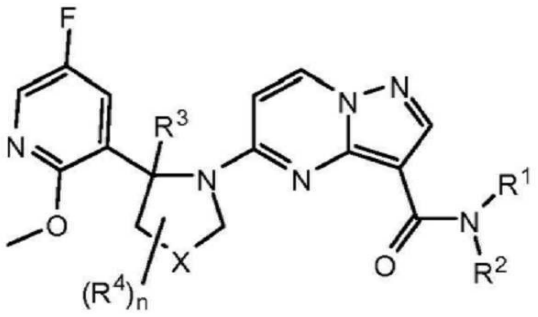
IV

을 (1-3C 알킬)SO_2Cl과 반응시키는 단계를 포함하는 제1항 화합물의 제조 방법.

청구항 26

화학식 I의 화합물에서 Y가 5-플루오로피리딘-2(1H)-온인 경우에, 하기 화학식 VIII로 표시되는 상응하는 화합물:

[화학식 VIII]

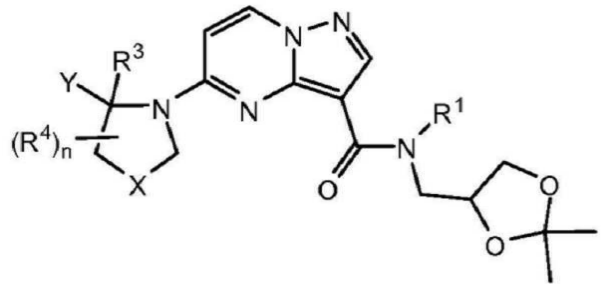


을 산으로 처리하는 단계를 포함하는 제1항 화합물의 제조 방법.

청구항 27

화학식 I의 화합물에서 R^2가 $CH_2CH(OH)CH_2OH$인 경우에, 하기 화학식 IX로 표시되는 상응하는 화합물:

[화학식 IX]

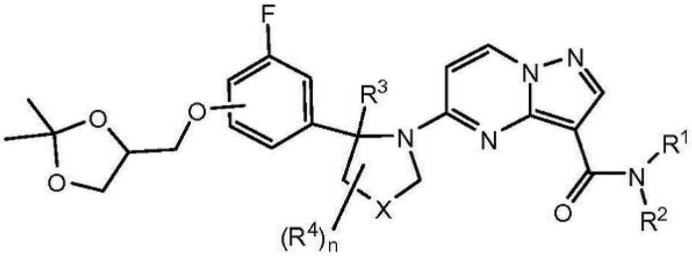


을 산으로 처리하는 단계를 포함하는 제1항 화합물의 제조 방법.

청구항 28

화학식 I의 화합물에 있어서 Y가 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$로 치환된 플루오로페닐인 경우에, 하기 화학식 X으로 표시되는 상응하는 화합물:

[화학식 X]



을 산으로 처리하는 단계를 포함하는 제1항 화합물의 제조 방법.

청구항 29

제23항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 보호기를 제거 또는 부가하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 30

제23항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 염을 형성하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 31

제1항에 있어서,

(R)-N-tert-부틸-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(피리딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(3-메틸피리딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-모폴리노에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((5-메틸푸란-2-일)메틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((트랜스)-4-하이드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-메틸-1-모폴리노프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-1-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보닐)피페리딘-4-카복실산;

(R)-2-(1-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보닐)피페리딘-4-일)아세트산;

(R)-N-사이클로프로필-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-N-사이클로부틸-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

N-((2S)-바이사이클로 [2.2.1]헵탄-2-일)-5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(1-(하이드록시메틸)사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)((S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)메타논;

(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)메타논;

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸) 피라졸[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)에틸) 피라졸[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-N-(2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸 [1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((R)-2,3-디하이드록시프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N,N-디메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-N-(2-(1H-이미다졸-1-일)에틸)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((S)-2,3-디하이드록시프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)(3-하이드록시아제티딘-1-일)메타논;

(R)-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)메타논;

트랜스-4-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미도)사이클로헥산카복실산;

5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)피롤리딘-1-일)-N-((트랜스)-4-하이드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((트랜스)-4-하이드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-N-tert-부틸-5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-N-사이클로프로필-5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-N-(2-시아노프로판-2-일)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-N-(시아노메틸)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(1-플루오로-2-메틸프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-

카복사미드;

N-사이클로프로필-5-((2R,4R)-2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

N-tert-부틸-5-((2R,4R)-2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((2R,4R)-2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1-일)-N-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(1-설파모일피페리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-(메틸설폰아미도)에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-설파모일에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(4-하이드록시-4-메틸 사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드 (부분입체이성질체 1);

5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드 (부분입체이성질체 2);

(R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-N-tert-부틸-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-모폴리노에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

N-((S)-2,3-디하이드록시프로필)-5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

N-((R)-2,3-디하이드록시프로필)-5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-메틸-1-(메틸설폰아미도)프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-N-(2-아미노-2-메틸프로필)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-N-tert-부틸-5-(4,4-디플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(1,3-디하이드록시-2-메틸프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((3S,4R)-3-플루오로피페리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

N-((S)-2,3-디하이드록시프로필)-5-((R)-2-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

N-((R)-2,3-디하이드록시프로필)-5-((R)-2-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐) 피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-N-(사이클로프로필메톡시)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(5-(2,5-디플루오로페닐)-2,2-디메틸피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-N-사이클로프로필-5-(5-(2,5-디플루오로페닐)-2,2-디메틸피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-N-(2-시아노프로판-2-일)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-N-(1-플루오로-2-메틸프로판-2-일)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

((R)-5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(3-플루오로-5-(2-모폴리노에톡시)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-N-사이클로프로필-5-(2-(3-플루오로-5-(2-메톡시에톡시)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸 [1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(3-플루오로-5-(2-메톡시에톡시)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-N-tert-부틸-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-플루오로-2-메틸프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-1-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미도)사이클로프로판카복실산;

(R)-N-사이클로프로필-5-(2-(3-플루오로-5-(2-모폴리노에톡시)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-(2-모폴리노에톡시) 페닐) 피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로-2-(2-모폴리노에톡시)페닐) 피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((S)-2,3-디하이드록시프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-(2-메톡시에톡시)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로-2-(2-메톡시에톡시)페닐) 피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카

복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)메타논;

(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-이소프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)(피롤리딘-1-일)메타논;

(R)-N-(5-플루오로피리딘-2-일)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)(3-메톡시아제티딘-1-일)메타논;

N-(3-클로로-2-플루오로프로필)-5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((트랜스)-4-하이드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((cis)-4-하이드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-N-사이클로부틸-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로부틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((1S,2S)-2-하이드록시사이클로펜틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((1S,2R)-2-하이드록시사이클로펜틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((1S,3S)-3-하이드록시사이클로펜틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-N-(사이클로프로필메틸)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-(하이드록시메틸)사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)(3-하이드록시아제티딘-1일)메타논;

5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((S)-2-하이드록시프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((R)-2-하이드록시프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(2-하이드록시에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

N-(1-사이클로프로필에틸)-5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((R)-1-하이드록시프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((S)-1-하이드록시프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메톡시프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(2-하이드록시-3-메톡시프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((트랜스)-2-하이드록시사이클로펜틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((S)-1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((R)-1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

N-((R)-1-사이클로프로필에틸)-5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

N-((S)-1-사이클로프로필에틸)-5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-아제티딘-1-일(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)메타논;

(R)-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)(3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일)메타논;

(5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)((S)-3-(하이드록시피롤리딘-1-일)메타논;

5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((R)-1,1,1-트리플로오로프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((S)-1,1,1-트리플로오로프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((1R,2R)-2-하이드록시사이클로펜틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-N-(2,2-디플루오로에틸)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((1R,2S)-2-하이드록시사이클로펜틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((1R,2R)-2-하이드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)(피페리딘-1-일)메타논;

5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((2R,3S,4S)-3-(하이드록시메틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-(5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)(3-하이드록시아제티딘-1-일)메타논;

5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((트랜스)-4-하이드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-tert-부틸
3-(5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미도)프로필카바메이트;

(R)-N-(3-아미노프로필)-5-(2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

N-((S)-2,3-디하이드록시프로필)-5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

N-((S)-3-클로로-2-하이드록시프로필)-5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

N-((R)-3-클로로-2-하이드록시프로필)-5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-N-(2-클로로에톡시)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-(5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)메타논;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(3-하이드록시프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

N-(2,3-디하이드록시프로필)-5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

N-((R)-2,3-디하이드록시프로필)-5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(4-하이드록시부틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-N-(2-tert-부톡시에톡시)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((1S,3S)-3-하이드록시사이클로펜틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(2-하이드록시에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((S)-2-하이드록시프로필)피라졸로[1,5-a]피리미

딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((R)-2-하이드록시프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-(2-하이드록시에틸)피페리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-N-(1,3-디하이드록시프로판-2-일)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-N-(2-클로로에틸)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-N-(2-브로모에톡시)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-하이드록시에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-하이드록시프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-하이드록시프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((1S,3S)-3-하이드록시사이클로펜틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-(4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-메톡시에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(1,3-디하이드록시프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((2S,3R)-1,3-디하이드록시부탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((2S,3S)-1,3-디하이드록시부탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((2R,3S)-1,3-디하이드록시부탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((S)-1-하이드록시프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((S)-1-하이드록시부탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((S)-1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((S)-1-하이드록시-3,3-디메틸부탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

N-사이클로프로필-5-(2-(2-에틸-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-N-tert-부틸-5-(2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-이소프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-N-사이클로부틸-5-(2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(2-하이드록시에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((R)-2-하이드록시프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(2-메톡시에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일(3-하이드록시아제티딘-1-일)메타논;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-(하이드록시메틸)사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((트랜스)-4-하이드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((시스)-4-하이드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((1S,3S)-3-하이드록시사이클로펜틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((1R,2R)-2-하이드록시사이클로펜틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((R)-퀴누클리딘)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(2-에틸-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((트랜스)-4-하이드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(2-에틸-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((1S,3S)-3-하이드록시사이클로펜틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(2-에틸-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-N-tert-부틸-5-(2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-

3-카복사미드;

(R)-N-(2-클로로에틸)-5-(2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

N-사이클로프로필-5-((2R)-2-(2-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((2R)-2-(2-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

N-사이클로프로필-5-((2R)-2-(3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((2R)-2-(3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

N-사이클로프로필-5-((2R)-2-(3-(2,3-디하이드록시프로폭시)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((2R)-2-(3-(2,3-디하이드록시프로폭시)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

N-사이클로프로필-5-((2R)-2-(2-(2,3-디하이드록시프로폭시)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((2R)-2-(2-(2,3-디하이드록시프로폭시)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((2R,5S)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)-5-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)-N-((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((2R,5S)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)-5-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)-N-((S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((2R,5S)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)-5-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((2R,5S)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)-5-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)-N-이소프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((2R,4S)-2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1-일)-N-((S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((2R,4S)-2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1-일)-N-이소프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((2R,4S)-2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1-일)-N-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((2S,5R)-5-(5-플루오로피리딘-3-일)-2-(하이드록시메틸)-2-메틸피롤리딘-1-일)-N-이소프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((2S,5R)-5-(5-플루오로피리딘-3-일)-2-(하이드록시메틸)-2-메틸피롤리딘-1-일)-N-((S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-(5-(2-(2-아미노-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)(아제티딘-1-일)메타논;

(R)-tert-부틸
3-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미도)프로필카바메이트;

(R)-N-(3-아미노프로필)-5-(2-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카

복사미드;

(R)-N-(2-tert-부톡시에톡시)-5-(2-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(2-하이드록시에톡시)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-N-tert-부틸-5-(2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-이소프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(6-메틸피리딘-3일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-N-사이클로부틸-5-(2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-N-(사이클로프로필메틸)-5-(2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((S)-1-하이드록시-3,3-디메틸부탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((1R,2R)-2-하이드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

N-((R)-1-사이클로프로필에틸)-5-((R)-2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

N-((S)-1-사이클로프로필에틸)-5-((R)-2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((트랜스)-4-하이드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(5-플루오로피리딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(3-메틸-1H-피라졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-N-(3-사이클로프로필-1H-피라졸-5-일)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-N-(3-에틸-1H-피라졸-5-일)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드; 및

(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-이소프로필-1H-피라졸-3-일)피라졸로[1,5-

a]피리미딘-3-카복사미드

로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 32

제1항에 있어서,

5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((트랜스)-4-하이드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(1-(하이드록시메틸)사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-N-(2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸 [1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((S)-2,3-디하이드록시프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-메틸-1-(메틸설폰아미도)프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

(R)-N-사이클로프로필-5-(2-(3-플루오로-5-(2-메톡시에톡시)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((cis)-4-하이드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

N-(1-사이클로프로필에틸)-5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드;

5-((R)-2-(2-에틸-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((트랜스)-4-하이드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드; 및

(R)-N-(사이클로프로필메틸)-5-(2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 33

제32항에 있어서, 5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((트랜스)-4-하이드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 34

제32항에 있어서, (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(1-(하이드록시메틸)사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 35

제32항에 있어서, (R)-N-(2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 36

제32항에 있어서, 5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((S)-2,3-디하이드록시프로필)피라

졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 37

제32항에 있어서, (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 38

제32항에 있어서, (R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 39

제32항에 있어서, (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-메틸-1-(메틸설폰아미도)프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 40

제32항에 있어서, (R)-N-사이클로프로필-5-(2-(3-플루오로-5-(2-메톡시에톡시)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 41

제32항에 있어서, 5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((cis)-4-하이드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 42

제32항에 있어서, N-(1-사이클로프로필에틸)-5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 43

제32항에 있어서, 5-((R)-2-(2-에틸-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((트랜스)-4-하이드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 44

제32항에 있어서, (R)-N-(사이클로프로필메틸)-5-(2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 45

제32항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 약제학적으로 허용가능한 염의 형태인 것인 화합물.

청구항 46

제1항 내지 제10항 및 제17항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하며, 포유 동물에서 Trk 키나아제의 과발현, 활성화, 증폭, 및 변이 중 하나 이상을 보이는 암의 하나 이상의 질환의 치료에 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 47

제46항에 있어서, 암이 신경아세포종, 난소암, 결장암, 췌장암, 유방암, 전립선암, 폐암, 대장암, 위암, 방광암, 자궁암, 직장암, 갑상선암, 및 신장암으로부터 선택되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 신규 화합물, 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 상기 화합물의 제조공정 및 상기 화합물의 치료요법에서의 용도에 관한 것이다. 보다 상세하게는, 본 발명은 Trk 패밀리 단백질 티로신 키나아제 억제를 나타내고, 통증, 암, 염증, 퇴행성 신경질환 및 특정 감염성 질환의 치료에 유용한 특정 치환된 피라졸로[1,5-a]피리미딘 화합물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 통증 상태를 위한 현재의 치료 요법들은 몇 가지 계열의 화합물을 이용한다. 오피오이드(예컨대, 모르핀)는 구토, 변비 및 부정적인 호흡기 영향뿐만 아니라 중독 가능성을 포함하는 여러 가지 문제점이 있다. 비스테로이드성 항염증 진통제(COX-1 또는 COX-2 타입과 같은 NSAID) 역시 중증 통증을 치료하는데 효능이 충분치 않은 문제가 있다. 또한, COX-1 억제제는 점막 궤양을 유발할 수 있다. 따라서, 통증, 특히 만성 통증을 완화하기 위한 새롭고 보다 효과적인 치료법에 대한 지속적인 요구가 있다.

[0003] Trk는 뉴로트로핀(NT)이라 불리는 가용성 성장 인자의 그룹에 의해 활성화되는 고친화성 수용체 티로신키나아제이다. Trk 수용체 패밀리는 세 가지 구성원인 TrkA, TrkB 및 TrkC를 갖는다. 뉴로트로핀 중에는 (i) TrkA를 활성화시키는 신경 성장 인자(NGF), (ii) TrkB를 활성화시키는 뇌유래 신경영양 인자(BDNF)와 NT-4/5 및 (iii) TrkC를 활성화시키는 NT3이 있다. Trk는 신경 조직에서 광범위하게 발현되며 신경 세포의 유지, 신호전달 및 생존과 관련되어 있다(Patapoutian, A. et al., *Current Opinion in Neurobiology*, 2001, 11, 272-280).

[0004] Trk/뉴로트로핀 경로의 억제제가 수많은 전임상 통증 동물 모델에서 효과적인 것으로 입증되었다. 예를 들어, 길항성 NGF 및 RN-624와 같은 TrkA 항체가 염증성 및 신경병증성 통증 동물 모델(Woolf, C.J. et al. (1994) *Neuroscience* 62,327-331; Zahn, P.K. et al. (2004) *J. Pain* 5, 157-163; McMahon, S. B. et al., (1995) *Nat. Med.* 1, 774-780; Ma, Q. P. and Woolf, C. J. (1997) *Neuroreport* 8, 807-810; Shelton, D. L. et al. (2005) *Pain* 116, 8-16; Delafoy, L. et al. (2003) *Pain* 105, 489-497; Lamb, K. et al. (2003) *Neurogastroenterol. Motil.* 15, 355-361; Jaggar, S. I. et al. (1999) *Br. J. Anaesth.* 83, 442-448)과 신경변증성 통증 동물 모델(Ramer, M. S. and Bisby, M. A. (1999) *Eur. J. Neurosci.* 11, 837-846; Ro, L. S. et al. (1999); *Pain* 79, 265-274 Herzberg, U. et al. (1997) *Neuroreport* 8, 1613-1618; Theodosiou, M. et al. (1999) *Pain* 81, 245-255; Li, L. et al. (2003) *Mol. Cell. Neurosci.* 23, 232-250; Gwak, Y. S. et al. (2003) *Neurosci. Lett.* 336, 117-120)에서 효과적인 것으로 나타났다. 또한 최근 문헌은 염증 후에 후근 신경절(dorsal root ganglion)에서 BDNF 수준 및 TrkB 신호전달이 증가함을 보여주었고(Cho, L. *et al.* Brain Research 1997, 749, 358), 여러 연구들은 BDNF/TrkB 경로를 통해 신호전달을 감소시키는 항체들이 신경 과감작(hypersensitization) 및 연관된 통증을 억제함을 보여주었다(Chang-Qi, L *et al.* Molecular Pain 2008, **4**:27).

[0005] 또한 종양 세포 및 종양 침입성 대식세포에 의해 분비된 NGF가 말초 통증 섬유 상에 위치한 TrkA를 직접 자극하는 것으로 밝혀져 왔다. 마우스 및 랫트에서의 다양한 종양 모델을 이용하여, NGF를 단일클론 항체로 중화시키는 것이 가장 높은 모르핀 내성 용량과 유사하거나 이보다 우수한 정도까지 암 관련 통증을 억제함이 입증되었다. 또한, 수많은 연구에서 BDNF/TrkB 경로의 활성화가 염증성 통증(Matayoshi, S., *J. Physiol.* 2005, 569:685-95), 신경병증성 통증(Thompson, S.W., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999, 96:7714-18) 및 수술 통증(Li, C.-Q. et al., *Molecular Pain*, 2008, 4(28), 1-11)을 포함하는 다양한 유형의 통증의 조절자로서 관련되어 왔다. TrkA 및 TrkB 키나아제는 NGF 유발 생물학적 반응의 매개체로 작용할 수 있기 때문에, TrkA 및/또는 기타 Trk 키나아제의 억제제는 만성 통증 상태를 위한 효과적인 치료를 제공할 수 있다.

[0006] 최근 문헌은 또한 Trk 키나아제의 과발현, 활성화, 증폭 및/또는 변이가 신경아세포종(neuroblastoma)(Brodeur, G. M., *Nat. Rev. Cancer* 2003, 3, 203-216), 난소암(Davidson. B. et al., *Clin. Cancer Res.* 2003, 9, 2248-2259) 및 결장암(Bardelli, A., *Science* 2003, 300, 949)을 포함하는 많은 암과 연관되어 있음을 보여왔다. 암의 전임상 모델에서, Trk A, B 및 C의 비선택적 소분자 억제제가 종양 성장을 억제하고 종양 전이를 정지시키는데 효과적이었다(Nakagawara, A. (2001) *Cancer Letters* 169:107-114; Meyer, J. et al. (2007) *Leukemia*, 1-10; Pierottia, M.A. and Greco A., (2006) *Cancer Letters* 232:90-98; Eric Adriaenssens, E. et al. *Cancer Res* (2008) 68:(2) 346-351).

[0007] 또한, 뉴로트로핀/Trk 경로의 억제는 NGF 항체 또는 Trk A, B 및 C의 비선택적 소분자 억제제를 이용한 전임상 염증 질환 모델의 치료에 효과적인 것으로 나타났다. 예를 들어, 뉴로트로핀/Trk 경로의 억제는 천식을 포함하는 염증성 폐질환(Freund-Michel, V; Frossard, N.; *Pharmacology & Therapeutics* (2008), 117(1), 52-76),

간질성 방광염(interstitial cystitis)(Hu Vivian Y; et. al. *The Journal of Urology* (2005), 173(3), 1016-21), 궤양성 대장염 및 크론병을 포함하는 염증성 장질환(Di Mola, F. F, et. al., *Gut* (2000), 46(5), 670-678) 및, 아토피성 피부염(Dou, Y.-C.; et. al. *Archives of Dermatological Research* (2006), 298(1), 31-37), 습진 및 건선(Raychaudhuri, S. P., et al., *J. Investigative Dermatology* (2004), 122(3), 812-819)과 같은 염증성 피부 질환의 전임상 모델에 관련되어 왔다.

[0008] 뉴로트로핀/Trk 경로, 특히 BDNF/TrkB는 또한 다발성 경화증, 파킨슨병 및 알츠하이머병을 포함하는 퇴행성 신경질환의 병인에 관련되어 왔다(Sohrabji, Farida; Lewis, Danielle K., *Frontiers in Neuroendocrinology* (2006), 27(4), 404-414).

[0009] TrkA 수용체는 또한 인간 숙주에서 트리파노소마 크루지(Trypanosoma cruzi) 의 기생충 감염(샤가스병)에서의 질병 진행에 매우 중요한 것으로 여겨진다(de Melo-Jorge, M. et al. *Cell Host & Microbe* (2007), 1(4), 251-261).

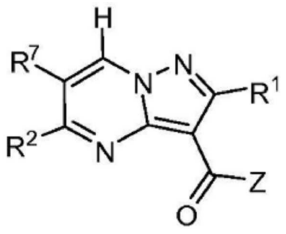
[0010] Trk 억제제는 또한 골다공증, 류마티스 관절염, 및 골 전이와 같은 골 재형성의 조절 불균형과 관련된 질환을 치료하는 데에서 용도를 찾을 수 있다. 골 전이는 진행성 유방암 또는 전립선암을 갖는 환자의 최대 70%에서, 그리고 폐, 결장, 위, 방광, 자궁, 직장, 갑상선, 또는 신장 암종을 갖는 환자의 약 15 내지 30 %에서 발생하는, 암의 흔한 합병증이다. 골용해성(osteolytic) 전이는 극심한 통증, 병적 골절(pathologic fracture), 생명을 위협하는 고칼슘혈증, 척수 압박, 및 기타 신경 압박 증후군을 유발할 수 있다. 이러한 이유로 인해, 골 전이는 심각하고 많은 비용이 드는 암의 합병증이다. 그러므로, 증식성 골아세포의 세포사멸(apoptosis)을 유도할 수 있는 제제가 매우 유리할 것이다. TrkA 및 TrkC 수용체의 발현이 마우스 골절 모델의 골 형성 부위에서 관찰되어 왔다(K. Asaumi, et al., Bone (2000) 26(6) 625-633). 또한, NGF의 국소화가 거의 모든 골 형성 세포에서 관찰되었다(K. Asaumi, et al.). 최근에는, 범-Trk 억제제가 인간 hFOB 골아세포 내의 세 가지 Trk 수용체 모두에 결합하는 뉴로트로핀에 의해 활성화된 티로신 신호전달을 억제함이 입증되었다(J. Pinski, et al., (2002) 62, 986-989). 이들 데이터는 암 환자에서 골 전이와 같은 골 재형성 질환의 치료를 위한 Trk 억제제의 용도에 대한 근거를 뒷받침한다.

[0011] 통증 또는 암을 치료하는 데 유용하다고 할 수 있는 몇 가지 계열의 Trk 키나아제 소분자 억제제가 알려져 있다(*Expert Opin. Ther. Patents* (2009) 19(3), 305-319).

[0012] 피라졸로[1,5-a]피리미딘 화합물은 공지되어 있다. 예를 들어, 국제 특허 공개 제 WO 2004/089415호는 병용 요법에 유용한 11-베타-히드록시스테로이드 탈수소효소 타입 1 억제제로 언급되는, 5-위치에 페닐, 티에닐 또는 퓨릴 그룹을 갖는 특정 피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복사미드 화합물을 개시한다.

[0013] 유럽 특허출원 공개 제 EP 1948633A2호는 암을 치료하기 위한 카제인 키나아제 II 조절제로서 5-페닐-7-하이드록시-치환된 피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복사미드 화합물을 기술하고 있다.

[0014] PCT 공개 제 WO 2010/051549호는 Jak 키나아제의 억제제라 할 수 있는, 하기 화학식을 가지는 피라졸로피리미딘 화합물을 기술하고 있다:

[0015] 

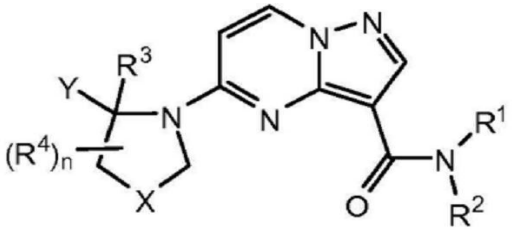
[0016] 5-위치에 아릴-치환된 또는 헤테로아릴-치환된 헤테로사이클릭 그룹 및 3-위치에 화학식 $C(=O)NR^1R^2$를 갖는 그룹을 가지며 R^1 및 R^2는 본원에 정의된 바와 같은 특정 피라졸로[1,5-a]피리미딘 화합물은 Trk 키나아제의 억제제, 특히 TrkA 및/또는 TrkB 및/또는 TrkC의 억제제이며, 만성 및 급성 통증을 포함하여 암과 통증 같은 장애 및 질환을 치료하는데 유용하다는 것이 현재 밝혀져 왔다. TrkA 및/또는 TrkB의 억제제인 특정 화합물들은 염증성 통증, 신경병증성 통증 및, 암, 수술과 골절에 연관된 통증을 포함하는 여러 가지 유형의 통증을 치료하는데 유용할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 암, 염증, 퇴행성 신경질환 및 특정 감염 질환을 치료하는데 유용할 수 있다.

[0017] 또한, 본 발명의 화합물은 밀접히 관련된 키나아제보다 키나아제의 Trk 패밀리에 선택적인 것으로 나타났다. 특히, 본 발명의 화합물은 Jak 키나아제 패밀리의 하나 이상의 구성원(Jak1, Jak2, Jak3 및 Tyk2)의 활성을 억제하는 것보다 TrkA 키나아제 활성을 억제하는데 더 선택적이다. 키나아제의 Jak 패밀리의 억제는 CD8 T 및 NK 세포 고갈(종양 감시의 손실 및 감염 증가를 야기할 수 있음), 콜레스테롤 증가, 호중구감소(neutropenia), 혈소판감소(thrombocytopenia), 망상 적혈구 감소(빈혈 야기) 및 골수 억제를 포함하는 원치않는 여러가지 부작용을 야기하는 것으로 가정되거나 입증되었다 (Igaz P. et al., *Inflamm. Res.*, 2001, 50:435-441; O'Shea J.J., *Immunity*, 1997, 7:1-11; Ihle J.N. et al., *Canc. J. Sci. Am.*, 1998, 4 suppl 1 S84-91; Gupta P. et al., *J. Clin. Pharm.* 2009; Kremer J.M. et al., *Arth. & Rheum.*, 2009, 60:1895-1905 및 van Gurp E., et al., *Am. J. Transpl*, 2008, 8:1711-18). 그러므로 본 발명의 화합물은, Jak 키나아제 패밀리와 같은 밀접히 관련된 키나아제보다 우선적으로 키나아제의 Trk 패밀리를 억제하는 능력 때문에 치료법으로서 더 적합할 수 있으며, 따라서 본 발명의 화합물로 치료되는 포유동물에서 원치않는 부작용을 피할 수 있다.

발명의 내용

[0018] 그에 따라, 본 발명의 일 구현예는 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 제공한다:

[0019] [화학식 I]

[0020] 

[0021] 상기 화학식에서:

[0022] R^1은 H 또는 (1-6C 알킬)이고;

[0023] R^2는 H, (1-6C)알킬, -(1-6C)플루오로알킬, -(1-6C)디플루오로알킬, -(1-6C)트리플루오로알킬, -(1-6C)클로로알킬, -(2-6C)클로로플루오로알킬, -(2-6C)디플루오로클로로알킬, -(2-6C)클로로하이드록시알킬, -(1-6C)하이드록시알킬, -(2-6C)디하이드록시알킬, -(1-6C 알킬)CN, -(1-6C 알킬)SO_2NH_2, -(1-6C 알킬)$NHSO_2$(1-3C 알킬), -(1-6C 알킬)NH_2, -(1-6C 알킬)NH(1-4C 알킬), -(1-6C 알킬)N(1-4C 알킬)$_2$, -(1-6C 알킬)NHC(=O)O(1-4C 알킬), -(1-6C 알킬)$hetCyc^1$, -(1-6C 알킬)$hetAr^1$, $hetAr^2$, $hetCyc^2$, 할로겐, OH 또는 (1-4C)알콕시로 임의 치환된 -O(1-6C 알킬), -O(3-6C 사이클로알킬), Cyc^1, -(1-6C 알킬)(3-6C 사이클로알킬), -(1-6C알킬)(1-4C 알콕시), -(1-6C 하이드록시알킬)(1-4C 알콕시), (1-6C)하이드록시알킬로 임의 치환된 가교된 7-원 사이클로알킬 고리, 또는 1-2개의 고리 질소 원자를 갖는 가교된 7-8원 헤테로시클릭 고리이고;

[0024] 또는 NR^1R^2는 (1-6C)알킬, OH, CO_2H, (1-3C 알킬)CO_2H, -O(1-6C 알킬) 및 (1-6C)하이드록시알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 4-6원 아자시클릭 고리를 형성하고;

[0025] $hetCyc^1$은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로시클릭 고리이고, 여기서 $hetCyc^1$은 옥소, OH, 할로겐 또는 (1-6C)알킬로 임의 치환되고;

[0026] $hetCyc^2$는 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖는 6원 탄소 연결된 헤테로시클릭 고리이고, 여기서 $hetCyc^2$는 F, SO_2NH_2, SO_2(1-3C 알킬) 또는 할로겐으로 임의 치환되고;

[0027] $hetAr^1$은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 가지며 (1-4C)알킬로 임의 치환된 5-원 헤테로아릴 고리이고;

[0028] $hetAr^2$는 1-2개의 고리 질소 원자를 가지며 (1-4C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 할로겐 및 OH로부터 독립적으로

선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 5-6원 헤테로아릴 고리이고;

[0029] Cyc^1은 -(1-4C 알킬), -OH, -OMe, $-CO_2H$, -(1-4C 알킬)OH, 할로겐 및 CF_3로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 3-6원 사이클로알킬 고리이고;

[0030] Y는 (i) 할로겐, (1-4C)알콕시, $-CF_3$ $-CHF_2$, -O(1-4C 알킬)$hetCyc^3$, -(1-4C 알킬)$hetCyc^3$, -O(1-4C 알킬)O(1-3C 알킬) 및 -O(3-6C 디하이드록시알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐, 또는 (ii) N 및 S로부터 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 고리, 여기서 상기 헤테로아릴 고리는 할로겐, -O(1-4C 알킬), (1-4C)알킬 및 NH_2로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환됨, 또는 (iii) 할로겐 및 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 피리드-2-온-3-일 고리이고;

[0031] $hetCyc^3$는 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 가지며 (1-6C)알킬로 임의 치환된 5-6원 헤테로시클릭 고리이고;

[0032] X는 존재하지 않거나, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2O-$ 또는 $-CH_2NR^d-$이고;

[0033] R^d은 H 또는 -(1-4C 알킬)이고;

[0034] R^3은 H 또는 -(1-4C 알킬)이고;

[0035] 각 R^4는 할로겐, -(1-4C)알킬, -OH, -(1-4C)알콕시, $-NH_2$, -NH(1-4C 알킬) 및 $-CH_2OH$로부터 독립적으로 선택되고;

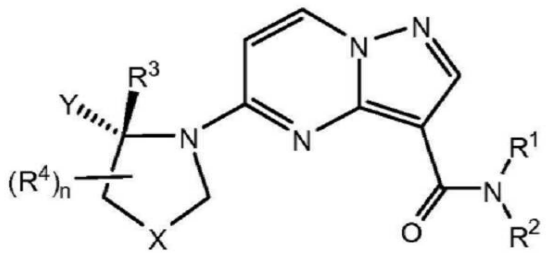
[0036] n은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.

[0037] 화학식 I의 일 구현예에서, X는 무(null)를 제외한, 상기 기재된 임의 값으로부터 선택된다.

[0038] 화학식 I의 일 구현예에서, X는 CH_2이다.

[0039] 화학식 I의 화합물은 화학식 **Ia**의 화합물 또는 이의 염을 포함한다:

[0040] [화학식 Ia]



[0041]

[0042] 상기 화학식에서:

[0043] R^1은 H 또는 -(1-6C 알킬)이고;

[0044] R^2는 H, -(1-6C)알킬, -(1-6C)플루오로알킬, -(1-6C)하이드록시알킬, -(2-6C)디하이드록시알킬, -(1-6C 알킬)CN, -(1-6C 알킬)SO_2NH_2, -(1-6C 알킬)$NHSO_2$(1-3C 알킬), -(1-6C 알킬)NH_2, -(1-6C 알킬)NH(1-4C 알킬), -(1-6C 알킬)$N(1\text{-}4C\ 알킬)_2$, -(1-6C 알킬)$hetCyc^1$, -(1-6C 알킬)$hetAr^1$, $hetAr^2$, $hetCyc^2$, -O(1-6C 알킬), -O(3-6C 사이클로알킬), Cyc^1, 또는 가교된 7-원 사이클로알킬 고리이고,

[0045] 또는 NR^1R^2는 (1-6C)알킬, OH, CO_2H 및 (1-3C 알킬)CO_2H로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 4-6원 아자시클릭 고리를 형성하고;

[0046] $hetCyc^1$은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로시클릭 고리이고, 여기서 $hetCyc^1$은 옥소로 임의 치환되고;

[0047] $hetCyc^2$는 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖는 6원 탄소 연결된 헤테로시클릭 고리이고, 여기서 $hetCyc^2$는 F, SO_2NH_2, 또는 SO_2(1-3C 알킬) 로 임의 치환되고;

[0048] $hetAr^1$은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 가지며 (1-4C)알킬로 임의 치환된 5-원 헤테로아릴 고리이고;

[0049] $hetAr^2$는 1-2개의 고리 질소 원자를 가지며 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 5-6원 헤테로아릴 고리이고;

[0050] Cyc^1은 -(1-4C 알킬), -OH, -OMe, $-CO_2H$ 및 -(1-4C 알킬)OH로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 3-6원 사이클로알킬 고리이고;

[0051] Y는 (i) 할로겐, (1-4C)알콕시, $-CF_3$ $-CHF_2$, -O(1-4C 알킬)$hetCyc^3$ 및 -O(1-4C 알킬)O(1-3C 알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐, 또는 (ii) N 및 S로부터 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 고리이고, 여기서 상기 헤테로아릴 고리는 할로겐, -O(1-4C 알킬) 및 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0052] $hetCyc^3$는 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로시클릭 고리이고;

[0053] X는 존재하지 않거나, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2O-$ 또는 $-CH_2NR^d-$이고;

[0054] R^d은 H 또는 -(1-4C 알킬)이고;

[0055] R^3은 H 또는 -(1-4C 알킬)이고;

[0056] 각 R^4는 할로겐, -(1-4C)알킬, -OH, -(1-4C)알콕시, $-NH_2$, -NH(1-4C 알킬) 및 CH_2OH로부터 독립적으로 선택되고;

[0057] n은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.

[0058] 화학식 Ia의 일 구현예에서, X는 무(null) 이외의 상기 기재된 임의 값으로부터 선택된다.

[0059] 화학식 Ia의 일 구현예에서, X는 CH_2이다.

[0060] 화학식 I의 특정 구현예에서, R^1은 수소이다.

[0061] 화학식 I의 특정 구현예에서, R^1는 -(1-6C)알킬이다. 그 예는 메틸, 에틸, 프로필 및 이소프로필을 포함한다. 특정 예는 메틸이다.

[0062] 화학식 I의 특정 구현예에서, R^2는 H 또는 -(1-6C)알킬이다.

[0063] 특정 구현예에서, R^2은 수소이다. 일 구현예에서, R^2 및 R^1 모두는 수소이다. 일 구현예에서, R^2은 수소이고, R^1는 -(1-6C 알킬)이다.

[0064] 특정 구현예에서, R^2는 -(1-6C)알킬, -(1-6C)플루오로알킬, -(1-6C)디플루오로알킬, -(1-6C)트리플루오로알킬, -(1-6C)클로로알킬, -(2-6C)클로로플루오로알킬, -(2-6C)클로로하이드록시알킬, -(1-6C 알킬)CN, -(1-6C 알킬)SO_2NH_2, 및 -(1-6C 알킬)$NHSO_2$(1-3C 알킬)로부터 선택된다.

[0065] 특정 구현예에서, R^2는 -(1-6C)알킬이다. 특정 구현예에서, R^2는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸 및 tert-부틸로부터 선택된다. 특정 예는 메틸, 에틸, 이소프로필 및 tert-부틸을 포함한다. 일 구현예에서,

R^2는 -(1-6C)알킬이고, R^1은 수소이다. 일 구현예에서, R^2는 -(1-6C)알킬이고, R^1는 (1-6C 알킬)이다.

[0066] 특정 구현예에서, R^2는 -(1-6C)플루오로알킬, -(1-6C)디플루오로알킬, -(1-6C)트리플루오로알킬, -(1-6C)클로로알킬, -(2-6C)클로로플루오로알킬, -(2-6C)클로로하이드록시알킬, -(1-6C 알킬)CN, -(1-6C 알킬)SO_2NH_2, 및 -(1-6C 알킬)$NHSO_2$(1-3C 알킬)로부터 선택된다.

[0067] 특정 구현예에서, R^2는 -(1-6C)플루오로알킬, -(1-6C 알킬)CN, -(1-6C 알킬)SO_2NH_2, 및 -(1-6C 알킬)$NHSO_2$(1-3C 알킬)로부터 선택된다.

[0068] 특정 구현예에서, R^2는 -(1-6C)플루오로알킬이다. 특정 예는 $-C(CH_3)_2CH_2F$이다. 일 구현예에서, R^2는 -(1-6C)플루오로알킬이고, R^1은 수소이다. 일 구현예에서, R^2는 -(1-6C)플루오로알킬이고, R^1는 (1-6C 알킬)이다.

[0069] 특정 구현예에서, R^2는 -(1-6C)디플루오로알킬이다. 그 예는 $-CHF_2$ 및 $-CH_2CHF_2$을 포함한다. 일 구현예에서, R^2는 -(1-6C)디플루오로알킬이고, R^1은 수소이다. 일 구현예에서, R^2는 -(1-6C)디플루오로알킬이고, R^1는 (1-6C 알킬)이다.

[0070] 특정 구현예에서, R^2는 -(1-6C)트리플루오로알킬이다. 그 예는 CF_3, CH_2CF_3 및 $CH(CH_3)CF_3$을 포함한다. 일 구현예에서, R^2는 -(1-6C)트리플루오로알킬이고, R^1은 수소이다. 일 구현예에서, R^2는 -(1-6C)트리플루오로알킬이고, R^1는 (1-6C 알킬)이다.

[0071] 특정 구현예에서, R^2는 -(1-6C)클로로알킬이다. 그 예는 CH_2CH_2Cl을 포함한다. 일 구현예에서, R^2는 -(1-6C)클로로알킬이고, R^1은 수소이다. 일 구현예에서, R^2는 -(1-6C)클로로알킬이고, R^1는 (1-6C 알킬)이다.

[0072] 특정 구현예에서, R^2는 -(1-6C)클로로플루오로알킬이다. 그 예는 CH_2CHFCH_2Cl을 포함한다. 일 구현예에서, R^2는 -(1-6C)클로로플루오로알킬이고, R^1은 수소이다. 일 구현예에서, R^2는 -(1-6C)클로로플루오로알킬이고, R^1는 (1-6C 알킬)이다.

[0073] 특정 구현예에서, R^2는 -(1-6C)디플루오로클로로알킬이다. 그 예는 $-CH_2CF_2CH_2Cl$을 포함한다. 일 구현예에서, R^2는 -(1-6C)디플루오로클로로알킬이고, R^1는 H이다. 일 구현예에서, R^2는 -(1-6C)디플루오로클로로알킬이고, R^1는 (1-6C 알킬)이다.

[0074] 특정 구현예에서, R^2는 -(2-6C)클로로하이드록시알킬이다. 그 예는 $-CH_2CH(OH)CH_2Cl$을 포함한다. 일 구현예에서, R^2는 -(2-6C)클로로하이드록시알킬이고, R^1은 수소이다. 일 구현예에서, R^2는 -(2-6C)클로로하이드록시알킬이고, R^1는 (1-6C 알킬)이다.

[0075] 특정 구현예에서, R^2는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸, $-C(CH_3)_2CH_2F$, $-CHF_2$, $-CH_2CHF_2$, CF_3, CH_2CF_3, $CH(CH_3)CF_3$, CH_2CH_2Cl, CH_2CHFCH_2Cl, 및 $-CH_2CF_2CH_2Cl$로부터 선택된다.

[0076] 특정 구현예에서, R^2는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, $-CF_3$ 및 $-CH_2CF_3$로부터 선택된다.

[0077] 특정 구현예에서, R^2는 -(1-6C)하이드록시알킬 또는 -(2-6C)디하이드록시알킬이다.

[0078] 특정 구현예에서, R^2는 -(1-6C)하이드록시알킬이다. 그 예는 $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH(OH)CH_3$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH(CH_2OH)CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CH_2OH$, 및 $-CH(CH_2OH)C(CH_3)_3$을 포함한다. 특정 예는 $-CH_2CH_2OH$이다. 일 구현예에서, R^2는 -(1-6C)하

이드록시알킬이고, R^1은 수소이다. 일 구현예에서, R^2는 -(1-6C)하이드록시알킬이고, R^1는 -(1-6C 알킬)이다.

[0079] 특정 구현예에서, R^2는 -(2-6C)디하이드록시알킬이다. 그 예는 $-CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-C(CH_3)(CH_2OH)_2$, $-CH(CH_2OH)_2$ 및 $-CH(CH_2OH)(CHOHCH_3)$을 포함한다. 특정 예는 $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ 및 $-C(CH_3)(CH_2OH)_2$을 포함한다. 일 구현예에서, R^2는 -(2-6C)디하이드록시알킬이고, R^1은 수소이다. 일 구현예에서, R^2는 -(2-6C)디하이드록시알킬이고, R^1는 -(1-6C 알킬)이다.

[0080] 특정 구현예에서, R^2는 -(1-6C 알킬)CN이다. 특정 예는 $-CH_2CN$ 및 $-C(CH_3)_2CN$을 포함한다. 일 구현예에서, R^2는 -(1-6C 알킬)CN이고, R^1은 수소이다. 일 구현예에서, R^2는 -(1-6C 알킬)CN이고, R^1는 (1-6C 알킬)이다.

[0081] 특정 구현예에서, R^2는 -(1-6C 알킬)SO_2NH_2이다. 특정 예는 $-CH_2CH_2SO_2NH_2$이다. 일 구현예에서, R^2는 -(1-6C 알킬)SO_2NH_2이고, R^1은 수소이다. 일 구현예에서, R^2는 -(1-6C 알킬)SO_2NH_2이고, R^1는 (1-6C 알킬)이다.

[0082] 특정 구현예에서, R^2는 -(1-6C 알킬)$NHSO_2$(1-3C 알킬)이다. 특정 예는 $-CH_2CH_2NHSO_2CH_3$ 및 $-C(CH_3)_2CH_2NHSO_2CH_3$을 포함한다. 일 구현예에서, R^2는 -(1-6C 알킬)$NHSO_2$(1-3C 알킬)이고, R^1은 수소이다. 일 구현예에서, R^2는 -(1-6C 알킬)$NHSO_2$(1-3C 알킬)이고, R^1는 (1-6C 알킬)이다.

[0083] 특정 구현예에서, R^2는 -(1-6C 알킬)NH_2, -(1-6C 알킬)NH(1-4C 알킬) 및 -(1-6C 알킬)N(1-4C 알킬)$_2$로부터 선택된다.

[0084] 특정 구현예에서, R^2는 -(1-6C 알킬)NH_2이다. 그 예는 $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$ 및 $-CH_2CH_2CH_2NH_2$을 포함한다. 특정 예는 $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$이다. 일 구현예에서, R^2는 -(1-6C 알킬)NH_2이고, R^1은 수소이다. 일 구현예에서, R^2는 -(1-6C 알킬)NH_2이고, R^1는 (1-6C 알킬)이다.

[0085] 특정 구현예에서, R^2는 -(1-6C 알킬)NH(1-4C 알킬)이다. 그 예는 화학식 -(1-4C 알킬)$NHCH_3$로 표시되는 그룹을 포함한다. 특정 값은 $-C(CH_3)_2NHCH_3$이다. 일 구현예에서, R^2는 -(1-6C 알킬)NH(1-4C 알킬)이고, R^1은 수소이다. 일 구현예에서, R^2는 -(1-6C 알킬)NH(1-4C 알킬)이고, R^1는 (1-6C 알킬)이다.

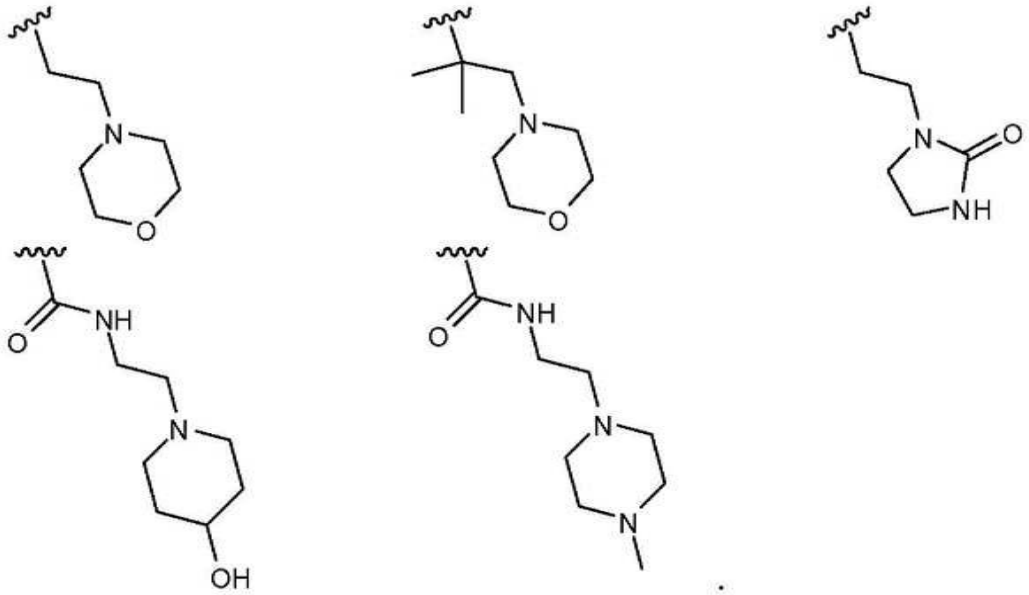
[0086] 특정 구현예에서, R^2는 -(1-6C 알킬)N(1-4C 알킬)$_2$이다. 그 예는 화학식 -(1-4C 알킬)$N(CH_3)_2$로 표시되는 그룹을 포함한다. 특정 값은 -(1-6C 알킬)NMe_2이다. 일 구현예에서, R^2는 -(1-6C 알킬)N(1-4C 알킬)$_2$이고, R^1은 수소이다. 일 구현예에서, R^2는 -(1-6C 알킬)N(1-4C 알킬)$_2$이고, R^1는 (1-6C 알킬)이다.

[0087] 특정 구현예에서, R^2는 -(1-6C 알킬)NHC(=O)O(1-4C 알킬)이다. 그 예는 $CH_2CH_2CH_2NHC(=O)OC(CH_3)_3$을 포함한다. 일 구현예에서, R^2는 -(1-6C 알킬)NHC(=O)O(1-4C 알킬)이고, R^1은 수소이다. 일 구현예에서, R^2는 -(1-6C 알킬)NHC(=O)O(1-4C 알킬)이고, R^1는 (1-6C 알킬)이다.

[0088] 특정 구현예에서, R^2는 -(1-6C 알킬)$hetCyc^1$ 및 -(1-6C 알킬)$hetAr^1$로부터 선택된다.

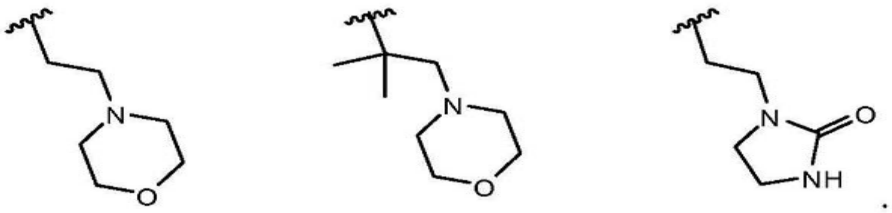
[0089] 특정 구현예에서, R^2는 -(1-6C 알킬)$hetCyc^1$이다. $hetCyc^1$ 고리의 예는 모폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐 및 이미다졸리디닐을 포함하고, 이들 각각은 옥소, OH, 할로겐, 및 (1-6C)알킬로부터 선택된 치환기로 임의 치환된다. 특정 구현예에서, $hetCyc^1$은 모폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 이미다졸리딘-2-온(one)이고, 이는 OH, 할로겐 또는 (1-6C)알킬로 임의 치환된다. -(1-6C)알킬 부분의 예는 메틸렌, 에틸렌, 디메틸에틸렌 등을 포함한다.

[0090] R^2의 예는 -(1-6C 알킬)$hetCyc^1$로 표시될 때, 하기 구조를 포함한다:



[0091]

[0092] 특정 구현예에서, R^2는, -(1-6C 알킬)$hetCyc^1$로 표시될 때, 하기 구조를 포함한다:

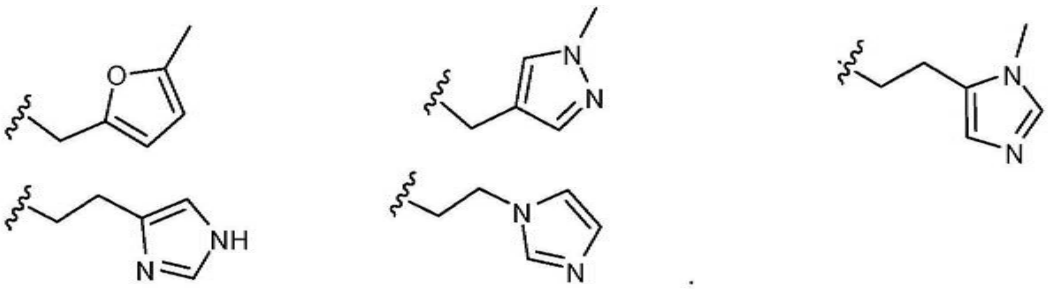


[0093]

[0094] 특정 구현예에서, $hetCyc^1$은 모폴리닐 또는 이미다졸리딘-2-온(one)이다.

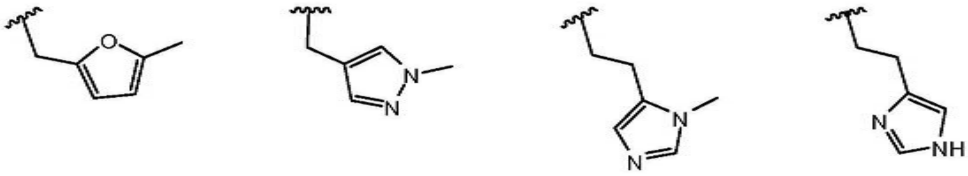
[0095] 일 구현예에서, R^2는 -(1-6C 알킬)$hetCyc^1$이고, R^1은 수소이다. 일 구현예에서, R^2는 -(1-6C 알킬)$hetCyc^1$이고, R^1는 (1-6C 알킬)이다.

[0096] 특정 구현예에서, R^2는 -(1-6C 알킬)$hetAr^1$이다. $hetAr^1$의 예는 푸라닐, 피라졸릴, 및 이미다졸릴 고리를 포함하고, 이는 -(1-4C 알킬), 예를 들어 메틸로 임의 치환된다. -(1-6C)알킬 부분의 예는 메틸렌, 에틸렌, 디메틸메틸렌 등을 포함한다. R^2의 예는, -(1-6C 알킬)$hetAr^1$로 표시될 때, 하기 구조를 포함한다:



[0097]

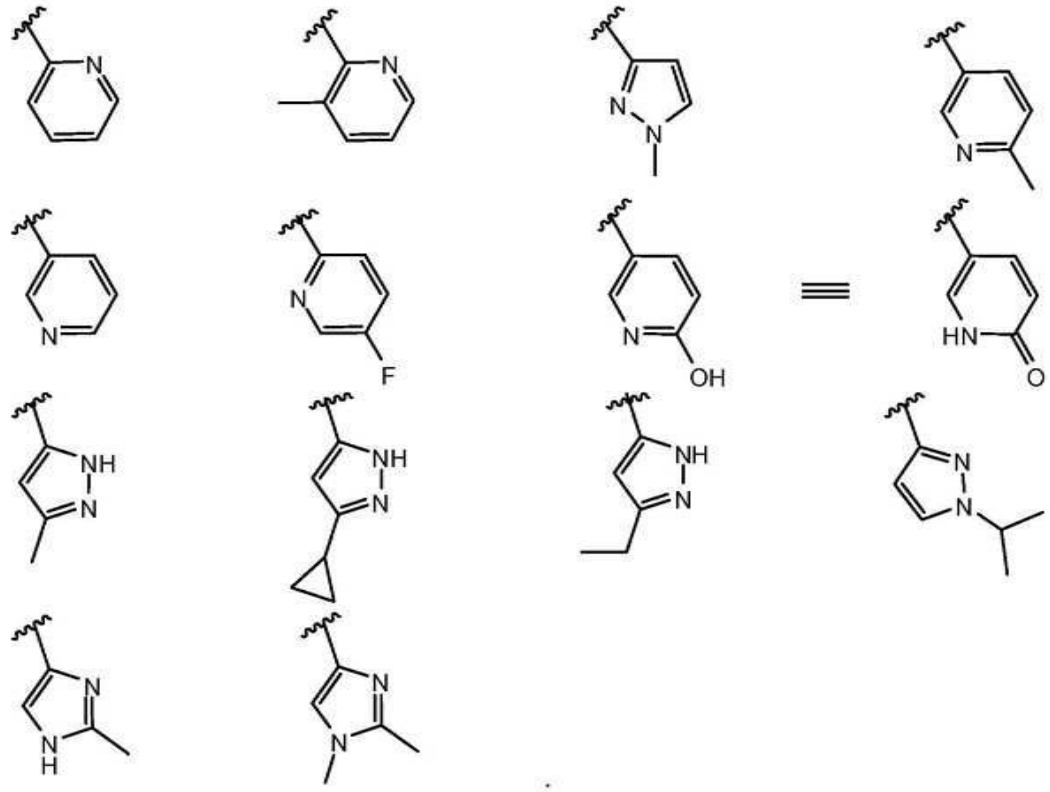
[0098] R^2에 대한 특정 예는, -(1-6C 알킬)$hetAr^1$로 표시될 때, 하기 구조를 포함한다:



[0099]

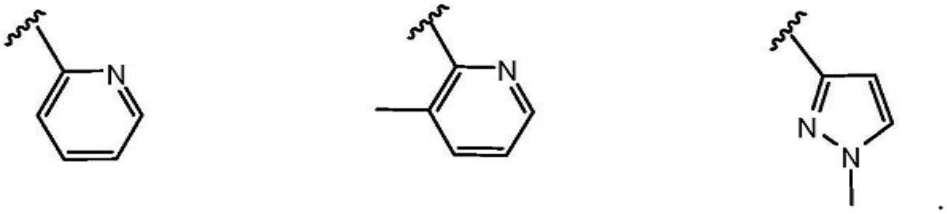
[0100] 일 구현예에서, R^2는 -(1-6C 알킬)$hetAr^1$이고, R^1은 수소이다. 일 구현예에서, R^2는 -(1-6C 알킬)$hetAr^1$이고, R^1는 (1-6C 알킬)이다.

[0101] 특정 구현예에서, R^2는 $HetAr^2$이다. $hetAr^2$의 예는 피리딜, 피라졸릴 및 이미다졸릴 고리를 포함하고, 이는 (1-4C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, 할로겐 및 OH로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다. $hetAr^2$ 치환기의 특정 예는 메틸, 에틸, 이소프로필, 사이클로프로필, 플루오로 및 하이드록시를 포함한다. $hetAr^2$의 특정 예는 하기 구조를 포함한다:



[0102]

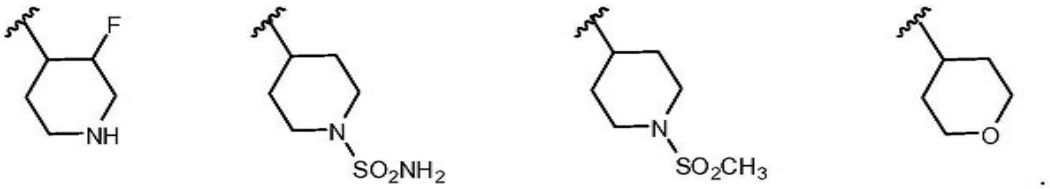
[0103] 특정 구현예에서, $hetAr^2$는 피리딜 또는 피라졸릴 고리이고, 이는 -(1-4C)알킬, 예를 들어 하나 이상의 메틸 그룹, 예를 들어 1 또는 2 메틸 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다. $hetAr^2$의 특정 예는 하기 구조를 포함한다:



[0104]

[0105] 일 구현예에서, R^2는 $hetAr^2$이고, R^1은 수소이다. 일 구현예에서, R^2는 $hetAr^2$이고, R^1는 (1-6C 알킬)이다.

[0106] 특정 구현예에서, R^2는 $hetCyc^2$이다. $hetCyc^2$의 예는 피페리디닐 및 테트라하이드로피라닐 고리이고, 이는 F, SO_2NH_2 또는 SO_2(1-3C 알킬)로 임의 치환된다. R^2의 특정 예는, $hetCyc^2$로 표시될 때, 하기 구조를 포함한다:

[0107] 

[0108] 일 구현예에서, R^2는 $hetCyc^2$이고, R^1은 수소이다. 일 구현예에서, R^2는 $hetCyc^2$이고, R^1는 (1-6C 알킬)이다.

[0109] 특정 구현예에서, R^2는 -O(1-6C 알킬)이고, 이는 할로겐, OH 또는 (1-4C)알콕시로 임의 치환된다. 그 예는 -OMe, -OEt, $-OCH_2CH_2OC(CH_3)_3$, $-OCH_2CH_2Br$, $-OCH_2CH_2Cl$ 및 $-OCH_2CH_2OH$를 포함한다. 일 구현예에서, R^2는 할로겐, OH 또는 (1-4C)알콕시로 임의 치환된 -O(1-6C 알킬)이고, R^1은 수소이다. 일 구현예에서, R^2는 할로겐, OH 또는 (1-4C)알콕시로 임의 치환된 -O(1-6C 알킬)이고, R^1는 (1-6C 알킬)이다.

[0110] 특정 구현예에서, R^2는 -O(1-6C 알킬)이다. 특정 예는 OMe 및 OEt를 포함한다.

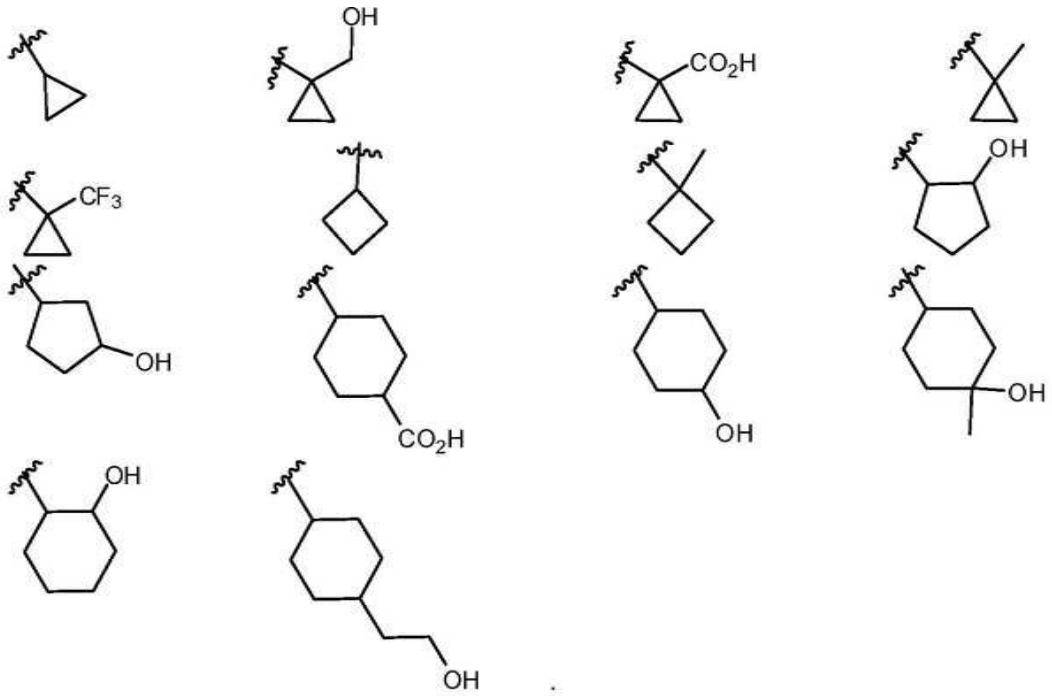
[0111] 특정 구현예에서, R^2는 -O(3-6C 사이클로알킬)이다. 특정 예는 사이클로프로폭시이다. 일 구현예에서, R^2는 -O(3-6C 사이클로알킬)이고, R^1은 수소이다. 일 구현예에서, R^2는 -O(3-6C 사이클로알킬)이고, R^1는 (1-6C 알킬)이다.

[0112] 특정 구현예에서, R^2는 -O(1-6C 알킬) 또는 -O(3-6C 사이클로알킬)이다.

[0113] 특정 구현예에서, R^2는 Cyc^1 또는 가교된 7-원 사이클로알킬 고리이다.

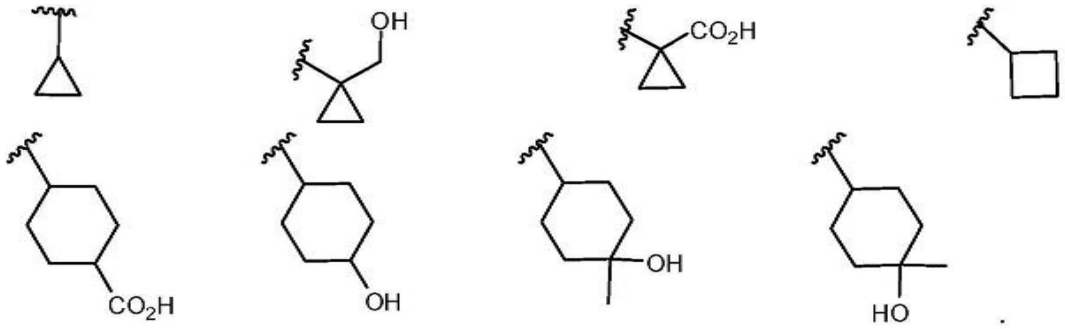
[0114] 특정 구현예에서, R^2는 Cyc^1이고, 여기서 Cyc^1은 -(1-4C 알킬), -OH, -OMe, $-CO_2H$, -(1-4C 알킬)OH, 할로겐 및 CF_3로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 3-6원 사이클로알킬 고리이다. 일 구현예에서, Cyc^1은 메틸, -OH, -OMe, $-CO_2H$, CH_2OH, CH_2CH_2OH 및 CF_3로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다. 특정 구현예에서, R^2는 Cyc^1이고, 여기서 상기 사이클로알킬 고리는 -(1-4C 알킬), -OH, -OMe, $-CO_2H$ 및 -(1-4C 알킬)OH로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기, 예컨대 메틸, -OH, $-CH_2OH$ 및 $-CO_2H$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다. 일 구현예에서, Cyc^1은 메틸, -OH, $-CH_2OH$ 및 $-CO_2H$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다. 일 구현예에서, Cyc^1은 상기 치환기들 중 1개 또는 2개로 임의 치환된다.

[0115] R^2의 예는, Cyc^1로 표시될 때, 하기 구조를 포함한다:



[0116]

[0117] R^2의 특정 예는, Cyc^1로 표시될 때, 하기 구조를 포함한다:



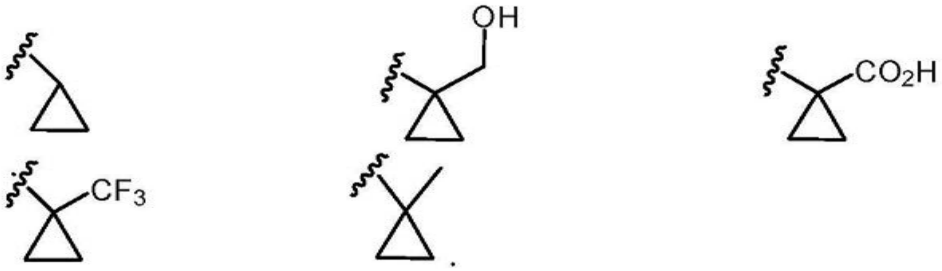
[0118]

[0119] 화학식 I의 일 구현예에서, Cyc^1은 -(1-4C 알킬), -OH, -OMe, $-CO_2H$, -(1-4C 알킬)OH, 할로겐 및 CF_3로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 3, 4 또는 5원 사이클로알킬 고리이다.

[0120] 화학식 I의 일 구현예에서, Cyc^1은 -(1-4C 알킬), -OH, OMe, $-CO_2H$ 및 -(1-4C 알킬)OH로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 3, 4 또는 5원 사이클로알킬 고리이다.

[0121] 일 구현예에서, R^2는 사이클로프로필이다.

[0122] 일 구현예에서, R_2는 하기 구조로부터 선택된다:



[0123]

[0124] 일 구현예에서, R^2는 Cyc^1이고, R^1은 수소이다. 일 구현예에서, R^2는 Cyc^1이고, R^1는 (1-6C 알킬)이다.

[0125] 일 구현예에서, R^2은 -(1-4C 알킬), -OH, -OMe, $-CO_2H$, -(1-4C 알킬)OH, 할로겐 및 CF_3로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 3, 4 또는 5원 사이클로알킬 고리이다.

[0126] 일 구현예에서, R^2은 -(1-4C 알킬), -OH, OMe, $-CO_2H$ 및 -(1-4C 알킬)OH로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 3, 4 또는 5원 사이클로알킬 고리이다.

[0127] 일 구현예에서, R^2은 메틸, $-CO_2H$, 및 CH_2OH로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 3, 4 또는 5원 사이클로알킬 고리이다.

[0128] 특정 구현예에서, R^2는 -(1-4C 알킬), -OH, -OMe, $-CO_2H$, -(1-4C 알킬)OH, 할로겐 및 CF_3로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 사이클로프로필이다.

[0129] 특정 구현예에서, R^2는 메틸, $-CO_2H$, 및 CH_2OH로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 사이클로프로필이다.

[0130] 특정 구현예에서, R^2는 -(1-4C 알킬), -OH, -OMe, $-CO_2H$, -(1-4C 알킬)OH, 할로겐 및 CF_3로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 사이클로부틸이다. 특정 구현예에서, R^2는 메틸, -OH, -OMe, $-CO_2H$, CH_2OH, CH_2CH_2OH 및 CF_3로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 사이클로부틸이다.

[0131] 특정 구현예에서, R^2는 -(1-4C 알킬), -OH, -OMe, $-CO_2H$, -(1-4C 알킬)OH, 할로겐 및 CF_3로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 사이클로펜틸이다. 특정 구현예에서, R^2는 메틸, -OH, -OMe, $-CO_2H$, CH_2OH, CH_2CH_2OH 및 CF_3로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 사이클로펜틸이다.

[0132] 특정 구현예에서, R^2는 -(1-4C 알킬), -OH, -OMe, $-CO_2H$, -(1-4C 알킬)OH, 할로겐 및 CF_3로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 사이클로헥실이다. 특정 구현예에서, R^2는 메틸, -OH, -OMe, $-CO_2H$, CH_2OH, CH_2CH_2OH 및 CF_3로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 사이클로헥실이다.

[0133] 특정 구현예에서, R^2는 -(1-6C 알킬)(3-6C 사이클로알킬)이다. (1-6C 알킬) 부분의 예는 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸을 포함한다. 사이클로알킬 부분의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 포함한다. 일 구현예에서, 사이클로알킬 부분은 사이클로프로필이다. 특정 예는 하기 구조를 포함한다:

[0134] 

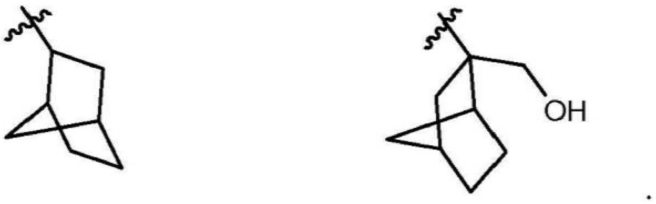
[0135] 일 구현예에서, R^2는 -(1-6C 알킬)(3-6C 사이클로알킬)이고, R^1은 수소이다. 일 구현예에서, R^2는 -(1-6C 알킬)(3-6C 사이클로알킬)이고, R^1는 (1-6C 알킬)이다.

[0136] 특정 구현예에서, R^2는 -(1-6C 알킬)(1-4C 알콕시)이다. 그 예는 $CH_2CH_2OCH_3$ 및 $CH(CH_3)CH_2OCH_3$를 포함한다. 일 구현예에서, R^2는 -(1-6C 알킬)(1-4C 알콕시)이고, R^1은 수소이다. 일 구현예에서, R^2는 -(1-6C 알킬)(1-4C 알콕시)이고, R^1는 (1-6C 알킬)이다.

[0137] 특정 구현예에서, R^2는 -(1-6C 하이드록시알킬)(1-4C 알콕시)이다. 그 예는 $-CH_2CH(OH)CH_2OCH_3$를 포함한다. 일

구현예에서, R^2는 -(1-6C 하이드록시알킬)(1-4C 알콕시)이고, R^1은 수소이다. 일 구현예에서, R^2는 -(1-6C 하이드록시알킬)(1-4C 알콕시)이고, R^1는 (1-6C 알킬)이다.

[0138] 특정 구현예에서, R^2는 가교된 7-원 사이클로알킬 고리이다. 특정 구현예에서, R^2는 (1-6C)하이드록시알킬로 임의 치환된 가교된 7-원 사이클로알킬 고리이다. 특정 구현예에서, R^2는 하이드록시메틸로 임의 치환된 가교된 7-원 사이클로알킬 고리이다. R^2의 예는 하기 구조를 포함한다:

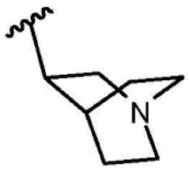
[0139] 

[0140] 특정 예 또는 R^2는 하기 구조이다:

[0141] 

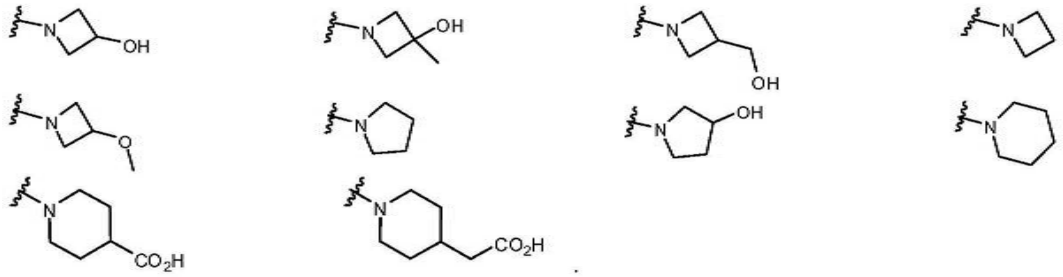
[0142] 일 구현예에서, R^2는 (1-6C)하이드록시알킬로 임의 치환된 가교된 7-원 사이클로알킬 고리이고, R^1은 수소이다. 일 구현예에서, R^2는 가교된 7-원 사이클로알킬 고리이고, R^1는 (1-6C 알킬)이다.

[0143] 특정 구현예에서, R^2는 1-2개의 고리 질소 원자를 가지는 가교된 7-8원 헤테로시클릭 고리이다. 특정 예는 하기 구조이다:

[0144] 

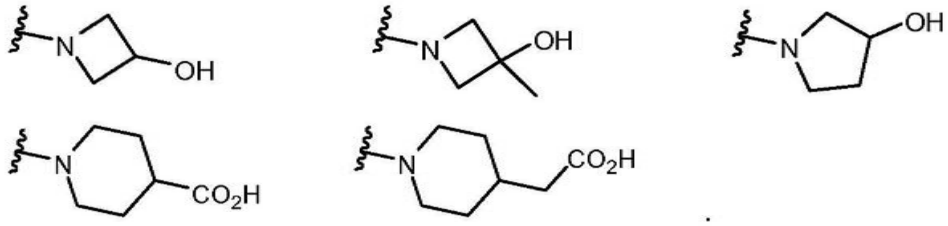
[0145] 일 구현예에서, R^2는 1-2개의 고리 질소 원자를 가지는 가교된 7-8원 헤테로시클릭 고리이고, R^1은 수소이다. 일 구현예에서, R^2는 1-2개의 고리 질소 원자를 가지는 가교된 7-8원 헤테로시클릭 고리이고, R^1는 (1-6C 알킬)이다.

[0146] 특정 구현예에서, NR^1R^2는 (1-6C)알킬, OH, CO_2H, (1-3C 알킬)CO_2H, -O(1-6C 알킬) 및 (1-6C)하이드록시알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 4-6원 아자시클릭 고리를 형성한다. 그 예는 메틸, OH, -C(=O)OH, $-CH_2COOH$, OMe, 및 $-CH_2OH$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의 치환된 4-6원 아자시클릭 고리를 포함한다. 특정 구현예에서, 아자시클릭 고리는 상기 치환기들 중 1개 또는 2개로 임의 치환된다. 특정 예는 하기 구조를 포함한다:



[0147]

[0148] 특정 구현예에서, NR^1R^2는 -(1-6C)알킬, -OH, $-CO_2H$ 및 -(1-3C 알킬)CO_2H로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 4-6원 아자시클릭 고리를 형성한다. 그 예는 메틸, OH, -C(=O)OH 및 $-CH_2COOH$로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 그룹으로 임의 치환된 4-6원 아자시클릭 고리를 포함한다. 특정 예는 하기 구조를 포함한다:



[0149]

[0150] 화학식 I의 화합물은 또한, 하기인 화합물을 포함한다:

[0151] R^1은 H 또는 -(1-6C 알킬)이고;

[0152] R^2는 H, -(1-6C)알킬, -(1-6C)플루오로알킬, -(1-6C)하이드록시알킬, -(2-6C)디하이드록시알킬, -(1-6C 알킬)CN, -(1-6C 알킬)SO_2NH_2, -(1-6C 알킬)$NHSO_2$(1-3C 알킬), -(1-6C 알킬)NH_2, -(1-6C 알킬)NH(1-4C 알킬), -(1-6C 알킬)N(1-4C 알킬)$_2$, -(1-6C 알킬)$hetCyc^1$, -(1-6C 알킬)$hetAr^1$, $hetAr^2$, -O(1-6C 알킬), -O(3-6C 사이클로알킬), 또는 -(1-4C 알킬), -OH, OMe, $-CO_2H$ 및 -(1-4C 알킬)OH로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 3, 4 또는 5원 사이클로알킬 고리이고;

[0153] 또는 NR^1R^2는 -(1-6C)알킬, -OH, $-CO_2H$ 및 -(1-3C 알킬)CO_2H로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 4-6원 아자시클릭 고리를 형성하고;

[0154] 그리고 X, Y, R^3, R^4 및 n은 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다.

[0155] 화학식 I의 화합물은 또한, 하기인 화합물을 포함한다:

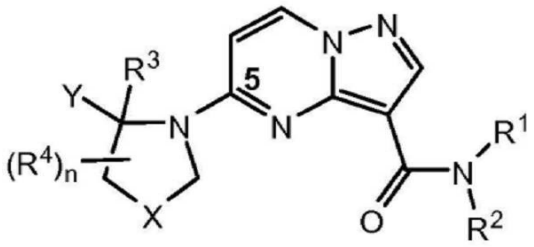
[0156] R^1은 H 또는 -(1-6C 알킬)이고;

[0157] R^2는 H, -(1-6C)알킬, -(1-6C)플루오로알킬, -(1-6C)하이드록시알킬, -(2-6C)디하이드록시알킬, -(1-6C 알킬)CN, -(1-6C 알킬)SO_2NH_2, -(1-6C 알킬)$NHSO_2$(1-3C 알킬), -(1-6C 알킬)NH_2, -(1-6C 알킬)NH(1-4C 알킬), -(1-6C 알킬)N(1-4C 알킬)$_2$, -(1-6C 알킬)$hetCyc^1$, -(1-6C 알킬)$hetAr^1$, $hetAr^2$, $hetCyc^2$, -O(1-6C 알킬), -O(3-6C 사이클로알킬), 또는 가교된 7-원 사이클로알킬 고리이고,

[0158] 또는 NR^1R^2는 -(1-6C)알킬, -OH, $-CO_2H$ 및 -(1-3C 알킬)CO_2H로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 4-6원 아자시클릭 고리를 형성하고;

[0159] 그리고 X, Y, R^3, R^4 및 n은 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다.

[0160] 이제 화학식 I의 5-위치에서 고리 상의 치환기에 대해, 여기서 상기 5-위치는 다음 구조에서 확인된다:



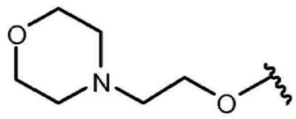
[0161]

[0162] 일 구현예에서, Y는 할로겐, (1-4C)알콕시, $-CF_3$ $-CHF_2$, -O(1-4C 알킬)$hetCyc^3$, -(1-4C 알킬)$hetCyc^3$, -O(1-4C 알킬)O(1-3C 알킬) 및 -O(3-6C 디하이드록시알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐이다.

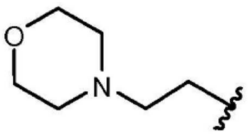
[0163] 일 구현예에서, Y는 상기 치환기들 중 1개 또는 2개로 임의 치환된 페닐이다. 일 구현예에서, Y는 할로겐, (1-4C)알콕시, -O(1-4C 알킬)$hetCyc^3$, -(1-4C 알킬)$hetCyc^3$, -O(1-4C 알킬)O(1-3C 알킬) 및 -O(3-6C 디하이드록시알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐이다. 일 구현예에서, Y는 상기 치환기들 중 1개 또는 2개로 임의 치환된 페닐이다.

[0164] 일 구현예에서, Y는 -F, -Cl, -OMe, $-CF_3$, $-CHF_2$, 모폴리닐에톡시, 모폴리닐에틸, $-OCH_2CH_2OMe$, 2,3-디하이드록시프로폭시 및 2,2-디메틸-1,3-디옥솔라닐로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐이다. 일 구현예에서, Y는 상기 치환기들 중 1개 또는 2개로 임의 치환된 페닐이다.

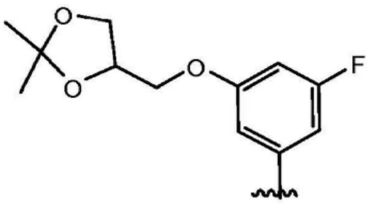
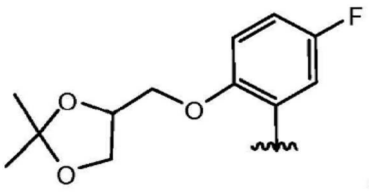
[0165] 본원에서 사용된 용어 "모폴리닐에톡시"는, 질소 고리 원자에서 에톡시 그룹으로 치환된 모폴리닐 고리를 의미하고, 하기 구조로 표시될 수 있다:

[0166] .

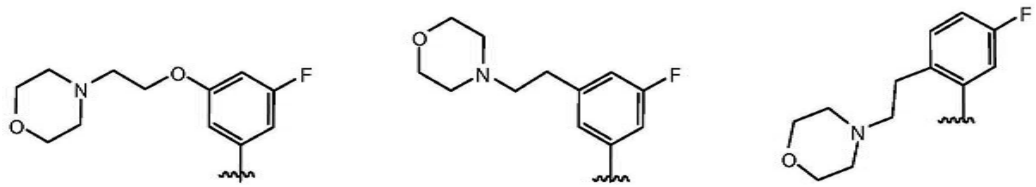
[0167] 본원에서 사용된 용어 "모폴리닐에틸"는, 질소 고리 원자에서 에틸 그룹으로 치환된 모폴리닐 고리를 의미하고, 하기 구조로 표시될 수 있다:

[0168] .

[0169] Y의 예는 하기를 포함한다: 페닐, 3-플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 2-클로로-5-플루오로페닐, 2-메톡시페닐, 2-메톡시-5-플루오로페닐, 2-트리플루오로메틸-5-플루오로-페닐, 2-디플루오로메틸-5-플루오로페닐, 3-클로로-5-플루오로페닐, 3-플루오로-5-(2-모폴리닐에톡시)페닐, 3-플루오로-5-(2-모폴리닐에틸)페닐, 5-플루오로-2-(2-모폴리닐-에틸)페닐, 3-플루오로-5-메톡시에톡시페닐, 5-플루오로-2-메톡시에톡시페닐, 3-플루오로-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)페닐, 2-(2,3-디하이드록시프로폭시)-5-플루오로페닐,

[0170]  및 .

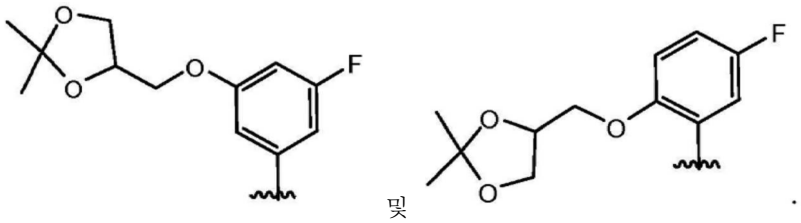
[0171] 용어 "3-플루오로-5-(2-모폴리닐에톡시)페닐", "3-플루오로-5-(2-모폴리닐에틸)페닐" 및 "5-플루오로-2-(2-모폴리닐에틸)페닐"은 하기 구조로 각각 표시될 수 있다:

[0172] 

[0173] 일 구현예에서, Y는 -O(1-4C 알킬)hetCyc^3, -(1-4C 알킬)hetCyc^3, -O(1-4C 알킬)O(1-3C 알킬) 및 -O(3-6C 디하이드록시알킬)로부터 선택된 치환기로 임의 치환된 플루오로페닐이다.

[0174] 일 구현예에서, Y는 모폴리닐에톡시, 모폴리닐에틸, -OCH_2CH_2OMe, 2,3-디하이드록시프로폭시 및 2,2-디메틸-1,3-디옥솔라닐로부터 선택된 치환기로 치환된 플루오로페닐이다.

[0175] 일 구현예에서, Y는 하기로부터 선택된다: 3-플루오로-5-(2-모폴리닐에톡시)페닐, 5-플루오로-2-(2-모폴리노에톡시)페닐, 3-플루오로-5-메톡시에톡시페닐, 3-플루오로-5-(2-모폴리닐에틸)페닐, 5-플루오로-2-(2-모폴리닐에틸)페닐, 3-플루오로-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)페닐, 2-(2,3-디하이드록시프로폭시)-5-플루오로페닐,

[0176]  및 .

[0177] 일 구현예에서, Y는 할로겐, -(1-4C)알콕시, -CF_3, -CHF_2, -O(1-4C 알킬)hetCyc^3 및 -O(1-4C 알킬)O(1-3C 알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐이다.

[0178] 일 구현예에서, Y는 -F, -Cl, -OMe, -CF_3, -CHF_2, 모폴리닐에톡시 및 -OCH_2CH_2OMe로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐이다. 특정 구현예에서, Y는 상기 치환기들 중 1개 또는 2개로 임의 치환된 페닐이다. Y에 대한 특정 예는 페닐, 3-플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 2-클로로-5-플루오로페닐, 2-메톡시페닐, 2-메톡시-5-플루오로페닐, 2-트리플루오로메틸-5-플루오로페닐, 2-디플루오로메틸-5-플루오로페닐, 3-클로로-5-플루오로페닐, 3-플루오로-5-(2-모폴리닐에톡시)페닐, 5-플루오로-2-(2-모폴리노에톡시)페닐, 3-플루오로-5-메톡시에톡시페닐 및 5-플루오로-2-메톡시에톡시페닐을 포함한다.

[0179] 일 구현예에서, Y는 N 및 S로부터 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 고리이고, 여기서 상기 헤테로아릴 고리는 할로겐, -O(1-4C 알킬), (1-4C)알킬 및 NH_2로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다. 그 예는 할로겐, -O(1-4C 알킬), (1-4C)알킬 및 NH_2로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 피리딜 및 티에닐 그룹을 포함한다.

[0180] 특정 구현예에서, Y는 플루오로, 클로로, 메톡시, 메틸, 에틸, 및 아미노로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 피리딜이다.

[0181] 특정 구현예에서, Y는 피리드-2-일, 피리드-3-일, 5-플루오로피리드-3-일, 2-메톡시-5-플루오로피리디-3-일, 2-클로로-5-플루오로피리디-3-일, 2-메틸-5-플루오로피리드-3-일, 2-에틸-5-플루오로피리드-3-일 또는 2-아미노-5-플루오로피리드-3-일이다.

[0182] 특정 구현예에서, Y는 할로겐, (1-4C)알킬 및 아미노로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 피리딜이다.

[0183] 특정 구현예에서, Y는 할로겐 및 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 피리딜이다.

[0184] 특정 구현예에서, Y는 플루오로, 클로로, 메틸 및 에틸로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 피리딜이다.

[0185] 특정 구현예에서, Y는 F, 메틸 및 에틸로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 피리딜이다.

[0186] 특정 구현예에서, Y는 5-플루오로피리드-3-일, 2-메틸-5-플루오로피리드-3-일 또는 2-에틸-5-플루오로피리드-3-일이다.

[0187] 특정 구현예에서, Y는 5-플루오로피리드-3-일이다.

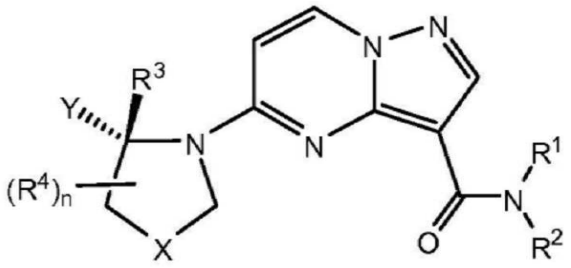
[0188] 일 구현예에서, Y는 N 및 S로부터 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 고리이고, 여기서 상기 헤테로아릴 고리는 할로겐, -O(1-4C 알킬) 및 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다. 그 예는 할로겐, -O(1-4C 알킬) 및 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기, 예를 들어 플루오로, 메톡시 및 메틸로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 피리딜 및 티에닐 그룹을 포함한다. Y에 대한 특정 값은 피리드-2-일, 피리드-3-일, 5-플루오로피리드-3-일, 2-메톡시-5-플루오로피리디-3-일 및 2-메틸-5-플루오로피리디-3-일을 포함한다.

[0189] 일 구현예에서, Y는 할로겐 및 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 피리드-2-온-3-일 고리이다. 그 예는 플루오로 및 메틸로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 피리드-2-온-3-일 고리를 포함한다. 특정 구현예에서, 피리드-2-온-3-일 고리는 상기 치환기들 중 1개 또는 2개로 임의 치환된다. 일 구현예에서, Y는 (1-4C)알킬, 예를 들어 메틸로 임의 치환된 5-플루오로피리딘-2(1H)-온(one)이다. Y에 대한 특정 값은 하기 구조를 포함한다:

[0190] 

[0191] 일 구현예에서, Y 그룹은 화학식 Ia로 나타낸 절대 배열을 갖는다:

[0192] [화학식 Ia]

[0193] 

[0194] 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, X, Y 및 n은 본원에서 정의된 바와 같다.

[0195] R^3 치환기에 대해, 일 구현예에서 R^3는 H이다.

[0196] 일 구현예에서, R^3은 -(1-4C)알킬, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 또는 부틸이다. 일 구현예에서 R^3은 메틸이다.

[0197] R^4 치환기에 대해, 일 구현예에서 R^4는 할로겐이다. 특정 예는 플루오로 및 클로로이다.

[0198] 일 구현예에서, R^4은 -(1-4C)알킬, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 또는 부틸이다. 특정 예는 메틸이다.

[0199] 일 구현예에서, R^4는 -OH이다.

[0200] 일 구현예에서, R^4는 (1-4 C)알콕시, 예를 들어 -OMe 및 -OEt이다.

[0201] 일 구현예에서, R^4는 $-NH_2$이다.

[0202] 일 구현예에서, R^4는 -NH(1-4C 알킬), 예를 들어 -NHMe, -NHEt, -NHPr, -NHiPr 또는 -NHBu이다. 특정 예는

-NHMe이다.

[0203] 일 구현예에서, R^4는 CH_2OH이다.

[0204] 일 구현예에서, 각 R^4는 -F, -Cl, -OH, -OMe, $-NH_2$, -Me, $-CH_2OH$ 및 -NHMe로부터 독립적으로 선택된다.

[0205] 일 구현예에서, n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다. 일 구현예에서, n은 0, 1, 2 또는 3이다. 일 구현예에서, n은 0, 1 또는 2이다.

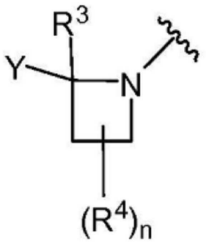
[0206] 일 구현예에서, n은 0이다.

[0207] 일 구현예에서, n은 1이다.

[0208] 일 구현예에서, n은 2이다.

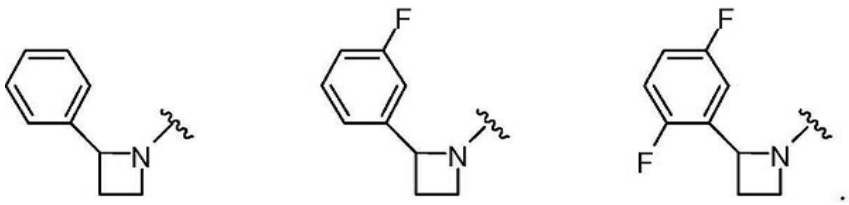
[0209] 화학식 I의 5-위치에 직접 부착된 헤테로시클릭 고리에 대해, 특정 구현예에서, X는 무(null), $-CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2-$이다.

[0210] 일 구현예에서, X는 존재하지 않고, 이로써 화학식 I의 5-위치에서 헤테로시클릭 고리는 하기 구조를 갖는다:

[0211] 

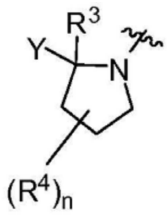
.

[0212] 여기서 R^3, R^4, Y 및 n은 본원에서 정의된 바와 같다. 일 구현예에서, Y는 할로겐, -(1-4C)알콕시, $-CF_3$ 및 $-CHF_2$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐이다. 일 구현예에서, Y는 페닐, 3-플루오로페닐 및 2,5-디플루오로페닐이다. 일 구현예에서, Y는 N 및 S로부터 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 고리이고, 여기서 상기 헤테로아릴 고리는 할로겐, -O(1-4C 알킬) 및 (1-4C)알킬, 예를 들어 하나 이상의 할로겐 원자로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다. 일 구현예에서, Y는 피리딜이다. 일 구현예에서, R^3은 수소이다. 다른 구현예에서, R^3은 메틸이다. 일 구현예에서, n은 0이다. 화학식 I의 5-위치에서의 고리의 특정 예는, X가 존재하지 않을 때, 하기 구조를 포함한다:

[0213] 

.

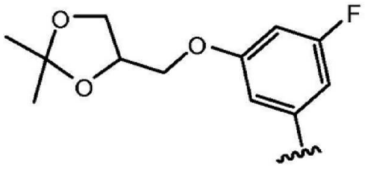
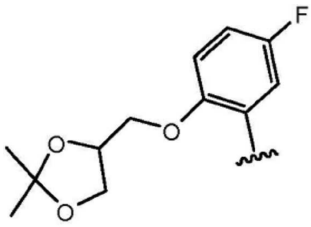
[0214] 일 구현예에서, X는 CH_2이고, 이로써 화학식 I의 5-위치에서 헤테로시클릭 고리는 하기 구조를 갖는다:

[0215] 

[0216] 여기서 R^3, R^4, Y 및 n은 본원에서 정의된 바와 같다. 일 구현예에서, X는 CH_2이고, R^3, R^4 및 n은 본원에서 정의된 바와 같고, Y는 -F, -Cl, -OMe, $-CF_3$, $-CHF_2$, 모폴리닐에톡시, 모폴리닐에틸, $-OCH_2CH_2OMe$, 2,3-디하이드록시

프로폭시 및 2,2-디메틸-1,3-디옥솔라닐로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐이다.

[0217] 일 구현예에서, X는 CH_2이고, R^3, R^4 및 n은 본원에서 정의된 바와 같고, Y는 하기이다: 페닐, 3-플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 2-클로로-5-플루오로페닐, 2-메톡시페닐, 2-메톡시-5-플루오로페닐, 2-트리플루오로메틸-5-플루오로페닐, 2-디플루오로메틸-5-플루오로페닐, 3-클로로-5-플루오로페닐, 3-플루오로-5-(2-모폴리닐에톡시)페닐, 3-플루오로-5-(2-모폴리닐에틸)페닐, 5-플루오로-2-(2-모폴리닐에틸)페닐, 3-플루오로-5-메톡시에톡시페닐, 5-플루오로-2-메톡시에톡시페닐, 3-플루오로-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)페닐, 2-(2,3-디하이드록시프로폭시)-5-플루오로페닐,

[0218]  또는  .

[0219] 일 구현예에서, X는 CH_2이고, R^3, R^4 및 n은 본원에서 정의된 바와 같고, Y는 모폴리닐에톡시, $-OCH_2CH_2OMe$, 2,3-디하이드록시프로폭시 및 2,2-디메틸-1,3-디옥솔라닐로부터 선택된 치환기로 치환된 플루오로페닐이다.

[0220] 일 구현예에서, X는 CH_2이고, Y 및 R^4는 본원에서 정의된 바와 같고, R^3은 수소이다. 다른 구현예에서, X는 CH_2이고, Y 및 R^4는 본원에서 정의된 바와 같고, R^3은 메틸이다. 일 구현예에서, 각 R^4는 F, Cl, Me, OH, OMe, NH_2, NHMe, CH_2OH, CHF_2 및 CF_3로부터 독립적으로 선택된다. 일 구현예에서, n은 0이다. 일 구현예에서, n은 1이다. 일 구현예에서, n은 2이다.

[0221] 일 구현예에서, X는 CH_2이고, R^3, R^4 및 n은 본원에서 정의된 바와 같고, Y는 N 및 S로부터 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 고리이고, 여기서 상기 헤테로아릴 고리는 할로겐, -O(1-4C 알킬), (1-4C)알킬 및 NH_2로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다.

[0222] 일 구현예에서, X는 CH_2이고, R^3, R^4 및 n은 본원에서 정의된 바와 같고, Y는 피리드-2-일, 피리드-3-일, 5-플루오로피리드-3-일, 2-클로로-5-플루오로피리디-3-일, 2-메틸-5-플루오로피리드-3-일, 또는 2-에틸-5-플루오로피리드-3-일이다. 일 구현예에서, R^3은 수소이다. 다른 구현예에서, R^3은 메틸이다. 일 구현예에서, 각 R^4는 F, Cl, Me, OH, OMe, NH_2, NHMe, CH_2OH, CHF_2 및 CF_3로부터 독립적으로 선택된다. 일 구현예에서, n은 0이다. 일 구현예에서, n은 1이다. 일 구현예에서, n은 2이다.

[0223] 일 구현예에서, X는 CH_2이고, R^3, R^4 및 n은 본원에서 정의된 바와 같고, Y는 할로겐 및 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 피리딜이다.

[0224] 일 구현예에서, X는 CH_2이고, R^3, R^4 및 n은 본원에서 정의된 바와 같고, Y는 플루오로, 메틸 및 에틸로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 피리딜이다.

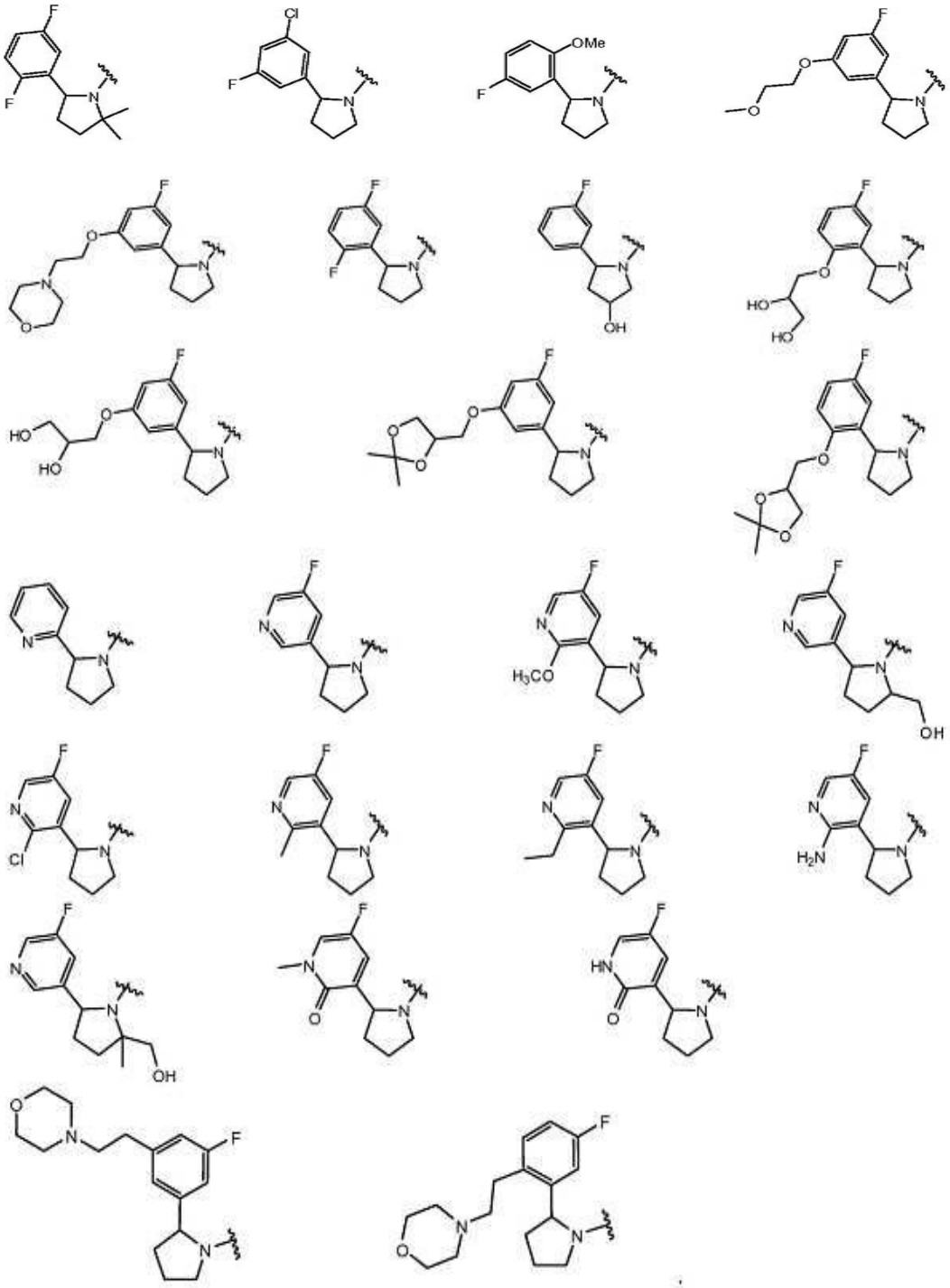
[0225] 일 구현예에서, X는 CH_2이고, R^3, R^4 및 n은 본원에서 정의된 바와 같고, Y는 5-플루오로피리드-3-일, 2-메틸-5-플루오로피리드-3-일, 또는 2-에틸-5-플루오로피리드-3-일이다. 일 구현예에서, R^3은 수소이다.

[0226] 일 구현예에서, X는 CH_2이고, R^3, R^4 및 n은 본원에서 정의된 바와 같고, Y는 할로겐 및 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 피리드-2-온-3-일 고리이다.

[0227] 일 구현예에서, X는 CH_2이고, R^3, R^4 및 n은 본원에서 정의된 바와 같고, Y는 메틸 및 플루오로로부터 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의 치환된 피리드-2-온-3-일 고리이다. 일 구현예에서, Y는 메틸로 임의 치환된 5-플루오

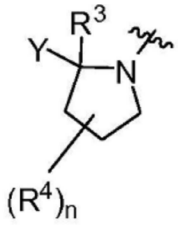
로피리딘-2(1H)-온(one)이다. 일 구현예에서, R^3은 수소이다. 다른 구현예에서, R^3은 메틸이다. 일 구현예에서, 각 R^4는 F, Cl, Me, OH, OMe, NH_2, NHMe, CH_2OH, CHF_2 및 CF_3로부터 독립적으로 선택된다. 일 구현예에서, n은 0이다. 일 구현예에서, n은 1이다. 일 구현예에서, n은 2이다.

[0228] 일 구현예에서, 화학식 I의 5-위치에서의 고리는, X가 CH_2일 때, 하기 구조를 포함한다:

[0229] 

[0230]

[0231] 일 구현예에서, X는 CH_2이고, 이로써, 화학식 I의 5-위치에서 헤테로시클릭 고리는 하기 구조를 갖는다:

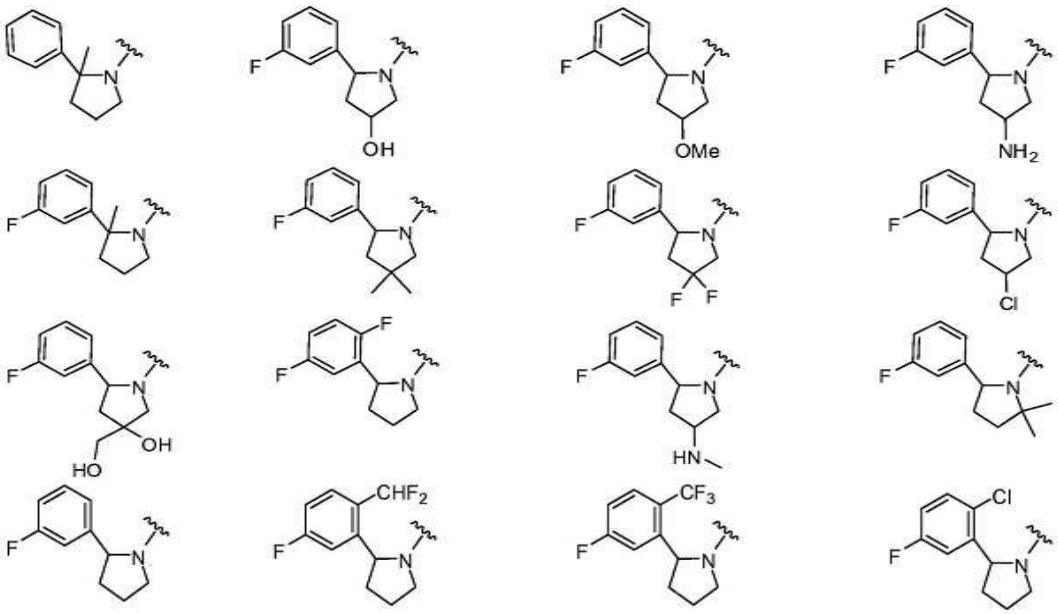


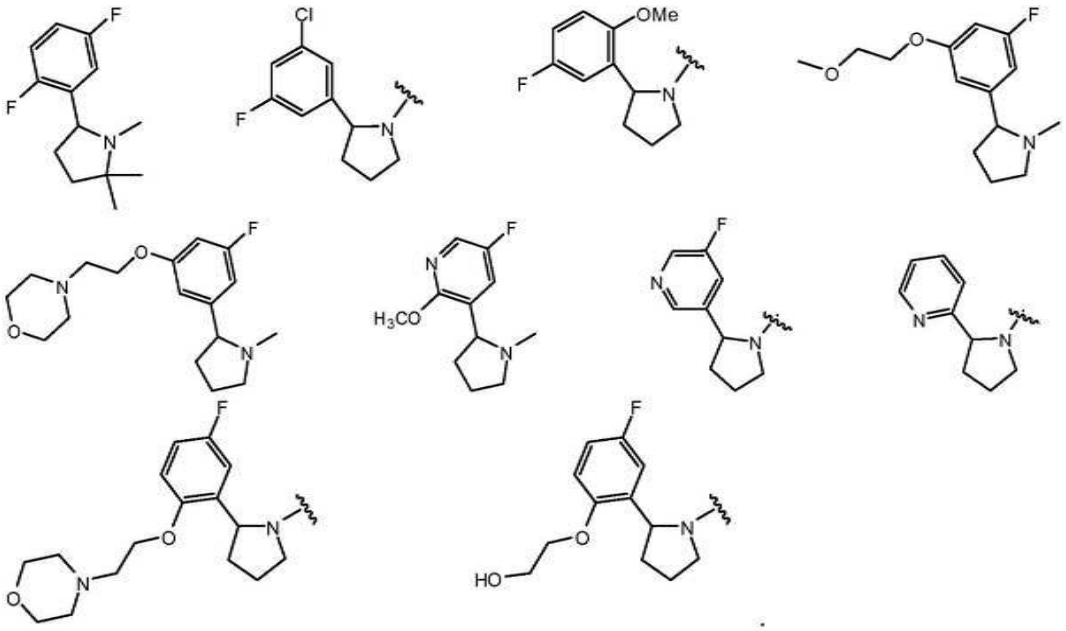
[0232]

[0233] 여기서 R^3, R^4, Y 및 n은 본원에서 정의된 바와 같다. 일 구현예에서, Y는 할로겐, -(1-4C)알콕시, $-CF_3$ $-CHF_2$, -O(1-4C 알킬)hetCyc^3 또는 -O(1-4C 알킬)O(1-3C 알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐이다. 일 구현예에서, Y는 페닐, 3-플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 2-디플루오로메틸-5-플루오로페닐, 2-트리플루오로메틸-5-플루오로페닐, 2-클로로-5-플루오로페닐, 3-클로로-5-플루오로페닐, 2-메톡시-5-플루오로페닐, 3-플루오로-5-메톡시에톡시페닐, 3-플루오로-5-(2-모폴리닐에톡시)페닐, 5-플루오로-2-(2-모폴리노에톡시)페닐, 또는 5-플루오로-2-메톡시에톡시페닐이다. 일 구현예에서, Y는 N 및 S로부터 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 고리이고, 여기서 상기 헤테로아릴 고리는 할로겐, -O(1-4C 알킬) 및 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다. 일 구현예에서, R^3은 수소이다. 다른 구현예에서, R^3은 메틸이다. 일 구현예에서, 각 R^4는 F, Cl, Me, OH, OMe, NH_2, NHMe, CH_2OH, CHF_2 및 CF_3로부터 독립적으로 선택된다. 일 구현예에서, Y는 피리드-2-일, 5-플루오로피리드-3-일 또는 2-메톡시-5-플루오로피리디-3-일이다. 일 구현예에서, n은 0, 1 또는 2이다.

[0234] 화학식 I의 5-위치에서의 고리의 특정 예는, X가 CH_2일 때, 하기 구조를 포함한다:

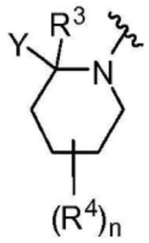
[0235]





[0236]

[0237] 일 구현예에서, X는 $-CH_2CH_2-$이고, 이로써 화학식 I의 5-위치에서 헤테로시클릭 고리는 하기 구조를 갖는다:



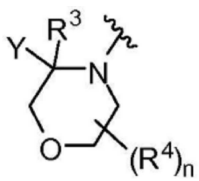
[0238]

[0239] 여기서 R^3, R^4, Y 및 n은 본원에서 정의된 바와 같다. 일 구현예에서, Y는 할로겐, -(1-4C)알콕시, $-CF_3$ 및 $-CHF_2$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐이다. 일 구현예에서, Y는 페닐 또는 3-플루오로페닐이다. 일 구현예에서, Y는 N 및 S로부터 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 고리이고, 여기서 상기 헤테로아릴 고리는 할로겐, -O(1-4C 알킬) 및 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다. 일 구현예에서, Y는 하나 이상의 F 원자로 임의 치환된 피리딜이다. 일 구현예에서, R^3은 수소이다. 다른 구현예에서, R^3은 메틸이다. 일 구현예에서, n은 0, 1 또는 2이다. 일 구현예에서, n은 0이다. 화학식 I의 5-위치에서의 고리의 특정 예는, X가 $-CH_2CH_2-$일 때, 하기 구조를 포함한다:



[0240]

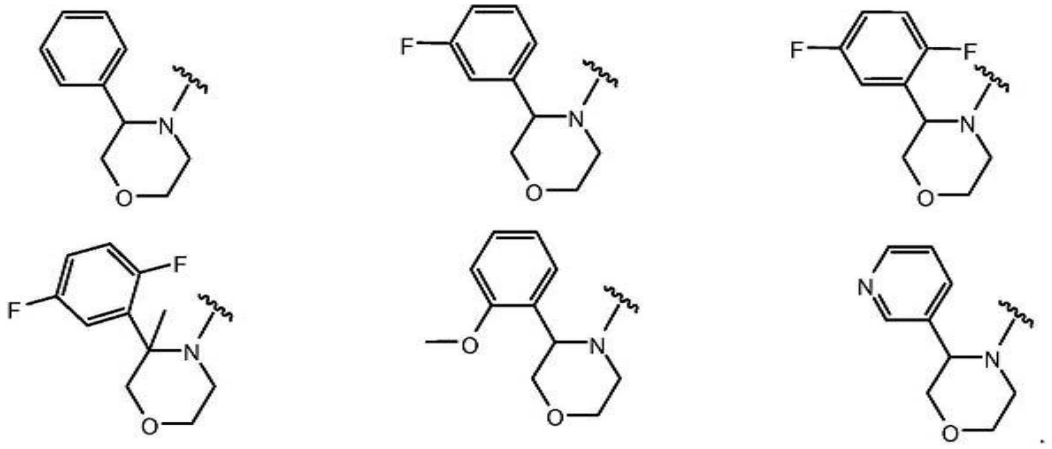
[0241] 일 구현예에서, X는 $-CH_2O-$이다. 일 구현예에서, 화학식 I의 5-위치에서의 헤테로시클릭 고리는 하기 구조를 갖는다:



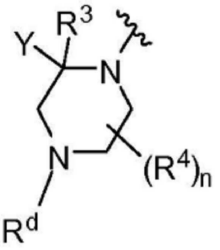
[0242]

[0243] 여기서 R^3, R^4, Y 및 n은 본원에서 정의된 바와 같다. 일 구현예에서, Y는 할로겐, -(1-4C)알콕시, $-CF_3$ 및

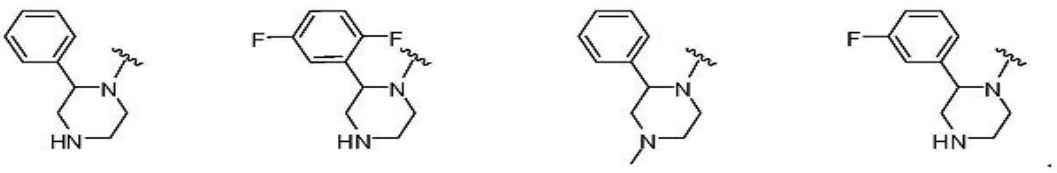
-CHF_2로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐이다. 일 구현예에서, Y는 -F 및 -(1-4C)알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐이다. 일 구현예에서, Y는 페닐, 3-플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 또는 2-메톡시페닐이다. 일 구현예에서, Y는 N 및 S로부터 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 고리이고, 여기서 상기 헤테로아릴 고리는 할로겐, -O(1-4C 알킬) 및 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기, 예를 들어 하나 이상의 할로겐 원자로 임의 치환된다. 일 구현예에서, Y는 피리드-3-일이다. 일 구현예에서, R^3은 수소이다. 다른 구현예에서, R^3은 메틸이다. 일 구현예에서, n은 0, 1 또는 2이다. 화학식 I의 5-위치에서의 고리의 특정 예는, X가 -CH_2O-일 때, 하기 구조를 포함한다:

[0244] 

[0245] 일 구현예에서, X는 -CH_2NR^d-이다. 일 구현예에서, 화학식 I의 5-위치에서의 헤테로시클릭 고리는 하기 구조를 갖는다:

[0246] 

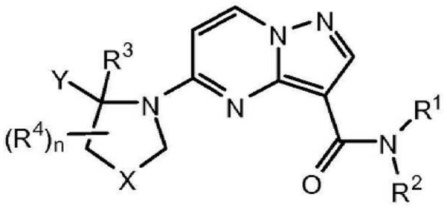
[0247] 여기서 R^3, R^4, Y, R^d 및 n은 본원에서 정의된 바와 같다. 일 구현예에서, R^d는 H이다. 일 구현예에서, R^d은 -(1-4C 알킬), 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 또는 부틸이다. 특정 예는 메틸이다. 일 구현예에서, Y는 할로겐, -(1-4C)알콕시, -CF_3 및 -CHF_2로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐이다. 일 구현예에서, Y는 N 및 S로부터 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 고리이고, 여기서 상기 헤테로아릴 고리는 할로겐, -O(1-4C 알킬) 및 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다. 일 구현예에서, Y는 하나 이상의 F 원자로 임의 치환된 피리딜이다. 일 구현예에서, n은 0이다. 화학식 I의 5-위치에서의 고리의 특정 예는, X가 -CH_2NR^d-일 때 하기 구조를 포함한다:

[0248] 

[0249] 본 발명에 따른 특정 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있고, 따라서, 라세미 또는 부분입체이성질체 혼합물과 같은 이성질체의 혼합물로, 또는 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체적으로 순수 형태로 제조되어 단리될 수 있다는 것이 인식될 것이다.

[0250] 화학식 I의 화합물은 또한, 화학식 **Ib** 의 화합물 및 이의 염을 포함한다:

[0251] [화학식 Ib]

[0252] 

[0253] 상기 화학식에서:

[0254] R^1는 H이고;

[0255] R^2는 H, (1-6C)알킬, (1-6C)플루오로알킬, -(1-6C)하이드록시알킬 또는 -(2-6C)디하이드록시알킬이고;

[0256] Y는 (i) 할로겐, -(1-4C)알콕시, $-CF_3$ $-CHF_2$, -O(1-4C 알킬)$hetCyc^3$ 및 -O(1-4C 알킬)O(1-3C 알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐 또는 (ii) N 및 S로부터 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 고리이고, 여기서 상기 헤테로아릴 고리는 할로겐, -O(1-4C 알킬) 및 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0257] $hetCyc^3$는 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로시클릭 고리이고;

[0258] X는 CH_2 또는 CH_2CH_2이고;

[0259] R^3는 H이고;

[0260] 각 R^4는 할로겐, -(1-4C)알킬, -OH, -(1-4C)알콕시, $-NH_2$, -NH(1-4C 알킬) 및 $-CH_2OH$로부터 독립적으로 선택되고;

[0261] n은 0, 1, 또는 2이다.

[0262] 화학식 Ib의 특정 구현예에서, R^2는 H, (1-6C)알킬, -(1-6C)하이드록시알킬 또는 -(2-6C)디하이드록시알킬이고; Y는 -F, -Cl, -OMe, $-CF_3$, $-CHF_2$, 모폴리닐에톡시 및 $-OCH_2CH_2OMe$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐이고; X는 CH_2이며 n은 0이다.

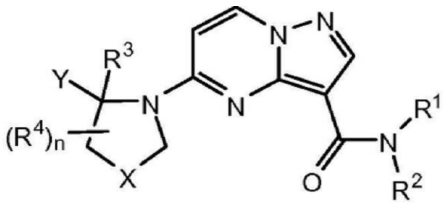
[0263] 화학식 Ib의 특정 구현예에서, R^2는 H, 메틸, 에틸, 이소프로필, tert-부틸, CH_2CH_2OH, 또는 $CH_2CH(OH)CH_2OH$이고; Y는 페닐, 3-플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 2-클로로-5-플루오로페닐, 2-메톡시페닐, 2-메톡시-5-플루오로페닐, 2-트리플루오로메틸-5-플루오로페닐, 2-디플루오로메틸-5-플루오로페닐, 3-클로로-5-플루오로페닐, 3-플루오로-5-(2-모폴리닐에톡시) 페닐, 5-플루오로-2-(2-모폴리노에톡시)페닐, 3-플루오로-5-메톡시에톡시페닐 또는 5-플루오로-2-메톡시에톡시페닐이고; X는 CH_2이고; n은 0이다.

[0264] 화학식 Ib의 특정 구현예에서, R^2는 H, (1-6C)알킬, -(1-6C)하이드록시알킬 또는 -(2-6C)디하이드록시알킬이고; Y는 F, OMe 및 Me로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 피리딜이고; X는 CH_2이고; n은 0이다.

[0265] 화학식 Ib의 특정 구현예에서, R^2는 H, 메틸, 에틸, 이소프로필, tert-부틸, CH_2CH_2OH, 또는 $CH_2CH(OH)CH_2OH$이고; Y는 피리드-2-일, 피리드-3-일, 5-플루오로피리드-3-일, 2-메톡시-5-플루오로피리디-3-일 또는 2-메틸-5-플루오로피리디-3-일이고; X는 CH_2이고; n은 0이다.

[0266] 화학식 I의 화합물은 또한, 화학식 **Ic**의 화합물 및 이의 염을 포함한다:

[0267] [화학식 Ic]



[0268]

[0269] 상기 화학식에서:

[0270] NR^1R^2는 (1-6C)알킬, OH, CO_2H 및 (1-3C 알킬)CO_2H로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 4-6원 아자시클릭 고리를 형성하고;

[0271] X는 CH_2 또는 CH_2CH_2이고;

[0272] Y는 (i) 할로겐, (1-4C)알콕시, $-CF_3$ $-CHF_2$, -O(1-4C 알킬)$hetCyc^3$ 및 -O(1-4C 알킬)O(1-3C 알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐 또는 (ii) N 및 S로부터 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 고리이고, 여기서 상기 헤테로아릴 고리는 할로겐, -O(1-4C 알킬) 및 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0273] $hetCyc^3$는 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로시클릭 고리이고;

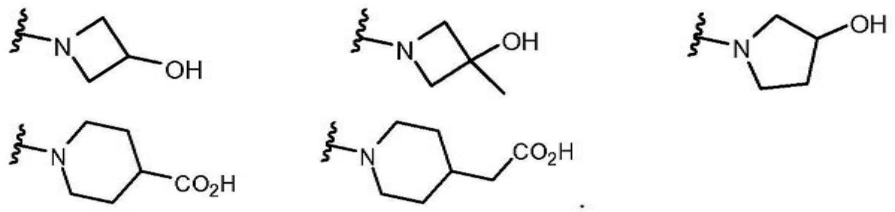
[0274] R^3는 H이고;

[0275] 각 R^4는 할로겐, -(1-4C)알킬, -OH, -(1-4C)알콕시, $-NH_2$, -NH(1-4C 알킬) 및 $-CH_2OH$로부터 독립적으로 선택되고;

[0276] n은 0, 1, 또는 2이다.

[0277] 화학식 Ic의 특정 구현예에서, NR^1R^2는 메틸, OH, C(=O)OH 또는 CH_2COOH로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 그룹으로 임의 치환된 4-6원 아자시클릭 고리를 형성하고; Y는 -F, -Cl, -OMe, $-CF_3$, $-CHF_2$, 모폴리닐에톡시 및 $-OCH_2CH_2OMe$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐이고; X는 CH_2이고; n은 0이다.

[0278] 화학식 Ic의 특정 구현예에서, Y는 페닐, 3-플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 2-클로로-5-플루오로페닐, 2-메톡시페닐, 2-메톡시-5-플루오로페닐, 2-트리플루오로메틸-5-플루오로페닐, 2-디플루오로메틸-5-플루오로페닐, 3-클로로-5-플루오로페닐, 3-플루오로-5-(2-모폴리닐에톡시) 페닐, 5-플루오로-2-(2-모폴리노에톡시)페닐, 3-플루오로-5-메톡시에톡시페닐 또는 5-플루오로-2-메톡시에톡시페닐이고; X는 CH_2이고; n은 0이고; NR^1R^2는 다음 구조 중의 하나로부터 선택된 4-6원 아자시클릭 고리를 형성한다:

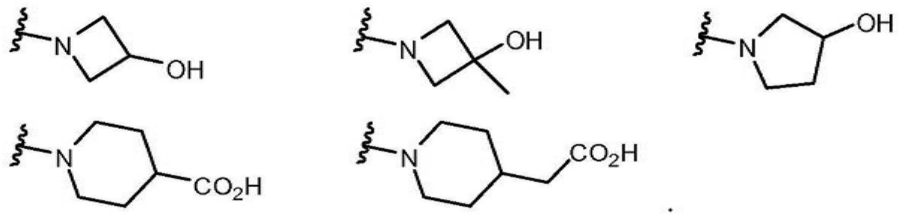


[0279]

[0280] 화학식 Ic의 특정 구현예에서, NR^1R^2는 메틸, OH, C(=O)OH 또는 CH_2COOH로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 그룹으로 임의 치환된 4-6원 아자시클릭 고리를 형성하고; Y는 F, OMe 및 Me로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 피리딜이고; X는 CH_2이고; n은 0이다.

[0281] 화학식 Ic의 특정 구현예에서, Y는 피리드-2-일, 피리드-3-일, 5-플루오로피리드-3-일, 2-메톡시-5-플루오로피리디-3-일 또는 2-메틸-5-플루오로피리디-3-일이고; X는 CH_2; n은 0이고; NR^1R^2는 다음 구조 중의 하나로부터 선

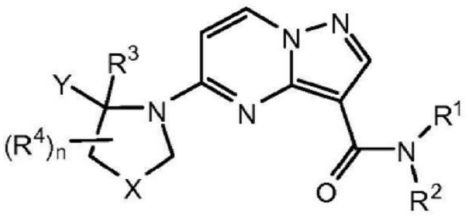
택된 4-6원 아자시클릭 고리를 형성한다:



[0282]

[0283] 화학식 I의 화합물은 또한, 화학식 Id의 화합물 및 이의 염을 포함한다:

[0284] [화학식 Id]



[0285]

[0286] 상기 화학식에서:

[0287] R^1는 H이고;

[0288] R^2는 Cyc^1 또는 가교된 7-원 사이클로알킬 고리이고, 여기서 Cyc^1은 -(1-4C 알킬), -OH, -OMe, $-CO_2H$ 및 -(1-4C 알킬)OH로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 3-6원 사이클로알킬 고리이고;

[0289] Y는 (i) 할로겐, -(1-4C)알콕시, $-CF_3$ $-CHF_2$, -O(1-4C 알킬)$hetCyc^3$ 및 -O(1-4C 알킬)O(1-3C 알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐 또는 (ii) N 및 S로부터 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 고리이고, 여기서 상기 헤테로아릴 고리는 할로겐, -O(1-4C 알킬) 및 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0290] $hetCyc^3$는 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로시클릭 고리이고;

[0291] X는 CH_2 또는 CH_2CH_2이고;

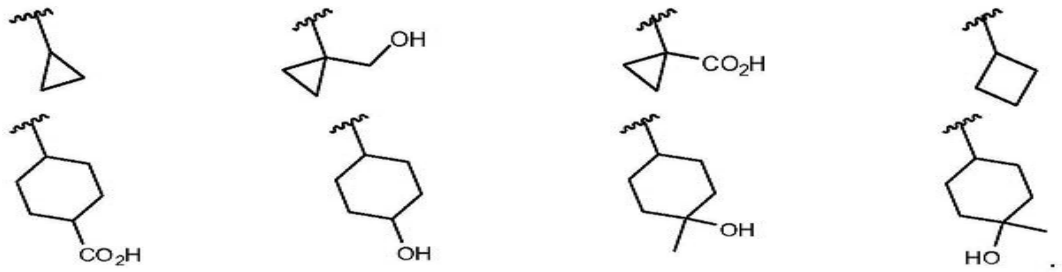
[0292] R^3는 H이고;

[0293] 각 R^4는 할로겐, -(1-4C)알킬, -OH, -(1-4C)알콕시, $-NH_2$, -NH(1-4C 알킬) 및 $-CH_2OH$로부터 독립적으로 선택되고;

[0294] n은 0, 1, 또는 2이다.

[0295] 화학식 Id의 특정 구현예에서, R^2는 메틸, -OH, $-CH_2OH$ 및 $-CO_2H$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 Cyc^1이고; Y는 -F, -Cl, -OMe, $-CF_3$, $-CHF_2$, 모폴리닐에톡시 및 $-OCH_2CH_2OMe$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐이고; X는 CH_2이고; n은 0이다.

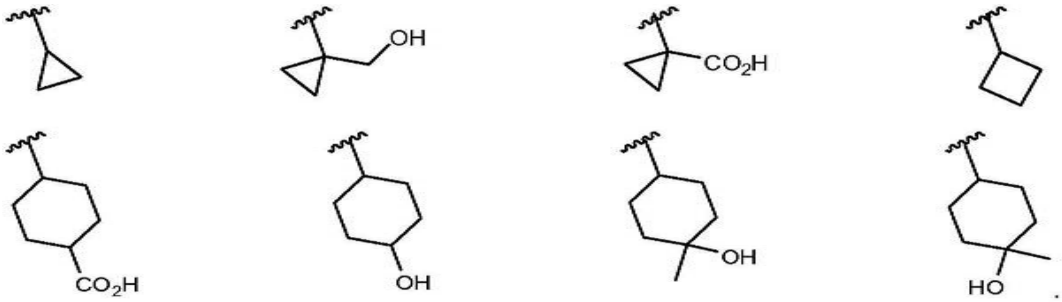
[0296] 화학식 Id의 특정 구현예에서, Y는 페닐, 3-플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 2-클로로-5-플루오로페닐, 2-메톡시페닐, 2-메톡시-5-플루오로페닐, 2-트리플루오로메틸-5-플루오로페닐, 2-디플루오로메틸-5-플루오로페닐, 3-클로로-5-플루오로페닐, 3-플루오로-5-(2-모폴리닐에톡시)페닐, 5-플루오로-2-(2-모폴리노에톡시)페닐, 3-플루오로-5-메톡시에톡시페닐 또는 5-플루오로-2-메톡시에톡시페닐이고; X는 CH_2이고, n은 0이고; R^2는 하기 구조로부터 선택된다:

[0297] 

[0298] 화학식 Id의 특정 구현예에서, R^2는 메틸, -OH, $-CH_2OH$ 및 $-CO_2H$로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 임의 치환된 사이클로프로필이고; Y는 -F, -Cl, -OMe, $-CF_3$, $-CHF_2$, 모폴리닐에톡시 및 $-OCH_2CH_2OMe$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐이고; X는 CH_2이고; n은 0이다.

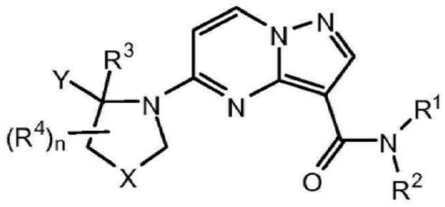
[0299] 화학식 Id의 특정 구현예에서, R^2는 메틸, -OH, $-CH_2OH$ 및 $-CO_2H$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 Cyc^1이고; Y는 F, OMe 및 Me로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 피리딜이고; X는 CH_2이고; n은 0이다.

[0300] 화학식 Id의 특정 구현예에서, Y는 피리드-2-일, 피리드-3-일, 5-플루오로피리드-3-일, 2-메톡시-5-플루오로피리디-3-일 또는 2-메틸-5-플루오로피리디-3-일이고; X는 CH_2이고; n은 0이고; R^2는 하기 구조로부터 선택된다:

[0301] 

[0302] 화학식 I의 화합물은 또한, 화학식 Ie의 화합물 및 이의 염을 포함한다:

[0303] [화학식 Ie]

[0304] 

[0305] 상기 화학식에서:

[0306] R^1는 H이고;

[0307] R^2는 -(1-6C 알킬)CN, $-(1\text{-}6C\ 알킬)SO_2NH_2$, $-(1\text{-}6C\ 알킬)NHSO_2(1\text{-}3C\ 알킬)$, $-(1\text{-}6C\ 알킬)NH_2$, $-(1\text{-}6C\ 알킬)NH(1\text{-}4C\ 알킬)$, 또는 $-(1\text{-}6C\ 알킬)N(1\text{-}4C\ 알킬)_2$이고;

[0308] Y는 (i) 할로겐, (1-4C)알콕시, $-CF_3$ $-CHF_2$, $-O(1\text{-}4C\ 알킬)hetCyc^3$ 및 $-O(1\text{-}4C\ 알킬)O(1\text{-}3C\ 알킬)$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐, 또는 (ii) N 및 S로부터 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 고리이고, 여기서 상기 헤테로아릴 고리는 할로겐 및 $-O(1\text{-}4C\ 알킬)$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0309] $hetCyc^3$는 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로시클릭 고리이고;

[0310] X는 CH_2 또는 CH_2CH_2이고;

[0311] R^3는 H이고;

[0312] 각 R^4는 할로겐, -(1-4C)알킬, -OH, -(1-4C)알콕시, $-NH_2$, -NH(1-4C 알킬) 및 $-CH_2OH$로부터 독립적으로 선택되고;

[0313] n은 0, 1, 또는 2이다.

[0314] 화학식 Ie의 특정 구현예에서, Y는 할로겐, (1-4C)알콕시, $-CF_3$ $-CHF_2$, -O(1-4C 알킬)$hetCyc^3$ 및 -O(1-4C 알킬)O(1-3C 알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐이고; X는 CH_2이고; n은 0이다.

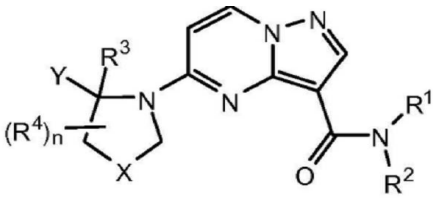
[0315] 화학식 Ie의 특정 구현예에서, Y는 페닐, 3-플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 2-클로로-5-플루오로페닐, 2-메톡시페닐, 2-메톡시-5-플루오로페닐, 2-트리플루오로메틸-5-플루오로페닐, 2-디플루오로메틸-5-플루오로페닐, 3-클로로-5-플루오로페닐, 3-플루오로-5-(2-모폴리닐에톡시) 페닐, 5-플루오로-2-(2-모폴리노에톡시)페닐, 3-플루오로-5-메톡시에톡시페닐 또는 5-플루오로-2-메톡시에톡시페닐이고; X는 CH_2이고; n은 0이다.

[0316] 화학식 Ie의 특정 구현예에서, Y는 N 및 S로부터 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 고리이고, 여기서 상기 헤테로아릴 고리는 할로겐 및 -O(1-4C 알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고; X는 CH_2이고; n은 0이다.

[0317] 화학식 Ie의 특정 구현예에서, Y는 피리드-2-일, 피리드-3-일, 5-플루오로피리드-3-일, 2-메톡시-5-플루오로피리디-3-일 또는 2-메틸-5-플루오로피리디-3-일이고; X는 CH_2이고, n은 0이다.

[0318] 화학식 I의 화합물은 또한, 화학식 **If**의 화합물 및 이의 염을 포함한다:

[0319] [화학식 If]

[0320] 

[0321] 상기 화학식에서:

[0322] R^1는 H이고;

[0323] R^2는 -(1-6C 알킬)$hetCyc^1$, -(1-6C 알킬)$hetAr^1$, $hetAr^2$ 또는 $hetCyc^2$이고;

[0324] $hetCyc^1$은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로시클릭 고리이고, 여기서 $hetCyc^1$은 옥소로 임의 치환되고;

[0325] $hetCyc^2$는 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖는 6원 탄소 연결된 헤테로시클릭 고리이고, 여기서 $hetCyc^2$는 F, SO_2NH_2, 또는 SO_2(1-3C 알킬)로 임의 치환되고;

[0326] $hetAr^1$은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 가지며 (1-4C)알킬로 임의 치환된 5-원 헤테로아릴 고리이고;

[0327] $hetAr^2$는 1-2개의 고리 질소 원자를 가지며 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 5-6원 헤테로아릴 고리이고;

[0328] Y는 (i) 할로겐, (1-4C)알콕시, $-CF_3$ $-CHF_2$, -O(1-4C 알킬)$hetCyc^3$ 및 -O(1-4C 알킬)O(1-3C 알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐, 또는 (ii) N 및 S로부터 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 고리이고, 여기서 상기 헤테로아릴 고리는 할로겐 및 -O(1-4C 알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0329] X는 CH_2 또는 CH_2CH_2이고;

[0330] R^3는 H이고;

[0331] 각 R^4는 할로겐, -(1-4C)알킬, -OH, -(1-4C)알콕시, $-NH_2$, -NH(1-4C 알킬) 및 $-CH_2OH$로부터 독립적으로 선택되고;

[0332] n은 0, 1, 또는 2이다.

[0333] 화학식 If의 특정 구현예에서, R^2는 -(1-6C 알킬)$hetAr^1$ 또는 $hetAr^2$이고; Y는 (i) 할로겐, (1-4C)알콕시, $-CF_3$ $-CHF_2$, -O(1-4C 알킬)$hetCyc^3$ 및 -O(1-4C 알킬)O(1-3C 알킬)부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐이고; X는 CH_2이고; n은 0이다.

[0334] 화학식 If의 특정 구현예에서, R^2는 -(1-6C 알킬)$hetAr^1$ 또는 $hetAr^2$이고; $hetAr^1$은 -(1-4C 알킬)로 임의 치환된 푸라닐, 피라졸릴, 또는 이미다졸릴 고리이고; $hetAr^2$는 하나 이상의 메틸 그룹으로 임의 치환된 피리딜 또는 피라졸로 고리이고; Y는 페닐, 3-플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 2-메톡시페닐, 2-클로로-5-플루오로페닐, 2-메톡시-5-플루오로페닐, 2-트리플루오로메틸-5-플루오로페닐, 2-디플루오로메틸-5-플루오로페닐, 3-클로로-5-플루오로페닐, 3-플루오로-5-(2-모폴리닐에톡시)페닐, 5-플루오로-2-(2-모폴리노에톡시)페닐, 3-플루오로-5-메톡시에톡시페닐 또는 5-플루오로-2-메톡시에톡시페닐이고; X는 CH_2이고, n은 0이다.

[0335] 화학식 If의 특정 구현예에서, R^2는 -(1-6C 알킬)$hetAr^1$ 또는 $hetAr^2$이고; Y는 N 및 S로부터 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 고리이고, 여기서 상기 헤테로아릴 고리는 할로겐 및 -O(1-4C 알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고; X는 CH_2이고; n은 0이다.

[0336] 화학식 If의 특정 구현예에서, R^2는 -(1-6C 알킬)$hetAr^1$ 또는 $hetAr^2$이고; $hetAr^1$은 -(1-4C 알킬)로 임의 치환된 푸라닐, 피라졸릴, 또는 이미다졸릴 고리이고; $hetAr^2$는 하나 이상의 메틸 그룹으로 임의 치환된 피리딜 또는 피라졸로 고리이고; Y는 피리드-2-일, 피리드-3-일, 5-플루오로피리드-3-일, 2-메톡시-5-플루오로피리디-3-일 또는 2-메틸-5-플루오로피리디-3-일이고; X는 CH_2이고; n은 0이다.

[0337] 화학식 If의 특정 구현예에서, R^2는 -(1-6C 알킬)$hetCyc^1$ 또는 $hetCyc^2$이고; Y는 (i) 할로겐, (1-4C)알콕시, $-CF_3$ $-CHF_2$, -O(1-4C 알킬)$hetCyc^3$ 및 -O(1-4C 알킬)O(1-3C 알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐이고; X는 CH_2이고; 및 n은 0이다.

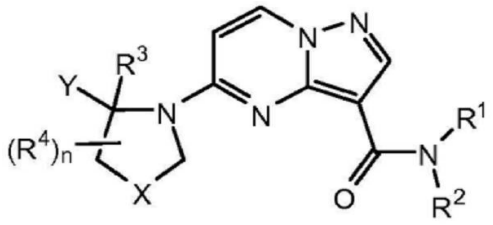
[0338] 화학식 If의 특정 구현예에서, R^2는 -(1-6C 알킬)$hetCyc^1$ 또는 $hetCyc^2$이고; $hetCyc^1$은 모폴리닐 또는 이미다졸리딘-2-온(one) 고리이고; $hetCyc^2$는 F, SO_2NH_2, 또는 SO_2(1-3C 알킬)로 임의 치환된 피페리디닐 또는 테트라히드로피라닐 고리이고; Y는 페닐, 3-플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 2-클로로-5-플루오로페닐, 2-메톡시페닐, 2-메톡시-5-플루오로페닐, 2-트리플루오로메틸-5-플루오로페닐, 2-디플루오로메틸-5-플루오로페닐, 3-클로로-5-플루오로페닐, 3-플루오로-5-(2-모폴리닐에톡시)페닐, 5-플루오로-2-(2-모폴리노에톡시)페닐, 3-플루오로-5-메톡시에톡시페닐 또는 5-플루오로-2-메톡시에톡시페닐이고; X는 CH_2이고; n은 0이다.

[0339] 화학식 If의 특정 구현예에서, R^2는 $hetCyc^2$이고; $hetCyc^2$는 F, SO_2NH_2, 또는 SO_2(1-3C 알킬)로 임의 치환된 피페리디닐 또는 테트라히드로피라닐 고리이고; Y는 피리드-2-일, 피리드-3-일, 5-플루오로피리드-3-일, 2-메톡시-

5-플루오로피리디-3-일 또는 2-메틸-5-플루오로피리디-3-일이고; X는 CH_2이고; n은 0이다.

[0340] 화학식 I의 화합물은 또한, 화학식 **Ig**의 화합물 및 이의 염을 포함한다:

[0341] [화학식 Ig]

[0342] 

[0343] 상기 화학식에서:

[0344] R^1는 H이고;

[0345] R^2는 -O(1-6C 알킬), -O(3-6C 사이클로알킬);

[0346] Y는 (i) 할로겐, -(1-4C)알콕시, $-CF_3$ $-CHF_2$, -O(1-4C 알킬)$hetCyc^3$ 및 -O(1-4C 알킬)O(1-3C 알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐 또는 (ii) N 및 S로부터 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 고리이고, 여기서 상기 헤테로아릴 고리는 할로겐, -O(1-4C 알킬) 및 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0347] $hetCyc^3$는 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로시클릭 고리이고;

[0348] X는 CH_2 또는 CH_2CH_2이고;

[0349] R^3는 H이고;

[0350] 각 R^4는 할로겐, -(1-4C)알킬, -OH, -(1-4C)알콕시, $-NH_2$, -NH(1-4C 알킬) 및 $-CH_2OH$로부터 독립적으로 선택되고;

[0351] n은 0, 1, 또는 2이다.

[0352] 화학식 Ig의 특정 구현예에서, R^2는 -O(1-6C 알킬), -O(3-6C 사이클로알킬)이고; Y는 -F, -Cl, -OMe, $-CF_3$, $-CHF_2$, 모폴리닐에톡시 및 $-OCH_2CH_2OMe$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐이고; X는 CH_2이고, n은 0이다.

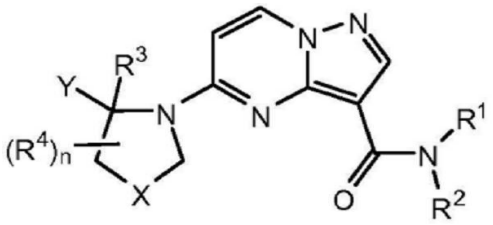
[0353] 화학식 Ig의 특정 구현예에서, R^2는 OMe, OEt 또는 사이클로프로폭시이고; Y는 페닐, 3-플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 2-클로로-5-플루오로페닐, 2-메톡시페닐, 2-메톡시-5-플루오로페닐, 2-트리플루오로메틸-5-플루오로페닐, 2-디플루오로메틸-5-플루오로페닐, 3-클로로-5-플루오로페닐, 3-플루오로-5-(2-모폴리닐에톡시)페닐, 5-플루오로-2-(2-모폴리노에톡시)페닐, 3-플루오로-5-메톡시에톡시페닐 또는 5-플루오로-2-메톡시에톡시페닐이고; X는 CH_2이고; n은 0이다.

[0354] 화학식 Ig의 특정 구현예에서, R^2는 -O(1-6C 알킬), -O(3-6C 사이클로알킬)이고; Y는 F, OMe 및 Me 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 피리딜이고; X는 CH_2이고; n은 0이다.

[0355] 화학식 Ig의 특정 구현예에서, R^2는 OMe, OEt 또는 사이클로프로폭시이고; Y는 피리드-2-일, 피리드-3-일, 5-플루오로피리드-3-일, 2-메톡시-5-플루오로피리디-3-일 또는 2-메틸-5-플루오로피리디-3-일이고; X는 CH_2이고; n은 0이다.

[0356] 화학식 I의 화합물은 또한, 화학식 **Ih**의 화합물 및 이의 염을 포함한다:

[0357] [화학식 Ih]



[0358]

[0359] 상기 화학식에서:

[0360] R^1은 H 또는 -(1-6C 알킬)이고;

[0361] R^2는 H, -(1-6C)알킬, -(1-6C)플루오로알킬, -(1-6C)하이드록시알킬, -(2-6C)디하이드록시알킬, -(1-6C 알킬)CN, -(1-6C 알킬)SO_2NH_2, -(1-6C 알킬)$NHSO_2$(1-3C 알킬), -(1-6C 알킬)NH_2, -(1-6C 알킬)NH(1-4C 알킬), -(1-6C 알킬)N(1-4C 알킬)$_2$, -(1-6C 알킬)$hetCyc^1$, -(1-6C 알킬)$hetAr^1$, $hetAr^2$, $hetCyc^2$, -O(1-6C 알킬), -O(3-6C 사이클로알킬), 또는 Cyc^1이고;

[0362] 또는 NR^1R^2는 -(1-6C)알킬, -OH, $-CO_2H$ 및 -(1-3C 알킬)CO_2H로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 4-6원 아자시클릭 고리를 형성하고;

[0363] Cyc^1은 -(1-4C 알킬), -OH, OMe, $-CO_2H$ 및 -(1-4C 알킬)OH로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 3, 4 또는 5원 사이클로알킬 고리이고;

[0364] $hetCyc^1$은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로시클릭 고리이고, 여기서 $hetCyc^1$은 옥소로 임의 치환되고;

[0365] $hetCyc^2$는 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖는 6원 탄소 연결된 헤테로시클릭 고리이고, 여기서 $hetCyc^2$는 F, SO_2NH_2, 또는 SO_2(1-3C 알킬)로 임의 치환되고;

[0366] $hetAr^1$은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 가지며 (1-4C)알킬로 임의 치환된 5-원 헤테로아릴 고리이고;

[0367] $hetAr^2$는 1-2개의 고리 질소 원자를 가지며 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 5-6원 헤테로아릴 고리이고;

[0368] X는 CH_2이고;

[0369] Y는 (i) -O(1-4C 알킬)$hetCyc^3$, -(1-4C 알킬)$hetCyc^3$, -O(1-4C 알킬)O(1-3C 알킬) 및 -O(3-6C 디하이드록시알킬)로부터 선택된 치환기로 임의 치환된 플루오로페닐, (ii) F, 메틸 및 에틸로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 피리딜, 또는 (iii) (1-4C)알킬로 임의 치환된 5-플루오로피리딘-2(1H)-온(one)이고;

[0370] R^3은 H 또는 -(1-4C 알킬)이고;

[0371] 각 R^4는 할로겐, -(1-4C)알킬, -OH, -(1-4C)알콕시, $-NH_2$, -NH(1-4C 알킬) 및 $-CH_2OH$로부터 독립적으로 선택되고;

[0372] n은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.

[0373] 화학식 Ih의 일 구현예에서, Y는 -O(1-4C 알킬)$hetCyc^3$, -(1-4C 알킬)$hetCyc^3$, -O(1-4C 알킬)O(1-3C 알킬) 및 -O(3-6C 디하이드록시알킬)로부터 선택된 치환기로 임의 치환된 플루오로페닐이다.

[0374] 화학식 Ih의 일 구현예에서, Y는 F, 메틸 및 에틸로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 피리딜이다.

[0375] 화학식 Ih의 일 구현예에서, Y는 (1-4C)알킬로 임의 치환된 5-플루오로피리딘-2(1H)-온(one)이다.

[0376] 화학식 Ih의 일 구현예에서, R^2은 -(1-4C 알킬), -OH, OMe, $-CO_2H$ 및 -(1-4C 알킬)OH로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 3, 4 또는 5원 사이클로알킬 고리이다.

[0377] 화학식 Ih의 일 구현예에서, R^2는 메틸, $-CO_2H$ 또는 $-CH_2OH$로 임의 치환된 사이클로프로필이다.

[0378] 화학식 Ih의 일 구현예에서, R^4는 OH, F, 메틸, 또는 CH_2OH이다.

[0379] 화학식 Ih의 일 구현예에서, n은 0, 1 또는 2이다.

[0380] 화학식 Ih의 일 구현예에서, R^3은 수소이다.

[0381] 화학식 Ih의 일 구현예에서, R^1는 H이고; R^2은 -(1-4C 알킬), -OH, OMe, $-CO_2H$ 및 -(1-4C 알킬)OH로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 3, 4 또는 5원 사이클로알킬 고리이고; X는 CH_2이고; Y는 (i) -O(1-4C 알킬)hetCyc^3, -O(1-4C 알킬)O(1-3C 알킬) 및 -O(3-6C 디하이드록시알킬)로부터 선택된 치환기로 임의 치환된 플루오로페닐, (ii) F, 메틸 및 에틸로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 피리딜, 또는 (iii) (1-4C)알킬로 임의 치환된 5-플루오로피리딘-2(1H)-온(one)이고; R^3는 H이며, n은 0이다.

[0382] 본 발명의 특정 화합물은 비대칭 또는 키랄 중심을 포함할 수 있고, 따라서 상이한 입체이성질체 형태로 존재한다는 것이 인식될 것이다. 비제한적으로, 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 회전장애이성질체뿐만 아니라 이들의 혼합물, 예컨대 라세미 혼합물을 비제한적으로 포함하는 본 발명의 화합물의 모든 입체이성질체 형태는 본 발명의 일부를 구성하는 것으로 의도된다.

[0383] 본원에서 보여진 구조에서, 임의의 특정 키랄 원자의 입체화학이 명시되지 않는 경우에, 이때 모든 입체이성질체가 고려되고 본 발명의 화합물로서 포함된다. 입체화학이 특정 배치를 나타내는 솔리드 웨지(solid wedge) 또는 점선에 의해 명시되는 경우에, 이때 그 입체이성질체는 그렇게 특정되고 한정된다.

[0384] 화학식 I의 특정 화합물이 화학식 I의 추가 화합물에 대한 중간체로서 사용될 수 있다는 것이 또한 인식될 것이다.

[0385] 화학식 I의 화합물은 그의 염을 포함한다. 특정 구현예에서, 그 염은 약제학적으로 허용가능한 염이다. 또한, 화학식 I의 화합물은, 반드시 약제학적으로 허용가능한 염인 것은 아니고 화학식 I의 화합물을 제조하고/하거나 정제하고/하거나 화학식 I의 화합물의 거울상이성질체를 분리하기 위한 중간체로서 유용할 수 있는 화합물의 다른 염을 포함한다.

[0386] 화학식 I의 화합물 및 이의 염은 용매화물의 형태로 단리될 수 있고, 따라서 임의의 그와 같은 용매화물은 본 발명의 범위 내에 포함된다는 것이 추가로 인식될 것이다.

[0387] 본 발명의 화합물은 또한, 그와 같은 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서 원자 동위원소의 비정상적인 비율을 가질 수 있다. 즉, 원자는, 특히 화학식 I에 따른 화합물과 관련하여 언급될 때, 천연 발생 또는 합성 생성된, 천연 풍부 또는 동위원소 풍부한 형태의 그 원자의 모든 동위원소 및 동위원소 혼합물을 포함한다. 예를 들어, 수소가 언급될 때, ^1H, ^2H, ^3H 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 포함하는, 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. 방사선표지된 화합물은 치료제, 연구용 시약, 예를 들어, 검정 시약, 및 진단 시약, 예를 들어, 생체내 영상화 시약으로서 유용하다. 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 변형은, 방사성 여부와 관계없이,

본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0388] 본원에 사용된 용어 "(1-6C) 알킬"은, 1 내지 6개의 탄소 원자의 포화 직쇄 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼 각각을 의미한다. 그 예는, 비제한적으로, 메틸, 에틸, 1-프로필, 2-프로필, 1-부틸, 2-메틸-1-프로필, 2-부틸, 2-메틸-2-프로필, 펜틸, 및 헥실을 포함한다. "(1-6C) 알킬"의 정의는 마찬가지로 용어 "O-(1-6C 알킬)"에 적용된다.

[0389] 본원에 사용된 용어 "(1-6C)플루오로알킬", "(1-6C 알킬)CN", "(1-6C 알킬)SO_2NH_2", "(1-6C 알킬)$NHSO_2$(1-3C 알킬)", "(1-6C 알킬)NH_2", "(1-6C 알킬)NH(1-4C 알킬)", "(1-6C 알킬)N(1-4C 알킬)$_2$", "(1-6C 알킬)hetCyc$^{1"}$ 및 "(1-6C 알킬)hetAr$^{1"}$는, 1 내지 6개의 탄소 원자의 포화 직쇄 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼 각각을 의미하고, 여기서 수소 원자 중 1개는 플루오로 원자, 또는 CN, SO_2NH_2, $NHSO_2$(1-3C 알킬), NH_2, NH(1-4C 알킬), N(1-4C 알킬)$_2$, hetCyc^1 또는 hetAr^1 그룹 각각으로 대체된다.

[0390] 본원에 사용된 용어 "(1-6C)클로로알킬"은, 1 내지 6개의 탄소 원자의 포화 직쇄 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼 각각을 의미하고, 여기서 수소 원자 중 1개는 클로로 원자로 대체된다.

[0391] 본원에 사용된 용어 "(1-6C)하이드록시알킬"은, 1 내지 6개의 탄소 원자의 포화 직쇄 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼 각각을 의미하고, 여기서 수소 원자 중 1개는 OH 그룹으로 대체된다.

[0392] 본원에 사용된 용어 "(2-6C)디하이드록시알킬"은, 2 내지 6개의 탄소 원자의 포화 직쇄 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼 각각을 의미하고, 여기서 수소 원자 중 2개는 OH 그룹으로 대체되는데, 2개의 OH 그룹은 동일한 탄소 상에는 있지 않은 것이 제공된다.

[0393] 본원에 사용된 용어 "(1-6C)디플루오로알킬"은, 1 내지 6개의 탄소 원자의 포화 직쇄 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼 각각을 의미하고, 여기서 수소 원자 중 2개는 플루오로 원자로 대체된다.

[0394] 본원에 사용된 용어 "(1-6C)트리플루오로알킬"은, 1 내지 6개의 탄소 원자의 포화 직쇄 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼 각각을 의미하고, 여기서 수소 원자 중 3개는 플루오로 원자로 대체된다.

[0395] 본원에 사용된 용어 "(2-6C)클로로플루오로알킬"은, 2 내지 6개의 탄소 원자의 포화 직쇄 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼 각각을 의미하고, 여기서 수소 원자 중 1개는 클로로 원자로 대체되고, 수소 원자 중 1개는 플루오로 원자로 대체된다.

[0396] 본원에 사용된 용어 "(2-6C)디플루오로클로로알킬"은, 2 내지 6개의 탄소 원자의 포화 직쇄 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼 각각을 의미하고, 여기서 수소 원자 중 1개는 클로로로 대체되고, 수소 원자 중 2개는 플루오로 원자로 대체된다.

[0397] 본원에 사용된 용어 "(2-6C)클로로하이드록시알킬"은, 2 내지 6개의 탄소 원자의 포화 직쇄 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼 각각을 의미하고, 여기서 수소 원자 중 1개는 클로로로 대체되고, 수소 원자 중 1개는 OH로 대체된다.

[0398] 본원에 사용된 용어 "(1-6C 알킬)NHC(=O)O(1-4C 알킬)"은, 1 내지 6개의 탄소 원자의 포화 직쇄 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼 각각을 의미하고, 여기서 수소 원자 중 1개는 -NHC(=O)O(1-4C 알킬) 그룹으로 대체된다.

[0399] 본원에 사용된 어구 "할로겐, OH 또는 (1-4C)알콕시로 임의 치환된 O(1-6C 알킬)"는, 1 내지 6개의 탄소 원자의 포화 직쇄 또는 분지쇄 1가 알킬 에테르 라디칼을 의미하고, 여기서 용어 "알킬"는 본원에서 정의된 바와 같고, 라디칼은 산소 원자 상에 있고, 탄소 사슬 상의 수소 원자 중 1개는 할로겐, OH 또는 (1-4C)알콕시로 임의 대체된다. 그 예는 할로겐, OH 또는 (1-4C)알콕시로 임의 치환된 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 및 부톡시 라디칼을 포함한다.

[0400] 본원에 사용된 용어 "O(3-6C 사이클로알킬)"은 사이클로알킬 에테르 라디칼을 의미하고, 여기서 용어 "사이클로알킬"는 3-6원 카보시클릭 고리이고, 라디칼은 산소 원자 상에 있다.

[0401] 본원에 사용된 용어 "-(1-6C 알킬)(3-6C 사이클로알킬)"은, 1 내지 6개의 탄소 원자의 포화 직쇄 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼 각각을 의미하고, 여기서 수소 원자 중 1개는 3-6원 카보시클릭 고리로 대체된다.

[0402] 본원에 사용된 용어 "-(1-6C알킬)(1-4C 알콕시)"는, 1 내지 6개의 탄소 원자의 포화 직쇄 또는 분지쇄 1가 탄화

수소 라디칼 각각을 의미하고, 여기서 수소 원자 중 1개는 (1-4C)알콕시 그룹으로 대체된다.

[0403] 본원에 사용된 용어 "-(1-6C 하이드록시알킬)(1-4C 알콕시)"는, 1 내지 6개의 탄소 원자의 포화 직쇄 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼 각각을 의미하고, 여기서 수소 원자 중 1개는 하이드록시(OH) 그룹으로 대체되고, 수소 원자 중 1개는 (1-4C)알콕시 그룹으로 대체된다.

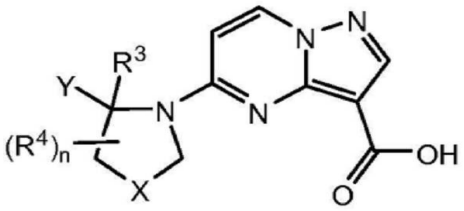
[0404] 용어 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 포함한다.

[0405] 용어 "약제학적으로 허용가능한"이란, 물질 또는 조성물이 제형을 포함하는 다른 성분들 및/또는 그것으로 치료되는 포유동물과 화학적 및/또는 독성학적으로 양립가능하다는 것을 나타낸다.

[0406] 본 발명은 또한, 본원에 정의된 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 제조 방법을 제공하고, 상기 방법은:

[0407] (a) 화학식 II의 상응 화합물

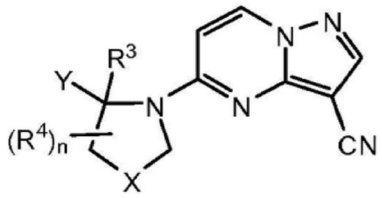
[0408] [화학식 II]

[0409] 

[0410] 또는 이의 반응성 유도체를 화학식 HNR^1R^2을 가지는 아민과 반응시키는 단계; 또는

[0411] (b) R^1 및 R^2 각각은 수소인 화학식 I의 화합물에 대해, 화학식 III으로 표시되는 화합물

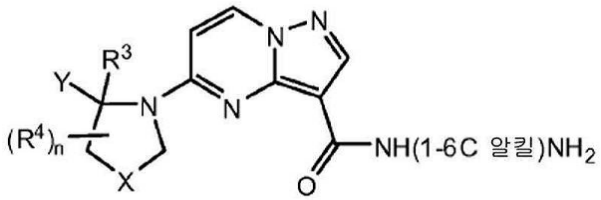
[0412] [화학식 III]

[0413] 

[0414] 을 무기 산과 반응시키는 단계; 또는

[0415] (c) R^2는 (알킬)$NHSO_2$((1-3C 알킬)인 화학식 I의 화합물에 대해, 화학식 IV로 표시되는 화합물:

[0416] [화학식 IV]

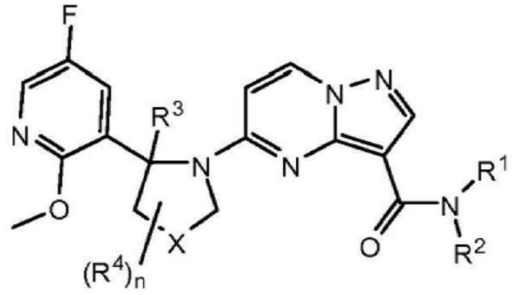
[0417] 

IV

[0418] 을 (1-3C 알킬)SO_2Cl과 반응시키는 단계; 또는

[0419] (d) Y는 5-플루오로피리딘-2(1H)-온(one)인 화학식 I의 화합물에 대해, 화학식 VIII을 가지는 상응 화합물

[0420] [화학식 VIII]

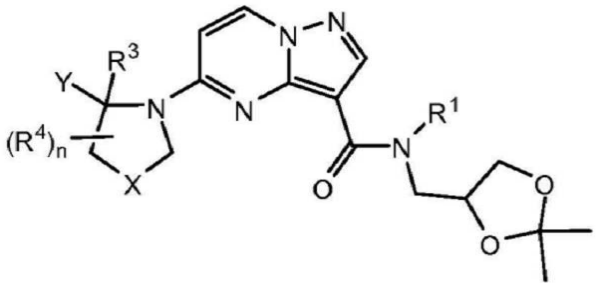


[0421]

[0422] 을 고온에서 산으로 처리하는 단계; 또는

[0423] (e) R^2는 $CH_2CH(OH)CH_2OH$인 화학식 I의 화합물에 대해, 화학식 IX의 상응하는 화합물

[0424] [화학식 IX]

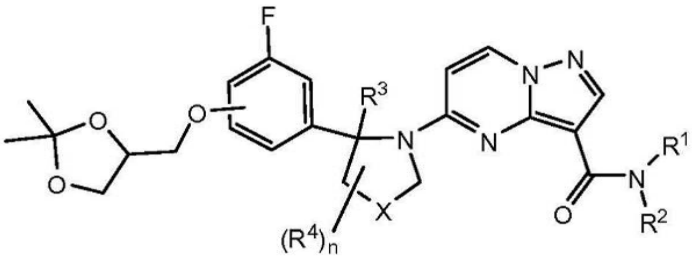


[0425]

[0426] 을 산으로 처리하는 단계; 또는

[0427] (f) Y는 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$로 치환된 플루오로페닐인 화학식 I의 화합물에 대해, 화학식 X로 표시되는 상응하는 화합물

[0428] [화학식 X]



[0429]

[0430] 을 산으로 처리하는 단계; 및

[0431] 필요하면 임의의 보호기를 제거 또는 부가하고, 필요하면 염을 형성하는 단계를 포함한다.

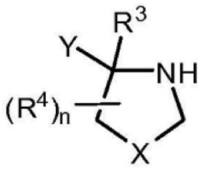
[0432] 방법 (a)를 참조하여, 화학식 II의 화합물과 화학식 HNR^1R^2로 표시되는 아민과의 커플링은, 예를 들어 아민을 카복실산의 반응 유도체, 예를 들어 산 클로라이드와 같은 산 할라이드와 반응시켜 종래의 아미드 결합 형성 조건을 사용하여 수행될 수 있다. 화학식 II의 화합물의 산 형태를 반응시킬 때, 반응은 적당한 커플링제, 예컨대 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메타나미늄 (HATU), O-벤조트리아졸-N,N,N',N'-테트라메틸-우로늄-헥사플루오로-포스페이트 (HBTU), O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸-우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU), N,N'-디사이클로헥실카보디이미드 (DCC), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 (DIEC) 및 당해분야의 숙련가에게 공지된 임의의 다른 아미드 커플링 시약의 존재에서 수행될 수 있다. 적당한 염기는 디이소프로필에틸아민 (DIEA) 및 트리에틸아민과 같은 3차 아민 염기를 포함한다. 적당한 용매는 DMF 및 CH_3CN를 포함한다.

[0433] 방법 (b)를 참조하여, 적당한 산은 강한 무기 산, 예컨대 황산이다.

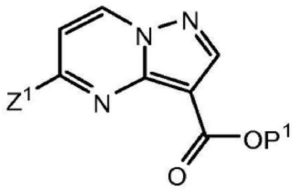
[0434] 방법 (d), (e) 및 (f)를 참조하여, 적당한 산은 무기 산, 예컨대 수소 할라이드, 예를 들어 HCl를 포함한다.

[0435] 화학식 II의 화합물은 화학식 **IV**의 상응 화합물을 화학식 **V**의 상응 화합물과 커플링시켜 제조될 수 있다:

[0436] [화학식 IV]

[0437] 

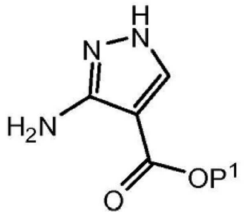
[0438] [화학식 V]

[0439] 

[0440] 상기 화학식에서, Z^1은 OH 또는 이탈 그룹 또는 원자이고, P^1는 H 또는 카복실 보호 그룹이다. Z^1로 표시되는 이탈 원자는, 예를 들어, 염소 원자와 같은 할로겐 원자일 수 있다. 이 경우에, 반응은 아민 염기와 같은 염기, 예를 들어 디이소프로필에틸아민의 존재에서 수행된다. 반응은 고온, 예를 들어 100 ℃에서 편리하게 수행된다. 편리한 용매는 부탄올과 같은 알콜을 포함한다. Z^1가 OH일 때, 반응은 커플링 시약의 존재에서 수행된다. 적당한 커플링 시약은, Z^1이 OH일 때, 벤조트리아졸릴옥시 트리스 [디메틸-아미노] 포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (BOP), HATU, HBTU 또는 TBTU를 포함한다. 카복실 보호 그룹은 예를 들어 하기에 기재된 바와 같이, 임의의 편리한 카복실 보호 그룹일 수 있다: Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. 카복실 보호 그룹의 예는 (1-6C)알킬 그룹, 예컨대 메틸, 에틸 및 t-부틸을 포함한다.

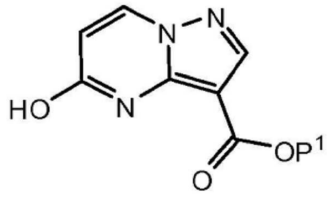
[0441] 화학식 **V**의 화합물을 제공하도록 화학식 **VI**의 상응하는 화합물:

[0442] [화학식 VI]

[0443] 

[0444] 을 (E)-에틸 3-에톡시아크릴레이트로 고리화하여 화학식 V의 화합물:

[0445] [화학식 V]

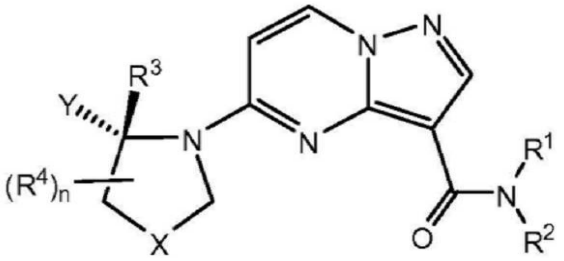
[0446] 

[0447] (상기 화학식에서, Z^1는 보여진 바와 같은 OH이다)이 제조될 수 있고,

[0448] 또는 Z^1가 이탈 그룹 또는 원자일 때, 하이드록시 그룹을 이탈 원자 또는 그룹으로 전환시키고, 예를 들어 화학식 **V** (여기서 Z^1은 OH이다)의 화합물을 $POCl_3$로 처리하여 제조될 수 있다.

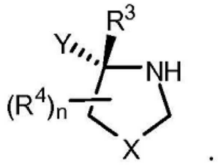
[0449] 화학식 I의 화합물 (여기서 Y 그룹은 도 Ia에서 보여진 절대 배치를 갖는다)은, 화학식 V의 화합물을 화학식 IV-A로 표시되는 상응하는 화합물:

[0450] [화학식 Ia]

[0451] 

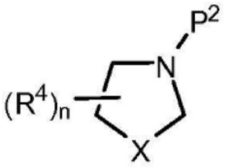
[0452] 과 커플링시켜 제조된다.

[0453] [화학식 IV-A]

[0454] 

[0455] 화학식 IV-A의 화합물은 키랄 착화제(예를 들어 (-)-스파르테인)의 존재에서 화학식 VII (여기서 P^2는 아민 보호 그룹이다):

[0456] [화학식 VII]

[0457] 

[0458] 의 화합물을 알킬 리튬 염기 (예를 들어 sec-부틸 리튬)으로 처리하고, 그 다음 팔라듐 (II) 촉매 및 리간드의 존재에서 Y-Z^2 (여기서 Z^2는 이탈 그룹 또는 원자, 예컨대 할로겐 원자(예를 들어 브롬)이다)로 표시되는 화합물과 커플링시켜서 제조될 수 있다. 그와 같은 광학선택적 팔라듐 촉매 반응은 하기에 기재되어 있다: Campos, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, 128:3538-3539. 적당한 촉매는 $Pd(OAc)_2$를 포함한다. 적당한 리간드는 포스핀 리간드, 예컨대 t-Bu_3P-HBF_4를 포함한다. 아민 보호 그룹은 예를 들어 하기에 기재된 바와 같은 임의의 편리한 아민 보호 그룹일 수 있다: Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. 아민 보호 그룹의 예는 아실 및 알콕시카보닐 그룹, 예컨대 t-부톡시카보닐 (BOC)을 포함한다.

[0459] II, III, 및 IV의 화합물은 또한, 신규한 것으로 믿으며, 본 발명의 추가 양태로서 제공된다.

[0460] TrkA 억제제로 작용하는 본 발명의 화합물의 능력은 실시예 A 및 B에 기술된 분석법에 의해 입증될 수 있다. TrkB 억제제로서 작용하는 본 발명의 화합물의 능력은 실시예 B에 기술된 분석법에 의해 증명될 수 있다.

[0461] 하나 이상의 JAK 키나아제 대비 TrkA에 대한 화학식 I의 화합물의 선택성을 실시예 C, D, E 및 F에 기술된 분석법을 이용하여 결정하였다.

[0462] X가 CH_2인 화학식 I의 화합물은, 표 1에 나타난 바와 같이, 하나 이상의 JAK 키나아제, 예를 들어 JAK2의 활성을 억제하는 것에 비해 TrkA 활성을 억제하는데 특히 선택적임이 예기치 않게 발견되었다. 하나의 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 JAK2 키나아제 활성을 억제하는 것에 비해 TrkA 키나아제를 억제하는데 10-30배 더 강력하다. 하나의 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 JAK2 키나아제 활성을 억제하는 것에 비해 TrkA 키나아제를 억제하는데 30-100배 더 강력하다. 하나의 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 JAK2 키나아제 활성을 억제하는 것에 비해 TrkA 키나아제를 억제하는데 100배 넘게 더 강력하다.

[0463] 또한, R^2가 -(1-4C 알킬), -OH, OMe, $-CO_2H$ 및 -(1-4C 알킬)OH로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 3, 4 또는 5원 사이클로알킬 고리인 화학식 I의 화합물은, 표 1에 나타난 바와 같이, 하나 이상의 JAK 키나아제, 예를 들어 JAK2의 활성을 억제하는 것에 비해 TrkA 활성을 억제하는데 특히 선택적임이 예기치않게 발견되었다.

[0464] 또한, Y가 (i) -O(1-4C 알킬)$hetCyc^3$, -O(1-4C 알킬)O(1-3C 알킬) 및 -O(3-6C 디하이드록시알킬)로부터 선택된 치환체로 임의로 치환된 플루오로페닐, (ii) F, 메틸 및 에틸로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 피리딜, 또는 (iii) (1-4C)알킬로 임의로 치환된 5-플루오로피리딘-2(1H)-온(one)인 화학식 I의 화합물은, 표 1에 나타난 바와 같이, 하나 이상의 JAK 키나아제, 예를 들어 JAK2의 활성을 억제하는 것에 비해 TrkA 활성을 억제하는데 특히 선택적임이 예기치않게 발견되었다.

[0465] 화학식 I의 화합물은 만성 및 급성 통증을 포함하는 통증을 치료하는데 유용하다. TrkA 및/또는 TrkB의 억제제인 특정 화합물들은 염증성 통증, 신경병증성 통증, 및 암, 수술 그리고 골절과 연관된 통증을 포함하는 많은 유형의 통증을 치료하는데 유용할 수 있다.

[0466] 하나의 구현예에서, 화학식 I의 화합물은, 급성 통증을 치료하는데 유용하다. 국제통증연구학회에 의해 정의된 바와 같이, 급성 통증은 질환, 염증 또는 조직 손상으로부터 기인한다. 이러한 유형의 통증은 일반적으로, 예를 들어, 외상 또는 수술 후 갑자기 발생하며, 불안 또는 스트레스를 수반할 수 있다. 일반적으로 상기 원인은 진단 및 치료될 수 있으며, 상기 통증은 주어진 시간 및 중증도에 국한된다. 일부 경우, 이는 만성이 될 수 있다.

[0467] 하나의 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 만성 통증을 치료하는데 유용하다. 국제통증연구학회에 의해 정의된 바와 같이, 만성 통증은 질환 자체를 나타내는 것으로 널리 여겨진다. 이는 환경적 인자 및 정신적 인자에 의해 더 악화될 수 있다. 만성 통증은 급성 통증보다 더 긴 기간에 걸쳐, 일반적으로 3개월 이상 지속되며 대부분의 의학적 치료에 내성이 있다. 이는 환자에게 심각한 문제를 야기할 수 있으며 종종 심각한 문제를 야기한다.

[0468] 화학식 I의 화합물은 또한 암을 치료하는데 유용하다. 특정 예는 신경아세포종, 난소암, 췌장암, 결장암 및 전립선암을 포함한다.

[0469] 화학식 I의 화합물은 또한 염증 및 특정 감염 질환을 치료하는데 유용하다.

[0470] 또한, 화학식 I의 화합물은 간질성 방광염(IC), 통증성 방광 증후군(PBS), 요실금(urinary incontinence), 천식, 신경성 식욕부진증(anorexia), 아토피성 피부염, 및 건선을 치료하는 데에도 사용될 수 있다.

[0471] 화학식 I의 화합물은 또한 포유동물에서 퇴행성 신경질환을 치료하는데 유용하며, 이는 상기 포유동물에게 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 상기 퇴행성 신경질환을 치료하거나 예방하는데 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함한다. 하나의 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 또한 Sp35-TrkA 상호작용의 차단을 통해 수초화, 신경 생존, 및 희돌기교세포(oligodendrocyte) 분화를 촉진함으로써 탈수초화(demyelination) 및 수초형성부전(dysmyelination)을 치료하는데 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 상기 퇴행성 신경질환은 다발성 경화증이다. 일 구현예에서, 상기 퇴행성 신경질환은 파킨슨병이다. 일 구현예에서, 상기 퇴행성 신경질환은 알츠하이머병이다.

[0472] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 치료는 기존 상태의 치료뿐만 아니라 예방을 포함한다. 유익하거나 원하는 임상 결과는, 검출되든지 또는 검출되지 않든 간에, 증상의 완화, 질환 정도의 줄임, 안정화된(즉, 악화되지 않는) 질환 상태, 질환 진행의 지연 또는 늦춤, 질환 상태의 개선 또는 완화, 및 경감(부분적이든 또는 전체적이든)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. "치료"는 또한 치료를 받지 않는 경우 예측되는 생존과 비교하여 연장된 생존을 의미할 수 있다. 치료를 필요로 하는 대상은 상기 상태 또는 장애를 이미 가지고 있는 대상뿐만 아니라, 상기 상태 또는 장애를 가지기 쉬운 대상 또는 상기 상태 또는 장애가 예방되어야 하는 대상을 포함한다.

[0473] 따라서, 본 발명의 또 다른 구현예는 포유동물에서 통증을 치료하는 방법을 제공하며, 이는 상기 포유동물에게 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 상기 통증을 치료하거나 예방하는데 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함한다.

[0474] 본 발명의 또 다른 구현예는 포유동물에서 염증을 치료하는 방법을 제공하며, 이는 상기 포유동물에게 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 상기 염증을 치료하거나 예방하는데 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함한다.

[0475] 본 발명의 또 다른 구현예는 포유동물에서 퇴행성 신경질환을 치료하는 방법을 제공하며, 이는 상기 포유동물에

게 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 상기 퇴행성 신경질환을 치료하거나 예방하는데 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함한다.

[0476] 본 발명의 또 다른 구현예는 포유동물에서 트리파노소마 크루지(Trypanosoma cruzi) 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 이는 상기 포유동물에게 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 상기 트리파노소마 크루지 감염을 치료하거나 예방하는데 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함한다.

[0477] 문구 "유효량"은, 상기 치료를 필요로 하는 포유동물에 투여되는 경우, (i) TrkA 및/또는 TrkB의 억제제를 이용하여 치료될 수 있는 특정 질환, 상태, 또는 장애를 치료 또는 예방하거나, (ii) 특정 질환, 상태, 또는 장애의 하나 이상의 증상을 약화시키거나, 개선하거나, 제거하거나, 또는 (iii) 본원에 기술된 특정 질환, 상태, 또는 장애의 하나 이상의 증상의 개시를 예방하거나 지연하는 화합물의 양을 의미한다.

[0478] 상기 양에 해당할 화학식 I의 화합물의 양은 특정 화합물, 질병 상태 및 그 중증도, 치료를 필요로 하는 포유동물의 신원(예컨대, 체중)과 같은 인자에 따라 달라질 것이지만, 그럼에도 불구하고 본 기술분야의 숙련자에 의해 통상적으로 결정될 수 있다.

[0479] 본원에 사용된 용어 "포유동물"은 본원에 기술된 질환을 갖거나 질환이 발생할 위험에 있는 항온 동물을 지칭하며, 기니어피그, 개, 고양이, 마우스, 햄스터, 및 인간을 포함하는 영장류를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0480] 본 발명의 화합물은 동일하거나 상이한 작용 기전에 의해 작용하는 하나 이상의 부가적인 약물과 병용하여 사용될 수 있다. 예는 항염증성 화합물, 스테로이드(예컨대, 덱사메타손(dexamethasone), 코르티손(cortisone) 및 플루티카손(fluticasone)), NSAID와 같은 진통제(예컨대, 아스피린, 이부프로펜(ibuprofen), 인도메타신(indomethacin), 및 케토프로펜(ketoprofen)), 및 오피오이드 (예컨대, 모르핀), 및 화학요법제를 포함한다.

[0481] 본 발명의 화합물은 임의의 간편한 경로에 의해, 예컨대 위장관(예컨대 직장으로 또는 경구로), 코, 폐, 근육조직 또는 맥관구조 내로, 또는 경피로 또는 진피로 투여될 수 있다. 화합물은 임의의 간편한 투여 형태로, 예컨대, 정제, 분말, 캡슐, 용액, 분산액, 현탁액, 시럽, 스프레이, 좌제, 겔, 유화액, 패치 등으로 투여될 수 있다. 상기 조성물은 약제학적 조제물에 통상적인 성분들, 예컨대, 희석제, 담체, pH 조절제, 감미제, 증점제, 및 추가의 활성 성분을 함유할 수 있다. 만약 비경구 투여를 원하는 경우, 상기 조성물은 멸균이며 주사 또는 주입에 적합한 용액 또는 현탁액 형태일 것이다. 상기 조성물은 본 발명의 추가적 양태를 형성한다.

[0482] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은, 약제학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께, 위에서 정의된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0483] 또 다른 구현예에 따르면, 본 발명은 포유동물에서 통증을 치료하는데 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0484] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 포유동물에서 염증을 치료하는데 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0485] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 포유동물에서 감염 질환, 예를 들어, 트리파노소마 크루지 감염을 치료하는데 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0486] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 포유동물에서 퇴행성 신경질환을 치료하는데 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0487] 추가의 양태에 따르면, 본 발명은 통증, 암, 염증, 퇴행성 신경질환 또는 트리파노소마 크루지 감염으로부터 선택되는 상태를 치료하는데 있어서의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다. 하나의 구현예에서, 상기 상태는 통증이다. 하나의 구현예에서, 상기 상태는 암이다. 하나의 구현예에서, 상기 상태는 염증이다. 하나의 구현예에서, 상기 상태는 퇴행성 신경질환이다. 하나의 구현예에서, 상기 상태는 트리파노소마 크루지 감염이다.

[0488] **실시예**

[0489] 하기 실시예는 본 발명을 예시한다. 하기 기술된 실시예에서, 달리 나타내지 않는 한, 모든 온도는 섭씨 온도로 제시된다. 시약은 알드리치(Aldrich) 화학 회사, 랜캐스터(Lancaster), TCI 또는 메이브릿지와 같은 상업적 공급업체로부터 구입하였고, 달리 나타내지 않는 한 추가 정제없이 사용하였다. 테트라하이드로퓨란(THF), 디클로로메탄(DCM, 염화메틸렌), 톨루엔, 디메틸 포름아마이드(DMF) 및 디옥산은 슈어/실™(Sure/Seal™) 병으로 알드

리치사로부터 구입하였고 받은 대로 사용하였다.

[0490] 하기에 제시된 반응은 일반적으로 질소 또는 아르곤의 양압(positive pressure)하에서 또는 무수 용매 중의 건조 튜브를 이용하여(달리 나타내지 않는 한) 수행하였고, 반응 플라스크는 통상적으로 주사기를 통해 기질과 시약을 도입하기 위해 고무 격막(septa)으로 끼워져 있다. 유리제품은 오븐 건조하고/하거나 열 건조하였다.

[0491] 컬럼 크로마토그래피를 실리카 겔 또는 C-18 역상 컬럼을 갖는 비오타지 시스템(Biotage system, 제조사: Dyax Corporation)에서 수행하거나, 실리카 셉팍 카트리지(SepPak cartridge, Waters) 상에 수행하였다.

[0492] **생물학적 분석**

[0493] TrkA 억제제로서 작용하는 본 발명의 화합물의 능력은 실시예 A 및 B에 기술된 분석법에 의해 입증될 수 있다. TrkB 억제제로서 작용하는 본 발명의 화합물의 능력은 실시예 B에 기술된 분석법에 의해 입증될 수 있다.

[0494] 하나 이상의 JAK 키나아제을 억제하는 것에 비해 TrkA 키나아제 활성을 억제하는 화학식 I의 화합물의 선택성을 실시예 C, D, E 및 F에 기술된 분석법을 이용하여 결정하였다.

[0495] **실시예 A**

[0496] TrkA ELISA 분석

[0497] 효소-결합 면역흡착 분석법(ELISA)을 이용하여 억제제 존재시의 TrkA 키나아제 활성을 평가하였다. 이뮬론(Immulon) 4HBX 384-웰 마이크로타이터 플레이트(Thermo part #8755)를 0.025 mg/mL 폴리 용액(Glu, Ala, Tyr; 6:3:1; Sigma P3899)으로 코팅하였다. 다양한 농도의 시험 화합물, 2.5 nM TrkA(인비트로젠사, 히스티딘-표지된 재조합 인간 TrkA, 세포질 영역), 및 500 μM ATP를 상기 코팅된 플레이트에서 상온에서 25분간 교반하면서 배양하였다. 분석 완충액은 25 mM MOPS pH 7.5, 0.005% (*v/v*) 트리톤 X-100 및 5 mM $MgCl_2$로 구성되었다. 0.1% (*v/v*) 트윈 20을 함유하는 PBS로 세척하여 플레이트로부터 상기 반응 혼합물을 제거하였다. 인산화된 반응 생성물을 TMB 퍼옥시다아제 기질 시스템(KPL)과 함께 호스래디쉬 퍼옥시다아제에 결합된 0.2 μg/mL의 포스포티로신 특이적 단일클론 항체(clone PY20)를 이용하여 검출하였다. 1M 인산을 첨가한 후, 발색 기질 색 강도를 450 nm에서 흡광도를 통해 정량하였다. IC_{50} 값을 4 또는 5-변수 로지스틱(logistic) 곡선 피트(curve fit)를 이용하여 계산하였으며, 이는 표 1에 제시되어 있다.

[0498] **실시예 B**

[0499] **TrkA 및 TrkB 옴니아(Omnia) 분석**

[0500] Trk 효소 선택성을 인비트로젠사(Invitrogen Corp.)의 옴니아™ 키나아제 분석 시약을 이용하여 평가하였다. 효소(인비트로젠사로부터 구입한 TrkA 또는 TrkB 중 어느 하나) 및 시험 화합물(다양한 농도)을 384-웰 흰색 폴리프로필렌 플레이트(Nunc catalog# 267462)에서 상온에서 10분간 배양하였다. 그리고 나서, 옴니아 Tyr 펩타이드 #4(TrkA의 경우) 또는 #5(TrkB의 경우) 뿐만 아니라 ATP를 상기 플레이트에 첨가하였다. 최종 농도는 다음과 같았다: 20 nM 효소, TrkA 분석의 경우 500 μM의 ATP 또는 TrkB 분석의 경우 1 mM ATP, 10 μM 펩타이드 기질. 분석 완충액은 25 mM MOPS pH 7.5, 0.005% (*v/v*) 트리톤 X-100 및 5 mM $MgCl_2$로 구성되었다. 인산화된 펩타이드의 생성을 몰리큘러 디바이스 플렉스스테이션 II^{384} 마이크로플레이트 리더(Molecular Devices FlexStation II^{384} microplate reader; 여기 = 360 nm; 방출 = 485 nm)를 이용하여 70분간 지속적으로 관찰하였다. 상기 진행 곡선으로부터 초기 속도를 계산하였다. 이들 속도로부터 4 또는 5-변수 로지스틱 곡선 피트를 이용하여 IC_{50} 값을 계산하였다.

[0501] TrkA 및 TrkB 옴니아 각각의 분석에서, 본 발명의 화합물은 1000 nM 미만의 평균 IC_{50} 값을 가지고 있었다. 특정 화합물들은 100 nM 미만의 평균 IC_{50} 값을 가지고 있었다.

[0502] **일반적인 JAK 키나아제 효소 억제 분석 방법**

[0503] JAK1, JAK2, JAK3 및 Tyk2 키나아제 각각의 활성을 결정하기 위한 실시예 C, D, E 및 F에 기술된 분석법은 옴니아® 키나아제 형광 펩타이드 기질-기반 기술(인비트로젠)을 이용하였다. 분석 혼합물의 특정 성분들이 실시예 C, D 및 E에 기술되어 있다. 실시예 C, D 및 E에 기술된 각 분석에서, Mg^{2+}는 상기 키나아제에 의해 옴니아 펩타이드가 인산화될 때 킬레이트화되어 킬레이트화-향상된 형광단 Sox 및 포스페이트 간에 다리를 형성하며, 이는

360 nM에서 여기되는 경우 485 nM에서 형광 방출의 증가를 야기한다. 그러므로, 상기 반응을 여기 360 nm에서 판독하였고, 방출을 퍼킨엘머 엔비전 멀티라벨 플레이트 리더(PerkinElmer EnVision Multilabel Plate Reader)를 이용하여 45분간 50초마다 측정하였다.

[0504] JAK1, JAK2, JAK3 및 Tyk2 각 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.

[0505] **IC_{50} 결정:**

[0506] 10 또는 20 μM의 고용량을 갖는 10-점 용량 곡선을 생성하기 위해 500-μM 또는 1000-μM 중간 희석으로부터 3배 연속 희석을 수행하여 DMSO 중에 50x 최종 농도로 화합물을 제조하였다. 이들의 2 μM 분취물을 분석 완충액을 이용한 10배 중간 희석을 위해 새 플레이트로 옮겼다. 그리고 나서, 상기 희석된 화합물의 5 μM 분취물을 2%의 DMSO의 최종 농도를 위하여 실시예 C, D, E 및 F에 기술된 20 μM의 분석 혼합물로 옮겼다. 통상적으로 표준 또는 참고 화합물을 각 분석에 포함시켜 상기 플레이트를 입증하였다. 각 플레이트의 경우, 하기 식에 따라 각 웰에 대하여 대조군의 퍼센트(POC) 값을 계산하였다:

[0507] $$POC = \frac{\text{시료} - \overline{X}_{min}}{\overline{X}_{max} - \overline{X}_{min}} X\ 100$$

[0508] 상기 식에서

[0509] $\overline{X}_{max}$ = 억제되지 않은 대조군 평균

[0510] $\overline{X}_{min}$ = 평균 백그라운드

[0511] IC_{50}은 표준 4-변수 로지스틱 모델을 이용하여 상기 POC로부터 추정되었다:

[0512] $$Y = A + \frac{B - A}{1 + \left(\frac{C}{X}\right)^D}$$

[0513] 상기 식에서

[0514] A = 최소 Y (하위 점근선)

[0515] B = 최대 Y (상위 점근선)

[0516] C = EC_{50}

[0517] D = 기울기 인자

[0518] X = 화합물 농도(nM)

[0519] Y = POC

[0520] IC_{50}은 피팅된 곡선에 대해 POC가 50인 억제제의 농도로 정의된다.

[0521] **실시예 C**

[0522] Jak1 억제 분석

[0523] 화학식 I의 화합물을 일반적인 효소 억제 분석 방법을 이용하여 Jak1을 억제하는 이들의 능력으로 선별하였고, 상기 방법에서 분석 혼합물은 20 μL의 총 부피로 500 μM ATP, 8 μM 옴니아® Y12 펩타이드(Catalog # IVGN KPZ3121C; Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA) 및 5 nM Jak1을 함유하였다. 아미노산 866-1154를 포함하는 GST-표지된 인간 Jak1 키나아제 영역을 인비트로젠사(Carlsbad, CA; catalog # IVGN PV4774)로부터 구입하였다. 결과가 표 2에 나타나 있다.

[0524] **실시예 D**

[0525] Jak2 억제 분석

[0526] 화학식 I의 화합물을 일반적인 효소 억제 분석 방법을 이용하여 Jak2를 억제하는 이들의 능력에 대해 선별하였고, 상기 방법에서 분석 혼합물은 20 μL의 총 부피로 500 μM ATP, 10 μM 옴니아® Y7 펩타이드(Catalog # IVGN KNZ3071C, Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA) 및 4 nM Jak2를 함유하였다. 아미노산 808-1132를 포함하는 GST-표지된 인간 Jak2 키나아제 영역을 인비트로젠사(Carlsbad, CA; catalog # IVGN PV4210)로부터 구입하였다. 결과가 표 1 및 2에 나타나 있다.

[0527] **실시예 E**

[0528] Jak3 억제 분석

[0529] 화학식 I의 화합물을 일반적인 효소 억제 분석 방법을 이용하여 Jak3을 억제하는 이들의 능력에 대해 선별하였고, 상기 방법에서 분석 혼합물은 20 μL의 총 부피로 500 μM ATP, 10 μM 옴니아® Y7 펩타이드(Catalog # IVGN KNZ3071C, Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA) 및 1.5 nM Jak3을 함유하였다. 아미노산 781-1124를 포함하는 GST-표지된 인간 Jak3 키나아제 영역을 인비트로젠사(Carlsbad, CA; catalog # IVGN PV3855)로부터 구입하였다. 결과가 표 2에 나타나 있다.

[0530] **실시예 F**

[0531] Tyk2 억제 분석

[0532] 화학식 I의 화합물을 일반적인 효소 억제 분석 방법을 이용하여 Tyk2를 억제하는 이들의 능력으로 선별하였고, 상기 방법에서 분석 혼합물은 20 μL의 총 부피로 500 μM ATP, 8 μM 옴니아® Y12 펩타이드 (Catalog # IVGN KPZ3121C; Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA) 및 1 nM Tyk2를 함유하였다. 카르복시 말단에 10개의 부가적인 히스티딘 잔기(히스티딘 태그)를 갖는 아미노산 886 내지 1187을 포함하는 인간 Tyk2 키나아제 영역을 발현시키고 어레이 바이오파마사(Array BioPharma Inc. (Boulder, CO)) 내부의 배큘로바이러스로부터 정제하였다. 표준 조건을 이용하여 정제 후 상기 히스티딘 태그를 절단시켰다. 결과가 표 2에 나타나 있다.

[0533] 표 1은 실시예 A 및 D의 분석에서 시험한 경우 본 발명의 화합물에 대한 IC_{50} 값을 제시한다. 시험 화합물 1000 nM 농도에서 >50% 억제가 관찰되지 않은 경우 Jak2 효소 IC_{50}을 > 1000 nM으로 표시하였다.

[0534] [표 1]

실시예 번호	TrkA 효소 IC_{50} (nM)	Jak2 효소 IC_{50} (nM) (1000 nM에서 억제율 %)
1	0.7	>1000 (39.5)
2	0.7	>1000 (19.1)
3	2.3	>1000 (10.1)
4	0.95	>1000 (18.8)
5	0.95	>1000 (14.2)
6	1.55	>1000 (12.9)
7	0.45	106.8 (90.0)
8	1.1	>1000 (25.7)
9	3.45	>1000 (4.6)
10	1.05	>1000 (47.5)
11	777.1	>1000 (10.1)
12	238.25	>1000 (4.5)
13	0.5	>1000 (41.4)
14	0.55	470 (66.7)
15	0.6	156 (83.1)
16	0.9	>1000 (31.7)
17	2.15	>1000 (5.6)
18	38.3	>1000 (2.8)
19	74.25	>1000 (3.4)
20	0.6	257 (78.9)
21	2.95	>1000 (5.8)
22	2.1	>1000 (9.8)

[0535]

[0536]

실시예 번호	TrkA 효소 IC_{50} (nM)	Jak2 효소 IC_{50} (nM) (1000 nM에서 억제율 %)
23	1.1	>1000 (10.1)
24	3.6	>1000 (11.5)
25	0.4	>1000 (19.4)
26	1.3	>1000 (9.9)
27	214.5	>1000 (1.3)
28	2.8	>1000 (5.0)
29	1.3	>1000 (13.2)
30	1.95	>1000 (25.7)
31	10.6	>1000 (5.1)
32	5.3	>1000 (8.6)
33	1.5	23.4 (99.9)
34	1.1	42.3 (96.9)
35	1.2	278 (77.4)
36	2.1	>1000 (22.2)
37	1.65	>1000 (25.0)
38	1.3	>1000 (18.2)
39	0.7	>1000 (30.4)
40	0.8	>1000 (41.4)
41	28.9	>1000 (6.0)
42	48.3	>1000 (7.7)
43	139	>1000 (4.2)
44	1.5	388 (71.5)
45	1.4	195 (84.0)

[0537]

실시예 번호	TrkA 효소 IC_{50} (nM)	Jak2 효소 IC_{50} (nM) (1000 nM에서 억제율 %)
46	3.3	>1000 (13.8)
47	1.5	>1000 (37.3)
48	0.6	429 (72.7)
49	4.2	>1000 (17.2)
50	1.23	418 (73.7)
51	1.18	186 (82.5)
52	7.4	>1000 (9.4)
53	10.4	>1000 (8.7)
54	2.25	>1000 (23.0)
55	1	>1000 (24.1)
56	2.4	>1000 (28.0)
57	3.93	>1000 (9.7)
58	9.4	>1000 (4.7)
59	16.95	>1000 (14.5)
60	2.25	>1000 (21.1)
61	1.95	699 (54.4)
62	2.53	>1000 (35.2)
63	4.55	>1000 (33.1)
64	1.6	575 (60.3)
65	0.6	>1000 (34.1)
66	0.57	>1000 (24.7)
67	5.1	>1000 (22.3)
68	6.6	>1000 (23.0)

[0538]

실시예 번호	TrkA 효소 IC_{50} (nM)	Jak2 효소 IC_{50} (nM) (1000 nM에서 억제율 %)
69	60.3	>1000 (6.0)
70	23.95	>1000 (9.0)
71	8.65	>1000 (6.2)
72	44.35	>1000 (11.7)
73	48.55	>1000 (4.9)
74	12.6	>1000 (12.2)
75	6.95	>1000 (15.1)
76	90.05	>1000 (4.8)
77	5.37	>1000 (15.3)
78	34.85	>1000 (5.8)
79	1.3	698 (54.8)
80	1.8	869 (50.7)
81	1.15	666 (54.4)
82	2.55	>1000 (10.7)
83	1.77	>1000 (26.3)
84	21.05	>1000 (2.7)
85	9.38	>1000 (6.0)
86	26.7	>1000 (17.3)
87	16.1	>1000 (37.2)
88	6.13	>1000 (15.1)
89	3.6	>1000 (33.1)
90	0.95	472 (67.3)
91	3.2	>1000 (34.9)

[0539]

실시예 번호	TrkA 효소 IC_{50} (nM)	Jak2 효소 IC_{50} (nM) (1000 nM에서 억제율 %)
92	1013.3	>1000 (0.5)
93	5.1	>1000 (34.7)
94	568.2	>1000 (4.4)
95	5.4	>1000 (19.2)
96	342.5	>1000 (4.8)
97	6.2	>1000 (6.8)
98	9.0	>1000 (23.7)
99	7.0	>1000 (45.8)
100	4.7	>1000 (13.8)
101	11.7	>1000 (26.2)
102	5.2	>1000 (17.3)
103	87.8	>1000 (4.5)
104	83.1	>1000 (6.1)
105	25.4	>1000 (18.7)
106	7.7	>1000 (8)
107	16.4	>1000 (7.1)
108	1191.6	>1000 (2.8)
109	36.7	>1000 (-0.3)
110	37.2	>1000 (-0.5)
111	37.8	>1000 (0.1)
112	30.9	>1000 (3.2)
113	3.2	>1000 (44.6)
114	29.9	>1000 (5)

[0540]

실시예 번호	TrkA 효소 IC_{50} (nM)	Jak2 효소 IC_{50} (nM) (1000 nM에서 억제율 %)
115	15.3	>1000 (12.6)
116	26.2	>1000 (4.7)
117	45.0	>1000 (-1.4)
118	22.5	>1000 (-4.5)
119	131.2	>1000 (1.7)
120	22.8	>1000 (2.3)
121	182.5	>1000 (3.7)
122	33.2	>1000 (7.4)
123	6.4	>1000 (38.8)
124	2.9	759 (53.3)
125	12.8	>1000 (6.1)
126	218.5	>1000 (-1)
127	469.8	>1000 (0.2)
128	2595.0	>1000 (1.2)
129	8.0	>1000 (25.2)
130	1.7	>1000 (27.9)
131	5.0	>1000 (14.6)
132	44.4	>1000 (3.7)
133	16.0	>1000 (14.4)
134	7.4	>1000 (3.3)
135	142.2	>1000 (-1)
136	26.3	>1000 (4.8)
137	793.7	>1000 (3.6)

[0541]

실시예 번호	TrkA 효소 IC_{50} (nM)	Jak2 효소 IC_{50} (nM) (1000 nM에서 억제율 %)
138	34.8	>1000 (10)
139	32.7	>1000 (-0.4)
140	0.9	76.7 (90.1)
141	9.4	>1000 (9.4)
142	12.7	>1000 (-0.9)
143	8.0	>1000 (7)
144	시험되지 않음	시험되지 않음
145	시험되지 않음	시험되지 않음
146	시험되지 않음	시험되지 않음
147	30.8	>1000 (0.9)
148	1.1	>1000 (44.3)
149	6.1	>1000 (10.2)
150	5.7	>1000 (8.9)
151	1.4	>1000 (35.6)
152	18.1	>1000 (7.6)
153	2.1	>1000 (33.8)
154	1.3	524 (64.4)
155	0.2	>1000 (33.3)
156	2.1	>1000 (16.1)
157	2.8	>1000 (9.6)
158	9.9	>1000 (14.4)
159	4.3	>1000 (28.9)

[0542]

실시예 번호	TrkA 효소 IC_{50} (nM)	Jak2 효소 IC_{50} (nM) (1000 nM에서 억제율 %)
160	25.6	>1000 (8.5)
161	3.0	>1000 (27.4)
162	2.2	444 (66.2)
163	시험되지 않음	시험되지 않음
164	시험되지 않음	시험되지 않음
165	1.1	>1000 (26.8)
166	2.4	>1000 (13.8)
167	2.2	>1000 (9.8)
168	1.2	>1000 (23.2)
169	0.9	759 (51.9)
170	11.6	>1000 (0.7)
171	4.7	>1000 (7.8)
172	2.5	>1000 (11)
173	1.5	>1000 (5.4)
174	16.3	>1000 (6.4)
175	12.2	>1000 (3.8)
176	27.2	>1000 (6.3)
177	1.8	>1000 (26.2)
178	2.5	>1000 (16.9)
179	8.5	>1000 (-0.2)
180	12.3	>1000 (-0.8)
181	17.1	>1000 (5.2)

[0543]

실시예 번호	TrkA 효소 IC_{50} (nM)	Jak2 효소 IC_{50} (nM) (1000 nM에서 억제율 %)
182	11.3	>1000 (21.2)
183	6.9	>1000 (-0.8)
184	7.4	>1000 (11.8)
185	8.6	>1000 (11.7)
186	57.1	>1000 (10.5)
187	61.6	>1000 (9.1)
188	83.0	>1000 (9.3)
189	76.4	>1000 (4.6)
190	2.4	>1000 (28.4)
191	69.5	>1000 (4.8)
192	437.8	>1000 (0.3)
193	15.6	>1000 (8.4)
194	4.7	>1000 (31.2)
195	7.7	>1000 (16.2)
196	6.8	>1000 (10.6)
197	4.8	>1000 (3.6)
198	242.8	>1000 (1.6)
199	3.6	>1000 (38.8)
200	12.7	>1000 (12.5)
201	71.8	>1000 (3.8)
202	19.3	>1000 (11.5)
203	시험되지 않음	시험되지 않음
204	16.6	>1000 (37)

실시예 번호	TrkA 효소 IC_{50} (nM)	Jak2 효소 IC_{50} (nM) (1000 nM에서 억제율 %)
205	14.3	>1000 (7.2)
206	3.9	>1000 (12.6)
207	33.3	>1000 (0.9)
208	1.7	>1000 (21.2)
209	17.1	>1000 (5.4)
210	3.3	>1000 (32.3)
211	4.2	>1000 (19.5)
212	38.0	>1000 (14.2)
213	6.8	>1000 (21.9)
214	8.6	>1000 (29.7)
215	15.3	>1000 (28.3)
216	3.1	670 (54)
217	5.8	551 (61.7)
218	33.9	>1000 (24.6)
219	187.7	>1000 (25.5)
220	109.9	>1000 (15.2)
221	49.3	>1000 (-1.2)
222	시험되지 않음	시험되지 않음
223	시험되지 않음	시험되지 않음
224	시험되지 않음	시험되지 않음
225	52.4	>1000 (2.7)
226	10.5	>1000 (100)

[0544]

실시예 번호	TrkA 효소 IC_{50} (nM)	Jak2 효소 IC_{50} (nM) (1000 nM에서 억제율 %)
227	12.3	445.8 (62.8)
228	13.0	>1000 (31.9)
229	15.9	>1000 (34.9)
230	3.0	665.6 (53.3)
231	8.7	>1000 (26.6)
232	4.5	>1000 (31.9)
233	75.9	>1000 (6.7)
234	10.7	>1000 (5.3)
235	2.8	311 (73.1)
236	2.2	419 (69.1)
237	2.1	616 (51.9)
238	1.9	499 (58.9)
239	10.1	>1000 (15.5)
240	11.3	시험되지 않음
241	21.8	시험되지 않음
242	8.9	시험되지 않음
243	9	시험되지 않음
244	38.2	시험되지 않음

[0545]

[0546] 본 발명의 대표적인 화합물을 실시예 C, D, E 및 F에 기술된 4가지 Jak 키나아제 효소 분석에서 시험하였다. IC_{50} 값이 표 2에 나타나 있다. 이들 화합물은 Jak2를 억제하는 것보다는 Jak1, Jak3 및 Tyk2의 키나아제 활성을 억제하는 것에 비해 TrkA를 억제하는데 훨씬 더 선택적인 것으로 밝혀졌다.

[0547] [표 2]

실시예 번호	TrkA IC_{50} (nM)	Jak1 IC_{50} (nM) (1000 nM 에서 억제율 %)	Jak2 IC_{50} (nM) (1000 nM 에서 억제율 %)	Jak3 IC_{50} (nM) (1000 nM 에서 억제율 %)	Tyk2 IC_{50} (nM) (1000 nM 에서 억제율 %)
30	1.9	>1000 (13.4)	>1000 (30.4)	>1000 (2.9)	>1000 (11.3)
52	7.4	>1000 (8.6)	>1000 (13.0)	>1000 (0.8)	>1000 (13.8)
140	0.9	546 (64.2)	76.7 (98.5)	>1000 (20.2)	>1000 (34.8)
93	5.1	>1000 (19.7)	>1000 (42.2)	>1000 (10.6)	>1000 (17.2)
106	7.6	>1000 (8.2)	>1000 (21.0)	>1000 (9.7)	>1000 (14.8)
114	17.1	>1000 (10.9)	>1000 (15.6)	>1000 (8.5)	>1000 (11.4)
181	29.8	>1000 (12.8)	>1000 (18.1)	>1000 (8.9)	>1000 (10.7)
91	3.2	>1000 (20.3)	>1000 (42.1)	>1000 (8.3)	>1000 (14.8)
123	6.3	>1000 (22.0)	>1000 (49.1)	>1000 (8.9)	>1000 (14.4)
124	2.9	>1000 (36.4)	759 (72.3)	>1000 (7.2)	>1000 (16.2)
190	2.4	>1000 (14.3)	>1000 (33.9)	>1000 (7.2)	>1000 (13.4)
98	9.0	>1000 (8.8)	>1000 (27.8)	>1000 (5.5)	>1000 (9.2)
194	4.6	>1000 (7.4)	>1000 (37.6)	>1000 (2.6)	>1000 (8.1)

[0548]

[0549] **제조 A**

[0550] 

[0551] (R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘

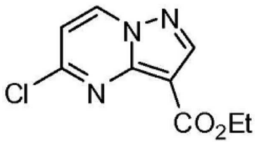
[0552] 단계 A: (R)-tert-부틸 2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-카복실레이트의 제조. MTBE (360 mL) 중 tert-부틸 피롤리딘-1-카복실레이트 (20 g, 116.8 mmol) 및 (-)-스파르테인 (32.9, 140 mmol)의 용액을 -78 ℃로 냉각시키고, *sec*-BuLi (100 mL, 140 mmol, 사이클로헥산 중 1.4 M)을, 내부 온도를 -70 ℃ 미만으로 유지하면서 캐뉼라로 적가했다. 수득한 용액을 3시간 동안 -78 ℃에서 교반하고, 그 다음 내부 온도를 -65 ℃ 미만으로 유지하며 $ZnCl_2$ (93.4 mL, 93.4 mmol, Et_2O 중 1M)의 용액을 빠르게 교반하면서 적가했다. 수득한 밝은 서스펜션을 -78 ℃에서 30분 동안 교반하고, 그 다음 주위 온도로 따뜻하게 했다. 수득한 혼합물에 순차적으로 2-브로모-1,4-디플루오로벤젠 (14.5 mL, 128 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1.31 g, 5.8 mmol) 및 *t*-Bu_3P-HBF_4 (2.03 g, 7.0 mmol)을 한번에 충전했다. 주위 온도에서 밤새 교반한 후, 농축 NH_4OH (10.5 mL)을 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 교반했다. 수득한 슬러리를 셀라이트를 통해 여과하고, 필터 케이크를 Et_2O (1 L)로 세정했다. 여과물을 1M 수성 HCl 용액 (0.5 L)로 세정하고, 염수로 세정했다. 유기 층을 여과하고, 농축하고, 조 생성물을 5-10% EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물 (R)-tert-부틸 2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-카복실레이트를 황색 오일 (23.9 g, 72% 수율)로서 얻었다.

[0553] 단계 B: (R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘의 제조. (R)-tert-부틸 2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-카복실레이트 (23.9 g, 84.4 mmol)에 디옥산 (56.2 mL) 중 4N HCl를 첨가했다. 주위 온도에서 2시간 동안 교반한 후, 에테르 (200 mL)을 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반했다. 수득한 슬러리를 여과하여 표제 화합물 하이드로클로라이드 염을 백색 고형물로서 얻었다(17.2 g). 유리 염기를 얻기 위해, HCl 염 생성물을 EtOAc (200 mL) 및

NaOH 용액 (100 mL, 2 N aq.)의 혼합물에서 분산시켰다. 층들을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 여과하고, 농축하여 원하는 생성물을 액체 (13.2 g, 85% 수율)로서 얻었다.

[0554] (R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘의 거울상이성질체 잉여 (% ee)는 하기와 같이 측정되었다: (R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘의 에탄올 용액에 과량의 N-(2,4-디니트로-5-플루오로페닐)-L-알라닌 아미드 (FDAA, 마르페이(Marfey) 시약)을 첨가했다. 혼합물을 대략 2분 동안 가열 환류했다. 주위 온도로 냉각한 후, 반응 혼합물을 아세토니트릴로 희석하고, HPLC (YMC ODS-AQ 4.6×50 mm 3 μm 120Å 칼럼; 이동상: A 중 5-95% 용매 B; 용매 A: H_2O/1% iPrOH/10 mM 암모늄 아세테이트, 및 용매 B: ACN/1% iPrOH/10 mM 암모늄 아세테이트; 유속: 2 mL/min)로 분석했다. 거울상이성질체 잉여 (ee%)는 형성된 2개의 부분입체이성질체 유도체의 피크 면적으로부터 측정되었다. 1:1 라세미 표준은, (R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘을 (rac)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘으로 대체하여 본원에 기재된 바와 동일한 공정에 따라 제조되었다. 상기 기재된 바와 같이 얻은 표제 화합물의 ee%는 > 93%인 것으로 측정되었다.

[0555] **제조 B**

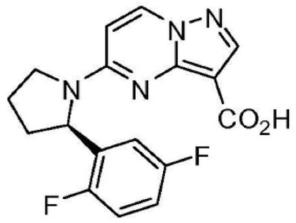
[0556] 

[0557] 에틸 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트

[0558] 단계 A: 에틸 5-하이드록시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트의 제조. 에틸 3-아미노-1H-피라졸-4-카복실레이트 (25.0 g, 161 mmol) 및 (E)-에틸 3-에톡시아크릴레이트 (35.8 ml, 242 mmol)를 DMF (537 mL)에서 혼합했다. 세슘 카보네이트 (78.7 g, 242 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 15시간 동안 110 ℃로 가열했다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, HOAc로 pH 4로 산성화했다. 수득한 침전물을 여과하고, 물 및 EtOAc로 세정하여 표제 화합물을 솜털같은 백색 고형물로서 얻었다. 추가 물질을 수성 워크업(workup)으로 얻었다. 여과물을 농축하여 DMF을 제거하고, EtOAc (500 mL)에서 희석시키고, H_2O로 세정했다. EtOAc 층 중 수득한 침전물을 여과하고, 물로 세정하고, EtOAc로 세정하여 추가 생성물을 얻었다. 고형물을 풀링(poolig)하고 진공에서 건조하여 에틸 5-하이드록시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트 (33.3 g, 100 % 수율)을 솜털같은 백색 고형물로서 얻었다. MS (apci) m/z = 206.2 (M-H).

[0559] 단계 B: 에틸 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트의 제조. 에틸 5-하이드록시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트 (22.7 g, 110 mmol)을 포스포릴 트리클로라이드 (100 mL)에서 현탁시키고, 가열 환류했다. 2시간 동안 가열한 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축하여 과량의 $POCl_3$를 제거했다. 잔여물을 DCM (100 mL)에서 희석하고, 빙수 함유 플라스크에 서서히 첨가했다. 혼합물을 분리하고, 수성 층을 DCM로 추출했다. 조합된 유기물을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 에틸 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트 (24.2 g, 97.6 % 수율)을 담황색 고형물로서 얻었다. MS (apci) m/z = 225.9 (M+H).

[0560] **제조 C**

[0561] 

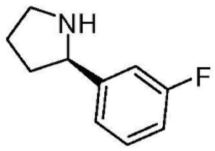
[0562] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산

[0563] 단계 A: (R)-에틸 5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트의 제조. 에틸 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트 (제조 B, 2.00 g, 8.86 mmol), (R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘 (제조 A, 1.62 g, 8.86 mmol), 디이소프로필에틸아민 (3.09 mL, 17.7 mmol) 및 부탄-1-올 (2.95 ml, 8.86 mmol)의 혼합물을 100 ℃에서 15시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, EtOAc (30 mL) 및 물 (10 mL)로 희석했다. 미용해된 고형물을 여과하고, Et_2O로 세정하여 표제 화합물을 밝은 오렌지

색 고형물로서 얻었다 (2.13 g). 유기 층을 여과물로부터 분리하고, 염수 (10 mL)로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용액을 여과하고, 농축하여 추가 고형물를 제공했고, 이를 50-100% EtOAc/헥산을 갖는 구배 용리를 사용하는 실리카 크로마토그래피로 정제했다. 이로써 표제 화합물 (0.50 g)을 밝은 황색 고형물로서 얻었다. 조합된 수율은 2.63 g, 79.7 %였다. MS (apci) m/z = 373.1 (M+H).

[0564] 단계 B: (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산의 제조. (R)-에틸 5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트 (2.13 g, 5.72 mmol)을 EtOH (28.6 mL)에서 현탁시키고, 90 ℃에서 20분 동안 가열했다 (균질). 1M 수성 LiOH (11.4 mL, 11.4 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 15시간 동안 90 ℃에서 가열했다. 냉각 후, 반응 혼합물을 농축하고, 물로 희석하고, EtOAc로 세정하여 임의의 미반응 개시물질을 제거했다. 그 다음, 수성 층을 2N HCl를 사용하여 pH 1로 산성화했다. DCM 및 EtOAc로 추출한 후, 조합된 유기 분획을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (1.82 g, 92.4 %)을 밝은 황색 고형물로서 얻었다. MS (apci) m/z = 345.0 (M+H).

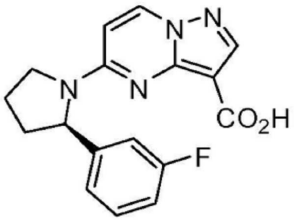
[0565] **제조 D**

[0566] 

[0567] (R)-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘

[0568] 단계 A에서 2-브로모-1,4-디플루오로벤젠을 1-브로모-3-플루오로벤젠으로 치환하여, 제조 A의 방법으로 제조했다. MS (apci) m/z = 166.0 (M+H). 표제 화합물의 ee%는 94 %인 것으로 측정되었다.

[0569] **제조 E**

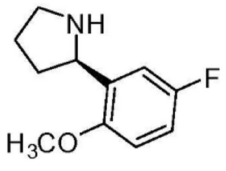
[0570] 

[0571] (R)-5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산

[0572] 단계 A: (R)-에틸 5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트의 제조. 단계 A에서의 (R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘을 (R)-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘으로 대체하여, 제조 C의 방법에 따라 제조했다. MS (apci) m/z = 355.0 (M+H).

[0573] 단계 B: (R)-5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산의 제조. (R)-에틸 5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트 (0.76 g, 2.14 mmol)을 EtOH (10.7 mL)에서 현탁시키고, 혼합물을 90 ℃에서 20분 동안 가열했다 (균질). 1M 수성 LiOH (4.29 ml, 4.29 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 15시간 동안 90 ℃에서 가열했다. 냉각 후, 반응 혼합물을 농축하고, 물로 희석하고, EtOAc로 세정하여 임의의 미반응 개시물질을 제거했다. 그 다음, 수성 층을 2N HCl를 사용하여 pH 4로 산성화했다. DCM 및 EtOAc로 추출한 후, 조합된 유기 층들을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 (R)-5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (0.60 g, 85.7 % 수율)을 유리같은 황색 고형물로서 얻었다. MS (apci) m/z = 327.0 (M+H).

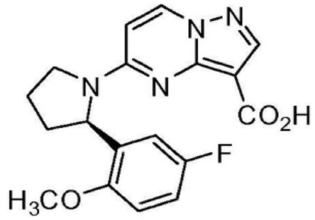
[0574] **제조 F**

[0575] 

[0576] (R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)피롤리딘

[0577] 단계 A에서 2-브로모-1,4-디플루오로벤젠을 2-브로모-4-플루오로-1-메톡시벤젠로 대체하여, 제조 A의 방법으로 제조했다. MS (apci) m/z = 196.1 (M+H). 표제 화합물의 ee%는 >99 %인 것으로 측정되었다.

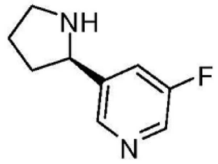
[0578] **제조 G**

[0579] 

[0580] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산

[0581] 밀폐 튜브에서, 에틸 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트 (제조 B, 500 mg, 2.22 mmol), (R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)피롤리딘 하이드로클로라이드 염 (513 mg, 2.22 mmol), 및 디이소프로필에틸아민 (0.774 mL, 4.43 mmol)을 이소프로판올 (2 mL)에서 조합시키고, 160 ℃에서 3일 동안 가열했다. 2N NaOH (6 mL) 및 MeOH (5 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 24시간 동안 교반하고, 그 다음 3시간 동안 40 ℃로 가열했다. 반응물을 부분 농축하고, 포화 수성 NH_4Cl (10 mL)로 처리하고 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 여과하고, 농축하고, 잔여물을 0-60% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 핑크색 고형물 (254 mg, 32.2% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 357.0 (M+H).

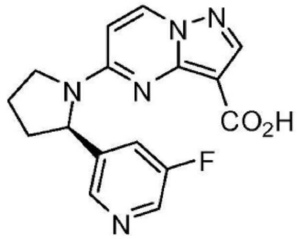
[0582] **제조 H**

[0583] 

[0584] (R)-3-플루오로-5-(피롤리딘-2-일)피리딘

[0585] 단계 A에서 2-브로모-1,4-디플루오로벤젠을 3-브로모-5-플루오로피리딘으로 치환하여, 제조 A의 방법으로 제조했다. MS (apci) m/z = 167.1 (M+H). 표제 화합물의 ee%는 92%인 것으로 측정되었다.

[0586] **제조 I**

[0587] 

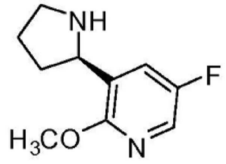
[0588] (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산

[0589] 단계 A: 에틸 5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트의 제조. 에틸 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트 (제조 B; 0.50 g, 2.22 mmol), (R)-3-플루오로-5-(피롤리딘-2-일)피리딘 디하이드로클로라이드 (0.53 g, 2.22 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (1.46 mL, 8.86 mmol)을 이소프로판올 (2 mL)에서 조합시키고, 95 ℃에서 70시간 동안 가열했다. 조 생성물을 0-50% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (540 mg, 68.6% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 356.0 (M+H).

[0590] 단계 B: 5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산의 제조. 에틸 5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트 (0.540 g, 1.52 mmol)을 MeOH

(20 mL)에서 용해시키고, 1N NaOH (13 mL)로 처리했다. 5일 동안 교반한 후, 시트르산 (고형)을 첨가하여 혼합물을 pH 4-5로 산성화했다. 포화 수성 NaCl (10 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 DCM 및 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 조합하여 5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (0.49 g, 99% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 328.0 (M+H).

[0591] **제조 J**

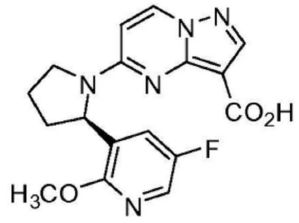
[0592] 

[0593] (R)-5-플루오로-2-메톡시-3-(피롤리딘-2-일)피리딘

[0594] 단계 A: 3-브로모-5-플루오로-2-메톡시피리딘의 제조. 3-브로모-5-플루오로피리딘-2(1H)-온 (10.0 g, 52.1 mmol) 및 Ag_2CO_3 (10.0 g, 36.5 mmol)을 톨루엔 (100 mL)에서 조합시키고, 아이오도메탄 (3.89 mL, 62.5 mmol)을 적가했다. 반응물을 주위 온도에서 밤새 교반하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 고형물을 톨루엔으로 세정했다. 여과물을 농축하고, 잔여물을 실리카겔 칼럼 (5-25% EtOAc/헥산) 상에서 정제하여 3-브로모-5-플루오로-2-메톡시피리딘 (4.70 g, 43.8%)을 맑은 오일로서 얻었다.

[0595] 단계 B: (R)-5-플루오로-2-메톡시-3-(피롤리딘-2-일)피리딘. 단계 A에서 2-브로모-1,4-디플루오로벤젠을 3-브로모-5-플루오로-2-메톡시피리딘으로 치환하여, 제조 A의 방법으로 제조했다. MS (apci) m/z = 197.1 (M+H). 표제 화합물의 ee%는 98 %인 것으로 측정되었다.

[0596] **제조 K**

[0597] 

[0598] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산

[0599] 단계 A: (R)-에틸 5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트의 제조. 에틸 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트 (제조 B, 0.75 g, 3.32 mmol), (R)-5-플루오로-2-메톡시-3-(피롤리딘-2-일)피리딘 디하이드로클로라이드 (0.984 g, 3.66 mmol), 디이소프로필에틸아민 (2.32 mL, 13.3 mmol) 및 n-부탄올 (1.11 mL)을 90 ℃에서 48시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 혼합물을 물, 염수 및 포화 $NaHCO_3$로 세정했다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 암오렌지색 오일을 얻었다. 오일을 50-80% EtOAc/헥산 구배로 용리하는 실리카 크로마토그래피로 정제하여 (R)-에틸 5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트 (0.72 g, 56.2 %)을 황색 포옴으로서 얻었다. MS (apci) m/z = 386.0 (M+H).

[0600] 단계 B: (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산의 제조. MeOH (9.34 mL) 중 (R)-에틸 5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트 (0.72 g, 1.868 mmol)의 서스펜션에 1N LiOH (3.74 ml, 3.74 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 15시간 동안 70 ℃로 가열했다. 냉각 후, 반응 혼합물을 농축하고, 수득한 잔여물을 물에 희석했다. 시트르산 (고형)으로 산성화한 후, 수성 층을 DCM로 추출했다. 조합된 유기물을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (0.67 g, 100%)을 황색 고형물로서 얻었다. MS (apci) m/z = 357.9 (M+H).

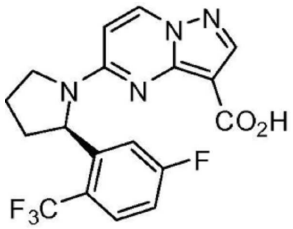
[0601] **제조 L**

[0602] 

[0603] (R)-2-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)피롤리딘

[0604] 단계 A에서 2-브로모-1,4-디플루오로벤젠을 2-브로모-4-플루오로-1-(트리플루오로메틸)벤젠으로 치환하여, 제조 A의 방법으로 제조했다. MS (apci) m/z = 234.1 (M+H). 표제 화합물의 ee%는 90 %인 것으로 측정되었다.

[0605] **제조 M**

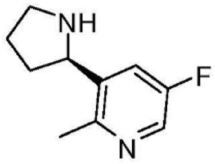
[0606] 

[0607] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산

[0608] 단계 A: (R)-에틸 5-(2-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐) 피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트의 제조. 에틸 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트 (제조 B, 0.51 g, 2.26 mmol), (R)-2-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)피롤리딘 하이드로클로라이드 (0.610 g, 2.26 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (1.12 mL, 6.78 mmol)을 이소프로판올 (2.5 mL)에서 현탁시키고, 24시간 동안 120 ℃로 가열했다. 반응 혼합물을 0-75% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.92 g, 96.4% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 423.0.0 (M+H).

[0609] 단계 B: 5-(2-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산의 제조. (R)-에틸 5-(2-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸) 페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트 (0.92 g, 2.2 mmol)을 1N NaOH (25 mL) 및 MeOH (40 mL)와 조합했다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 20시간 동안 교반하고, 그 다음 완료될 때까지 40 ℃로 가열했다. 시트르산 (고형)을, 혼합물이 pH 4-5로 될때까지 첨가했다. 염수 (10 mL)을 첨가하고, 이를 DCM 및 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 농축하고, 조 생성물을 0-60% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 5-(2-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (0.45 g, 52%)를 얻었다. MS (apci) m/z = 395.0 (M+H).

[0610] **제조 N**

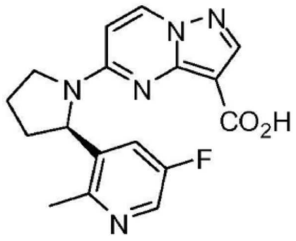
[0611] 

[0612] (R)-5-플루오로-2-메틸-3-(피롤리딘-2-일)피리딘

[0613] 단계 A: 3-브로모-5-플루오로-2-메틸피리딘의 제조: 2,3-디브로모-5-플루오로피리딘 (5.0 g, 19.6 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (1.13 g, 0.98 mmol) 및 메틸 보론산 (3.52 g, 58.9 mmol)을 디옥산 (50 mL)에서 조합시키고, 그 다음 K_2CO_3 (8.13, 58.9 mmol) 및 물 (10 mL)로 처리했다. 혼합물을 질소로 퍼지하고, 그 다음 밀폐 용기에서 16시간 동안110 ℃로 가열했다. 냉각된 혼합물을 물 (100 mL) 및 EtOAc (50 mL) 사이에서 분할하고, 층들을 분리했다. 수성 층을 EtOAc (2×50 mL)로 추출하고, 조합된 유기 상을 염수 (50 mL)로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔여물을 1-3% EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 백색 고형물로서 얻었다 (1.20 g, 32% 수율). MS (apci) m/z = 190.2 (M+).

[0614] 단계 B: (R)-5-플루오로-2-메틸-3-(피롤리딘-2-일)피리딘의 제조: 단계 A에서 2-브로모-1,4-디플루오로벤젠을 3-브로모-5-플루오로-2-메틸피리딘으로 치환하여, 제조 A의 방법으로 제조했다. MS (apci) m/z = 181.1 (M+H).

[0615] **제조 O**

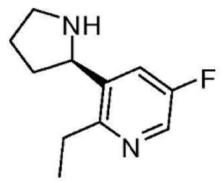
[0616] 

[0617] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산

[0618] 단계 A: (R)-에틸 5-(2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트의 제조: DMF (10 mL) 중 에틸 5-하이드록시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트 (제조 B, 단계 A, 372 mg, 1.8 mmol)의 용액에 (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (874 mg, 1.98 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 주위 온도에서 10분 동안 교반하고, 그 다음 DIEA (1.57 mL, 8.99 mmol) 및 (R)-5-플루오로-2-메틸-3-(피롤리딘-2-일)피리딘 디하이드로클로라이드 (455 mg, 1.80 mmol)로 처리했다. 주위 온도에서 4시간 동안 교반한 후, 혼합물을 10% 시트르산 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL) 사이에서 분할했다. 층들을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2×30 mL)로 추출했다. 조합된 유기 상을 물 (30 mL), 포화 $NaHCO_3$ (30 mL), 물 (30 mL) 및 염수 (2×30 mL)로 계속해서 세정하고, 그 다음 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔여물을 1% MeOH/DCM으로 용리하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 백색 포옴 (480 mg, 72% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 370.0 (M+H).

[0619] 단계 B: (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산의 제조: THF:MeOH:물의 1:1:1 혼합물 (30 mL) 중 (R)-에틸 5-(2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트 (480 mg, 1.3 mmol)의 용액에 리튬 하이드록시드 1수화물 (164 mg, 3.9 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하고, 그 다음 1/3 용적으로 농축하고, 1N HCl로 pH 3으로 산성화하고, EtOAc (3×30 mL)로 추출했다. 조합된 유기 상을 염수 (20 mL)로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 생성물을 백색 고형물로서 얻었다 (381 mg, 86% 수율. MS (apci) m/z = 342.0 (M+H).

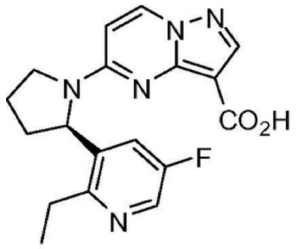
[0620] **제조 P**

[0621] 

[0622] (R)-2-에틸-5-플루오로-3-(피롤리딘-2-일)피리딘

[0623] 단계 A에서 메틸 보론산을 에틸 보론산으로 치환하여, 제조 N의 방법으로 제조했다. MS (apci) m/z = 195.1 (M+H).

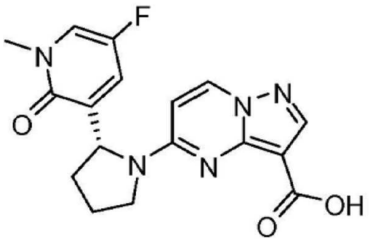
[0624] **제조 Q**

[0625] 

[0626] (R)-5-(2-(2-에틸-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산

[0627] 단계 A에서 (R)-5-플루오로-2-메틸-3-(피롤리딘-2-일)피리딘 디하이드로클로라이드를 (R)-2-에틸-5-플루오로-3-(피롤리딘-2-일)피리딘 디하이드로클로라이드로 치환하여, 제조 O의 방법으로 제조했다. MS (apci) m/z = 356.0 (M+H).

[0628] **제조 R**



[0629]

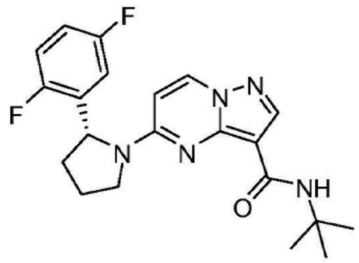
[0630] (R)-5-(2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산

[0631] 단계 A: (R)-에틸 5-(2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트의 제조. (R)-에틸 5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트 (1.0 g, 2.60 mmol, 제조 K, 단계 A) 및 AcOH (7.44 mL, 130 mmol)의 혼합물에 HBr (4.76 mL, 아세트산 중 33 wt%, 26 mmol)을 주위 온도에서 첨가했다. 반응 혼합물을 90 ℃에서 2시간 동안 가열했다. 냉각 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물, 포화 NaHCO3, 및 염수로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 물질을 2-3% MeOH/DCM으로 용리하는 실리카 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 생성물 (0.73 g, 76%)를 얻었다. MS (apci) m/z = 372.0 (M+H).

[0632] 단계 B: (R)-에틸 5-(2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트의 제조. DMF (10 mL) 중 (R)-에틸 5-(2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트 (0.73 g, 1.97 mmol)의 서스펜션에 0 ℃에서 LiH (20 mg, 2.36 mmol)을 첨가했다. 30분 동안 교반한 후, DMF (2 mL) 중 MeI (0.56 g, 3.93 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 17시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 0 ℃로 냉각시키고, 빙수 (30 mL)로 켄칭했다. 혼합물을 EtOAc (3x)로 추출하고, 물로 세정하고, 염수로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 물질을 2.5% MeOH/DCM로 용리하는 실리카 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 생성물 (0.64 g, 85%)를 얻었다. MS (apci) m/z = 386.0 (M+H).

[0633] 단계 C: (R)-5-(2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산의 제조. (R)-에틸 5-(2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트를 사용하여, 제조 K, 단계 B에서 기재된 방법으로 제조하여 표제 화합물 (0.571 g, 96% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 358.0 (M+H).

[0634] **실시예 1**



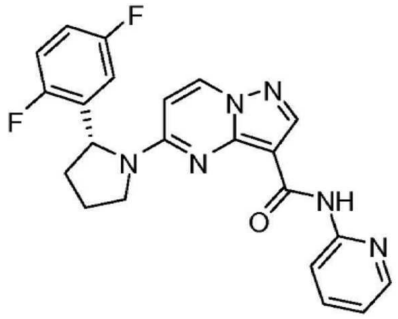
[0635]

[0636] (R)-N-tert-부틸-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0637] 건조 DMF (0.4 mL) 중 (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 C, 20.0 mg, 0.058 mmol) 및 HATU (24.3 mg, 0.064 mmol)의 용액에 tert-부틸 아민 (12.7 mg, 0.174 mmol), 그 다음 디이소프로필에틸아민 (22.5 mg, 0.174 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 질소 분위기 하에서 18시간

동안 교반하고, H_2O (3 mL)에 첨가하고, 혼합했다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 조합된 추출물을 1M HCl, H_2O, 포화 $NaHCO_3$로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용액을, 먼저 50% EtOAc-헥산으로, 그 다음 EtOAc으로 용리하는 SPE SiOH 칼럼을 통해 용리했다. EtOAc 풀(pool)을 농축하고, 잔여 무색 글래스(glass)를 헥산으로 처리하여 백색 서스펜션을 얻었다. 헥산을 제거하고, 고형물을 헥산으로 세정하고, 진공에서 건조하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (20 mg, 90%). MS (apci) m/z = 400.1 (M+H).

[0638] **실시예 2**

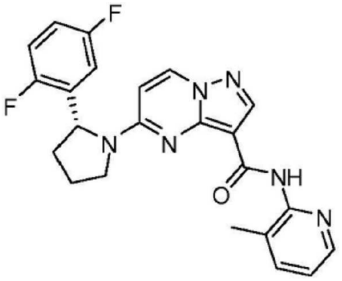


[0639]

[0640] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(피리딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0641] 90 ℃에서 7시간 동안 가열하는 2-아미노피리딘 (2 당량)을 사용하여, 표제 화합물을 실시예 1에 대해 약술된 절차에 따라 제조했다. 조 물질을 SiO_2 칼럼 크로마토그래피 (50% EtOAc-헥산)으로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (45% 수율). MS (apci) m/z = 421.1 (M+H).

[0642] **실시예 3**

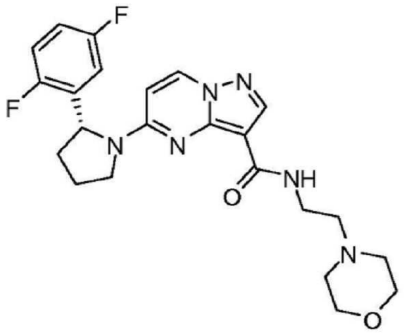


[0643]

[0644] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(3-메틸피리딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0645] CCl_4 (1.0 mL) 중 (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 C, 25.0 mg, 0.072 mmol)의 서스펜션에에 티오닐 클로라이드 (0.10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 가열 환류했다. 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 부서지기 쉬운 포옴으로 농축했다. 포옴을 피리딘 (2 mL)에서 용해시키고, 2-아미노-3-메틸-피리딘 (9.3 mg, 0.086 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 90 ℃에서 20시간 동안 가열했다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 피리딘을 증발시켰다. 잔여물을 1M NaOH 및 EtOAc로 분할하고, 혼합하고, EtOAc 층을 제거했다. 수성 층을 EtOAc로 추출하고, 조합된 EtOAc 분획을 H_2O, 포화 NaCl로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용액을 여과하고, 농축하고, 수득한 고형물을 건조 Et_2O로 세정하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (7 mg, 29%). MS (apci) m/z = 435.1 (M+H).

[0646] **실시예 4**

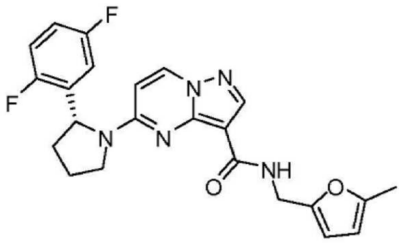


[0647]

[0648] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-모폴리노에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0649] 2-모폴리노에탄아민 (1.5 당량)을 사용하여 표제 화합물을 실시예 1에서 약술된 절차에 따라 제조했다. 조합된 EtOAc 추출물을 1M Na_2CO_3, H_2O, 포화 NaCl로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용액을 먼저 EtOAc로, 그 다음 10% MeOH/EtOAc로 용리하는 SPE SiOH 칼럼을 통해 여과했다. MeOH/EtOAc 풀(pool)을 농축하고, 잔여 무색 글래스를 헥산으로 분쇄하여 미세 백색 침전물을 얻었다. 용매를 데칸트하고, 고형물을 헥산으로 세정하고, 진공에서 건조했다. 이로써 표제 화합물을 백색 고형물로 얻었다 (79%). MS (apci) m/z = 457.1 (M+H).

[0650] **실시예 5**

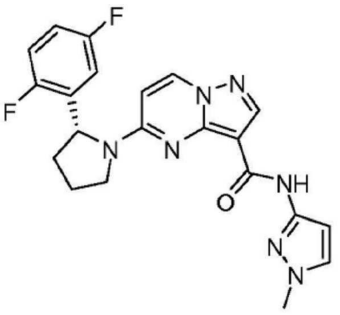


[0651]

[0652] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((5-메틸푸란-2-일)메틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0653] (5-메틸푸란-2-일)메탄아민 (1.5 당량)을 사용하여, 표제 화합물을 실시예 1에서 약술된 절차에 따라 제조했다. 건조된 EtOAc 용액을 패킹(packing)된 셀라이트 플러그를 통해 여과하고, 농축했다. 잔여 무색 글래스를, 용해될 때까지 Et_2O로 처리하고, 그 다음 헥산으로 희석하여 백색 서스펜션을 얻었다. 용매를 데칸트하고, 고형물을 헥산으로 세정하고, 진공에서 건조했다. 이는 표제 화합물을 백색 고형물로서 제공했다(43% 수율). MS (apci) m/z = 438.1 (M+H).

[0654] **실시예 6**



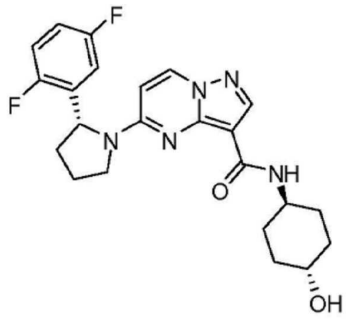
[0655]

[0656] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0657] 1-메틸-1H-피라졸-3-아민 (1.5 당량)을 주위 온도에서 64시간 동안 사용하여, 표제 화합물을 실시예 3에 대해 약술된 절차에 따라 제조했다. 조 EtOAc 용액을 SPE SiOH 칼럼 (EtOAc 용리)를 통해 용리하고, 농축했다. 잔여

백색 고형물을 10% Et2O-헥산으로 세정하고, 진공에서 건조하여 표제 화합물 (47% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 424.1 (M+H).

[0658] **실시예 7**

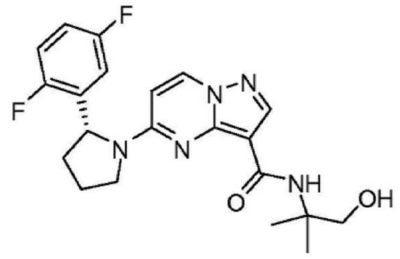


[0659]

[0660] 5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((트랜스)-4-하이드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0661] 트랜스-4-아미노사이클로헥산올 (1.5 당량)을 사용하여, 표제 화합물을 실시예 1에서 약술된 절차에 따라 제조했다. 조합된 EtOAc 추출물을 1M Na_2CO_3, H_2O, 포화 NaCl로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용액을 셀라이트 플러그를 통해 여과하고, 농축하고, 잔여 무색 글래스를 헥산으로 처리하여 백색 서스펜션을 얻었다. 헥산을 데칸트하고, 고형물을 헥산으로 세정하고, 진공에서 건조했다. 이로써 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (86% 수율). MS (apci) m/z = 442.1 (M+H).

[0662] **실시예 8**

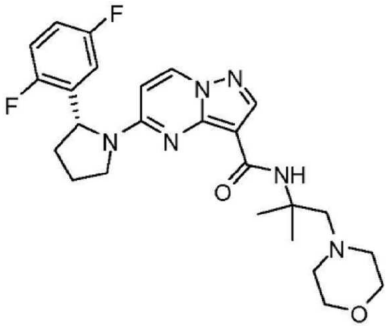


[0663]

[0664] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0665] 2-아미노-2-메틸프로판-1-올 (4 당량)을 사용하여, 화합물을 실시예 3에 따라 제조했다. 이 경우에, 아민을 THF 중 조 염화산에 0 ℃에서 첨가하고, 혼합물을 15시간 동안 교반하고, 이 동안에 온도는, 1-2시간 후 주위 온도에 도달했다. 반응 혼합물을 H_2O 및 50% EtOAc-헥산으로 분할했다. 유기 층을 제거하고, 수성 층을 50% EtOAc-헥산으로 추출했다. 조합된 유기 분획을 1M NaOH, H_2O 및 포화 NaCl로 세정했다. 용액을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 먼저 50% EtOAc-헥산으로, 그 다음 EtOAc로 용리하는 SPE SiOH 칼럼을 통해 용리했다. EtOAc 풀 (pool)을 농축하고, 잔여 무색 글래스를 Et_2O에서 용해시켰다. 헥산을 첨가하고, 수득한 백색 서스펜션을 농축하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (57% 수율). MS (apci) m/z = 416.1 (M+H).

[0666] **실시예 9**

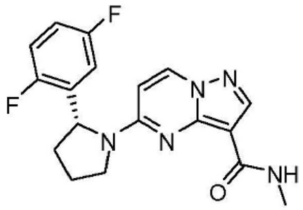


[0667]

[0668] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-메틸-1-모폴리노프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0669] 2-메틸-1-모폴리노프로판-2-아민 (1.5 당량)을 사용하여, 표제 화합물을 실시예 4에 따라 제조했다. 화합물을, 용리용 EtOAc를 사용하는 SiO_2 크로마토그래피 후 백색 고형물로서 단리했다 (83% 수율). MS (apci) m/z = 485.2(M+H).

[0670] **실시예 10**

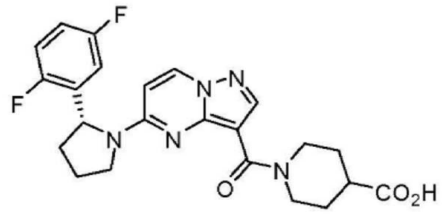


[0671]

[0672] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0673] tert-부틸 아민을 메틸 아민으로 치환하여, 실시예 1에서 기재된 바와 같은 방법으로 제조하여 최종 생성물을 백색 고형물로서 제공했다 (34 mg, 83% 수율). MS (apci) m/z = 358.1 (M+H).

[0674] **실시예 11**



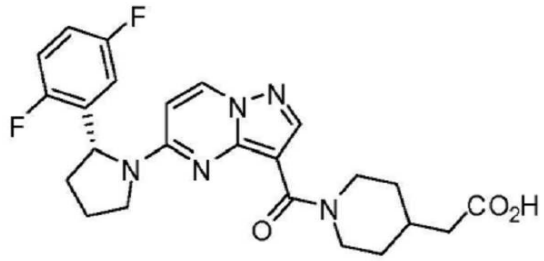
[0675]

[0676] (R)-1-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보닐)피페리딘-4-카복실산

[0677] 단계 A: (R)-에틸 1-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일) 피라졸 [1,5-a]피리미딘-3-카보닐)피페리딘-4-카복실레이트의 제조: tert-부틸 아민을 에틸 피페리딘-4-카복실레이트로 치환하여, 실시예 1에서 기재된 바와 같은 방법으로 제조했다. 조 물질을, 먼저 EtOAc로, 그 다음 10% MeOH/EtOAc로 용리하는 분취 TLC 플레이트로 정제하여 표제 화합물 (49 mg, 88% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 484.1 (M+H).

[0678] 단계 B: (R)-1-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a] 피리미딘-3-카보닐)피페리딘-4-카복실산: (R)-에틸 1-(5-(2-(2,5-디 플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보닐)피페리딘-4-카복실레이트 (49 mg, 0.10 mmol)을 1:1 THF/MeOH (1.0 mL)에서 용해시키고, 1M LiOH (0.20 mL, 0.20 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 농축했다. 잔여물을 물에서 희석시키고, 혼합물을 2N HCl로 산성화했다. 혼합물을 DCM 및 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기물을 염수로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔여물을 헥산으로 분쇄하고, 수득한 백색 서스펜션을 농축하여 최종 생성물 (43 mg, 92 % 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. MS (apci) m/z = 456.1 (M+H).

[0679] **실시예 12**



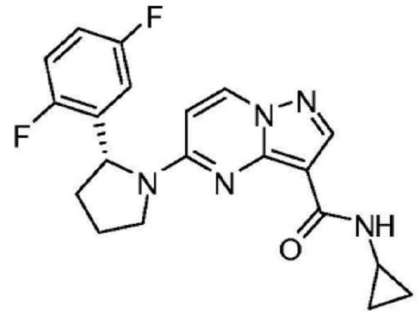
[0680]

[0681] (R)-2-(1-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보닐)피페리딘-4-일)아세트산

[0682] 단계 A: (R)-에틸 2-(1-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보닐)피페리딘-4-일)아세테이트의 제조: 단계 A에서 에틸 피페리딘-4-카복실레이트를 에틸 2-(피페리딘-4-일)아세테이트로 치환하여, 실시예 11에서 기재된 바와 같은 방법으로 제조했다 (48 mg, 83% 수율). MS (apci) m/z = 498.1 (M+H).

[0683] 단계 B: (R)-2-(1-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보닐)피페리딘-4-일)아세트산: 실시예 11 단계 B에서 기재된 바와 같이 제조하여 최종 생성물 (30 mg, 66% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. MS (apci) m/z = 470.1 (M+H).

[0684] **실시예 13**

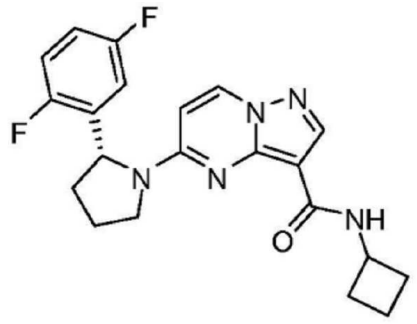


[0685]

[0686] (R)-N-사이클로프로필-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0687] tert-부틸 아민을 사이클로프로판아민으로 치환하여, 실시예 1에서 기재된 바와 같은 방법으로 제조했다. 조 물질을 EtOAc, 그 다음 10% MeOH/EtOAc로 용리하는 분취 TLC로 정제하여 최종 생성물을 백색 고형물로서 제공했다 (28 mg, 63% 수율). MS (apci) m/z = 384.1 (M+H).

[0688] **실시예 14**

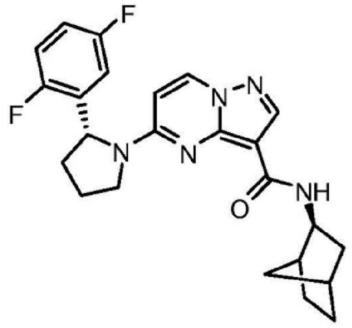


[0689]

[0690] (R)-N-사이클로부틸-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0691] tert-부틸 아민을 사이클로부탄아민으로 치환하여, 실시예 1에서 기재된 바와 같은 방법으로 제조하여 최종 생성물을 백색 고형물로서 제공했다 (41 mg, 88% 수율). MS (apci) m/z = 398.1 (M+H).

[0692] **실시예 15**

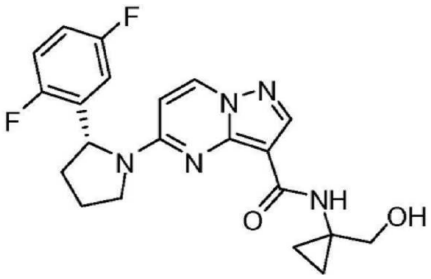


[0693]

[0694] N-((2S)-바이사이클로 [2.2.1]헵탄-2-일)-5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0695] tert-부틸 아민을 (2R)-바이사이클로 [2.2.1]헵탄-2-아민으로 치환하여 실시예 1에서 기재된 바와 같은 방법으로 제조했다. 조 물질을 0-100% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (47 mg, 92% 수율). MS (apci) m/z = 438.2 (M+H).

[0696] **실시예 16**

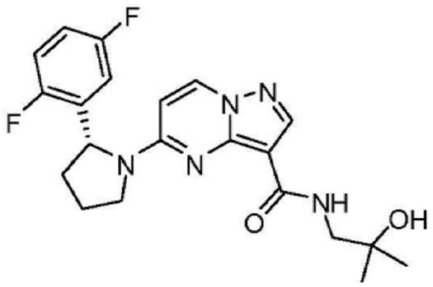


[0697]

[0698] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(1-(하이드록시메틸)사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0699] 실시예 8에 대해 기재된 절차에 따라 (1-아미노사이클로프로필)메탄올 (1.5 당량)을 사용하여, 실시예 8에서 기재된 바와 같은 방법으로 제조했다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (35% 수율). MS (apci) m/z = 414.1 (M+H).

[0700] **실시예 17**

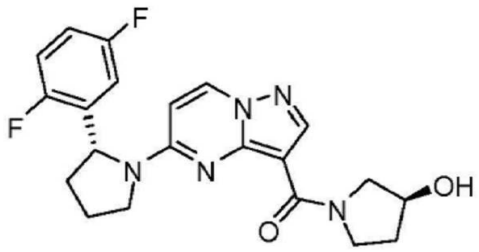


[0701]

[0702] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0703] 1-아미노-2-메틸프로판-2-올 (4.0 당량)을 사용하여, 실시예 8에서 기재된 바와 같은 방법으로 제조했다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (62% 수율). MS (apci) m/z = 416.1 (M+H).

[0704] **실시예 18**

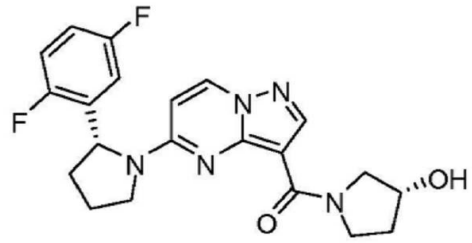


[0705]

[0706] (5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)((S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)메타논

[0707] (S)-피롤리딘-3-올 (2.0 당량)을 사용하여 표제 화합물을 실시예 1에서 기재된 바와 같은 방법으로 제조했다. EtOAc 풀(pool)을 농축하고, 잔여 무색 글래스를 EtOAc에서 용해시켰다. 헥산을 첨가하고, 수득한 백색 서스펜션을 농축하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (42% 수율). MS (apci) m/z = 414.1 (M+H).

[0708] **실시예 19**

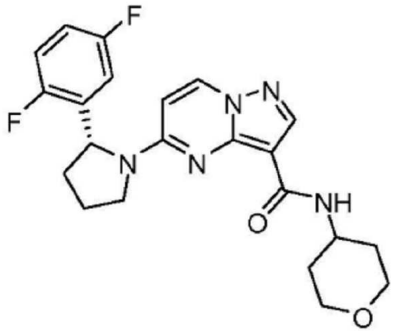


[0709]

[0710] (5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)메타논

[0711] (R)-피롤리딘-3-올 (2.0 당량)을 사용하여 실시예 18에서 기재된 바와 같은 방법으로 제조했다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (99% 수율). MS (apci) m/z = 414.1 (M+H).

[0712] **실시예 20**

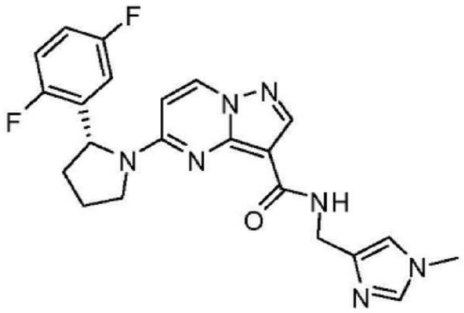


[0713]

[0714] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0715] 테트라하이드로-2H-피란-4-아민 (2.0 당량)을 사용하여 표제 화합물을 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. EtOAc 풀(pool)을 농축하고, 잔여 무색 글래스를 EtOAc에서 용해시켰다. 헥산을 첨가하고, 수득한 백색 서스펜션을 농축하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (68% 수율). MS (apci) m/z = 428.1 (M+H).

[0716] **실시예 21**

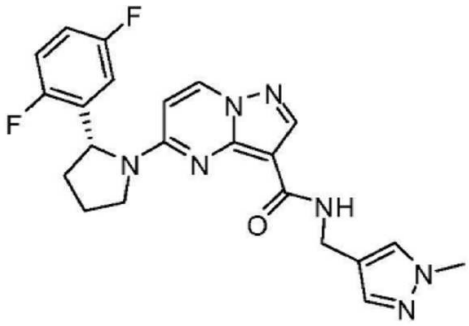


[0717]

[0718] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸) 피라졸[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0719] tert-부틸 아민을 (1-메틸-1H-이미다졸-4-일)메탄아민으로 치환하여 실시예 1에서 기재된 방법으로 제조했다. 조 물질을 0-100% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (22 mg, 43% 수율). MS (apci) m/z = 438.1 (M+H).

[0720] **실시예 22**

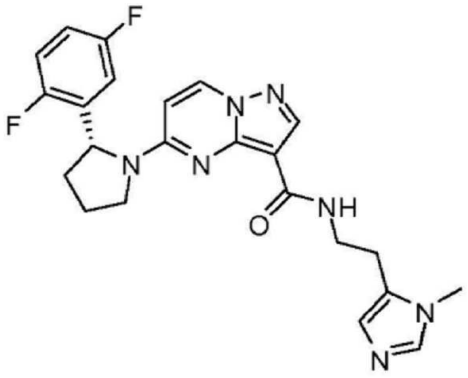


[0721]

[0722] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0723] tert-부틸 아민을 (1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄아민으로 치환하여 실시예 1에서 기재된 방법으로 제조했다. 조 물질을 0-100% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (34 mg, 67% 수율). MS (apci) m/z = 438.1 (M+H).

[0724] **실시예 23**



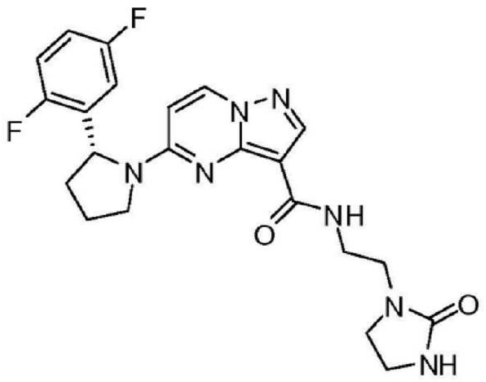
[0725]

[0726] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0727] tert-부틸 아민을 2-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)에탄아민으로 치환하여 실시예 1에서 기재된 방법으로 제조했다. 조 물질을 0-100% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서

얻었다 (26 mg, 49% 수율). MS (apci) m/z = 452.2 (M+H).

[0728] **실시예 24**

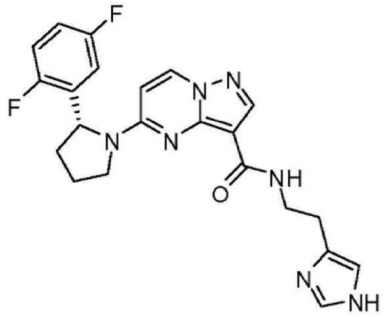


[0729]

[0730] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)에틸) 피라졸[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0731] tert-부틸 아민을 1-(2-아미노에틸)이미다졸리딘-2-온으로 치환하여 실시예 1에서 기재된 방법으로 제조했다. 조 물질을 0-100% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (23 mg, 43% 수율). MS (apci) m/z = 456.1 (M+H).

[0732] **실시예 25**

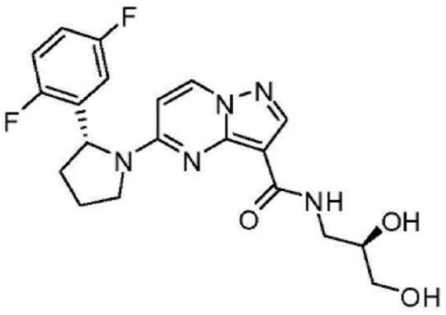


[0733]

[0734] (R)-N-(2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸 [1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0735] tert-부틸 아민을 히스타민으로 치환하여, 실시예 1에서 기재된 방법으로 제조했다. 조 물질을 0-100% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (17 mg, 34% 수율). MS (apci) m/z = 438.2 (M+H).

[0736] **실시예 26**



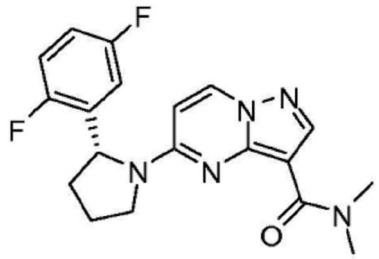
[0737]

[0738] 5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((R)-2,3-디하이드록시프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0739] tert-부틸 아민을 (R)-3-아미노프로판-1,2-디올로 치환하여 실시예 1에서 기재된 방법으로 제조했다. 조 물질을 용리용 EtOAc, 그 다음 10% MeOH/EtOAc를 사용하는 분취 TLC로 정제하여 표제 화합물 (19 mg, 39% 수율)을 백

색 고형물로서 얻었다. MS (apci) m/z = 418.1 (M+H).

[0740] **실시예 27**

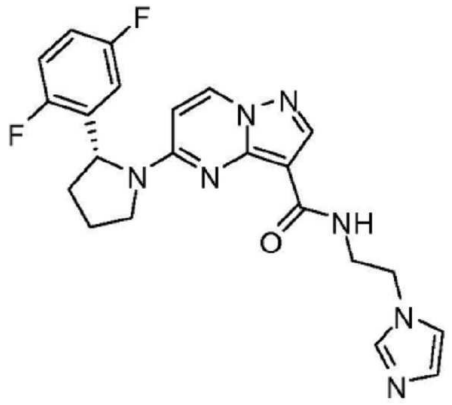


[0741]

[0742] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N,N-디메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0743] tert-부틸 아민을 디메틸아민으로 치환하여 실시예 1에서 기재된 방법으로 제조했다. 조 물질을 EtOAc, 그 다음 10% MeOH/EtOAc로 용리하는 분취 TLC로 정제하여 표제 화합물 (7 mg, 19% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. MS (apci) m/z = 372.1 (M+H).

[0744] **실시예 28**

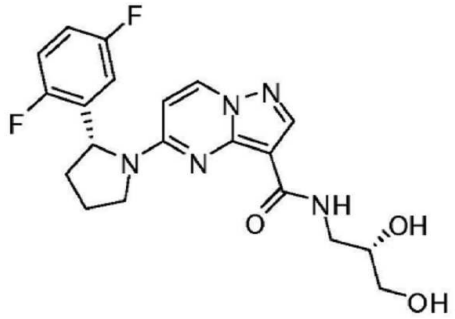


[0745]

[0746] (R)-N-(2-(1H-이미다졸-1-일)에틸)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0747] tert-부틸 아민을 2-(1H-이미다졸-1-일)에탄아민 디하이드로브로마이드로 치환하여 실시예 1에서 기재된 방법으로 제조했다. 조 물질을 0-100% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (25 mg, 57% 수율). MS (apci) m/z = 438.1 (M+H).

[0748] **실시예 29**



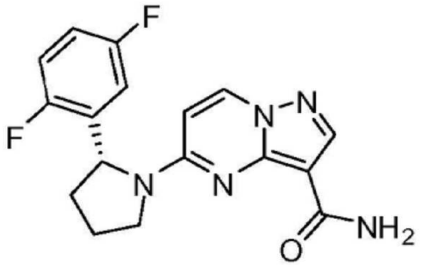
[0749]

[0750] 5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((S)-2,3-디하이드록시프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0751] 건조 DMF (3.0 mL) 중 (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 C, 400 mg, 1.16 mmol), HATU (486 mg, 1.28 mmol), 및 (S)-3-아미노프로판-1,2-디올 (318 mg, 3.49 mmol)의 혼합물을 1-2분 동안 주위 온도에서 교반했다. 디이소프로필에틸아민 (DIEA) (0.62 mL, 3.49 mmol)을 첨가

하고, 반응물을 질소로 플러시하고, 밀폐하고, 주위 온도에서 18시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 H_2O (15 mL)에 첨가하고, 혼합하고, EtOAc로 추출했다. 조합된 EtOAc 추출물을 H_2O, 포화 $NaHCO_3$로 세정하고, 황산마그네슘/활성탄 상에서 건조시켰다. 용액을, 먼저 EtOAc로, 그 다음 10% MeOH/EtOAc로 용리하는 SiO_2 칼럼을 통해 용리했다. 10% MeOH/EtOAc 풀(pool)을 농축하고, 잔여, 무색 글래스를 최소량의 CH_2Cl_2에서 용해시켰다. 헥산을 첨가하고, 수득한 백색 서스펜션을 초음파처리하고, 농축하여 표제 생성물을 백색 고형물로서 얻었다 (205 mg, 42%). MS (apci) m/z = 418.1 (M+H).

[0752] **실시예 30**



[0753]

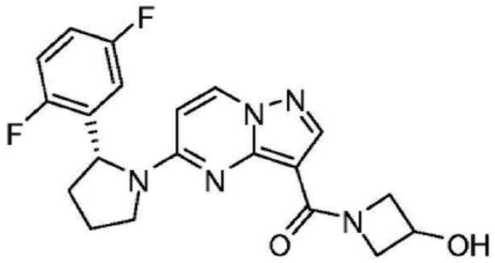
[0754] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0755] 단계 A: 5-하이드록시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보니트릴의 제조. 건조 DMF (70 mL) 중 5-아미노-1H-피라졸-4-카보니트릴 (2.70 g, 25.0 mmol) 및 Cs_2CO_3 (16.3 g, 50.0 mmol)의 혼합물에 에틸 3-에톡시아크릴레이트 (5.41 g, 37.5 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 100 ℃에서 4시간 동안 가열했다. 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 수득한 슬러리를 탈이온수 (150 mL)에 부었다. 수득한 수성 용액을 얼음 배쓰 상에서 냉각시키고, 농축 HCl을, 혼합하면서 서서히 첨가하여 pH = 3.5가 되었다. 수득한 침전물을 수집하고, H_2O, 그 다음 Et_2O로 세정했다. 고형물을 진공에서 건조하여 생성물을 밝은 베이지색 분말로서 얻었다 (3.87 g, 97%). MS (apci) m/z = 159.0 (M-1).

[0756] 단계 B: (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보니트릴의 제조. 플라스크에 단계 A로부터의 생성물 (2.80 g, 17.5 mmol), 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-(디메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (9.28 g, 21.0 mmol) 및 건조 DMF (35 mL)을 충전했다. 서스펜션을 주위 온도에서 2분 동안 교반하고, (R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘 (제조 A, 3.84 g, 21.0 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (6.78 g, 62.5 mmol)을 순차적으로 첨가했다 (완만한 발열). 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하고, H_2O (175 mL)에 부었다. 혼합물을 50% EtOAc-헥산으로 추출하고, 조합된 유기 분획을 순차적으로 1M HCl, H_2O, 1M Na_2CO_3 및 포화 NaCl로 세정했다. 용액을 황산마그네슘/활성탄 상에서 건조시키고, 용리용 50% EtOAc-헥산을 사용하는 쇼트(short) SiO_2 플러그 (350 mL 코스 프리트 깔때기(course 프릿(frit) funnel), 최대 1/4의 SiO_2, 황산마그네슘의 층으로 캡핑됨)를 통해 여과했다. 용액을 농축하여 표제 화합물을 부서지기 쉬운 백색 포옴으로서 얻었고, 이를 유동성 백색 고형물로 분쇄하고 진공에서 건조시켰다 (5.50 g, 97%). MS (apci) m/z = 326.2 (M+H).

[0757] 단계 C: (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드의 제조. 단계 B로부터의 생성물 (3.00 g, 8.85 mmol)을 소량으로 5분에 걸쳐 농축 H_2SO_4 (30 mL)에 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반했다 (5분 후 균질). 용액을, 교반하면서 차가운 H_2O (300 mL)에 서서히 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 EtOAc 부분을 H_2O, 1M Na_2CO_3 및 포화 NaCl로 세정했다. EtOAc 용액을 황산마그네슘/활성탄 상에서 건조시키고, 패킹된 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 농축하여 백색 포옴을 얻었다. 포옴을 최소 CH_2Cl_2에서 용해시키고, 헥산을 첨가하여 백색 침전물의 형성을 유도했다. 혼합물을 농축하여, 진공에서 건조한 후 표제 화합물을 유동성 백색 고형물로서 제공했다 (2.80 g, 92%). MS (apci) m/z = 344.1 (M+H).

[0758] **실시예 31**

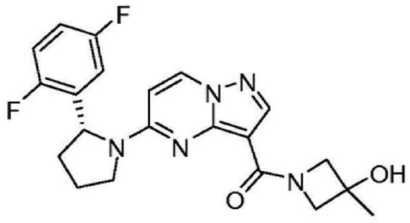


[0759]

[0760] (R)-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)(3-하이드록시아제티딘-1-일)메타논

[0761] 아제티딘-3-올 하이드로클로라이드 (2.0 당량)을 사용하여 표제 화합물을 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. 이 경우에, 건조된 EtOAc 용액을, 먼저 EtOAc로, 그 다음 10% MeOH-EtOAc로 용리하는 SPE SiOH 칼럼을 통해 용리했다. MeOH-EtOAc 풀(pool)을 농축하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (43% 수율). MS (apci) m/z = 400.0 (M+H).

[0762] **실시예 32**

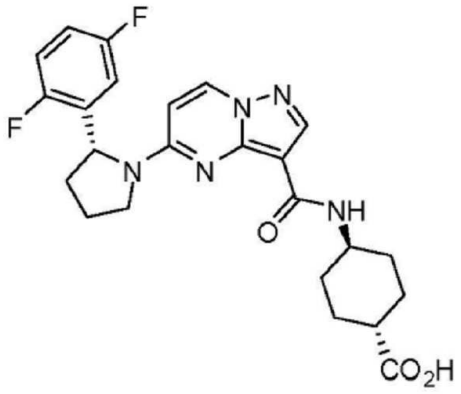


[0763]

[0764] (R)-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)메타논

[0765] 3-메틸-아제티딘-3-올 트리플루오로아세테이트 (2.0 당량)을 사용하여, 표제 화합물을 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. 건조된 EtOAc 용액을, 먼저 EtOAc로, 그 다음 10% MeOH-EtOAc로 용리하는 SPE SiOH 칼럼을 통해 용리했다. MeOH-EtOAc 풀(pool)을 농축하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (71% 수율). MS (apci) m/z = 414.1 (M+H).

[0766] **실시예 33**



[0767]

[0768] 트랜스-4-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미도)사이클로헥산카복실산

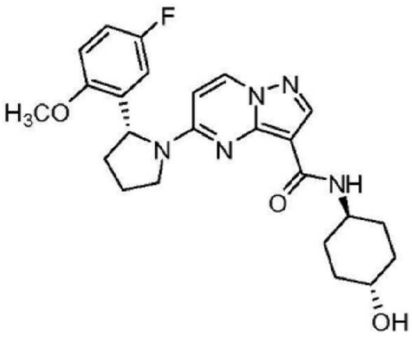
[0769] 단계 A: (트랜스)-메틸 4-아미노사이클로헥산카복실레이트 하이드로클로라이드의 제조. (트랜스)-4-아미노사이클로헥산카복실산 (200 mg, 1.40 mmol)을 MeOH (5.5 mL)에서 현탁시키고, -10 ℃로 냉각시켰다. 이에 $SOCl_2$ (204 μL, 2.79 mmol)을 적가하고, 혼합물을 15분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 주위 온도로 15분 동안 따뜻하게 하고, 그 다음 1시간 동안 가열 환류했다. 냉각 후, 혼합물을 농축하여 표제 화합물 (260 mg, 96.1 % 수율)

을 얻었다. MS (apci) m/z = 158.0 (M+H).

[0770] 단계 B: (트랜스)-메틸 4-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미도)사이클로헥산카복실레이트의 제조. tert-부틸 아민을 (트랜스)-메틸 4-아미노사이클로헥산카복실레이트 하이드로클로라이드로 치환하여 실시예 1에서 기재된 방법으로 제조했다. 조 물질을 용리용 EtOAc, 그 다음 10% MeOH/EtOAc를 사용하는 분취 TLC로 정제하여 표제 화합물 (38 mg, 91% 수율)을 무색 오일로서 얻었다. MS (apci) m/z = 484.1 (M+H).

[0771] 단계 C: (트랜스)-4-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a] 피리미딘-3-카복사미도)사이클로헥산카복실산의 제조. 실시예 11, 단계 B에서 기재된 방법으로 제조하여 표제 화합물 (29 mg, 79% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. MS (apci) m/z = 4701 (M+H).

[0772] **실시예 34**

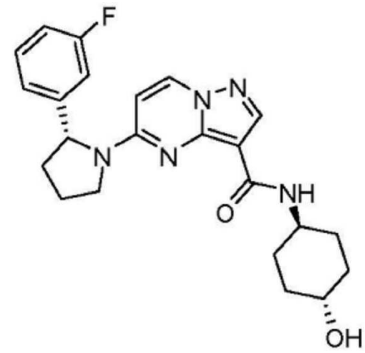


[0773]

[0774] 5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)피롤리딘-1-일)-N-((트랜스)-4-하이드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0775] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 G) 및 (트랜스)-4-아미노사이클로헥산올을 사용하여 실시예 1에서 기재된 바와 같은 방법으로 제조했다. 조 물질을 0-60% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (32 mg, 97% 수율). MS (apci) m/z = 454.1 (M+H).

[0776] **실시예 35**

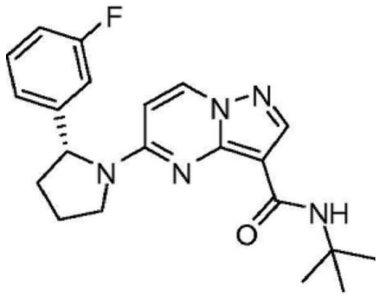


[0777]

[0778] 5-((R)-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((트랜스)-4-하이드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0779] (R)-5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 E) 및 (트랜스)-4-아미노사이클로헥산올을 사용하여 실시예 1에서 기재된 바와 같은 방법으로 제조하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (31 mg, 62% 수율). MS (apci) m/z = 424.1 (M+H).

[0780] **실시예 36**

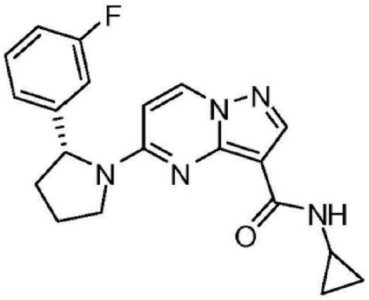


[0781]

[0782] (R)-N-tert-부틸-5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0783] (R)-5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 E)을 사용하여 실시예 1에서 기재된 바와 같은 방법으로 제조하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (33 mg, 74% 수율). MS (apci) m/z = 382.1 (M+H).

[0784] **실시예 37**

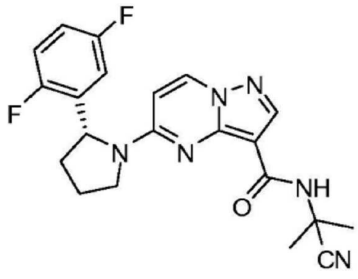


[0785]

[0786] (R)-N-사이클로프로필-5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0787] (R)-5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 E) 및 사이클로프로필아민을 사용하여 실시예 1에서 기재된 바와 같은 방법으로 제조하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (23 mg, 54% 수율). MS (apci) m/z = 366.1 (M+H).

[0788] **실시예 38**

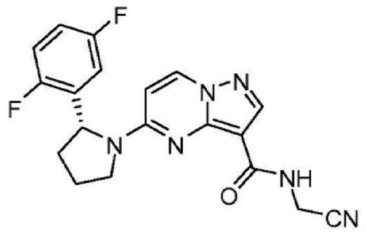


[0789]

[0790] (R)-N-(2-시아노프로판-2-일)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0791] tert-부틸 아민을 2-아미노-2-메틸프로판니트릴로 치환하여 실시예 1에서 기재된 방법으로 제조했다. 조 물질을 용리용 EtOAc, 그 다음 10% MeOH/EtOAc를 사용하는 분취 TLC로 정제하여 표제 화합물 (15 mg, 41% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. MS (apci) m/z = 411.1 (M+H).

[0792] **실시예 39**

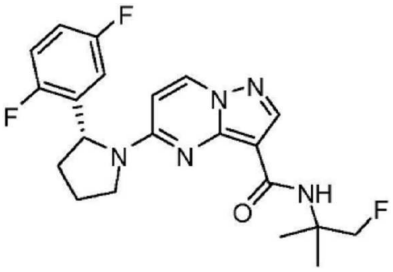


[0793]

[0794] (R)-N-(시아노메틸)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0795] tert-부틸 아민을 2-아미노아세토니트릴로 치환하여 실시예 1에서 기재된 방법으로 제하여조 최종 생성물을 백색 고형물로서 제공했다 (31 mg, 94% 수율). MS (apci) m/z = 383.0 (M+H).

[0796] **실시예 40**

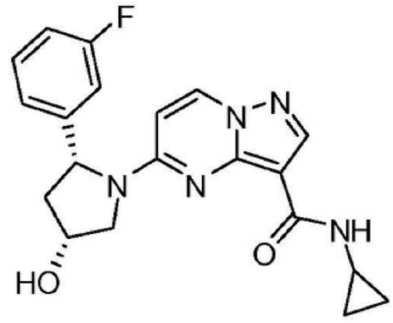


[0797]

[0798] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(1-플루오로-2-메틸프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0799] tert-부틸 아민을 1-플루오로-2-메틸프로판-2-아민으로 치환하여 실시예 1에서 기재된 방법으로 제조하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 제공했다 (31 mg, 84% 수율). MS (apci) m/z = 418.0 (M+H).

[0800] **실시예 41**



[0801]

[0802] N-사이클로프로필-5-((2R,4R)-2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0803] 단계 A: (R)-3-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-4-클로로부탄니트릴의 제조. tert-부틸디메틸실란카보니트릴 (20.0 g, 142 mmol), (R)-2-(클로로메틸)옥시란 (13.1 g, 142 mmol) 및 테트라부틸암모늄 시아나이드 (0.380 g, 1.42 mmol)을 혼합하고, 100 ℃에서 15시간 동안 가열했다. 냉각 후, 조 혼합물을 농축하고, 잔여물을 5% EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 크로마토그래피로 정제하여 (R)-3-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-4-클로로부탄니트릴 (17.9 g, 54%)을 맑은 오일로서 얻었다.

[0804] 단계 B: (R)-3-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-5-(3-플루오로페닐)-3,4-디하이드로-2H-피롤의 제조. (3-플루오로페닐)마그네슘 브로마이드 (203 mL, 102 mmol, 에테르 중 0.5 M)을 주사기로 MTBE (120 mL) 중 (R)-3-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-4-클로로부탄니트릴 (9.50 g, 40.6 mmol)의 용액에 서서히 첨가했다. 반응물을 2시간 동안 교반하고, DME (35 mL)을 15분에 걸쳐 서서히 첨가하고, 그 다음 EtOH (23 mL)을 첨가했다. 밤새 교반한 후, 염수 (50 mL) 및 1M NaOH (50 mL)을 첨가하고, 반응 1시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여

과하고, 수집된 고형물을 EtOAc로 세정했다. 여과물을 1N NaOH 및 염수로 세정하고, 상 분리기 페이퍼를 통해 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 제공했고, 이를 다음 단계에서 바로 사용했다. MS (apci) m/z = 294.2 (M+H).

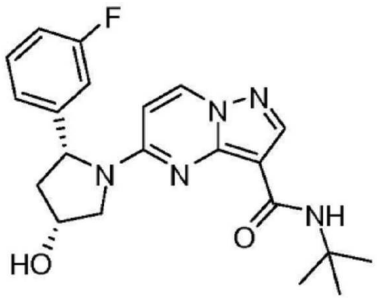
[0805] 단계 C: (2R,4R)-4-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-2-(3-플루오로 페닐) 피롤리딘의 제조. (R)-3-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-5-(3-플루오로페닐)-3,4-디하이드로-2H-피롤 (6.21 g, 21.2 mmol)을 메탄올 (100 mL) 및 AcOH (10 mL)에서 용해시켰다. 반응물을 -78 ℃로 냉각시키고, 나트륨 보로히드라이드 (2.00 g, 52.9 mmol)을 소량으로 서서히 첨가했다. 반응물을 밤새 주위 온도로 따뜻하게 했다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔여물을 EtOAc 및 1N NaOH로 희석했다. 추가 NaOH 펠렛을 첨가하여 수성 층을 염기성화했다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔여 오일을 5% MeOH/EtOAc로 용리하는 실리카 크로마토그래피로 정제하여 (2R,4R)-4-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘 (4.82 g, 77.1 %)을 갈색 오일로서 얻었다. MS (apci) m/z = 296.1 (M+H).

[0806] 단계 D: 에틸 5-((2R,4R)-4-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트의 제조. 단계 A에서 (2R,4R)-4-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘을 사용하여, 제조 C의 방법에 따라 제조했다. MS (apci) m/z = 485.1 (M+H).

[0807] 단계 E: 5-((2R,4R)-2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산의 제조. 에틸 5-((2R,4R)-4-(tert-부틸디메틸 실릴옥시)-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트 (205 mg, 0.422 mmol)을 EtOH (2.0 mL)에서 현탁시키고, 1M LiOH (0.845 ml, 0.845 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 4시간 동안 가열 환류시키고, 1M LiOH (0.845 ml, 0.845 mmol)의 다른 부분을 첨가했다. 혼합물을 밤새 가열 환류시키고, 주위 온도로 냉각시키고, 농축했다. 잔여물을 물에서 희석시키고, 혼합물을 2N HCl로 처리하여 pH 1을 달성했다. 혼합물을 DCM 및 EtOAc로 추출하고, 조합된 추출물을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 5-((2R,4R)-2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (124 mg, 86%)을 밝은 오렌지색 고형물로서 얻었다.

[0808] 단계 F: N-사이클로프로필-5-((2R,4R)-2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드의 제조. 5-((2R,4R)-2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산을 사용하고 tert-부틸 아민을 사이클로프로필아민으로 치환하여 실시예 1에서 기재된 방법으로 제조하여 최종 생성물을 백색 고형물로서 제공했다 (15 mg, 66% 수율). MS (apci) m/z = 382.1 (M+H).

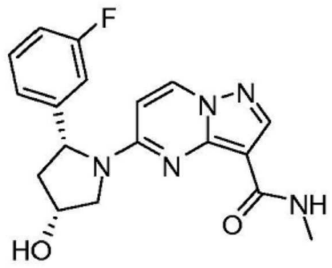
[0809] **실시예 42**

[0810] 

[0811] N-tert-부틸-5-((2R,4R)-2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0812] 5-((2R,4R)-2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 및 tert-부틸 아민을 사용하여 실시예 1에서 기재된 방법으로 제조하여 최종 생성물을 백색 고형물로서 제공했다 (24 mg, 100% 수율). MS (apci) m/z = 398.1 (M+H).

[0813] **실시예 43**

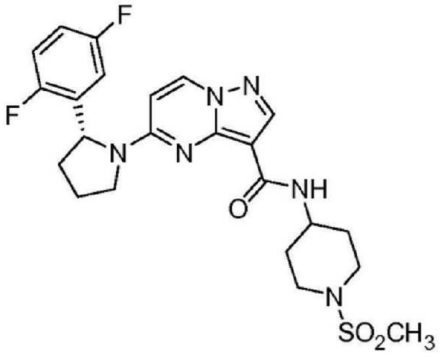


[0814]

[0815] 5-((2R,4R)-2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1-일)-N-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0816] 5-((2R,4R)-2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 및 메틸아민을 사용하여 실시예 1에서 기재된 방법으로 제조하여 최종 생성물을 백색 고형물로서 제공했다 (9.4 mg, 45% 수율). MS (apci) m/z = 356.1 (M+H).

[0817] **실시예 44**

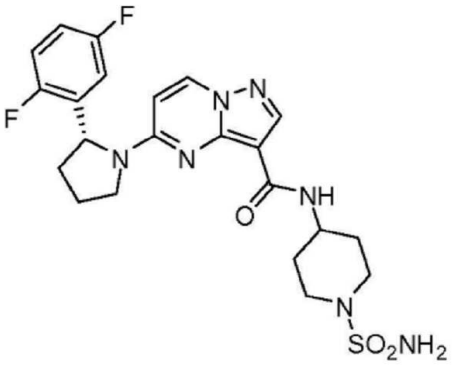


[0818]

[0819] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0820] 1-(메틸설포닐)피페리딘-4-아민 하이드로클로라이드(1.5 당량)을 사용하여 실시예 1에서 기재된 방법으로 제조했다. 표제 화합물을, SiO_2 칼럼 (50% EtOAc-헥산, 그 다음 EtOAc, 그 다음 10% MeOH-EtOAc로 용리)으로 정제한 후 백색 고형물로서 단리했다(83% 수율). MS (apci) m/z = 505.0 (M+H).

[0821] **실시예 45**

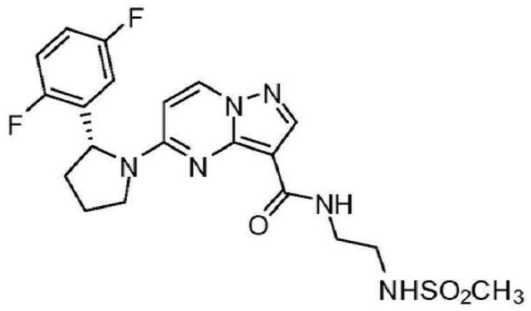


[0822]

[0823] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(1-설파모일피페리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0824] 4-아미노피페리딘-1-설폰아미드 (1.5 당량) 을 사용하여 실시예 1에서 기재된 방법으로 제조했다. 표제 화합물을, SiO_2 칼럼 정제 (50% EtOAc-헥산, 그 다음 EtOAc, 그 다음 10% MeOH-EtOAc로 용리) 후 백색 고형물로서 단리했다 (80% 수율). MS (apci) m/z = 506.0 (M+H).

[0825] **실시예 46**

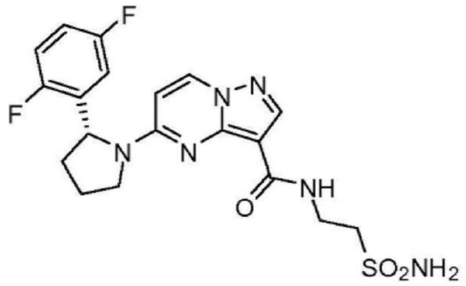


[0826]

[0827] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-(메틸설폰아미도)에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0828] N-(2-아미노에틸)메탄설폰아미드 하이드로클로라이드 (2.0 당량)을 사용하여 실시예 1에서 기재된 방법으로 제조했다. 표제 화합물을, SiO_2 칼럼 정제 (50% EtOAc-헥산, 그 다음 EtOAc, 그 다음 10% MeOH-EtOAc로 용리) 후 백색 고형물로서 단리했다 (67% 수율). MS (apci) m/z = 465.0 (M+H).

[0829] **실시예 47**

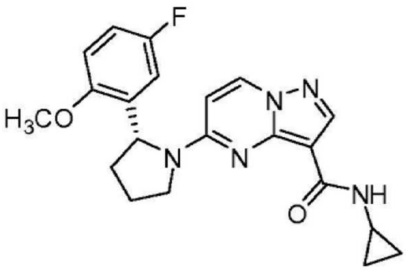


[0830]

[0831] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-설파모일에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0832] 2-아미노에탄설폰아미드 (2.0 당량)을 사용하여 실시예 1에서 기재된 방법으로 제조했다. 표제 화합물을, SiO_2 칼럼 정제 (50% EtOAc-헥산, 그 다음 EtOAc, 그 다음 10% MeOH-EtOAc로 용리) 후 백색 고형물로서 단리했다 (67% 수율). MS (apci) m/z = 451.0 (M+H).

[0833] **실시예 48**

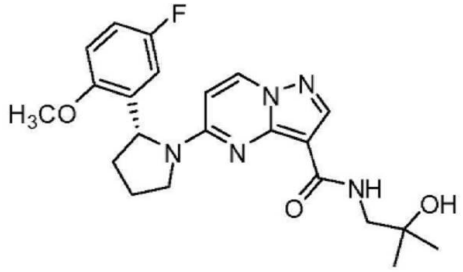


[0834]

[0835] (R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0836] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 G) 및 사이클로프로필아민을 사용하여 실시예 1에서 기재된 방법으로 제조하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다(19 mg, 68% 수율). MS (apci) m/z = 396.0 (M+H).

[0837] **실시예 49**

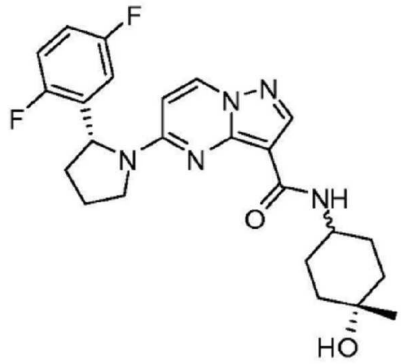


[0838]

[0839] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0840] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 G) 및 1-아미노-2-메틸프로판-2-올을 사용하여 실시예 1에서 기재된 방법으로 제조하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (17 mg, 55% 수율). MS (apci) m/z = 428.1 (M+H).

[0841] **실시예 50**



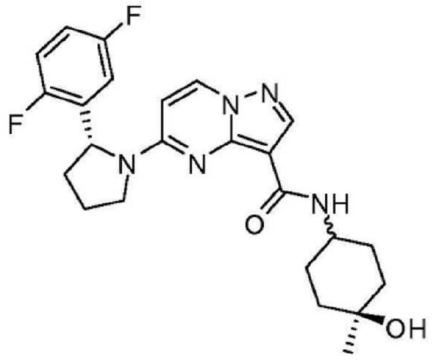
[0842]

[0843] 5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(4-하이드록시-4-메틸 사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드 (부분입체이성질체 1)

[0844] 단계 A: 부분입체이성질체 tert-부틸-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실 카바메이트의 제조. 건조 THF (28.1 mL, 5.63 mmol) 중 tert-부틸 4-옥소사이클로헥실카바메이트 (1.20 g, 5.63 mmol)의 용액을 -78 ℃로 냉각시키고, 3.0 M MeMgCl (5.72 mL, 17.2 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 따뜻해지도록 하고, 48시간 동안 교반했다. 반응물을 포화 NH_4Cl (10 mL)로 켄칭하고, 진공에서 농축했다. 잔여물을 물에서 희석시키고, DCM 및 고형 시트르산을, 상이 분리될 때까지 첨가했다. 유기 층을 제거하고, 포화 $NaHCO_3$, 물 및 염수로 세정했다. 용액을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 부분입체이성질체 생성물의 혼합물을 백색 고형물로서 얻었다. 2개의 부분입체이성질체를, 20-80% EtOAc/헥산의 구배로 용리하는 실리카 크로마토그래피를 사용하여 분리했다: 소수 이성질체 (45.1 mg, 7% 수율), 다수 이성질체 (113 mg, 18% 수율). MS (apci) m/z = 130.0 (M+H - Boc).

[0845] 단계 B: 5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드의 제조 (부분입체이성질체 1). 단계 A로부터의 소수 이성질체 (45.1 mg, 0.197 mmol)을 DCM (1.0 mL)에서 용해시키고, 디옥산 (492 μL, 1.97 mmol) 중 4N HCl을 첨가했다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하고, 농축하여 4-아미노-1-메틸사이클로헥산올 (소수 이성질체)을 얻었다. 4-아미노-1-메틸사이클로헥산올을 실시예 1에서 약술된 절차에 따라 (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 C) 와 반응시켜 표제 생성물을 백색 고형물로서 제공했다 (14 mg, 48% 수율). MS (apci) m/z = 456.1 (M+H).

[0846] **실시예 51**

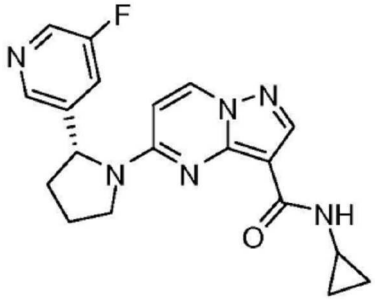


[0847]

[0848] 5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드 (부분입체이성질체 2)

[0849] 실시예 50에서의 단계 A로부터의 다수 이성질체 (45.1 mg, 0.197 mmol)을 DCM (1.0 mL)에서 용해시키고, 디옥산 중 4N HCl(492 μL, 1.97 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하고, 농축하여 4-아미노-1-메틸사이클로헥산올 (다수 이성질체)를 얻었다. 4-아미노-1-메틸사이클로헥산올을, 실시예 1에서 약술된 절차에 따라 (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 C)과 반응시켜 표제 생성물을 백색 고형물로서 제공했다 (10.7 mg, 38% 수율). MS (apci) m/z = 456.1 (M+H).

[0850] **실시예 52**

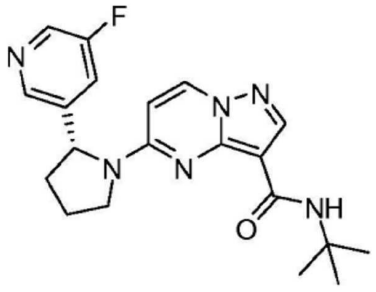


[0851]

[0852] (R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0853] 건조 DMF (0.5 mL) 중 (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 I, 30.0 mg, 0.092 mmol) 및 HATU (52.1 mg, 0.137 mmol)의 용액에 사이클로프로필아민 (10.5 mg, 0.183 mmol), 그 다음 디이소프로필에틸아민 (35.5 mg, 0.275 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 질소 분위기 하에서 43시간 동안 교반했다. 조 혼합물을 0-50% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (26 mg, 78% 수율). MS (apci) m/z = 367.0 (M+H).

[0854] **실시예 53**



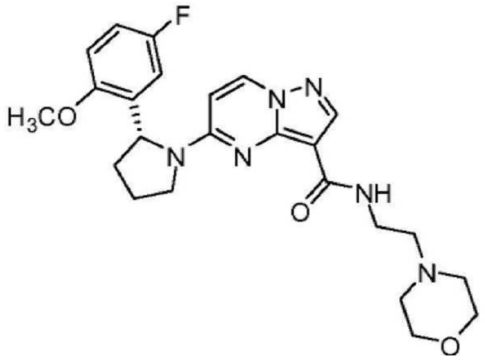
[0855]

[0856] (R)-N-tert-부틸-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0857] (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 I) 및 2-메틸프로판-2-아민을 사용하여 실시예 1에서 기재된 바와 같은 방법으로 제조하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었

다 (23 mg, 67% 수율). MS (apci) m/z = 383.1 (M+H).

[0858] **실시예 54**

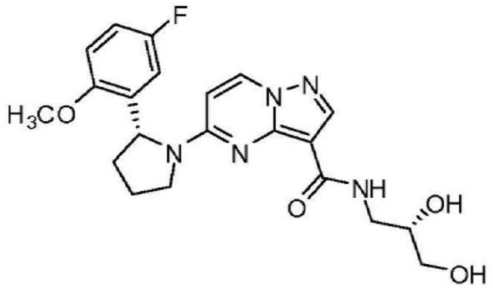


[0859]

[0860] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-모폴리노에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0861] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 G) 및 2-모폴리노에탄아민 (1.5 당량)을 사용하여, 실시예 4에서 기재된 바와 같은 방법으로 제조했다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (65% 수율). MS (apci) m/z = 469.1 (M+H).

[0862] **실시예 55**

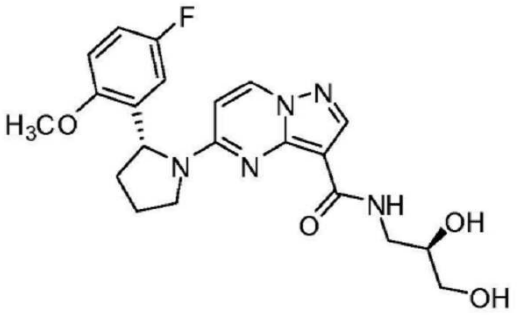


[0863]

[0864] N-((S)-2,3-디하이드록시프로필)-5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0865] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 G) 및 (S)-3-아미노프로판-1,2-디올 (2.0 당량)을 사용하여, 실시예 1의 방법으로 제조했다. 조 물질을, EtOAc로, 그 다음 10% MeOH-EtOAc로 용리하는 SiO_2 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다(53% 수율). MS (apci) m/z = 430.1 (M+H).

[0866] **실시예 56**



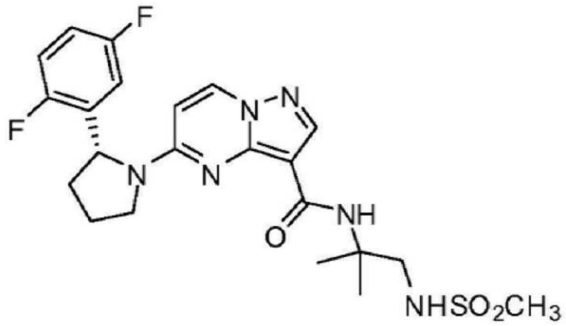
[0867]

[0868] N-((R)-2,3-디하이드록시프로필)-5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0869] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 G) 및 (R)-3-아미노프로판-1,2-디올 (2.0 당량)을 사용하여, 실시예 1의 방법으로 제조했다. 조 물질을, EtOAc로, 그 다음 10%

MeOH-EtOAc로 용리하는 SiO_2 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (46% 수율). MS (apci) m/z = 430.1 (M+H).

[0870] **실시예 57**



[0871]

[0872] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-메틸-1-(메틸설폰아미도)프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

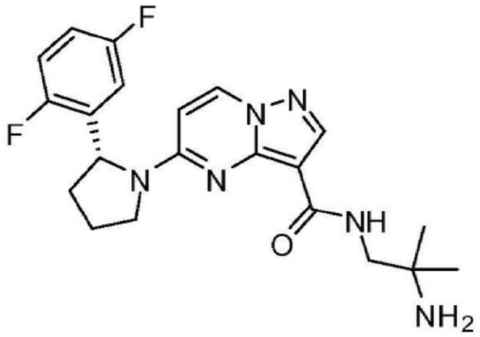
[0873] 단계 A: tert-부틸 2-아미노-2-메틸프로필카바메이트의 제조. tert-부틸 페닐 카보네이트 (0.421 mL, 2.270 mmol)에 EtOH (4.5 mL) 중 2-메틸프로판-1,2-디아민 (200 mg, 2.270 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 가열 환류했다. 혼합물을 농축하고, 잔여물을 물에 희석했다. 혼합물을 2N HCl로 pH 4로 산성화하고, DCM으로 세정했다. 수성 층을 1M NaOH (2 mL)로 처리하고, DCM로 추출했다. 조합된 유기 층들을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 tert-부틸 2-아미노-2-메틸프로필카바메이트 (158 mg, 37 % 수율)을 무색 오일로서 얻었다. MS (apci) m/z = 188.9 (M+H).

[0874] 단계 B: (R)-tert-부틸 2-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미도)-2-메틸프로필카바메이트의 제조. tert-부틸 2-아미노-2-메틸프로필카바메이트을 사용하여실시예 1에서 기재된 방법으로 제조하여 표제 화합물을 무색 오일로서 제공했다 (109 mg, 100% 수율). MS (apci) m/z = 515.2 (M+H).

[0875] 단계 C: (R)-N-(1-아미노-2-메틸프로판-2-일)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드 하이드로클로라이드의 제조. (R)-tert-부틸 2-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미도)-2-메틸프로필카바메이트 (109 mg, 0.212 mmol)을 DCM (1.0 mL)에서 용해시키고, 디옥산 (0.530 mL, 2.12 mmol) 중 4N HCl을 첨가했다. 혼합물을 주위 온도에서 4시간 동안 교반하고, 농축하여 표제 화합물 (105 mg)을 얻었다. MS (apci) m/z = 415.2 (M+H).

[0876] 단계 D: (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-메틸 -1-(메틸설폰아미도)프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드의 제조. (R)-N-(1-아미노-2-메틸프로판-2-일)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a] 피리미딘-3-카복사미드 하이드로클로라이드 (24.0 mg, 0.0532 mmol)을 DCM (0.53 mL)에서 용해시키고, 트리에틸아민 (15.2 μL, 0.109 mmol), 그 다음 $MeSO_2Cl$ (4.34 μL, 0.0559 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석했다. 혼합물을 물 및 염수로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용액을 여과하고, 농축하여 표제 화합물 (8.0 mg, 30 % 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. MS (apci) m/z = 493.1 (M+H).

[0877] **실시예 58**

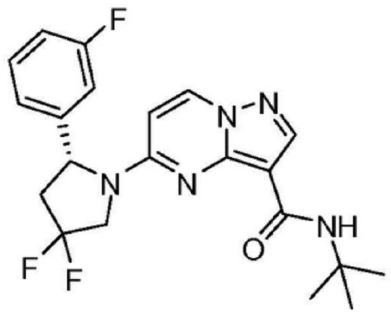


[0878]

[0879] (R)-N-(2-아미노-2-메틸프로필)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0880] 2-메틸프로판-1,2-디아민을 사용하여, 실시예 1에서 기재된 방법으로 제조했다. 조 생성물을 0-100% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (3.9 mg, 6.0% 수율). MS (apci) m/z = 415.1 (M+H).

[0881] **실시예 59**



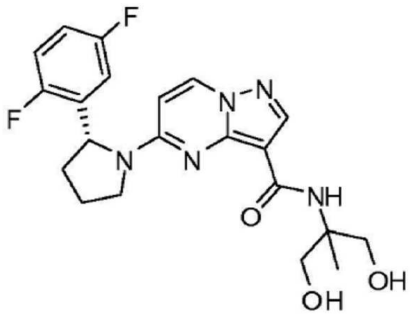
[0882]

[0883] (R)-N-tert-부틸-5-(4,4-디플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0884] 단계 A: (R)-N-tert-부틸-5-(2-(3-플루오로페닐)-4-옥소피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드의 제조: DCM (2.0 mL) 중 N-tert-부틸-5-((2R,4R)-2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드 (실시예 42, 10 mg, 0.025 mmol) 및 데스마틴 시약(Dess-Martin reagent)(16 mg, 0.038 mmol)을 주위 온도에서 밤새 교반했다. 1N NaOH (2.5 mL)을 첨가하고, 반응물을 30분 동안 교반했다. 염수 (2.5 mL)을 첨가하고, 분량의 DCM으로 여러번 세정하면서 반응물을 상 분리기 프릿(frit)을 통해 여과하였다. DCM 용액을 농축하고, 잔여물을 역상 크로마토그래피 (20-70% 아세토니트릴/물)로 정제하여 표제 화합물 (2.7 mg, 27 % 수율)을 맑은 오일로 제공했다. MS (apci) m/z = 396.0 (M+H).

[0885] 단계 B: (R)-N-tert-부틸-5-(4,4-디플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드의 제조: (R)-N-tert-부틸-5-(2-(3-플루오로페닐)-4-옥소피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드 (1.40 mg, 3.54 μmol) 및 *비스-(2-메톡시에틸)아미노설퍼 트리플루오라이드* (1.57 mg, 7.08 μmol)를 DCM (2.0 mL)에서 혼합하고, 반응물을 주위 온도에서 밤새 교반했다. 1N NaOH (1.0 mL)을 첨가하고, 반응물을 30분 동안 교반했다. 염수 (1.0 mL)을 첨가하고, 분량의 DCM으로 여러번 세정하면서 반응물을 상 분리기 프릿(frit)을 통해 여과하였다. DCM 용액을 농축하고, 잔여물을 역상 크로마토그래피 (0-70% 아세토니트릴/물)로 정제하여 표제 화합물 (1.30 mg, 88.0 % 수율)을 백색 고형물로서 제공했다. MS (apci) m/z = 418.1 (M+H).

[0886] **실시예 60**

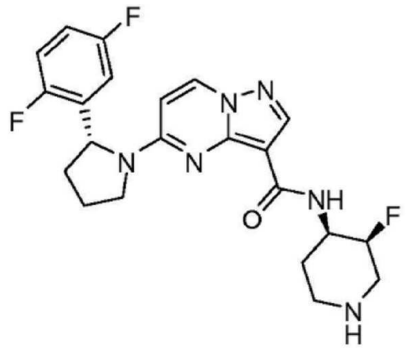


[0887]

[0888] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(1,3-디하이드록시-2-메틸프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0889] 2-아미노-2-메틸프로판-1,3-디올 (2.0 당량)을 사용하여, 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. 조 물질을, EtOAc로, 그 다음 10% MeOH-EtOAc로 용리하는 SiO_2 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 제공했다(54% 수율). MS (apci) m/z = 432.1 (M+H).

[0890] **실시예 61**



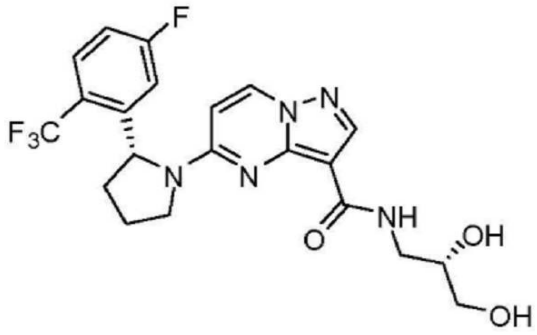
[0891]

[0892] 5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((3S,4R)-3-플루오로피페리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드 하이드로클로라이드

[0893] 단계 A: (3S,4R)-tert-부틸 4-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미도)-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트의 제조. (3S,4R)-tert-부틸 4-아미노-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트 (1.5 당량)을 사용하여 실시예 1의 방법에 따라 제조했다. 표제 화합물을 백색 고형물로 얻었다(79% 수율). MS (apci) m/z = 545.21 (M+H).

[0894] 단계 B: 5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((3S,4R)-3-플루오로피페리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드 하이드로클로라이드의 제조. EtOAc (1.5 mL) 중 단계 A로부터의 표제 화합물 (50.0 mg, 0.092 mmol)의 용액에 디옥산 (0.460 mL, 1.85 mmol) 중 4M HCl를 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 6시간 동안 교반했다 (백색 침전물 형성). 혼합물을 건조 Et_2O (2 용적)로 희석하고, 초음파처리하여 미세 백색 서스펜션을 얻었다. 고형물을 수집하고, 건조 Et_2O로 세정하고, 진공 하에서 건조하여 표제 화합물을 백색 고형물로 얻었다(42 mg, 95% 수율). MS (apci) m/z = 445.1 (M+H).

[0895] **실시예 62**

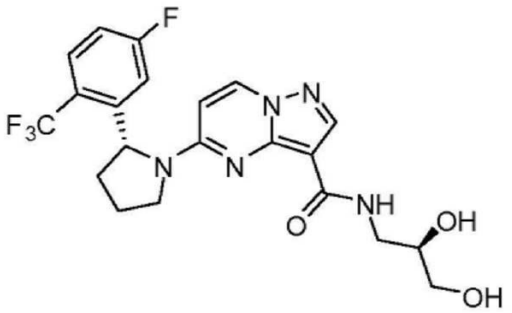


[0896]

[0897] N-((S)-2,3-디하이드록시프로필)-5-((R)-2-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0898] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 M) 및 (S)-3-아미노프로판-1,2-디올을 사용하여 실시예 1에서 기재된 방법으로 제조했다. 조 물질을 역상 HPLC (0-60% 아세토니트릴/물)로 정제하여 표제 화합물 (26 mg, 73% 수율)을 제공했다. MS (apci) m/z = 468.1 (M+H).

[0899] **실시예 63**

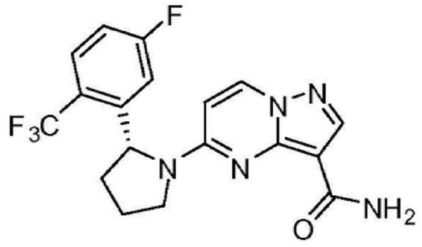


[0900]

[0901] N-((R)-2,3-디하이드록시프로필)-5-((R)-2-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐) 피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0902] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 M) 및 (R)-3-아미노프로판-1,2-디올을 사용하여 실시예 1에서 기재된 방법으로 제조했다. 조 물질을 역상 HPLC (0-60% 아세토니트릴/물)로 정제하여 표제 화합물 (34 mg, 73% 수율)을 제공했다. MS (apci) m/z = 468.1 (M+H).

[0903] **실시예 64**

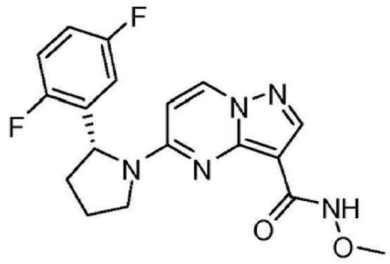


[0904]

[0905] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0906] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 M) 및 암모늄 클로라이드를 사용하여 실시예 1에서 기재된 방법으로 제조했다. 조 물질을 역상 HPLC (0-60% 아세토니트릴/물)로 정제하여 표제 화합물 (23 mg, 78% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 394.0 (M+H).

[0907] **실시예 65**

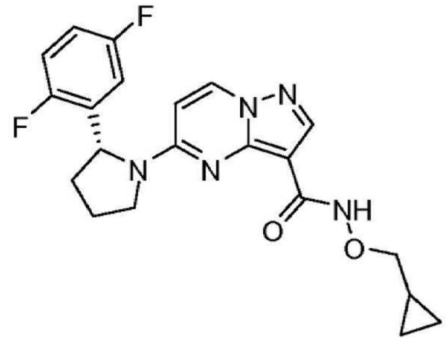


[0908]

[0909] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0910] O-메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드 (2.0 당량)을 사용하여 실시예 1에서 기재된 방법으로 제조했다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다(53% 수율). MS (apci) m/z = 374.1 (M+H).

[0911] **실시예 66**

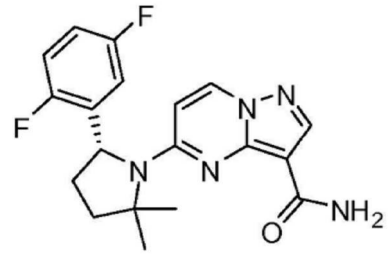


[0912]

[0913] (R)-N-(사이클로프로필메톡시)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0914] O-(사이클로프로필메틸)하이드록실아민 (2.0 당량)을 사용하여 실시예 1에서 기재된 방법으로 제조했다. 표제 화합물을 백색 고형물로 얻었다(31% 수율). MS (apci) m/z = 414.1 (M+H).

[0915] **실시예 67**



[0916]

[0917] (R)-5-(5-(2,5-디플루오로페닐)-2,2-디메틸피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0918] 단계 A: (R)-tert-부틸 5-(2,5-디플루오로페닐)-2,2-디메틸피롤리딘-1-카복실레이트의 제조. tert-부틸 피롤리딘-1-카복실레이트를 tert-부틸 2,2-디메틸피롤리딘-1-카복실레이트로 치환하여 제조 A, 단계 A에서 기재된 방법으로 제조하여 표제 화합물을 백색 고형물로 제공했다(640 mg, 37% 수율). MS (apci) m/z = 212.1 (M+H - Boc).

[0919] 단계 B: (R)-5-(2,5-디플루오로페닐)-2,2-디메틸피롤리딘 하이드로클로라이드의 제조. (R)-tert-부틸 5-(2,5-디플루오로페닐)-2,2-디메틸 피롤리딘-1-카복실레이트을 사용하여 제조 A, 단계 B에서 기재된 바와 같은 방법으로 제조하여 표제 화합물 (420 mg, 97% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 212.1 (M+H).

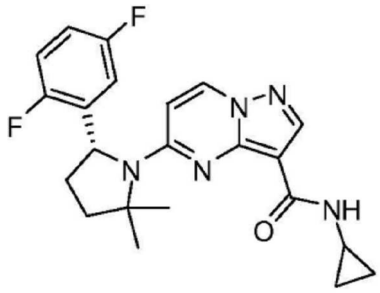
[0920] 단계 C: (R)-에틸 5-(5-(2,5-디플루오로페닐)-2,2-디메틸피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트의 제조. 밀폐 압력 튜브에 (R)-5-(2,5-디플루오로 페닐)-2,2-디메틸피롤리딘 HCl 염 (300 mg, 1.21 mmol), 디이소프로필에틸아민 (423 μl, 2.42 mmol), 에틸 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트 (273 mg, 1.21 mmol) 및 이소프로판올 (2.0 mL)를 충전했다. 튜브를 밀폐하고, 혼합물을 160 ℃에서 3일 동안 가열했다.

추가 에틸 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트 (273 mg, 1.21 mmol)을 첨가하고, 반응물을 160 ℃에서 2일 동안 가열했다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔여물을 (0-60% 아세토니트릴/H_2O로 용리하는) 역상 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (136 mg, 28%)을 베이지색 고형물로 제공했다. MS (apci) m/z = 401.1 (M+H).

[0921] 단계 D: (R)-5-(5-(2,5-디플루오로페닐)-2,2-디메틸피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산의 제조. (R)-에틸 5-(5-(2,5-디플루오로페닐)-2,2-디메틸피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트 (136 mg, 0.340 mmol)을 MeOH (5.0 mL)에서 용해시키고, 1N NaOH (3.40 mL, 3.40 mmol)을 첨가했다. 반응물을 주위 온도에서 5일 동안 교반하고, 그 다음 4시간 동안 가열 환류했다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 염수 (10 mL) 및 2N HCl (5 mL)의 혼합물에 붓고, DCM로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 PS 페이퍼를 통해 여과하고, 농축하여 표제 화합물 (123 mg, 97% 수율)을 베이지색 고형물로서 제공했다. MS (apci) m/z = 373.0 (M+H).

[0922] 단계 E: (R)-5-(5-(2,5-디플루오로페닐)-2,2-디메틸피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드의 제조. (R)-5-(5-(2,5-디플루오로페닐)-2,2-디메틸피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 및 암모늄 클로라이드를 사용하여 실시예 1에서 기재된 방법으로 제조했다. 조 물질을 역상 HPLC (0-70% 아세토니트릴/물)로 정제하여 표제 화합물 (8.5 mg, 33% 수율)을 제공했다. MS (apci) m/z = 372.1 (M+H).

[0923] **실시예 68**

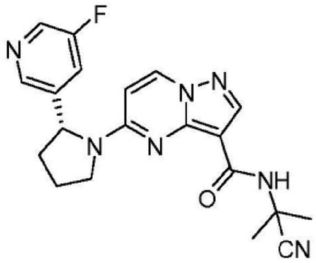


[0924]

[0925] (R)-N-사이클로프로필-5-(5-(2,5-디플루오로페닐)-2,2-디메틸피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0926] 단계 D에서 (R)-5-(5-(2,5-디플루오로페닐)-2,2-디메틸피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 및 사이클로프로필아민을 사용하여 실시예 1에서 기재된 방법으로 제조했다. 조 물질을 역상 HPLC (0-75% 아세토니트릴/물)로 정제하여 표제 화합물 (11 mg, 39% 수율)을 제공했다. MS (apci) m/z = 412.1 (M+H).

[0927] **실시예 69**

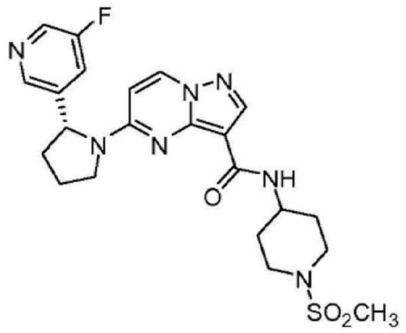


[0928]

[0929] (R)-N-(2-시아노프로판-2-일)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0930] (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 I) 및 2-아미노-2-메틸프로판니트릴을 사용하여 실시예 1에서 기재된 방법으로 제조하여 표제 화합물을 백색 고형물로 얻었다 (21 mg, 57% 수율). MS (apci) m/z = 394.1 (M+H).

[0931] **실시예 70**

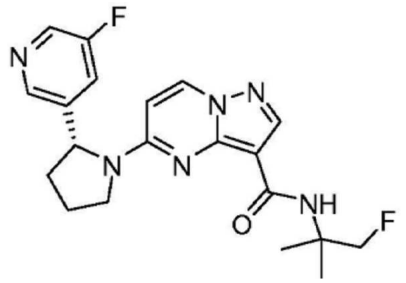


[0932]

[0933] (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0934] (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 I) 및 1-(메틸설포닐)피페리딘-4-아민를 사용하여 실시예 1에서 기재된 바와 같은 방법으로 제조하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (44 mg, 100% 수율). MS (apci) m/z = 488.1 (M+H).

[0935] **실시예 71**

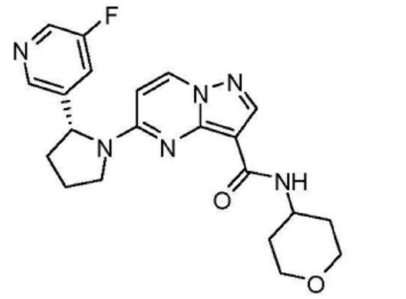


[0936]

[0937] (R)-N-(1-플루오로-2-메틸프로판-2-일)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0938] (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 I) 및 1-플루오로-2-메틸프로판-2-아민을 사용하여 실시예 1에서 기재된 방법으로 제조하여 표제 화합물을 백색 고형물로 얻었다 (37 mg, 100% 수율). MS (apci) m/z = 401.0 (M+H).

[0939] **실시예 72**

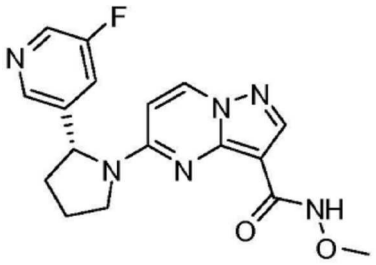


[0940]

[0941] (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0942] (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 I) 및 테트라하이드로-2H-피란-4-아민을 사용하여 실시예 1에서 기재된 바와 같은 방법으로 제조하여 표제 화합물을 백색 고형물로 얻었다(34 mg, 90% 수율). MS (apci) m/z = 411.1 (M+H).

[0943] **실시예 73**

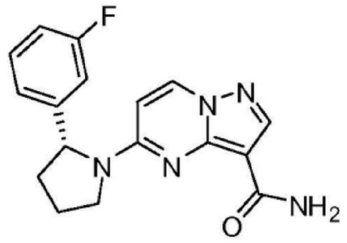


[0944]

[0945] (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0946] (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 I) 및 O-메틸하이드록실아민을 사용하여 실시예 1에서 기재된 바와 같은 방법으로 제조하여 표제 화합물을 백색 고형물로 얻었다 (15 mg, 35% 수율). MS (apci) m/z = 357.0 (M+H).

[0947] **실시예 74**

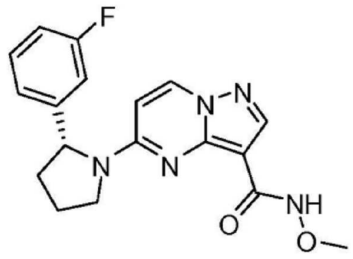


[0948]

[0949] (R)-5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0950] CCl_4 (1.0 mL) 중 (R)-5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 E, 50.0 mg, 0.153 mmol)의 서스펜션에 티오닐 클로라이드 (182 mg, 1.53 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 가열 환류했다 (5분 후 균질). 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 농축하여 부서지기 쉬운 포옴(foam)을 얻었다. 포옴을 건조 THF (2 mL)에서 용해시키고, 디메틸아미노피리딘 (DMAP) (3.74 mg, 0.031 mmol)을 첨가했다. 무수 암모니아를, 5분 동안 교반하면서 혼합물에 거품을 일으켰다. 반응 용기를 밀폐하고, 반응물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반했다. 혼합물을 H_2O (4 mL)에 첨가하고, EtOAc로 추출했다. 조합된 추출물을 1M Na_2CO_3, H_2O 및 포화 NaCl로 세정했다. 용액을 황산마그네슘/활성탄 상에서 건조시키고, SiO_2 플러그를 통해 여과했다(용리를 위해 EtOAc 이후 10% MeOH/EtOAc). 용액을 농축하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (38 mg, 76%). MS (apci) m/z = 326.0 (M+H).

[0951] **실시예 75**



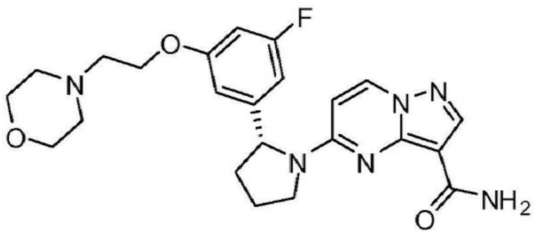
[0952]

[0953] ((R)-5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0954] CCl_4 (1.5 mL) 중 (R)-5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 E, 50.0 mg, 0.153 mmol)의 서스펜션에 티오닐 클로라이드 (182 mg, 1.53 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 가열 환류했다 (균질). 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 농축하여 부서지기 쉬운 베이지색 포옴을 얻었다. DMAP (3.7 mg, 0.031 mmol), 메틸하이드록실 아민 HCl (38.4 mg, 0.460 mmol) 및 건조 THF (2 mL)을 첨가하고 혼합했다. 디이소프로필에틸아민 (79.2 mg, 0.613 mmol)을 첨가하고, 반응물을 질소로 플러시(flush)하고, 주위 온

도에서 18시간 동안 교반했다. 혼합물을 H_2O (4 mL)로 희석하고, EtOAc로 추출하고, 조합된 추출물을 1M Na_2CO_3, H_2O 및 포화 NaCl로 세정했다. 용액을 황산마그네슘/활성탄 상에서 건조시키고, EtOAc로 용리하는 SiO_2 플러그를 통해 여과했다. 혼합물을 농축하여 백색 포옴을 얻었고, 이를 최소 CH_2Cl_2에 용해시키고, 건조 헥산으로 처리하여 미세 백색 서스펜션을 얻었다. 혼합물을 농축하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다(42 mg, 77%). MS (apci) m/z = 356.0 (M+H).

[0955] **실시예 76**

[0956] 

[0957] (R)-5-(2-(3-플루오로-5-(2-모폴리노에톡시)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0958] 단계 A: (R)-tert-부틸 2-(3-플루오로-5-하이드록시페닐)피롤리딘-1-카복실레이트의 제조. 2-브로모-1,4-디플루오로벤젠을 3-브로모-5-플루오로페닐 아세테이트로 치환하여 제조 A, 단계 A에서 기재된 방법으로 제조하여 표제 화합물 (10.3 g, 62% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 182.1 (M+H - Boc).

[0959] 단계 B: (R)-3-플루오로-5-(피롤리딘-2-일)페놀 하이드로클로라이드의 제조. DCM (20 mL) 중 (R)-tert-부틸 2-(3-플루오로-5-하이드록시페닐)피롤리딘-1-카복실레이트 (10.3 g, 36.5 mmol)의 용액에 디옥산 (36.5 mL, 146 mmol) 중 4N HCl를 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 15시간 동안 교반했다. 수득한 침전물을 여과하고, DCM으로 세정하여 (R)-3-플루오로-5-(피롤리딘-2-일)페놀 하이드로클로라이드를 얻었다(5.81 g, 73.3 % 수율).

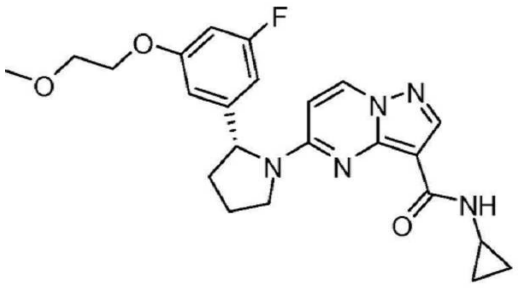
[0960] 단계 C: (R)-에틸 5-(2-(3-플루오로-5-하이드록시페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트의 제조. (R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘 및 (R)-3-플루오로-5-(피롤리딘-2-일)페놀 하이드로클로라이드을 사용하여, 제조 C, 단계 A에서 기재된 방법으로 제조했다. 조 물질을 역상 HPLC (0-60% 아세토니트릴/물)로 정제하여 표제 화합물을 제공했다(775 mg, 94% 수율). MS (apci) m/z = 370.9 (M+H).

[0961] 단계 D: (R)-에틸 5-(2-(3-플루오로-5-(2-모폴리노에톡시) 페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트의 제조. (R)-에틸 5-(2-(3-플루오로-5-하이드록시페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트 (167 mg, 0.451 mmol), 4-(2-클로로에틸)모폴린 하이드로클로라이드 (168 mg, 0.902 mmol), 및 K_2CO_3 (312 mg, 2.25 mmol)을 DMF (5 mL)에서 현탁시키고, 주위 온도에서 15시간 동안 교반했다. 조 반응 혼합물을 역상 HPLC (0-60% 아세토니트릴/물)로 정제하여 표제 화합물 (218 mg, 100% 수율)을 제공했다. MS (apci) m/z = 484.1 (M+H).

[0962] 단계 E: (R)-5-(2-(3-플루오로-5-(2-모폴리노에톡시)페닐) 피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산의 제조. 제조 C, 단계 B에 기재된 가수분해 조건을 사용하여 제조했다. 조 물질을 역상 HPLC (0-40% 아세토니트릴/물)로 정제하여 표제 화합물 (208 mg, 94% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 456.1 (M+H).

[0963] 단계 F: (R)-5-(2-(3-플루오로-5-(2-모폴리노에톡시)페닐) 피롤리딘 -1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드의 제조. (R)-5-(2-(3-플루오로-5-(2-모폴리노에톡시)페닐) 피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 암모늄 클로라이드를 사용하여 실시예 1에서 기재된 방법으로 제조하여 표제 화합물을 백색 고형물로 얻었다 (19 mg, 69% 수율). MS (apci) m/z = 455.1 (M+H).

[0964] **실시예 77**



[0965]

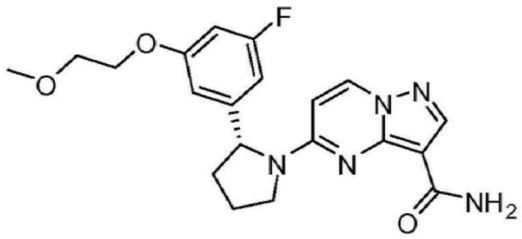
[0966] (R)-N-사이클로프로필-5-(2-(3-플루오로-5-(2-메톡시에톡시)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸 [1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0967] 단계 A: (R)-에틸 5-(2-(3-플루오로-5-(2-메톡시에톡시)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트의 제조. (R)-에틸 5-(2-(3-플루오로-5-하이드록시페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트 (실시예 76 단계 B, 174 mg, 0.470 mmol), 1-브로모-2-메톡시에탄 (196 mg, 1.41 mmol), 및 K_2CO_3 (325 mg, 2.35 mmol)을 DMF (5 mL)에서 현탁시키고, 주위 온도에서 15시간 동안 교반했다. 조 반응 혼합물을 역상 HPLC (0-60% 아세토니트릴/물)로 정제하여 표제 화합물을 제공했다(183 mg, 91% 수율). MS (apci) m/z = 429.0 (M+H).

[0968] 단계 B: (R)-5-(2-(3-플루오로-5-(2-메톡시에톡시)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산의 제조. (R)-에틸 5-(2-(3-플루오로-5-(2-메톡시 에톡시)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트 (178 mg, 0.415 mmol)을 1N NaOH (5 mL) 및 MeOH (5 mL)의 혼합물에서 현탁시켰다. 반응 혼합물을, 완료시까지 주위 온도에서 교반하고, 2N HCl (25 mL)로 켄칭했다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 조합된 유기 분획을 농축하여 표제 화합물을 얻었다(177 mg, 100 % 수율). MS (apci) m/z = 401.0 (M+H).

[0969] 단계 C: (R)-N-사이클로프로필-5-(2-(3-플루오로-5-(2-메톡시에톡시) 페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드의 제조. (R)-5-(2-(3-플루오로-5-(2-메톡시에톡시)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 및 사이클로프로필아민을 사용하여 실시예 1에서 기재된 방법으로 제조하여 표제 화합물을 백색 고형물로 얻었다(16 mg, 52% 수율). MS (apci) m/z = 440.1 (M+H).

[0970] **실시예 78**

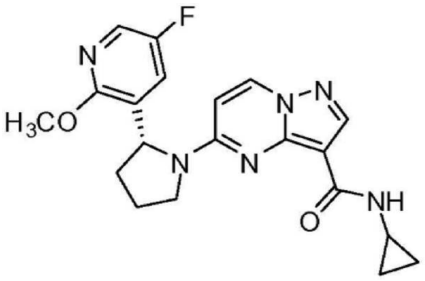


[0971]

[0972] (R)-5-(2-(3-플루오로-5-(2-메톡시에톡시)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0973] 단계 C에서 암모늄 클로라이드를 사용하여 실시예 77에서 기재된 방법으로 제조했다. 조 물질을 역상 HPLC (0-60% 아세토니트릴/물)로 정제하여 표제 화합물을 제공했다(16 mg, 53% 수율). MS (apci) m/z = 400.1 (M+H).

[0974] 실시예 79

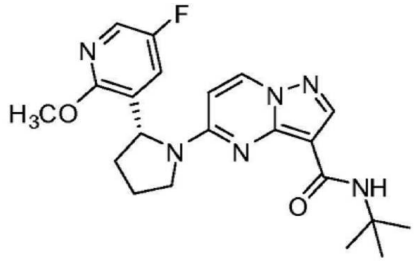


[0975]

[0976] (R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0977] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 K) 및 사이클로프로판아민을 사용하여 실시예 1에서 기재된 방법으로 제조했다. 조합된 유기 추출물을 농축하고, 잔여물을 역상 HPLC (0-70% 아세토니트릴/물)로 정제하여 표제 화합물을 제공했다(19 mg, 57% 수율). MS (apci) m/z = 397.0 (M+H).

[0978] 실시예 80

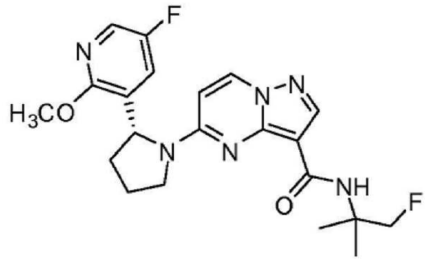


[0979]

[0980] (R)-N-tert-부틸-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0981] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 K)를 사용하여 실시예 1에서 기재된 방법으로 제조했다. 조합된 유기 추출물을 농축하고, 잔여물을 역상 HPLC (0-80% 아세토니트릴/물)로 정제하여 표제 화합물을 제공했다(23 mg, 68% 수율). MS (apci) m/z = 413.0 (M+H).

[0982] 실시예 81

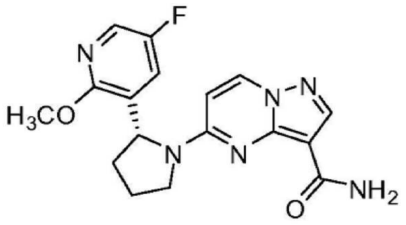


[0983]

[0984] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-플루오로-2-메틸프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0985] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 K) 및 1-플루오로-2-메틸프로판-2-아민을 사용하여 실시예 1에서 기재된 방법으로 제조했다. 조합된 유기 추출물을 농축하고, 잔여물을 역상 HPLC (0-90% 아세토니트릴/물)로 정제하여 표제 화합물을 제공했다(28 mg, 78% 수율). MS (apci) m/z = 431.0 (M+H).

[0986] **실시예 82**

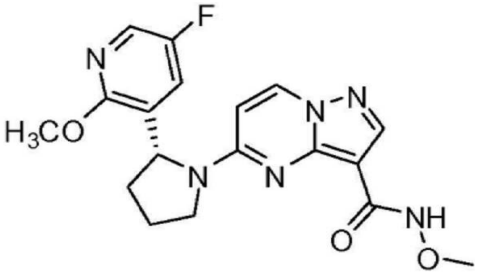


[0987]

[0988] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0989] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 K) 및 MeOH 중 7N NH_3을 사용하여 실시예 1에서 기재된 방법으로 제조했다. 조합된 유기 추출물을 농축하고, 잔여물을 역상 HPLC (0-80% 아세토니트릴/물)로 정제하여 표제 화합물을 제공했다(15 mg, 38% 수율). MS (apci) m/z = 357.0 (M+H).

[0990] **실시예 83**

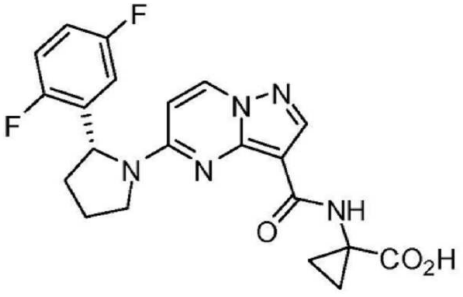


[0991]

[0992] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[0993] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 K) 및 O-메틸하이드록실아민을 사용하여 실시예 1에서 기재된 방법으로 제조했다. 조합된 유기 추출물을 농축하고, 잔여물을 역상 HPLC (0-80% 아세토니트릴/물)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다(29 mg, 67% 수율). MS (apci) m/z = 387.0 (M+H).

[0994] **실시예 84**



[0995]

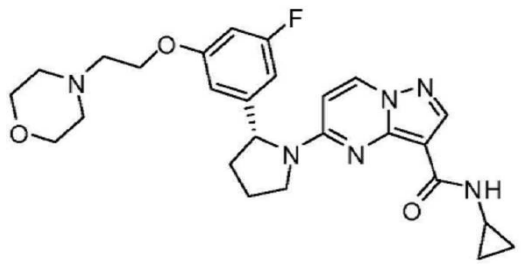
[0996] (R)-1-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미도)사이클로프로판카복실산

[0997] 단계 A: (R)-에틸 1-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미도)사이클로프로판카복실레이트의 제조. 실시예 1의 합성에 대해 기재된 절차에서 에틸 1-아미노사이클로프로판카복실레이트 하이드로클로라이드 (2.0 당량)을 사용하여, 표제 화합물을 백색 고형물로 얻었다 (61% 수율). MS (apci) m/z = 456.1 (M+H).

[0998] 단계 B: (R)-1-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미도)사이클로프로판카복실산의 제조. 2:1 THF-MeOH (1.5 mL) 중 상기 에스테르 (39 mg, 0.086 mmol)의 용액에 1M 수성 LiOH (0.257 mL, 257 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축하고, 잔여 고형물을 H_2O (3 mL)에 용해시켰다. 용액을 1M HCl로 처리하여 pH=3이 되었다. 수득한 침전물을 수집하고, 물로

세정하고, 진공에서 건조시켜 표제 화합물을 백색 고형물로 얻었다(31 mg, 83%). MS (apci) m/z = 428.0 (M+H).

[0999] **실시예 85**

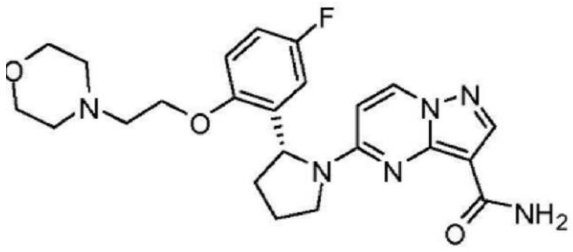


[1000]

[1001] (R)-N-사이클로프로필-5-(2-(3-플루오로-5-(2-모폴리노에톡시)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[1002] 단계 F에서 암모늄 클로라이드를 사이클로프로필아민으로 치환하여 실시예 76에서 기재된 방법으로 제조했다. 조 물질을 역상 HPLC (0-60% 아세토니트릴/물)로 정제하여 표제 화합물을 제공했다(30 mg, 99% 수율). MS (apci) m/z = 495.1 (M+H).

[1003] **실시예 86**



[1004]

[1005] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-(2-모폴리노에톡시) 페닐) 피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[1006] 단계 A: (R)-tert-부틸 2-(2-아세톡시-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-카복실레이트의 제조. 2-브로모-1,4-디플루오로벤젠을 2-브로모-4-플루오로페닐 아세테이트로 치환하여 제조 A, 단계 A에서 기재된 방법으로 제조하여 표제 화합물을 얻었다(5.75 g, 35% 수율). MS (apci) m/z = 224.1 (M+H - Boc).

[1007] 단계 B: (R)-4-플루오로-2-(피롤리딘-2-일)페놀 하이드로클로라이드의 제조. 실시예 76, 단계 B에 대해 약술된 절차에 따라 제조하여 표제 화합물을 얻었다(2.64 g, 59.3 % 수율). MS (apci) m/z = 182.1 (M+H).

[1008] 단계 C: (R)-에틸 5-(2-(3-플루오로-5-하이드록시페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트의 제조. 에틸 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트 및 (R)-4-플루오로-2-(피롤리딘-2-일)페놀 하이드로클로라이드를 사용하여 제조 C, 단계 A에서 기재된 방법으로 제조했다. 조 물질을 역상 HPLC (0-65% 아세토니트릴/물)로 정제하여 표제 화합물을 제공했다(686 mg, 84 % 수율). MS (apci) m/z = 371.0 (M+H).

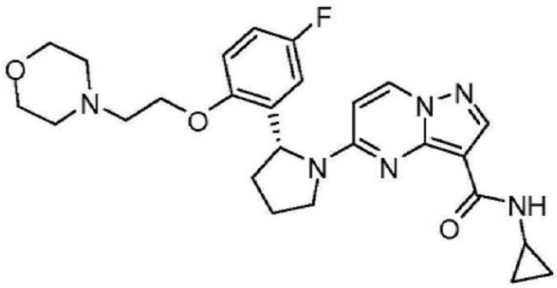
[1009] 단계 D: (R)-에틸 5-(2-(3-플루오로-5-(2-모폴리노에톡시) 페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트의 제조. (R)-에틸 5-(2-(3-플루오로-5-하이드록시페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5피리미딘-3-카복실레이트를 사용하여 실시예 76, 단계 D에서 기재된 절차에 따라 제조했다. 조 반응 혼합물을 역상 HPLC (0-60% 아세토니트릴/물)로 정제하여 표제 화합물을 제공했다(250 mg, 96 % 수율). MS (apci) m/z = 484.1 (M+H).

[1010] 단계 E: (R)-5-(2-(5-플루오로-2-(2-모폴리노에톡시) 페닐) 피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 하이드로클로라이드의 제조. MeOH (10 ml) 중 (R)-에틸 5-(2-(3-플루오로-5-(2-모폴리노에톡시) 페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트 (250 mg, 535 mmol)의 용액에 1N NaOH (수성, 6 mL)을 첨가했다. 반응물을 주위 온도에서 1주 동안 교반하고, 그 다음 농축하고, 디옥산 (5 ml) 중 4N HCl로 처리하여 농축했다. 조 물질을 역상 HPLC (0-50% 아세토니트릴/물)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. MS (apci) m/z = 456.1 (M+H).

[1011] 단계 F: (R)-5-(2-(5-플루오로-2-(2-모폴리노에톡시) 페닐) 피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미

드의 제조. ((R)-5-(2-(5-플루오로-2-(2-모폴리노에톡시) 페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 하이드로클로라이드 및 암모늄 클로라이드를 사용하여, 실시예 76, 단계 F에서 기재된 방법으로 제조하여 표제 화합물을 백색 고형물로 얻었다(42.2 mg, 91% 수율). MS (apci) m/z = 455.1 (M+H).

[1012] **실시예 87**

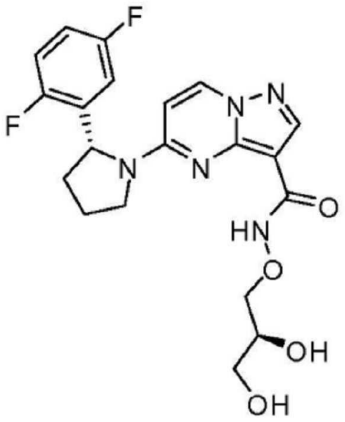


[1013]

[1014] (R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로-2-(2-모폴리노에톡시)페닐) 피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[1015] ((R)-5-(2-(5-플루오로-2-(2-모폴리노에톡시)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 하이드로클로라이드 및 사이클로프로필아민을 사용하여 실시예 76, 단계 F에서 기재된 방법으로 제조하여 표제 화합물을 백색 고형물로 얻었다(35.4 mg, 70% 수율). MS (apci) m/z = 495.1 (M+H).

[1016] **실시예 88**



[1017]

[1018] 5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((S)-2,3-디하이드록시프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[1019] 단계 A: 5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(((S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드의 제조. CCl_4 (1.5 mL) 중 (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 C, 100 mg, 0.290 mmol)의 서스펜션에 티오닐 클로라이드 (0.10 mL, 1.37 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 2.5시간 동안 가열 환류했다. 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 농축하여 잔여 깨어지기 쉬운 포옴을 얻었다. 포옴을 건조 THF (2.0 mL)에서 용해시키고, 용액을 순차적으로 DMAP, DIEA 및 (S)-O-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)하이드록실아민 (85.5 mg, 0.581 mmol)로 처리했다. 반응물을 주위 온도에서 4.5시간 동안 교반하고, 대략 0.5 mL 로 농축했다. 혼합물을 H_2O (5 mL)으로 희석하고, 50% EtOAc-헥산으로 추출했다. 조합된 추출물을 1M HCl, H_2O, 1M Na_2CO_3 및 포화 NaCl로 세정했다. 용액을 황산마그네슘 및 활성탄 상에서 건조시키고, 그 다음 먼저 50% EtOAc-헥산으로, 그 다음 10% MeOH-EtOAc로 용리하는 쇼트 SiO_2 플러그를 통해 여과했다. MeOH-EtOAc 풀(pool)을 농축하여 무색 포옴을 얻었다. 포옴을 최소 CH_2Cl_2에서 용해시키고 헥산으로 처리하여 백색 서스펜션을 얻었다. 서스펜션을 농축하여 표제 화합물을 백색 고형물로 얻었고, 이를 진공에서 건조시켰다(137 mg, 100%). MS (apci) m/z = 474.1 (M+H).

[1020] 단계 B: 5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((S)-2,3-디하이드록시프로폭시)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드의 제조. THF (4.0 mL) 중 5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(((S)-2,2-디메

틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시) 피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드 (135 mg, 0.285 mmol)의 용액에 6M HCl (1.0 mL)을 적가하고, 혼합물을 주위 온도에서 1.5시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 대략 1 mL로 농축하고, H_2O (5 mL)로 희석했다. 수득한 우유빛 백색 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 조합된 추출물을 1M Na_2CO_3 및 포화 NaCl로 세정했다. EtOAc 용액을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 황산마그네슘의 층으로 캡핑된 패킹 셀라이트 패드를 통해 여과했다. 용액을 농축하여 무색 포옴을 얻었고, 이를 최소 CH_2Cl_2에서 용해시키고, 헥산으로 처리하여 백색 서스펜션을 얻었다. 서스펜션을 농축하여 표제 화합물을 백색 고형물로 얻었고, 이를 진공에서 건조시켰다 (102 mg, 82%). MS (apci) m/z = 434.0 (M+H).

[1021] **실시예 89**

[1022] 

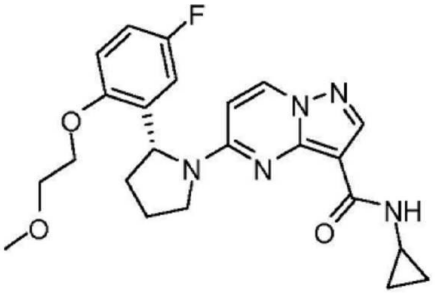
[1023] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-(2-메톡시에톡시)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[1024] 단계 A: (R)-메틸 5-(2-(5-플루오로-2-(2-메톡시에톡시)페닐) 피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트의 제조. 4-(2-클로로에틸)모폴린 하이드로클로라이드를 1-브로모-2-메톡시에탄으로 치환하여 실시예 86, 단계 D에서 기재된 방법으로 제조하여 표제 화합물을 얻었다(209 mg, 80% 수율). MS (apci) m/z = 415.0 (M+H).

[1025] 단계 B: (R)-5-(2-(5-플루오로-2-(2-메톡시에톡시)페닐) 피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산의 제조. 실시예 77, 단계 B에서 기재된 방법으로 (R)-메틸 5-(2-(5-플루오로-2-(2-메톡시에톡시)페닐) 피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트로부터 제조하여 표제 화합물을 얻었다(163 mg, 84% 수율). MS (apci) m/z = 401.0 (M+H).

[1026] 단계 C: 제조 (R)-5-(2-(5-플루오로-2-(2-메톡시에톡시)페닐) 피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드의 제조. (R)-5-(2-(5-플루오로-2-(2-메톡시에톡시)페닐) 피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a] 피리미딘-3-카복실산 및 암모늄 클로라이드를 사용하여 실시예 76, 단계 F에서 기재된 방법으로 제조하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다(32.6 mg, 55% 수율). MS (apci) m/z = 400.1 (M+H).

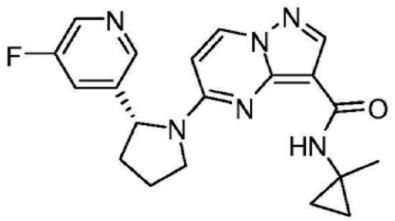
[1027] **실시예 90**

[1028] 

[1029] (R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로-2-(2-메톡시에톡시)페닐) 피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[1030] 암모늄 클로라이드를 사이클로프로필아민으로 치환하여 실시예 89, 단계 C에서 기재된 방법으로 제조하여 표제 화합물을 백색 고형물로 얻었다(7.9 mg, 12% 수율). MS (apci) m/z = 495.1 (M+H).

[1031] **실시예 91**



[1032]

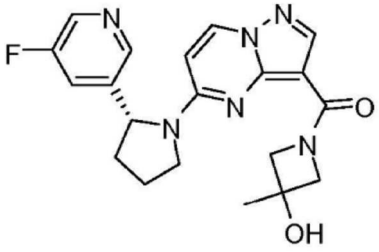
[1033] (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[1034] 단계 A: tert-부틸 1-메틸사이클로프로필카바메이트의 제조. 디페닐포스포릴 아지드 (2.63 mL, 12.2 mmol)을 질소 하에서 무수 tert-BuOH (25 mL, 12.2 mmol) 중 1-메틸사이클로프로판카복실산 (1.22 g, 12.2 mmol) 및 TEA (1.70 mL, 12.2 mmol) 의 혼합물에 첨가하고, 그 다음 먼저 50 ℃에서 15분 동안, 그 다음 100 ℃에서 16시간 동안 가열했다. 주위 온도로 냉각한 후, 반응물을 농축했다. 조 물질을 에테르 (50 mL)에서 취하고, 포화 $NaHCO_3$ 및 물 (각각 50 mL)로 세정하고 건조하여 ($MgSO_4$), 조 생성물을 백색 고형물로 얻었고(0.81 g, 38% 수율), 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 바로 사용했다.

[1035] 단계 B: 1-메틸사이클로프로판아민 하이드로클로라이드의 제조. HCl (4N 디옥산, 3.65 mL, 14.6 mmol) 중 1-메틸사이클로프로필카바메이트 (250 mg, 1.46 mmol)의 용액을 주위 온도에서 1시간 동안 교반했다. 그 다음, 이를 농축하고, 에테르로 분쇄하고 여과하여, 생성물을 백색 고형물로 얻었다 (78 mg, 50%).

[1036] 단계 C: (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드의 제조. (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 I, 10.5 mg, 0.0321 mmol) 및 HATU (14.6 mg, 0.0385 mmol)의 DMF (0.6 mL) 용액에 1-메틸사이클로프로판아민 하이드로클로라이드 (4.14 mg, 0.0385 mmol) 및 DIEA (0.0168 mL, 0.0962 mmol)을 첨가했다. 10분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 역상 크로마토그래피 (5 내지 50% 아세토니트릴/물)로 바로 정제하여 최종 생성물을 백색 고형물로 얻었다(10 mg, 82%). LCMS (apci) m/z = 381.1 (M+H).

[1037] **실시예 92**



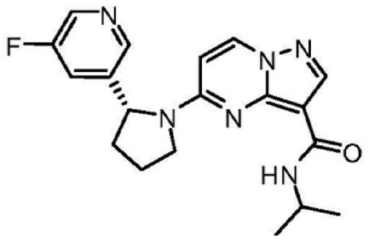
[1038]

[1039] (R)-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)메타논

[1040] 단계 A: 3-메틸아제티딘-3-올 2,2,2-트리플루오로아세테이트의 제조. EtOH (15 mL) 중 1-벤즈히드릴-3-메틸아제티딘-3-올 (0.46 g, 1.82 mmol)의 용액에 TFA (0.14 mL, 1.82 mmol) 및 $Pd(OH)_2/C$ (0.127 g, 0.182 mmol)을 첨가했다. 반응은 파르 쉐이커(Parr shaker) 상에서 주위 온도에서 밤새 수소화 (50 psi)를 수행했다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축하고, Et_2O로 분쇄했다. 미세 백색 고형물을 여과하여 생성물을 TFA 염으로 얻었다.

[1041] 단계 B: (R)-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)메타논의 제조. (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 I, 85 mg, 0.26 mmol)의 DMF (1.0 mL) 용액에 HATU (118 mg, 0.31 mmol) 및 3-메틸아제티딘-3-올 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (63 mg, 0.31 mmol)을 주위 온도에서 첨가하고, 그 다음 DIEA (0.14 mL, 0.78 mmol)을 0 ℃에서 첨가했다. 5분 동안 주위 온도에서 교반한 후, 반응물을 역상 크로마토그래피 (5 내지 45% 아세토니트릴/물)로 바로 정제하여 최종 생성물을 백색 고형물로 얻었다(84 mg, 82%). LCMS (apci) m/z = 397.1 (M+H).

[1042] **실시예 93**

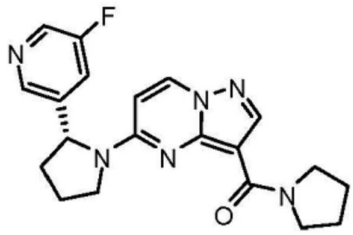


[1043]

[1044] (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-이소프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[1045] (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 I, 80 mg, 0.244 mmol)의 DMF (1.0 mL) 용액에 HATU (112 mg, 0.293 mmol) 및 프로판-2-아민 (0.0250 ml, 0.293 mmol)을 주위 온도에서 첨가하고, 그 다음 DIEA (0.128 ml, 0.733 mmol)을 0 ℃에서 적가했다. 5분 동안 주위 온도에서 교반한 후, 반응물을 1:1 물/포화 $NaHCO_3$ (15 mL)에 붓고, 층들을 분리했다. 수성 층을 EtOAc (3×15 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하여 농축했다. 조 물질을 역상 크로마토그래피 (5 내지 54% 아세토니트릴/물)로 정제하여 최종 생성물을 백색 고형물로 얻었다(26 mg, 29%). LCMS (apci) m/z = 369.1 (M+H).

[1046] **실시예 94**

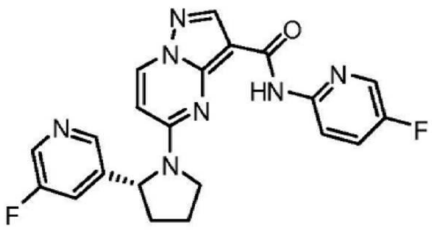


[1047]

[1048] (R)-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)(피롤리딘-1-일)메타논

[1049] 무수 CH_2Cl_2 (2 mL) 중 (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 I, 50 mg, 0.15 mmol)의 용액에 HOBt (41 mg, 0.31 mmol), 그 다음 EDCI (88 mg, 0.46 mmol)을 첨가했다. 용액을 15분 동안 교반하고, 그 다음 트리에틸아민 (64 μL, 0.46 mmol), 그 다음 피롤리딘 (38 μL, 0.46 mmol)로 처리했다. 주위 온도에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl (20 mL) 및 CH_2Cl_2 (20 mL) 사이에서 분할했다. 수성 층을 CH_2Cl_2로 추출했다(2×10 mL). 조합된 유기 상을 염수 (10 mL)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축했다. 조 물질을 실리카 크로마토그래피 (2 내지 5% MeOH/CH_2Cl_2)로 정제하여 최종 생성물을 백색 고형물로 얻었다 (38 mg, 65%). LCMS (apci) m/z = 381.1 (M+H).

[1050] **실시예 95**



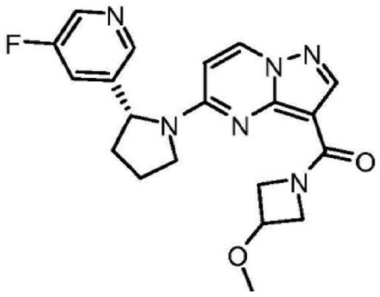
[1051]

[1052] (R)-N-(5-플루오로피리딘-2-일)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[1053] (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 I, 25 mg, 0.076 mmol) 및 HATU (35 mg, 0.092 mmol)의 DMF (0.25 mL) 용액에 5-플루오로피리딘-2-아민 (10 mg, 0.092 mmol)을 첨가하고, 그 다음 DIEA (0.040 mL, 0.23 mmol)을 주위 온도에서 적가했다. 반응물을 70 ℃에서 밤새 가열하고

냉각시켜, 역상 크로마토그래피 (5 내지 66% 아세토니트릴/물)로 바로 정제하여 최종 생성물을 백색 고형물로 얻었다 (25 mg, 78%). LCMS (apci) m/z = 422.0 (M+H).

[1054] **실시예 96**

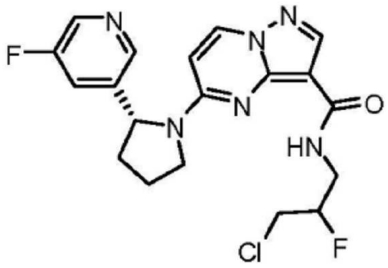


[1055]

[1056] 단계 A: 3-메톡시아제티딘 2,2,2-트리플루오로아세테이트의 제조. 1:1 TFA/DCM (1 mL) 중 tert-부틸 3-메톡시아제티딘-1-카복실레이트 (270 mg, 1.44 mmol)의 용액을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하고 농축했다. 조 생성물을, 정량적 수율로 추정하면서 다음 단계에서 바로 사용했다.

[1057] 단계 B: (R)-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)(3-메톡시아제티딘-1-일)메타논의 제조. (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 I, 30 mg, 0.092 mmol) 및 HATU (42 mg, 0.11 mmol)의 DMF (0.3 mL) 용액에 3-메톡시아제티딘 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (22 mg, 0.11 mmol)을 첨가하고, 그 다음 DIEA (0.048 mL, 0.27 mmol)을 적가했다. 30분 동안 주위 온도에서 교반한 후, 반응물을 역상 크로마토그래피(5 내지 50% 아세토니트릴/물)로 바로 정제하여 최종 생성물을 백색 고형물로서 얻었다(25 mg, 69%). LCMS (apci) m/z = 397.1 (M+H).

[1058] **실시예 97**

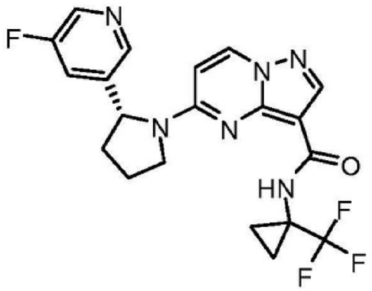


[1059]

[1060] N-(3-클로로-2-플루오로프로필)-5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[1061] (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 I, 30 mg, 0.092 mmol) 및 HATU (42 mg, 0.11 mmol)의 DMF (0.3 mL) 용액에 3-플루오로아제티딘 하이드로클로라이드 (12 mg, 0.11 mmol), 그 다음 DIEA (0.048 ml, 0.27 mmol)을 주위 온도에서 첨가했다. 2시간 동안 교반한 후, 반응물을 역상 크로마토그래피 (5 내지 58% 아세토니트릴/물)로 바로 정제하여 생성물을 백색 고형물로 얻었다(8.8 mg, 23%). 단리된 생성물은 아제티딘 개시물질의 고리-열림으로부터 얻는 것으로 추측되었다. LCMS (apci) m/z = 421.0 (M+H).

[1062] **실시예 98**



[1063]

[1064] (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

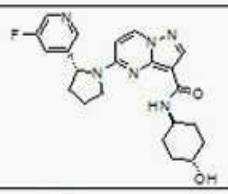
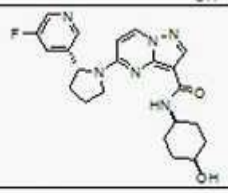
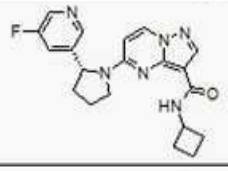
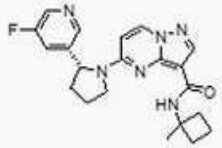
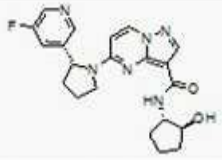
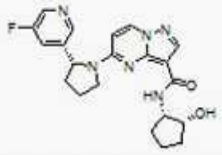
[1065] 단계 A: tert-부틸 1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필카바메이트의 제조. 디페닐포스포릴 아지드 (0.462 mL, 2.14 mmol)을 질소 하에서, 무수 tert-BuOH (4 mL) 중 1-(트리플루오로메틸)사이클로프로판카복실산 (300 mg, 1.95 mmol), TEA (0.271 mL, 1.95 mmol) 및 4A 분자체의 교반된 혼합물에 주위 온도에서 적가했다. 반응물을 18시간 동안 가열 환류하여, 그 다음 냉각시키고, 여과하고, 농축하고, 잔여물을 에테르 (20 mL)에서 취했다. 유기 층을 포화 $NaHCO_3$ 및 물 (20 mL 각각)으로 세정하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축하여 조 생성물을 백색 고형물로서 얻었다(0.32 g, 72%). 조 생성물을 추가 정제없이 다음 단계에서 바로 사용했다.

[1066] 단계 B: 1-(트리플루오로메틸)사이클로프로판아민 하이드로클로라이드의 제조. HCl (4 N 디옥산, 6.7 mL, 27 mmol) 중 tert-부틸 1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필카바메이트 (0.3 g, 1.3 mmol)의 용액을 주위 온도에서 밤새 교반했다. 그 다음 반응물을 농축하여 조 생성물을 백색 고형물로 얻고, 이를 정량적 수율로 추정하면서 다음 단계에서 바로 사용했다.

[1067] 단계 C: (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드의 제조. (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 I, 50 mg, 0.15 mmol) 및 HATU (87 mg, 0.23 mmol)의 DMF (0.4 mL) 용액에 1-(트리플루오로메틸)사이클로프로판아민 하이드로클로라이드 (37 mg, 0.23 mmol)을 충전하고, 그 다음 DIEA (0.080 mL, 0.46 mmol)을 적가했다. 먼저 주위 온도에서 15분 동안, 그 다음 85 ℃에서 밤새 교반한 후, 반응물을 냉각시키고, 역상 크로마토그래피 (5 내지 60% 아세토니트릴/물)로 바로 정제하여 최종 생성물을 회백색 고형물로 얻었다(15 mg, 23%). LCMS (apci) m/z = 435.0 (M+H).

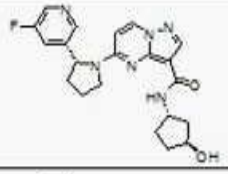
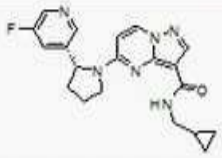
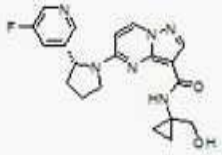
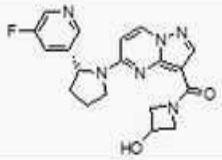
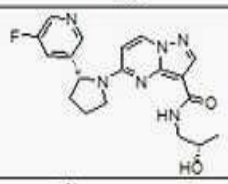
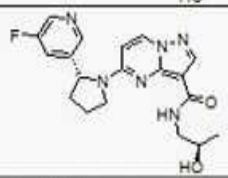
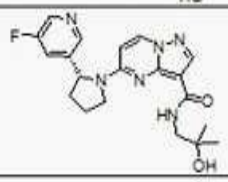
[1068] 적합한 용매 (예를 들면, DMF, DCM) 중 아미드 커플링 시약 (예를 들면, HATU, EDCI/HOBt) 및 유기 염기 (예를 들면, DIEA, TEA) 의 존재에서 (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산(제조 I)을 적합한 아민 개시물질과 반응시켜서, 표 A에 열거된 화합물이 실시예 91, 92, 93 또는 94에서 기재된 방법에 따라 제조되었다.

[1069] [표 A]

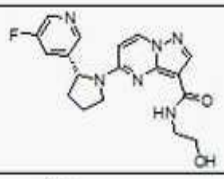
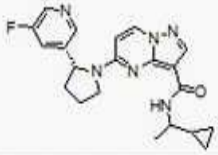
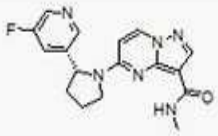
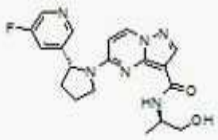
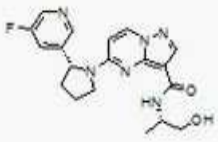
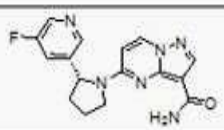
실시예 번호	구조	화학명	데이타
99		5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((트랜스)-4-하이드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 425.1 (M+H)
100		5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((cis)-4-하이드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 425.1 (M+H)
101		(R)-N-사이클로부틸-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 381.1 (M+H)
102		(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로부틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 395.1 (M+H)
103		5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((1S,2S)-2-하이드록시사이클로펜틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 411.1 (M+H)
104		5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((1S,2R)-2-하이드록시사이클로펜틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 411.1 (M+H)

[1070]

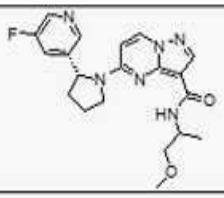
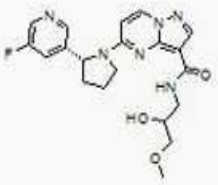
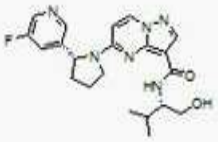
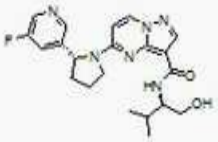
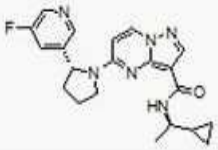
[1071]

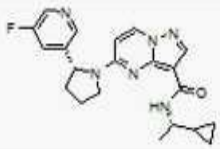
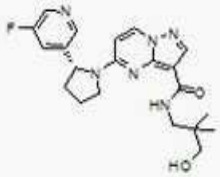
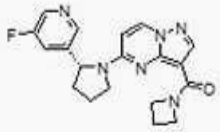
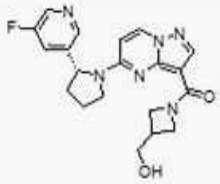
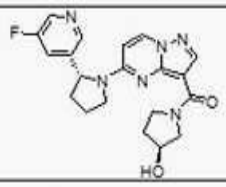
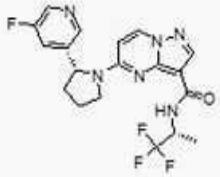
실시예 번호	구조	화학명	데이타
105		5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((1S,3S)-3-하이드록시사이클로펜틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 411.1 (M+H)
106		(R)-N-(사이클로프로필메틸)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 381.1 (M+H)
107		(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-(하이드록시메틸)사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 397.1 (M+H)
108		(R)-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)(3-하이드록시아제티딘-1-일)메타논	LCMS (apci) m/z = 383.1 (M+H)
109		5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((S)-2-하이드록시프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 385.1 (M+H)
110		5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((R)-2-하이드록시프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 385.1 (M+H)
111		(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)피라졸로[1,5-	LCMS (apci) m/z = 399.1 (M+H)

[1072]

실시예 번호	구조	화학명	데이타
		a]피리미딘-3-카복사미드	
112		(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(2-하이드록시에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 371.1 (M+H)
113		N-(1-사이클로프로필에틸)-5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 395.1 (M+H)
114		(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 341.1 (M+H)
115		5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((R)-1-하이드록시프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 385.1 (M+H)
116		5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((S)-1-하이드록시프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 385.1 (M+H)
117		(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 327.0 (M+H)

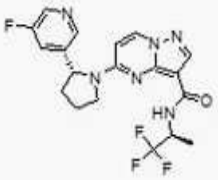
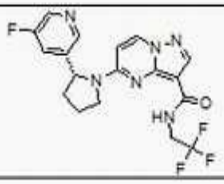
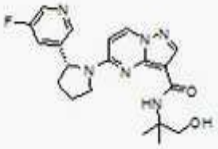
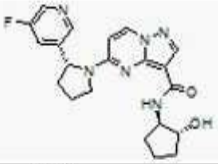
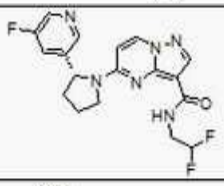
[1073]

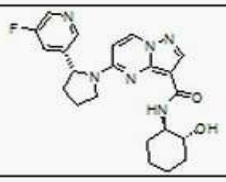
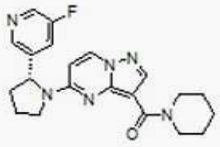
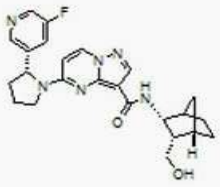
실시예 번호	구조	화학명	데이타
118		5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메톡시프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 399.1 (M+H)
119		5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(2-하이드록시-3-메톡시프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 415.1 (M+H)
120		5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((트랜스)-2-하이드록시사이클로펜틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 411.1 (M+H)
121		5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((S)-1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 413.1 (M+H)
122		5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((R)-1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 413.1 (M+H)
123		N-((R)-1-사이클로프로필에틸)-5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 395.1 (M+H)

실시예 번호	구조	화학명	데이타
124		N-((S)-1-사이클로프로필에틸)-5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 395.1 (M+H)
125		(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 413.1 (M+H)
126		(R)-아제티딘-1-일(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)메타논	LCMS (apci) m/z = 367.1 (M+H)
127		(R)-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)(3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일)메타논	LCMS (apci) m/z = 397.1 (M+H)
128		(5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)((S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)메타논	LCMS (apci) m/z = 397.1 (M+H)
129		5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 423.0 (M+H)

[1074]

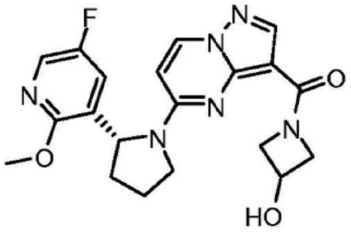
[1075]

실시예 번호	구조	화학명	데이타
130		5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 423.0 (M+H)
131		(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 409.0 (M+H)
132		(R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 399.1 (M+H)
133		5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((1R,2R)-2-하이드록시사이클로펜틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 411.1 (M+H)
134		(R)-N-(2,2-디플루오로에틸)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 391.0 (M+H)
135		5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((1R,2S)-2-하이드록시사이클로펜틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 411.1 (M+H)

실시예 번호	구조	화학명	데이타
136		5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((1R,2R)-2-하이드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 425.1 (M+H)
137		(R)-(5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)(피페리딘-1-일)메타논	LCMS (apci) m/z = 395.1 (M+H)
138		5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((2R,3S,4S)-3-(하이드록시메틸)바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 451.2 (M+H)

[1076]

[1077] **실시예 139**

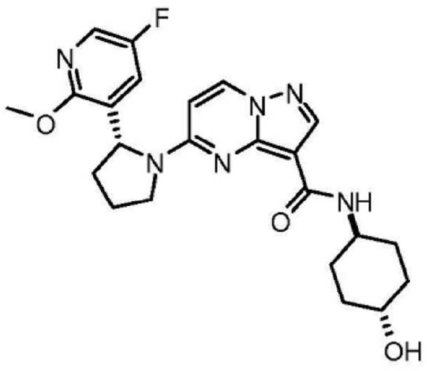


[1078]

[1079] (R)-(5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)(3-하이드록시아제티딘-1-일)메타논

[1080] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 K, 30 mg, 0.084 mmol)의 DMF (0.4 mL) 용액에 HATU (38 mg, 0.10 mmol) 및 아제티딘-3-올 하이드로클로라이드 (11 mg, 0.10 mmol)을 주위 온도에서 첨가하고, 그 다음 DIEA (0.044 ml, 0.25 mmol)을 0 ℃에서 적가했다. 20분 동안 주위 온도에서 교반한 후, 반응물을 역상 크로마토그래피 (5 내지 50% 아세토니트릴/물)로 바로 정제하여 최종 생성물을 백색 고형물로 얻었다 (26 mg, 75%). LCMS (apci) m/z = 413.1 (M+H).

[1081] **실시예 140**



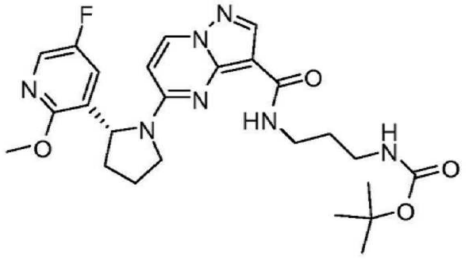
[1082]

[1083] 5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((트랜스)-4-하이드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[1084] 무수 CH_2Cl_2 (2 mL) 중 (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-

3-카복실산 (제조 K, 30 mg, 0.084 mmol)의 용액에 HOBt (34 mg, 0.25 mmol), 그 다음 EDCI (48 mg, 0.25 mmol)을 첨가했다. 용액을 30분 동안 교반하고, 그 다음 (트랜스)-4-아미노사이클로헥산올 (29 mg, 0.25 mmol), 그 다음 트리에틸아민 (35 μL, 0.25 mmol)로 처리했다. 주위 온도에서 5시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NH_4Cl (20 mL), 포화 $NaHCO_3$, 및 염수로 세정하고, 그 다음 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하여 농축했다. 조 물질을 실리카 크로마토그래피 (4% MeOH/CH_2Cl_2)로 정제하여 최종 생성물을 백색 고형물로 얻었다(23 mg, 60%). LCMS (apci) m/z = 455.1 (M+H).

[1085] **실시예 141**

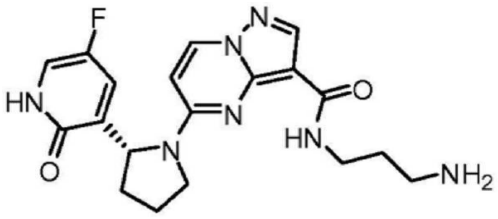


[1086]

[1087] (R)-tert-부틸 3-(5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미도)프로필카바메이트

[1088] DMF (2 mL) 중 (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 K, 200 mg, 0.560 mmol) 및 HATU (255 mg, 0.672 mmol)의 혼합물에 DIEA (292 μL, 1.68 mmol)을 첨가하고, 그 다음 tert-부틸 3-아미노프로필카바메이트 (117 mg, 0.672 mmol)을 주위 온도에서 적가했다. 3시간 동안 교반한 후, 반응물을 역상 크로마토그래피 (5 내지 70% 아세토니트릴/물)로 바로 정제하여 최종 생성물을 백색 고형물로 얻었다(250 mg, 87%). LCMS (apci) m/z = 414.1 (M+H-Boc).

[1089] **실시예 142**

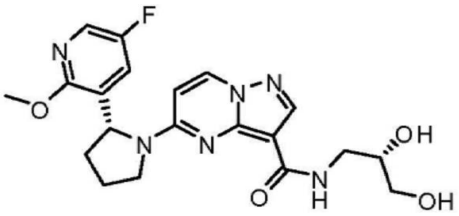


[1090]

[1091] (R)-N-(3-아미노프로필)-5-(2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[1092] (R)-tert-부틸 3-(5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미도)프로필카바메이트 (실시예 141, 70 mg, 0.14 mmol) 및 HCl (4 N 디옥산, 1.7 mL, 6.8 mmol)의 혼합물을 가압 반응 튜브에서 85 ℃에서 12시간 동안 가열하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 조 물질을 역상 크로마토그래피 (5 내지 40% 아세토니트릴/물)로 정제하여 최종 생성물을 백색 고형물로 얻었다. LCMS (apci) m/z = 400.1 (M+H).

[1093] **실시예 143**



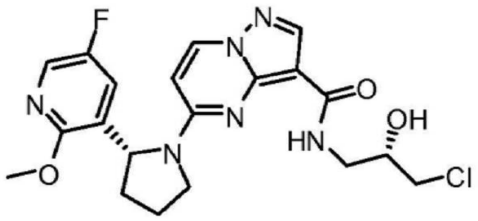
[1094]

[1095] N-((S)-2,3-디하이드록시프로필)-5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[1096] 단계 A: N-(((S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)-5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드의 제조. (트랜스)-4-아미노사이클로헥산올을 (S)-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메탄아민로 대체하여, 실시예 140에서 기재된 방법에 따라 제조했다. LCMS (apci) m/z = 471.0 (M+H-Boc).

[1097] 단계 B: N-((S)-2,3-디하이드록시프로필)-5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드의 제조. THF (2 mL) 중 N-(((S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)-5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드 (36 mg, 0.077 mmol)의 용액에 HCl (3 N aq.)을 주위 온도에서 첨가했다. 수득한 혼합물을 5시간 동안 교반했다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NH_4Cl 및 염수로 세정하고, 그 다음 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하여 농축했다. 조 물질을 에테르로 헹구어서 최종 생성물을 백색 고형물로 얻었다 (30 mg, 91%). LCMS (apci) m/z = 431.1 (M+H).

[1098] **실시예 144**

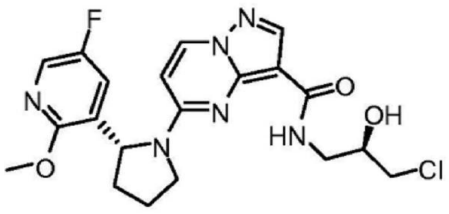
[1099] 

[1100] N-((S)-3-클로로-2-하이드록시프로필)-5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[1101] 단계 A: (S)-1-아미노-3-클로로프로판-2-올 하이드로클로라이드의 제조. EtOH (12 mL) 중 벤즈알데히드 (4.50 g, 42.4 mmol)의 용액에 수성 암모니아 (4.01 g, 65.9 mmol)을 몇 번에 걸쳐 첨가했다. 10분 동안 교반한 후, (S)-2-(클로로메틸)옥시란 (3.81 g, 41.2 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 주위 온도에서 교반했다. 그 다음, 반응 혼합물을 가열 맨틀과 함께 35-40 ℃에서 6시간 동안 가열하고, 그 다음 주위 온도에서 18시간 동안 교반했다. 반응물을 5 mL로 농축하고, 톨루엔 (5 mL)을 첨가했다. 혼합물을 36 ℃로 가열하고, 농축 HCl (6.09 g, 61.8 mmol) 및 물 (5.9 mL)의 용액을, 36-41 ℃의 내부 반응 온도 범위를 유지하면서 5분에 걸쳐 서서히 첨가했다. 두 개의 상을 가진 혼합물을 42-45 ℃에서 3시간 동안 가열했다. 유기 상을 분리하고, 물 (10 mL)로 세정했다. 수성 상을 조합하고, 에탄올 (10 mL)을 첨가했다. 혼합물을 10 mL로 농축하고, 에탄올을 첨가(6×10 mL)하는데, 각 첨가 후 농축했다. 마지막 농축 단계 후, 슬러리를 환류로 따뜻하게 하고, 주위 온도로 냉각하고, 그 다음 -20 ℃에서 18시간 동안 두었다. 생성물을 진공 여과로 수집하고, 차가운 에탄올로 세정하고, 진공 건조시켜서 생성물을 백색 고형물로 얻었다(3.58 g, 60% 수율).

[1102] 단계 B: N-((S)-3-클로로-2-하이드록시프로필)-5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드의 제조. 아제티딘-3-올 하이드로클로라이드를 (S)-1-아미노-3-클로로프로판-2-올 하이드로클로라이드로 대체하여, 실시예 139에서 기재된 방법으로 제조했다. LCMS (apci) m/z = 449.0 (M+H)

[1103] **실시예 145**

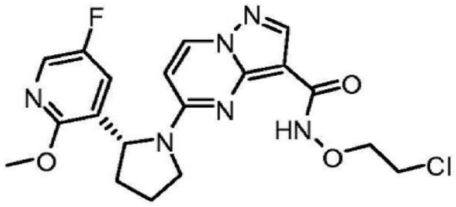
[1104] 

[1105] N-((R)-3-클로로-2-하이드록시프로필)-5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[1106] 단계 A: (R)-1-아미노-3-클로로프로판-2-올 하이드로클로라이드의 제조. (S)-2-(클로로메틸)옥시란을 (R)-2-(클로로메틸)옥시란으로 대체하여, 실시예 144, 단계 A에서 기재된 방법으로 제조했다.

[1107] 단계 B: N-((R)-3-클로로-2-하이드록시프로필)-5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드의 제조. 아제티딘-3-올 하이드로클로라이드를 (R)-1-아미노-3-클로로프로판-2-올 하이드로클로라이드로 대체하여, 실시예 139에서 기재된 방법으로 제조했다. LCMS (apci) m/z = 449.0 (M+H).

[1108] **실시예 146**

[1109] 

[1110] (R)-N-(2-클로로에톡시)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

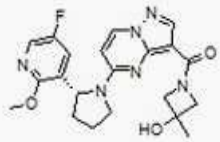
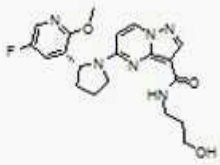
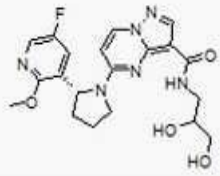
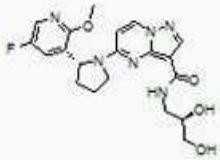
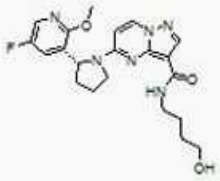
[1111] 단계 A: 2-(2-클로로에톡시)이소인돌린-1,3-디온의 제조. 1 L 둥근바닥 플라스크에 2-하이드록시이소인돌린-1,3-디온 (16.6 g, 98.71 mmol), 그 다음 DMF (100 mL), 그 다음 1-브로모-2-클로로에탄 (25.2 mL, 296.1 mmol), 그 다음 트리에틸아민 (42.1 mL, 296.1 mmol)을 충전했다. 주위 온도에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 여과하고 (GF/F), DMF로 헹구었다. 여과물 (250 mL)을, 교반하면서 빙수 (2 L)에 붓고, 수득한 침전물을 여과하고, 물로 헹구고, 건조시켜서 조 생성물을 백색 고형물로 얻었다(21 g). 조 생성물을 헵탄 (3×400 mL)으로 분쇄하고, 여과하고, 공기-건조시켜서 생성물을 백색 고형물로 얻었다(17.6 g, 79%).

[1112] 단계 B: O-(2-클로로에틸)하이드록실아민 하이드로클로라이드의 제조. 1 L 3목 둥근바닥 플라스크에 교반하면서 HCl (6 M aq., 295 mL, 1773 mmol), 그 다음 2-(2-클로로에톡시)이소인돌린-1,3-디온 (10 g, 44.3 mmol)을 충전했다. 워터 콘덴서 (water condenser)를 부착시켜, 반응물을 100 ℃에서 2시간 동안 환류시키고, 그 다음 주위 온도에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 여과했다. 순 EtOH을 여과물에 첨가하고, 여과물을 농축했다. 조 물질을 뜨거운 EtOH로으로 분쇄하여 생성물의 첫 번째 수확물을 백색 고형물로서 얻었다 (2.2 g). 모액을 농축하고, 기재된 바와 같이 분쇄하여 생성물의 두 번째 수확물 (1.7 g)을 얻었다.

[1113] 단계 C: (R)-N-(2-클로로에톡시)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드의 제조. 아제티딘-3-올 하이드로클로라이드를 O-(2-클로로에틸)하이드록실아민 하이드로클로라이드로 대체하여, 실시예 139에서 기재된 방법으로 제조했다. LCMS (apci) m/z = 434.9 (M+H).

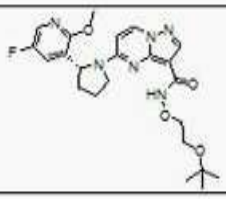
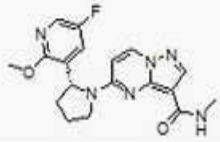
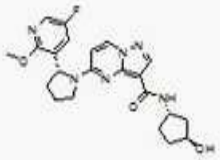
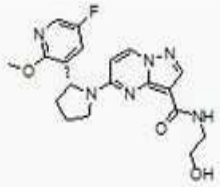
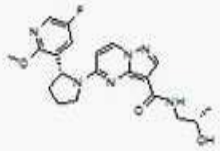
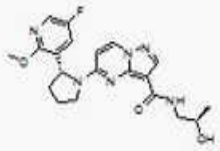
[1114] 적합한 용매 (예를 들면, DMF, DCM) 중 아미드 커플링 시약 (예를 들면, HATU, EDCI/HOBt) 및 유기 염기 (예를 들면, DIEA, TEA)의 존재에서 (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 K)을 적합한 아민 개시물질과 반응시켜, 표 B에서 열거된 화합물을 실시예 139 또는 실시예 140에서 기재된 방법에 따라 제조했다.

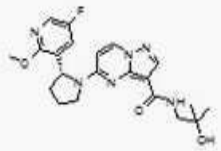
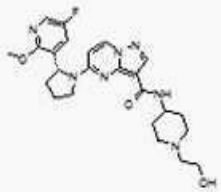
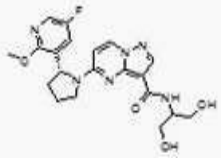
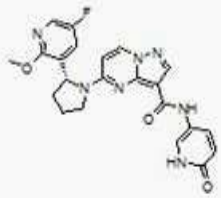
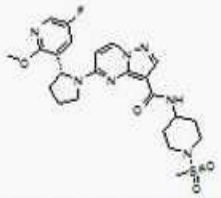
[1115] [표 B]

실시예 번호	구조	화학명	데이타
147		(R)-(5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)메타논	LCMS (apci) m/z = 427.1 (M+H)
148		(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(3-하이드록시프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 415.1 (M+H)
149		N-(2,3-디하이드록시프로필)-5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 431.1 (M+H)
150		N-((R)-2,3-디하이드록시프로필)-5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 431.0 (M+H)
151		(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(4-하이드록시부틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 429.1 (M+H)

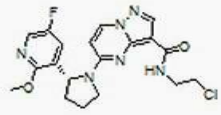
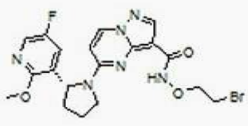
[1116]

[1117]

실시예 번호	구조	화학명	데이타
152		(R)-N-(2-tert-부톡시에톡시)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 473.0 (M+H)
153		(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	MS (apci) m/z = 371.1 (M+H)
154		5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((1S,3S)-3-하이드록시사이클로펜틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	MS (apci) m/z = 441.1 (M+H)
155		(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(2-하이드록시에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	MS (apci) m/z = 401.1 (M+H)
156		5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((S)-2-하이드록시프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	MS (apci) m/z = 415.1 (M+H)
157		5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((R)-2-하이드록시프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	MS (apci) m/z = 415.1 (M+H)

실시예 번호	구조	화학명	데이타
158		(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	MS (apci) m/z = 429.1 (M+H)
159		(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-(2-하이드록시에틸)피페리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	MS (apci) m/z = 484.2 (M+H)
160		(R)-N-(1,3-디하이드록시프로판-2-일)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	MS (apci) m/z = 431.1 (M+H)
161		(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	MS (apci) m/z = 450.0 (M+H)
162		(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	MS (apci) m/z = 518.1 (M+H)

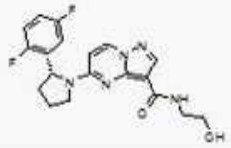
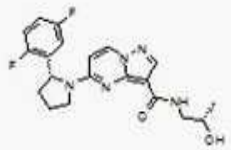
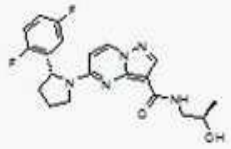
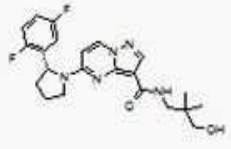
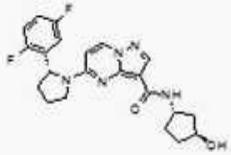
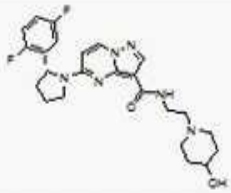
[1118]

실시예 번호	구조	화학명	데이타
163		(R)-N-(2-클로로에틸)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 419.1 (M+H)
164		(R)-N-(2-브로모에톡시)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 479.0 (M+H)

[1119]

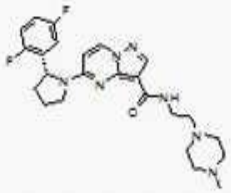
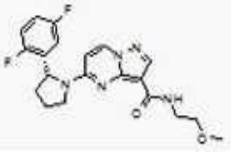
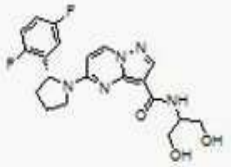
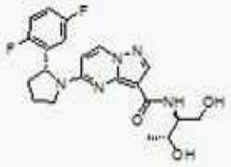
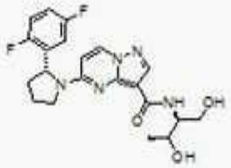
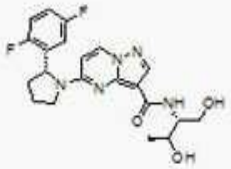
[1120] 적합한 용매 (예를 들면, DMF, DCM) 중 아미드 커플링 시약 (예를 들면, HATU, EDCI/HOBt) 및 유기 염기 (예를 들면, DIEA, TEA)의 존재에서 (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 C)을 적합한 아민 개시물질과 반응시켜서, 표 C에서 열거된 화합물을 실시예 1, 139 또는 140에서 기재된 방법으로 제조했다.

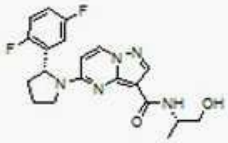
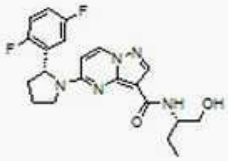
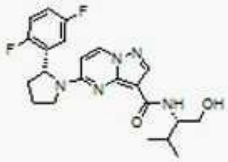
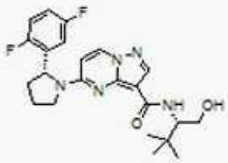
[1121] [표 C]

실시예 번호	구조	화학명	데이타
165		5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-하이드록시에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 388.1 (M+H)
166		5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-하이드록시프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 402.1 (M+H)
167		5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-하이드록시프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 402.1 (M+H)
168		5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 430.2 (M+H)
169		5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((1S, 3S)-3-하이드록시사이클로펜틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 428.1 (M+H)
170		5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-(4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 471.2 (M+H)

[1122]

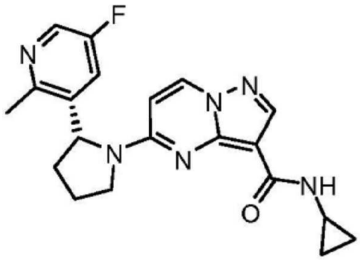
[1123]

실시예 번호	구조	화학명	데이타
171		5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 470.2 (M+H)
172		5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(2-메톡시에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 402.1 (M+H)
173		5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-(1,3-디하이드록시프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 418.1 (M+H)
174		5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((2S,3R)-1,3-디하이드록시부탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 432.1 (M+H)
175		5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((2S,3S)-1,3-디하이드록시부탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 432.1 (M+H)
176		5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((2R,3S)-1,3-디하이드록시부탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 432.1 (M+H)

실시예 번호	구조	화학명	데이타
177		5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((S)-1-하이드록시프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 402.1 (M+H)
178		5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((S)-1-하이드록시부탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 416.1 (M+H)
179		5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((S)-1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 430.1 (M+H)
180		5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-N-((S)-1-하이드록시-3,3-디메틸부탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 444.2 (M+H)

[1124]

[1125] **실시예 181**

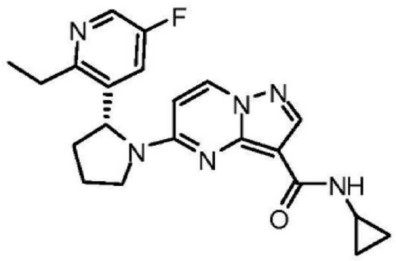


[1126]

[1127] N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[1128] DCM (2 mL) 중 (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 0, 50 mg, 0.15 mmol)의 용액에 HOBt (40 mg, 0.29 mmol), 그 다음 EDCI (84 mg, 0.44 mmol)을 첨가했다. 용액을 주위 온도에서 15분 동안 교반하고, 그 다음 트리에틸아민 (61 μL, 0.44 mmol), 그 다음 사이클로프로필아민 (31 μL, 0.44 mmol)로 처리했다. 16시간 동안 교반한 후, 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액 (20 mL) 및 DCM (20 mL) 사이에서 분할하여, 수성 층을 DCM (2×10 mL)로 추출했다. 조합된 유기 상을 염수 (10 mL)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하여 농축했다. 잔여물을 2-4% MeOH/DCM로 용리하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 생성물을 백색 고형물로 얻었다 (44 mg, 79%). MS (apci) m/z = 381.1 (M+H).

[1129] **실시예 182**



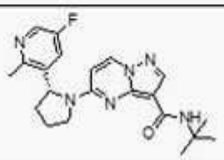
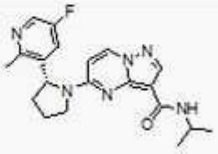
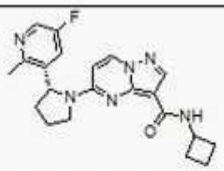
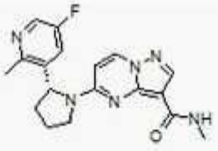
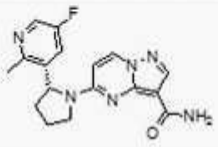
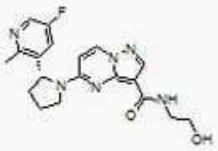
[1130]

[1131] N-사이클로프로필-5-(2-(2-에틸-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[1132] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산을 (R)-5-(2-(2-에틸-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 Q)으로 치환하여, 실시예 181 의 방법에 따라 제조했다. MS (apci) m/z = 395.1 (M+H).

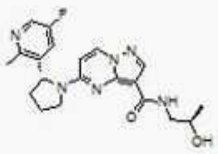
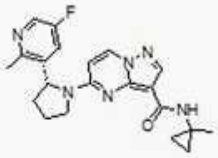
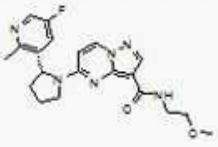
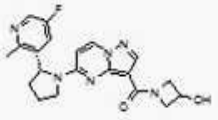
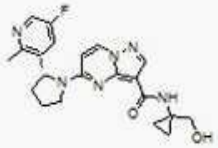
[1133] 적합한 용매 (예를 들면, DCM) 중 아미드 커플링 시약 (예를 들면, EDCI/HOBt) 및 유기 염기 (예를 들면, TEA)의 존재에서 (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 O) 또는 (R)-5-(2-(2-에틸-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 Q)을 적합한 아민 개시물질과 반응시켜, 표 D에서 열거된 화합물을 실시예 181 또는 182에서 기재된 방법으로 제조했다.

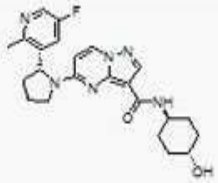
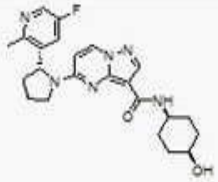
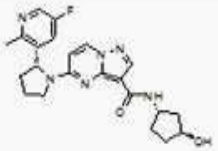
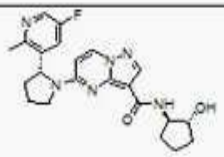
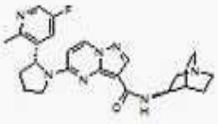
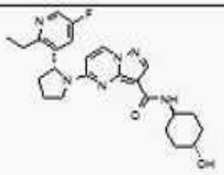
[1134] [표 D]

실시예 번호	구조	화학명	데이타
183		(R)-N-tert-부틸-5-(2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 397.1 (M+H)
184		(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-이소프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 383.1 (M+H)
185		(R)-N-사이클로부틸-5-(2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 395.1 (M+H)
186		(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 355.1 (M+H)
187		(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 341.0 (M+H)
188		(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(2-하이드록시에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 385.1 (M+H)

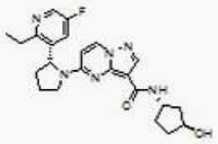
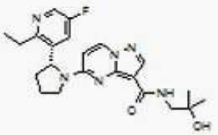
[1135]

[1136]

실시예 번호	구조	화학명	데이타
189		(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((R)-2-하이드록시프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 399.1 (M+H)
190		(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 395.1 (M+H)
191		(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(2-메톡시에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 399.1 (M+H)
192		(R)-(5-(2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)(3-하이드록시아제티딘-1-일)메타논	LCMS (apci) m/z = 397.1 (M+H)
193		(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-(하이드록시메틸)사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 411.1 (M+H)

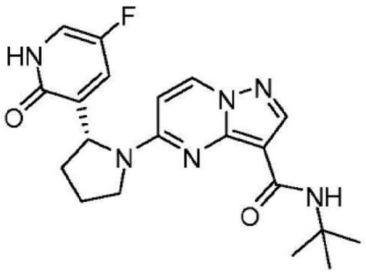
실시예 번호	구조	화학명	데이타
194		5-((R)-2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((트랜스)-4-하이드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 439.1 (M+H)
195		5-((R)-2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((시스)-4-하이드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 439.2 (M+H)
196		5-((R)-2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((1S,3S)-3-하이드록시사이클로펜틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 425.1 (M+H)
197		5-((R)-2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((1R,2R)-2-하이드록시사이클로펜틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 425.1 (M+H)
198		5-((R)-2-(5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((R)-퀴누클리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 450.2 (M+H)
199		5-((R)-2-(2-에틸-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((트랜스)-4-하이드록시사이클로헥실)피라졸	LCMS (apci) m/z = 453.2 (M+H)

[1137]

실시예 번호	구조	화학명	데이타
		로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	
200		5-((R)-2-(2-에틸-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((1S,3S)-3-하이드록시사이클로펜틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 439.1 (M+H)
201		(R)-5-(2-(2-에틸-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 427.1 (M+H)

[1138]

[1139] **실시예 202**

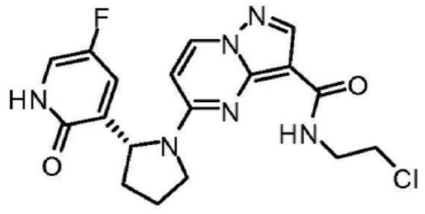


[1140]

[1141] (R)-N-tert-부틸-5-(2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드의 제조.

[1142] 가압 플라스크에 (R)-N-tert-부틸-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드 (실시예 80, 10 mg, 0.024 mmol), 디옥산 (0.7 mL) 및 2M HCl (0.100 mL, 0.200 mmol)을 충전했다. 플라스크를 밀폐하고, 반응 혼합물을 80 ℃에서 5일 동안 교반했다. 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 농축했다. 잔여물을 역상 칼럼 크로마토그래피 (0-50% 아세토니트릴/물) 상에서 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (8.2 mg, 85%). MS (apci) m/z = 399.1 (M+H).

[1143] **실시예 203**



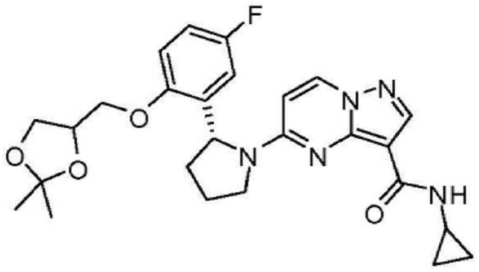
[1144]

[1145] (R)-N-(2-클로로에틸)-5-(2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[1146] (R)-N-tert-부틸-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드를 (R)-N-(2-클로로에틸)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드 (실시예 163, 100 mg, 0.239 mmol)로 대체하고, 2 M HCl을 4 M HCl 디옥산 용액으로 대체하고, 반응을 100 ℃에서 90분 동안 수행하여, 실시예 202에서 기재된 방법으로 제조했다. LCMS (apci) m/z = 405.0

(M+H).

[1147] **실시예 204**



[1148]

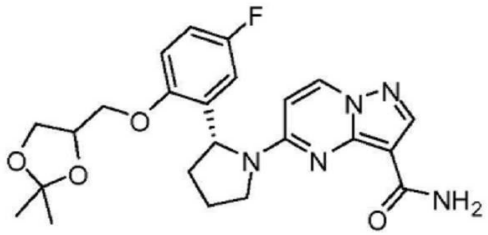
[1149] N-사이클로프로필-5-((2R)-2-(2-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[1150] 단계 A: 에틸 5-((2R)-2-(2-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트의 제조. 건조 DMF (5 mL) 중 (R)-에틸 5-(2-(5-플루오로-2-하이드록시페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트 (실시예 86, 단계 C, 140 mg, 0.378 mmol), 4-(클로로메틸)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란 (114 mg, 0.756 mmol), 칼륨 카보네이트 (261 mg, 1.89 mmol) 및 나트륨 브로마이드 (77.8 mg, 0.756 mmol)의 혼합물을 100 ℃에서 14일 동안 가열했다. 혼합물을 농축하고, 잔여물을 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다(45 mg, 25 % 수율). MS (apci) m/z = 485.0 (M+H).

[1151] 단계 B: 5-((2R)-2-(2-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산의 제조. 에틸 5-((2R)-2-(2-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트를 사용하여 실시예 86, 단계 E 의 방법에 따라 화합물을 제조했다(47 mg, 100 %). MS (apci) m/z = 457.0 (M+H).

[1152] 단계 C: N-사이클로프로필-5-((2R)-2-(2-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드의 제조. 5-((2R)-2-(2-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 및 사이클로프로필 아민을 사용하여, 실시예 86, 단계 F 의 방법에 따라 제조하여 표제 화합물을 백색 고형물로 얻었다(33.0 mg, 99% 수율). MS (apci) m/z = 496.1 (M+H).

[1153] **실시예 205**

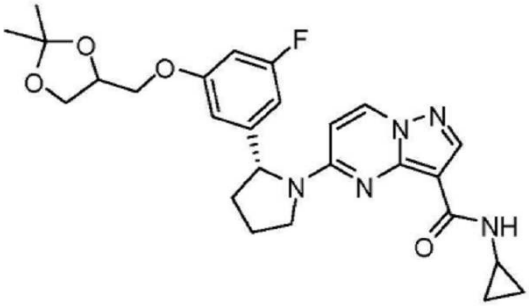


[1154]

[1155] 5-((2R)-2-(2-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[1156] 단계 C에서 사이클로프로필 아민 대신에 암모늄 클로라이드를 사용하여 실시예 204에 기재된 절차에 따라 제조했다 (백색 고형물, 13 mg, 85% 수율). MS (apci) m/z = 456.0 (M+H).

[1157] **실시예 206**

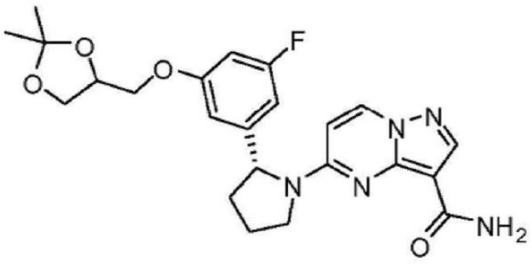


[1158]

[1159] N-사이클로프로필-5-((2R)-2-(3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[1160] 단계 A에서 (R)-에틸 5-(2-(3-플루오로-5-하이드록시페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트 (실시예 76, 단계 C)를 사용하여 실시예 204의 방법에 따라 제조했다(36 mg, 82% 수율). MS (apci) m/z = 496.1(M+H).

[1161] **실시예 207**

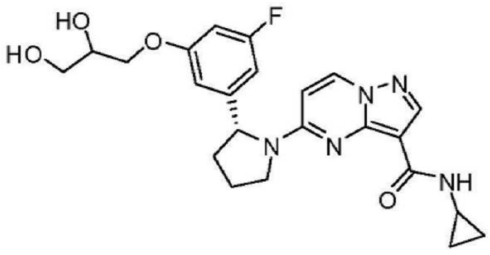


[1162]

[1163] 5-((2R)-2-(3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[1164] 단계 A에서 (R)-에틸 5-(2-(3-플루오로-5-하이드록시페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트 (실시예 76, 단계 C) 및 단계 C에서 암모늄 클로라이드를 사용하여, 실시예 204의 방법에 따라 제조하여 표제 화합물을 백색 고형물로 얻었다 (19 mg, 55% 수율). MS (apci) m/z = 456.0 (M+H).

[1165] **실시예 208**

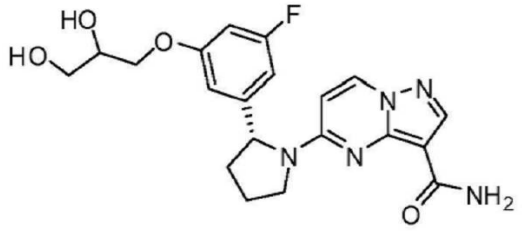


[1166]

[1167] N-사이클로프로필-5-((2R)-2-(3-(2,3-디하이드록시프로폭시)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[1168] 디옥산 (0.5 mL) 중 N-사이클로프로필-5-((2R)-2-(3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드 (실시예 206, 30 mg, 0.061 mmol)의 용액에 2방울의 6N HCl을 충전하고, 2분 동안 흔들었다. DIEA (5 방울)을 첨가하고, 혼합물을 역상 칼럼 크로마토그래피 (0-50% 아세토니트릴/물) 상에서 바로 정제하여 N-사이클로프로필-5-((2R)-2-(3-(2,3-디하이드록시프로폭시)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드 (23 mg, 83 % 수율)을 맑은 필름으로 얻었다. MS (apci) m/z = 456.1 (M+H).

[1169] **실시예 209**

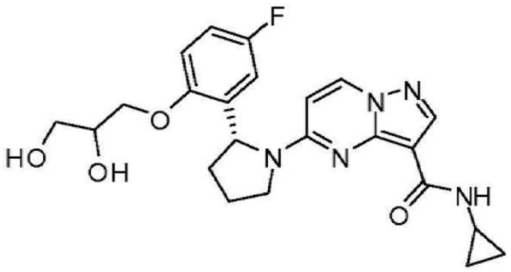


[1170]

[1171] 5-((2R)-2-(3-(2,3-디하이드록시프로폭시)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[1172] 실시예 208의 절차에 따라 5-((2R)-2-(3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드 (실시예 207)로부터 제조했다 (8.5 mg, 55 % 수율). MS (apci) m/z = 416.0 (M+H).

[1173] **실시예 210**

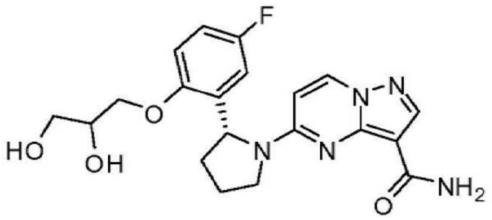


[1174]

[1175] N-사이클로프로필-5-((2R)-2-(2-(2,3-디하이드록시프로폭시)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[1176] 실시예 208의 절차를 사용하여 N-사이클로프로필-5-((2R)-2-(2-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드 (실시예 204)로부터 제조했다(19 mg, 65 % 수율). MS (apci) m/z = 456.1 (M+H).

[1177] **실시예 211**

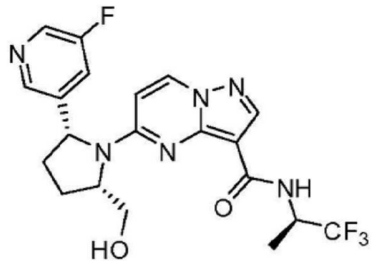


[1178]

[1179] 5-((2R)-2-(2-(2,3-디하이드록시프로폭시)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[1180] 실시예 208의 절차를 사용하여 5-((2R)-2-(3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드 (실시예 205)로부터 제조했다(10 mg, 95% 수율). MS (apci) m/z = 416.0 (M+H).

[1181] **실시예 212**

[1182] 

[1183] 5-((2R,5S)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)-5-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)-N-((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[1184] 단계 A: (S)-에틸 2-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-(5-플루오로피리딘-3-일)-5-옥소펜타노에이트의 제조. 건조 THF (25 mL) 중 3-브로모-5-플루오로피리딘 (4.28 g, 24.3 mmol)의 용액을 -40 내지 -50 ℃로 냉각시키고, THF (10.2 mL, 20.4 mmol) 중 2M 이소프로필마그네슘 클로라이드를 첨가했다. 혼합물을 0 ℃로 따뜻하게 하고, 30분 동안 교반했다. 혼합물을 -20 ℃로 냉각시키고, 건조 THF (15 mL) 중 (S)-1-tert-부틸 2-에틸 5-옥소피롤리딘-1,2-디카복실레이트 (5.00 g, 19.4 mmol)의 용액을 첨가했다. 혼합물을 30분에 걸쳐 주위 온도에 도달하도록 하고 주위 온도에서 30분 동안 교반했다. 반응물을 2M HCl (10 mL, 20.0 mmol), 그 다음 10% 수성 NH_4Cl (10 mL)으로 서서히 켄칭했다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, MTBE 린스(rinse) (10 mL)를 사용하여 분별깔때로 이동시켰다. 헵탄 (15 mL)을 첨가하고, 유기 층을 제거했다. 유기 층을 10% 수성 NH_4Cl (25 mL) 및 DI H_2O (25 mL)로 세정했다. 유기 층을 농축하여 조 생성물을 황색 오일로 제공했다 (7.03 g, 102 %).

[1185] 단계 B: (2S,5R)-에틸 5-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-2-카복실레이트의 제조. (S)-에틸 2-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-(5-플루오로피리딘-3-일)-5-옥소펜타노에이트 (4.80 g, 13.55 mmol)을 TFA (24 mL)로 처리하고, 혼합물을 주위 온도에서 45분 동안 교반했다. 혼합물을 농축하고, 잔여물을 H_2O (10 mL)에 용해시키고, EtOAc (50 mL)을 첨가했다. 혼합물을 포화 수성 K_2CO_3 (15 mL)로 서서히 처리했다. 수성 층을 분리하고, 유기 층을 10 % 수성 NH_4Cl로 세정했다. EtOAc 층을 농축하여 조 (S)-에틸 5-(5-플루오로피리딘-3-일)-3,4-디하이드로-2H-피롤-2-카복실레이트를 호박색 오일로 얻었다(2.67 g, 83 % 수율). 오일을 이소프로필 알콜 (20 mL)에서 용해시키고, 10% Pd/C (0.266 g, 0.250 mmol)로 처리했다. 반응 용기를 수소 가스 (3X)로 퍼지하고, 혼합물을 주위 온도에서 1 기압의 수소 하에서 16시간 동안 교반했다. 반응물을 질소로 퍼지하고, 셀라이트 패드를 통해 여과했다. 여과물을 농축하여 표제 화합물을 호박색 오일로 얻었고, 이는 정치시 고형화되기 시작했다 (2.58 g, 96%).

[1186] 단계 C: ((2S,5R)-5-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-2-일)메탄올의 제조. 건조 THF (20 mL) 중 (2S,5R)-에틸 5-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-2-카복실레이트 (1.10 g, 4.62 mmol)의 용액에 THF (3.00 mL, 6.00 mmol) 중 2M $LiAlH_4$을 첨가했다. 반응물을 주위 온도에서 30분 동안 교반하고, Na_2SO_4 $10H_2O$ (3.00 g, 9.31 mmol)을 소량으로 첨가했다. 혼합물을 3시간 동안 주위 온도에서 교반하고, 여과했다. 수집된 고형물을 EtOAc로 세정하고, 세정물을 여과물과 조합했다. 용액을 농축하여 조 ((2S,5R)-5-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-2-일)메탄올 (0.95 g, 105 % 수율)을 제공했고, 이를 다음 단계에서 바로 사용했다. MS (apci) m/z = 197.1 (M+H).

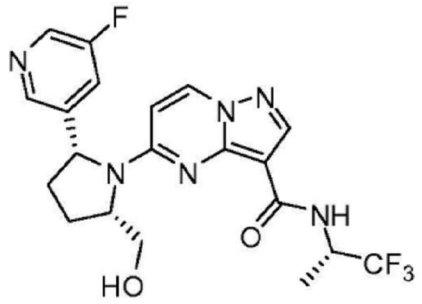
[1187] 단계 D: 에틸 5-((2R,5S)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)-5-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트의 제조. 이소프로필 알콜 (1.0 mL) 중 ((2S,5R)-5-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-2-일)메탄올 (0.910 g, 4.64 mmol), 에틸 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트 (제조 B, 1.05 g, 4.64 mmol) 및 DIEA (1.10 mL, 6.00 mmol)의 혼합물을 90 ℃에서 16시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔여물을 역상 칼럼 크로마토그래피 (0-50% 아세토니트릴/물), 그 다음 순상 칼럼 크로마토그래피 (2-5% MeOH/DCM) 상에서 정제하여 에틸 5-((2R,5S)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)-5-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트 (0.250 g, 14 % 수율)을 점성질의 맑은 오일로 얻었다. MS (apci) m/z = 386.0 (M+H).

[1188] 단계 E: 5-((2R,5S)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)-5-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산의 제조. MeOH (10 mL) 중 에틸 5-((2R,5S)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)-5-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트 (0.250 g, 0.649 mmol) 및 2M 수산화나트륨 (3.24 mL, 6.48

mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 4일 동안, 그 다음 50 ℃에서 5시간 동안 교반했다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 디옥산 (1.78 mL, 7.14 mmol) 중 4M HCl을 첨가했다. 혼합물을 농축하고, 잔여물을 역상 칼럼 크로마토그래피 (0-40% 아세토니트릴/물) 상에서 정제하여 5-((2R,5S)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)-5-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (210 mg, 90 % 수율)을 백색 고형물로 얻었다. MS (apci) m/z = 358.0 (M+H).

[1189] 단계 F: 5-((2R,5S)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)-5-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)-N-((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드의 제조. 건조 DMF (0.2 mL) 중 5-((2R,5S)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)-5-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (10.0 mg, 0.028 mmol), (R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-아민 (6.33 mg, 0.056 mmol) 및 HATU (10.5 mg, 0.045 mmol)의 혼합물에 DIEA (15.0 μL, 0.084 mmol)을 첨가했다. 반응 용기를 질소로 플러시하고, 밀폐시키고, 반응물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 역상 칼럼 크로마토그래피 (0-50% CH_3CN/H_2O)로 바로 정제하여 표제 화합물 (6.50 mg, 51 % 수율)을 백색 고형물로 제공했다. MS (apci) m/z = 453.0 (M+H).

[1190] **실시예 213**

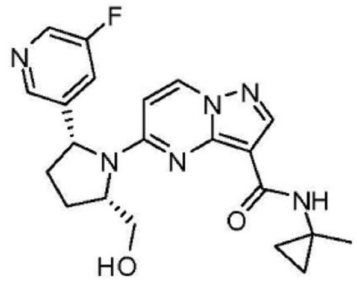


[1191]

[1192] 5-((2R,5S)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)-5-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)-N-((S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[1193] (S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-아민을 사용하여, 실시예 212, 단계 F의 방법에 따라 제조했다(백색 고형물; 5.5 mg, 43%). MS (apci) m/z = 453.0 (M+H).

[1194] **실시예 214**

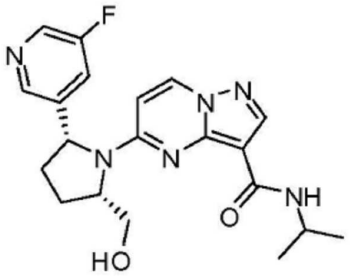


[1195]

[1196] 5-((2R,5S)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)-5-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[1197] 1-메틸사이클로프로판 아민을 사용하여 실시예 212, 단계 F의 방법에 따라 제조했다(백색 고형물; 2.5 mg, 22%). MS (apci) m/z = 411.1 (M+H).

[1198] **실시예 215**

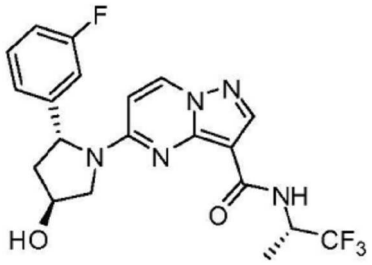


[1199]

[1200] 5-((2R,5S)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)-5-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)-N-이소프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[1201] 이소프로필 아민을 사용하여 실시예 212, 단계 F의 방법에 따라 제조했다 (백색 고형물; 2.5 mg, 12%). MS (apci) m/z = 399.1 (M+H).

[1202] **실시예 216**



[1203]

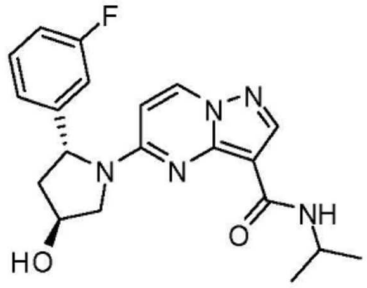
[1204] 5-((2R,4S)-2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1-일)-N-((S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[1205] 단계 A: (에틸 5-((2R,4S)-4-아세톡시-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트의 제조. THF (10.0 mL) 중 에틸 5-((2R,4R)-2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트 (실시예 41, 단계 E, 260 mg, 0.702 mmol) 및 PPh_3 (460 mg, 1.75 mmol)의 혼합물에 DIAD (276 μL, 1.40 mmol), 그 다음 아세트산 (80.4 μL, 1.40 mmol)을 첨가했다. 반응물을 주위 온도에서 48시간 동안 교반하고, 그 다음 농축했다. 잔여물을 역상 칼럼 크로마토그래피 (0-70% 아세토니트릴/물) 상에서 정제하여 에틸 5-((2R,4S)-4-아세톡시-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트 (228 mg, 79% 수율)를 얻었다. MS (apci) m/z = 413.0 (M+H).

[1206] 단계 B: 5-((2R,4S)-2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산의 제조. MeOH (1.0 mL) 중 에틸 5-((2R,4S)-4-아세톡시-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트 (225 mg, 0.546 mmol) 및 NaOH (131 mg, 1.64 mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 60시간 동안, 그 다음 3시간 동안 60 ℃에서 교반했다. 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 디옥산 (1 mL) 중 4M HCl을 첨가했다. 혼합물을 농축하고, 잔여물을 DCM로 처리했다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 농축하여 5-((2R,4S)-2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (188 mg, 10 % 수율)을 백색 고형물로 얻었다. MS (apci) m/z = 343.0 (M+H).

[1207] 단계 C: 5-((2R,4S)-2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1-일)-N-((S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드의 제조. 5-((2R,4S)-2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 및 (S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-아민을 사용하여 실시예 212, 단계 F의 방법에 따라 제조했다 (백색 고형물; 2.1 mg, 16 % 수율). MS (apci) m/z = 438.0 (M+H).

[1208] **실시예 217**

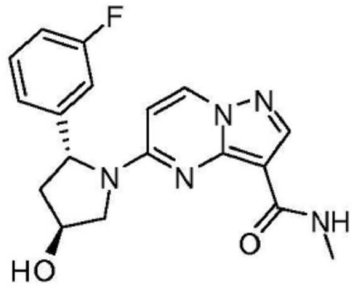


[1209]

[1210] 5-((2R,4S)-2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1-일)-N-이소프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[1211] 5-((2R,4S)-2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (실시예 216, 단계 B) 및 이소프로필 아민을 사용하여, 실시예 212, 단계 F의 방법에 따라 제조했다. 표제 화합물을 백색 고형물로 얻었다(5.5 mg, 49 % 수율). MS (apci) m/z = 384.1 (M+H).

[1212] **실시예 218**

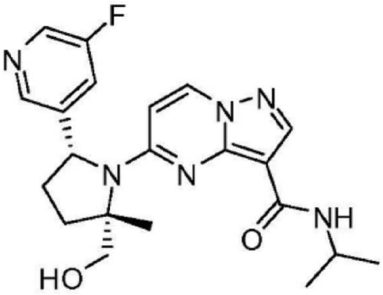


[1213]

[1214] 5-((2R,4S)-2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1-일)-N-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[1215] 5-((2R,4S)-2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (실시예 216, 단계 B) 및 메틸 아민을 사용하여 실시예 212, 단계 F의 방법에 따라 제조했다. 표제 화합물을 백색 고형물로 얻었다(6.1 mg, 29 % 수율). MS (apci) m/z = 356.1 (M+H).

[1216] **실시예 219**



[1217]

[1218] 5-((2S,5R)-5-(5-플루오로피리딘-3-일)-2-(하이드록시메틸)-2-메틸피롤리딘-1-일)-N-이소프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[1219] 단계 A: (2S,5R)-1-tert-부틸 2-에틸 5-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1,2-디카복실레이트의 제조. 건조 DCM (20 mL) 중 (2S,5R)-에틸 5-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-2-카복실레이트 (실시예 212, 단계 B, 1.00 g, 4.20 mmol), 디-tert-부틸 디카보네이트 (0.962 g, 4.41 mmol) 및 PS-DMAP (0.210 g, 0.210 mmol, 1.00 mmol/g 부하)의 혼합물을 주위 온도에서 18시간 동안 혼합했다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축했다. 잔여물을 실리카겔 칼럼 (2-10% MeOH/DCM) 상에서 정제하여 (2S,5R)-1-tert-부틸 2-에틸 5-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1,2-디카복실레이트 (1.36 g, 96 % 수율)을 황색 오일로 얻었다. MS (apci) m/z = 339.0 (M+H).

[1220] 단계 B: (2S,5R)-1-tert-부틸 2-에틸 5-(5-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸피롤리딘-1,2-디카복실레이트의 제조. THF (10 mL) 중 (2S,5R)-1-tert-부틸 2-에틸 5-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1,2-디카복실레이트 (250 mg, 0.739 mmol)의 용액을 -78 ℃로 냉각시키고, 톨루엔 (1.77 mL, 0.885 mmol) 중 0.5 M KHMDS를 적가했다. 반응물을 1시간 동안 -78 ℃에서 교반하고, MeI (59.9 μL, 0.960 mmol)을 첨가했다. 반응물을 주위 온도로 따뜻해지도록 하고, 포화 수성 NaCl (20 mL)을 첨가했다. 혼합물을 EtOAc (2×50 mL)로 추출하고, 조합된 유기 추출물을 여과하고, 농축하여 (2S,5R)-1-tert-부틸 2-에틸 5-(5-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸피롤리딘-1,2-디카복실레이트 (255 mg, 98 % 수율)을 맑은 오일로 얻었다. MS (apci) m/z = 353.1 (M+H).

[1221] 단계 C: (2S,5R)-tert-부틸 5-(5-플루오로피리딘-3-일)-2-(하이드록시메틸)-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트의 제조. THF (10 mL) 중 (2S,5R)-1-tert-부틸 2-에틸 5-(5-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸피롤리딘-1,2-디카복실레이트 (240 mg, 0.681 mmol)의 용액을 -78 ℃로 냉각시키고, THF (1.50 mL, 1.50 mmol) 중 1M $LiAlH_4$ 을 적가했다. 반응물을 0 ℃로 따뜻하게 하고, 작은 부분의 Na_2SO_4-$10H_2O$ (967 mg, 6.81 mmol)로 켄칭했다. 혼합물을 여과하고, 농축하여 (2S,5R)-tert-부틸 5-(5-플루오로피리딘-3-일)-2-(하이드록시메틸)-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트 (200 mg, 95% 수율)을 얻었다. MS (apci) m/z = 311.1 (M+H).

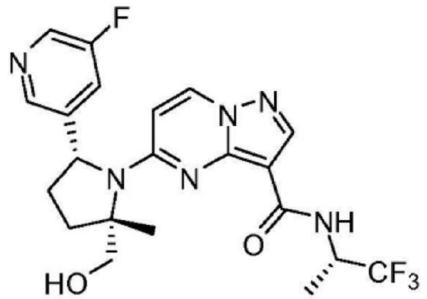
[1222] 단계 D: ((2S,5R)-5-(5-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸피롤리딘-2-일)메탄올 하이드로클로라이드의 제조. DCM (5 mL) 중 (2S,5R)-tert-부틸 5-(5-플루오로피리딘-3-일)-2-(하이드록시메틸)-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트 (200 mg, 0.644 mmol)의 용액에 디옥산 (1.61 mL, 6.44 mmol) 중 4M HCl을 첨가했다. 반응물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하고, 그 다음 농축하여 ((2S,5R)-5-(5-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸피롤리딘-2-일)메탄올 하이드로클로라이드를 얻었다(130 mg, 96 % 수율). MS (apci) m/z = 211.1 (M+H).

[1223] 단계 E: 에틸 5-((2S,5R)-5-(5-플루오로피리딘-3-일)-2-(하이드록시메틸)-2-메틸피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트의 제조. 밀폐 반응 용기에 ((2S,5R)-5-(5-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸피롤리딘-2-일)메탄올 하이드로클로라이드 (0.135 g, 0.547 mmol), 에틸 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트 (제조 B, 0.136 g, 0.602 mmol), DIEA (0.124 mL, 0.711 mmol) 및 이소프로필 알콜 (1 mL)을 충전했다. 용기를 밀폐하고, 혼합물을 190 ℃에서 48시간 동안 가열했다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 농축했다. 잔여물을 역상 칼럼 크로마토그래피 (0-50% 아세토니트릴/물)로 정제하여 에틸 5-((2S,5R)-5-(5-플루오로피리딘-3-일)-2-(하이드록시메틸)-2-메틸피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트 (55 mg, 25 % 수율)을 점성질의 맑은 오일로 얻었다. MS (apci) m/z = 400.1 (M+H).

[1224] 단계 F: 5-((2S,5R)-5-(5-플루오로피리딘-3-일)-2-(하이드록시메틸)-2-메틸피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산의 제조. MeOH (1.0 mL) 중 에틸 5-((2S,5R)-5-(5-플루오로피리딘-3-일)-2-(하이드록시메틸)-2-메틸피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트 (52.0 mg, 0.130 mmol) 및 NaOH (26.0 mg, 0.325 mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 60시간 동안 교반했다. 반응물을 HCl (4 N 디옥산, 163 μL, 0.651 mmol)으로 처리하고 농축했다. 잔여물을 DCM로 처리하고, 셀라이트를 통해 여과했다. 용액을 농축하여 5-((2S,5R)-5-(5-플루오로피리딘-3-일)-2-(하이드록시메틸)-2-메틸피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (29 mg, 60 % 수율)을 백색 고형물로 얻었다. MS (apci) m/z = 372.0 (M+H).

[1225] 단계 G: 5-((2S,5R)-5-(5-플루오로피리딘-3-일)-2-(하이드록시메틸)-2-메틸피롤리딘-1-일)-N-이소프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드의 제조. 5-((2S,5R)-5-(5-플루오로피리딘-3-일)-2-(하이드록시메틸)-2-메틸피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 및 이소프로필 아민을 사용하여, 실시예 212, 단계 F의 방법에 따라 제조했다. 표제 화합물을 백색 고형물로 얻었다(7.2 mg, 46 % 수율). MS (apci) m/z = 413.1 (M+H).

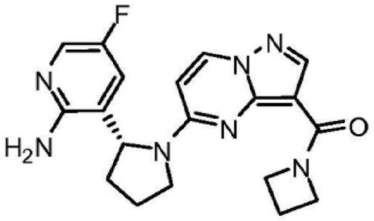
[1226] **실시예 220**

[1227] 

[1228] 5-((2S,5R)-5-(5-플루오로피리딘-3-일)-2-(하이드록시메틸)-2-메틸피롤리딘-1-일)-N-((S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[1229] 5-((2S,5R)-5-(5-플루오로피리딘-3-일)-2-(하이드록시메틸)-2-메틸피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (실시예 219, 단계 F) 및 (S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-아민을 사용하여, 실시예 212, 단계 F의 방법에 따라 제조했다. 표제 화합물을 백색 고형물로 얻었다(5.4 mg, 31 % 수율). MS (apci) m/z = 467.1 (M+H).

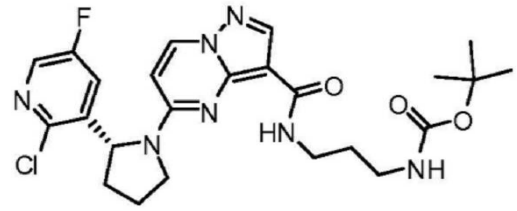
[1230] **실시예 221**

[1231] 

[1232] (R)-(5-(2-(2-아미노-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)(아제티딘-1-일)메타논

[1233] (R)-N-(3-아미노프로필)-5-(2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드 하이드로클로라이드 (실시예 142, 83 mg, 0.190 mmol) 및 $POCl_3$ (697 μL, 7.62 mmol)의 혼합물을 밀폐하고, 100 ℃에서 5분 동안 가열했다. 반응 혼합물을 1 mL 헵탄으로 희석하고, 2회 동결건조하여 조 생성물을 얻었다. 조 물질을 역상 크로마토그래피 (5 내지 40% 아세토니트릴/물)로 정제하여 표제 생성물을 백색 고형물로 얻었다 (2 mg, 3%). LCMS (apci) m/z = 382.3 (M+H).

[1234] **실시예 222**

[1235] 

[1236] (R)-tert-부틸 3-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미도)프로필카바메이트

[1237] 단계 A: (R)-tert-부틸 2-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-카복실레이트의 제조: 무수 MTBE (30 mL) 중 tert-부틸 피롤리딘-1-카복실레이트 (1 mL 5.70 mmol) 및 (-)-스파르테인 (1.31 mL, 5.70 mmol)의 용액을 먼저 -78 ℃로 질소 하에서 냉각시키고, 그 다음 sec-부틸 리튬 (4.07 mL, 1.4M, 5.70 mmol)을, 온도를 -75 ℃ 미만으로 유지하면서 15분에 걸쳐 주사기로 적가했다. 담황색을 띤 용액을 -78 ℃에서 3시간 동안 교반한 후, 온도를 -73 ℃ 미만으로 유지하면서 아연 클로라이드 (3.80 mL, 1.0 M, 3.80 mmol)로 15분에 걸쳐 적가 처리했다. 혼합물을 -78 ℃에서 30분 동안 교반하고, 그 다음 주위 온도 수욕에 두었고, 추가 시간 동안 교반했다. 이 시점에, 다량의 백색 침전물이 존재했다. 혼합물을 MTBE (5 mL) 중 3-브로모-2-클로로-5-플루오로피리딘 (1.00 g, 4.75 mmol)로 처리하고, 그 다음 팔라듐 아세테이트 (53 mg, 0.24 mmol) 및 트리-t-부틸포스핀 테트라플루오로보레이트 (83 mg, 0.28 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하여 완료에 도달하도록 했다. 혼합물을 NH_4OH (1 mL)로 처리하고, 30분 동안 교반하고, GF/F 페이퍼를 통해 여과하고, MTBE로 세정했다. 여과물을 10% 시트르산 (30 mL)으로 세정하고, 수성 층을 MTBE (2×30 mL)로 역세정했다. 조합된 유기 상을 염수 (20 mL)로 세정하고, 건조시키고($MgSO_4$), 및 농축하여 암 황색을 띤 오일로 조 생성물을 얻었다. 이러한 조 물질을 헥산 중 10% EtOAc로 용리하는 실리카 50 g Biotage SNAP 카트리지 상에서 정제하여 원하는 생성물을 무색 오일로 얻었다 (0.5 g, 35%). MS (apci pos) m/z = 201.1 (M+H-Boc).

[1238] 단계 B: (R)-2-클로로-5-플루오로-3-(피롤리딘-2-일)피리딘 디하이드로클로라이드의 제조: (R)-tert-부틸 2-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-카복실레이트 (500 mg, 1.66 mmol)의 디옥산 (5 mL) 용액에 HCl (4

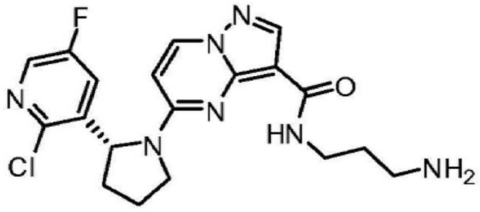
N 디옥산, 20 mL)을 첨가하고, 그 다음 주위 온도에서 밤새 교반했다. 혼합물을 농축하고, Et_2O로 처리하고, 그 다음 진공 건조시켜서 생성물을 백색 고형물로서 얻었다(0.36 g, 80%). MS (apci pos) m/z = 201.1 (M+H). 생성물의 거울상이성질체 잉여 (ee%)는, 제조 A에 기재된 방법에 따라 >92%인 것으로 측정되었다.

[1239] 단계 C: (R)-에틸 5-(2-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트의 제조: 무수 DMF (5 mL) 중 에틸 5-하이드록시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트 (제조 B, 단계 A, 275 mg, 1.33 mmol)의 용액에 (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (BOP) (646 mg, 1.46 mmol)을 첨가했다. 이질적 혼합물을 10분 동안 교반한 후, DIEA (1.16 mL, 6.6 mmol)을 첨가하고, 그 다음 (R)-2-클로로-5-플루오로-3-(피롤리딘-2-일)피리딘 디하이드로클로라이드 (363 mg, 1.33 mmol)을 첨가했다. 반응물을 주위 온도에서 밤새 교반하여 완료에 도달하도록 했다. 혼합물을 10% 시트르산 (30 mL) 및 EtOAc (30 mL) 사이에서 분할하고, 수성 층을 EtOAc (2×20 mL)로 추출했다. 조합된 유기 상을 물 (20 mL), 포화 $NaHCO_3$ (20 mL), 물 (20 mL) 및 염수 (3×20 mL)로 연속해서 세정하고, 그 다음 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축하여 조 생성물을 오렌지색 포옴으로 얻었다. 조 물질을 1% MeOH/DCM로 용리하는 25 g Biotage SNAP 실리카 카트리지 상에서 정제하여 원하는 생성물을 크림색 포옴으로 얻었다(0.35 g, 68%). MS (apci pos) m/z = 390.0 (M+H).

[1240] 단계 D: (R)-5-(2-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산의 제조. (R)-에틸 5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트를 (R)-에틸 5-(2-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트로 대체하여, 제조 C, 단계 B에서 기재된 방법으로 제조했다. MS (apci pos) m/z = 361.9 (M+H).

[1241] 단계 E: (R)-tert-부틸 3-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미도)프로필카바메이트의 제조. (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산을 (R)-5-(2-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산로 대체하여 실시예 141에서 기재된 방법에 따라 제조하여 표제 생성물을 백색 고형물로 얻었다. LCMS (apci pos) m/z = 418.2 (M+H-Boc).

[1242] **실시예 223**

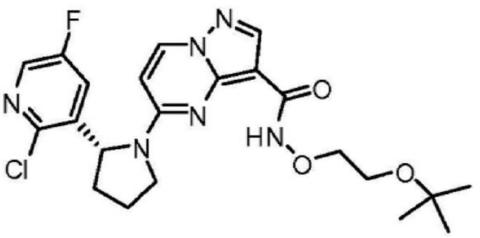


[1243]

[1244] (R)-N-(3-아미노프로필)-5-(2-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[1245] (R)-tert-부틸 3-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미도)프로필카바메이트 (실시예 222, 6 mg, 0.012 mmol) 및 HCl (4 N 디옥산, 145 μL, 0.58 mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하고, 농축하여 생성물을 백색 고형물로 얻었다. LCMS (apci pos) m/z = 418.1 (M+H).

[1246] **실시예 224**



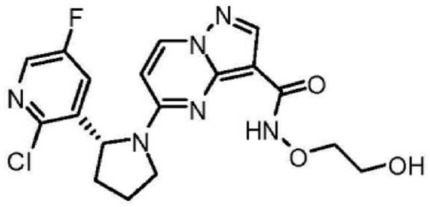
[1247]

[1248] (R)-N-(2-tert-부톡시에톡시)-5-(2-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-

3-카복사미드

[1249] tert-부틸 3-아미노프로필카바메이트를 O-(2-tert-부톡시에틸)하이드록실아민 하이드로클로라이드로 대체하여 실시예 222, 단계 E에서 기재된 방법에 따라 제조하여 표제 생성물을 백색 고형물로 얻었다 (58 mg, 87%). LCMS (apci) m/z = 476.9 (M+H).

[1250] **실시예 225**

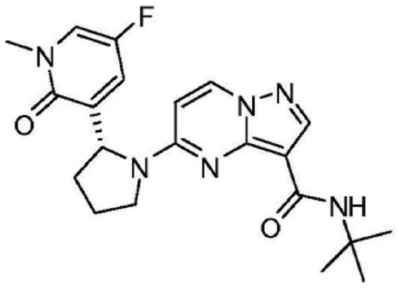


[1251]

[1252] (R)-5-(2-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(2-하이드록시에톡시)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[1253] (R)-N-(2-tert-부톡시에톡시)-5-(2-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드 (실시예 224, 57 mg, 0.120 mmol)을 HCl (4 N 디옥산, 1.49 mL, 5.98 mmol), 그 다음 2방울의 MeOH로 처리하여 맑은 무색 용액을 얻었다. 30분 동안 주위 온도에서 교반한 후, 반응물은 정량적 수율로 추정하면서 농축시키고 건조하여 표제 생성물을 백색 고형물로 얻었다. LCMS (apci) m/z = 421.0 (M+H)

[1254] **실시예 226**



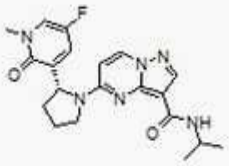
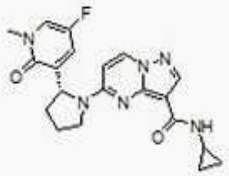
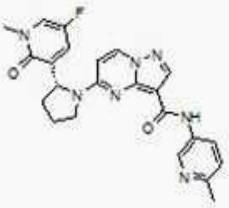
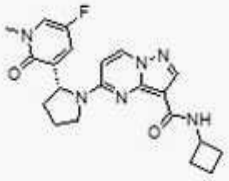
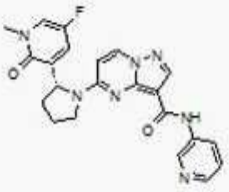
[1255]

[1256] (R)-N-tert-부틸-5-(2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[1257] (R)-5-(2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 R) 및 2-메틸프로판-2-아민을 사용하여, 실시예 140에서 기재된 방법으로 제조했다. 잔여물을, 3% MeOH/DCM로 용리하는 실리카 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다(26 mg, 75% 수율). MS (apci) m/z = 413.1 (M+H).

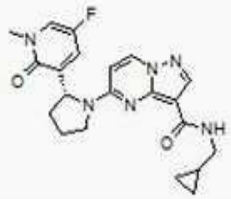
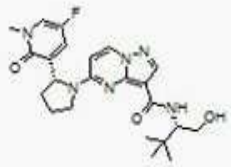
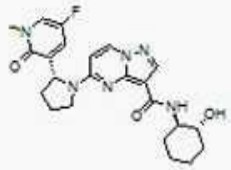
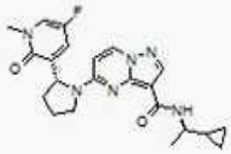
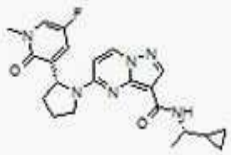
[1258] 용매 (예를 들어, DCM) 중 아미드 커플링 시약 (예를 들면, EDCI/HOBt), 유기 염기 (예를 들어, TEA)의 존재에서 (R)-5-(2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 R)을 적합한 아민 개시물질과 반응시켜서, 다음 표에 열거된 화합물을 또한 실시예 140에서 기재된 방법에 따라 제조했다.

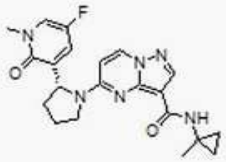
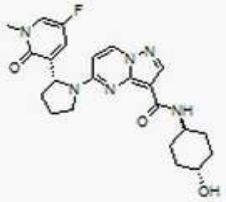
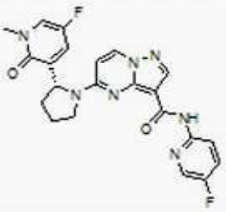
[1259] [표 E]

실시예 번호	구조	화학명	데이타
227		(R)-5-(2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-이소프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	MS (apci) m/z = 399.1 (M+H)
228		(R)-N-사이클로프로필-5-(2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	MS (apci) m/z = 397.1 (M+H)
229		(R)-5-(2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(6-메틸피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	MS (apci) m/z = 448.1 (M+H)
230		(R)-N-사이클로부틸-5-(2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	MS (apci) m/z = 411.1 (M+H)
231		(R)-5-(2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	MS (apci) m/z = 434.1 (M+H)

[1260]

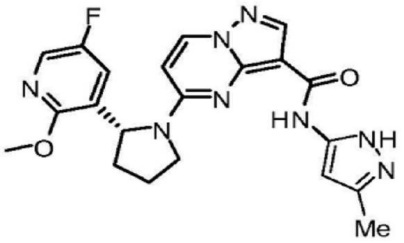
[1261]

실시예 번호	구조	화학명	데이타
232		(R)-N-(사이클로프로필메틸)-5-(2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	MS (apci) m/z = 411.1 (M+H)
233		5-((R)-2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((S)-1-하이드록시-3,3-디메틸부탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	MS (apci) m/z = 457.1 (M+H)
234		5-((R)-2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((1R,2R)-2-하이드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	MS (apci) m/z = 455.1 (M+H)
235		N-((R)-1-사이클로프로필에틸)-5-((R)-2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	MS (apci) m/z = 425.1 (M+H)
236		N-((S)-1-사이클로프로필에틸)-5-((R)-2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	MS (apci) m/z = 425.1 (M+H)

실시예 번호	구조	화학명	데이타
237		(R)-5-(2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	MS (apci) m/z = 411.1 (M+H)
238		5-((R)-2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-((트랜스)-4-하이드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	MS (apci) m/z = 455.1 (M+H)
239		(R)-5-(2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(5-플루오로피리딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	MS (apci) m/z = 452.1 (M+H)

[1262]

[1263] 실시예 240



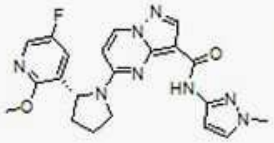
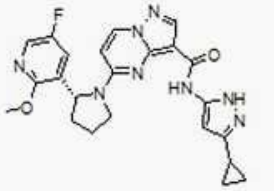
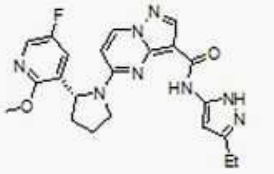
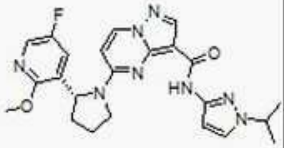
[1264]

[1265] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(3-메틸-1H-피라졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[1266] THF (5 mL) 중 (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 K, 101 mg, 0.283 mmol)의 서스펜션에 트리에틸아민 (34.3 mg, 0.339 mmol), 그 다음 2,4,6-트리클로로벤조일 클로라이드 (75.8 mg, 0.311 mmol)을 첨가했다. 서스펜션을 2시간 동안 교반하고, 그 다음 3-메틸-1H-피라졸-5-아민 (35.7 mg, 0.367 mmol)을 도입했다. 반응물을 60 ℃에서 3시간 동안 가열했다. 실온으로 냉각한 후, 반응물을 EtOAc (20 mL) 및 포화 수성 $NaHCO_3$ (10 mL) 사이에서 분할했다. 상분리 후, 수성 층을 EtOAc (2×10 mL)로 추출했다. 조합된 유기물을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하여 농축했다. 잔여물을 실리카 크로마토그래피 (EtOAc/MeOH 20:1)를 통해 정제하여 표제 생성물을 얻었다(23 mg, 19 %). LCMS (apci) m/z = 437.0 (M+H).

[1267] (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산 (제조 K) 및 적합한 아민을 사용하여, 표 F에 열거된 화합물을 또한 실시예 240에서 기재된 방법에 따라 제조했다.

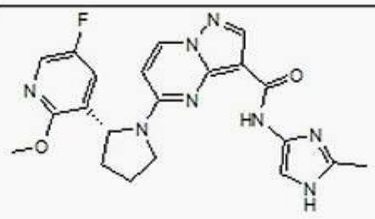
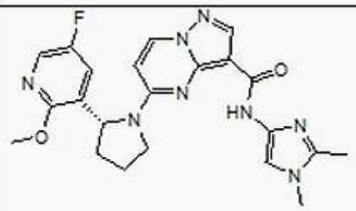
[1268] [표 F]

실시예 번호	구조	화학명	데이타
241		(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 437.0 (M+H)
242		(R)-N-(3-사이클로프로필-1H-피라졸-5-일)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 463.0 (M+H)
243		(R)-N-(3-에틸-1H-피라졸-5-일)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 451.0 (M+H)
244		(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(1-이소프로필-1H-피라졸-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드	LCMS (apci) m/z = 465.0 (M+H)

[1269]

[1270] 표 G에서의 화합물을 또한 실시예 240의 방법에 따라 제조할 수 있다.

[1271] [표 G]

실시예 번호	구조	명칭
245		(R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-N-(2-메틸-1H-이미다졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드
246		(R)-N-(1,2-디메틸-1H-이미다졸-4-일)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사미드

[1272]