



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년08월29일

(11) 등록번호 10-1652189

(24) 등록일자 2016년08월23일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)
C07D 519/02 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7029018(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2009년10월21일
 심사청구일자 2014년11월14일
- (85) 번역문제출일자 2014년10월16일
- (65) 공개번호 10-2014-0129384
- (43) 공개일자 2014년11월06일
- (62) 원출원 특허 10-2011-7011561
 원출원일자(국제) 2009년10월21일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2009/061519
- (87) 국제공개번호 WO 2010/048314
 국제공개일자 2010년04월29일
- (30) 우선권주장
 61/107,616 2008년10월22일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 W02006087538 A1
 US20070082902 A1

- (73) 특허권자
 어레이 바이오파마 인크.
 미국 콜로라도 80301 볼더 월넛 스트리트 3200
- (72) 발명자
 하스, 줄리아
 미국 콜로라도 80301 볼더 월넛 스트리트 3200
 씨/오 어레이 바이오파마 인크.
 앤드류스, 스티븐, 더블유.
 미국 콜로라도 80301 볼더 월넛 스트리트 3200
 씨/오 어레이 바이오파마 인크.
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 2 항

심사관 : 김병숙

(54) 발명의 명칭 T R K 키나아제 억제제로서 치환된 피라졸로 [1,5-a] 피리미딘 화합물

(57) 요약

하기 화학식 I의 화합물은 Trk 키나아제의 억제제이고, Trk 키나아제 억제제로 치료될 수 있는 질환의 치료에 유용하다:

[화학식 I]



상기 식에서, R¹, R², R³, R⁴, X, Y 및 n은 본 명세서에서 주어진 의미를 갖는다.

(72) 발명자

지양, 유통

미국 콜로라도 80301 볼더 월넛 스트리트 3200 씨
/오 어레이 바이오파마 인크.

장, 간

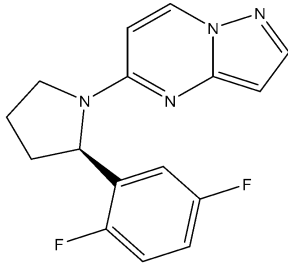
미국 콜로라도 80301 볼더 월넛 스트리트 3200 씨
/오 어레이 바이오파마 인크.

명세서

청구범위

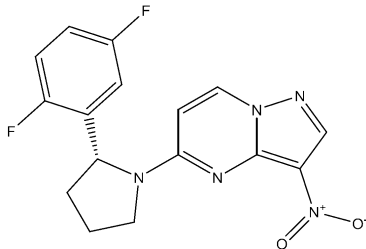
청구항 1

하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.



청구항 2

하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.



발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본 발명은 신규 화합물, 이 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 그 화합물의 제조 방법 및 치료에서의 그 화합물의 용도에 관한 것이다. 더욱 특히, 본 발명은 Trk 패밀리의 단백질 티로신 키나아제 억제제를 나타내고 통증, 염증, 암, 및 특정 감염성 질환의 치료에 유용한 특정 치환된 피라졸로[1,5-a]피리미딘 화합물에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 통증 상태를 위한 현 치료 요법은 몇 가지 종류의 화합물을 이용한다. 오피오이드(opioid, 예컨대, 모르핀)은 구토성, 변비성 및 부정적인 호흡기성 영향 뿐만 아니라 중독 가능성을 포함하는 여러 가지 문제점을 가지고 있다. 비-스테로이드성 항염증 진통제(COX-1 또는 COX-2 유형과 같은 NSAID) 역시 중증 통증 치료시 불충분한 효능을 포함하는 문제점을 가지고 있다. 또한, COX-1 억제제는 점막 궤양을 초래할 수 있다. 따라서, 통증, 특히 만성 통증을 완화하기 위하여 새로운 그리고 보다 효과적인 치료법에 대한 지속적인 요구가 있다.
- [0003] Trk는 신경영양인자(neurotrophin, NT)로 불리는 가용성 성장인자 그룹에 의해 활성화되는 고친화성 수용체 티로신 키나아제이다. Trk 수용체 패밀리는 세 가지 멤버인 TrkA, TrkB 및 TrkC를 갖는다. 신경영양인자 중에는 (i) TrkA를 활성화시키는 신경 성장 인자(NGF), (ii) TrkB를 활성화시키는 뇌유래 신경영양 인자(BDNF)와 NT-4/5 및 (iii) TrkC를 활성화시키는 NT3가 있다. Trk는 신경 조직에서 광범위하게 발현되며, 신경세포의 유지, 신호전달 및 생존에 관련되어 있다(Patapoutian, A. et al., Current Opinion in Neurobiology, 2001, 11, 272-280).
- [0004] Trk/신경영양인자 경로의 억제제는 통증의 수많은 전임상 동물 모델에 효과적인 것으로 입증되어 왔다. 예를 들어, 길항성 NGF 및 TrkA 항체(예를 들어, RN-624)는 염증성 및 신경병증성 통증 동물 모델 및 인간 임상 시험에서 효과적인 것으로 나타났다(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). 또한, 최근 문헌은 염증 후, BDNF 수준 및 TrkB 신호전달이 후근 신경절(dorsal root ganglion)에서 증가됨을 보여주며(Cho, L. et al. *Brain Research* 1997, 749, 358), 몇 가지 연구들은 BDNF/TrkB 경로를 통해 신호전달을 감소시키는 항체가 신경 과감작(hypersensitization) 및 연관된 통증을 억제함을 보여왔다(Chang-Qi, L et al. *Molecular Pain* 2008, 4:27).

[0005] 또한, 종양 세포 및 종양 침입성 대식세포가 말초 통증 섬유 상에 위치한 TrkA를 직접적으로 자극하는 것으로 나타났다. 마우스 및 랫트에서 다양한 종양 모델을 이용하여, 단일클론 항체로 NGF를 중화시키는 것이 모르핀의 가장 높은 내성 용량과 비슷하거나 이보다 우수한 정도까지 암 관련 통증을 억제한다는 것이 입증되었다. 또한, BDNF/TrkB 경로의 활성화는 수많은 연구에서 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 수많은 연구에 관련되어 왔다. TrkA 및 TrkB 키나아제는 NGF 주도 생물학적 반응의 매개자로 작용할 수 있기 때문에, TrkA 및/또는 다른 Trk 키나아제의 억제제는 만성 통증 상태를 위한 효과적인 치료를 제공할 수 있다.

[0006] 최근 문헌은 또한 Trk의 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), 유방암(Kruettgen et al, *Brain Pathology* 2006, 16: 304-310), 전립선암(Dionne et al, *Clin. Cancer Res.* 1998, 4(8): 1887-1898), 췌장암(Dang et al, *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2006, 21(5): 850-858), 다발성 골수종(Hu et al, *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2007, 178: 1-10), 성상 세포종 및 수모 세포종(Kruettgen et al, *Brain Pathology* 2006, 16: 304-310), 신경교종(Hansen et al, *Journal of Neurochemistry* 2007, 103: 259-275), 흑색종(Truzzi et al, *Journal of Investigative Dermatology* 2008, 128(8): 2031-2040), 갑상선 암종(Brzezianska et al, *Neuroendocrinology Letters* 2007, 28(3), 221-229.), 폐 선암(Perez-Pinera et al, *Molecular and Cellular Biochemistry* 2007, 295(1&2), 19-26), 대세포 신경내분비 종양(Marchetti et al, *Human Mutation* 2008, 29(5), 609-616), 및 결장암(Bardelli, A., *Science* 2003, 300, 949)을 포함하는 많은 암과 연관되어 있음을 보여왔다. 암의 전임상 모델에서, Trk 억제제는 종양 성장을 억제하고 종양 전이를 중지시키는데 효과적이다. 특히, Trk A, B 및 C 및 Trk/Fc 키메라의 비선택적인 소분자 억제제는 종양 성장을 억제하고 종양 전이를 중지시키는데 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) (Truzzi et al, *Journal of Investigative Dermatology* 2008, 128(8): 2031-2040). 그러므로, Trk 패밀리의 키나아제의 억제제는 암 치료에 유용할 것으로 예상된다.

[0007] 또한, 신경영양인자/Trk 경로의 억제는 염증성 질환의 전임상 모델의 치료에 효과적인 것으로 나타났다. 예를 들어, 신경영양인자/Trk 경로의 억제는 천식(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 피부염과 같은 염증성 피부 질환(Dou, Y.-C.; et. al. *Archives of Dermatological Research* (2006), 298(1), 31-37), 습진 및 건선(Raychaudhuri, S. P.; et. al. *Journal of Investigative Dermatology* (2004), 122(3), 812-819)을 포함하는 염증성 폐질환의 전임상 모델에 관련되어 왔다.

[0008] 신경영양인자/Trk 경로, 특히 BDNF/TrkB는 또한 다발성 경화증, 파킨슨병 및 알츠하이머병을 포함하는 퇴행성 신경질환(Sohrabji, Farida; Lewis, Danielle K. *Frontiers in Neuroendocrinology* (2006), 27(4), 404-414)의 병인에 관련되어 왔다. 신경영양인자/Trk 경로의 조절은 이들 및 관련 질환의 치료에 유용할 수 있다.

[0009] TrkA 수용체는 또한 인간 숙주에서 티파노소마 크루지(*Typanosoma cruzi*)의 기생충 감염(샤가스병)에서의 질환 과정에 중요하다고 생각되어진다(de Melo-Jorge, M. et al. *Cell Host & Microbe* (2007), 1(4), 251-261). 따라서, TrkA 억제제는 샤가스병 및 관련된 원생동물 감염을 치료하는데 유용할 수 있다.

[0010] Trk 억제제는 또한 골다공증, 류마티스 관절염, 및 골 전이와 같은 골 재형성(bone remodeling)의 조절 불균형에 관련된 질환을 치료하는데 용도를 찾을 수 있다. 골 전이는 진행성 유방암 또는 전립선암을 갖는 환자의 70 퍼센트까지 그리고 폐, 결장, 위, 방광, 자궁, 직장, 갑상선, 또는 신장의 암종을 갖는 환자의 약 15 내지 30퍼

센트에서 발생하는, 암의 흔한 합병증이다. 골용해성(osteolytic) 전이는 종종 통증, 병적 골절, 생명을 위협하는 고칼슘혈증, 척수 압박, 및 기타 신경-압박 증후군을 초래할 수 있다. 이러한 이유로, 골 전이는 심각하며 많은 비용이 드는 암의 합병증이다. 그러므로, 증식성 골아세포의 세포사멸을 유도할 수 있는 제제가 매우 이로울 것이다. TrkA 및 TrkC 수용체의 발현은 골절 마우스 모델의 골 형성 영역에서 관찰되어 왔다(K. Asaumi, et al., Bone (2000) 26(6) 625-633). 또한, NGF의 국소화(localization)가 거의 모든 골 형성 세포에서 관찰되었다(K. Asaumi, et al.). 최근에, 광범위-Trk 억제제가 인간 hFOB 골아세포에서 세 가지 모든 Trk 수용체에 결합하는 신경성장인자에 의해 활성화된 티로신 신호전달을 억제한다는 것이 입증되었다(J. Pinski, et al., (2002) 62, 986-989). 이들 데이터는 암 환자에서 골 전이와 같은 골 재형성의 치료를 위한 Trk 억제제의 용도에 대한 근거를 뒷받침한다.

[0011] 통증 또는 암을 치료하는데 유용하다고 여겨지는 Trk 키나아제의 몇 가지 부류의 소분자 억제제가 알려져 있다 (Expert Opin. Ther. Patents (2009) 19(3)).

[0012] 국제 특허출원 공개 WO 2006/115452호 및 WO 2006/087538호는 통증 또는 암을 치료하는데 유용할 수 있는 Trk 키나아제의 억제제로 여겨지는 몇 가지 부류의 소분자를 기술하고 있다.

[0013] 피라졸로[1,5-a]피리미딘 화합물은 알려져 있다. 예를 들어, 국제 특허출원 공개 WO 2008/037477호는 3-위치에 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릭 그룹을 갖는 피라졸로[1,5-a]피리미딘 화합물을 개시하고 있다. 이들 화합물은 PI3K 및/또는 mTOR 지질 키나아제 억제제인 것으로 단언된다.

[0014] 국제 특허출원 공개 WO 2008/058126호는 3-위치에 페닐 그룹을 갖는 피라졸로[1,5-a]피리미딘 화합물을 개시하고 있다. 이들 화합물은 Pim-키나아제 억제제인 것으로 단언된다.

[0015] U.S. 공개 제2006/0094699호는 글루코코르티코이드 수용체 효능제와 병용 요법으로 사용하기 위한, 3-위치에 -C(=O)NH-페닐, -C(=O)(4-메틸피페리딘일) 또는 -C(=O)NMe(CH₂-트리메틸피라졸일) 그룹을 갖는 피라졸로[1,5-a]피리미딘 화합물을 개시하고 있다.

[0016] 5-위치에 아릴 또는 헤테로아릴-치환된 헤테로사이클릭 그룹 및 3-위치에 화학식 $NR^1C(=O)R^2$ 를 갖는 그룹을 갖는 특정 피라졸로[1,5-a]피리미딘 화합물(여기에서, R^1 및 R^2 는 본원에 정의된 바와 같음)이 Trk 키나아제의 억제제, 특히 TrkA 및/또는 TrkB의 억제제이며, 이는 만성 및 급성 통증을 포함하는 통증이나 암과 같은, TrkA 및/또는 TrkB 키나아제를 억제함으로써 치료될 수 있는 장애 및 질환을 치료하는데 유용하다는 것이 현재 밝혀졌다. TrkA 및 TrkB의 이중 억제제인 특정 화합물은 염증성 통증, 신경병증성 통증, 수술 통증, 및 암, 수술 및 골절과 연관된 통증을 포함하는 많은 유형의 통증의 치료에 유용할 수 있다. 통증을 치료하는데 사용하기 위한 화합물에서, TrkA 및/또는 TrkB에 대한 선택성이 특히 바람직하다. 또한, 본 발명의 화합물은 암, 염증, 퇴행성 신경질환 및 특정 감염성 질환을 치료하는데 유용할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 따라서, 본 발명의 하나의 구체예는 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0018] [화학식 I]



[0019]

[0020] 상기 식에서,

[0021] R^1 은 H 또는 (1-6C 알킬)이고;

[0022] R^2 는 NR^bR^c , (1-4C)알킬, (1-4C)플루오로알킬, CF₃, (1-4C)히드록시알킬, -(1-4C 알킬)hetAr¹, -(1-4C 알킬)NH₂,

$-(1-4C \text{ 알킬})NH(1-4C \text{ 알킬})$, $-(1-4C \text{ 알킬})N(1-4C \text{ 알킬})_2$, $hetAr^2$, $hetCyc^1$, $hetCyc^2$, $NHSO_2(1-4C \text{ 알킬})$ 로 임의 치환된 페닐, 또는 $(1-4C \text{ 알킬})$, CN , OH , OMe , NH_2 , $NHMe$, $N(CH_3)_2$, F , CF_3 , $CO_2(1-4C \text{ 알킬})$ 또는 CO_2H 로 임의 치환된 $(3-6C)$ 시클로알킬, $C(=O)NR^eR^f$ 또는 $C(=O)OR^g$ 이고;

[0023] R^b 은 H 또는 $(1-6C \text{ 알킬})$ 이고;

[0024] R^c 는 H , $(1-4C)$ 알킬, $(1-4C)$ 히드록시알킬, $hetAr^3$, 또는 페닐이고, 여기서, 상기 페닐은 할로젠, CN , CF_3 및 $-O(1-4C \text{ 알킬})$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되거나, 또는

[0025] NR^bR^c 는 고리 질소 원자를 갖는 4원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서, 상기 헤테로시클릭 고리는 할로젠, OH , $(1-4C \text{ 알킬})$, $(1-4C)$ 알콕시, $-OC(=O)(1-4C \text{ 알킬})$, NH_2 , $-NHC(=O)O(1-4C \text{ 알킬})$ 및 $(1-4C)$ 히드록시알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되거나, 또는

[0026] NR^bR^c 는 질소인 고리 헤테로원자를 갖고 N , O 및 SO_2 로부터 선택된 제2 고리 헤테로원자 또는 그룹을 임의로 갖는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서, 상기 헤테로시클릭 고리는 OH , 할로젠, CF_3 , $(1-4C)$ 알킬, $CO_2(1-4C \text{ 알킬})$, CO_2H , NH_2 , $NHC(=O)O(1-4C \text{ 알킬})$ 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되거나, 또는

[0027] NR^bR^c 는 고리 질소 원자를 갖고 N 및 O 로부터 선택된 제2 고리 헤테로원자를 임의로 갖는 7 또는 8원 다리걸친 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서, 상기 고리는 $CO_2(1-4C \text{ 알킬})$ 로 임의 치환되고;

[0028] $hetAr^1$ 은 1-3개의 고리 질소 원자를 갖는 5원 헤테로아릴 고리이고;

[0029] $hetAr^2$ 는 적어도 하나의 질소 고리 원자를 갖고 N 및 S 로부터 독립적으로 선택된 제2 고리 헤테로원자를 임의로 갖는 5 또는 6원 헤테로아릴 고리이고, 여기서, 상기 헤테로아릴 고리는 $(1-4C \text{ 알킬})$, 할로젠, $-(1-4C)$ 알콕시 및 $NH(1-4C \text{ 알킬})$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0030] $hetCyc^1$ 은 $(1-4C \text{ 알킬})$ 및 $CO_2(1-4C \text{ 알킬})$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 탄소-결합된 4 내지 6원 아자시클릭 고리이고;

[0031] $hetCyc^2$ 는 $(1-4C)$ 알킬로부터 선택된 치환기로 임의 치환된 피리디논 또는 피리다지논 고리이고;

[0032] $hetAr^3$ 은 N 및 O 로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 2개의 고리 헤테로원자를 갖고 $(1-4C)$ 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴 고리이고;

[0033] R^e 는 H 또는 $(1-4C)$ 알킬이고;

[0034] R^f 는 H , $(1-4C)$ 알킬, 또는 $(3-6C)$ 시클로알킬이거나; 또는

[0035] NR^eR^f 는 N 및 O 로부터 선택된 추가 고리 헤테로원자를 임의로 갖는 4 내지 6원 아자시클릭 고리를 형성하고, 여기서, 상기 아자시클릭 고리는 OH 로 임의 치환되고;

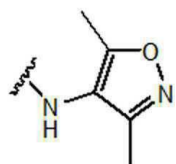
[0036] R^g 는 H 또는 $(1-6C)$ 알킬이고;

[0037] Y 는 (i) 할로젠, $(1-4C)$ 알콕시, CF_3 및 CHF_2 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐, 또는 (ii) N 및 S 로부터 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원 헤테로아릴 고리이고, 여기서, 상기 헤테로아릴 고리는 하나 이상의 할로젠 원자로 임의 치환되고;

[0038] X 는 존재하지 않거나, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2O-$ 또는 $-CH_2NR^d-$ 이고;

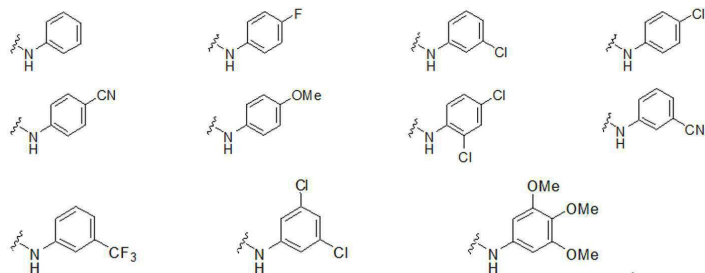
[0039] R^d 는 H 또는 $(1-4C \text{ 알킬})$ 이고;

- [0040] R^3 은 H 또는 (1-4C 알킬)이고;
- [0041] 각 R^4 는 할로젠, (1-4C)알킬, OH, (1-4 C)알콕시, NH_2 , $NH(1-4C$ 알킬) 및 CH_2OH 로부터 독립적으로 선택되고;
- [0042] n은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.
- [0043] 화학식 I의 특정 구체예에서, R^2 는 $C(=O)NR^cR^f$ 또는 $C(=O)OR^g$ 이외에, 상기에 기재된 값들 중 임의의 것으로부터 선택된다.
- [0044] 화학식 I의 특정 구체예에서, R^1 은 수소이다.
- [0045] 화학식 I의 특정 구체예에서, R^1 는 (1-6C)알킬이다. 특정 예는 메틸이다.
- [0046] 화학식 I의 특정 구체예에서, R^2 는 식 NR^bR^c 의 그룹이고, 이로써, 화학식 I의 피라졸로[1,5-a]피리미딘 코아의 3 위치에서의 그룹은 식 $-NR^1C(=O)NR^bR^c$ 로 표시된다.
- [0047] 특정 구체예에서, R^b 은 H 또는 (1-6C 알킬)이다.
- [0048] 특정 구체예에서, R^b 은 H이다. 특정 구체예에서, R^b 는 (1-6C 알킬), 예를 들어 Me이다.
- [0049] 특정 구체예에서, R^2 는 NR^bR^c 이고, 여기서, R^c 는 H, (1-4C)알킬, (1-4C)히드록시알킬, $hetAr^3$, 또는 페닐이고, 여기서, 상기 페닐은 할로젠, CN, CF_3 및 $-O(1-4C$ 알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고.
- [0050] 특정 구체예에서, R^2 는 NR^bR^c 이고, 여기서, R^c 은 수소이다. 특정 구체예에서, NR^bR^c 로 표시되는 그룹은 NH_2 이다.
- [0051] 특정 구체예에서, R^2 는 NR^bR^c 이고, 여기서, R^c 는 (1-4C)알킬이다. 그 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸 등을 포함한다. 특정 구체예에서, NR^bR^c 로 표시되는 그룹은 $NHMe$, NMe_2 및 $NH(t-부틸)$ 을 포함한다.
- [0052] 특정 구체예에서, R^2 는 NR^bR^c 이고, 여기서, R^c 는 (1-4C)히드록시알킬이다. 그 예는 CH_2CH_2OH 및 $CH_2CH_2CH_2OH$ 을 포함한다. 특정 구체예에서, NR^bR^c 로 표시되는 그룹은 $NMe(CH_2CH_2OH)$ 을 포함한다.
- [0053] 특정 구체예에서, R^2 는 NR^bR^c 이고, 여기서, R^c 는 $hetAr^3$ 이고, $hetAr^3$ 은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 2개의 고리 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴 고리이다. $hetAr^3$ 의 예는 이속사졸릴 고리를 포함한다. 특정 구체예에서, $hetAr^3$ 은 비치환된다. 다른 구체예에서, $hetAr^3$ 은 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기, 예를 들어 메틸 및 에틸로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다. $hetAr^3$ 의 예는 디메틸이속사졸릴을 포함한다. 특정 구체예에서, NR^bR^c 로 표시되는 그룹은 하기 구조를 갖는 그룹을 포함한다:



- [0054]
- [0055] 특정 구체예에서, R^2 는 NR^bR^c 이고, 여기서, R^c 는 할로젠, CN, CF_3 및 $O-(1-4C$ 알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐 그룹이다. R^c 의 예는 페닐, 플루오로페닐, 클로로페닐, 시아노페닐, 메톡시페닐, 트리플루오로메틸페닐, 디클로로페닐, 및 트리메톡시페닐을 포함한다. 더욱 특정의 예는 4-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 3-시아노페닐, 4-시아노페닐, 4-메톡시페닐, 2-4-디클로로페닐, 3-(트리플루오로메틸)페닐, 3,5-디클로로페닐, 및 3,4,5-트리메톡시페닐을 포함한다. 특정 구체예에서, NR^bR^c 로 표시되는 그

룹은 하기 구조를 포함한다:



[0056]

[0057]

특정 구체예에서, R^2 는 NR^bR^c 이고, 여기서, R^c 는 H, Me, t-부틸, CH_2CH_2OH 및 $CH_2CH_2CH_2OH$, 디메틸이속사졸릴, 페닐, 플루오로페닐, 클로로페닐, 시아노페닐, 메톡시페닐, 트리플루오로메틸페닐, 디클로로페닐, 및 트리메톡시페닐로부터 선택된다. 더욱 특정의 예는 4-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 3-시아노페닐, 4-시아노페닐, 4-메톡시페닐, 2-4-디클로로페닐, 3-(트리플루오로메틸)페닐, 3,5-디클로로페닐, 및 3,4,5-트리메톡시페닐을 포함한다. 하나의 구체예에서, R^b 은 H이다. 하나의 구체예에서, R^b 는 (1-6C 알킬), 예를 들어 메틸이다.

[0058]

특정 구체예에서, R^2 는 NR^bR^c 이고, 여기서:

[0059]

(i) NR^bR^c 는 고리 질소 원자를 갖는 4원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서, 상기 고리는 할로젠, OH, (1-4C 알킬), (1-4 C)알콕시, $-OC(=O)(1-4C$ 알킬), NH_2 , $-NHC(=O)O(1-4C$ 알킬) 및 (1-4C)히드록시알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고, 또는

[0060]

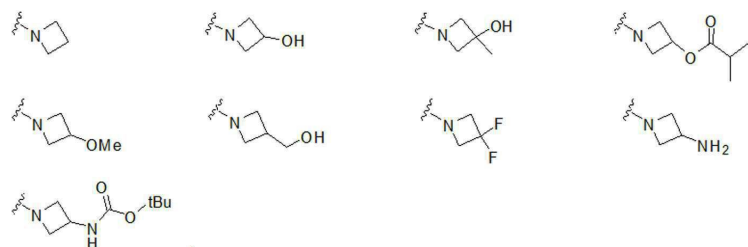
(ii) NR^bR^c 는 질소인 고리 헤테로원자를 갖고 N, O 및 SO_2 로부터 선택된 제2 고리 헤테로원자 또는 그룹을 임의로 갖는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서, 상기 헤테로시클릭 고리는 OH, 할로젠, CF_3 , (1-4C)알킬, $CO_2(1-4C$ 알킬), CO_2H , NH_2 , $NHC(=O)O(1-4C$ 알킬) 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고, 또는

[0061]

(iii) NR^bR^c 는 고리 질소 원자를 갖고 N 및 O로부터 선택된 제2 고리 헤테로원자를 임의로 갖는 7 또는 8원 다리 걸친 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서, 상기 고리는 $CO_2(1-4C$ 알킬)로 임의 치환된다.

[0062]

특정 구체예에서, R^2 는 NR^bR^c 이고, 여기서, NR^bR^c 는 고리 질소 원자를 갖는 4원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서, 상기 고리는 할로젠, OH, (1-4C 알킬), $-O(1-4C$ 알킬), $-OC(=O)(1-4C$ 알킬), NH_2 , $-NHC(=O)O(1-4C$ 알킬) 및 (1-4C)히드록시알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다. 그 예는 F, OH, 메틸, OMe, $OC(=O)C(CH_3)_2$, NH_2 , $-NHC(=O)OC(CH_3)_3$ 및 CH_2OH 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 아제티딘 고리를 포함한다. NR^bR^c (여기서, NR^bR^c 는 4원 헤테로시클릭 고리를 형성한다)로 표시될 때의 R^2 의 특정 예는 하기 구조를 포함한다:



[0063]

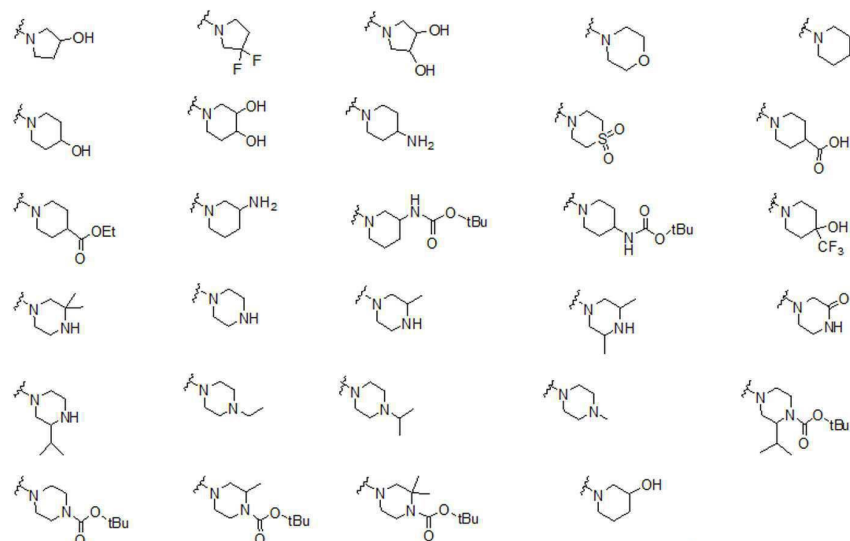
[0064]

특정 구체예에서, R^2 는 NR^bR^c 이고, 여기서, NR^bR^c 는 OH, (1-4C 알킬), 및 $-O(1-4C$ 알킬), 예를 들어 OH, Me 및 OMe로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 2개의 치환기로 임의 치환된 4원 아자시클릭 고리를 형성한다.

[0065]

특정 구체예에서, R^2 는 NR^bR^c 이고, 여기서, NR^bR^c 는 질소인 고리 헤테로원자를 갖고 N, O 및 SO_2 로부터 선택된 제2 고리 헤테로원자 또는 그룹을 임의로 갖는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서, 상기 헤테로

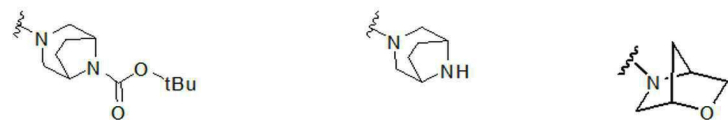
시클릭 고리는 OH, 할로젠, CF₃, (1-4C)알킬, CO₂(1-4C 알킬), CO₂H, NH₂, NHC(=O)O(1-4C 알킬) 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다. 그 예는 임의 치환된 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모폴리닐 및 피페리딘설폰 고리를 포함한다. 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리 상의 치환기의 예는 OH, F, NH₂, CO₂H, CO₂Et, NHC(=O)C(CH₃)₃, CF₃, 메틸, 에틸, 이소프로필, CO₂C(CH₃)₃ 및 옥소를 포함한다. 하나의 구체예에서, 상기 헤테로시클릭 고리는 상기 치환기의 하나 또는 2개로 임의 치환된다. -NR^bR^c(여기서, -NR^bR^c는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리를 형성한다)로 표시될 때의 R²의 특정 예는 하기 구조를 포함한다:



특정 구체예에서, R²는 -NR^bR^c이고, 여기서, -NR^bR^c는 OH 및 (1-4C) 알킬, 예를 들어 OH 및 Me로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 2개의 치환기로 임의 치환된 5원 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 특정 구체예에서, -NR^bR^c는 OH 및 Me로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 2개의 치환기로 임의 치환된 아자시클릭 고리를 형성한다.

특정 구체예에서, R²는 -NR^bR^c이고, 여기서, -NR^bR^c는 OH 및 (1-4C) 알킬, 예를 들어 OH 및 Me로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 2개의 치환기로 임의 치환된 6-원 헤테로시클릭 고리를 형성한다.

특정 구체예에서, R²는 -NR^bR^c이고, 여기서, NR^bR^c는 고리 질소 원자를 갖고 N 및 O로부터 선택된 제2 고리 헤테로원자를 임의로 갖는 7 또는 8원 다리걸친 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서, 상기 고리는 CO₂(1-4C 알킬)로 임의 치환된다. 다리걸친 헤테로시클릭 고리의 예는 디아자비시클로옥탄 고리, 예컨대 3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 및 옥사-아자비시클로[2.2.1]헵탄 고리를 포함하고, 이는 CO₂(1-4C 알킬), 예컨대 CO₂C(CH₃)₃로 임의 치환된다. -NR^bR^c(여기서, -NR^bR^c는 7 또는 8원 다리걸친 헤테로시클릭 고리를 형성한다)로 표시될 때의 R²의 특정예는 하기 구조를 포함한다:



특정 구체예에서, R²는 (1-4C)알킬, (1-4C)플루오로알킬, CF₃, -(1-4C)히드록시알킬, (1-4C 알킬)hetAr¹, 및 -(1-4C 알킬)NH(1-4C 알킬)로부터 선택된다.

특정 구체예에서, R²는 (1-4C)알킬이다. 그 특정 예는 메틸, 이소프로필 및 tert-부틸을 포함한다.

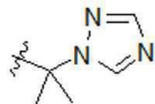
특정 구체예에서, R²는 (1-4C)플루오로알킬이다. 특정 예는 CF(CH₃)₂을 포함한다.

특정 구체예에서, R²는 CF₃이다.

[0075] 특정 구체예에서, R^2 는 (1-4C)히드록시알킬이다. 그 특정 예는 $C(CH_3)_2OH$ 및 $C(CH_3)_2CH_2OH$ 을 포함한다.

[0076] 특정 구체예에서, R^2 는 $-(1-4C \text{ 알킬})hetAr^1$ 이고, 여기서, $hetAr^1$ 은 1-3개의 고리 질소 원자를 갖는 5원 헤테로아릴 고리이다. $hetAr^1$ 의 예는 트리아졸릴 고리, 예컨대 1,2,4-트리아졸릴이다. (1-4C)알킬부의 예는 메틸렌, 에틸렌, 디메틸메틸렌 등을 포함한다. $-(1-4C \text{ 알킬})hetAr^1$ 로 표시될 때의 R^2 의 특정 값은 하기 구조이다:

[0077]

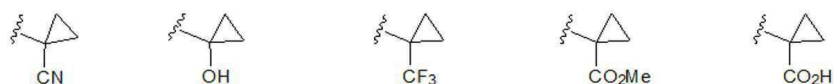


[0078] 특정 구체예에서, R^2 는 $-(1-4C \text{ 알킬})NH(1-4C \text{ 알킬})$ 이다. 그 예는 식 $(1-4C \text{ 알킬})NHCH_3$ 을 갖는 그룹을 포함한다. 특정 값은 $-C(CH_3)_2NHCH_3$ 을 포함한다.

[0079] 특정 구체예에서, R^2 는 메틸, 이소프로필, tert-부틸, $CF(CH_3)_2$, CF_3 , $C(CH_3)_2OH$ 및 $C(CH_3)_2CH_2OH$, 2-(1,2,4-트리아졸릴)프로판-2-일, 및 $-C(CH_3)_2NHCH_3$ 로부터 선택된다.

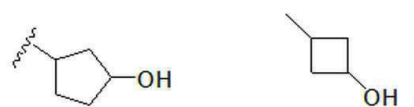
[0080] 특정 구체예에서, R^2 는 (1-4C)알킬, CN, OH, OMe, NH_2 , NHMe, $N(CH_3)_2$, F, CF_3 , $CO_2(1-4C \text{ 알킬})$ 또는 CO_2H 로 임의 치환된 (3-6C 시클로알킬)이다. 특정 구체예에서, R^2 는 (1-4C 알킬), CN, OH, CF_3 , $CO_2(1-4C \text{ 알킬})$ 또는 CO_2H 로 임의 치환된 시클로프로필 고리이다. R^2 의 특정 예는 하기 구조를 포함한다:

[0081]



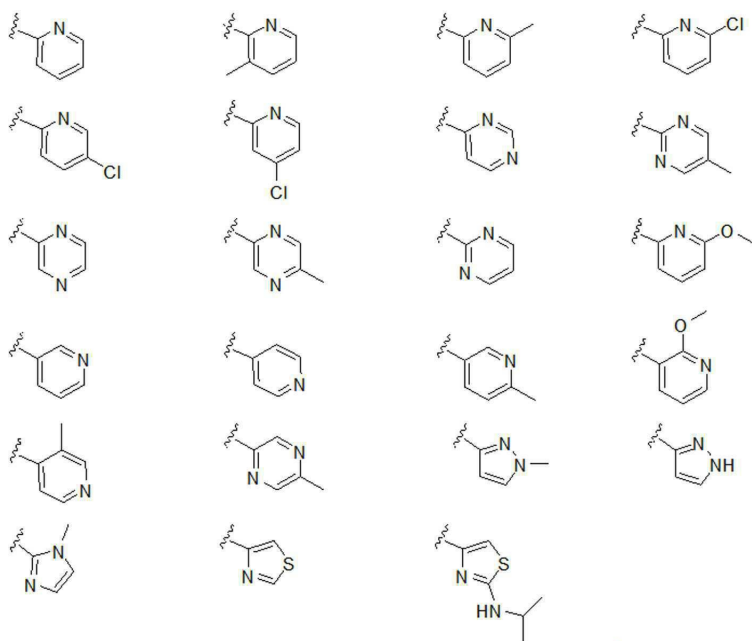
[0082] 특정 구체예에서, R^2 는 (3-6C 시클로알킬)이고, 그 예는 (1-4C 알킬), CN, OH, CF_3 , $CO_2(1-4C \text{ 알킬})$ 또는 CO_2H 로 임의 치환된 시클로프로필, 시클로부틸 및 시클로펜틸 고리를 포함한다. 그 예는 OH로 임의 치환된 시클로부틸 및 시클로펜틸 고리를 포함한다. R^2 의 추가 예는 하기 구조를 포함한다:

[0083]



[0084] 특정 구체예에서, R^2 는 $hetAr^2$, $hetCyc^1$, 및 $hetCyc^2$ 로부터 선택된다.

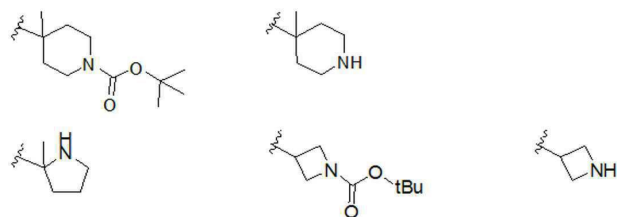
[0085] 특정 구체예에서, R^2 는 $hetAr^2$ 이다. $hetAr^2$ 의 예는 (1-4C 알킬), 할로젠, (1-4C)알콕시 및 $NH(1-4C \text{ 알킬})$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 피라졸릴, 이미다졸릴 및 티아졸릴 고리를 포함한다. $hetAr^2$ 에 대한 치환기의 특정 예는 메틸, 에틸, 클로로, OMe, 및 $NHCH(CH_3)_2$ 를 포함한다. 특정 구체예에서, $hetAr^2$ 는 상기 치환기의 하나 또는 2개로 임의 치환된다. $hetAr^2$ 로 표시될 때의 R^2 의 특정 값은 하기 구조를 포함한다:



[0086]

[0087]

특정 구체예에서, R^2 는 hetCyc¹이다. hetCyc¹의 예는 (1-4C 알킬), CO₂H 및 CO₂(1-4C 알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 탄소 결합된 아제티디닐, 피롤리디닐 및 피페리디닐 고리를 포함한다. 치환기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, CO₂Me, CO₂Et 및 CO₂C(CH₃)₃을 포함한다. 하나의 구체예에서, hetCyc¹은 상기 치환기의 하나 또는 2개로 임의 치환된다. hetCyc¹로 표시되는 R^2 에 대한 특정 값은 하기 구조를 포함한다:



[0088]

[0089]

특정 구체예에서, R^2 는 hetCyc²이다. 그 예는 (1-4C)알킬, 예컨대 메틸 또는 에틸 그룹로부터 선택된 치환기로 임의 치환된 피리딘 또는 피리다진 고리를 포함한다. hetCyc²로 표시되는 R^2 의 특정 값은 하기 구조를 포함한다:

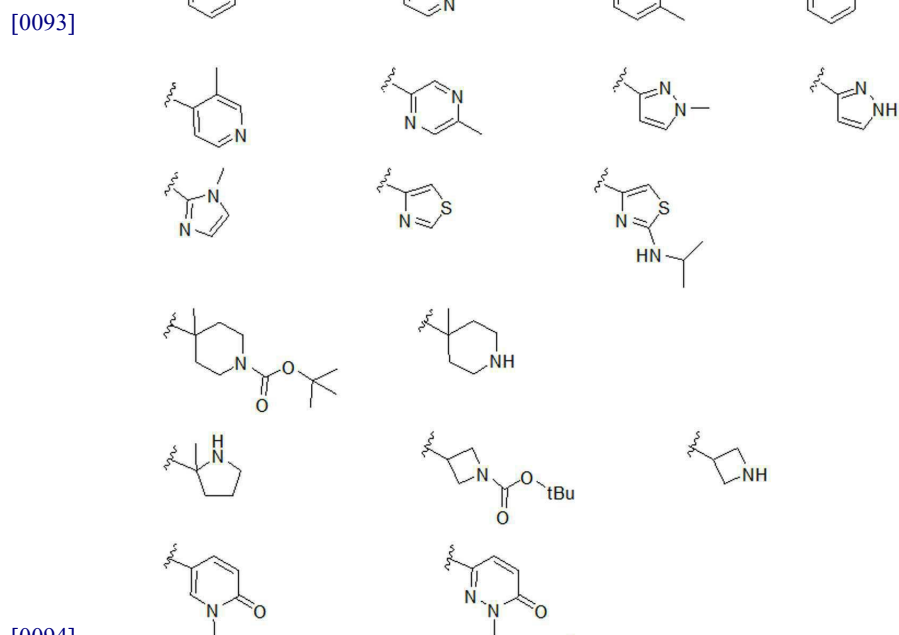
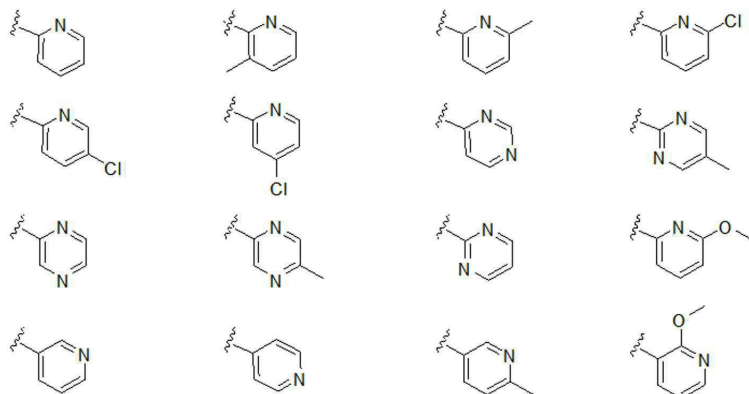


[0090]

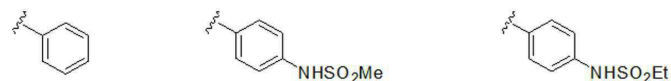
[0091]

특정 구체예에서, R²는 하기로부터 선택된다: (i) (1-4C 알킬), 할로젠, (1-4C)알콕시 및 NH(1-4C 알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 피라졸릴, 이미다졸릴 및 티아졸릴 고리; (ii) (1-4C 알킬), CO₂H 및 CO₂(1-4C 알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 탄소 결합된 아제티디닐, 피롤리디닐 및 피페리디닐 고리; 및 (iii) (1-4C)알킬로부터 선택된 치환기로 임의 치환된 피리디논 또는 피리다지논 고리.

[0092] 특정 구체예에서, R^2 는 하기 구조로부터 선택된다:



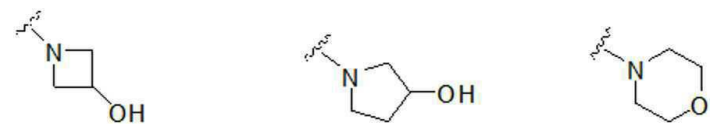
[0095] 특정 구체예에서, R^2 는 NHSO_2 (1-4C 알킬) 그룹, 예컨대 메탄설포나미도 또는 에탄설포나미도 그룹으로 임의 치환된 페닐이다. R^2 에 대한 특정 값은 하기 구조를 포함한다:



[0096] 특정 구체예에서, R^2 는 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$ 또는 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{e}}$ 이다.

[0098] 특정 구체예에서, R^2 는 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$ 이다. 특정 구체예에서, R^{e} 은 H 또는 (1-4C)알킬이고, R^{f} 는 H, (1-4C)알킬, 또는 (3-6C)시클로알킬이다. R^2 에 대한 특정 값은 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{NMe}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NMe}_2$ 및 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -시클로프로필을 포함한다.

[0099] 특정 구체예에서, R^2 는 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$ 이고, 여기서, $\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$ 는 N 및 O로부터 선택된 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원 아자시클릭 고리를 형성하고, 여기서, 상기 아자시클릭 고리는 OH로 임의 치환된다. R^2 에 대한 특정 값은 하기 구조를 포함한다:



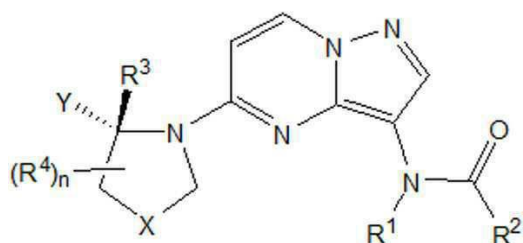
[0101] 특정 구체예에서, R^2 는 $C(=O)OR^g$ 이고. 그 특정 예는 $C(=O)OH$ 및 $C(=O)Me$ 를 포함한다.

[0102] 이제, 화학식 I의 5-위치에서 고리 상의 치환기를 참조하여, 하나의 구체예에서, Y는 할로젠, (1-4C)알콕시, CF_3 및 CHF_2 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐이다. 하나의 구체예에서, Y는 F, Cl, OMe, CF_3 및 CHF_2 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐이다. 특정 구체예에서, Y는 상기 치환기의 하나 또는 2개로 임의 치환된 페닐이다. Y에 대한 특정 값은 페닐, 3-플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 2-클로로-5-플루오로페닐, 2-메톡시페닐, 2-메톡시-5-플루오로페닐, 2-트리플루오로메틸-5-플루오로페닐, 2-디플루오로메틸-5-플루오로페닐 및 3-클로로-5-플루오로페닐을 포함한다.

[0103] 하나의 구체예에서, Y는 N 및 S로부터 선택된 고리 헤테로원자를 갖고 하나 이상의 할로젠 원자로 임의 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴 고리이다. 그 예는 하나 이상의 할로젠 원자, 예를 들어 하나 이상의 플루오로 원자로 임의 치환된 피리디 및 티에닐 그룹을 포함한다. Y에 대한 특정 값은 2-피리디, 3-피리디, 5-플루오로피리드-3-일 및 2-티에닐을 포함한다.

[0104] 하나의 구체예에서, Y 그룹은 화학식 Ia로 나타낸 절대 배열을 갖는다:

[0105] [화학식 Ia]



[0106]

[0107] R^3 치환기와 관련하여, 하나의 구체예에서, R^3 은 H이다. 하나의 구체예에서, R^3 는 (1-4C)알킬, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 또는 부틸이다. R^3 에 대한 특정 값은 수소 및 메틸을 포함한다.

[0108] R^4 치환기와 관련하여, 하나의 구체예에서, R^4 는 할로젠이다. 특정 예는 플루오로 및 클로로이다.

[0109] 하나의 구체예에서, R^4 는 (1-4C)알킬, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 또는 부틸이다. 특정 예는 메틸이다.

[0110] 하나의 구체예에서, R^4 는 OH이다.

[0111] 하나의 구체예에서, R^4 는 (1-4 C)알콕시, 예를 들어 OMe 및 OEt이다.

[0112] 하나의 구체예에서, R^4 는 NH_2 이다.

[0113] 하나의 구체예에서, R^4 는 $NH(1-4C$ 알킬), 예를 들어 NHMe, NHEt, NHPr, NHiPr 또는 NHBu이다. 특정 예는 NHMe이다.

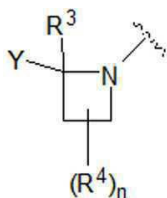
[0114] 하나의 구체예에서, R^4 는 CH_2OH 이다.

[0115] 하나의 구체예에서, 각 R^4 는 F, Cl, OH, OMe, NH_2 , Me, CH_2OH 및 NHMe로부터 독립적으로 선택된다.

[0116] 하나의 구체예에서, n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다. 하나의 구체예에서, n은 0, 1, 2 또는 3이다. 하나의 구체예에서, n은 0, 1 또는 2이다.

[0117] 화학식 I의 5-위치에서의 고리와 계속 관련하여, 특정 구체예에서, X는 존재하지 않거나, $-CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2-$ 이다.

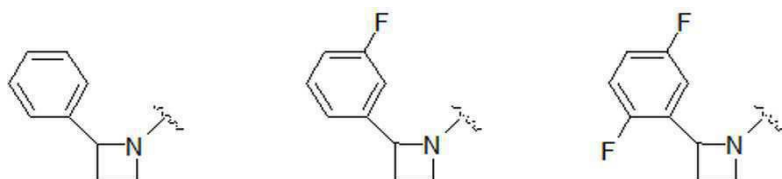
[0118] 하나의 구체예에서, X는 존재하지 않거나이고, 이로써, 화학식 I의 5-위치에서의 헤테로시클릭 고리는 하기 구조를 갖는다:



[0119]

[0120]

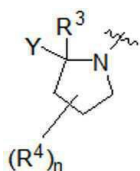
상기 식에서, R^3 , R^4 , Y 및 n은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 하나의 구체예에서, Y는 할로젠, (1-4C)알콕시, CF_3 및 CHF_2 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의의 치환된 페닐이다. 하나의 구체예에서, Y는 N 및 S로부터 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원 헤테로아릴 고리이고, 여기서, 상기 헤테로아릴 고리는 하나 이상의 할로젠 원자로 임의의 치환된다. 하나의 구체예에서, R^3 은 수소이다. 또 다른 구체예에서, R^3 은 메틸이다. X는 존재하지 않거나일 때의 화학식 I의 5-위치에서의 고리의 특정 예는 하기 구조를 포함한다:



[0121]

[0122]

하나의 구체예에서, X는 CH_2 , 이로써, 화학식 I의 5-위치에서의 헤테로시클릭 고리는 하기 구조를 갖는다:

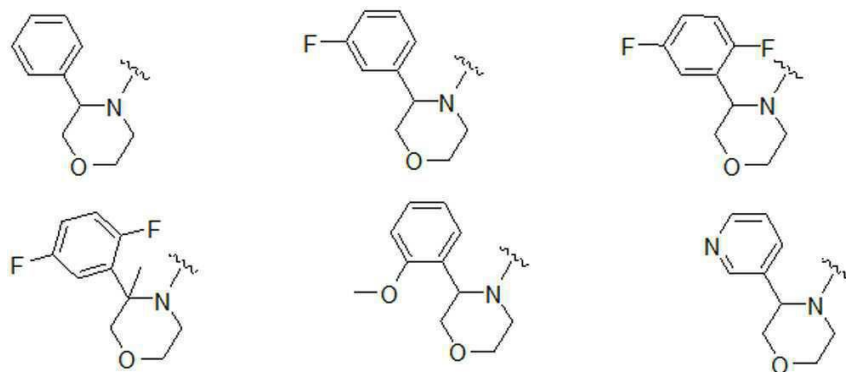


[0123]

[0124]

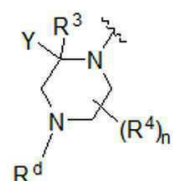
상기 식에서, R^3 , R^4 , Y 및 n은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 하나의 구체예에서, Y는 할로젠, (1-4C)알콕시, CF_3 및 CHF_2 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의의 치환된 페닐이다. 하나의 구체예에서, Y는 N 및 S로부터 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원 헤테로아릴 고리이고, 여기서, 상기 헤테로아릴 고리는 하나 이상의 할로젠 원자로 임의의 치환된다. 하나의 구체예에서, R^3 은 수소이다. 또 다른 구체예에서, R^3 은 메틸이다. 하나의 구체예에서, 각 R^4 는 F, Cl, Me, OH, OMe, NH_2 , NMe, CH_2OH , CHF_2 및 CF_3 로부터 독립적으로 선택된다. 하나의 구체예에서, n은 0, 1 또는 2이다. X가 CH_2 일 때의 화학식 I의 5-위치에서의 고리의 특정 예는 하기 구조를 포함한다:

[0132] 상기 식에서, R^3 , R^4 , Y 및 n은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 하나의 구체예에서, Y는 할로젠, (1-4C)알콕시, CF_3 및 CHF_2 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐이다. 하나의 구체예에서, Y는 F 및 (1-4C)알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐이다. 하나의 구체예에서, Y는 N 및 S로부터 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원 헤테로아릴 고리이고, 여기서, 상기 헤테로아릴 고리는 하나 이상의 할로젠 원자로 임의 치환된다. 하나의 구체예에서, R^3 은 수소이다. 또 다른 구체예에서, R^3 은 메틸이다. 하나의 구체예에서, n은 0, 1 또는 2이다. X가 $-CH_2O-$ 일 때의 화학식 I의 5-위치에서의 고리의 특정 예는 하기 구조를 포함한다:



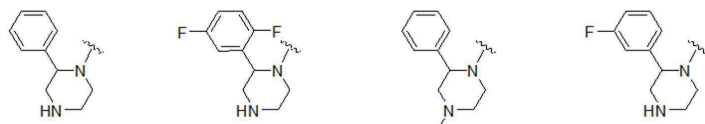
[0133]

[0134] 하나의 구체예에서, X는 $-CH_2NR^d-$ 이다. 하나의 구체예에서, 화학식 I의 5-위치에서의 헤테로시클릭 고리를 하기 구조를 갖는다:



[0135]

[0136] 상기 식에서, R^3 , R^4 , Y, R^d 및 n은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 하나의 구체예에서, R^d 은 H이다. 하나의 구체예에서, R^d 은 (1-4C 알킬), 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 또는 부틸이다. 특정 예는 메틸이다. 하나의 구체예에서, Y는 할로젠, (1-4C)알콕시, CF_3 및 CHF_2 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐이다. 하나의 구체예에서, Y는 N 및 S로부터 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원 헤테로아릴 고리이고, 여기서, 상기 헤테로아릴 고리는 하나 이상의 할로젠 원자로 임의 치환된다. 하나의 구체예에서, n은 0이다. X가 $-CH_2NR^d-$ 일 때의 화학식 I의 5-위치에서의 고리의 특정 예는 하기 구조를 포함한다:



[0137]

[0138] 화학식 I의 화합물은 화학식 Ib의 화합물을 포함하고, 여기서,

[0139] R^1 은 H 또는 (1-6C 알킬)이고;

[0140] R^2 는 NR^bR^c 이고;

[0141] NR^bR^c 는 고리 질소 원자를 갖는 4원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서, 상기 헤테로시클릭 고리는 할로젠, OH, (1-4C 알킬), (1-4 C)알콕시, $-OC(=O)(1-4C$ 알킬), NH_2 , $-NHC(=O)O(1-4C$ 알킬) 및 (1-4C)히드록시알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고, 또는

[0142] NR^bR^c 는 질소인 고리 헤테로원자를 갖고 N, O 및 SO_2 로부터 선택된 제2 고리 헤테로원자 또는 그룹을 임의로 갖

는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서, 상기 헤테로시클릭 고리는 OH, 할로젠, CF₃, (1-4C)알킬, CO₂(1-4C 알킬), CO₂H, NH₂, NHC(=O)O(1-4C 알킬) 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0143] Y는 할로젠, (1-4C)알콕시, CF₃ 및 CHF₂로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐이고;

[0144] X는 존재하지 않거나, -CH₂-, 또는 -CH₂CH₂-이고;

[0145] R³은 H 또는 (1-4C 알킬)이고;

[0146] 각 R⁴는 할로젠, (1-4C)알킬, OH, (1-4 C)알콕시, NH₂, NH(1-4C 알킬) 및 CH₂OH로부터 독립적으로 선택되고;

[0147] n은 0, 1, 또는 2이다.

[0148] 화학식 Ib의 하나의 구체예에서, Y는 하나 이상의 할로젠 원자로 임의 치환된 페닐이다. 화학식 Ib의 하나의 구체예에서, Y는 하나 또는 2개의 불소 원자로 임의 치환된 페닐이다.

[0149] 화학식 Ib의 하나의 구체예에서, NR^bR^c는 고리 질소 원자를 갖는 4원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서, 상기 고리는 할로젠, OH, (1-4C 알킬), (1-4 C)알콕시, -OC(=O)(1-4C 알킬), NH₂, -NHC(=O)O(1-4C 알킬) 및 (1-4C)히드록시알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고, 또는 (ii) NR^bR^c는 질소인 고리 헤테로원자를 갖고 N, O 및 SO₂로부터 선택된 제2 고리 헤테로원자 또는 그룹을 임의로 갖는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서, 상기 헤테로시클릭 고리는 OH, 할로젠, CF₃, (1-4C)알킬, CO₂(1-4C 알킬), CO₂H, NH₂, NHC(=O)O(1-4C 알킬) 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다.

[0150] 화학식 Ib의 하나의 구체예에서, NR^bR^c는 질소인 고리 헤테로원자를 갖고 N, O 및 SO₂로부터 선택된 제2 고리 헤테로원자 또는 그룹을 임의로 갖는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서, 상기 헤테로시클릭 고리는 OH, 할로젠, CF₃, (1-4C)알킬, CO₂(1-4C 알킬), CO₂H, NH₂, NHC(=O)O(1-4C 알킬) 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다.

[0151] 화학식 Ib의 하나의 구체예에서, n은 0 또는 1이다.

[0152] 화학식 Ib의 하나의 구체예에서, R³은 수소이다.

[0153] 화학식 Ib의 화합물은 화학식 Ic의 화합물을 포함하고, 여기서:

[0154] R¹은 H 또는 (1-6C 알킬)이고;

[0155] R²는 NR^bR^c이고;

[0156] NR^bR^c는 고리 질소 원자를 갖는 4원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서, 상기 헤테로시클릭 고리는 할로젠, OH, (1-4C 알킬), (1-4 C)알콕시, -OC(=O)(1-4C 알킬), NH₂, -NHC(=O)O(1-4C 알킬) 및 (1-4C)히드록시알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0157] Y는 할로젠, (1-4C)알콕시, CF₃ 및 CHF₂로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐이고;

[0158] X는 -CH₂-이고;

[0159] R³은 H 또는 (1-4C 알킬)이고;

[0160] 각 R⁴는 할로젠, (1-4C)알킬, OH, (1-4 C)알콕시, NH₂, NH(1-4C 알킬) 및 CH₂OH로부터 독립적으로 선택되고;

[0161] n은 0, 1, 또는 2이다.

[0162] 화학식 Ic의 하나의 구체예에서, NR^bR^c에 의해 형성된 헤테로시클릭 고리는 F, OH, 메틸, OMe, OC(=O)C(CH₃)₂,

NH_2 , $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 및 CH_2OH 로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 2개의 치환기로 임의 치환된다.

- [0163] 화학식 Ic의 하나의 구체예에서, NR^bR^c 에 의해 형성된 헤테로시클릭 고리는 OH, (1-4C 알킬), 및 $-\text{O}(1-4\text{C 알킬})$, 예를 들어 OH, Me 및 OMe로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 2개의 치환기로 임의 치환된 4원 아자시클릭 고리이다.
- [0164] 화학식 Ic의 하나의 구체예에서, Y는 하나 이상의 할로겐 원자로 임의 치환된 페닐이다. 화학식 Ic의 하나의 구체예에서, Y는 하나 또는 2개의 불소 원자로 임의 치환된 페닐이다.
- [0165] 화학식 Ib의 화합물은 또한 Id의 화합물을 포함하고, 여기서:
- [0166] R^1 은 H 또는 (1-6C 알킬)이고;
- [0167] R^2 는 NR^bR^c 이고;
- [0168] NR^bR^c 는 질소인 고리 헤테로원자를 갖고 N, O 및 SO_2 로부터 선택된 제2 고리 헤테로원자 또는 그룹을 임의로 갖는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서, 상기 헤테로시클릭 고리는 OH, 할로겐, CF_3 , (1-4C)알킬, $\text{CO}_2(1-4\text{C 알킬})$, CO_2H , NH_2 , $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(1-4\text{C 알킬})$ 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;
- [0169] Y는 할로겐, (1-4C)알콕시, CF_3 및 CHF_2 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐이고;
- [0170] X는 $-\text{CH}_2-$ 이고;
- [0171] R^3 은 H 또는 (1-4C 알킬)이고;
- [0172] 각 R^4 는 할로겐, (1-4C)알킬, OH, (1-4 C)알콕시, NH_2 , $\text{NH}(1-4\text{C 알킬})$ 및 CH_2OH 로부터 독립적으로 선택되고;
- [0173] n은 0, 1, 또는 2이다.
- [0174] 화학식 Id의 하나의 구체예에서, NR^bR^c 에 의해 형성된 헤테로시클릭 고리는 OH, F, NH_2 , CO_2H , CO_2Et , $\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, CF_3 , 메틸, 에틸, 이소프로필, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3$ 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 2개의 치환기로 임의 치환된다.
- [0175] 화학식 Id의 하나의 구체예에서, NR^bR^c 에 의해 형성된 헤테로시클릭 고리는 OH, F, NH_2 , CO_2H , CO_2Et , $\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, CF_3 , 메틸, 에틸, 이소프로필, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3$ 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 5 또는 6원 아자시클릭 고리이다.
- [0176] 화학식 Id의 하나의 구체예에서, NR^bR^c 에 의해 형성된 헤테로시클릭 고리는 OH, F, NH_2 , CO_2H , CO_2Et , $\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, CF_3 , 메틸, 에틸, 이소프로필, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3$ 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 5원 아자시클릭 고리이다.
- [0177] 화학식 Id의 특정 구체예에서, $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 는 OH 및 Me로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 2개의 치환기로 임의 치환된 5원 아자시클릭 고리를 형성한다.
- [0178] 화학식 Id의 하나의 구체예에서, NR^bR^c 에 의해 형성된 헤테로시클릭 고리는 OH, F, NH_2 , CO_2H , CO_2Et , $\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, CF_3 , 메틸, 에틸, 이소프로필, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3$ 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 6원 아자시클릭 고리이다.
- [0179] 화학식 Id의 하나의 구체예에서, NR^bR^c 에 의해 형성된 헤테로시클릭 고리는 OH 및 (1-4C) 알킬, 예를 들어 OH 및 Me로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 2개의 치환기로 임의 치환된 6원 아자시클릭 고리이다.
- [0180] 화학식 Id의 하나의 구체예에서, Y는 하나 이상의 할로겐 원자로 임의 치환된 페닐이다. 화학식 Id의 하나의 구

체예에서, Y는 하나 또는 2개의 불소 원자로 임의 치환된 페닐이다.

[0181] 화학식 Ic 또는 Id의 하나의 구체예에서, n은 0 또는 1이다.

[0182] 화학식 Ic 또는 Id의 하나의 구체예에서, R³은 수소이다.

[0183] 화학식 Ic 또는 Id의 하나의 구체예에서, R¹은 수소이다.

[0184] 화학식 I의 화합물은 화학식 Ie의 화합물을 포함하고, 여기서:

[0185] R¹은 H 또는 (1-6C 알킬)이고;

[0186] R²는 NR^bR^c이고;

[0187] NR^bR^c는 고리 질소 원자를 갖는 4원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서, 상기 헤테로시클릭 고리는 할로젠, OH, (1-4C 알킬), (1-4 C)알콕시, -OC(=O)(1-4C 알킬), NH₂, -NHC(=O)O(1-4C 알킬) 및 (1-4C)히드록시알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고, 또는

[0188] NR^bR^c 질소인 고리 헤테로원자를 갖고 N, O 및 SO₂로부터 선택된 제2 고리 헤테로원자 또는 그룹을 임의로 갖는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서, 상기 헤테로시클릭 고리는 OH, 할로젠, CF₃, (1-4C)알킬, CO₂(1-4C 알킬), CO₂H, NH₂, NHC(=O)O(1-4C 알킬) 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0189] Y는 N 및 S로부터 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원 헤테로아릴 고리이고, 여기서, 상기 헤테로아릴 고리는 하나 이상의 할로젠 원자로 임의 치환되고;

[0190] X는 존재하지 않거나, -CH₂-, 또는 -CH₂CH₂-이고;

[0191] R³은 H 또는 (1-4C 알킬)이고;

[0192] 각 R⁴는 할로젠, (1-4C)알킬, OH, (1-4 C)알콕시, NH₂, NH(1-4C 알킬) 및 CH₂OH로부터 독립적으로 선택되고;

[0193] n은 0, 1, 또는 2이다.

[0194] 화학식 I의 화합물은 화학식 If의 화합물을 포함하고, 여기서:

[0195] R¹은 H 또는 (1-6C 알킬)이고;

[0196] R²는 (1-4C)알킬, (1-4C)플루오로알킬, CF₃, (1-4C)히드록시알킬, -(1-4C 알킬)hetAr¹, -(1-4C 알킬)NH₂, -(1-4C 알킬)NH(1-4C 알킬), -(1-4C 알킬)N(1-4C 알킬)₂, hetAr², hetCyc¹, hetCyc², NHSO₂(1-4C 알킬)로 임의 치환된 페닐, 또는 (1-4C 알킬), CN, OH, OMe, NH₂, NHMe, N(CH₃)₂, F, CF₃, CO₂(1-4C 알킬) 또는 CO₂H로 임의 치환된 (3-6C)시클로알킬, C(=O)NR^eR^f 또는 C(=O)OR^g이고;

[0197] hetAr¹은 1-3개의 고리 질소 원자를 갖는 5원 헤테로아릴 고리이고;

[0198] hetAr²는 적어도 하나의 질소 고리 원자를 갖고 N 및 S로부터 독립적으로 선택된 제2 고리 헤테로원자를 임의로 갖는 5 또는 6원 헤테로아릴 고리이고, 여기서, 상기 헤테로아릴 고리는 (1-4C 알킬), 할로젠, -(1-4 C)알콕시, 및 NH(1-4C 알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0199] hetCyc¹은 (1-4C 알킬), 및 CO₂(1-4C 알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 탄소 결합된 4 내지 6원 아자시클릭 고리이고;

[0200] hetCyc²는 (1-4C)알킬로부터 선택된 치환기로 임의 치환된 피리디논 또는 피리다지논 고리이고;

- [0201] R^e 은 H 또는 (1-4C)알킬이고;
- [0202] R^f 는 H, (1-4C)알킬, 또는 (3-6C)시클로알킬이고; 또는
- [0203] NR^eR^f 는 N 및 O로부터 선택된 추가 고리 헤테로원자를 임의로 갖는 5-6-원 아자시클릭 고리를 형성하고, 여기서, 상기 아자시클릭 고리는 OH로 임의 치환되고;
- [0204] R^g 은 H 또는 (1-6C)알킬이고;
- [0205] Y는 (i) 할로젠, (1-4C)알콕시, CF_3 및 CHF_2 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐, 또는 (ii) N 및 S로부터 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원 헤테로아릴 고리이고, 여기서, 상기 헤테로아릴 고리는 하나 이상의 할로젠 원자로 임의 치환되고;
- [0206] X는 존재하지 않거나, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ 이고;
- [0207] R^d 은 H 또는 (1-4C 알킬)이고;
- [0208] R^3 은 H 또는 (1-4C 알킬)이고;
- [0209] 각 R^4 는 할로젠, (1-4C)알킬, OH, (1-4C)알콕시, NH_2 , $NH(1-4C$ 알킬) 및 CH_2OH 로부터 독립적으로 선택되고;
- [0210] n은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.
- [0211] 화학식 If의 하나의 구체예에서, Y는 할로젠, (1-4C)알콕시, CF_3 및 CHF_2 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐이다.
- [0212] 화학식 If의 하나의 구체예에서, Y는 N 및 S로부터 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원 헤테로아릴 고리이고, 여기서, 상기 헤테로아릴 고리는 하나 이상의 할로젠 원자로 임의 치환된다.
- [0213] 화학식 If의 하나의 구체예에서, R^2 는 (1-4C)알킬, (1-4C)플루오로알킬, CF_3 , $-(1-4C)히드록시알킬$, (1-4C 알킬)hetAr¹, 및 $-(1-4C$ 알킬) $NH(1-4C$ 알킬)로부터 선택된다.
- [0214] 화학식 If의 하나의 구체예에서, R^2 는 메틸, 이소프로필, tert-부틸, $CF(CH_3)_2$, CF_3 , $C(CH_3)_2OH$ 및 $C(CH_3)_2CH_2OH$, 2-(1,2,4-트리아졸릴)프로판-2-일, 및
- [0215] $-C(CH_3)_2NHCH_3$ 로부터 선택된다.
- [0216] 화학식 If의 하나의 구체예에서, R^2 는 (1-4C 알킬), CN, OH, CF_3 , $CO_2(1-4C$ 알킬) 또는 CO_2H 로 임의 치환된 시클로프로필, 시클로부틸 및 시클로펜틸 고리이다.
- [0217] 화학식 If의 하나의 구체예에서, R^2 는 hetAr², hetCyc¹, 및 hetCyc²로부터 선택된다.
- [0218] 화학식 If의 하나의 구체예에서, R^2 는 (i) (1-4C 알킬), 할로젠, (1-4C)알콕시 및 $NH(1-4C$ 알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 피라졸릴, 이미다졸릴 및 티아졸릴 고리; (ii) (1-4C 알킬), CO_2H 및 $CO_2(1-4C$ 알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 탄소 결합된 아제티디닐, 피롤리디닐 및 피페리디닐 고리; 및 (iii) (1-4C)알킬로부터 선택된 치환기로 임의 치환된 피리디논 또는 피리다지논 고리로부터 선택된다.
- [0219] 화학식 If의 하나의 구체예에서, R^2 는 $C(=O)NR^eR^f$ 또는 $C(=O)OR^g$ 이다.
- [0220] 화학식 I의 화합물은 화학식 Ig의 화합물을 포함하고, 여기서:
- [0221] R^1 은 H 또는 (1-6C 알킬)이고;

- [0222] R^2 는 NR^bR^c 이고;
- [0223] R^b 은 H 또는 (1-6C 알킬)이고;
- [0224] R^c 는 H, (1-4C)알킬, (1-4C)히드록시알킬, $hetAr^3$, 또는 페닐이고, 여기서, 상기 페닐은 할로젠, CN, CF₃ 및 -(1-4C 알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;
- [0225] $hetAr^3$ 는 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 2개의 고리 헤테로원자를 갖고 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기를 임의로 갖는 5 또는 6원 헤테로아릴 고리이고;
- [0226] Y는 (i) 할로젠, (1-4C)알콕시, CF₃ 및 CHF₂로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐, 또는 (ii) N 및 S로부터 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원 헤테로아릴 고리이고, 여기서, 상기 헤테로아릴 고리는 하나 이상의 할로젠 원자로 임의 치환되고;
- [0227] X는 존재하지 않거나, -CH₂-, 또는 -CH₂CH₂-이고;
- [0228] R^d 은 H 또는 (1-4C 알킬)이고;
- [0229] R^3 은 H 또는 (1-4C 알킬)이고;
- [0230] 각 R^4 는 할로젠, (1-4C)알킬, OH, (1-4C)알콕시, NH₂, NH(1-4C 알킬) 및 CH₂OH로부터 독립적으로 선택되고;
- [0231] n은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.
- [0232] 화학식 Ig의 하나의 구체예에서, Y는 할로젠, (1-4C)알콕시, CF₃ 및 CHF₂로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐이다.
- [0233] 화학식 Ig의 하나의 구체예에서, Y는 N 및 S로부터 선택된 고리 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원 헤테로아릴 고리이고, 여기서, 상기 헤테로아릴 고리는 하나 이상의 할로젠 원자로 임의 치환된다.
- [0234] 화학식 Ig의 하나의 구체예에서, R^c 는 H, Me, t-부틸, CH₂CH₂OH 및 CH₂CH₂CH₂OH, 디메틸이소옥사졸릴, 페닐, 플루오로페닐, 클로로페닐, 시아노페닐, 메톡시페닐, 트리플루오로메틸페닐, 디클로로페닐, 및 트리메톡시페닐로부터 선택된다. 더욱 특정의 예는 4-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 3-시아노페닐, 4-시아노페닐, 4-메톡시페닐, 2-4-디클로로페닐, 3-(트리플루오로메틸)페닐, 3,5-디클로로페닐, 및 3,4,5-트리메톡시페닐을 포함한다.
- [0235] 화학식 Ig의 하나의 구체예에서, n은 0, 1 또는 2이다.
- [0236] 본 발명에 따른 특정 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있고, 따라서 이성질체의 혼합물, 예컨대 라세미 또는 부분입체이성질체 혼합물로, 또는 거울상이성질체적으로 순수한 형태로 제조되고 분리될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 회전장애이성질체, 및 그의 혼합물, 예컨대 라세미 혼합물을 비제한적으로 포함하는 본 발명의 화합물의 모든 입체이성질체 형태는 본 발명의 일부를 형성하는 것으로 의도된다.
- [0237] 본 명세서에서 보여진 구조에서, 특정 특정 키랄 원자의 입체화학이 특정되지 않는 경우에, 이때, 모든 입체이성질체가 고려되고, 본 발명의 화합물로서 포함된다. 입체화학이 특정 배열을 나타내는 고휘 웨지(wedge) 또는 점선에 의해 특정되는 경우에, 이때, 그 입체이성질체는 특정되고 한정된다.
- [0238] 화학식 I의 특정 화합물은 화학식 I의 추가 화합물에 대한 중간체로서 사용될 수 있다는 것이, 또한 인식될 것이다.
- [0239] 화학식 I의 화합물은 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 또한, 화학식 I의 화합물은 또한 반드시 약제학적으로 허용가능한 염은 아니고, 화학식 I의 화합물을 제조하고/하거나 정제하고/하거나 화학식 I의 화합물의 거울상이성질체를 분리하기 위한 중간체로서 사용될 수 있는 그와 같은 화합물의 다른 염을 포함한다. 특정 염의 예는 수소 설페이트 염, 히드로클로라이드 염 및 트리플루오로아세트염을 포함한다.
- [0240] 화학식 I의 화합물 및 그의 염은 용매화물 형태로 분리될 수 있고, 따라서 특정 그와 같은 용매화물은 본 발명

의 범위 내에 포함된다는 것을, 추가로 인식할 것이다.

[0241] 화학식 I의 화합물은 하나 이상의 이성질체 풍부한 원자의 존재 하에만 상이한 화합물을 또한 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은, 하나 이상의 수소 원자가 중수소 또는 삼중수소에 의해 대체되고, 또는 하나 이상의 탄소 원자는 ^{13}C - 또는 ^{14}C 풍부 탄소에 의해 대체되는 화합물을 포함하는데, 이는 본 발명의 범위 내에 있다.

[0242] 본 명세서에 사용된 용어 "(1-4C) 알킬"은 1개 내지 4개의 탄소 원자의 포화 선형 또는 분지형 사슬 1가 탄화수소 라디칼을 각각 의미한다. 그 예는, 비제한적으로, 메틸, 에틸, 1-프로필, 2-프로필, 1-부틸, 2-메틸-1-프로필, 2-부틸, 및 2-메틸-2-프로필을 포함한다.

[0243] 본 명세서에 사용된 용어 "(1-4C) 알콕시"는 개 내지 4개의 탄소 원자의 포화 선형 또는 분지형 사슬 1가 라디칼을 각각 의미하고, 여기서, 상기 라디칼은 산소 원자 상에 있다.

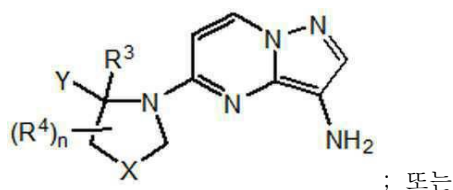
[0244] 본 명세서에 사용된 용어 "(1-4C)히드록시알킬"은 1개 내지 4개의 탄소 원자의 포화 선형 또는 분지형 사슬 1가 탄화수소 라디칼을 각각 의미하고, 여기서, 수소 원자 중의 하나는 OH 그룹으로 치환된다.

[0245] 용어 "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 포함한다.

[0246] 또 다른 측면에 따라, 본 발명은 하기를 포함하는, 본 명세서에 정의된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공한다:

[0247] (a) R^2 가 NR^bR^c 인 화학식 I의 화합물에 대해, 커플링 시약의 존재 하에, 상응하는 화학식 II의 화합물을 식 HNR^bR^c 로 표시되는 화합물과 반응시키는 단계:

[0248] [화학식 II]



[0249] (b) R^2 는 NR^bR^c 이고 R^b 는 H인 화학식 I의 화합물에 대해, 상응하는 화학식 II의 화합물을 식 $\text{O}=\text{N}-\text{R}^c$ 로 표시되는 화합물과 반응시키는 단계; 또는

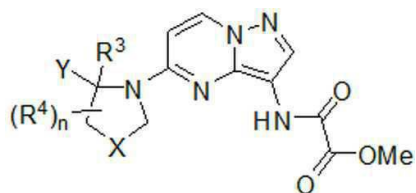
[0251] (c) R^2 가 $\text{NHSO}_2(1-4\text{C 알킬})$ 로 임의 치환된 페닐 고리 또는 hetAr^2 인 화학식 I의 화합물에 대해, 커플링 시약 및 염기의 존재 하에, 상응하는 II의 화합물을 식 $\text{HOC}(=\text{O})\text{R}^2$ 로 표시되는 상응하는 화합물을 반응시키는 단계; 또는

[0252] (d) R^2 는 (1-4C)알킬, (1-4C)플루오로알킬, CF_3 , (1-4C)히드록시알킬, 또는 (3-6C)시클로알킬이고, 이는 (1-4C 알킬), CN, OH, CF_3 , $\text{CO}_2(1-4\text{C 알킬})$ 또는 CO_2H 로 임의 치환된 화학식 I의 화합물에 대해, 염기의 존재 하에, 상응하는 II의 화합물을 식 $(\text{R}^2\text{CO})_2\text{O}$ 로 표시되는 상응하는 화합물과 반응시키는 단계; 또는

[0253] (e) R^2 는 (1-4C)알킬, (1-4C)플루오로알킬, CF_3 , (1-4C)히드록시알킬, 또는 (3-6C)시클로알킬이고, 이는 (1-4C 알킬), CN, OH, CF_3 , $\text{CO}_2(1-4\text{C 알킬})$ 또는 CO_2H 로 임의 치환된 화학식 I의 화합물에 대해, 커플링 시약 및 염기의 존재 하에, 상응하는 II의 화합물을 식 $\text{HOC}(=\text{O})\text{R}^2$ 로 표시되는 상응하는 화합물과 반응시키는 단계;

[0254] (f) R^2 가 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ 인 화학식 I의 화합물에 대해, 염기의 존재 하에, 화학식 VII의 화합물을 식 HNR^eR^f 로 표시되는 화합물과 반응시키는 단계:

[0255] [화학식 VII]



[0256] ; 또는

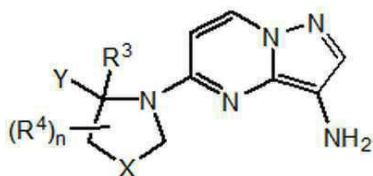
[0257] (g) R^2 가 $C(=O)OR^g$ 인 화학식 I의 화합물에 대해, 화학식 II의 화합물을 메틸 2-클로로-2-옥소아세테이트와 반응시키고, 알칼리 히드록시드로 처리하여 R^g 가 H인 화학식 I의 화합물을 제조하는 단계; 및

[0258] 필요에 따라 임의의 보호 그룹을 제거 또는 첨가하고, 필요에 따라 염을 형성하는 단계.

[0259] 방법 (a) 및 (e)를 참조하여 적당한 커플링 시약의 예는 CDI (카보닐 디이미다졸), 포스젠, 및 비스(트리클로로메틸) 카보네이트를 포함한다. 반응은 3차 아민 염기, 예컨대 DIEA (디이소프로필에틸아민)의 존재 하에 임의로 수행된다. 적당한 용매는 디클로로메탄, 디클로로에탄, THF, 및 DMF를 포함한다. 반응은 주위 온도에서 편리하게 수행된다.

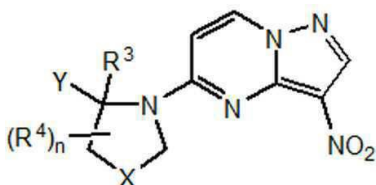
[0260] 화학식 II의 화합물은 표준 환원 조건 하에서 상응하는 화학식 III의 화합물을 환원하여, 예를 들어 산 조건 하에서, 예컨대 NH_4Cl (포화 수성), HCl , 또는 아세트산의 존재 하에 화학식 II의 화합물을 아연 분말과 반응시켜서 제조될 수 있다:

[0261] [화학식 II]



[0262]

[0263] [화학식 III]

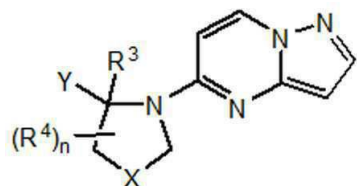


[0264]

[0265] 표준 환원 조건의 또 다른 예는 귀금속 촉매의 존재 하에 수소 분위기 하에서 화학식 III의 화합물을 상응하는 화학식 II의 화합물과 반응시키는 것을 포함한다.

[0266] 화학식 III의 화합물은 본 기술분야에 공지된 표준 질산화 조건 하에서 화학식 IV의 상응하는 화합물을 질산화시켜, 예를 들어 황성제, 예컨대 TFA 또는 농축 황산의 존재 하에 화학식 IV의 상응하는 화합물을 질산과 반응시켜서 제조될 수 있다.

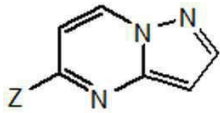
[0267] [화학식 IV]



[0268]

[0269] 화학식 IV의 화합물은, 고온, 예를 들어 100 내지 180°C의 온도, 예를 들어 약 140°C의 온도에서, 적당한 용매, 예컨대 알콜 (예를 들어 n-부탄올 또는 이소프로판올)에서, 화학식 V의 상응하는 화합물을 식 VI의 상응하는 화합물과 커플링시켜 제조될 수 있다:

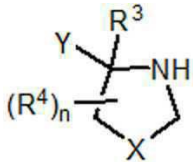
[0270] [화학식 V]



[0271]

[0272] 상기 식에서, Z는 이탈 그룹 또는 원자, 예컨대 할로젠 (예를 들어 Cl)이고,

[0273] [화학식 VI]



[0274]

[0275] 상기 식에서, R^3 , R^4 , n , X 및 Y 는 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 화학식 V의 화합물은 시판되거나 본 기술분야에 공지된 표준 방법으로 제조될 수 있다.

[0276] 화학식 II 및 III의 화합물은 신규한 것으로 생각되며, 본 발명의 구체예를 추가로 제공한다.

[0277] 방법 (b)를 참조하여, 적당한 용매는 디클로로메탄, 디클로로에탄, THF, 및 DMF를 포함한다. 반응은 주위 온도에서 편리하게 수행된다.

[0278] 방법 (c)를 참조하여, 적당한 커플링 시약은 HATU, HBTU, TBTU, DCC (N,N'-디시클로헥실카보디이미드), DIEC (1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드) 및 당업자에 공지된 특정 다른 아미드 커플링 시약을 포함한다. 적당한 염기는 3차 아민 염기, 예컨대 디이소프로필에틸아민 (DIEA) 및 트리에틸아민을 포함한다. 적당한 용매는 DMF 및 CH_3CN 을 포함한다. 반응은 0°C 내지 주위 온도에서 편리하게 수행된다.

[0279] 방법 (d)를 참조하여, 적당한 염기는 아민 염기, 예컨대 피리딘 또는 트리에틸아민을 포함하고, 적당한 커플링 시약은 HATU, HBTU, TBTU, DCC (N,N'-디시클로헥실카보디이미드), DIEC (1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드) 및 당업자에 공지된 특정 다른 아미드 커플링 시약을 포함한다. 적당한 용매는 디클로로메탄 및 디클로로에탄을 포함한다. 반응은 0°C 내지 주위 온도에서 편리하게 수행된다.

[0280] TrkA 억제제로서 작용하기 위한 화합물의 능력은 실시예 A 및 B에 기재된 검정에 의해 증명될 수 있다. TrkB 억제제로서 작용하기 위한 화합물의 능력은 실시예 B에 기재된 검정에 의해 증명될 수 있다.

[0281] 화학식 I의 화합물은 암, 수술, 및 골절과 연관된 통증을 포함하는 만성 및 급성 통증을 치료하는데 유용하다. TrkA 및/또는 TrkB의 억제제인 특정 화합물은 염증성 통증, 신경병성 통증, 및 암, 수술, 및 골절과 연관된 통증을 포함하는 다중 유형의 통증을 치료에 유용할 수 있다.

[0282] 화학식 I의 화합물은 또한, 신경아세포종, 난소암, 전립선암 및 직장암을 포함하는 암의 치료에 유용하다.

[0283] 화학식 I의 화합물은 또한, 염증 및 특정 감염성 질환의 치료에 유용하다.

[0284] 또한, 화학식 I의 화합물은 또한, 간질성 방광염 (IC), 방광통증증후군 (PBS), 요실금, 천식, 거식증, 아토피 피부염, 및 건선의 치료에 사용될 수 있다.

[0285] 화학식 I의 화합물은 또한, Sp35-TrkA 상호작용의 차단을 통해 수초, 뉴런 생존, 및 희소돌기아교세포 분화를 촉진하여 탈수초(demyelination) 및 수초형성부전을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0286] TrkA 및 TrkB의 이중 억제제인 화학식 I의 화합물은 염증성 통증, 신경병성 통증, 수술 통증 및 암과 연관된 통증을 포함하는 다중 유형의 통증을 치료하는데 유용할 수 있다.

[0287] 화학식 I의 화합물은 골 관련 질환(예컨대, 골 재흡수를 수반하는 것)의 치료에 유용한 치료적 가치가 있을 수 있다. 골 관련 질환의 예로는 전이성 골질환, 치료-유발 골 손실, 골다공증, 류마티스 관절염, 강직성 척추염 (ankylosing spondylitis), 파제트병, 및 치주 질환을 포함한다. 골다공증은 (1) 여성의 폐경, (2) 남성 또는 여성의 노화, (3) 최대 골량에 이르지 못하게 하는 청소년기 및 사춘기 동안의 부적당한 골 성장, 및/또는 (4) 다른 질환 상태, 섭식 장애, 약물치료 및/또는 의학적 치료에 부차적인 골 손실에 기인할 수 있다.

- [0288] 본 발명에 따라 치료될 수 있는 다른 골용해성 질환은 더 국소화된다. 특정 예는 전이성 종양-유발 골용해(osteolysis)이다. 이 상태에서, 골암 또는 골 전이는 통증, 골 약화 및 골절을 일으키는 국소화된 골용해를 유발한다. 그러한 국소화된 골용해는 또한 뼈 안에 종양을 위한 더 많은 공간을 만들고 골 기질로부터 성장인자를 방출시킴으로써 종양을 더 성장하게 한다. 종양-유발 골용해를 일으키는 것으로 현재 알려진 암으로는 혈액암(예컨대, 골수종 및 림프종) 및 고형 종양(예컨대, 유방, 전립선, 폐, 신장 및 갑상선)을 포함하며, 본 발명은 이들 모두를 치료하는 것을 고려한다.
- [0289] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 치료는 현 상태의 치료 뿐만 아니라 예방을 포함한다.
- [0290] 따라서, 본 발명의 또 다른 실시형태는 포유동물에서 질환 또는 의학적 상태를 치료하는 방법을 제공하며, 여기에서 상기 질환 또는 상태는 TrkA 및/또는 TrkB의 억제제로 치료될 수 있으며, 상기 방법은 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 상기 장애를 치료 또는 예방하는데 유효한 양으로 포유동물에게 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예에서, 본 발명은 포유동물에서 통증, 암, 염증, 퇴행성 신경질환 또는 티파노소마 크루지(Typanosoma cruzi) 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 이는 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 상기 포유동물에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0291] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 포유동물에서 골용해성 질환을 치료하는 방법을 제공하며, 이는 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 상기 포유동물에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0292] 본 발명의 화합물은 동일하거나 상이한 작용 기전에 의해 효능을 발휘하는 하나 이상의 부가적인 약물과 병용하여 사용될 수 있다. 그러한 공동치료는 각각의 치료성분들을 동시에, 연속적으로, 또는 별개로 투여함으로써 달성될 수 있다. 예로는 항염증성 화합물, 스테로이드(예컨대, 텍사메타손, 코르티손 및 플루티카손), NSAID와 같은 진통제(예컨대, 아스피린, 이부프로펜, 인도메타신, 및 케토프로펜), 및 오피오이드(예컨대, 모르핀), 및 화학치료제를 포함한다.
- [0293] 의료 종양학 분야에서, 암을 가진 각각의 환자를 치료하기 위해 상이한 형태의 치료방법을 병용하여 사용하는 것은 일반적이다. 의료 종양학에서, 본 발명의 조성물 외에 그러한 공동 치료의 다른 구성요소는, 예를 들어, 수술, 방사선치료, 화학치료, 신호전달 억제제 및/또는 단일클론 항체일 수 있다.
- [0294] 따라서, 화학식 I의 화합물은 유사분열 억제제, 알킬화제, 대사길항제, 안티센스 DNA 또는 RNA, 삽입 항생제(intercalating antibiotic), 성장 인자 억제제, 신호전달 억제제, 세포주기 억제제, 효소 억제제, 레티노이드 수용체 조절제, 프로테아좀 억제제, 토포이소머라아제 억제제, 생물학적 반응 조절제, 항호르몬제, 혈관형성 억제제, 세포증식 억제제, 항안드로겐 물질, 표적 항체, HMG-CoA 환원효소 억제제, 및 프레닐-단백질 전이효소 억제제로부터 선택되는 하나 이상의 제제와 병용하여 투여될 수 있다.
- [0295] 문구 "유효량"은, 그러한 치료를 필요로 하는 포유동물에 투여될 때, (i) TrkA 및/또는 TrkB의 억제제로 치료될 수 있는 특정 질환, 상태, 또는 장애를 치료하거나 예방하는데, (ii) 특정 질환, 상태, 또는 장애의 하나 이상의 증상을 약화시키거나, 개선하거나, 또는 제거하는데, 또는 (iii) 본원에 기술된 질환, 상태, 또는 장애의 하나 이상의 증상의 개시를 예방하거나 지연하는데 충분한 화합물의 양을 의미한다.
- [0296] 그러한 양에 해당할 화학식 I의 화합물의 양은 특정 화합물, 질환 상태 및 그 중증도, 치료를 필요로 하는 포유동물의 기본정보(예컨대, 체중)와 같은 인자들에 따라 달라질 것이지만, 그럼에도 불구하고, 당해기술분야의 숙련자에 의해 통상적으로 결정될 수 있다.
- [0297] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "포유동물"은 본원에 기술된 질환을 가지고 있거나 진행될 위험에 있는 온혈 동물을 지칭하며, 기니 피그, 개, 고양이, 랫트, 마우스, 햄스터, 및 인간을 포함한 영양류를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0298] 본 발명의 화합물은 임의의 편리한 경로, 예컨대, 위장관(예컨대, 직장으로 또는 경구로), 코, 폐, 근육계 또는 맥관 구조 내로, 또는 경피나 진피로 투여될 수 있다. 화합물은 임의의 편리한 투여 형태, 예컨대 정제, 분말, 캡슐, 용액, 분산액, 현탁액, 시럽, 스프레이, 좌제, 젤, 현탁액, 패치 등으로 투여될 수 있다. 그러한 조성물은 약제학적 조제물 중에 통상적인 성분들, 예컨대 희석제, 담체, pH 조절제, 감미제, 증량제, 및 추가의 활성 성분을 함유할 수 있다. 비경구 투여가 바람직한 경우, 상기 조성물은 멸균되어 주사 또는 주입에 적합한 용액 또는 현탁액 형태일 것이다. 그러한 조성물은 본 발명의 추가의 실시형태를 형성한다.
- [0299] 또 다른 측면에 따라, 본 발명은 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 하나의 구체예에서, 약제학적 조성물은 화학식 I의 화합물을 약

제약적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 포함한다.

- [0300] 또 다른 측면에 따라, 본 발명은 TrkA 및/또는 TrkB의 억제제로 치료가능한 상태, 예컨대 TrkA 및/또는 TrkB 매개된 상태, 예컨대 상기에 정의된 상태와 같은 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다.
- [0301] 추가 측면에 따라, 본 발명은 TrkA 및/또는 TrkB의 억제제로 치료될 수 있는 상태, 예컨대 TrkA 및/또는 TrkB 매개된 상태, 예컨대 상기에 정의된 상태의 치료에서의, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다. 하나의 구체예에서, 본 발명은 통증, 암, 염증, 신경퇴행성 질환 또는 크루지(cruzi) 파동편모충 감염의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다.
- [0302] 하나의 구체예에서, 본 발명의 화합물은 하기 중 어느 하나로부터 선택된다:
- [0303] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시아제티딘-1-카복사미드;
- [0304] (R)-3-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,1-디메틸우레아;
- [0305] (R)-1-tert-부틸-3-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)우레아;
- [0306] (R)-1-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-페닐우레아;
- [0307] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)이소부티르아미드;
- [0308] (R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-카복사미드;
- [0309] (R)-N-(5-(4,4-디플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시아제티딘-1-카복사미드;
- [0310] (R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시아제티딘-1-카복사미드;
- [0311] (R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)모폴린-4-카복사미드;
- [0312] N-(5-(2-(3-플루오로페닐)-2-메틸피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시아제티딘-1-카복사미드;
- [0313] (R)-N-(5-(2-(3-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시아제티딘-1-카복사미드;
- [0314] (R)-N-(5-(2-(2-(디플루오로메틸)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시아제티딘-1-카복사미드;
- [0315] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)모폴린-4-카복사미드;
- [0316] (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시피롤리딘-1-카복사미드;
- [0317] (3R,4R)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-카복사미드;
- [0318] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-메톡시아제티딘-1-카복사미드;
- [0319] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-카복사미드;
- [0320] (R)-1-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-(4-플루오로페닐)우레아;
- [0321] (R)-1-(4-클로로페닐)-3-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)우레아;
- [0322] (R)-1-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-(4-메톡시페닐)우레아;
- [0323] (R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-메톡시아제티딘-1-카

복사미드;

- [0324] (R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-카복사미드;
- [0325] (R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)모폴린-4-카복사미드;
- [0326] (S)-tert-부틸 4-(5-((R)-2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일카바모일)-2-메틸피페라진-1-카복실레이트;
- [0327] (S)-N-(5-((R)-2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-메틸피페라진-1-카복사미드;
- [0328] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-4-이소프로필피페라진-1-카복사미드;
- [0329] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-4-에틸피페라진-1-카복사미드;
- [0330] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-4-메틸피페라진-1-카복사미드;
- [0331] N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3,5-디메틸피페라진-1-카복사미드;
- [0332] (S)-tert-부틸 4-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일카바모일)-2-메틸피페라진-1-카복실레이트;
- [0333] (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-메틸피페라진-1-카복사미드 히드로클로라이드;
- [0334] (R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시아제티딘-1-카복사미드;
- [0335] (R)-메틸 1-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일카바모일)시클로프로판카복실레이트;
- [0336] (R)-1-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일카바모일)시클로프로판카복실산;
- [0337] (S)-N-(5-((R)-2-(3-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시피롤리딘-1-카복사미드;
- [0338] (R)-N-(5-((R)-2-(2-(디플루오로메틸)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시피롤리딘-1-카복사미드;
- [0339] (S)-N-(5-((R)-2-(2-(디플루오로메틸)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시피롤리딘-1-카복사미드;
- [0340] (R)-N-(5-(2-(2-(디플루오로메틸)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-4-히드록시피페리딘-1-카복사미드;
- [0341] (R)-N-(5-((R)-2-(2-(디플루오로메틸)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시피페리딘-1-카복사미드;
- [0342] (S)-N-(5-((R)-2-(2-(디플루오로메틸)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시피페리딘-1-카복사미드;
- [0343] (R)-N-(5-((R)-2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시피롤리딘-1-카복사미드;
- [0344] (R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-4-히드록시피페리딘-1-카복사미드;
- [0345] (R)-N-(5-((R)-2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시피페리딘-1-카복사미드;
- [0346] (S)-N-(5-((R)-2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시피페리딘-

1-카복사미드;

- [0347] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)피발아미드;
- [0348] (R)-tert-부틸 3-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일카바모일)아제티딘-1-카복실레이트;
- [0349] (R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아제티딘-3-카복사미드;
- [0350] (R)-tert-부틸 4-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일카바모일)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트;
- [0351] (R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-4-메틸피페리딘-4-카복사미드;
- [0352] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-2-히드록시-2-메틸프로판아미드;
- [0353] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판카복사미드;
- [0354] (R)-1-시아노-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)시클로프로판카복사미드;
- [0355] (R)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-2-메틸피롤리딘-2-카복사미드;
- [0356] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-2-플루오로-2-메틸프로판아미드;
- [0357] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-2-(이소프로필아미노)티아졸-4-카복사미드;
- [0358] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-2-메틸-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로판아미드;
- [0359] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)피라진-2-카복사미드;
- [0360] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-5-메틸피라진-2-카복사미드;
- [0361] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)피콜린아미드;
- [0362] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-6-메틸피콜린아미드;
- [0363] (R)-5-클로로-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)피콜린아미드;
- [0364] (R)-4-클로로-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)피콜린아미드;
- [0365] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-메틸피콜린아미드;
- [0366] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시-2,2-디메틸프로판아미드;
- [0367] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1-히드록시시클로프로판카복사미드;
- [0368] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-2-메틸-2-(메틸아미노)프로판아미드;
- [0369] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)피리미딘-2-카복사미드;
- [0370] (R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)피콜린아미드;
- [0371] (R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-메틸피콜린아미드;
- [0372] (R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘

-4-카복사미드;

- [0373] (R)-6-클로로-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)피콜린아미드;
- [0374] (R)-4-(에틸설포나미도)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)벤즈아미드;
- [0375] (R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-3-카복사미드;
- [0376] (R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드;
- [0377] (R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-6-메톡시피콜린아미드;
- [0378] (R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)니코틴아미드;
- [0379] (R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)이소니코틴아미드;
- [0380] (R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-6-메틸니코틴아미드;
- [0381] (R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-2-메톡시니코틴아미드;
- [0382] (R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-메틸이소니코틴아미드;
- [0383] (S)-N-(5-((R)-2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시피롤리딘-1-카복사미드;
- [0384] (R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-5-메틸피라진-2-카복사미드;
- [0385] (R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1-메틸-1H-이미다졸-2-카복사미드;
- [0386] (S)-N-(5-((R)-2-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시피롤리딘-1-카복사미드;
- [0387] (R)-N-(5-((R)-2-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시피롤리딘-1-카복사미드;
- [0388] (R)-N-(5-((R)-2-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시피페리딘-1-카복사미드;
- [0389] (S)-N-(5-((R)-2-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시피페리딘-1-카복사미드;
- [0390] (S)-N-(5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시피롤리딘-1-카복사미드;
- [0391] (R)-N-(5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시피롤리딘-1-카복사미드;
- [0392] (S)-N-(5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시피롤리딘-1-카복사미드;
- [0393] (S)-N-(5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시피페리딘-1-카복사미드;
- [0394] (1S,4S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-카복사미드;
- [0395] (R)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시피롤리딘-1-카복사미드;
- [0396] (1S,3R)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시시클로펜탄카복사미드;
- [0397] (1S,3S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시시클로펜탄카복사미드;
- [0398] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시시클로부탄카복사

미드;

- [0399] (R)-N¹-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-N²,N²-디메틸옥살아미드;
- [0400] (R)-N¹-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-N²-메틸옥살아미드;
- [0401] (R)-N¹-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)옥살아미드;
- [0402] (R)-N¹-시클로프로필-N2-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)옥살아미드;
- [0403] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-2-(3-히드록시아세티딘-1-일)-2-옥소아세트아미드;
- [0404] N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-옥소아세트아미드;
- [0405] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-2-모폴리노-2-옥소아세트아미드;
- [0406] (R)-메틸 2-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일아미노)-2-옥소아세트레이트;
- [0407] (R)-2-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일아미노)-2-옥소아세트산; 및
- [0408] 이의 염.
- [0409] 상기 화합물의 염의 특정 예는 수소 설페이트 염, 히드로클로라이드 염 및 트리플루오로아세트레이트 염을 포함한다.

[0410] 실시예

[0411] 하기 실시예는 본 발명을 예시한다. 하기 기술된 실시예에서, 달리 언급하지 않는한, 모든 온도는 °C로 제시된다. 시약은 알드리치(Aldrich) 케미컬 컴퍼니, 랜캐스터(Lancaster), TCI 또는 메이브릿지(Maybridge)와 같은 상업적 공급업체로부터 구입하였고, 달리 언급하지 않는한, 추가 정제 없이 사용하였다. 테트라하이드로퓨란(THF), 디클로로메탄(DCM, 염화메틸렌), 톨루엔, 및 디옥산은 Sure/Seal™ 병으로 알드리치사로부터 구입하였고 받은 대로 사용하였다.

[0412] 하기에 제시된 반응은 일반적으로 질소 또는 아르곤의 양압하에서 또는 (달리 언급하지 않는한) 무수 용매 중에서 건조 튜브를 이용하여 수행하였고, 상기 반응 플라스크는 전형적으로 주사기를 통해 기질 및 시약을 도입하기 위한 고무 셉타(rubber septa)가 설치되었다. 유리제품은 오븐 건조 및/또는 열 건조되었다.

[0413] 컬럼 크로마토그래피는 실리카 겔 또는 C-18 역상 컬럼을 갖는 바이오타지(Biotage) 시스템(제조사: 디악스(Dyx)사) 상에서 또는 실리카 셉팩(SepPak) 카트리지(Waters) 상에서 수행되었다.

[0414] 실시예에 나타난 약어는 하기 의미를 갖는다:

CDI	카보닐디이미다졸
DIEA	디이소프로필에틸아민
DCM	디클로로메탄
DME	디메톡시에탄
DMF	디메틸포름아미드
DMSO	디메틸설폭사이드
HATU	O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
PS-DMAP	폴리스티렌 결합된 디메틸아미노피리딘
TFA	트리플루오로아세트산

[0415]

[0416] 실시예 A

[0417] TrkA ELISA 검정

[0418] 효소결합 면역흡착 검정법(ELISA)을 사용하여 억제제 존재시 TrkA 키나아제 활성을 평가하였다. 이물론

(Immulon) 4HBX 384-웰 마이크로티터 플레이트(Thermo part #8755)를 폴리(Glu, Ala, Tyr; 6:3:1; Sigma P3899)의 0.025 mg/mL 용액으로 코팅하였다. 상기 코팅된 플레이트에서, 다양한 농도의 시험 화합물, 2.5 nM TrkA(인비트로젠사, 히스티딘-태그 재조합 인간 TrkA, 세포질 영역), 및 500 μ M ATP를 교반하면서 상온에서 25 분 동안 배양하였다. 검정 완충액은 25 mM MOPS pH 7.5, 0.005% (v/v) Triton X-100 및 5 mM $MgCl_2$ 로 구성되었다. 상기 반응 혼합물을 0.1%(v/v) 트윈 20을 함유하는 PBS로 세척하여 플레이트로부터 제거하였다. 상기 인산화된 반응 생성물을 TMB 퍼옥시다아제 기질 시스템(KPL)과 함께 호스래디쉬 퍼옥시다아제에 결합된 0.2 μ g/mL의 포스포티로신 특이적 단일클론 항체(클론 PY20)를 이용하여 검출하였다. 1M 인산을 첨가한 후, 발색성 기질 색 강도를 450 nm에서의 흡광도를 통해 정량화하였다. IC_{50} 값을 4 또는 5-매개변수 로지스틱 곡선 적합(logistic curve fit)을 이용하여 계산하였다.

[0419] 이 검정에서, 본 발명의 화합물은 1000 nM 미만의 평균 IC_{50} 을 가지고 있었다. 특정 화합물은 100 nM 미만의 평균 IC_{50} 을 가지고 있었다. 표 1은 이 검정에서 시험될 때 본 발명의 화합물의 특정 IC_{50} 값을 제공한다.

표 1

실시예 No.	TrkA Elisa 효소 IC_{50} (nM)
1	20.7
2	15.8
3	22.2
4	5
5	12.1
6	19.2
7	77.5
8	13.7
9	820.8
10	187.9
11	171
12	26.5
13	32.2
14	9.7
15	13.3
16	27.5
17	19.7
18	4.6
19	10.1
20	4.8
21	27.9
22	11.5
23	41.7
24	55
25	82.3
26	45
27	106.7
28	57.4
29	98
30	153.7
31	88.3
32	115.6
33	4.7

[0420]

실시예 No.	TrkA Elisa 효소 IC ₅₀ (nM)
34	98.2
35	20.2
36	18
37	8.7
38	85.5
39	25.7
40	30.8
41	4.1
42	28.3
43	11.7
44	13.4
45	6.3
46	37.3
47	190.3
48	15.3
49	29.2
50	12.4
51	5.2
52	4.2
53	31
54	14.2
55	3.1
56	14.4
57	2.2
58	3.1
59	1.7
60	4.2
61	4
62	4
63	1.7
64	7.5
65	16.5
66	52.5
67	3
68	4
69	6.2
70	55.6

[0421]

실시예 No.	TrkA Elisa 효소 IC ₅₀ (nM)
71	3.5
72	45.5
73	8.5
74	15.3
75	7.4
76	53.3
77	71.8
78	47
79	5.7
80	320.2
81	8
82	6.6
83	35.4
84	3.2
85	5.7
86	14
87	14.6
88	156.1
89	896.1
90	11.3
91	10.2
92	107.4
93	28.5
94	20.3
95	42.5
96	27.4
97	47.45
98	7.65
99	4.65
100	15.85
101	10.1
102	12.75
103	82.4
104	7.65
105	4.7

[0422]

[0423]

실시예 B

[0424]

TrkA 및 TrkB 옴니아(Omnia) 검정

[0425]

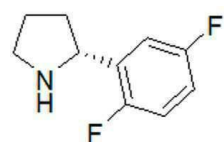
Trk 효소 선택성은 인비트로젠사로부터 구입한 옴니아(Omnia)TM 키나아제 검정 시약을 이용하여 평가하였다. 효소(인비트로젠사로부터 구입한 TrkA 또는 TrkB) 및 시험 화합물(다양한 농도)을 384-웰 화이트 폴리프로필렌 플레이트(Nunc catalog# 267462)에서 상온에서 10분 동안 배양하였다. 그리고 나서, 옴니아 Tyr 펩타이드 #4(TrkA의 경우) 또는 #5(TrkB의 경우) 뿐만 아니라 ATP를 플레이트에 첨가하였다. 최종 농도는 하기와 같았다: 20 nM 효소, TrkA 검정의 경우 500 μ M의 ATP 또는 TrkB 검정의 경우 1 mM ATP, 10 μ M 펩타이드 기질. 검정 완충액은 25 mM MOPS pH 7.5, 0.005%(v/v) 트리톤 X-100 및 5 mM MgCl₂로 구성되었다. 인산화된 펩타이드의 생성을 분자 장치 플렉스스테이션(Molecular Devices FlexStation) II³⁸⁴ 마이크로 플레이트 리더(여기 = 360 nm; 방출 = 485 nm)를 이용하여 70분 동안 지속적으로 관찰하였다. 초기 속도를 상기 진행 곡선으로부터 계산하였다. 그리고 나서, 4 또는 5-매개변수 로지스틱 곡선 적합을 이용하여 이들 속도로부터 IC₅₀ 값을 계산하였다.

[0426]

이 검정에서, 본 발명의 화합물은 1000 nM 미만의 평균 IC₅₀을 가지고 있었다. 특정 화합물은 100 nM 미만의 평균 IC₅₀을 가지고 있었다.

[0427]

제조 A



[0428]

[0429] (R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘의 제조

[0430] 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 (-)스파테인 (32.9, 140 mmol)의 용액을 -78℃로 냉각하고, sec-BuLi (100 mL, 140 mmol, 시클로헥산 중 1.4 M)을 캐놀라를 통해 적가하고, -70℃ 하에서 내부 온도를 유지했다. 수득한 용액을 3시간 동안 -78℃에서 교반하고, 그 다음, ZnCl₂의 용액 (93.4 mL, 93.4 mmol, Et₂O 중 1M)을 빠르게 교반하면서 적가하고, -65℃ 미만으로 내부 온도를 유지했다. 수득한 밝은 서스펜션을 -78℃에서 30분 동안 교반하고, 그 다음 실온으로 따뜻하게 했다. 수득한 혼합물에 2-브로모-1,4-디플루오로벤젠 (14.5 mL, 128 mmol)을, 그 다음, Pd(OAc)₂ (1.31 g, 5.8 mmol) 및 t-Bu₃P-HBF₄ (2.03 g, 7.0 mmol)을 한번에 충전했다. 밤새 주위 온도에서 교반한 후, 10.5 mL의 NH₄OH 용액을 첨가하고, 반응물을 또 다른 시간 동안에 교반했다. 수득한 슬러리를 셀라이트를 통해 여과하고, Et₂O (1 L)로 세정했다. 여과물을 HCl (0.5 L, 1M aq.) 및 염수로 세정했다. 유기 층을 여과하고, 농축하고, 조 생성물을 5-10% EtOAc/헥산로 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.

[0431] 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 56.2 mL 4N HCl (디옥산)를 첨가했다. 주위 온도에서 2시간 동안 교반한 후, 200 mL의 에테르를 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반했다. 수득한 슬러리를 여과하여 생성물의 히드로클로라이드 염을 백색 고형물 (17.2 g)로서 얻었다. 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 목적 생성물을 액체 (13.2g, 85% 수율)로서 얻었다.

[0432] 단계 C: (R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘의 거울상체 잉여 (ee%)의 측정: (R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘의 에탄올 용액에 과잉의 N-(2,4-디니트로-5-플루오로페닐)-L-알라닌 아마이드 (FDAA, 마르페이(Marfe) 시약)를 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: H₂O/ 1% IPA/ 10 mM 암모늄 아세테이트, 및 용매 B: ACN/1% IPA/10 mM 암모늄 아세테이트; 유속: 2 mL/min)에 주입하여, 형성된 2개의 부분입체이성질체 유도체의 피크 면적을 계산하여 생성물의 거울상체 잉여를 측정했다. 1:1 라세미 샘플을 본 명세서에 기재된 동일한 절차에 따라 제조하지만, (R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘을 (rac)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘으로 대체했다. 상기 기재된 같이 얻은 생성물의 ee%는 > 93%인 것으로 측정되었다.

[0433] 제조 B



[0434]

[0435] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민의 제조

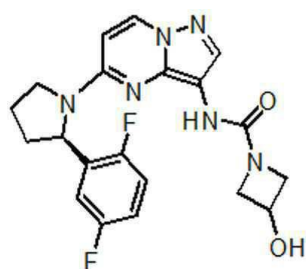
[0436] 단계 A: (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘의 제조: 가압 반응 튜브에 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘 (4.2 g, 27 mmol), (R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘 (제조 A; 5.3 g, 29 mmol), 무수 n-부탄올 (5 mL, 55 mmol), 및 DIEA (9.5 mL, 55 mmol)를 첨가했다. 황색을 띤 서스펜션을 밀봉하고, 오일 배쓰 (160℃)에서 밤새 가열했다. 반응물을 실온으로 냉각하고, EtOAc (250 mL)로 희석하고, 여과하고, 고형물을 EtOAc로 행구었다. 여과물 (330 mL)를 물 (2×150 mL), 염수 (100 mL)로 세정하고, 농축하고, 2:1 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 밝은 황색을 띤 고형물 (5.6 g, 68% 수율)로서 얻었다.

[0437] 단계 B: (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-니트로피라졸로[1,5-a]피리미딘의 제조: (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘 (3.3 g, 10.99 mmol)를 25 mL TFA에서 주위 온도에서 용해시켜 맑은 황색을 띤 용액을 얻고, 그 다음 질산 (3.434 mL, 54.94 mmol)을 빠르게 교반하면서 용액에

적가했다. 첨가 후, 반응 혼합물을 또 다른 15분 동안 주위 온도에서 교반하고, 그 다음 빠르게 교반하면서 열음에 부어 급랭시켰다. 수득한 황색을 띤 서스펜션을 여과하고, 물로 행구고, 그 다음 고형물을 MeOH (50 mL, 간단한 초음파 처리와 함께)로 분쇄하고, 진공 여과하여 순수 생성물을 미세 회백색 분말 (2.2 g, 58% 수율)로서 얻었다.

[0438] 단계 C: (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민의 제조: MeOH/DCM (30 mL/30 mL)의 1:1 혼합물 중 (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-니트로피라졸로[1,5-a]피리미딘 (2.3 g, 6.66 mmol)의 황색을 띤 용액에, 교반하면서 아연 분진 (4.36 g, 66.6 mmol) [<10 마이크론, Aldrich]을 첨가했다. 포화 NH_4Cl 수용액 (30 mL)를, 빠르게 교반하면서 상기 서스펜션에 적가했다. NH_4Cl 첨가가 완료된 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 또 다른 15분 동안 교반했다. 반응물을 DCM (50 mL)로 희석하고, GF/F 페이퍼로 여과하고, 습식 케이크를 DCM로 행구었다. 여과물의 유기 층을 분리하고, 수성 층을 DCM (2×50 mL)로 추출했다. 유기 층들을 조합하고, 염수 (100 mL)로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 기본적으로 순수한 생성물을 갈색을 띤 포말성 고형물 (2.08 g, 99% 수율)로서 얻고, 이를 추가 정제없이 사용했다.

[0439] 실시예 1

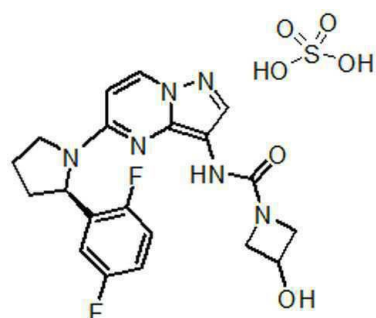


[0440]

[0441] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시아제티딘-1-카복사미드

[0442] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (제조 B; 50 mg, 0.16 mmol)의 DCM (1.0 mL) 용액에 CDI (39 mg, 0.24 mmol)을 주위 온도에서 한번에 첨가했다. 2시간 교반 후, 아제티딘-3-올 히드록로라이드 (35 mg, 0.32 mmol) [Oakwood로부터 구매]을 한번에 첨가하고, 그 다음, DIEA (0.083 mL, 0.48 mmol)을 첨가했다. 5분 동안 교반한 후, 반응물을 농축하고, 5 내지 48% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 직접 정제하여 최종 생성물을 황색을 띤 포말성 분말 (66 mg, 100% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 415.2 (M+H).

[0443] 실시예 1A



[0444]

[0445] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시아제티딘-1-카복사미드 설페이트

[0446] 메탄올 (3 mL) 중 (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시아제티딘-1-카복사미드 (44 mg, 0.11 mmol)의 용액에 주위 온도에서 메탄올 (531 μL , 0.11 mmol) 중 황산을 첨가했다. 수득한 용액을 30분 동안 교반하고, 그 다음 농축하여 (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시아제티딘-1-카복사미드 설페이트 (38 mg, 0.074 mmol, 70 % 수율)을 황색 고형물로서 얻었다.

[0447] 실시예 1B



[0448]

[0449] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시아세트딘-1-카복사미드 히드로클로라이드

[0450]

(R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시아세트딘-1-카복사미드 (5.2 mg, 0.013 mmol)의 메탄올 (1 mL) 용액에 HCl을 첨가했고, 용액은 디옥산 (30 μ L)였다. 30분 후, 반응물을 농축하여 (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시아세트딘-1-카복사미드 히드로클로라이드 (5.7 mg, 0.013 mmol, 101 % 수율)을 황색 고형물로서 얻었다.

[0451] 실시예 2



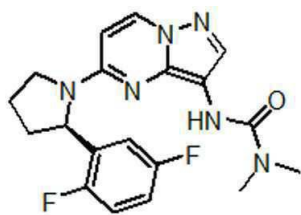
[0452]

[0453] (R)-3-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,1-디메틸우레아

[0454]

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (제조 B; 30 mg, 0.095 mmol)의 DCM (0.8 mL) 용액에 CDI (31 mg, 0.19 mmol)을 주위 온도에서 한번에 첨가했다. 2시간 교반 후, 디메틸아민 (0.095 mL \times 2 N THF, 0.19 mmol)을 한번에 첨가했다. 반응물을 5분 동안 교반하고, 그 다음 농축하고, 잔류물을 0 내지 60% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 직접 정제하여 최종 생성물을 황색을 띠는 분말 (33 mg, 90% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 387.2 (M+H).

[0455] 실시예 2A



[0456]

[0457] (R)-3-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,1-디메틸우레아 히드로클로라이드

[0458]

(R)-3-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,1-디메틸우레아 (8.5 mg, 0.022 mmol)의 용액에 HCl을 첨가했고, 용액은 디옥산 (30 μ L)였다. 30분 후, 반응물을 농축하여 (R)-3-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1,1-디메틸우레아 히드로클로라이드 (6.7 mg, 0.016 mmol, 72 % 수율)을 황색 고형물로서 얻었다.

[0459] 실시예 3



[0460]

[0461] (R)-1-tert-부틸-3-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)우레아

[0462] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (제조 B; 25 mg, 0.079 mmol)의 DCM (0.8 mL) 용액에 2-이소시아네이트-2-메틸프로판 (9.4 mg, 0.095 mmol)을 주위 온도에서 적가하고, 그 다음, DIEA (0.028 mL, 0.16 mmol)을 첨가했다. 반응물을 4시간 동안 교반하고, 그 다음 농축하고, 잔류물을 5 내지 65% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 직접 정제하여 최종 생성물을 담황색 고형물 (27 mg, 82% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 415.1 (M+H).

[0463] 실시예 4



[0464]

[0465] (R)-1-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-페닐우레아

[0466] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (제조 B; 25 mg, 0.079 mmol)의 DCM (0.8 mL) 용액에 이소시아네이트벤젠 (19 mg, 0.16 mmol)을 주위 온도에서 적가했다. 반응물을 5분 동안 교반하고, 그 다음 농축하고, 잔류물을 5 내지 60% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 직접 정제하여 최종 생성물을 담황색 고형물 (30 mg, 87% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 435.2 (M+H).

[0467] 실시예 4A



[0468]

[0469] (R)-1-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-페닐우레아 설페이트

[0470] 메탄올 (0.5 mL) 중 (R)-1-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-페닐우레아 (10.1 mg, 0.0232 mmol)의 용액에 주위 온도에서 메탄올 (232 μ L, 0.0232 mmol) 중 황산을 첨가했다. 수득한 용액을 30분 동안 교반하고, 그 다음 농축하여 (R)-1-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-페닐우레아 설페이트 (12 mg, 0.0225 mmol, 96.9 % 수율)을 황색 고형물로서 얻었다.

[0471] 실시예 5

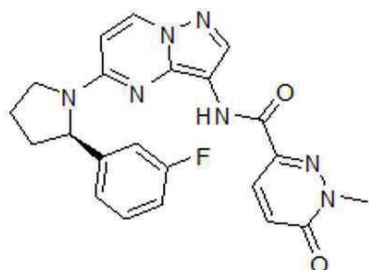


[0472]

[0473] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)이소부티라미드

[0474] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (제조 B; 20 mg, 0.063 mmol) 중 DCM (0.5 mL) 용액을 얼음 배스에서 냉각하고, 그 다음, 이소부티르산 무수물 (11.0 mg, 0.070 mmol) 및 피리딘 (10 mg, 0.12 mmol)을 적가했다. 반응물을 주위 온도까지 따뜻하게 하고, 1시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 5 내지 60% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 직접 정제하여 최종 생성물을 황색을 띤 포말성 고형물 (17 mg, 71%)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 386.2 (M+H).

[0475] 실시예 6



[0476]

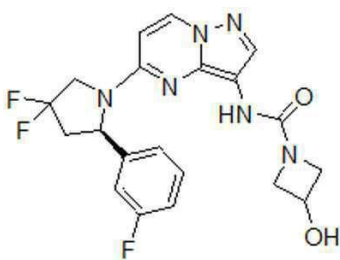
[0477] (R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-카복사미드

[0478] 단계 A: (R)-5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민의 제조: 제조 B의 방법에 따라 제조했지만, 단계 A에서 (R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘 대신에 (R)-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘을 사용했다

[0479] 단계 B: (R)-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘의 제조: 제조 A의 방법으로 제조하지만, 2-브로모-1,4-디플루오로벤젠 대신에 단계 A 1-브로모-3-플루오로벤젠을 사용했다

[0480] 단계 C: (R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-카복사미드의 제조: (R)-5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (30 mg, 0.10 mmol), 1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-카복실산 (34 mg, 0.22 mmol), 및 HATU (84 mg, 0.22 mmol)의 혼합물에 0.8 mL DMF를 첨가하여 용액을 만들었다. 얼음 배스에서 10분 동안 냉각한 후, DIEA (0.053 mL, 0.30 mmol)을 반응에 적가했다. 반응물을 주위 온도까지 따뜻하게 하고, 밤새 교반했다. 반응 혼합물로부터의 수득한 미세 황색을 띤 서스펜션을 여과하고, 먼저 DMF 및, 그 다음 에테르로 행구어서 최종 생성물을 황색을 띤 고형물 (14.4 mg, 33% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 434.2 (M+H).

[0481] 실시예 7



[0482]

[0483] (R)-N-(5-(4,4-디플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시아제티딘-1-카복사미드

[0484] 단계 A1-A6: (R)-4,4-디플루오로-2-(3-플루오로페닐)-피롤리딘의 제조:

[0485] 단계 A1. (R)-3-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-5-(3-플루오로페닐)-3,4-디히드로-2H-피롤의 제조: (3-플루오로페닐)마그네슘 브로마이드 (203.2 mL×0.5 M ether, 102 mmol)을 120 mL의 MTBE 중 (R)-3-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-4-클로로부탄니트릴 (9.5 g, 40.6 mmol)의 용액에 (주사기로) 서서히 첨가했다. 반응물을 2시간 동안 교반하고, 그 다음 DME (35 mL)를 15분에 걸쳐 서서히 첨가하고, 그 다음, EtOH (23 mL)을 첨가했다. 밤새 교반한 후, 염수 및 1 M NaOH (50 mL 각각)을 반응에 첨가했다. 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 고형물을 EtOAc로 행구었다. 여과물을 1 N NaOH 및 염수로 세정하고, 상 분리기(Phase

Separator) 여과지를 통해 여과하고, 농축하여 조 생성물을 얻고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용했다 (12.8 g, 107% 수율)로서 얻었다.

[0486] 단계 A2. (3R,5R)-5-(3-플루오로페닐)피롤리딘-3-올의 제조: (R)-3-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-5-(3-플루오로페닐)-3,4-디히드로-2H-피롤 (5.0 g, 17.0 mmol)을 50 mL 메탄올 및 10 mL AcOH에서 용해시키고, -40℃로 냉각했다. NaBH₄ (1.6 g, 43 mmol)을 소량씩 서서히 첨가했다. 반응물을 주위 온도로 따뜻하게 했다. 대부분의 용매를 회전식 증발로 제거했다. 반응물을 200 mL의 EtOAc에서 취하고, 1 N NaOH로 세정하고, 상 분리기(Phase Separator) 여과지를 통해 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 디옥산 중 20 mL의 2 N HCl에서 취했다. 반응물을 농축하고, 200 mL의 EtOAc에서 취하고, 1 N NaOH로 세정하고, 여과하고, 농축하여 조 생성물을 얻고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용했다 (2.93g, 95% 수율)로서 얻었다.

[0487] 단계 A3. (2R,4R)-tert-부틸 2-(3-플루오로페닐)-4-히드록시피롤리딘-1-카복실레이트의 제조: (3R,5R)-5-(3-플루오로페닐)피롤리딘-3-올 (3.4 g, 18.8 mmol), 디-tert-부틸 디카보네이트 (4.91 g, 22.5 mmol), 및 PS-DMAP (2.29 g, 18.8 mmol)의 혼합물에 100 mL DCM 및 50 mL THF을 첨가하고, 반응물을 1주 동안 주기적 초음파 처리로 정지했다. 혼합물을 여과하고, 농축하고, 2-10% MeOH/DCM으로 용리하는 실리카 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 순수 생성물 (4 g, 76% 수율)을 얻었다.

[0488] 단계 A4. (R)-tert-부틸 2-(3-플루오로페닐)-4-옥소피롤리딘-1-카복실레이트의 제조: (2R,4R)-tert-부틸 2-(3-플루오로페닐)-4-히드록시피롤리딘-1-카복실레이트 (1.4 g, 4.98 mmol) 및 데스마틴(Dess-Martin) 페리오디난 (2.53 g, 5.97 mmol)을 50 mL DCM에서 혼합시키고, 주위 온도에서 밤새 교반했다. 워크업(workup)에 대해, 20 mL 1N NaOH를 반응물에 첨가하고, 30분 동안 교반하고, 그 다음, 20 mL 염수를 첨가했다. 반응 혼합물을 DCM의 몇 부분으로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 상 분리기(Phase Separator) 여과지를 통해 여과하고, 농축하고, 20-70% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 황색 오일 (600 mg, 43% 수율)로서 얻었다.

[0489] 단계 A5. (R)-tert-부틸 4,4-디플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-카복실레이트의 제조: (R)-tert-부틸 2-(3-플루오로페닐)-4-옥소피롤리딘-1-카복실레이트 (200 mg, 0.72 mmol) 및 비스(2-메톡시에틸)아미노황 트리플루오라이드 (238 mg, 1.07 mmol)을 25 mL DCM에서 혼합하고, 주위 온도에서 밤새 교반했다. 워크업에 대해, 5 mL 1N NaOH를 첨가하고, 반응물을 30분 동안 교반했다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, DCM로 행구었다. 염수 (2 mL)를 여과물에 첨가하고, 혼합물을 Biotage 상 분리기(Phase Separator) 프리트(frit)를 통해 여과하고, DCM의 몇 부분으로 세정했다. 조합된 유기 추출물을 농축하고, 20-90% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 맑은 오일 (180 mg, 83%)로서 얻었다.

[0490] 단계 A6. (R)-4,4-디플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘의 제조: (R)-tert-부틸 4,4-디플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-카복실레이트 (180 mg, 0.6 mmol)에 가압 반응 튜브에서 HCl (2 mL, 4 N 디옥산, 8 mmol)의 용액을 첨가하고, 그 다음 반응물을 밀봉하고, 60℃에서 4시간 동안 가열했다. 워크업에 대해, 반응물을 얼음 및 1 M NaOH의 혼합물에 붓고, EtOAc의 몇 부분으로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 상 분리기(Phase Separator) 여과지를 통해 여과하고, 농축하여 최종 생성물을 맑은 오일을 얻고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용했다.

[0491] 단계 B: (R)-5-(4,4-디플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민의 제조: 제조 B의 방법에 따라 제조했지만, 단계 1에서 (R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘 대신에 (R)-4,4-디플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘을 사용했다.

[0492] 단계 C: (R)-N-(5-(4,4-디플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시아제티딘-1-카복사미드의 제조: (R)-5-(4,4-디플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (25 mg, 0.074 mmol)의 DCM (0.7 mL) 용액에 CDI (18 mg, 0.11 mmol)을 주위 온도에서 한번에 첨가했다. 2시간 교반 후, 아제티딘-3-올 히드로클로라이드 (16 mg, 0.15 mmol)을 한번에 첨가하고, 그 다음, DIEA (0.039 mL, 0.22 mmol)을 첨가했다. 반응물을 밤새 교반하고, 그 다음 농축하고, 잔류물을 0 내지 45% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 직접 정제하여 최종 생성물을 황색을 띤 오일 (15 mg, 48% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 433.1 (M+H).

[0493] 실시예 8



[0494]

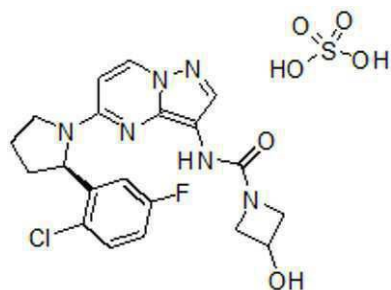
[0495] (R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시아세트딘-1-카복사미드

[0496] 단계 A: (R)-5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민의 제조: 제조 B의 방법에 따라 제조했지만, 단계 1 에서 (R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘 대신에 (R)-2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘을 사용했다.

[0497] 단계 B: (R)-2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘의 제조: 제조 A의 방법으로 제조하지만, 2-브로모-1,4-디플루오로벤젠 대신에 단계 A에서 2-브로모-1-클로로-4-플루오로벤젠을 사용했다.

[0498] 단계 C: (R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시아세트딘-1-카복사미드의 제조: (R)-5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (30 mg, 0.090 mmol)의 DCM (0.8 mL) 용액에 CDI (29 mg, 0.18 mmol)을 주위 온도에서 한번에 첨가했다. 2시간 교반 후, 아세트딘-3-올 히드록로라이드 (20 mg, 0.18 mmol)을 한번에 첨가하고, 그 다음, DIEA (0.047 mL, 0.27 mmol)을 첨가했다. 반응물을 5분 동안 교반하고, 그 후, 농축하고, 5 내지 50% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 직접 정제하여 최종 생성물을 황색을 띤 포말성 분말 (33 mg, 85% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 431.1 (M+H).

[0499] 실시예 8A



[0500]

[0501] (R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시아세트딘-1-카복사미드

[0502] 메탄올 (1 mL) 중 (R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시아세트딘-1-카복사미드 (11.1 mg, 0.0258 mmol)의 용액에 주위 온도에서 메탄올 (258 μ L, 0.0258 mmol) 중 황산을 첨가했다. 수득한 용액을 30분 동안 교반하고, 그 다음 농축하여 (R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시아세트딘-1-카복사미드 설페이트 (10 mg, 0.0189 mmol, 73.4 % 수율)을 황색 고형물로서 얻었다.

[0503] 실시예 9



[0504]

[0505] (R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)모폴린-4-카복사미드

[0506] 단계 A: (R)-5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민의 제조: 제조 B의 방법에 따라 제조했지만, 단계 A에서 (R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘 대신에 (R)-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘을 사용했다.

[0507] 단계 B: (R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)모폴린-4-카복사미드의 제조: (R)-5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (50 mg, 0.17 mmol)의 DCM (0.8 mL) 용액에 CDI (41 mg, 0.25 mmol)을 주위 온도에서 한번에 첨가했다. 2시간 교반 후, 모폴린 (22 mg, 0.25 mmol)을 한번에 첨가했다. 반응물을 5분 동안 교반하고, 그 후, 농축하고, 5 내지 54% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 직접 정제하여 최종 생성물을 황색을 띤 포말성 분말 (69 mg, 100% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 411.2 (M+H).

[0508] 실시예 10



[0509]

[0510] N-(5-(2-(3-플루오로페닐)-2-메틸피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시아제티딘-1-카복사미드

[0511] 단계 A: tert-부틸 4-(3-플루오로페닐)-4-옥소부틸카바메이트의 제조: 둥근바닥 플라스크에 tert-부틸 2-옥소피롤리딘-1-카복실레이트 (2.2 g, 11.9 mmol) 및 THF (25 mL)를 충전했다. 혼합물을 먼저 -78℃로 냉각하고, 그 다음, (3-플루오로페닐)마그네슘 브로마이드 (17.8 mL, 17.8 mmol, THF 중 1.0 M 용액)을 15분에 걸쳐 서서히 첨가했다. 혼합물을 3시간 동안 교반하고, 그 시간 동안에, 배쓰 온도는 -78℃에서 -10℃로 상승했다. 반응물을 1N HCl (2 mL)로 적가로 급랭시키고, 실온으로 따뜻하게 하고, 그 다음, EtOAc 및 물을 첨가했다. 유기 층을 분리한 후, 수성 층을 EtOAc로 3회 추출했다. 조합된 유기 층들을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 생성물을 맑은 오일을 얻었다.

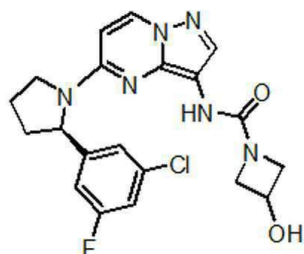
[0512] 단계 B: 5-(3-플루오로페닐)-3,4-디히드로-2H-피롤의 제조: 조 tert-부틸 4-(3-플루오로페닐)-4-옥소부틸카바메이트를 먼저 10 mL CH₂Cl₂에서 용해시키고, 그 다음, 10 mL 4N HCl (디옥산)을 첨가했다. 반응물을 주위 온도에서 4시간 동안 교반하고, 여과하여 목적 생성물의 HCl 염을 백색 고형물 (~ 2 g)로서 얻었다. 유리 염기 생성물을 얻기 위해, EtOAc 및 포화 NaHCO₃ (aq.) 용액을 생성물의 HCl 염에 첨가했다. 유기 층을 분리한 후, 수성 층을 EtOAc로 3회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 5-(3-플루오로페닐)-3,4-디히드로-2H-피롤 (1.46g, 75%)을 얻었다.

[0513] 단계 C: 2-(3-플루오로페닐)-2-메틸피롤리딘의 제조: 100 mL THF 중 5-(3-플루오로페닐)-3,4-디히드로-2H-피롤 (6.1 g, 37.4 mmol)의 용액을 -78℃로 냉각하고, 보론 트리플루오라이드 디에틸 에테레이트 (9.47 mL, 74.8 mmol)을 5분에 걸쳐 적가했다. 수득한 흐린 반응 혼합물을 -78℃에서 40분 동안 교반했다. MeLi (디에틸 에테르 중 1.6 M, 46.7 mL, 74.8 mmol)을 10분에 걸쳐 적가했다. 혼합물을 -78℃에서 또 다른 2시간 동안 교반하고, 그 다음 밤새 실온으로 따뜻하게 했다. 워크업에 대해, 물 및 EtOAc를 반응 혼합물에 첨가하고, 수성 층을 HCl 용액으로 산성화했다. 유기 층을 분리해서 버린 후, 수성 층을 NaOH (6 N, aq.)로 염기성화해서 pH = 12로 만들고 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 목적 생성물 (2-(3-플루오로페닐)-2-메틸피롤리딘) 및 개시물질의 혼합물 (4.3 g, 목적 생성물:개시물질의 1.3:1, 37% 수율)을 얻었다. 조 생성물을 임의의 추가 정제없이 다음 단계에서 사용했다.

[0514] 단계 D: 5-(2-(3-플루오로페닐)-2-메틸피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민의 제조: 제조 B의 방법에 따라 제조했지만, 단계 1에서 (R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘 대신에 2-(3-플루오로페닐)-2-메틸피롤리딘을 사용했다.

[0515] 단계 E: N-(5-(2-(3-플루오로페닐)-2-메틸피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시아제티딘-1-카복사미드의 제조: 5-(2-(3-플루오로페닐)-2-메틸피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (25 mg, 0.08 mmol)의 DCM (0.7 mL) 용액에 CDI (20 mg, 0.12 mmol)을 주위 온도에서 한번에 첨가했다. 1시간 교반 후, 아제티딘-3-올 히드로클로라이드 (20 mg, 0.12 mmol)을 한번에 첨가하고, 그 다음, DIEA (0.028 mL, 0.16 mmol)을 첨가했다. 반응물을 30분 동안 교반하고, 그후, 농축하고, 0 내지 60% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 직접 정제하여 최종 생성물을 황색을 띤 오일 (18 mg, 55% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 411.2 (M+H).

[0516] 실시예 11



[0517]

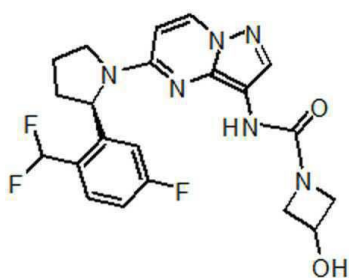
[0518] (R)-N-(5-(2-(3-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시아제티딘-1-카복사미드

[0519] 단계 A: (R)-5-(2-(3-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민의 제조: 제조 B의 방법에 따라 제조했지만, 단계 A에서 (R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘 대신에 (R)-2-(3-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘을 사용했다.

[0520] 단계 B: (R)-2-(3-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘의 제조: 제조 A의 방법으로 제조하지만, 2-브로모-1,4-디플루오로벤젠 대신에 단계 A 1-브로모-3-클로로-5-플루오로벤젠을 사용했다.

[0521] 단계 C: (R)-N-(5-(2-(3-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시아제티딘-1-카복사미드의 제조: (R)-5-(2-(3-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (20 mg, 0.06 mmol, 하기 단락에서 기재된 바와 같이 제조)의 DCM (0.7 mL) 용액에 CDI (20 mg, 0.12 mmol)을 주위 온도에서 한번에 첨가했다. 2시간 교반 후, 아제티딘-3-올 히드로클로라이드 (20 mg, 0.18 mmol)을 한번에 첨가하고, 그 다음, DIEA (0.032 mL, 0.18 mmol)을 첨가했다. 반응물을 밤새 교반하고, 그후, 농축하고, 0 내지 60% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 직접 정제하여 최종 생성물을 고형물 (29 mg, 74% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 431.2 (M+H).

[0522] 실시예 12



[0523]

[0524] (R)-N-(5-(2-(2-(디플루오로메틸)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시아제티딘-1-카복사미드

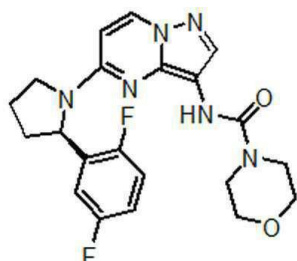
[0525] 단계 A: (R)-5-(2-(2-(디플루오로메틸)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민: 제조 B의 방법에 따라 제조했지만, 단계 A에서 (R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘 대신에 (R)-2-(2-(디플루오로메틸)-5-플루오로페닐)피롤리딘을 사용했다.

[0526] 단계 B: (R)-2-(3-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘의 제조: 제조 A의 방법으로 제조하지만, 2-브로모-1,4-디플루오로벤젠 대신에 단계 A에서 2-브로모-1-(디플루오로메틸)-4-플루오로벤젠을 사용했다.

[0527] 단계 C: (R)-N-(5-(2-(2-(디플루오로메틸)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히

트록시아제티딘-1-카복사미드의 제조: (R)-5-(2-(2-(디플루오로페닐)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (10 mg, 0.028 mmol, 하기 단락에서 기재된 바와 같이 제조)의 DCM (0.6 mL) 용액에 CDI (9 mg, 0.056 mmol)을 주위 온도에서 한번에 첨가했다. 2시간 교반 후, 아제티딘-3-올 히드로클로라이드 (6 mg, 0.056 mmol)을 한번에 첨가하고, 그 다음, DIEA (0.015 mL, 0.084 mmol)을 첨가했다. 반응물을 밤새 교반하고, 그후, 농축하고, 0 내지 50% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 직접 정제하여 최종 생성물을 고형물로서 얻었다. MS (apci) m/z = 447.2 (M+H).

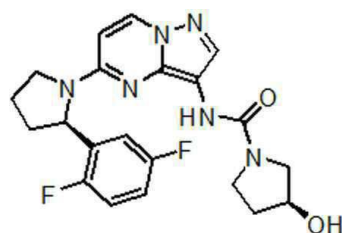
[0528] 실시예 13



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

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (제조 B; 30 mg, 0.095 mmol)의 DCM (0.8 mL) 용액에 CDI (31 mg, 0.19 mmol)을 주위 온도에서 한번에 첨가했다. 2시간 교반 후, 모폴린 (17 mg, 0.19 mmol)을 한번에 첨가했다. 반응물을 5분 동안 교반하고, 그 후, 농축하고, 5 내지 55% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 직접 정제하여 최종 생성물을 황색을 띤 포말성 분말 (37 mg, 91% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 429.2 (M+H).

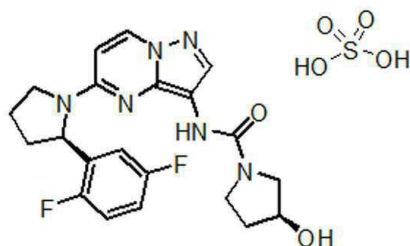
[0532] 실시예 14



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

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (제조 B; 30 mg, 0.095 mmol)의 DCM (0.8 mL) 용액에 CDI (31 mg, 0.19 mmol)을 주위 온도에서 한번에 첨가했다. 2시간 교반 후, (S)-피롤리딘-3-올 (17 mg, 0.19 mmol) [Suven Life Sciences로부터 구매]을 한번에 첨가했다. 반응물을 5분 동안 교반하고, 그 후, 농축하고, 0 내지 50% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 직접 정제하여 최종 생성물을 황색을 띤 포말성 분말 (30 mg, 74% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 429.2 (M+H).

[0536] 실시예 14A

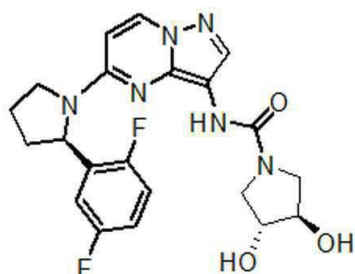


(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시피롤리딘-1-카복사미드 설페이트

메탄올 (1 mL) 중 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드

록시피롤리딘-1-카복사미드 (4.5 mg, 0.011 mmol)의 용액에 주위 온도에서 MeOH (105 μ L, 0.011 mmol) 중 황산을 첨가했다. 수득한 용액을 30분 동안 교반하고, 그 다음 농축하여 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시피롤리딘-1-카복사미드 설페이트 (5.2 mg, 0.0099 mmol, 94 % 수율)을 황색 고형물로서 얻었다.

[0540] 실시예 15



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

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (제조 B; 26 mg, 0.08 mmol)의 DCM (0.8 mL) 용액에 CDI (27 mg, 0.16 mmol)을 주위 온도에서 한번에 첨가했다. 2시간 교반 후, (3R,4R)-피롤리딘-3,4-디올 (17.3 mg, 0.16 mmol) [시판되는 (3R,4R)-1-벤질피롤리딘-3,4-디올의 벤질 탈보호로부터 얻음]을 한번에 첨가했다. 몇 방울의 DMSO를 첨가하여 맑은 반응 용액을 얻었다. 반응물을 5분 동안 교반하고, 그 후, 농축하고, 0 내지 45% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 직접 정제하여 최종 생성물을 황색을 띤 포말성 분말 (27 mg, 74% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 445.2 (M+H).

[0544] 실시예 16



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

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (제조 B; 30 mg, 0.095 mmol)의 DCM (0.8 mL) 용액에 CDI (31 mg, 0.19 mmol)을 주위 온도에서 한번에 첨가했다. 2시간 교반 후, 3-메톡시아제티딘 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (38 mg, 0.19 mmol) [DCM 중 TFA를 사용하여 시판되는 tert-부틸 3-메톡시아제티딘-1-카복실레이트의 N-탈보호로부터 얻음]을 한번에 첨가하고, 그 다음, DIEA (0.050 mL, 0.29 mmol)을 첨가했다. 반응물을 5분 동안 교반하고, 그 후, 농축하고, 0 내지 55% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 직접 정제하여 최종 생성물을 황색을 띤 포말성 분말 (34 mg, 83% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 429.2 (M+H).

[0548] 실시예 16A



[0549]

[0550] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-메톡시아제티딘-1-카복사미드 설페이트

[0551] 메탄올 (1 mL) 중 (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-메톡시아제티딘-1-카복사미드 (6.2 mg, 0.014 mmol)의 용액에 주위 온도에서 메탄올 (145 μ L, 0.014 mmol) 중 황산을 첨가했다. 수득한 용액을 30분 동안 교반하고, 그 다음 농축하여 (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-메톡시아제티딘-1-카복사미드 설페이트 (7.2 mg, 0.014 mmol, 94 % 수율)을 황색 고형물로서 얻었다.

[0552] 실시예 17

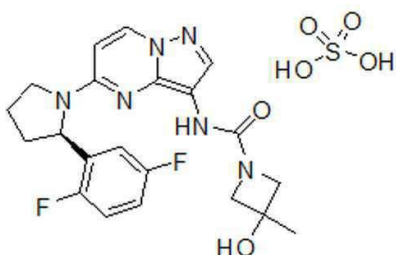


[0553]

[0554] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-카복사미드

[0555] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (제조 B; 30 mg, 0.095 mmol)의 DCM (0.8 mL) 용액에 CDI (31 mg, 0.19 mmol)을 주위 온도에서 한번에 첨가했다. 2시간 교반 후, 3-메톡시아제티딘 3-메틸아제티딘-3-올 히드록로라이드 (26 mg, 0.19 mmol) [EtOH 및 1% TFA 중 Pd(OH)₂에 의해 촉진된 수소화 조건 하에서 시판되는 1-벤즈히드릴-3-메틸아제티딘-3-올의 N-탈보호로부터 얻음]을 한번에 첨가하고, 그 다음, DIEA (0.050 mL, 0.29 mmol)을 첨가했다. 반응물을 5분 동안 교반하고, 그 후, 농축하고, 0 내지 50% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 직접 정제하여 최종 생성물을 황색을 띤 포말성 분말 (27 mg, 66% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 429.2 (M+H).

[0556] 실시예 17A



[0557]

[0558] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-카복사미드 설페이트

[0559] 메탄올 (1 mL) 중 (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-카복사미드 (3.1 mg, 0.0072 mmol)의 용액에 주위 온도에서 메탄올 (145 μ L, 0.014 mmol) 중 황산을 첨가했다. 수득한 용액을 30분 동안 교반하고, 그 다음 농축하여 (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)

피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-카복사미드 설페이트 (3.3 mg, 0.0063 mmol, 87 % 수율)을 황색 고형물로서 얻었다.

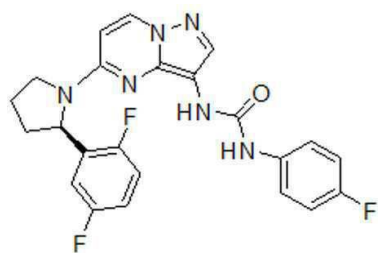
실시예 17B



(R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-카복사미드 히드로클로라이드

(R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-카복사미드 (10.2 mg, 0.0238 mmol)의 메탄올 (1 mL) 용액에 HCl을 첨가하고, 용액은 디옥산 (30 μ L)였다. 30분 후, 반응물을 농축하여 (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-카복사미드 히드로클로라이드 (8.3 mg, 0.0179 mmol, 75.0 % 수율)을 황색 고형물로서 얻었다.

실시예 18



(R)-1-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-(4-플루오로페닐)우레아

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (제조 B; 25 mg, 0.079 mmol)의 DCM (0.8 mL) 용액에 1-플루오로-4-이소시아네이트벤젠 (13 mg, 0.095 mmol) 주위 온도에서 적가하고, 그 다음, DIEA (0.028 mL, 0.16 mmol)을 첨가했다. 반응물을 90분 동안 교반하고, 그후, 농축하고, 3:1 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카상 칼럼 크로마토그래피로 직접 정제하여 최종 생성물을 고형물 (30 mg, 84% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 453.2 (M+H).

실시예 19



(R)-1-(4-클로로페닐)-3-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)우레아

실시예 18에 기재된 방법으로 제조했지만, 1-플루오로-4-이소시아네이트벤젠 대신에 1-클로로-4-이소시아네이트벤젠을 사용하여 최종 생성물을 미세 백색 고형물 (33 mg, 89%)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 469.1 (M+H).

[0572] 실시예 20

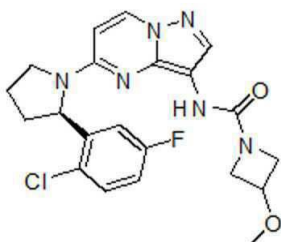


[0573]

[0574] (R)-1-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-(4-메톡시페닐)우레아

[0575] 실시예 18에 기재된 방법으로 제조했지만, 1-플루오로-4-이소시아네이트벤젠 대신에 1-메톡시-4-이소시아네이트벤젠을 사용하고, 실리카 칼럼 크로마토그래피 정제 단계 동안에 4:1 EtOAc/헥산으로 먼저 용리하고, 그 다음 100% EtOAc로 용리하여 최종 생성물을 미세 백색 고형물 (34 mg, 92%)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 465.2 (M+H).

[0576] 실시예 21



[0577]

[0578] (R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-메톡시아세트딘-1-카복사미드

[0579] 단계 A: (R)-5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민의 제조: 제조 B의 방법에 따라 제조했지만, 단계 A에서 (R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘 대신에 (R)-2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘을 사용했다.

[0580] 단계 B: (R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-메톡시아세트딘-1-카복사미드의 제조: (R)-5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (30 mg, 0.090 mmol)의 DCM (0.8 mL) 용액에 CDI (29 mg, 0.18 mmol)을 주위 온도에서 한번에 첨가했다. 2시간 동안 교반한 후, 3-메톡시아세트딘 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (36 mg, 0.18 mmol) [DCM 중 TFA를 사용하여 시판되는 tert-부틸 3-메톡시아세트딘-1-카복실레이트의 N-탈보호로부터 얻음]을 한번에 첨가하고, 그 다음, DIEA (0.047 mL, 0.27 mmol)을 첨가했다. 반응물을 5분 동안 교반하고, 그 후, 농축하고, 5 내지 60% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 직접 정제하여 최종 생성물을 황색을 띤 포말성 분말 (36 mg, 89% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 445.2 (M+H).

[0581] 실시예 22



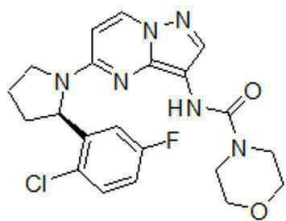
[0582]

[0583] (R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시-3-메틸아세트딘-1-카복사미드

[0584] (R)-5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (실시예 8, 단계 A; 22 mg, 0.066 mmol)의 DCM (0.8 mL) 용액에 CDI (22 mg, 0.13 mmol)을 주위 온도에서 한번에 첨가했다. 2시간 교

반 후, 3-메톡시아제티딘 3-메틸아제티딘-3-올 히드로클로라이드 (18 mg, 0.13 mmol)을 한번에 첨가하고, 그 다음, DIEA (0.035 mL, 0.20 mmol)을 첨가했다. 반응물을 5분 동안 교반하고, 그 후, 농축하고, 5 내지 50% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 직접 정제하여 최종 생성물을 황색을 띤 포말성 분말 (21 mg, 71% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 445.2 (M+H).

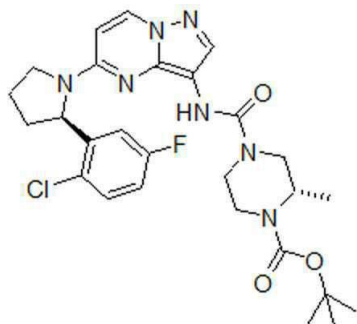
[0585] 실시예 23



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

실시예 22에 기재된 방법으로 제조했지만, (R)-5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민을 모폴린으로 대체하여 생성물을 황색을 띤 포말성 분말 (26 mg, 76% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 445.1 (M+H).

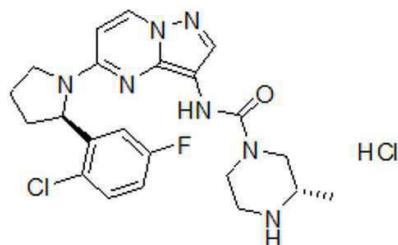
[0589] 실시예 24



(S)-tert-부틸 4-(5-((R)-2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일카바모일)-2-메틸피페라진-1-카복실레이트

실시예 22에 기재된 방법으로 제조했지만, (R)-5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민을 (S)-tert-부틸 2-메틸피페라진-1-카복실레이트로 대체하여 생성물을 황색을 띤 포말성 분말 (47 mg, 80% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 558.1 (M+H).

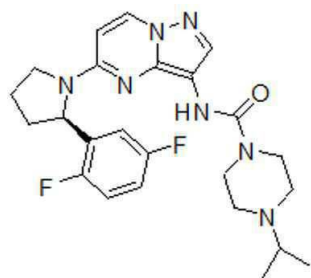
[0593] 실시예 25



(S)-N-(5-((R)-2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-메틸피페라진-1-카복사미드 히드로클로라이드

(S)-tert-부틸 4-(5-((R)-2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일카바모일)-2-메틸피페라진-1-카복실레이트 (실시예 24; 47 mg, 0.084 mmol)에 1 mL 4 N HCl (디옥산) 용액을 첨가하고, 주위 온도에서 10분 동안 교반했다. 반응물을 농축하고, 에테르로 처리하고, 여과하여 최종 생성물 HCl 염을 미세 베이지색 분말로서 얻었다. MS (apci) m/z = 458.1 (M+H).

[0597] 실시예 26



[0598]

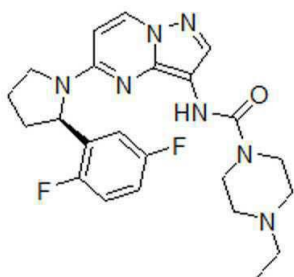
[0599] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-4-이소프로필피페라진-1-카복사미드

[0600]

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (제조 B; 30 mg, 0.095 mmol)의 DCM (0.8 mL) 용액에 CDI (31 mg, 0.19 mmol)을 주위 온도에서 한번에 첨가했다. 2시간 교반 후, 1-이소프로필피페라진 (24 mg, 0.19 mmol)을 한번에 첨가했다. 반응물을 5분 동안 교반하고, 그 후, 농축하고, 5 내지 45% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 직접 정제하여 최종 생성물을 황색을 띤 포말성 분말 (40 mg, 90% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 470.1 (M+H).

[0601]

실시예 27



[0602]

[0603] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-4-에틸피페라진-1-카복사미드

[0604]

실시예 26에 기재된 방법으로 제조했지만, 1-이소프로필피페라진 대신에 1-에틸피페라진을 사용하여 최종 생성물을 황색을 띤 고형물 (40 mg, 92%)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 456.1 (M+H).

[0605]

실시예 28



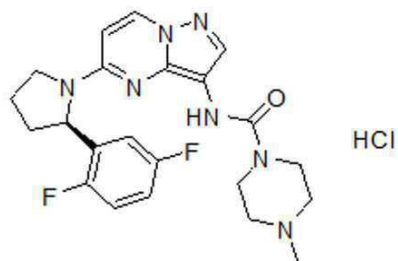
[0606]

[0607] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-4-메틸피페라진-1-카복사미드

[0608]

실시예 26에 기재된 방법으로 제조했지만, 1-이소프로필피페라진 대신에 1-메틸피페라진을 사용하여 최종 생성물을 황색을 띤 고형물 (38 mg, 90%)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 442.2 (M+H).

[0609] 실시예 28A

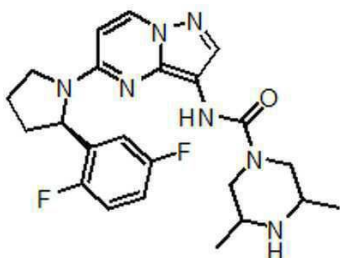


[0610]

[0611] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-4-메틸피페라진-1-카복사미드
히드로클로라이드

[0612] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-4-메틸피페라진-1-카복사미드
의 메탄올 (1 mL) 용액에 HCl을 첨가하고, 용액은 디옥산 (30 μ L)였다. 30분 후, 반응물을 농축하여 (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-4-메틸피페라진-1-카복사미드 히드로클로라이드를 황색 고형물로서 얻었다.

[0613] 실시예 29

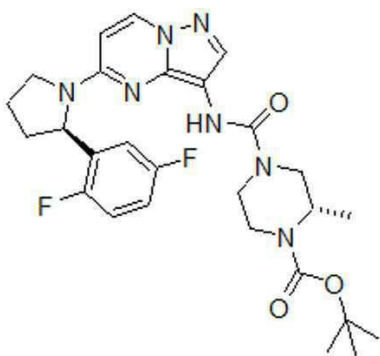


[0614]

[0615] N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3,5-디메틸피페라진-1-카복사미드

[0616] 실시예 26에 기재된 방법으로 제조했지만, 1-이소프로필피페라진 대신에 2,6-디메틸피페라진 [주로 *cis*, Aldrich]을 사용하여 최종 생성물을 황색을 띠는 고형물 (34 mg, 78%)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 456.2 (M+H).

[0617] 실시예 30



[0618]

[0619] (S)-tert-부틸 4-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일카바모일)-2-메틸피페라진-1-카복실레이트

[0620] 실시예 26에 기재된 방법으로 제조했지만, 1-이소프로필피페라진 대신에 (S)-tert-부틸 2-메틸피페라진-1-카복실레이트를 사용하여 최종 생성물을 황색을 띠는 고형물 (47 mg, 90%)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 542.2 (M+H).

[0621] 실시예 31



[0622]

[0623] (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-메틸피페라진-1-카복사미드 히드로클로라이드

[0624] (S)-tert-부틸 4-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일카바모일)-2-메틸피페라진-1-카복실레이트 (실시예 30; 47 mg, 0.087 mmol)에 1 mL 4 N HCl (디옥산) 용액을 첨가하고, 주위 온도에서 1시간 동안 교반했다. 반응물을 농축하고, 에테르로 처리하고, 여과하여 최종 생성물 HCl 염을 미세 황색을 띤 분말로서 얻었다. MS (apci) m/z = 442.2 (M+H).

[0625] 실시예 32

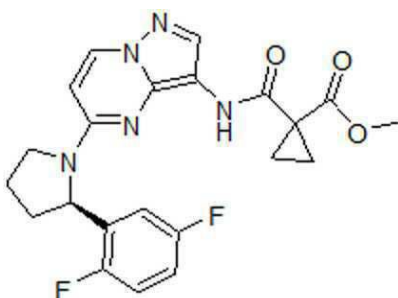


[0626]

[0627] (R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시아제티딘-1-카복사미드

[0628] (R)-5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (실시예 6, 단계 A; 50 mg, 0.17 mmol)의 DCM (0.8 mL) 용액에 CDI (41 mg, 0.25 mmol)을 주위 온도에서 한번에 첨가했다. 2시간 교반 후, 아제티딘-3-올 히드로클로라이드 (28 mg, 0.25 mmol)을 한번에 첨가하고, 그 다음, DIEA (0.059 mL, 0.34 mmol)을 첨가했다. 반응물을 5분 동안 교반하고, 그 후, 농축하고, 5 내지 55% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 직접 정제하여 최종 생성물을 황색을 띤 포말성 분말 (64 mg, 96% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 397.2 (M+H).

[0629] 실시예 33



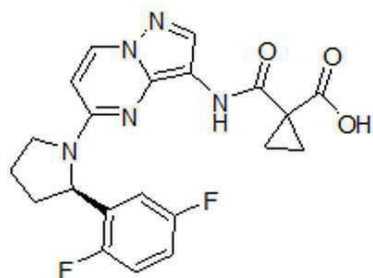
[0630]

[0631] (R)-메틸 1-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일카바모일)시클로프로판카복실레이트

[0632] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (제조 B; 43 mg, 0.14 mmol), 1-(메톡시카보닐)시클로프로판카복실산 (24 mg, 0.16 mmol), 및 HATU (62 mg, 0.16 mmol)의 혼합물에 0.7 mL DMF를 첨가하여 용액을 만들었다. 얼음 배스에서 10분 동안 냉각한 후, DIEA (0.053 mL, 0.30 mmol)을 반응에 적가했다. 반응물을 주위 온도까지 따뜻하게 하고, 10분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 EtOAc (15 mL)로 희석하고, 물, 염수 (5 mL 각각)로 세정하고, 농축하고, 5 내지 72% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토

그래피로 직접 정제하여 최종 생성물을 황색을 띤 포말성 분말 (36 mg, 60% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 442.2 (M+H).

[0633] 실시예 34



[0634]

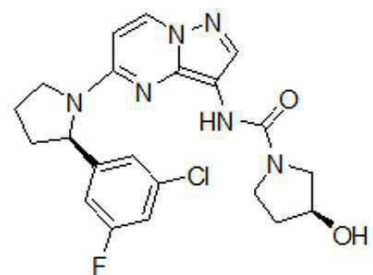
(R)-1-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일카바모일)시클로프로판카복실산

[0635]

(R)-메틸 1-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일카바모일)시클로프로판카복실레이트 (실시예 33; 24 mg, 0.054 mmol)을 THF/MeOH/물 (0.3/0.3/0.2 mL)의 혼합 용매에서 용해시키고, 그 다음, 리튬 히드록시드 모노히드레이트 (6 mg, 0.14 mmol)을 첨가했다. 주위 온도에서 5시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (15 mL)로 희석하고, 1 N HCl (aq.)로 산성화하여 pH ~ 3으로 하고, 여과하여 최종 생성물을 미세 백색 고형물 (19 mg, 82% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 428.2 (M+H).

[0636]

[0637] 실시예 35



[0638]

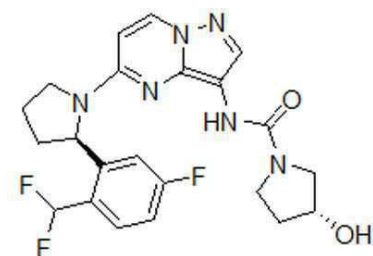
(S)-N-(5-((R)-2-(3-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시피롤리딘-1-카복사미드

[0639]

(R)-5-(2-(3-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (실시예 11, 단계 A; 20 mg, 0.06 mmol)의 DCM (0.6 mL) 용액에 CDI (20 mg, 0.12 mmol)을 주위 온도에서 한번에 첨가했다. 2시간 교반 후, (S)-피롤리딘-3-올 (16 mg, 0.18 mmol)을 한번에 첨가했다. 반응물을 밤새 교반하고, 그후, 농축하고, 0 내지 60% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 직접 정제하여 최종 생성물을 고형물 (50 mg, 83% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 445.2 (M+H).

[0640]

[0641] 실시예 36



[0642]

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

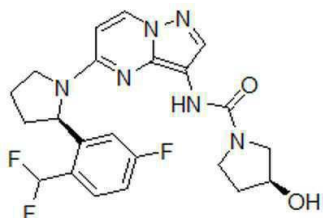
[0643]

단계 A: (R)-5-(2-(2-(디플루오로메틸)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민의 제조: 제조 B의 방법에 따라 제조했지만, 단계 1에서 (R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘 대신에 (R)-2-(2-(디플루오로메틸)-5-플루오로페닐)피롤리딘을 사용했다.

[0644]

[0645] 단계 B: (R)-N-(5-((R)-2-(2-(디플루오로메틸)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시피롤리딘-1-카복사미드의 제조: (R)-5-(2-(2-(디플루오로메틸)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (10 mg, 0.028 mmol, 하기 단락에서 기재된 바와 같이 제조)의 DCM (0.6 mL) 용액에 CDI (9 mg, 0.056 mmol)을 주위 온도에서 한번에 첨가했다. 2시간 교반 후, (S)-피롤리딘-3-올 (8 mg, 0.084 mmol)을 한번에 첨가했다. 반응물을 밤새 교반하고, 그 다음 농축하고, 0 내지 50% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 직접 정제하여 최종 생성물을 고형물 (9 mg, 69%)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 461.2 (M+H).

[0646] 실시예 37



[0647]

[0648] (S)-N-(5-((R)-2-(2-(디플루오로메틸)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시피롤리딘-1-카복사미드

[0649] 실시예 36에 기재된 방법으로 제조하지만, (S)-피롤리딘-3-올 대신에 (R)-피롤리딘-3-올을 사용하여 최종 생성물을 고형물 (12 mg, 89%)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 461.2 (M+H).

[0650] 실시예 38



[0651]

[0652] (R)-N-(5-((R)-2-(2-(디플루오로메틸)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-4-히드록시피롤리딘-1-카복사미드

[0653] 실시예 36에 기재된 방법으로 제조하지만, (S)-피롤리딘-3-올 대신에 피페리딘-4-올을 사용하여 최종 생성물을 고형물 (11 mg, 80%)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 475.2 (M+H).

[0654] 실시예 39



[0655]

[0656] (R)-N-(5-((R)-2-(2-(디플루오로메틸)-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시피페리딘-1-카복사미드

[0657] 실시예 36에 기재된 방법으로 제조하지만, (S)-피롤리딘-3-올 대신에 (R)-피페리딘-3-올 히드록로라이드 (그 다음, 3 당량의 DIEA 첨가)을 사용하여 최종 생성물을 고형물 (10 mg, 74%)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 475.2 (M+H).

[0658] 실시예 40

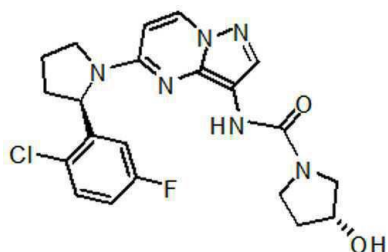


[0659]

[0660] (S)-N-(5-((R)-2-(2-(difluoromethyl)-5-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시피페리딘-1-카복사미드

[0661] 실시예 36에 기재된 방법으로 제조하지만, (S)-피롤리딘-3-올 대신에 (S)-피페리딘-3-올 히드로클로라이드 (그 다음, 3 당량의 DIEA 첨가)을 사용하여 최종 생성물을 고형물 (11 mg, 80%)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 475.2 (M+H).

[0662] 실시예 41

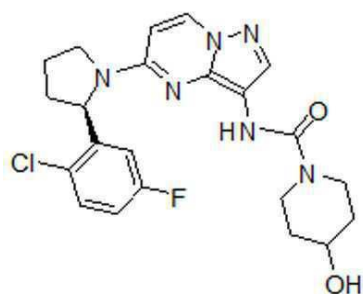


[0663]

[0664] (R)-N-(5-((R)-2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시피롤리딘-1-카복사미드

[0665] (R)-5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (10 mg, 0.030 mmol, 실시예 8에 기재된 바와 같이 제조)의 DCM (0.8 mL) 용액에 CDI (10 mg, 0.06 mmol)을 주위 온도에서 한번에 첨가했다. 2시간 교반 후, (S)-피롤리딘-3-올 (5 mg, 0.06 mmol)을 한번에 첨가했다. 반응물을 주위 온도에서 20시간 동안 교반하고, 그후, 농축하고, 5 내지 50% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 직접 정제하여 최종 생성물을 고형물 (9 mg, 67% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 445.2 (M+H).

[0666] 실시예 42

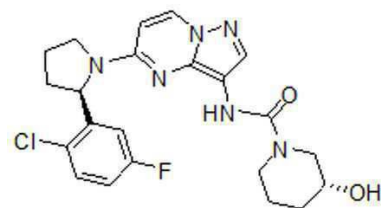


[0667]

[0668] (R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-4-히드록시피페리딘-1-카복사미드

[0669] 실시예 41에 기재된 방법으로 제조하지만, (S)-피롤리딘-3-올 대신에 피페리딘-4-올을 사용하여 최종 생성물을 고형물 (8 mg, 60%)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 459.2 (M+H).

[0670] 실시예 43

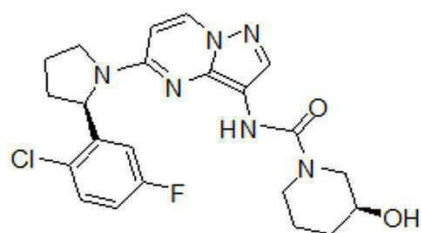


[0671]

[0672] (R)-N-(5-((R)-2-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시피페리딘-1-카복사미드

[0673] 실시예 41에 기재된 방법으로 제조하지만, (S)-피롤리딘-3-올 대신에 (R)-피페리딘-3-올 히드로클로라이드 (그 다음, 3 당량의 DIEA 첨가)을 사용하여 최종 생성물을 고형물 (9.4 mg, 69%)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 459.1 (M+H).

[0674] 실시예 44

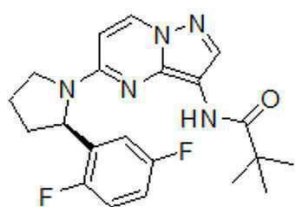


[0675]

[0676] (S)-N-(5-((R)-2-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시피페리딘-1-카복사미드

[0677] 실시예 41에 기재된 방법으로 제조하지만, (S)-피롤리딘-3-올 대신에 (S)-피페리딘-3-올 히드로클로라이드 (그 다음, 3 당량의 DIEA 첨가)을 사용하여 최종 생성물을 고형물 (9.3 mg, 68%)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 459.2 (M+H).

[0678] 실시예 45

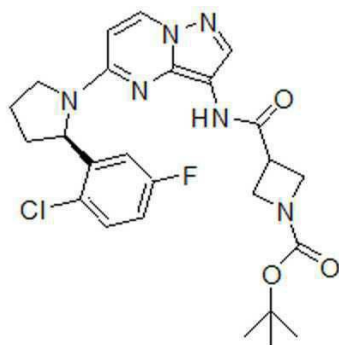


[0679]

[0680] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)피발아미드

[0681] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (제조 B; 20 mg, 0.063 mmol)의 DCM (0.5 mL) 용액을 얼음 배쓰에서 냉각하고, 그 다음, 피발산 무수물 (26 mg, 0.14 mmol) 및 피리딘 (12 mg, 0.14 mmol)을 적가했다. 반응물을 주위 온도까지 따뜻하게 하고, 1시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 5 내지 65% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 직접 정제하여 최종 생성물을 황색을 띤 포말성 고형물 (19 mg, 75%)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 400.2 (M+H).

[0682] 실시예 46

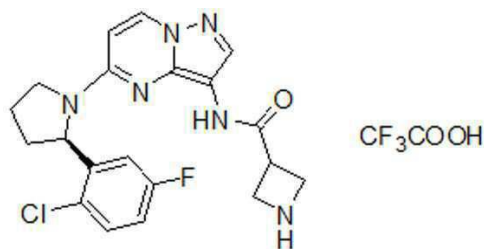


[0683]

[0684] (R)-tert-부틸 3-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일카바모일)아제티딘-1-카복실레이트

[0685] (R)-5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (실시예 8, 단계 A; 20 mg, 0.06 mmol), 1-(tert-부톡시카보닐)아제티딘-3-카복실산 (15 mg, 0.072 mmol), 및 HATU (28 mg, 0.072 mmol)의 혼합물에 0.6 mL 아세트니트릴을 첨가하여 용액을 만들었다. 얼음 배스에서 10분 동안 냉각한 후, DIEA (0.032 mL, 0.18 mmol)을 반응에 적가했다. 반응물을 주위 온도까지 따뜻하게 하고, 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 5 내지 70% 아세트니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 직접 정제하여 최종 생성물을 회백색 고형물 (19 mg, 61% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 515.0 (M+H).

[0686] 실시예 47

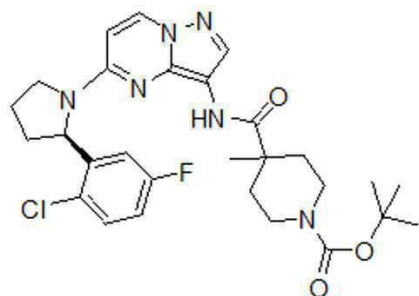


[0687]

[0688] (R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)아제티딘-3-카복사미드 트리플루오로아세테이트

[0689] (R)-tert-부틸 3-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일카바모일)아제티딘-1-카복실레이트 (실시예 46; 17 mg, 0.033 mmol)에 DCM 중 0.5 mL 50% TFA 용액을 첨가하고, 주위 온도에서 10분 동안 교반했다. 반응물을 농축하고, 에테르로 처리하고, 여과하여 최종 생성물 (TFA 염)을 미세 베이지색 분말 (12 mg, 88% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 415.2 (M+H).

[0690] 실시예 48



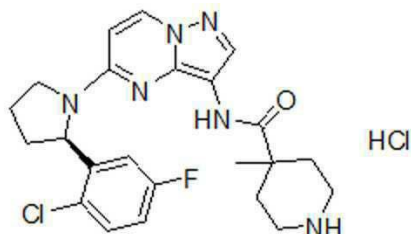
[0691]

[0692] (R)-tert-부틸 4-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일카바모일)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트

[0693] (R)-5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (실시예 8, 단계 A; 25 mg, 0.075 mmol), 1-(tert-부톡시카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실산 (22 mg, 0.090 mmol), 및 HATU (34 mg,

0.090 mmol)의 혼합물에 0.6 mL DMF를 첨가하여 용액을 만들었다. 얼음 배스에서 10분 동안 냉각한 후, DIEA (0.039 mL, 0.23 mmol)을 반응물에 적가했다. 반응물을 주위 온도까지 따뜻하게 하고, 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 5 내지 80% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 직접 정제하여 최종 생성물을 황색을 띤 분말 (28 mg, 67% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 557.1 (M+H).

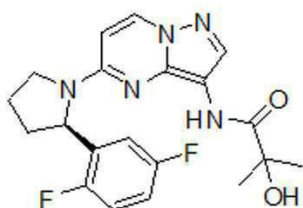
[0694] 실시예 49



(R)-N-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-4-메틸피페리딘-4-카복사미드 히드로클로라이드

(R)-tert-부틸 4-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일카바모일)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트 (실시예 48; 28 mg, 0.05 mmol)에 디옥산 중 1 mL 4 N HCl 용액을 첨가하고, 주위 온도에서 10분 동안 교반했다. 반응물을 농축하고, 에테르로 처리하고, 여과하여 최종 생성물 (HCl 염)을 미세 베이지색 분말로서 얻었다. MS (apci) m/z = 457.1 (M+H).

[0698] 실시예 50



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

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (제조 B; 25 mg, 0.079 mmol), 2-히드록시-2-메틸프로판산 (10 mg, 0.095 mmol), 및 HATU (36 mg, 0.095 mmol)의 혼합물에 0.6 mL 아세토니트릴을 첨가하여 용액을 만들었다. 얼음 배스에서 10분 동안 냉각한 후, DIEA (0.041 mL, 0.24 mmol)을 반응에 적가했다. 반응물을 주위 온도까지 따뜻하게 하고, 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 농축하고, 메탄올에서 재용해시키고, 5 내지 55% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 최종 생성물을 회백색 고형물 (21 mg, 66% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 402.2 (M+H).

[0702] 실시예 51



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

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (제조 B; 25 mg, 0.079 mmol), 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판카복실산 (15 mg, 0.095 mmol), 및 HATU (36 mg, 0.095 mmol)의 혼합물에 0.6 mL DMF를 첨가하여 용액을 만들었다. 얼음 배스에서 10분 동안 냉각한 후, DIEA (0.041 mL, 0.24 mmol)을

반응에 적가했다. 반응물을 주위 온도까지 따뜻하게 하고, 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 EtOAc (15 mL)로 희석하고, 물 및 염수 (5 mL 각각)로 세정하고, 농축하고, 5 내지 72% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 최종 생성물을 베이지색 고형물 (23 mg, 63% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 452.2 (M+H).

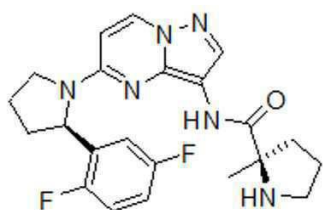
[0706] 실시예 52



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

실시예 51에 기재된 방법으로 제조하지만, 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판카복실산 대신에 1-시아노시클로프로판카복실산을 사용하여 최종 생성물을 백색 고형물 (18 mg, 56% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 409.2 (M+H).

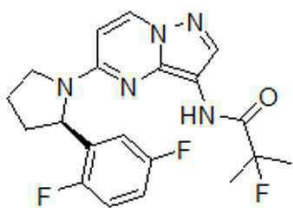
[0710] 실시예 53



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

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (제조 B; 25 mg, 0.079 mmol), (R)-1-(tert-부톡시카보닐)-2-메틸피롤리딘-2-카복실산 (22 mg, 0.095 mmol), 및 HATU (36 mg, 0.095 mmol)의 혼합물에 0.6 mL DMF를 첨가하여 용액을 만들었다. 얼음 배스에서 10분 동안 냉각한 후, DIEA (0.041 mL, 0.24 mmol)을 반응에 적가했다. 반응물을 주위 온도까지 따뜻하게 하고, 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 EtOAc (15 mL)로 희석하고, 물 및 염수 (5 mL 각각)로 세정하고, 농축하고, 5 내지 68% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 N-Boc 보호된 생성물인 (R)-tert-부틸 2-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일카바모일)-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트를 베이지색 고형물 (32 mg, 73% 수율)로서 얻었다. 탈보호를, 디옥산 중 1 mL 4 N HCl 용액을 상기 보호된 생성물에 첨가하여 수행했다. 주위 온도에서 1시간 후, 반응 혼합물을 농축하고, 에테르 (1 mL)로 처리하고, 여과하여 최종 생성물을 회백색 고형물로서 얻었다. MS (apci) m/z = 427.2 (M+H).

[0714] 실시예 54

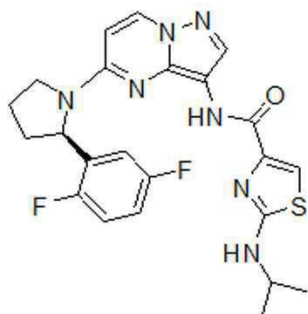


(R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-2-플루오로-2-메틸프로판아미드

실시예 51에 기재된 방법으로 제조하지만, 1-(트리플루오로메틸)-시클로프로판-카복실산 대신에 2-플루오로-

2-메틸프로판산을 사용하여 최종 생성물을 담황색 고형물 (25 mg, 77% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 404.2 (M+H).

[0718] 실시예 55

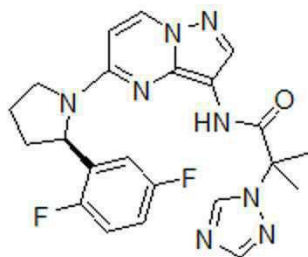


[0719]

[0720] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-2-(이소프로필아미노)티아졸-4-카복사미드

[0721] 실시예 51에 기재된 방법으로 제조하지만, 1-(트리플루오로메틸)-시클로프로판-카복실산 대신에 2-(이소프로필아미노)티아졸-4-카복실산 히드록시브로마이드를 사용하여 최종 생성물을 베이지색 고형물 (34 mg, 89% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 484.2 (M+H).

[0722] 실시예 56



[0723]

[0724] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-2-메틸-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로판아미드

[0725] 실시예 51에 기재된 방법으로 제조하지만, 1-(트리플루오로메틸)-시클로프로판-카복실산 대신에 2-메틸-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로판산을 사용하여 최종 생성물을 담황색 고형물 (26 mg, 72% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 453.1 (M+H).

[0726] 실시예 57



[0727]

[0728] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)피라진-2-카복사미드

[0729] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (제조 B; 25 mg, 0.079 mmol), 피라진-2-카복실산 (12 mg, 0.095 mmol), 및 HATU (36 mg, 0.095 mmol)의 혼합물에 0.6 mL DMF를 첨가하여 용액을 만들었다. 얼음 베쓰에서 10분 동안 냉각한 후, DIEA (0.041 mL, 0.24 mmol)을 반응에 적가했다. 반응물을 주위 온도까지 따뜻하게 하고, 10분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 EtOAc (15 mL)로 희석하고, 물 및 염수 (5 mL 각각)로 세정하고, 농축하고, 5 내지 65% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 최종 생성물을 황색을 띤 고형물 (31 mg, 93% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 422.2 (M+H).

[0730] 실시예 58



[0731]

[0732] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-5-메틸피라진-2-카복사미드

[0733] 실시예 57에 기재된 방법으로 제조하지만, 피라진-2-카복실산 대신에 5-메틸피라진-2-카복실산을 사용하여 최종 생성물을 황색을 띤 고형물 (9 mg, 26% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 436.2 (M+H).

[0734] 실시예 59



[0735]

[0736] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)피콜린아미드

[0737] 실시예 57에 기재된 방법으로 제조하지만, 피라진-2-카복실산 대신에 피콜린산을 사용하여 최종 생성물을 황색을 띤 고형물 (31 mg, 93% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 421.2 (M+H).

[0738] 실시예 60



[0739]

[0740] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-6-메틸피콜린아미드

[0741] 실시예 57에 기재된 방법으로 제조하지만, 피라진-2-카복실산 대신에 6-메틸피콜린산을 사용하여 최종 생성물을 황색을 띤 고형물 (30 mg, 87% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 435.2 (M+H).

[0742] 실시예 60A



[0743]

[0744] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-6-메틸피콜린아미드 히드로클로라이드

[0745] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-메틸피콜린아미드 (10.3 mg, 0.0237 mmol)의 메탄올 (1 mL) 용액에 HCl을 첨가하고, 용액은 디옥산 (30 μ L)였다. 30분 후, 반응물을

농축하여 (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-메틸피콜린아미드 히드로클로라이드를 황색 고형물로서 얻었다.

[0746] 실시예 61

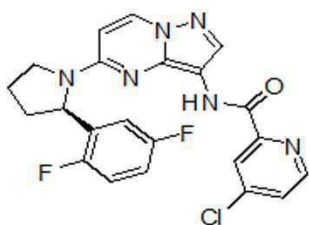


[0747]

[0748] (R)-5-클로로-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)피콜린아미드

[0749] 실시예 57에 기재된 방법으로 제조하지만, 피라진-2-카복실산 대신에 5-클로로피콜린산을 사용하여 최종 생성물을 황색을 띤 고형물 (24 mg, 67% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 455.2 (M+H).

[0750] 실시예 62



[0751]

[0752] (R)-4-클로로-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)피콜린아미드

[0753] 실시예 57에 기재된 방법으로 제조하지만, 피라진-2-카복실산 대신에 4-클로로피콜린산을 사용하여 최종 생성물을 베이지색 고형물 (30 mg, 83% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 455.2 (M+H).

[0754] 실시예 63

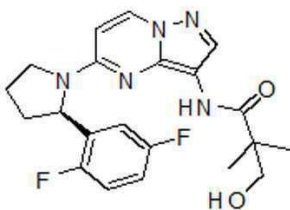


[0755]

[0756] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-메틸피콜린아미드

[0757] 실시예 57에 기재된 방법으로 제조하지만, 피라진-2-카복실산 대신에 3-메틸피콜린산을 사용하여 최종 생성물을 베이지색 고형물 (33 mg, 96% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 435.2 (M+H).

[0758] 실시예 64



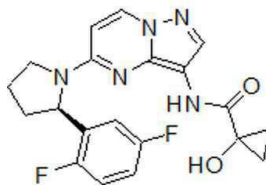
[0759]

[0760] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시-2,2-디메틸프로판아미드

[0761] 실시예 57에 기재된 방법으로 제조하지만, 피라진-2-카복실산 대신에 3-히드록시-2,2-디메틸프로판산을 사용하

여 최종 생성물을 담황색 고형물 (22 mg, 66% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 416.2 (M+H).

실시예 65



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

실시예 57에 기재된 방법으로 제조하지만, 피라진-2-카복실산 대신에 1-히드록시시클로프로판카복실산을 사용하여 최종 생성물을 베이지색 고형물 (6 mg, 16% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 400.2 (M+H).

실시예 66



(R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-2-메틸-2-(메틸아미노)프로판아미드

실시예 57에 기재된 방법으로 제조하지만, 피라진-2-카복실산 대신에 2-메틸-2-(메틸아미노)프로판산 히드록시염을 사용하여 최종 생성물을 고형물 (2 mg, 6% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 415.1 (M+H).

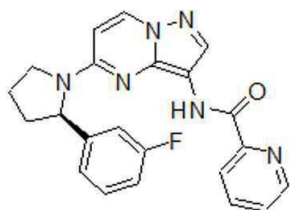
실시예 67



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

(R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (제조 B; 25 mg, 0.079 mmol), 피리미딘-2-카복실산 (12 mg, 0.095 mmol), 및 HATU (36 mg, 0.095 mmol)의 혼합물에 0.6 mL DMF을 첨가했다. 몇 방울의 DMSO를 첨가하여 용액을 만들었다. 얼음 배스에서 10분 동안 냉각한 후, DIEA (0.041 mL, 0.24 mmol)을 반응에 적가했다. 반응물을 주위 온도까지 따뜻하게 하고, 1시간 동안, 그 다음 80°C에서 16시간 동안 교반했다. 반응은 워크업 전에 완료에 도달하기 못했다. 반응 혼합물을 EtOAc (15 mL)로 희석하고, 물 및 염수 (5 mL 각각)로 세정하고, 농축하고, 5 내지 60% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 최종 생성물을 담황색을 띤 고형물 (3 mg, 9% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 422.2 (M+H).

[0774] 실시예 68



[0775]

[0776] (R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)피콜린아미드

[0777] (R)-5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (실시예 6, 단계 A; 30 mg, 0.1 mmol), 피콜린산 (15 mg, 0.12 mmol), 및 HATU (46 mg, 0.12 mmol)의 혼합물에 0.7 mL DMF를 첨가하여 용액을 만들었다. 얼음 배스에서 10분 동안 냉각한 후, DIEA (0.053 mL, 0.3 mmol)을 반응에 적가했다. 반응물을 주위 온도까지 따뜻하게 하고, 10분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 EtOAc (15 mL)로 희석하고, 물 및 염수 (5 mL 각각)로 세정하고, 농축하고, 5 내지 70% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 최종 생성물을 황색을 띤 고형물 (35 mg, 86% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 403.2 (M+H).

[0778] 실시예 69



[0779]

[0780] (R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-메틸피콜린아미드

[0781] 실시예 68에 기재된 방법으로 제조했지만, 피콜린산 대신에 3-메틸피콜린산을 사용하여 최종 생성물을 고형물 (35 mg, 83% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 417.2 (M+H).

[0782] 실시예 70

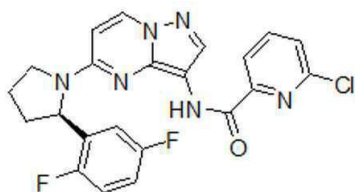


[0783]

[0784] (R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-카복사미드

[0785] 실시예 68에 기재된 방법으로 제조했지만, 피콜린산 대신에 1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-카복실산을 사용하여 최종 생성물을 황색을 띤 고형물 (18 mg, 41% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 433.2 (M+H).

[0786] 실시예 71



[0787]

[0788] (R)-6-클로로-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)피콜린아미드

[0789] 실시예 68에 기재된 방법으로 제조했지만, (R)-5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 대신에 (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민(제조 B), 및 피콜린산 대신에 6-클로로피콜린산을 사용하여 최종 생성물을 황색을 띤 고형물 (9.1 mg, 31% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 455.2 (M+H).

[0790] 실시예 72



[0791]

[0792] (R)-4-(에틸설포나미도)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)벤즈아미드

[0793] 실시예 68에 기재된 방법으로 제조했지만, 피콜린산 대신에 4-(에틸설포나미도)벤조산을 사용하여 최종 생성물을 황색을 띤 고형물 (32 mg, 62% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 509.2 (M+H).

[0794] 실시예 73

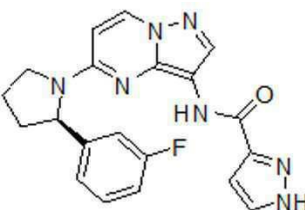


[0795]

[0796] (R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-3-카복사미드

[0797] 실시예 68에 기재된 방법으로 제조했지만, 피콜린산 대신에 1-메틸-1H-피라졸-3-카복실산을 사용하여 최종 생성물을 황색을 띤 고형물 (32 mg, 78% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 406.3 (M+H).

[0798] 실시예 74



[0799]

[0800] (R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드

[0801] 실시예 68에 기재된 방법으로 제조했지만, 피콜린산 대신에 1H-피라졸-3-카복실산을 사용하여 최종 생성물을 황색을 띤 고형물 (14 mg, 35% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 392.2 (M+H).

[0802] 실시예 75

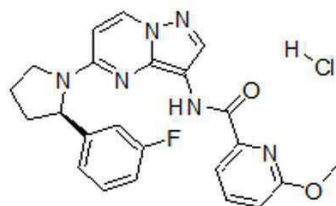


[0803]

[0804] (R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-6-메톡시피콜린아미드

[0805] 실시예 68에 기재된 방법으로 제조했지만, 피콜린산 대신에 6-메톡시피콜린산을 사용하여 최종 생성물을 황색을 띠는 고형물 (28 mg, 64% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 433.2 (M+H).

[0806] 실시예 75A



[0807]

[0808] (R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-6-메톡시피콜린아미드 히드로클로라이드

[0809] (R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-6-메톡시피콜린아미드 (10.1 mg, 0.0234 mmol)의 메탄올 (1 mL) 용액에 HCl을 첨가하고, 용액은 디옥산 (30 μ L)였다. 30분 후, 반응물을 농축하여 (R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-6-메톡시피콜린아미드 히드로클로라이드를 황색 고형물로서 얻었다.

[0810] 실시예 76

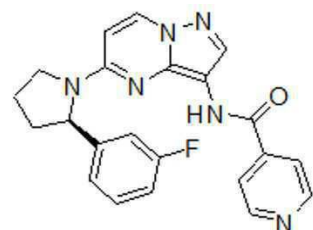


[0811]

[0812] (R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)니코틴아미드

[0813] (R)-5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (실시예 6, 단계 A; 30 mg, 0.1 mmol), 니코틴산 (25 mg, 0.2 mmol), 및 HATU (77 mg, 0.2 mmol)의 혼합물에 0.7 mL DMF를 첨가하여 용액을 만들었다. 얼음 배스에서 10분 동안 냉각한 후, DIEA (0.053 mL, 0.3 mmol)을 반응에 적가했다. 반응물을 주위 온도까지 따뜻하게 하고, 3시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 EtOAc (15 mL)로 희석하고, 물 및 염수 (5 mL 각각)로 세정하고, 농축하고, 5 내지 57% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 최종 생성물을 황색을 띠는 고형물 (30 mg, 74% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 403.2 (M+H).

[0814] 실시예 77



[0815]

[0816] (R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)이소니코틴아미드

[0817] 실시예 76에 기재된 방법으로 제조했지만, 니코틴산 대신에 이소니코틴산을 사용하여 최종 생성물을 황색을 띠는 고형물 (20 mg, 49% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 403.2 (M+H).

[0818] 실시예 78

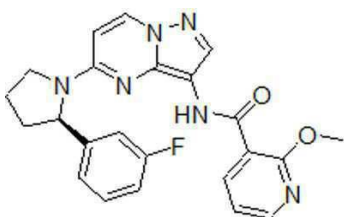


[0819]

[0820] (R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-6-메틸니코틴아미드

[0821] 실시예 76에 기재된 방법으로 제조했지만, 니코틴산 대신에 6-메틸니코틴산을 사용하여 최종 생성물을 황색을 띠는 고형물 (27 mg, 64% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 417.2 (M+H).

[0822] 실시예 79



[0823]

[0824] (R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-2-메톡시니코틴아미드

[0825] 실시예 76에 기재된 방법으로 제조했지만, 니코틴산 대신에 2-메톡시니코틴산을 사용하여 최종 생성물을 황색을 띠는 고형물 (32 mg, 73% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 433.2 (M+H).

[0826] 실시예 80



[0827]

[0828] (R)-N-(5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-메틸이소니코틴아미드

[0829] 실시예 76에 기재된 방법으로 제조했지만, 니코틴산 대신에 3-메틸이소니코틴산을 사용하여 최종 생성물을 황색을 띠는 고형물 (22 mg, 52% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 417.2 (M+H).

[0830] 실시예 81



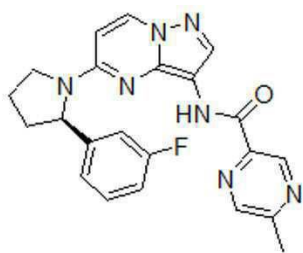
[0831]

[0832] (S)-N-(5-((R)-2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시피롤리딘-1-카복사미드

[0833] (R)-5-(2-(2-클로로-5-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (실시예 8, 단계 A; 30 mg, 0.09 mmol)의 DCM (0.8 mL) 용액에 CDI (29 mg, 0.18 mmol)을 주위 온도에서 한번에 첨가했다. 2시간 교반

후, (S)-피롤리딘-3-올 (15.8 mg, 0.181 mmol)을 한번에 첨가했다. 반응물을 5분 동안 교반하고, 그 후, 농축하고, 5 내지 53% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 직접 정제하여 최종 생성물을 황색을 띠는 포말성 분말 (33 mg, 81% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 445.2 (M+H).

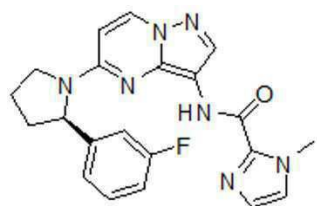
[0834] 실시예 82



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

(R)-5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (실시예 6, 단계 A; 50 mg, 0.17 mmol, 이전 실시예에 기재된 바와 같이 제조), 5-메틸피라진-2-카복실산 (46 mg, 0.34 mmol), 및 HATU (128 mg, 0.34 mmol)의 혼합물에 0.7 mL DMF를 첨가하여 용액을 만들었다. 얼음 배스에서 10분 동안 냉각한 후, DIEA (0.088 mL, 0.5 mmol)을 반응에 적가했다. 반응물을 주위 온도까지 따뜻하게 하고, 2시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 직접 여과하고, 아세토니트릴, 그 다음 에테르로 행구어서 최종 생성물을 베이지색 고형물 (44 mg, 63% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 418.2 (M+H).

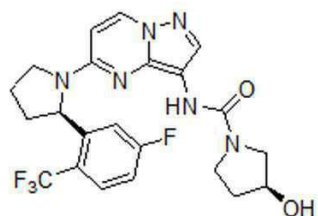
[0838] 실시예 83



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

(R)-5-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (실시예 6, 단계 A; 40 mg, 0.13 mmol, 이전 실시예에 기재된 바와 같이 제조), 1-메틸-1H-이미다졸-2-카복실산 (34 mg, 0.27 mmol), 및 HATU (102 mg, 0.27 mmol)의 혼합물에 1.0 mL DMF를 첨가하여 용액을 만들었다. 얼음 배스에서 10분 동안 냉각한 후, DIEA (0.07 mL, 0.4 mmol)을 반응에 적가했다. 반응물을 주위 온도까지 따뜻하게 하고, 10분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 EtOAc (15 mL)로 희석하고, 물 및 염수 (5 mL 각각)로 세정하고, 농축하고, 5 내지 65% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 최종 생성물을 황색을 띠는 고형물 (37 mg, 68% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 406.2 (M+H).

[0842] 실시예 84



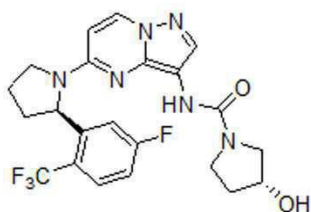
(S)-N-(5-((R)-2-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시피롤리딘-1-카복사미드

단계 A: (R)-5-(2-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민의 제조: 제조 B에 따라 제조했지만, 단계 1에서 (R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘 대신에 (R)-2-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐) 피롤리딘을 사용했다.

[0846] 단계 B: (R)-2-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)피롤리딘의 제조: 제조 A의 방법으로 제조하지만, 2-브로모-1,4-디플루오로벤젠 대신에 단계 A에서 2-브로모-4-플루오로-1-(트리플루오로메틸)벤젠을 사용했다.

[0847] 단계 C: (S)-N-(5-((R)-2-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시피롤리딘-1-카복사미드의 제조: (R)-5-(2-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (25 mg, 0.068 mmol)의 DCM (1 mL) 용액에 CDI (22 mg, 0.14 mmol)을 주위 온도에서 한번에 첨가했다. 2시간 동안 교반한 후, (S)-피롤리딘-3-올 (18 mg, 0.21 mmol)을 한번에 첨가했다. 반응물을 밤새 교반하고, 그후, 농축하고, 0 내지 60% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 직접 정제하여 최종 생성물을 황색을 띤 고형물 (28 mg, 86% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 479.2 (M+H).

[0848] 실시예 85



[0849]

[0850] (R)-N-(5-((R)-2-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시피롤리딘-1-카복사미드

[0851] 실시예 84에 기재된 방법으로 제조했지만, 단계 C에서 (S)-피롤리딘-3-올 대신에 (R)-피롤리딘-3-올을 사용하여 최종 생성물을 황색을 띤 고형물 (26 mg, 79%)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 479.2 (M+H).

[0852] 실시예 86

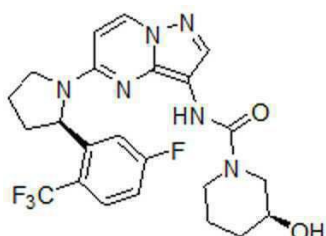


[0853]

[0854] (R)-N-(5-((R)-2-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시피페리딘-1-카복사미드

[0855] 실시예 84에 기재된 방법으로 제조했지만, 단계 C에서 (S)-피롤리딘-3-올 대신에 (R)-피페리딘-3-올을 사용하여 최종 생성물을 황색을 띤 고형물 (37 mg, 91%)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 493.2 (M+H).

[0856] 실시예 87

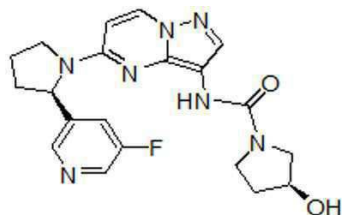


[0857]

[0858] (S)-N-(5-((R)-2-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시피페리딘-1-카복사미드

[0859] 실시예 84에 기재된 방법으로 제조했지만, 단계 C에서 (S)-피롤리딘-3-올 대신에 (S)-피페리딘-3-올을 사용하여 최종 생성물을 황색을 띤 고형물 (39 mg, 97%)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 493.2 (M+H).

[0860] 실시예 88



[0861]

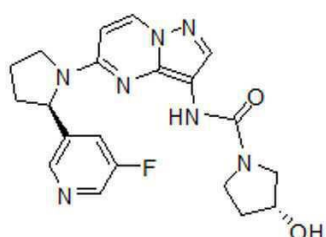
[0862] (S)-N-(5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시피롤리딘-1-카복사미드

[0863] 단계 A: (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민의 제조: 제조 B에 따라 제조했지만, 단계 1에서 (R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘 대신에 (R)-3-플루오로-5-(피롤리딘-2-일)피리딘을 사용했다.

[0864] 단계 B: (R)-3-플루오로-5-(피롤리딘-2-일)피리딘의 제조: 제조 A의 방법으로 제조하지만, 2-브로모-1,4-디플루오로벤젠 대신에 단계 A에서 3-브로모-5-플루오로피리딘을 사용했다.

[0865] 단계 C: (S)-N-(5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시피롤리딘-1-카복사미드의 제조: (R)-5-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (25 mg, 0.084 mmol)의 DCM (1 mL) 용액에 CDI (27 mg, 0.17 mmol)을 주위 온도에서 한번에 첨가했다. 2시간 동안 교반한 후, (S)-피롤리딘-3-올 (15 mg, 0.17 mmol)을 한번에 첨가했다. 반응물을 밤새 교반하고, 그후, 농축하고, 0 내지 40% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 직접 정제하여 최종 생성물을 고형물 (27 mg, 78% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 412.2 (M+H).

[0866] 실시예 89

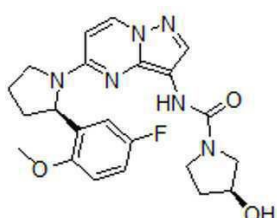


[0867]

[0868] (R)-N-(5-((R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시피롤리딘-1-카복사미드

[0869] 실시예 88에 기재된 방법으로 제조했지만, 단계 C에서 (S)-피롤리딘-3-올 대신에 (R)-피롤리딘-3-올을 사용하여 최종 생성물을 고형물 (28 mg, 81%)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 412.2 (M+H).

[0870] 실시예 90



[0871]

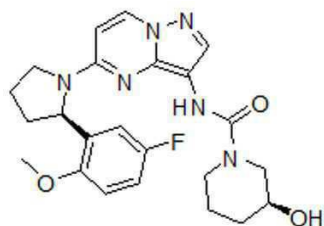
[0872] (S)-N-(5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시피롤리딘-1-카복사미드

[0873] 단계 A: (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민의 제조: 제조 B에 따라 제조했지만, 단계 1에서 (R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘 대신에 (R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)피롤리딘을 사용했다.

[0874] 단계 B: (R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)피롤리딘의 제조: 제조 A의 방법으로 제조하지만, 2-브로모-1,4-디플루오로벤젠 대신에 단계 A에서 2-브로모-4-플루오로-1-메톡시벤젠을 사용했다.

[0875] 단계 C: (S)-N-(5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시피롤리딘-1-카복사미드의 제조: (R)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (25 mg, 0.076 mmol) 및 DIEA (0.04 mL, 0.23 mmol)의 DCM (5 mL) 용액에 CDI (25 mg, 0.15 mmol)을 주위 온도에서 한번에 첨가했다. 1시간 동안 교반한 후, (S)-피롤리딘-3-올 (20 mg, 0.23 mmol)을 한번에 첨가했다. 반응물을 밤새 교반하고, 그 후, 농축하고, 0 내지 60% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 직접 정제하여 최종 생성물을 황색을 띤 고형물 (28 mg, 83% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 441.2 (M+H).

[0876] 실시예 91



[0877]

[0878] (S)-N-(5-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시피롤리딘-1-카복사미드

[0879] 실시예 90에 기재된 방법으로 제조했지만, 단계 C에서 (S)-피롤리딘-3-올 대신에 (S)-피페리딘-3-올을 사용하여 최종 생성물을 황색을 띤 고형물로서 얻었다. MS (apci) m/z = 455.2 (M+H).

[0880] 실시예 92

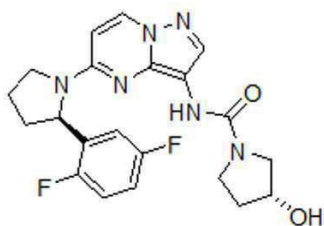


[0881]

[0882] (1S,4S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-카복사미드

[0883] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (제조 B; 50 mg, 0.16 mmol)의 DCM (1.0 mL) 용액에 CDI (51 mg, 0.32 mmol)을 주위 온도에서 한번에 첨가했다. 90분 교반 후, (1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄 히드록로라이드 (43 mg, 0.32 mmol)을 한번에 첨가하고, 그 다음, DIEA (0.083 mL, 0.48 mmol). 반응물을 5분 동안 교반하고, 그 후, 농축하고, 0 내지 60% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 직접 정제하여 최종 생성물을 담황색 분말 (60 mg, 86% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 441.2 (M+H).

[0884] 실시예 93



[0885]

[0886] (R)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시피롤리딘-1-카

복사미드

[0887] 실시예 92에 기재된 방법으로 제조했지만, (1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄 히드로클로라이드 대신에 (R)-피롤리딘-3-올을 사용했다. 조 물질을 5 내지 50% 아세토니트릴/물 용리액으로 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 최종 생성물을 고형물 (89 mg, 66% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 429.2 (M+H).

[0888] 실시예 94

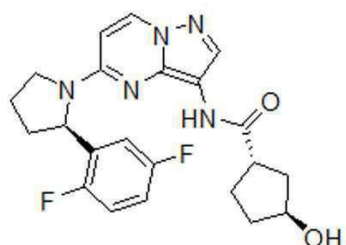


[0889]

[0890] (1S,3R)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시시클로펜탄카복사미드

[0891] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (제조 B; 50 mg, 0.16 mmol), (1S,3R)-3-히드록시시클로펜탄카복실산 (23 mg, 0.17 mmol) [AFID Therapeutics Inc.로부터 구매] 및 2-(1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) (56 mg, 0.17 mmol)의 DMA (1 mL) 용액을 먼저 빙수 배스에서 냉각시키고, 그 다음 DIEA (0.083 mL, 0.48 mmol)를 반응물에 적가했다. 그 다음, 얼음 배스를 제거하고, 반응물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하여 반응을 완료했다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, 진공 여과하여 조 생성물을 베이지색 고형물로서 얻었다. 조 물질을 5 내지 57% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 최종 생성물을 고형물 (20 mg, 30% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 428.2 (M+H).

[0892] 실시예 95



[0893]

[0894] (1S,3S)-N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시시클로펜탄카복사미드

[0895] 실시예 94에 기재된 것과 동일한 방법으로 제조했지만, (1S,3R)-3-히드록시시클로펜탄카복실산 대신에 (1S,3S)-3-히드록시시클로펜탄카복실산 (23 mg, 0.17 mmol) [AFID Therapeutics Inc.로부터 구매]을 사용했다. 조 생성물을 5 내지 53% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 최종 생성물을 고형물 (35 mg, 52% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 428.2 (M+H).

[0896] 실시예 96



[0897]

[0898] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-3-히드록시시클로부탄카복사

미드

[0899] 실시예 94에 기재된 것과 동일한 방법으로 제조했지만, (1S,3R)-3-히드록시시시클로펜탄카복실산 대신에 3-히드록시시시클로부탄카복실산 (20 mg, 0.17 mmol) [Parkway Scientific로부터 구매]를 사용했다. 조 생성물을 5 내지 53% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 최종 생성물을 고형물 (8 mg, 12% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 414.2 (M+H).

[0900] 실시예 97

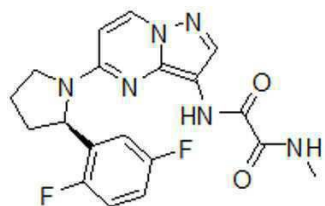


[0901]

[0902] (R)-N¹-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-N²,N²-디메틸옥살아미드

[0903] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (제조 B; 50 mg, 0.16 mmol)의 DCM (1 mL) 용액에 메틸 2-클로로-2-옥소아세테이트 (19.4 mg, 0.159 mmol), 그 다음, DIEA (0.0829 mL, 0.476 mmol)을 적가했다. 완만한 발명이 진정되고, 반응물이 주위 온도로 다시 냉각된 후, 디메틸아민 (0.8 mL, 1.6 mmol) [2M, THF]을 첨가했다. 반응물을 몇 분 동안 부드럽게 가열 환류하고, 주위 농도로 다시 냉각하고, 1시간 동안 교반하여 완료에 도달했다. 반응물을 농축하고, 5 내지 60% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 직접 정제하여 최종 생성물을 담황색 고형물 (48 mg, 73% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 415.1 (M+H).

[0904] 실시예 98



[0905]

[0906] (R)-N¹-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-N²-메틸옥살아미드

[0907] 실시예 97에 기재된 것과 동일한 방법으로 제조하지만, 디메틸아민 대신에 메탄아민 (2M, THF)을 사용했고, 반응을 환류에서 대신에 주위 온도에서 수행했다. 조 생성물을 5 내지 60% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 최종 생성물을 백색 고형물 (50 mg, 79% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 401.1 (M+H).

[0908] 실시예 99

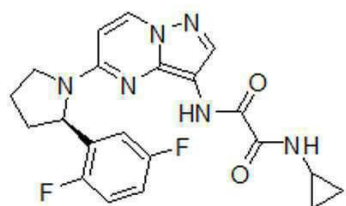


[0909]

[0910] (R)-N¹-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)옥살아미드

[0911] 실시예 97에 기재된 것과 동일한 방법으로 제조하지만, 디메틸아민 대신에 암모니아 (7 M, 메탄올)을 사용했고, 반응을 50°C에서 밤새 수행했다. 조 생성물을 5 내지 55% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 최종 생성물을 백색 고형물 (50 mg, 82% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 387.1 (M+H).

[0912] 실시예 100

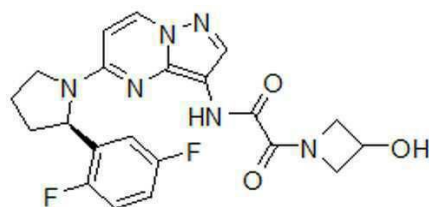


[0913]

[0914] (R)-N¹-시클로프로필-N²-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)옥살아미드

[0915] 실시예 97에 기재된 것과 동일한 방법으로 제조하지만, 디메틸아민 대신에 시클로프로판아민을 사용했고, 반응을 환류에서 대신에 주위 온도에서 수행했다. 조 생성물을 5 내지 65% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 최종 생성물을 백색 고형물 (50 mg, 74% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 427.2 (M+H).

[0916] 실시예 101



[0917]

[0918] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-2-(3-히드록시아세티딘-1-일)-2-옥소아세트아미드

[0919] 실시예 97에 기재된 것과 동일한 방법으로 제조하지만, 디메틸아민 대신에 아세티딘-3-올을 사용했고, 반응을 50℃에서 밤새 수행했다. 조 생성물을 5 내지 55% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 최종 생성물을 담황색 고형물 (53 mg, 75% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 443.1 (M+H).

[0920] 실시예 102

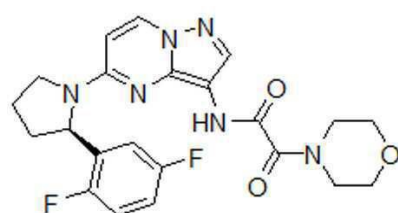


[0921]

[0922] N-(5-((R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-옥소아세트아미드

[0923] 실시예 97에 기재된 것과 동일한 방법으로 제조하지만, 디메틸아민 대신에 (S)-피롤리딘-3-올을 사용했고, 반응을 환류에서 대신에 주위 온도에서 1시간 동안 수행했다. 조 생성물을 5 내지 55% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 직접 정제하여 최종 생성물을 담황색 고형물 (54 mg, 75% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 457.2 (M+H).

[0924] 실시예 103



[0925]

[0926] (R)-N-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-2-모폴리노-2-옥소아세트아미드

[0927] 실시예 97에 기재된 것과 동일한 방법으로 제조하지만, 디메틸아민 대신에 모폴린을 사용했고, 반응물을 50℃에서 1시간 동안 수행했다. 조 생성물을 5 내지 60% 아세트니트릴/물로 용리하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 최종 생성물을 담황색 고형물 (52 mg, 72% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 457.1 (M+H).

[0928] 실시예 104

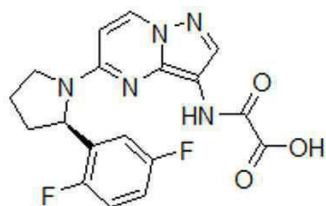


[0929]

[0930] (R)-메틸 2-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일아미노)-2-옥소아세테이트

[0931] (R)-5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 (제조 B; 250 mg, 0.7928 mmol) 및 DIEA (0.2071 mL, 1.189 mmol)의 DCM (5 mL, 0.7928 mmol) 용액을 먼조 빙수 배스에서 냉각하고, 그 다음 메틸 2-클로로-2-옥소아세테이트 (0.07657 mL, 0.8325 mmol)을 반응물에 적가했다. 얼음 배스를 제거하고 반응물을 주위 온도에서 대략 10분 동안 교반하여 완료에 도달했다. 반응물을 10% 시트르산 (수성)으로 세정했다. 수성 층을 DCM으로 다시 세정했다. 결합된 유기 층을 1:1 물/염수로 세정하고, (Na₂SO₄) 상에서 건조하고, 농축했다. 조 오일 잔류물을 EtOAc/헥산 1:1 내지 2:1로 용리하는 실리카 크로마토그래피로 직접 정제하여 최종 생성물을 담황색 포말성 분말 (270 mg, 85% 수율)로서 얻었다. MS (apci) m/z = 402.2 (M+H).

[0932] 실시예 105



[0933]

[0934] (R)-2-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일아미노)-2-옥소아세트산

[0935] (R)-메틸 2-(5-(2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일아미노)-2-옥소아세테이트 (실시예 104; 100 mg, 0.249 mmol)을 THF:MeOH:물 (2:2:1, 1 mL)의 혼합 용매에서 용해시키고, 그 다음, LiOH·H₂O (31.4 mg, 0.747 mmol)을 첨가했다. 반응물을 주위 온도에서 10분 동안 교반하여 완료에 도달했다. 반응물을 농축하고, 물 (20 mL)에서 재용해시키고, 6 N HCl로 산성화했다. 침전물을 진공 여과하고, 물, 헵탄으로 행구고, 고진공 상에서 건조하여 최종 생성물을 미세 담황색을 띤 분말 (50 mg, 52% 수율)로서 얻었다. MS (apci 네가티브) m/z = 386.1 (M-H).