



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년04월01일  
(11) 등록번호 10-1964251  
(24) 등록일자 2019년03월26일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 403/12 (2006.01) A61K 31/4155 (2006.01)  
A61K 31/497 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01) C07D 403/14 (2006.01)  
C07D 405/14 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07D 403/12 (2013.01)  
A61K 31/4155 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7025039  
(22) 출원일자(국제) 2015년02월09일  
심사청구일자 2017년02월06일  
(85) 번역문제출일자 2016년09월09일  
(65) 공개번호 10-2016-0125991  
(43) 공개일자 2016년11월01일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/015030  
(87) 국제공개번호 WO 2015/120390  
국제공개일자 2015년08월13일
- (30) 우선권주장  
1402277.6 2014년02월10일 영국(GB)  
62/083,687 2014년11월24일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
W02005009435 A1\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자  
시애틀 지네틱스, 인크.  
미국 98021 워싱턴주 보텔 30번 드라이브  
에스.이. 21823
- (72) 발명자  
보일, 로버트, 조지  
영국, 유케이 씨비4 0이와이, 캠브리지, 캠브리지  
사이언스 파크 23, 스위트 52, 센티넬 온콜로지  
리미티드 사내  
워커, 데이빗, 윈터  
영국, 유케이 씨비4 0이와이, 캠브리지, 캠브리지  
사이언스 파크 23, 스위트 52, 센티넬 온콜로지  
리미티드 사내  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
김영철, 김 순 영

전체 청구항 수 : 총 19 항

심사관 : 정혜진

(54) 발명의 명칭 **약학적 화합물**

(57) 요약

본 발명은 Chk-1 키나아제의 활성을 억제하거나 조절하는 화합물에 관한 것이다. 또한, 상기 화합물을 포함하는 약학적 조성물 및 상기 화합물의 치료적 용도가 제공된다.

(52) CPC특허분류

**A61K 31/497** (2013.01)

**A61K 45/06** (2013.01)

**C07D 401/14** (2013.01)

**C07D 403/14** (2013.01)

**C07D 405/14** (2013.01)

**C07D 413/14** (2013.01)

**A61K 2300/00** (2013.01)

(72) 발명자

**보이스, 리처드, 저스틴**

영국, 유케이 씨비4 0이와이, 캠브리지, 캠브리지  
사이언스 파크 23, 스위트 52, 센티넬 온콜로지 리  
미티드 사내

**피터슨, 스캇**

미국, 워싱턴 98121, 시애틀, 스위트 500, 포스 애  
비뉴 2601, 캐스캐디안 테라퓨틱스, 인코포레이티  
드

**파루즈, 프란신**

미국, 워싱턴 98121, 시애틀, 스위트 500, 포스 애  
비뉴 2601, 캐스캐디안 테라퓨틱스, 인코포레이티  
드

**보, 콩, 홍**

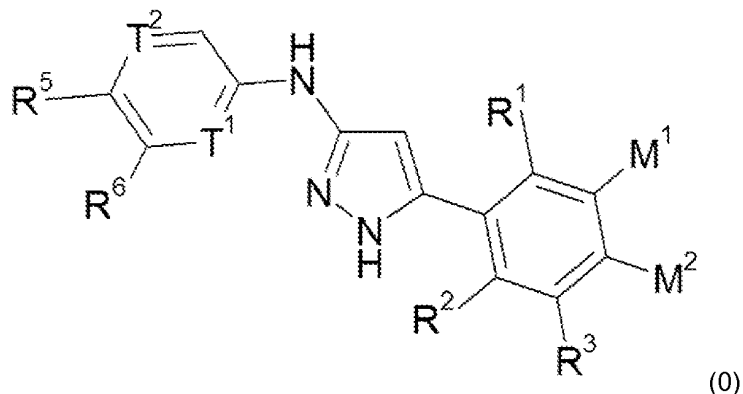
미국, 워싱턴 98121, 시애틀, 스위트 500, 포스 애  
비뉴 2601, 캐스캐디안 테라퓨틱스, 인코포레이티  
드

## 명세서

## 청구범위

### 청구항 1

화학식 (0)의 화합물 또는 이의 염, 또는 이들의 호변 이성질체:



상기 식에서

$T^1$ 는 N 및 CH로부터 선택되고;

$T^2$ 는 N 및 CF로부터 선택되고,  $T^1$ 이 N일 때  $T^2$ 는 N이고,  $T^1$ 이 CH일 때  $T^2$ 는 CF이며;

$R^1$ 은 수소, 불소,  $C_{1-4}$  하이드로카빌 및  $C_{1-4}$  하이드로카빌옥시로부터 선택되고;

$R^2$ 는 수소, 불소,  $C_{1-4}$  하이드로카빌 및  $C_{1-4}$  하이드로카빌옥시로부터 선택되고;

$R^3$ 는 수소, 메틸, 불소, 염소 및 브롬으로부터 선택되고;

$M^1$  및  $M^2$  중 하나는 수소, 메틸, 불소, 염소 및 브롬으로부터 선택된  $R^4$ 기이고;  $M^1$  및  $M^2$  중 나머지 하나는 모이티(moiety)  $-A-R^7$ 이고;

$R^5$ 는 수소, 시아노,  $C_{1-3}$  알킬, 사이클로프로필, 염소, 카복시, 및  $C_{1-3}$ -알콕시-카르보닐로부터 선택되고;

$R^6$ 는 수소, 불소, 선택적으로  $NR^dR^e$ 로 치환된  $C_{1-4}$  알킬 및 선택적으로  $NR^dR^e$ 로 치환된  $C_{1-4}$  알콕시로부터 선택되며,  $R^d$  및  $R^e$ 는 같거나 다르고 각각은 수소 및  $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되거나,  $NR^dR^e$ 는 선택적으로 N, O 및 S 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 제2 헤테로 원자 고리 멤버를 포함하는 4 내지 7 원자 포화된 헤테로환식 고리를 형성하고, 포화된 헤테로환식 고리는 선택적으로 옥소, 메틸, 하이드록시 및 불소로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

A는

(i) 단일 결합;

(ii)  $R^p$  및  $R^q$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이고 x는 1 내지 4인  $(CR^pR^q)_x$ ;

(iii) 산소 원자;

(iv) NH 또는 NMe; 및

(v) 1 내지 9개의 탄소 원자 및 질소 및 산소로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로 원자, 및 선택적으로 1 내지 9개의 추가의 탄소 원자 또는 질소, 산소, 황, 셀피닐 및 셀포닐로부터 선택된 헤테로 원자를 포함하는, 2 내지

10개의 사슬 원자의 포화된 사슬로서, 여기서 포화된 사슬은 선택적으로 =O, C<sub>1-4</sub> 하이드로카빌, 플루오로-C<sub>1-4</sub> 하이드로카빌, 하이드록시-C<sub>1-4</sub> 하이드로카빌, C<sub>1-2</sub>-알콕시-C<sub>1-4</sub> 하이드로카빌, 및 불소로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되며, 같은 탄소 원자 상의 두 개의 하이드로카빌 치환기는 3 내지 5개의 고리 멤버의 고리를 형성하도록 선택적으로 결합할 수 있는 포화된 사슬

로부터 선택되고;

R<sup>7</sup>은 Cyc<sup>1</sup>기이며, Cyc<sup>1</sup>은 3 내지 10개의 고리 멤버의 탄소환식 비-방향족 기 또는 헤테로환식 비-방향족 기이며, 고리 멤버 중 0 내지 3개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택되고, 탄소환식 기 또는 헤테로환식 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기 R<sup>8</sup>로 치환되며;

R<sup>8</sup>은

- 할로젠;
- 옥소;
- 시아노;
- 나이트로;
- 3 내지 12개의 고리 멤버를 가진 탄소환식 기 또는 헤테로환식 기로서, 여기서 고리 멤버 중 0, 1, 2, 3 또는 4개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로 원자 고리 멤버이고, 탄소환식 기 또는 헤테로환식 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기 R<sup>9</sup>로 치환되는, 3 내지 12개의 고리 멤버를 가진 탄소환식 기 또는 헤테로환식 기; 및

- R<sup>a</sup>-R<sup>b</sup>기

로부터 선택되고;

R<sup>a</sup>는 단일 결합, O, CO, X<sup>1</sup>C(X<sup>2</sup>), C(X<sup>2</sup>)X<sup>1</sup>, X<sup>1</sup>C(X<sup>2</sup>)X<sup>1</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>c</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup> 또는 NR<sup>c</sup>SO<sub>2</sub>이고;

R<sup>b</sup>는:

- 수소;
- 3 내지 12개의 고리 멤버를 가진 탄소환식 기 또는 헤테로환식 기로서, 여기서 고리 멤버 중 0, 1, 2, 3 또는 4개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로 원자 고리 멤버이고, 탄소환식 기 또는 헤테로환식 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기 R<sup>9</sup>로 치환되는, 3 내지 12개의 고리 멤버를 가진 탄소환식 기 또는 헤테로환식 기; 및
- 선택적으로 하이드록시; 옥소; 할로젠; 시아노; 나이트로; 카복시; 아미노; 모노- 또는 디-C<sub>1-8</sub> 비-방향족 하이드로카빌아미노; 및 3 내지 12개의 고리 멤버를 가진 탄소환식 기 또는 헤테로환식 기로서, 여기서 고리 멤버 중 0, 1, 2, 3 또는 4개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로 원자 고리 멤버이고, 탄소환식 기 또는 헤테로환식 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기 R<sup>9</sup>로 치환되는, 3 내지 12개의 고리 멤버를 가진 탄소환식 기 또는 헤테로환식 기;

로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 비환식 C<sub>1-12</sub> 하이드로카빌 기로서, 상기 비환식 C<sub>1-12</sub> 하이드로카빌 기의 모두는 아니지만 하나 이상의 탄소 원자는 선택적으로 O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>c</sup>, X<sup>1</sup>C(X<sup>2</sup>), C(X<sup>2</sup>)X<sup>1</sup> 또는 X<sup>1</sup>C(X<sup>2</sup>)X<sup>1</sup>로 대체될 수 있는 비환식 C<sub>1-12</sub> 하이드로카빌 기;

로부터 선택되고;

R<sup>c</sup>는:

- 수소;



● 3 내지 12개의 고리 멤버를 가진 탄소환식 기 또는 헤테로환식 기로서, 여기서 고리 멤버 중 0, 1, 2, 3 또는 4개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로 원자 고리 멤버이고, 탄소환식 기 또는 헤테로환식 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 치환되는, 3 내지 12개의 고리 멤버를 가진 탄소환식 기 또는 헤테로환식 기; 및

● 선택적으로 하이드록시; 옥소; 선택적으로 하이드록시; 옥소; 할로젠; 시아노; 나이트로; 카복시; 아미노; 모노- 또는 디- $C_{1-8}$  비-방향족 하이드로카빌아미노; 및 3 내지 12개의 고리 멤버를 가진 탄소환식 기 또는 헤테로환식 기로서, 여기서 고리 멤버 중 0, 1, 2, 3 또는 4개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로 원자 고리 멤버이고, 탄소환식 기 또는 헤테로환식 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 치환되는, 3 내지 12개의 고리 멤버를 가진 탄소환식 기 또는 헤테로환식 기;

로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 비환식  $C_{1-12}$  하이드로카빌 기로서, 상기 비환식  $C_{1-12}$  하이드로카빌 기의 모두는 아니지만 하나 이상의 탄소 원자는 선택적으로 O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, N- $C_{1-4}$  알킬, C(O)O, OC(O), NH(CO), C(O)NH, NH(CO)NH, N( $C_{1-4}$  알킬)C(O), C(O)N( $C_{1-4}$  알킬)로 대체될 수 있는 비환식  $C_{1-12}$  하이드로카빌 기;로부터 선택되고;

$X^1$ 은 O, S 또는  $NR^c$ 이고;

$X^2$ 는 =O, =S 또는 = $NR^c$ 이고;

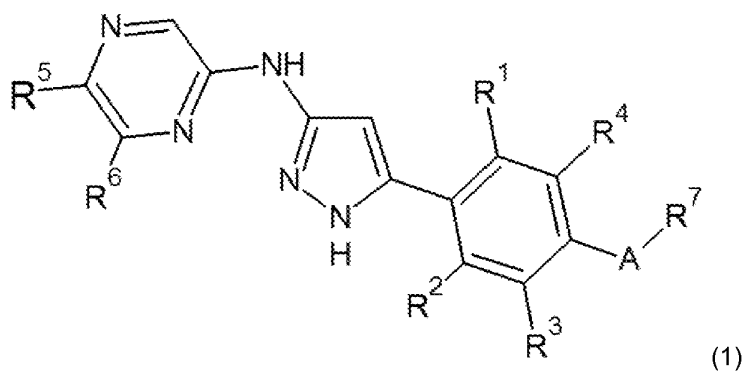
$R^9$ 는  $R^8$ 로부터 선택되고, 치환기  $R^9$ 가 탄소환식 기 또는 헤테로환식 기를 포함할 때, 상기 탄소환식 기 또는 헤테로환식 기는 치환되지 않거나 하나 이상의 치환기  $R^{10}$ 으로 치환되고;

$R^{10}$ 은 할로젠, 옥소, 시아노, 및 선택적으로 하이드록시; 옥소; 할로젠; 시아노; 카복시; 아미노; 모노- 또는 디- $C_{1-2}$  알킬아미노로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 비환식  $C_{1-6}$  하이드로카빌 기로부터 선택되며, 비환식  $C_{1-6}$  하이드로카빌 기의 모두는 아니지만 하나의 탄소 원자는 선택적으로 O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH 또는 NMe로 대체될 수 있고;

하이드로카빌 모이어티로 구성되거나 또는 이것을 포함하는 어떤 군에서도, 하이드로카빌 모이어티는 선택적으로 하나 이상의 단일, 이중 또는 삼중 탄소-탄소 결합 또는 이것들의 조합을 포함하는 탄화수소 기이다.

## 청구항 2

제1 항에 있어서, 상기 화합물 또는 이의 염, 또는 이들의 호변 이성질체는 화학식 (1)의 화합물 또는 이의 염, 또는 이들의 호변 이성질체:



상기 식에서,

A는

(i) 단일 결합; 및

(ii) 적어도 하나의 탄소 원자, 및 질소 및 산소로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로 원자를 포함하는, 2 내지 10개의 사슬 원자의 포화된 사슬로서, 여기서 포화된 사슬은 선택적으로 =O, C<sub>1-4</sub> 하이드로카빌 및 불소로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되며, 같은 탄소 원자 상의 2개의 하이드로카빌 치환기는 3 내지 5개의 고리 멤버의 고리를 형성하도록 선택적으로 결합할 수 있는 포화된 사슬

로부터 선택되고;

R<sup>1</sup>은 수소, 불소, C<sub>1-4</sub> 하이드로카빌 및 C<sub>1-4</sub> 하이드로카빌옥시로부터 선택되고;

R<sup>2</sup>는 수소, 불소, C<sub>1-4</sub> 하이드로카빌 및 C<sub>1-4</sub> 하이드로카빌옥시로부터 선택되고;

R<sup>3</sup>는 수소, 메틸, 염소 및 브롬으로부터 선택되고;

R<sup>4</sup>는 수소, 메틸, 염소 및 브롬으로부터 선택되고;

R<sup>5</sup>는 수소, 시아노 및 메틸로부터 선택되고;

R<sup>6</sup>는 수소, 선택적으로 NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬, 및 선택적으로 NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시로부터 선택되며, R<sup>d</sup> 및 R<sup>e</sup>는 같거나 다르고 각각은 수소 및 C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되거나, NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>는 선택적으로 N, O 및 S 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 제2 헤테로 원자 고리 멤버를 포함하는 4 내지 7 원자 포화된 헤테로환식 고리를 형성하며, 포화된 헤테로환식 고리는 선택적으로 옥소, 메틸, 하이드록시 및 불소로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R<sup>7</sup>은 Cyc<sup>1</sup>기이며, Cyc<sup>1</sup>은 3 내지 10개의 고리 멤버의 탄소환식 비-방향족 기 또는 헤테로환식 비-방향족 기이며, 고리 멤버 중 0 내지 3개는 O, N 및 S 및 이것의 산화된 형태로부터 선택되고, 탄소환식 기 또는 헤테로환식 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기 R<sup>8</sup>로 치환되며;

R<sup>8</sup>은

- 할로겐;
- 옥소;
- 시아노;
- 나이트로;
- 3 내지 12개의 고리 멤버를 가진 탄소환식 기 또는 헤테로환식 기로서, 여기서 고리 멤버 중 0, 1, 2, 3 또는 4개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로 원자 고리 멤버이고, 탄소환식 기 또는 헤테로환식 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기 R<sup>9</sup>로 치환되는, 3 내지 12개의 고리 멤버를 가진 탄소환식 기 또는 헤테로환식 기; 및
- R<sup>a</sup>-R<sup>b</sup>기

로부터 선택되고;

R<sup>a</sup>는 단일 결합, O, CO, X<sup>1</sup>C(X<sup>2</sup>), C(X<sup>2</sup>)X<sup>1</sup>, X<sup>1</sup>C(X<sup>2</sup>)X<sup>1</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>c</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup> 또는 NR<sup>c</sup>SO<sub>2</sub>이고;

R<sup>b</sup>는:

- 수소;
- 3 내지 12개의 고리 멤버를 가진 탄소환식 기 또는 헤테로환식 기로서, 여기서 고리 멤버 중 0, 1, 2, 3 또는 4개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로 원자 고리 멤버이고, 탄소환식 기 또는 헤테로

환식 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 치환되는, 3 내지 12개의 고리 멤버를 가진 탄소환식 기 또는 헤테로환식 기; 또는

● 선택적으로 하이드록시; 옥소; 할로젠; 시아노; 나이트로; 카복시; 아미노; 모노- 또는 디- $C_{1-8}$  비-방향족 하이드로카빌아미노; 및 3 내지 12개의 고리 멤버를 가진 탄소환식 기 또는 헤테로환식 기로서, 여기서 고리 멤버 중 0, 1, 2, 3 또는 4개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로 원자 고리 멤버이고, 탄소환식 기 또는 헤테로환식 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 치환되는, 3 내지 12개의 고리 멤버를 가진 탄소환식 기 또는 헤테로환식 기;

로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 비환식  $C_{1-12}$  하이드로카빌 기로서, 여기서 비환식  $C_{1-12}$  하이드로카빌 기의 모두는 아니지만 하나 이상의 탄소 원자는 선택적으로 O, S, SO,  $SO_2$ ,  $NR^c$ ,  $X^1C(X^2)$ ,  $C(X^2)X^1$  또는  $X^1C(X^2)X^1$ 로 대체될 수 있는 비환식  $C_{1-12}$  하이드로카빌 기

이고;

$R^c$ 는:

● 수소;

● 3 내지 12개의 고리 멤버를 가진 탄소환식 기 또는 헤테로환식 기로서, 여기서 고리 멤버 중 0, 1, 2, 3 또는 4개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로 원자 고리 멤버이고, 탄소환식 기 또는 헤테로환식 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 치환되는, 3 내지 12개의 고리 멤버를 가진 탄소환식 기 또는 헤테로환식 기; 또는

● 선택적으로 하이드록시; 옥소; 할로젠; 시아노; 나이트로; 카복시; 아미노; 모노- 또는 디- $C_{1-8}$  비-방향족 하이드로카빌아미노; 및 3 내지 12개의 고리 멤버를 가진 탄소환식 기 또는 헤테로환식 기로서, 여기서 고리 멤버 중 0, 1, 2, 3 또는 4개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로 원자 고리 멤버이고, 탄소환식 기 또는 헤테로환식 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 치환되는, 3 내지 12개의 고리 멤버를 가진 탄소환식 기 또는 헤테로환식 기;

로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 비환식  $C_{1-12}$  하이드로카빌 기로서, 여기서 비환식  $C_{1-12}$  하이드로카빌 기의 모두는 아니지만 하나 이상의 탄소 원자는 선택적으로 O, S, SO,  $SO_2$ , NH,  $N-C_{1-4}$  알킬,  $C(O)O$ ,  $OC(O)$ ,  $NH(CO)$ ,  $C(O)NH$ ,  $NH(CO)NH$ ,  $N(C_{1-4}$  알킬) $C(O)$ ,  $C(O)N(C_{1-4}$  알킬)로 대체될 수 있는 비환식  $C_{1-12}$  하이드로카빌 기

이고;

$X^1$ 은 O, S 또는  $NR^c$ 이고;

$X^2$ 는 =O, =S 또는 = $NR^c$ 이고;

$R^9$ 는  $R^8$ 로부터 선택되고, 치환기  $R^9$ 가 탄소환식 기 또는 헤테로환식 기를 포함할 때, 상기 탄소환식 기 또는 헤테로환식 기는 치환되지 않거나 하나 이상의 치환기  $R^{10}$ 으로 치환되고;

$R^{10}$ 은 할로젠, 옥소, 시아노, 및 선택적으로 하이드록시; 옥소; 할로젠; 시아노; 카복시; 아미노; 모노- 또는 디- $C_{1-2}$  알킬아미노로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 비환식  $C_{1-6}$  하이드로카빌 기로부터 선택되며, 비환식  $C_{1-6}$  하이드로카빌 기의 모두는 아니지만 하나의 탄소 원자는 선택적으로 O, S, SO,  $SO_2$ , NH 또는 NMe로 대체될 수 있고;

하이드로카빌 모이어티로 구성되거나 또는 이것을 포함하는 어떤 기능기에서도, 하이드로카빌 모이어티는 선택적으로 하나 이상의 단일, 이중 또는 삼중 탄소-탄소 결합 또는 이들의 조합을 포함하는 탄화수소 기이다.

### 청구항 3

제1 항 또는 제2 항에 있어서,  $R^1$ 은 수소 및 메톡시로부터 선택되는 것인 화합물.

### 청구항 4

제1 항에 있어서,  $R^2$ 는 수소 및 메톡시로부터 선택되는 것인 화합물.

### 청구항 5

제1 항에 있어서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 둘 다는 수소인 화합물.

### 청구항 6

제1 항에 있어서,  $R^5$ 는 수소 및 시아노로부터 선택되는 것인 화합물.

### 청구항 7

제6 항에 있어서,  $R^5$ 는 시아노인 화합물.

### 청구항 8

제1 항에 있어서,  $R^6$ 는 수소인 화합물.

### 청구항 9

제1 항에 있어서, A는 단일 결합;  $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ ;  $-(\text{CH}_2)-\text{NH}-(\text{CH}_2)-$ ;  $-(\text{CH}_2)-\text{NH}-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-$ ;  $-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-\text{NH}-(\text{CH}_2)-$ ; 및  $-(\text{CH}_2)-\text{NH}-(\text{CHMe})-$ 로부터 선택되는 화합물.

### 청구항 10

제1 항에 있어서,

$R^8$ 은 없거나  $\text{C}_{1-4}$  하이드로카빌,  $\text{C}_{1-4}$  하이드로카빌설포닐, 옥소, 디- $\text{C}_{1-4}$  하이드로카빌아미노- $\text{C}_{1-4}$  알카노일, 및  $\text{C}_{1-4}$  하이드로카빌카르보닐로부터 선택되는 것인 화합물.

### 청구항 11

제1 항에 있어서,  $R^7$ 은 4-모르폴리닐, 1-메틸-4-피페리디닐 및 1-사이클로프로필카르보닐-피페리딘-4-일로부터 선택되는 것인 화합물.

### 청구항 12

제1 항 또는 제2 항에 있어서,

$R^1$ 은 수소 또는 메톡시이고;

$R^2$ 는 수소 또는 메톡시이고;

$R^3$ 는 수소이고;

$R^4$ 는 수소이고;

$R^5$ 는 수소 또는 시아노이고;

$R^6$ 는 수소이고;

A는 단일 결합,  $-NH-CH_2-$ ;  $-(CH_2)-NH-(CH_2)-$ ;  $-(CH_2)-NH-(CH_2)-(CH_2)-$ ;  $-(CH_2)-(CH_2)-NH-(CH_2)-$ ; 및  $-(CH_2)-NH-(CHMe)-$ 로부터 선택되고;

$R^7$ 은 4-모르폴리닐, 1-메틸-4-피페리디닐 및 1-사이클로프로필카르보닐-피페리딘-4-일로부터 선택되는 것인 화합물.

### 청구항 13

제1 항 또는 제2 항에 있어서,

$R^1$ 은 메톡시이고;

$R^2$ 는 수소 또는 메톡시이고;

$R^3$ 는 수소이고;

$R^4$ 는 수소이고;

$R^5$ 는 시아노이고;

$R^6$ 는 수소이고;

(i) A가 단일 결합일 때,  $R^7$ 은 1-메틸-4-피페리디닐이거나; 또는

(ii) A가  $-(CH_2)-NH-(CH_2)-$ 일 때,  $R^7$ 은 1-사이클로프로필카르보닐-피페리딘-4-일이거나; 또는

(iii) A가  $(CH_2)-NH-(CH_2)-(CH_2)-$ 일 때,  $R^7$ 은 4-모르폴리닐인 것인 화합물.

### 청구항 14

제1 항 또는 제2 항에 있어서, 상기 화합물은

5-(5-{2-메톡시-4-[(2-모르폴린-4-일-에틸아미노)-메틸]-페닐}-1H-피라졸-3-일아미노)-피라진-2-카보나이트릴;

(5-{2-메톡시-4-[(2-모르폴린-4-일-에틸아미노)-메틸]-페닐}-1H-피라졸-3-일)-피라진-2-일-아민;

5-{5-[2-메톡시-4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-페닐]-1H-피라졸-3-일아미노}-피라진-2-카보나이트릴;

5-[5-(4-{[(1-사이클로프로판-카르보닐-피페리딘-4-일메틸)-아미노]-메틸}-2-메톡시-페닐)-1H-피라졸-3-일아미노]-피라진-2-카보나이트릴;

N-[[4-[3-[(5-시아노피라진-2-일)아미노]-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-페닐]메틸] 사이클로프로판카복스아미드;  
 5-[[5-[2-메톡시-4-[(테트라하이드로피란-4-일아미노)메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[2-메톡시-4-[[메틸(2-모르폴리노에틸)아미노]메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[2-메톡시-4-(2-모르폴리노에틸아미노)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[4-[1-[2-(디메틸아미노)아세틸]-4-피페리딜]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[2-메톡시-4-[[[(1R)-1-메틸-2-모르폴리노-에틸]아미노]메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[4-[(1,1-디메틸-2-모르폴리노-에틸)아미노]메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[2-메톡시-4-(4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[2-플루오로-4-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[2-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[2-메톡시-4-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 N-[5-[2-메톡시-4-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]-5-메틸-피라진-2-아민;  
 5-[[5-[4-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[2-메톡시-4-[(1-메틸-4-피페리딜)옥시]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[2-메톡시-4-[(1-메틸-4-피페리딜)메톡시]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 2-플루오로-4-[[5-[2-메톡시-4-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]벤조나이트릴;  
 5-[[5-[5-플루오로-2-메톡시-4-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[2-메톡시-4-[(3S)-피롤리딘-3-일]옥시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[2-메톡시-4-(피롤리딘-2-일메톡시)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[2-메톡시-4-[(1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[2-메톡시-4-(4-피페리딜메톡시)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[2-메톡시-4-[[[(1-메틸-4-피페리딜)아미노]메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[2-아이소프로폭시-4-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[2-메톡시-4-(3-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[2-메톡시-4-(1-메틸-3-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[2-메톡시-4-(1-메틸-2-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[2-메톡시-4-[(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일]옥시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-클로로-N-[5-[2-메톡시-4-(4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]피라진-2-아민;  
 5-클로로-N-[5-[2-메톡시-4-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]피라진-2-아민;  
 5-[[5-[2-메톡시-4-(4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카복실산;  
 5-[[5-(2-메톡시-4-피페라진-1-일-페닐)-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[4-[(2S,6S)-2,6-디메틸-4-피페리딜]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-(2-메톡시-4-테트라하이드로피란-4-일-페닐)-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

2-플루오로-4-[[5-[2-메톡시-4-(4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]벤조나이트릴;  
 5-[[5-[2-플루오로-4-(4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[2-아이소프로폭시-4-(4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[4-(1,4-디아제판-1-일)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 N-[5-[2-메톡시-4-(4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]-5-메틸-피라진-2-아민;  
 5-[[5-[4-(4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[2-메톡시-4-(4-피페리딜옥시)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[5-플루오로-2-메톡시-4-(4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[4-[(아이소프로필아미노)메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[4-(1-에틸-4-피페리딜)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[4-(1-아이소프로필-4-피페리딜)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 2-[4-[4-[3-[(5-시아노피라진-2-일)아미노]-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-페닐]-1-피페리딜]아세트아미드;  
 5-[[5-[2-메톡시-4-[[메틸(테트라하이드로피란-4-일)아미노]메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[4-(4-플루오로-1-메틸-4-피페리딜)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[2-메톡시-4-(1-메틸아제티딘-3-일)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[4-(3-플루오로-1-메틸-아제티딘-3-일)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[5-클로로-2-메톡시-4-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[5-클로로-2-메톡시-4-(4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[3-클로로-2-메톡시-4-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[3-클로로-2-메톡시-4-(4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 메틸 5-[[5-[2-메톡시-4-(4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카복실레이트;  
 5-[[5-[2-메톡시-4-[(테트라하이드로푸란-3-일)아미노]메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[2-메톡시-4-[[메틸(테트라하이드로푸란-3-일)아미노]메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[2-메톡시-4-(테트라하이드로피란-4-일)메틸아미노]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[2-메톡시-4-(테트라하이드로피란-4-일)메톡시]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[4-(4-플루오로-4-피페리딜)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[4-(3-플루오로아제티딘-3-일)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[2-메톡시-4-[(3R)-1-메틸피롤리딘-3-일]옥시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-(2-메톡시-4-모르폴리노-페닐)-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[4-(4-에틸피페라진-1-일)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;;  
 5-[[5-[4-(4-아이소프로필피페라진-1-일)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[2-메톡시-4-[(3R)-3-메틸피페라진-1-일]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;  
 5-[[5-[4-(4-에틸-1,4-디아제판-1-일)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-(4-아이소프로필-1,4-디아제판-1-일)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-(1-에틸-4-플루오로-4-피페리딜)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-(4-플루오로-1-아이소프로필-4-피페리딜)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-(1-에틸-3-플루오로-4-피페리딜)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-(3-플루오로-1-아이소프로필-4-피페리딜)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[2-메톡시-4-[1-(2-메톡시에틸)-4-피페리딜]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-(에틸아미노메틸)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[(사이클로프로필아미노)메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[(3R)-3,4-디메틸피페라진-1-일]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[(3R)-4-에틸-3-메틸-피페라진-1-일]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[(3S)-1-아이소프로필피롤리딘-3-일]옥시-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[(3R)-1-아이소프로필피롤리딘-3-일]옥시-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[(3R,S),4(R,S))-3-플루오로-1-메틸-4-피페리딜]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-(3,3-디플루오로-1-메틸-4-피페리딜)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-(1-에틸-3,3-디플루오로-4-피페리딜)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[1-(2-하이드록시에틸)-4-피페리딜]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[[아이소프로필(메틸)아미노]메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[2-메톡시-4-(피롤리딘-1-일메틸)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[2-메톡시-4-(모르폴리노메틸)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[2-메톡시-4-[(2R)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염;

5-[[5-[2-메톡시-4-[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염;

5-[[5-[4-[1-(2-플루오로에틸)-4-피페리딜]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[2-메톡시-4-[(1-메틸-4-피페리딜)메틸아미노]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[(1-에틸-4-피페리딜)메틸아미노]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[(1-아이소프로필-4-피페리딜)메틸아미노]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[2-메톡시-4-[(1-메틸-4-피페리딜)아미노]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[(1-에틸-4-피페리딜)아미노]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[(1-아이소프로필-4-피페리딜)아미노]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[2-메톡시-4-[(1-메틸-4-피페리딜)옥시메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[(1-에틸-4-피페리딜)옥시메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;



5-[[5-[4-[(1-아이소프로필-4-피페리딜)옥시메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-(2-플루오로-6-메톡시-4-피페라진-1-일-페닐)-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[2-메톡시-4-[(2R)-4-메틸모르폴린-2-일]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[2-메톡시-4-[(2R)-4-에틸모르폴린-2-일]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[2-메톡시-4-[(2S)-4-메틸모르폴린-2-일]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[2-메톡시-4-[(2S)-4-에틸모르폴린-2-일]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-(2,6-디메톡시-4-피페라진-1-일-페닐)-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[2,6-디메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[(3R)-3-플루오로피롤리딘-1-일]메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[2-메톡시-4-[(3S)-3-메톡시피롤리딘-1-일]메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[2-메톡시-4-[(3R)-3-메톡시피롤리딘-1-일]메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[(2R)-1-에틸피롤리딘-2-일]메톡시]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[(2R)-1-아이소프로필피롤리딘-2-일]메톡시]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[(2S)-1-에틸피롤리딘-2-일]메톡시]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[(2S)-1-아이소프로필피롤리딘-2-일]메톡시]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[(사이클로프로필메틸아미노)메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[2-메톡시-4-[[[(3R)-테트라하이드로푸란-3-일]아미노]메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[2-메톡시-4-[[[(3S)-테트라하이드로푸란-3-일]아미노]메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[(3R)-4-아이소프로필-3-메틸-피페라진-1-일]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[(1-에틸-4-피페리딜)옥시]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[(1-아이소프로필-4-피페리딜)옥시]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-(4-에틸피페라진-1-일)-2-플루오로-6-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-(4-아이소프로필피페라진-1-일)-2-플루오로-6-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[(3S)-1-에틸피롤리딘-3-일]옥시메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[(3S)-1-아이소프로필피롤리딘-3-일]옥시메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[(3R)-1-에틸피롤리딘-3-일]옥시메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[(3R)-1-아이소프로필피롤리딘-3-일]옥시메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-(4-아이소부틸피페라진-1-일)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[(1-에틸-4-피페리딜)메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[(1-아이소프로필-4-피페리딜)메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[(1-에틸-4-피페리딜)메틸-메틸-아미노]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[(아이소부틸아미노)메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[(2R)-4-아이소프로필모르폴린-2-일]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[(1-아이소프로필-4-피페리딜)메틸-메틸-아미노]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[(2R)-1-에틸피롤리딘-2-일]메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[(2S)-4-아이소프로필모르폴린-2-일]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[(2R)-1-아이소프로필피롤리딘-2-일]메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[(2S)-1-에틸피롤리딘-2-일]메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-(2-메톡시-4-피페라진-1-일-페닐)-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[(2S)-1-아이소프로필피롤리딘-2-일]메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[(3S)-1-아이소프로필피롤리딘-3-일]아미노]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[(3R)-1-아이소프로필피롤리딘-3-일]아미노]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[(3R)-1-에틸피롤리딘-3-일]아미노]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[(3S)-1-에틸피롤리딘-3-일]아미노]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[2-메톡시-4-[(3S)-3-메틸피페라진-1-일]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[(3R)-3-에틸피페라진-1-일]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[(3S)-3-아이소프로필피페라진-1-일]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-[(3R)-3-아이소프로필피페라진-1-일]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

5-[[5-[4-(3,3-디메틸피페라진-1-일)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴; 및

이들의 염 및 이들의 호변 이성질체로부터 선택되는 것인 화합물.

#### 청구항 15

제1 항에 따른 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

#### 청구항 16

제1 항에 따른 화합물 및 다른 항암제를 포함하는 증식성 질환 예방 또는 치료용 키트.

#### 청구항 17

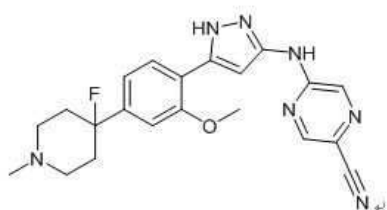
제15 항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 다른 항암제 또는 방사선요법과 조합하여 사용되는 것인, 증식성 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

#### 청구항 18

제14항에 있어서, 상기 화합물은 5-[[5-[4-(4-플루오로-1-메틸-4-피페리딜)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 및 이들의 염 및 이들의 호변 이성질체로부터 선택되는 것인 화합물.

#### 청구항 19

제18항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식으로 표시되는 것인 화합물.



### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 본 발명은 Chk-1 키나아제의 활성을 억제하거나 조절하는 화합물에 관한 것이다. 또한, 상기 화합물을 포함하는 약학적 조성물 및 상기 화합물의 치료적 용도가 제공된다.

#### 배경 기술

[0002] Chk-1은 DNA 손상 및 복제 스트레스에 반응하여 세포 주기 체크포인트(checkpoint)의 유도를 수반하는 세린/트레오닌 키나아제이다[Clin. Can. Res. 2007;13(7)]. 세포 주기 체크포인트는 세포 주기 이행의 순서 및 시기를 제어하는 조절 경로이다. 대부분의 암세포는 결함이 있는 p53 종양 억제 단백질로 인해 손상된 G1 체크포인트 활성화화를 갖는다. 종양은 모든 인간 암의 약 50%에서 발견되는 종양 억제 유전자인 p53 유전자의 돌연변이와 관련되어 있다고 보고되었다(Hahn *et al.*, "Rules for making human tumor cells" *N. Engl. J. Med.* 2002; **347**: 1593-603 및 Hollstein *et al.*, "p53 mutations in human cancers" *Science* 1991; **253**: 49-53).

[0003] Chk-1 억제는 인트라(intra) S 및 G2/M 체크포인트를 방해하고, 종양 세포를 공격된 DNA 손상제에 대하여 선택적으로 민감하게 만드는 것으로 나타났다. 이 민감화 효과가 입증된 DNA 손상제의 예는 캄시타빈, 페메트렉세드, 시타라빈, 이리노테칸, 캄프토테신, 시스플라틴, 카보플라틴[Clin. Cancer Res. 2010, 16, 376], 테모졸로미드[*Journal of Neurosurgery* 2004, 100, 1060], 독소루비신[Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006;16:421-6], 파클리탁셀[W02010149394], 수산화 요소[Nat. Cell. Biol. 2005 Feb;7(2):195-20], 나이트로이미다졸 저장소증(hypoxia)-표적화 약물 TH-302(Meng *et al.*, AACR, 2013 Abstract No. 2389) 및 이온화 방사선[Clin. Cancer Res. 2010, 16, 2076]을 포함한다. 또한, 이와 관련하여 McNeely, S., et al.에 의한 리뷰 문헌을 참조한다("CHEK again: Revisiting the development of CHK1 inhibitors for cancer therapy, *Pharmacology & Therapeutics* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.10.005>).

[0004] 현재 공개된 데이터는 또한 Chk-1 억제제가 PARP 억제제[Cancer Res.; 66: (16)], Mek 억제제[Blood. 2008 September 15; 112(6): 2439-2449], 파르네실트랜스퍼라아제 억제제[Blood. 2005 Feb 15;105(4):1706-16], 라파마이신 [Mol. Cancer Ther. 2005 Mar;4(3):457-70], Src 억제제[Blood. 2011 Feb 10;117(6):1947-57] 및 WEE1 억제제(Chaudhuri *et al.*, *Haematologica*, 2013.093187)와 시너지 작용할 수 있다는 것을 나타냈다.

[0005] 통상적인 치료에 대한 임상적 문제인 화학요법 및 방사선요법에 대한 저항성은 Chk-1이 원인이 되는 DNA 손상

반응의 활성화와 관련되어 있다(Chk-1 활성화는 교아종(glioblastoma)에서의 방사선 저항성과 관련되고[Nature; 2006; 444(7):756-760], Chk-1의 억제제는 방사선요법에 대하여 폐암 뇌 전이를 방사선요법에 대하여 민감하게 만든다[Biochem. Biophys. Res. Commun. 2011 March 4;406(1):53-8]).

[0006]

또한, Chk-1 억제제는 단일 약제로서 또는 조합으로, DNA 손상 및 체크포인트 경로의 구성적 활성화가 게놈 불안정성을 구동하는 종양 세포를 치료하는데 유용할 것으로 예상된다. 이 표현형은 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia; AML)에 걸린 환자의 샘플의 복합적 핵형과 관련된다[Cancer Research 2009, **89**, 8652]. 소분자 억제제 또는 RNA 간섭에 의한 Chk-1 키나아제의 시험관 내 반대작용(antagonisation)은 DNA 손상 수준을 높여 AML 샘플의 클론원성 성질을 크게 감소시킨다. 그에 반해서, Chk-1 억제는 정상적인 조혈성 전구체에 대하여 아무런 효과가 없다. 게다가, 최근 연구는 종양 미세환경이 유전적 불안정성을 유도하고[Nature; 2008;(8):180-192], Chk-1의 손실이 세포를 저산소증/재산소화에 대하여 민감하게 만든다는 것을 확인했다[Cell Cycle; 2010; 9(13):2502]. 신경아세포종에서의 키노메(kinome) RNA 간섭 스크린은 Chk-1의 손실이 8개의 신경아세포종 세포주의 성장을 억제한다는 것을 입증하였다. 판코니 빈혈증(Fanconi anemia) DNA 수복이 결핍된 종양 세포는 Chk-1 억제에 대한 민감도를 나타냈다[Molecular Cancer 2009, **8**:24]. Chk-1 특이적 억제제 PF-00477736이 30개의 난소암(ovarian cancer) 세포주[Bukczynska et al, 23<sup>rd</sup> Lorne Cancer Conference] 및 삼중 음성 유방암(triple negative breast cancer) 세포[Cancer Science 2011, **102**, 882]의 성장을 억제하는 것으로 확인되었다. 또한, PF-00477736은 MYC 종양 유전자 구동된 쥐 자발적 암 모델에서 선택적 단일 약제 활성을 나타냈다[Ferraro et al, Oncogene (15 August 2011)]. RNA 간섭 또는 선택적 소분자 억제제에 의한 Chk-1 억제는 B-세포 림프종(lymphoma)의 시험관 내에서 및 생체 내 마우스 모델에서 MYC-과발현 세포의 아포토시스(apoptosis)를 초래한다[Hoglund et al., Clinical Cancer Research, Online First September 20, 2011]. 후자 데이터는 MYC-구동된 악성 종양, 예를 들어, B-세포 림프종/백혈병, 신경아세포종 및 일부 유방암 및 폐암(lung cancer)의 치료에 대한 유용성을 가질 것이라고 제안한다. 유잉 육종(Ewing sarcoma) 세포주는 또한 Chk 키나아제 억제제에 대하여 민감성인 것으로 보고되었다(McCalla et al., Kinase Targets in Ewing's Sarcoma Cell Lines using RNAi-based & Investigational Agents Screening Approaches, Molecular Targets 2013, Boston, USA).

[0007]

또한, DNA 수복 경로의 활성을 감소시키는 돌연변이가 Chk1 억제와의 합성 치사 상호작용을 초래할 수 있다고 보고되었다. 예를 들어, RAD50 복합체 및 ATM 신호전달을 방해하는 돌연변이는 Chk1 억제에 대한 반응성을 증가시킨다[Al-Ahmadie et al., Synthetic lethality in ATM-deficient RAD50-mutant tumors underlie outlier response to cancer therapy]. 유사하게, 판코니 빈혈증 상동성 DNA 수복 경로의 결핍은 Chk1 억제에 대한 민감도로 이어진다[Chen et al., Chk1 inhibition as a strategy for targeting fanconi anemia (FA) DNA repair pathway deficient tumors. Mol. Cancer 2009 8:24, Duan et al., Fanconi anemia repair pathway dysfunction, a potential therapeutic target in lung cancer. Frontiers in Oncology 2014 4:1]. 또한, Rad17 유전자 생성물의 기능이 손실된 인간 세포는 Chk1 억제에 민감성이다[Shen et al., Synthetic lethal interaction between tumor suppressor RAD17 and Chk1 kinase in human cancer cells. 2014 SACNAS National Conference Abstract].

[0008]

Chk-1 키나아제의 억제제를 개발하기 위한 다양한 시도가 이루어졌다. 예를 들어, WO 03/10444 및 WO 2005/072733(두 건 모두 Millennium)은 Chk-1 키나아제 억제제로서 아릴/헤테로아릴 요소 화합물을 개시한다. US2005/215556(Abbott)은 키나아제 억제제로서 대환식 요소를 개시한다. WO 02/070494, WO2006014359 및 WO2006021002(모든 건 Icos)는 Chk-1 억제제로서 아릴 및 헤테로아릴 요소를 개시한다. 본 발명자들의 선 출원 WO/2011/141716 및 WO/2013/072502는 두 건 모두 Chk-1 키나아제 억제제로서 치환된 피라지닐-페닐 요소를 개시한다. WO2005/009435(Pfizer) 및 WO2010/077758(Eli Lilly)은 Chk-1 키나아제 억제제로서 아미노피라졸을 개시한다.

## 발명의 내용

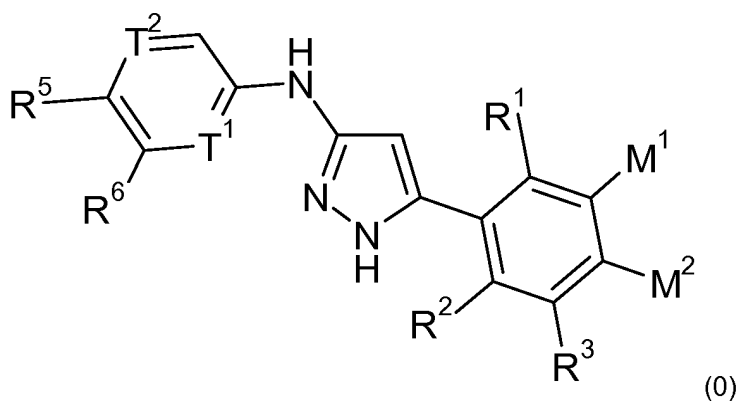
### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0009]

본 발명은 Chk-1 키나아제 억제제로서 활성을 가진 화합물을 제공한다.

[0010]

따라서, 첫 번째 구체예(구체예 1.0)에서, 본 발명은 화학식 (0)의 화합물, 이의 염, N-산화물 또는 이들의 호변 이성질체(tautomer)를 제공한다:



[0011]

[0012]

상기 식에서,

[0013]

T<sup>1</sup>는 N 및 CH로부터 선택되고;

[0014]

T<sup>2</sup>는 N, CH 및 CF로부터 선택되고;

[0015]

R<sup>1</sup>은 수소, 불소, C<sub>1-4</sub> 하이드로카빌 및 C<sub>1-4</sub> 하이드로카빌옥시로부터 선택되고;

[0016]

R<sup>2</sup>는 수소, 불소, C<sub>1-4</sub> 하이드로카빌 및 C<sub>1-4</sub> 하이드로카빌옥시로부터 선택되고;

[0017]

R<sup>3</sup>는 수소, 메틸, 불소, 염소 및 브롬으로부터 선택되고;

[0018]

M<sup>1</sup> 및 M<sup>2</sup> 중 하나는 수소, 메틸, 불소, 염소 및 브롬으로부터 선택된 R<sup>4</sup>기이고; M<sup>1</sup> 및 M<sup>2</sup> 중 나머지 하나는 모이티(moiety) -A-R<sup>7</sup>이고;

[0019]

R<sup>5</sup>는 수소, 시아노, C<sub>1-3</sub> 알킬, 사이클로프로필, 염소, 카복시, 및 C<sub>1-3</sub>-알콕시-카르보닐로부터 선택되고;

[0020]

R<sup>6</sup>는 선택적으로 NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>로 치환된 수소, 불소, C<sub>1-4</sub> 알킬 및 C<sub>1-4</sub> 알콕시로부터 선택되며, R<sup>d</sup> 및 R<sup>e</sup>는 같거나 다르게 각각은 수소 및 C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되거나, NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>는 선택적으로 N, O 및 S 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 제 2 헤테로 원자 고리 멤버를 포함하는 4 내지 7 원자 포화된 헤테로환식 고리를 형성하고, 포화된 헤테로환식 고리는 선택적으로 옥소, 메틸, 하이드록시 및 불소로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

[0021]

A는

[0022]

(i) 결합;

[0023]

(ii) (CR<sup>p</sup>R<sup>q</sup>)<sub>x</sub>(여기에서 R<sup>p</sup> 및 R<sup>q</sup>는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이고 x는 1 내지 4이다);

[0024]

(iii) 산소 원자;

[0025]

(iv) 기 NR<sup>r</sup>(여기에서 R<sup>r</sup>은 수소 또는 메틸이다); 및

[0026]

(v) 적어도 하나의 탄소 원자 사슬 멤버, 질소 및 산소로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로 원자 사슬 멤버, 및 선택적으로 하나 이상의 추가의 탄소 원자 사슬 멤버 및/또는 질소, 산소, 황, 셀피닐 및 설포닐로부터 선택된 헤테로 원자 사슬 멤버를 포함하는, 길이가 2 내지 10개의 사슬 멤버의 포화된 사슬(포화된 사슬은 선택적으로 =O, C<sub>1-4</sub> 하이드로카빌, 플루오로-C<sub>1-4</sub> 하이드로카빌, 하이드록시-C<sub>1-4</sub> 하이드로카빌, C<sub>1-2</sub>-알콕시-C<sub>1-4</sub> 하이드로카빌, 및 불소로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되며, 같은 탄소 원자 상의 두 개의 하이드로카빌 치환기는 3 내지 5개의 고리 멤버의 고리를 형성하도록 선택적으로 결합할 수 있다)

[0027]

로부터 선택되고;

- [0028]  $R^7$ 은 수소;  $R^{11}SO_2$ -; 아미노;  $NH-Hyd^1$ ;  $N(Hyd^1)_2$ ; 및  $Cyc^1$ 기로부터 선택되는데,  $Cyc^1$ 은 3 내지 10개의 고리 멤버의 탄소환식 또는 헤테로환식 방향족 또는 비-방향족 기이며, 고리 멤버 중 0 내지 3개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택되고, 탄소환식 또는 헤테로환식 방향족 또는 비-방향족 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^8$ 로 치환되며; 단 A가 결합,  $(CR^pR^q)_x$ , 산소 원자 또는  $NR^r$ 일 때,  $R^7$ 은 수소 이외의 것이고; 또한, 단  $R^7$ 이 수소일 때, A는 적어도 4개의 사슬 멤버의 사슬 길이를 갖고 적어도 2개의 헤테로 원자 사슬 멤버를 포함하고;
- [0029]  $R^8$ 은
- [0030] ● 할로젠;
- [0031] ● 옥소;
- [0032] ● 시아노;
- [0033] ● 나이트로;
- [0034] ● 3 내지 12개의 고리 멤버를 가진 탄소환식 또는 헤테로환식 기(고리 멤버 중 0, 1, 2, 3 또는 4개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로 원자 고리 멤버이고, 탄소환식 또는 헤테로환식 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 치환된다); 및
- [0035] ●  $R^a-R^b$ 기
- [0036]로부터 선택되고;
- [0037]  $R^a$ 는 결합, O, CO,  $X^1C(X^2)$ ,  $C(X^2)X^1$ ,  $X^1C(X^2)X^1$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $NR^c$ ,  $SO_2NR^c$  또는  $NR^cSO_2$ 이고;
- [0038]  $R^b$ 는:
- [0039] ● 수소;
- [0040] ● 3 내지 12개의 고리 멤버를 가진 탄소환식 및 헤테로환식 기(고리 멤버 중 0, 1, 2, 3 또는 4개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로 원자 고리 멤버이고, 탄소환식 또는 헤테로환식 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 치환된다); 또는
- [0041] ● 선택적으로 하이드록시; 옥소; 할로젠; 시아노; 나이트로; 카복시; 아미노; 모노- 또는 디- $C_{1-8}$  비-방향족 하이드로카빌아미노; 및 3 내지 12개의 고리 멤버를 가진 탄소환식 및 헤테로환식 기(고리 멤버 중 0, 1, 2, 3 또는 4개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로 원자 고리 멤버이고, 탄소환식 또는 헤테로환식 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 치환된다)로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 비환식  $C_{1-12}$  하이드로카빌 기(비환식  $C_{1-12}$  하이드로카빌 기의 모두는 아니지만 하나 이상의 탄소 원자는 선택적으로 O, S, SO,  $SO_2$ ,  $NR^c$ ,  $X^1C(X^2)$ ,  $C(X^2)X^1$  또는  $X^1C(X^2)X^1$ 로 대체될 수 있다)
- [0042]이고;
- [0043]  $R^c$ 는:
- [0044] ● 수소;
- [0045] ● 3 내지 12개의 고리 멤버를 가진 탄소환식 및 헤테로환식 기(고리 멤버 중 0, 1, 2, 3 또는 4개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로 원자 고리 멤버이고, 탄소환식 또는 헤테로환식 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 치환된다); 또는
- [0046] ● 선택적으로 하이드록시; 옥소; 할로젠; 시아노; 나이트로; 카복시; 아미노; 모노- 또는 디- $C_{1-8}$  비-방향족 하이드로카빌아미노; 및 3 내지 12개의 고리 멤버를 가진 탄소환식 및 헤테로환식 기(고리 멤버 중 0, 1, 2, 3 또는 4개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로 원자 고리 멤버이고, 탄소환식 또는 헤테로환

식 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 치환된다)로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 비환식  $C_{1-12}$  하이드로카빌 기(비환식  $C_{1-12}$  하이드로카빌 기의 모두는 아니지만 하나 이상의 탄소 원자는 선택적으로 O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, N-C<sub>1-4</sub> 알킬, C(O)O, OC(O), NH(CO), C(O)NH, NH(CO)NH, N(C<sub>1-4</sub> 알킬)C(O), C(O)N(C<sub>1-4</sub> 알킬)로 대체될 수 있다)

- [0047] 이고;
- [0048]  $X^1$ 은 O, S 또는  $NR^c$ 이고;
- [0049]  $X^2$ 는 =O, =S 또는  $=NR^c$ 이고;
- [0050] 치환기  $R^9$ 가 탄소환식 또는 헤테로환식 기를 포함할 때, 상기 탄소환식 또는 헤테로환식 기가 치환되지 않거나 하나 이상의 치환기  $R^{10}$ 으로 치환되면  $R^9$ 는  $R^8$ 로부터 선택되고;
- [0051]  $R^{10}$ 은 선택적으로 하이드록시; 옥소; 할로젠; 시아노; 카복시; 아미노; 모노- 또는 디-C<sub>1-2</sub> 알킬아미노로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 할로젠, 옥소, 시아노, 및 비환식  $C_{1-6}$  하이드로카빌 기로부터 선택되며, 비환식  $C_{1-6}$  하이드로카빌 기의 모두는 아니지만 하나의 탄소 원자는 선택적으로 O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH 또는 NMe로 대체될 수 있고;
- [0052]  $R^{11}$ 은 아미노, Hyd<sup>1</sup>, NH-Hyd<sup>1</sup>, N(Hyd<sup>1</sup>)<sub>2</sub>; 및 Cyc<sup>1</sup>로부터 선택되고;
- [0053] Hyd<sup>1</sup>은 선택적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 아미노 및 Cyc<sup>1</sup>로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되는 비-방향족  $C_{1-6}$  하이드로카빌 기이며, 하이드로카빌 기의 적어도 하나의 탄소 원자가 남아있으면 비-방향족  $C_{1-6}$  하이드로카빌 기의 하나 또는 2개의 탄소 원자는 선택적으로 O, NH, N-Hyd<sup>2</sup>, C(=O), S, SO 또는 SO<sub>2</sub>로 대체될 수 있고;
- [0054] Hyd<sup>2</sup>는  $C_{1-4}$  하이드로카빌 기이고;
- [0055] 하이드로카빌 모이어티(moiety)로 구성되거나 또는 이것을 포함하는 어떤 기능기에서도, 하이드로카빌 모이어티는 선택적으로 하나 이상의 단일, 이중 또는 삼중 탄소-탄소 결합 또는 이것들의 조합을 포함하는 탄화수소 기이다.
- [0056] 본 발명의 특정 구체에는 하기 구체에 1.01 내지 구체에 1.107에서 명시된 바와 같다.
- [0057] 1.01 구체에 1.0에 있어서, T<sup>2</sup>는 N인 화합물.
- [0058] 1.02 구체에 1.01에 있어서, T<sup>1</sup> 및 T<sup>2</sup>는 둘 다 N인 화합물.
- [0059] 1.03 구체에 1.0 내지 구체에 1.02 중 어느 하나에 있어서, M<sup>2</sup>는 모이어티 -A-R<sup>7</sup>인 화합물.
- [0060] 1.04 구체에 1.0 내지 구체에 1.03 중 어느 하나에 있어서, R<sup>5</sup>는 수소, 시아노, C<sub>1-3</sub> 알킬, 사이클로프로필 및 염소로부터 선택되는 화합물.
- [0061] 1.05 구체에 1.04에 있어서, R<sup>5</sup>는 수소, 시아노, C<sub>1-3</sub> 알킬 및 사이클로프로필로부터 선택되는 화합물.
- [0062] 1.06 구체에 1.05에 있어서, R<sup>5</sup>는 수소, 시아노 및 메틸로부터 선택되는 화합물.
- [0063] 1.07 구체에 1.0 내지 구체에 1.06 중 어느 하나에 있어서, R<sup>6</sup>는 선택적으로  $NR^dR^e$ 로 치환된 수소, C<sub>1-4</sub> 알킬, 및 C<sub>1-4</sub> 알콕시로부터 선택되며, R<sup>d</sup> 및 R<sup>e</sup>는 같거나 다르고 각각은 수소 및 C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되거나,  $NR^dR^e$ 는 선택적으로 N, O 및 S 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 제2 헤테로 원자 고리 멤버를 포함하는 4 내지 7 원자 포화



된 헤테로환식 고리를 형성하며, 포화된 헤테로환식 고리는 선택적으로 옥소, 메틸, 하이드록시 및 불소로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되는 화합물.

1.08 구체예 1.0 내지 구체예 1.07 중 어느 하나에 있어서, A는

(i) 결합;

(ii)  $(CR^pR^q)_x$  ( $R^p$  및  $R^q$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이고 x는 1 내지 4이다);

(iii) 산소 원자;

(iv) 기  $NR^f$  ( $R^f$ 은 수소 또는 메틸이다); 및

(v) 적어도 하나의 탄소 원자 사슬 멤버, 질소 및 산소로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로 원자 사슬 멤버, 및 선택적으로 하나 이상의 추가의 탄소 원자 사슬 멤버 및/또는 질소, 산소, 황, 설퍼닐 및 설폰닐로부터 선택된 헤테로 원자 사슬 멤버를 포함하는, 길이가 2 내지 10개의 사슬 멤버의 포화된 사슬(포화된 사슬은 선택적으로  $=O$ ,  $C_{1-4}$  하이드로카빌 및 불소로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되며 같은 탄소 원자 상의 2개의 하이드로카빌 치환기는 3 내지 5개의 고리 멤버의 고리를 형성하도록 선택적으로 결합할 수 있다)

로부터 선택되는 화합물.

1.09 구체예 1.0 내지 구체예 1.08 중 어느 하나에 있어서, A는

(i) 결합;

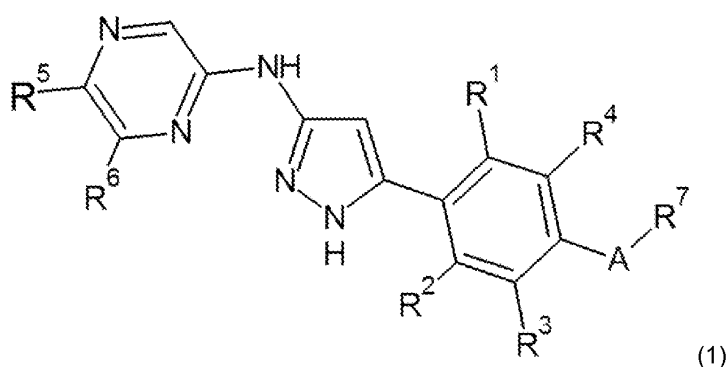
(ii)  $CH_2$ ;

(iii) 산소 원자; 및

(iv) 적어도 하나의 탄소 원자 사슬 멤버, 질소 및 산소로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로 원자 사슬 멤버, 및 선택적으로 하나 이상의 추가의 탄소 원자 사슬 멤버 및/또는 질소, 산소, 황, 설퍼닐 및 설폰닐로부터 선택된 헤테로 원자 사슬 멤버를 포함하는, 길이가 2 내지 10개의 사슬 멤버의 포화된 사슬(포화된 사슬은 선택적으로  $=O$ ,  $C_{1-4}$  하이드로카빌 및 불소로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되며 같은 탄소 원자 상의 2개의 하이드로카빌 치환기는 3 내지 5개의 고리 멤버의 고리를 형성하도록 선택적으로 결합할 수 있다)

로부터 선택되는 화합물.

1.1 구체예 1.0에 있어서, 화합물은 화학식 (1) 또는 이의 염, N-산화물 또는 이들의 호변 이성질체인 화합물:



상기 식에서:

A는

(i) 결합; 및

(ii) 적어도 하나의 탄소 원자 사슬 멤버, 질소 및 산소로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로 원자 사슬 멤버, 및 선택적으로 하나 이상의 추가의 탄소 원자 사슬 멤버 및/또는 질소, 산소, 황, 설퍼닐 및 설폰닐로부터 선택된 헤테로 원자 사슬 멤버를 포함하는, 길이가 2 내지 10개의 사슬 멤버의 포화된 사슬(포화된 사슬은 선택적으



로 =0, C<sub>1-4</sub> 하이드로카빌 및 불소로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되며 같은 탄소 원자 상의 2개의 하이드로카빌 치환기는 3 내지 5개의 고리 멤버의 고리를 형성하도록 선택적으로 결합할 수 있다)

[0083]로부터 선택되고;

[0084] R<sup>1</sup>은 수소, 불소, C<sub>1-4</sub> 하이드로카빌 및 C<sub>1-4</sub> 하이드로카빌옥시로부터 선택되고;

[0085] R<sup>2</sup>는 수소, 불소, C<sub>1-4</sub> 하이드로카빌 및 C<sub>1-4</sub> 하이드로카빌옥시로부터 선택되고;

[0086] R<sup>3</sup>는 수소, 메틸, 염소 및 브롬으로부터 선택되고;

[0087] R<sup>4</sup>는 수소, 메틸, 염소 및 브롬으로부터 선택되고;

[0088] R<sup>5</sup>는 수소, 시아노 및 메틸로부터 선택되고;

[0089] R<sup>6</sup>는 선택적으로 NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>로 치환된 수소, C<sub>1-4</sub> 알킬, 및 C<sub>1-4</sub> 알콕시로부터 선택되며, R<sup>d</sup> 및 R<sup>e</sup>는 같거나 다르고 각각은 수소 및 C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되거나, NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>는 선택적으로 N, O 및 S 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 제2 헤테로 원자 고리 멤버를 포함하는 4 내지 7 원자 포화된 헤테로환식 고리를 형성하며, 포화된 헤테로환식 고리는 선택적으로 옥소, 메틸, 하이드록시 및 불소로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

[0090] R<sup>7</sup>은 수소; R<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>-; 아미노, NH-Hyd<sup>1</sup>, N(Hyd<sup>1</sup>)<sub>2</sub>; 및 Cyc<sup>1</sup>기로부터 선택되는데, Cyc<sup>1</sup>은 3 내지 10개의 고리 멤버의 탄소환식 또는 헤테로환식 방향족 또는 비-방향족 기이며, 고리 멤버 중 0 내지 3개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택되고, 탄소환식 또는 헤테로환식 방향족 또는 비-방향족 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기 R<sup>8</sup>로 치환되며; 단 A가 결합일 때, R<sup>7</sup>은 Cyc<sup>1</sup>이고; 또한, 단 R<sup>7</sup>이 수소일 때, A는 적어도 4개의 사슬 멤버의 사슬 길이를 갖고 적어도 2개의 헤테로 원자 사슬 멤버를 포함하고;

[0091] R<sup>8</sup>은

[0092] ● 할로젠;

[0093] ● 옥소;

[0094] ● 시아노;

[0095] ● 나이트로;

[0096] ● 3 내지 12개의 고리 멤버를 가진 탄소환식 또는 헤테로환식 기(고리 멤버 중 0, 1, 2, 3 또는 4개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로 원자 고리 멤버이고, 탄소환식 또는 헤테로환식 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기 R<sup>9</sup>로 치환된다); 및

[0097] ● R<sup>a</sup>-R<sup>b</sup>기

[0098]로부터 선택되고;

[0099] R<sup>a</sup>는 결합, O, CO, X<sup>1</sup>C(X<sup>2</sup>), C(X<sup>2</sup>)X<sup>1</sup>, X<sup>1</sup>C(X<sup>2</sup>)X<sup>1</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>c</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup> 또는 NR<sup>c</sup>SO<sub>2</sub>이고;

[0100] R<sup>b</sup>는:

[0101] ● 수소;

[0102] ● 3 내지 12개의 고리 멤버를 가진 탄소환식 및 헤테로환식 기(고리 멤버 중 0, 1, 2, 3 또는 4개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로 원자 고리 멤버이고, 탄소환식 또는 헤테로환식 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기 R<sup>9</sup>로 치환된다); 또는

[0103] ● 선택적으로 하이드록시; 옥소; 할로젠; 시아노; 나이트로; 카복시; 아미노; 모노- 또는 디-C<sub>1-8</sub> 비-방향족 하

이드로카빌아미노; 및 3 내지 12개의 고리 멤버를 가진 탄소환식 및 헤테로환식 기(고리 멤버 중 0, 1, 2, 3 또는 4개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로 원자 고리 멤버이고, 탄소환식 또는 헤테로환식 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 치환된다)로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 비환식  $C_{1-12}$  하이드로카빌 기(비환식  $C_{1-12}$  하이드로카빌 기의 모두는 아니지만 하나 이상의 탄소 원자는 선택적으로 O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>c</sup>, X<sup>1</sup>C(X<sup>2</sup>), C(X<sup>2</sup>)X<sup>1</sup> 또는 X<sup>1</sup>C(X<sup>2</sup>)X<sup>1</sup>로 대체될 수 있다)

[0104] 이고;

[0105] R<sup>c</sup>는:

[0106] ● 수소;

[0107] ● 3 내지 12개의 고리 멤버를 가진 탄소환식 및 헤테로환식 기(고리 멤버 중 0, 1, 2, 3 또는 4개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로 원자 고리 멤버이고, 탄소환식 또는 헤테로환식 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 치환된다); 또는

[0108] ● 선택적으로 하이드록시; 옥소; 할로젠; 시아노; 나이트로; 카복시; 아미노; 모노- 또는 디-C<sub>1-8</sub> 비-방향족 하이드로카빌아미노; 및 3 내지 12개의 고리 멤버를 가진 탄소환식 및 헤테로환식 기(고리 멤버 중 0, 1, 2, 3 또는 4개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로 원자 고리 멤버이고, 탄소환식 또는 헤테로환식 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 치환된다)부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 비환식  $C_{1-12}$  하이드로카빌 기(비환식  $C_{1-12}$  하이드로카빌 기의 모두는 아니지만 하나 이상의 탄소 원자는 선택적으로 O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, N-C<sub>1-4</sub> 알킬, C(O)O, OC(O), NH(CO), C(O)NH, NH(CO)NH, N(C<sub>1-4</sub> 알킬)C(O), C(O)N(C<sub>1-4</sub> 알킬)로 대체될 수 있다)

[0109] 이고;

[0110] X<sup>1</sup>은 O, S 또는 NR<sup>c</sup>이고;

[0111] X<sup>2</sup>는 =O, =S 또는 =NR<sup>c</sup>이고;

[0112] 치환기  $R^9$ 가 탄소환식 또는 헤테로환식 기를 포함할 때, 상기 탄소환식 또는 헤테로환식 기가 치환되지 않거나 하나 이상의 치환기  $R^{10}$ 으로 치환되면  $R^9$ 는  $R^8$ 로부터 선택되고;

[0113]  $R^{10}$ 은 선택적으로 하이드록시; 옥소; 할로젠; 시아노; 카복시; 아미노; 모노- 또는 디-C<sub>1-2</sub> 알킬아미노로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 할로젠, 옥소, 시아노, 및 비환식  $C_{1-6}$  하이드로카빌 기로부터 선택되며, 비환식  $C_{1-6}$  하이드로카빌 기의 모두는 아니지만 하나의 탄소 원자는 선택적으로 O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH 또는 NMe로 대체될 수 있고;

[0114] R<sup>11</sup>은 아미노, Hyd<sup>1</sup>, NH-Hyd<sup>1</sup>, N(Hyd<sup>1</sup>)<sub>2</sub>; 및 Cyc<sup>1</sup>로부터 선택되고;

[0115] Hyd<sup>1</sup>은 선택적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 아미노 및 Cyc<sup>1</sup>로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 비-방향족 C<sub>1-6</sub> 하이드로카빌 기이며, 하이드로카빌 기의 적어도 하나의 탄소 원자가 남아있으면 비-방향족 C<sub>1-6</sub> 하이드로카빌 기의 하나 또는 2개의 탄소 원자는 선택적으로 O, NH, N-Hyd<sup>2</sup>, C(=O), S, SO 또는 SO<sub>2</sub>로 대체될 수 있고;

[0116] Hyd<sup>2</sup>는 C<sub>1-4</sub> 하이드로카빌 기이고;

[0117] 하이드로카빌 모이어티로 구성되거나 또는 이것을 포함하는 어떤 기능기에서도, 하이드로카빌 모이어티는 선택적으로 하나 이상의 단일, 이중 또는 삼중 탄소-탄소 결합 또는 이것들의 조합을 포함하는 탄화수소 기인 화합물.

- [0118] 1.2 구체예 1.0 내지 구체예 1.1 중 어느 하나에 있어서,  $R^1$ 은 수소, 불소,  $C_{1-3}$  하이드로카빌 및  $C_{1-3}$  하이드로카빌옥시로부터 선택되는 화합물.
- [0119] 1.3 구체예 1.2에 있어서,  $R^1$ 은 수소, 불소,  $C_{1-2}$  하이드로카빌 및  $C_{1-2}$  하이드로카빌옥시로부터 선택되는 화합물.
- [0120] 1.4 구체예 1.3에 있어서,  $R^1$ 은 수소, 불소, 메틸 및 메톡시로부터 선택되는 화합물.
- [0121] 1.5 구체예 1.1에 있어서,  $R^1$ 은 수소 및  $C_{1-4}$  하이드로카빌옥시로부터 선택되는 화합물.
- [0122] 1.6 구체예 1.5에 있어서,  $R^1$ 은 수소 및 메톡시로부터 선택되는 화합물.
- [0123] 1.7 구체예 1.6에 있어서,  $R^1$ 은 수소인 화합물.
- [0124] 1.8 구체예 1.6에 있어서,  $R^1$ 은 메톡시인 화합물.
- [0125] 1.9 구체예 1.0 내지 구체예 1.8 중 어느 하나에 있어서,  $R^2$ 는 수소, 불소,  $C_{1-3}$  하이드로카빌 및  $C_{1-3}$  하이드로카빌옥시로부터 선택되는 화합물.
- [0126] 1.9A 구체예 1.9에 있어서,  $R^2$ 는 수소, 불소 및  $C_{1-3}$  하이드로카빌옥시로부터 선택되는 화합물.
- [0127] 1.10 구체예 1.9에 있어서,  $R^2$ 는 수소, 불소,  $C_{1-2}$  하이드로카빌 및  $C_{1-2}$  하이드로카빌옥시로부터 선택되는 화합물.
- [0128] 1.11 구체예 1.10에 있어서,  $R^2$ 는 수소, 불소, 메틸 및 메톡시로부터 선택되는 화합물.
- [0129] 1.12 구체예 1.0 내지 구체예 1.8 중 어느 하나에 있어서,  $R^2$ 는 수소 및  $C_{1-4}$  하이드로카빌옥시로부터 선택되는 화합물.
- [0130] 1.13 구체예 1.12에 있어서,  $R^2$ 는 수소 및 메톡시로부터 선택되는 화합물.
- [0131] 1.14 구체예 1.13에 있어서,  $R^2$ 는 수소인 화합물.
- [0132] 1.15 구체예 1.13에 있어서,  $R^2$ 는 메톡시인 화합물.
- [0133] 1.16 구체예 1.0 내지 구체예 1.1 중 어느 하나에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$  중 하나는 수소이고 나머지는 메톡시인 화합물.
- [0134] 1.17 구체예 1.1에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 둘 다 메톡시인 화합물.
- [0135] 1.18 구체예 1.0 내지 구체예 1.1 중 어느 하나에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 둘 다 수소인 화합물.
- [0136] 1.19 구체예 1.0 내지 구체예 1.18 중 어느 하나에 있어서,  $R^3$ 는 수소 및 염소로부터 선택되는 화합물.
- [0137] 1.20 구체예 1.0 내지 구체예 1.19 중 어느 하나에 있어서,  $R^4$ 는 수소, 메틸 및 염소로부터 선택되는 화합물.
- [0138] 1.21 구체예 1.19 또는 구체예 1.20 중 어느 하나에 있어서,  $R^3$  및  $R^4$  중 하나는 수소이고 나머지는 염소인 화합물.
- [0139] 1.22 구체예 1.19 또는 구체예 1.20 중 어느 하나에 있어서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 둘 다 수소인 화합물.
- [0140] 1.23 구체예 1.0 내지 구체예 1.1 중 어느 하나에 있어서,  $R^1$ 은 메톡시이고  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 는 모두 수소인 화합물.

- [0141] 1.24 구체예 1.0 내지 구체예 1.1 중 어느 하나에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 둘 다 메톡시이고  $R^3$  및  $R^4$ 는 둘 다 수소인 화합물.
- [0142] 1.25 구체예 1.0 내지 구체예 1.1 중 어느 하나에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 는 모두 수소인 화합물.
- [0143] 1.26 구체예 1.0 내지 구체예 1.1 중 어느 하나에 있어서,  $R^1$ 은 메톡시이고,  $R^2$ 는 수소이고,  $R^3$ 은 염소이고  $R^4$ 는 수소인 화합물.
- [0144] 1.27 구체예 1.0 내지 구체예 1.26 중 어느 하나에 있어서,  $R^5$ 는 수소 및 시아노로부터 선택되는 화합물.
- [0145] 1.28 구체예 1.27에 있어서,  $R^5$ 는 시아노인 화합물.
- [0146] 1.29 구체예 1.27에 있어서,  $R^5$ 는 수소인 화합물.
- [0147] 1.30 구체예 1.0 내지 구체예 1.29 중 어느 하나에 있어서,  $R^6$ 는 수소, 메틸 및 메톡시로부터 선택되는 화합물.
- [0148] 1.30A 구체예 1.30에 있어서,  $R^6$ 는 수소인 화합물.
- [0149] 1.30B 구체예 1.0 내지 구체예 1.30A 중 어느 하나에 있어서, A는
- [0150] (i) 결합;
- [0151] (ii)  $(CR^pR^q)_x(R^p$  및  $R^q$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이고 x는 1 내지 3이다);
- [0152] (iii) 산소 원자;
- [0153] (iv) 기  $NR^r$  ( $R^r$ 은 수소 또는 메틸이다); 및
- [0154] (v) 적어도 하나의 탄소 원자 사슬 멤버, 질소 및 산소로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로 원자 사슬 멤버, 및 선택적으로 하나 이상의 추가의 탄소 원자 사슬 멤버 및/또는 질소, 산소, 황, 셀피닐 및 설폰닐로부터 선택된 헤테로 원자 사슬 멤버를 포함하는, 길이가 2 내지 8개의 사슬 멤버의 포화된 사슬(포화된 사슬은 선택적으로 =O,  $C_{1-4}$  하이드로카빌, 하이드록시- $C_{1-4}$  하이드로카빌,  $C_{1-2}$ -알콕시- $C_{1-4}$  하이드로카빌, 및 불소로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고, 같은 탄소 원자 상의 2개의 하이드로카빌 치환기는 3 내지 5개의 고리 멤버의 고리를 형성하도록 선택적으로 결합할 수 있으며;
- [0155] 단 A가 결합,  $CR^pR^q$  또는 산소 원자일 때,  $R^7$ 은 수소 이외의 것이고; 또한, 단  $R^7$ 이 수소일 때, A는 적어도 4개의 사슬 멤버의 사슬 길이를 가지고 적어도 2개의 헤테로 원자 사슬 멤버를 포함한다)
- [0156]로부터 선택되는 화합물.
- [0157] 1.30C 구체예 1.30B에 있어서, A는
- [0158] (i) 결합;
- [0159] (ii)  $(CR^pR^q)(R^p$  및  $R^q$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이고 x는 1 내지 3이다);
- [0160] (iii) 산소 원자;
- [0161] (iv) 기  $NR^r$  ( $R^r$ 은 수소 또는 메틸이다); 및
- [0162] (v) 적어도 하나의 탄소 원자 사슬 멤버, 질소 및 산소로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로 원자 사슬 멤버, 및 선택적으로 하나 이상의 추가의 탄소 원자 사슬 멤버 및/또는 질소, 산소, 황, 셀피닐 및 설폰닐로부터 선택된 헤테로 원자 사슬 멤버를 포함하는, 길이가 2 내지 6개의 사슬 멤버의 포화된 사슬(포화된 사슬은 선택적으로 =O,  $C_{1-4}$  하이드로카빌, 하이드록시- $C_{1-4}$  하이드로카빌,  $C_{1-2}$ -알콕시- $C_{1-4}$  하이드로카빌, 및 불소로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고, 같은 탄소 원자 상의 2개의 하이드로카빌 치환기는 3 내지 5개의 고리 멤버의 고리를 형성하도록 선택적으로 결합할 수 있으며;

- [0163] 단 A가 결합,  $CR^pR^q$  또는 산소 원자일 때,  $R^7$ 은 수소 이외의 것이고; 또한, 단  $R^7$ 이 수소일 때, A는 적어도 4개의 사슬 멤버의 사슬 길이를 가지고 적어도 2개의 헤테로 원자 사슬 멤버를 포함한다)
- [0164] 로부터 선택되는 화합물.
- [0165] 1.30D 구체에 1.30C에 있어서, A는
- [0166] (i) 결합;
- [0167] (ii)  $(CR^pR^q)_x(R^p$  및  $R^q$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이고 x는 1이다);
- [0168] (iii) 산소 원자;
- [0169] (iv) 기  $NR^r$  ( $R^r$ 은 수소 또는 메틸이다); 및
- [0170] (v) 적어도 하나의 탄소 원자 사슬 멤버, 질소 및 산소로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로 원자 사슬 멤버, 및 선택적으로 하나 이상의 추가의 탄소 원자 사슬 멤버 및/또는 질소, 산소, 황, 셀피닐 및 설폰닐로부터 선택된 헤테로 원자 사슬 멤버를 포함하는, 길이가 2 내지 6개의 사슬 멤버의 포화된 사슬(포화된 사슬은 선택적으로 =O,  $C_{1-4}$  하이드로카빌, 및 불소로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고, 같은 탄소 원자 상의 2개의 하이드로카빌 치환기는 3 내지 5개의 고리 멤버의 고리를 형성하도록 선택적으로 결합할 수 있으며;
- [0171] 단 A가 결합,  $CR^pR^q$  또는 산소 원자일 때,  $R^7$ 은 수소 이외의 것이고; 또한, 단  $R^7$ 이 수소일 때, A는 적어도 4개의 사슬 멤버의 사슬 길이를 가지고 적어도 2개의 헤테로 원자 사슬 멤버를 포함한다)
- [0172] 로부터 선택되는 화합물.
- [0173] 1.30E 구체에 1.30D에 있어서, A는
- [0174] (i) 결합;
- [0175] (ii)  $CR^pR^q$  ( $R^p$  및  $R^q$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이다);
- [0176] (iii) 산소 원자; 및
- [0177] (v) 적어도 하나의 탄소 원자 사슬 멤버, 질소 및 산소로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로 원자 사슬 멤버, 및 선택적으로 하나 이상의 추가의 탄소 원자 사슬 멤버 및/또는 질소, 산소, 황, 셀피닐 및 설폰닐로부터 선택된 헤테로 원자 사슬 멤버를 포함하는, 길이가 2 내지 6개의 사슬 멤버의 포화된 사슬(포화된 사슬은 선택적으로 =O,  $C_{1-4}$  하이드로카빌 및 불소로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고, 같은 탄소 원자 상의 2개의 하이드로카빌 치환기는 3 내지 5개의 고리 멤버의 고리를 형성하도록 선택적으로 결합할 수 있으며;
- [0178] 단 A가 결합,  $CR^pR^q$  또는 산소 원자일 때,  $R^7$ 은 수소 이외의 것이고; 또한, 단  $R^7$ 이 수소일 때, A는 적어도 4개의 사슬 멤버의 사슬 길이를 가지고 적어도 2개의 헤테로 원자 사슬 멤버를 포함한다)
- [0179] 로부터 선택되는 화합물.
- [0180] 1.30F 구체에 1.30E에 있어서, A는
- [0181] (i) 결합;
- [0182] (ii)  $CR^pR^q$  ( $R^p$  및  $R^q$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이다);
- [0183] (iii) 산소 원자; 및
- [0184] (v) 적어도 하나의 탄소 원자 사슬 멤버, 질소 및 산소로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로 원자 사슬 멤버, 및 선택적으로 하나 이상의 추가의 탄소 원자 사슬 멤버 및/또는 질소, 산소, 황, 셀피닐 및 설폰닐로부터 선택된 헤테로 원자 사슬 멤버를 포함하는, 길이가 2 내지 5개의 사슬 멤버의 포화된 사슬(포화된 사슬은 선택적으로 =O,  $C_{1-4}$  하이드로카빌 및 불소로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고, 같은 탄소 원자 상의 2개의 하이드로카빌 치환기는 3 내지 5개의 고리 멤버의 고리를 형성하도록 선택적으로 결합할 수 있으며;

- [0185] 단 A가 결합,  $CR^pR^q$  또는 산소 원자일 때,  $R^7$ 은 수소 이외의 것이고; 또한, 단  $R^7$ 이 수소일 때, A는 적어도 4개의 사슬 멤버의 사슬 길이를 가지고 적어도 2개의 헤테로 원자 사슬 멤버를 포함한다)
- [0186]로부터 선택되는 화합물.
- [0187] 1.30G 구체에 1.30F에 있어서, A는
- [0188] (i) 결합;
- [0189] (ii)  $CH_2$ ;
- [0190] (iii) 산소 원자; 및
- [0191] (v) 질소 또는 산소인 단일 헤테로 원자 사슬 멤버를 포함하는, 길이가 2 내지 5개의 사슬 멤버의 포화된 사슬 (포화된 사슬은 선택적으로  $=O$ ,  $C_{1-4}$  하이드로카빌 및 불소로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되며;
- [0192] 단 A가 결합,  $CH_2$  또는 산소 원자일 때,  $R^7$ 은 수소 이외의 것이고; 또한, 단  $R^7$ 이 수소일 때, A는 적어도 4개의 사슬 멤버의 사슬 길이를 가지고 적어도 2개의 헤테로 원자 사슬 멤버를 포함한다)
- [0193]로부터 선택되는 화합물.
- [0194] 1.30H 구체에 1.30G에 있어서, A는
- [0195] (i) 결합;
- [0196] (ii)  $CH_2$ ;
- [0197] (iii) 산소 원자; 및
- [0198] (v) 식  $-(CR^vR^w)_m-J-(CR^xR^y)_n-$ 을 가진, 길이가 2 내지 5개의 사슬 멤버의 포화된 사슬(상기 식에서 J는  $NR^z$ , 0 또는  $NHC(=O)$ 이고;  $R^v$ ,  $R^w$ ,  $R^x$ ,  $R^y$  및  $R^z$ 는 각각 수소 또는 메틸이고; m은 0, 1, 2 또는 3이고 n은 0, 1, 2 또는 3이고 m과 n의 합은 4 이하이거나, 또는 J가  $NH(=O)$ 일 때, m과 n의 합은 3 이하이며;
- [0199] 단  $R^7$ 은 수소 이외의 것이다)
- [0200]로부터 선택되는 화합물.
- [0201] 1.30J 구체에 1.30H에 있어서, A는
- [0202] (i) 결합;
- [0203] (ii)  $CH_2$ ;
- [0204] (iii) 산소 원자; 및
- [0205] (v) 식  $-(CR^vR^w)_m-J-(CR^xR^y)_n-$ 을 가진, 길이가 2 내지 4개의 사슬 멤버의 포화된 사슬(상기 식에서 J는  $NR^z$ , 0 또는  $NHC(=O)$ ;  $R^v$ ,  $R^w$ ,  $R^x$ ,  $R^y$  및  $R^z$ 는 각각 수소 또는 메틸이고; m은 0, 1 또는 2이고 n은 0, 1 또는 2이고 m과 n의 합은 3 이하이거나, 또는 J가  $NH(=O)$ 일 때, m과 n의 합은 2 이하이며;
- [0206] 단  $R^7$ 은 수소 이외의 것이다)
- [0207]로부터 선택되는 화합물.
- [0208] 1.30K 구체에 1.0 내지 구체에 1.30C 중 어느 하나에 있어서, A가  $(CR^pR^q)_x$ 일 때, x는 1, 2 또는 3인 화합물.
- [0209] 1.30L 구체에 1.0 내지 구체에 1.30C 중 어느 하나에 있어서, A가  $(CR^pR^q)_x$ 일 때, x는 1 또는 2인 화합물
- [0210] 1.30M 구체에 1.0 내지 구체에 1.30C 중 어느 하나에 있어서, A가  $(CR^pR^q)_x$ 일 때, x는 1인 화합물.

- [0211] 1.31 구체예 1.0 내지 구체예 1.30C 중 어느 하나에 있어서, A는
- [0212] (i) 결합; 및
- [0213] (ii) 적어도 하나의 탄소 원자 사슬 멤버, 질소 및 산소로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로 원자 사슬 멤버, 및 선택적으로 하나 이상의 추가의 탄소 원자 사슬 멤버 및/또는 질소, 산소, 황, 설퍼닐 및 설포닐로부터 선택된 헤테로 원자 사슬 멤버를 포함하는, 길이가 2 내지 8개의 사슬 멤버의 포화된 사슬(포화된 사슬은 선택적으로  $=O$ ,  $C_{1-4}$  하이드로카빌 및 불소로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고, 같은 탄소 원자 상의 2개의 하이드로카빌 치환기는 3 내지 5개의 고리 멤버의 고리를 형성하도록 선택적으로 결합할 수 있으며;
- [0214] 단 A가 결합일 때,  $R^7$ 은  $Cyc^1$ 이고; 또한, 단  $R^7$ 이 수소일 때, A는 적어도 4개의 사슬 멤버의 사슬 길이를 가지고 적어도 2개의 헤테로 원자 사슬 멤버를 포함한다)
- [0215] 로부터 선택되는 화합물.
- [0216] 1.32 구체예 1.31에 있어서, A는
- [0217] (i) 결합; 및
- [0218] (ii) 적어도 하나의 탄소 원자 사슬 멤버, 질소 및 산소로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로 원자 사슬 멤버, 및 선택적으로 하나 이상의 추가의 탄소 원자 사슬 멤버 및/또는 질소, 산소, 황, 설퍼닐 및 설포닐로부터 선택된 헤테로 원자 사슬 멤버를 포함하는, 길이가 2 내지 6개의 사슬 멤버의 포화된 사슬(포화된 사슬은 선택적으로  $=O$ ,  $C_{1-4}$  하이드로카빌 및 불소로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고, 같은 탄소 원자 상의 2개의 하이드로카빌 치환기는 3 내지 5개의 고리 멤버의 고리를 형성하도록 선택적으로 결합할 수 있으며;
- [0219] 단 A가 결합일 때,  $R^7$ 은  $Cyc^1$ 이고; 또한, 단  $R^7$ 이 수소일 때, A는 적어도 4개의 사슬 멤버의 사슬 길이를 가지고 적어도 2개의 헤테로 원자 사슬 멤버를 포함한다)
- [0220] 로부터 선택되는 화합물.
- [0221] 1.33 구체예 1.32에 있어서, A는
- [0222] (i) 결합; 및
- [0223] (ii) 적어도 하나의 탄소 원자 사슬 멤버, 질소 및 산소로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로 원자 사슬 멤버, 및 선택적으로 하나 이상의 추가의 탄소 원자 사슬 멤버 및/또는 질소, 산소, 황, 설퍼닐 및 설포닐로부터 선택된 헤테로 원자 사슬 멤버를 포함하는, 길이가 2 내지 5개의 사슬 멤버의 포화된 사슬(포화된 사슬은 선택적으로  $=O$ ,  $C_{1-4}$  하이드로카빌 및 불소로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고, 같은 탄소 원자 상의 2개의 하이드로카빌 치환기는 3 내지 5개의 고리 멤버의 고리를 형성하도록 선택적으로 결합할 수 있으며;
- [0224] 단 A가 결합일 때,  $R^7$ 은  $Cyc^1$ 이고; 또한, 단  $R^7$ 이 수소일 때, A는 적어도 4개의 사슬 멤버의 사슬 길이를 가지고 적어도 2개의 헤테로 원자 사슬 멤버를 포함한다)
- [0225] 로부터 선택되는 화합물.
- [0226] 1.34 구체예 1.0 내지 구체예 1.1 중 어느 하나에 있어서, A는
- [0227] (i) 결합; 및
- [0228] (ii) 질소 또는 산소인 단일 헤테로 원자 사슬 멤버를 포함하는, 길이가 2 내지 5개의 사슬 멤버의 포화된 사슬(포화된 사슬은 선택적으로  $=O$ ,  $C_{1-4}$  하이드로카빌 및 불소로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되며; 단 A가 결합일 때,  $R^7$ 은  $Cyc^1$ 이고; 또한, 단  $R^7$ 은 수소 이외의 것이다)
- [0229] 로부터 선택되는 화합물.
- [0230] 1.35 구체예 1.34에 있어서, A는
- [0231] (i) 결합; 및
- [0232] (ii) 질소인 단일 헤테로 원자 사슬 멤버를 포함하는, 길이가 2 내지 5개의 사슬 멤버의 포화된 사슬(포화된 사



슬은 선택적으로  $=O$ ,  $C_{1-4}$  하이드로카빌 및 불소로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되며; 단 A가 결합일 때,  $R^7$ 은  $Cyc^1$ 이고; 또한, 단  $R^7$ 은 수소 이외의 것이다)

[0233]로부터 선택되는 화합물.

[0234] 1.36 구체예 1.0 내지 구체예 1.1 중 어느 하나에 있어서, A는

[0235] (i) 결합; 및

[0236] (ii) 질소인 단일 헤테로 원자 사슬 멤버를 포함하는, 길이가 2 내지 5개의 사슬 멤버의 포화된 사슬(포화된 사슬은 선택적으로 메틸 및 불소로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되며; 단 A가 결합일 때,  $R^7$ 은  $Cyc^1$ 이고; 또한, 단  $R^7$ 은 수소 이외의 것이다)

[0237]로부터 선택되는 화합물.

[0238] 1.37 구체예 1.36에 있어서, A는

[0239] (i) 결합; 및

[0240] (ii) 질소인 단일 헤테로 원자 사슬 멤버를 포함하는, 길이가 2 내지 5개의 사슬 멤버의 포화된 사슬(포화된 사슬은 선택적으로 하나 이상의 메틸 기로 치환되며; 단 A가 결합일 때,  $R^7$ 은  $Cyc^1$ 이고; 또한, 단  $R^7$ 은 수소 이외의 것이다)

[0241]로부터 선택되는 화합물.

[0242] 1.38 구체예 1.37에 있어서, A는

[0243] (i) 결합; 및

[0244] (ii) 식  $-(CR^V R^W)_m-NH-(CR^X R^Y)_n-$ 을 가진, 길이가 2 내지 5개의 사슬 멤버의 포화된 사슬(상기 식에서  $R^V$ ,  $R^W$ ,  $R^X$  및  $R^Y$ 는 각각 수소 또는 메틸이고; m은 0, 1, 2 또는 3이고 n은 0, 1, 2 또는 3이며 m과 n의 합은 4 이하이며; 단 A가 결합일 때,  $R^7$ 은  $Cyc^1$ 이고; 또한, 단  $R^7$ 은 수소 이외의 것이다)

[0245]로부터 선택되는 화합물.

[0246] 1.39 구체예 1.38에 있어서, A는

[0247] (i) 결합; 및

[0248] (ii) 식  $-(CR^V R^W)_m-NH-(CR^X R^Y)_n-$ 을 가진, 길이가 2 내지 4개의 사슬 멤버의 포화된 사슬(상기 식에서  $R^V$ ,  $R^W$ ,  $R^X$  및  $R^Y$ 는 각각 수소 또는 메틸이고; m은 0, 1 또는 2이고 n은 0, 1 또는 2이고 m과 n의 합은 3 이하이며; 단 A가 결합일 때,  $R^7$ 은  $Cyc^1$ 이고; 또한, 단  $R^7$ 은 수소 이외의 것이다)

[0249]로부터 선택되는 화합물.

[0250] 1.40 구체예 1.30H, 1.30J, 1.38 및 1.39 중 어느 하나에 있어서, 둘 이하의  $R^V$ ,  $R^W$ ,  $R^X$  또는  $R^Y$  기는 메틸인 화합물.

[0251] 1.41 구체예 1.30B, 1.30C, 1.30K, 1.30L, 1.38 및 1.39 중 어느 하나에 있어서,  $R^V$ ,  $R^W$ ,  $R^X$  및  $R^Y$  모두는 수소인 화합물.

[0252] 1.42 구체예 1.41에 있어서, 하나의  $R^V$ ,  $R^W$ ,  $R^X$  또는  $R^Y$  기는 메틸이고 나머지는 모두 수소인 화합물.

[0253] 1.43 구체예 1.0 내지 구체예 1.42 중 어느 하나에 있어서, A는 포화된 사슬인 화합물.

[0254] 1.43A 구체예 1.0 내지 구체예 1.30A 중 어느 하나에 있어서, A는 결합;  $-CH_2-NH-C(=O)-$ ,  $-NH-CH_2-$ ;  $-(CH_2)-NH-(CH_2)-$ ;  $-(CH_2)-N(Me)-(CH_2)-(CH_2)-$ ;  $-(CH_2)-NH-(CH_2)-(CH_2)-$ ;  $-(CH_2)-(CH_2)-NH-(CH_2)-$ ;  $-(CH_2)-NH-(CHMe)-$ ;



$-(CH_2)-NH-(CHMe)-(CH_2)-$ ;  $-NH-CH_2-CH_2-$ ;  $-(CH_2)-NH-(CMe_2)-(CH_2)-$ ;  $-O-$ ;  $-O-(CH_2)-$ ;  $-(CH_2)-NH-$ ;  $-(CH_2)-NMe-$ ; 및  $-CH_2-$ 로부터 선택되는 화합물.

[0255] 1.44 구체예 1.0 내지 구체예 1.30A 중 어느 하나에 있어서, A는 결합;  $-NH-CH_2-$ ;  $-(CH_2)-NH-(CH_2)-$ ;  $-(CH_2)-N(Me)-(CH_2)-$ ;  $-(CH_2)-NH-(CH_2)-(CH_2)-$ ;  $-(CH_2)-(CH_2)-NH-(CH_2)-$ ; 및  $-(CH_2)-NH-(CHMe)-$ 로부터 선택되는 화합물.

[0256] 1.45 구체예 1.44에 있어서, A는 결합인 화합물.

[0257] 1.46 구체예 1.44에 있어서, A는  $-NH-CH_2-$ ;  $-(CH_2)-NH-(CH_2)-$ ;  $-(CH_2)-NH-(CH_2)-(CH_2)-$ ;  $-(CH_2)-(CH_2)-NH-(CH_2)-$ ; 및  $-(CH_2)-NH-(CHMe)-$ 로부터 선택되는 화합물.

[0258] 1.47 구체예 1.46에 있어서, A는  $-(CH_2)-NH-(CH_2)-$ ;  $-(CH_2)-NH-(CH_2)-(CH_2)-$ ;  $-(CH_2)-(CH_2)-NH-(CH_2)-$ ; 및  $-(CH_2)-NH-(CHMe)-$ 로부터 선택되는 화합물.

[0259] 1.48 구체예 1.47에 있어서, A는  $-(CH_2)-NH-(CH_2)-$ 인 화합물.

[0260] 1.49 구체예 1.47에 있어서, A는  $-(CH_2)-NH-(CH_2)-(CH_2)-$ 인 화합물.

[0261] 1.50 구체예 1.47에 있어서, A는  $-(CH_2)-(CH_2)-NH-(CH_2)-$ 인 화합물.

[0262] 1.51 구체예 1.47에 있어서, A는  $-(CH_2)-NH-(CHMe)-$ 인 화합물.

[0263] 1.51A 구체예 1.43A에 있어서, A는  $-CH_2-NH-C(=O)-$ 인 화합물.

[0264] 1.51B 구체예 1.43A에 있어서, A는  $-NH-CH_2-$ 인 화합물.

[0265] 1.51C 구체예 1.43A에 있어서, A는  $-(CH_2)-N(Me)-(CH_2)-(CH_2)-$ 인 화합물.

[0266] 1.51D 구체예 1.43A에 있어서, A는  $-(CH_2)-NH-(CHMe)-(CH_2)-$ 인 화합물.

[0267] 1.51E 구체예 1.43A에 있어서, A는  $-NH-CH_2-CH_2-$ 인 화합물.

[0268] 1.51F 구체예 1.43A에 있어서, A는  $-(CH_2)-NH-(CMe_2)-(CH_2)-$ 인 화합물.

[0269] 1.51G 구체예 1.43A에 있어서, A는  $-O-$ 인 화합물.

[0270] 1.51H 구체예 1.43A에 있어서, A는  $-O-(CH_2)-$ 인 화합물.

[0271] 1.51J 구체예 1.43A에 있어서, A는  $-(CH_2)-NH-$ 인 화합물.

[0272] 1.51K 구체예 1.43A에 있어서, A는  $-(CH_2)-NMe-$ 인 화합물.

[0273] 1.51L 구체예 1.43A에 있어서, A는  $-CH_2-$ 인 화합물.

[0274] 1.51M 구체예 1.0 내지 구체예 1.30A 중 어느 하나에 있어서, A는 기  $NR^f$ 이며  $R^f$ 은 수소 또는 메틸인 화합물.

[0275] 1.51N 구체예 1.51M에 있어서,  $R^f$ 은 수소인 화합물.

[0276] 1.51P 구체예 1.0 내지 구체예 1.51N 중 어느 하나에 있어서,  $R^7$ 은 수소;  $R^{11}SO_2-$ ; 아미노;  $NH-Hyd^1$ ;  $N(Hyd^1)_2$ ; 및  $Cyc^1$ 기로부터 선택되는데,  $Cyc^1$ 은 3 내지 9개의 고리 멤버의 탄소환식 또는 헤테로환식 방향족 또는 비-방향족 기이며, 고리 멤버 중 0 내지 3개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택되고, 탄소환식 또는 헤테로환식 방향족 또는 비-방향족 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^8$ 로 치환되며; 단 A가 결합,  $(CR^pR^q)_x$ , 산소 원자 또는  $NR^f$ 일 때,  $R^7$ 은 수소 이외의 것이고; 또한, 단  $R^7$ 이 수소일 때, A는 적어도 4개의 사슬 멤버의 사슬 길이를 갖고 적어도 2개의 헤테로 원자 사슬 멤버를 포함하는 화합물.

- [0277] 1.52 구체예 1.51P에 있어서,  $R^7$ 은 수소;  $R^{11}SO_2-$ ; 아미노,  $NH-Hyd^1$ ,  $N(Hyd^1)_2$ ; 및  $Cyc^1$ 기로부터 선택되는데,  $Cyc^1$ 은 3 내지 9개의 고리 멤버의 탄소환식 또는 헤테로환식 방향족 또는 비-방향족 기이며, 고리 멤버 중 0 내지 3개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택되고, 탄소환식 또는 헤테로환식 방향족 또는 비-방향족 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^8$ 로 치환되는 화합물.
- [0278] 1.53 구체예 1.52에 있어서,  $R^7$ 은 수소;  $R^{11}SO_2-$ ; 아미노,  $NH-Hyd^1$ ,  $N(Hyd^1)_2$ ; 및  $Cyc^1$ 기로부터 선택되는데,  $Cyc^1$ 은 3 내지 8개의 고리 멤버의 탄소환식 또는 헤테로환식 방향족 또는 비-방향족 기이며, 고리 멤버 중 0 내지 3개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택되고, 탄소환식 또는 헤테로환식 방향족 또는 비-방향족 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^8$ 로 치환되는 화합물.
- [0279] 1.54 구체예 1.53에 있어서,  $R^7$ 은 수소;  $R^{11}SO_2-$ ; 아미노,  $NH-Hyd^1$ ,  $N(Hyd^1)_2$ ; 및  $Cyc^1$ 기로부터 선택되는데,  $Cyc^1$ 은 3 내지 7개의 고리 멤버의 탄소환식 또는 헤테로환식 방향족 또는 비-방향족 기이며, 고리 멤버 중 0 내지 3개는 O, N 및 S 및 이것의 산화된 형태로부터 선택되고, 탄소환식 또는 헤테로환식 방향족 또는 비-방향족 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^8$ 로 치환되는 화합물.
- [0280] 1.55 구체예 1.54에 있어서,  $R^7$ 은 수소;  $R^{11}SO_2-$ ; 아미노,  $NH-Hyd^1$ ,  $N(Hyd^1)_2$ ; 및  $Cyc^1$ 기로부터 선택되는데,  $Cyc^1$ 은 5 또는 6개의 고리 멤버의 탄소환식 또는 헤테로환식 방향족 또는 비-방향족 기이며, 고리 멤버 중 0 내지 2개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택되고, 탄소환식 또는 헤테로환식 방향족 또는 비-방향족 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^8$ 로 치환되는 화합물.
- [0281] 1.56 구체예 1.54에 있어서,  $R^7$ 은  $R^{11}SO_2-$ ; 아미노,  $NH-Hyd^1$ ,  $N(Hyd^1)_2$ ; 및  $Cyc^1$ 기로부터 선택되는데,  $Cyc^1$ 은 5, 6 또는 7개의 고리 멤버의 탄소환식 또는 헤테로환식 방향족 또는 비-방향족 기이며, 고리 멤버 중 0 내지 2개는 O, N 및 S 및 이것의 산화된 형태로부터 선택되고, 탄소환식 또는 헤테로환식 방향족 또는 비-방향족 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^8$ 로 치환되는 화합물.
- [0282] 1.57 구체예 1.0 내지 구체예 1.56 중 어느 하나에 있어서,  $R^7$ 은  $Cyc^1$ 기인 화합물.
- [0283] 1.57A 구체예 1.57에 있어서,  $Cyc^1$ 은 3 내지 9개의 고리 멤버의 탄소환식 또는 헤테로환식 방향족 또는 비-방향족 기이며, 고리 멤버 중 0 내지 3개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택되고, 탄소환식 또는 헤테로환식 방향족 또는 비-방향족 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^8$ 로 치환되는 화합물.
- [0284] 1.57B 구체예 1.57A에 있어서,  $Cyc^1$ 은 3 내지 8개의 고리 멤버의 탄소환식 또는 헤테로환식 방향족 또는 비-방향족 기이며, 고리 멤버 중 0 내지 3개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택되고, 탄소환식 또는 헤테로환식 방향족 또는 비-방향족 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^8$ 로 치환되는 화합물.
- [0285] 1.57C 구체예 1.57B에 있어서,  $Cyc^1$ 은 3 내지 7개의 고리 멤버의 탄소환식 또는 헤테로환식 방향족 또는 비-방향족 기이며, 고리 멤버 중 0 내지 3개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택되고, 탄소환식 또는 헤테로환식 방향족 또는 비-방향족 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^8$ 로 치환되는 화합물.
- [0286] 1.57D 구체예 1.57C에 있어서,  $Cyc^1$ 은 3 내지 7개의 고리 멤버의 탄소환식 또는 헤테로환식 방향족 또는 비-방향족 기이며, 고리 멤버 중 0 내지 2개는 O 및 N으로부터 선택되고, 탄소환식 또는 헤테로환식 방향족 또는 비-방향족 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^8$ 로 치환되는 화합물.
- [0287] 1.57E 구체예 1.57D에 있어서,  $Cyc^1$ 은 사이클로프로판, 페닐, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린 및 1,4-디아제판으로부터 선택된 탄소환식 또는 헤테로환식 방향족 또는 비-방향족 기이며, 탄소환식 또는 헤테로환식 방향족 또는 비-방향족 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^8$ 로 치환되는 화합물.

- [0288] 1.58 구체예 1.56에 있어서,  $R^7$ 은  $R^{11}SO_2$ -; 아미노,  $NH-Hyd^1$  및  $N(Hyd^1)_2$ 로부터 선택되는 화합물.
- [0289] 1.59 구체예 1.56에 있어서,  $R^7$ 은  $R^{11}SO_2$ -인 화합물.
- [0290] 1.60 구체예 1.56에 있어서,  $R^7$ 은 아미노,  $NH-Hyd^1$  및  $N(Hyd^1)_2$ 로부터 선택되는 화합물.
- [0291] 1.61 구체예 1.0 내지 구체예 1.57 중 어느 하나에 있어서, 모이어티  $A-R^7$ 은 선택적으로 치환된 비페닐 기 이외의 것인 화합물.
- [0292] 1.61A 구체예 1.0 내지 구체예 1.57 중 어느 하나에 있어서, A가 결합이고  $R^7$ 이  $Cyc^1$ 일 때,  $Cyc^1$ 은 비-방향족 탄소환식 또는 헤테로환식 기인 화합물.
- [0293] 1.61B 구체예 1.0 내지 구체예 1.57, 구체예 1.61 및 구체예 1.61A 중 어느 하나에 있어서,  $Cyc^1$ 은 5 내지 9개의 고리 멤버의 탄소환식 또는 헤테로환식 방향족 기이며, 고리 멤버 중 0 내지 3개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택되고, 탄소환식 또는 헤테로환식 방향족 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^8$ 로 치환되는 화합물.
- [0294] 1.62 구체예 1.57, 구체예 1.61, 구체예 1.61A 및 구체예 1.61B 중 어느 하나에 있어서,  $Cyc^1$ 은 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^8$ 로 치환되는 벤젠 고리인 화합물.
- [0295] 1.63 구체예 1.57, 구체예 1.61, 구체예 1.61A 및 구체예 1.61B 중 어느 하나에 있어서,  $Cyc^1$ 은 5 내지 9개의 고리 멤버의 헤테로환식 방향족 기이며, 고리 멤버 중 0 내지 3개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택되고, 헤테로환식 방향족 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^8$ 로 치환되는 화합물.
- [0296] 1.64 구체예 1.57, 구체예 1.61, 구체예 1.61A 및 구체예 1.61B 중 어느 하나에 있어서,  $Cyc^1$ 은 4 내지 7개의 고리 멤버의 헤테로환식 비-방향족 기이며, 고리 멤버 중 1 또는 2개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택되고, 헤테로환식 비-방향족 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^8$ 로 치환되는 화합물.
- [0297] 1.65 구체예 1.64에 있어서,  $Cyc^1$ 은 5, 6 또는 7개의 고리 멤버의 헤테로환식 비-방향족 기이며, 고리 멤버 중 1 또는 2개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택되고, 헤테로환식 비-방향족 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^8$ 로 치환되는 화합물.
- [0298] 1.66 구체예 1.64에 있어서,  $Cyc^1$ 은 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린, 티오모르폴린-S-S-이산화물, 아제판, 디아제판, 테트라하이드로푸란 및 테트라하이드로피란으로부터 선택된 헤테로환식 비-방향족 기이며, 헤테로환식 비-방향족 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^8$ 로 치환되는 화합물.
- [0299] 1.67 구체예 1.66에 있어서,  $Cyc^1$ 은 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 아제판 및 디아제판으로부터 선택되고, 헤테로환식 비-방향족 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^8$ 로 치환되는 화합물.
- [0300] 1.68 구체예 1.67에 있어서,  $Cyc^1$ 은 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진 및 모르폴린으로부터 선택되고, 헤테로환식 비-방향족 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^8$ 로 치환되는 화합물.
- [0301] 1.69 구체예 1.68에 있어서,  $Cyc^1$ 은 피페리딘 및 모르폴린으로부터 선택되고, 헤테로환식 비-방향족 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^8$ 로 치환되는 화합물.
- [0302] 1.70 구체예 1.69에 있어서,  $Cyc^1$ 은 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^8$ 로 치환되는 피페리딘인 화합물.
- [0303] 1.71 구체예 1.69에 있어서,  $Cyc^1$ 은 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^8$ 로 치환되는 모르폴린인 화합물.

- [0304] 1.71A 구체예 1.68에 있어서, Cyc<sup>1</sup>은 선택적으로 하나 이상의 치환기 R<sup>8</sup>로 치환되는 피페라진인 화합물.
- [0305] 1.72 구체예 1.57, 구체예 1.61, 구체예 1.61A 및 구체예 1.61B 중 어느 하나에 있어서, Cyc<sup>1</sup>은 벤젠 고리, 피페리딘 및 모르폴린으로부터 선택되며, 각각은 선택적으로 하나 이상의 치환기 R<sup>8</sup>로 치환되는 화합물.
- [0306] 1.73 구체예 1.1 내지 구체예 1.57 및 구체예 1.61 내지 구체예 1.72 중 어느 하나에 있어서, R<sup>8</sup>은
- [0307] ● 불소;
- [0308] ● 염소;
- [0309] ● 브롬;
- [0310] ● 옥소;
- [0311] ● 시아노;
- [0312] ● 3 내지 7개의 고리 멤버를 가진 탄소환식 또는 헤테로환식 기(고리 멤버 중 0, 1, 2 또는 3개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로 원자 고리 멤버이고, 탄소환식 또는 헤테로환식 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기 R<sup>9</sup>로 치환된다); 및
- [0313] ● R<sup>a</sup>-R<sup>b</sup>기
- [0314]로부터 선택되는 화합물.
- [0315] 1.74 구체예 1.73에 있어서, R<sup>8</sup>은
- [0316] ● 불소;
- [0317] ● 염소;
- [0318] ● 브롬;
- [0319] ● 옥소;
- [0320] ● 시아노;
- [0321] ● 3 내지 6개의 고리 멤버를 가진 탄소환식 기(탄소환식 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기 R<sup>9</sup>로 치환된다);
- [0322] ● 4 내지 7개의 고리 멤버를 가진 헤테로환식 기(고리 멤버 중 1, 2 또는 3개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로 원자 고리 멤버이고, 헤테로환식 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기 R<sup>9</sup>로 치환된다); 및
- [0323] ● R<sup>a</sup>-R<sup>b</sup>기
- [0324]로부터 선택되는 화합물.
- [0325] 1.75 구체예 1.1 내지 구체예 1.57 및 구체예 1.61 내지 구체예 1.74 중 어느 하나에 있어서, R<sup>8</sup>은
- [0326] ● 불소;
- [0327] ● 염소;
- [0328] ● 브롬;
- [0329] ● 옥소;
- [0330] ● 시아노;
- [0331] ● 3 내지 7개의 고리 멤버를 가진 탄소환식 또는 헤테로환식 기(고리 멤버 중 0, 1 또는 2개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로 원자 고리 멤버이고, 탄소환식 또는 헤테로환식 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기 R<sup>9</sup>로 치환된다); 및

- [0332] ●  $R^a-R^b$ 기
- [0333]로부터 선택되고,
- [0334]  $R^a$ 는 결합, O, CO,  $X^1C(X^2)$ ,  $C(X^2)X^1$ ,  $X^1C(X^2)X^1$ , S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>c</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup> 또는 NR<sup>c</sup>SO<sub>2</sub>이고;
- [0335]  $R^b$ 는:
- [0336] ● 수소;
- [0337] ● 3 내지 7개의 고리 멤버를 가진 탄소환식 및 헤테로환식 기(고리 멤버 중 0, 1 또는 2개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로 원자 고리 멤버이고, 탄소환식 또는 헤테로환식 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기 R<sup>9</sup>로 치환된다); 또는
- [0338] ● 선택적으로 하이드록시; 옥소; 불소; 시아노; 카복시; 아미노; 모노- 또는 디-C<sub>1-2</sub> 하이드로카빌아미노; 및 3 내지 7개의 고리 멤버를 가지는 탄소환식 및 헤테로환식 기(고리 멤버 중 0, 1 또는 2개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로 원자 고리 멤버이고, 탄소환식 또는 헤테로환식 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기 R<sup>9</sup>로 치환된다)로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 비환식 C<sub>1-6</sub> 하이드로카빌 기(비환식 C<sub>1-6</sub> 하이드로카빌 기의 모두는 아니지만 하나 또는 두 개의 탄소 원자는 선택적으로 O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, NMe, CO<sub>2</sub>, OC(=O), CONH, NHCO; CON(Me) 및 N(Me)CO로 대체될 수 있다)
- [0339]이고;
- [0340] R<sup>c</sup>는 수소 또는 C<sub>1-4</sub> 하이드로카빌이고;
- [0341] X<sup>1</sup>은 O, S 또는 NR<sup>c</sup>이고;
- [0342] X<sup>2</sup>는 =O, =S 또는 =NR<sup>c</sup>이며;
- [0343] 치환기 R<sup>9</sup>가 탄소환식 또는 헤테로환식 기를 포함하지 않으면, R<sup>9</sup>는 R<sup>8</sup>로부터 선택되는 화합물.
- [0344] 1.76 구체예 1.75에 있어서, R<sup>8</sup>은
- [0345] ● 불소;
- [0346] ● 염소;
- [0347] ● 브롬;
- [0348] ● 옥소;
- [0349] ● 시아노;
- [0350] ● 3 내지 6개의 고리 멤버를 가진 탄소환식 기(탄소환식 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기 R<sup>9</sup>로 치환된다);
- [0351] ● 4 내지 7개의 고리 멤버를 가진 헤테로환식 기(고리 멤버 중 1 또는 2개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로 원자 고리 멤버이고, 탄소환식 또는 헤테로환식 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기 R<sup>9</sup>로 치환된다); 및
- [0352] ●  $R^a-R^b$ 기
- [0353]로부터 선택되고;
- [0354]  $R^a$ 는 결합, O, CO, OC(O), C(O)O, NR<sup>c</sup>C(O), C(O)NR<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>c</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup> 또는 NR<sup>c</sup>SO<sub>2</sub>이고;
- [0355]  $R^b$ 는:

- [0356] ● 수소;
- [0357] ● 3 내지 6개의 고리 멤버를 가진 탄소환식 기(탄소환식 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 치환된다);
- [0358] ● 4 내지 7개의 고리 멤버를 가진 헤테로환식 기(고리 멤버 중 0, 1 또는 2개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로 원자 고리 멤버이고, 탄소환식 또는 헤테로환식 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 치환된다); 또는
- [0359] ● 선택적으로 하이드록시; 옥소; 불소; 시아노; 카복시; 아미노; 모노- 또는 디- $C_{1-2}$  하이드로카빌아미노; 및 3 내지 6개의 고리 멤버를 가진 탄소환식 기 및 4 내지 7개의 고리 멤버를 가진 헤테로환식 기(고리 멤버 중 1 또는 2개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로 원자 고리 멤버이고, 탄소환식 또는 헤테로환식 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 치환된다)로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되는 비환식  $C_{1-4}$  하이드로카빌 기(비환식  $C_{1-6}$  하이드로카빌 기의 모두는 아니지만 하나의 탄소 원자는 선택적으로 O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, NMe, CO<sub>2</sub>, OC(=O), CONH, NHCO; CON(Me) 및 N(Me)CO로 대체될 수 있다)
- [0360] 이고;
- [0361]  $R^c$ 는 수소 또는  $C_{1-4}$  알킬이고;
- [0362]  $X^1$ 은 O, S 또는  $NR^c$ 이고;
- [0363]  $X^2$ 는 =O, =S 또는  $=NR^c$ 이고;
- [0364]  $R^9$ 는 불소, 염소, 브롬, 옥소, 시아노,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{3-4}$  사이클로알킬, 사이클로프로필메틸,  $C_{1-4}$  알콕시, 하이드록시, 아미노, 모노- 또는 디- $C_{1-4}$  알킬아미노, 카르바모일, 모노- 또는 디- $C_{1-4}$  알킬카르바모일, 아미노설포닐, 모노- 또는 디- $C_{1-4}$  알킬아미노설포닐,  $C_{1-4}$  알킬설포나미도로부터 선택되고,  $R^9$ 가  $C_{1-4}$  알킬 기로 구성되거나 이것을 포함할 때,  $C_{1-4}$  알킬 기는 선택적으로 하나 이상의 불소 원자로 또는  $C_{1-2}$  알콕시에 의해 치환되는 화합물.
- [0365] 1.77 구체예 1.76에 있어서,  $R^8$ 은
- [0366] ● 불소;
- [0367] ● 염소;
- [0368] ● 브롬;
- [0369] ● 옥소;
- [0370] ● 시아노;
- [0371] ● 3 내지 6개의 고리 멤버를 가진 탄소환식 기(탄소환식 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 치환된다);
- [0372] ● 4 내지 7개의 고리 멤버를 가진 헤테로환식 기(고리 멤버 중 1 또는 2개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로 원자 고리 멤버이고, 탄소환식 또는 헤테로환식 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 치환된다); 및
- [0373] ●  $R^a-R^b$ 기
- [0374] 로부터 선택되고;
- [0375]  $R^a$ 는 결합, O, CO, OC(O), C(O)O,  $NR^cC(O)$ , C(O) $NR^c$ ,  $NR^cC(O)NR^c$ , S, SO, SO<sub>2</sub>,  $NR^c$ , SO<sub>2</sub> $NR^c$  또는  $NR^cSO_2$ 이고;
- [0376]  $R^b$ 는:
- [0377] ● 수소;

- [0378] ● 3 내지 6개의 고리 멤버를 가진 탄소환식 기(탄소환식 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 치환된다);
- [0379] ● 4 내지 7개의 고리 멤버를 가진 헤테로환식 기(고리 멤버 중 0, 1 또는 2개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로 원자 고리 멤버이고, 탄소환식 또는 헤테로환식 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 치환된다); 또는
- [0380] ● 선택적으로 하이드록시; 옥소; 불소; 시아노; 카복시; 아미노; 모노- 또는 디- $C_{1-2}$  하이드로카빌아미노; 및 3 내지 6개의 고리 멤버를 가진 탄소환식 기 및 4 내지 7개의 고리 멤버를 가진 헤테로환식 기(고리 멤버 중 1 또는 2개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로 원자 고리 멤버이고, 탄소환식 또는 헤테로환식 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 치환된다)로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 비환식  $C_{1-4}$  하이드로카빌 기(비환식  $C_{1-6}$  하이드로카빌 기의 모두는 아니지만 하나의 탄소 원자는 선택적으로 O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, NMe, CO<sub>2</sub>, OC(=O), CONH, NHCO; CON(Me) 및 N(Me)CO로 대체될 수 있다)
- [0381] 이고;
- [0382]  $R^c$ 는 수소 또는  $C_{1-4}$  알킬이고;
- [0383]  $X^1$ 은 O, S 또는  $NR^c$ 이고;
- [0384]  $X^2$ 는 =O, =S 또는  $=NR^c$ 이고;
- [0385]  $R^9$ 는 불소, 염소, 브롬, 옥소, 시아노,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{3-4}$  사이클로알킬, 사이클로프로필메틸,  $C_{1-4}$  알콕시, 하이드록시, 아미노, 모노- 또는 디- $C_{1-4}$  알킬아미노, 카르바모일, 모노- 또는 디- $C_{1-4}$  알킬카르바모일, 아미노설포닐, 모노- 또는 디- $C_{1-4}$  알킬아미노설포닐,  $C_{1-4}$  알킬설폰아미도로부터 선택되고,  $R^9$ 가  $C_{1-4}$  알킬 기로 구성되거나 이것을 포함할 때,  $C_{1-4}$  알킬 기는 선택적으로 하나 이상의 불소 원자로 또는  $C_{1-2}$  알콕시에 의해 치환되는 화합물.
- [0386] 1.78 구체예 1.77에 있어서,  $R^8$ 은
- [0387] ● 불소;
- [0388] ● 염소;
- [0389] ● 브롬;
- [0390] ● 옥소;
- [0391] ● 시아노;
- [0392] ● 3 내지 5개의 고리 멤버를 가지는 탄소환식 기;
- [0393] ● 5 내지 6개의 고리 멤버를 가지는 헤테로환식 기(고리 멤버 중 1 또는 2개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로 원자 고리 멤버이고, 탄소환식 또는 헤테로환식 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 치환된다); 및
- [0394] ●  $R^a-R^b$ 기
- [0395] 로부터 선택되고;
- [0396]  $R^a$ 는 결합, O, CO, OC(O), C(O)O,  $NR^cC(O)$ ,  $C(O)NR^c$ ,  $NR^cC(O)NR^c$ , S, SO, SO<sub>2</sub>,  $NR^c$ , SO<sub>2</sub> $NR^c$  또는  $NR^cSO_2$ 이고;
- [0397]  $R^b$ 는:
- [0398] ● 수소;
- [0399] ● 3 내지 5개의 고리 멤버를 가지는 탄소환식 기;



- [0400] ● 5 내지 6개의 고리 멤버를 가지는 헤테로환식 기(고리 멤버 중 1 또는 2개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로 원자 고리 멤버이고, 탄소환식 또는 헤테로환식 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 치환된다); 또는
- [0401] ● 선택적으로 하이드록시; 옥소; 불소; 시아노; 아미노; 모노- 또는 디-메틸아미노; 3 내지 5개의 고리 멤버를 가지는 탄소환식 기 및 5 내지 6개의 고리 멤버를 가지는 헤테로환식 기(고리 멤버 중 1 또는 2개는 O, N 및 S 및 이들의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로 원자 고리 멤버이고, 탄소환식 또는 헤테로환식 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 치환된다)로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된  $C_{1-4}$  알킬 기
- [0402] 이고;
- [0403]  $R^c$ 는 수소 또는 메틸이고;
- [0404] (i) 탄소환식 또는 헤테로환식 기가 비-방향족일 때,  $R^9$ 는 불소, 옥소, 시아노,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{3-4}$  사이클로알킬, 사이클로프로필메틸,  $C_{1-4}$  알콕시, 하이드록시, 아미노, 모노- 또는 디- $C_{1-4}$  알킬아미노, 카르바모일, 모노- 또는 디- $C_{1-4}$  알킬카르바모일, 아미노설포닐, 모노- 또는 디- $C_{1-4}$  알킬아미노설포닐,  $C_{1-4}$  알킬설폰아미도로부터 선택되고,  $R^9$ 가  $C_{1-4}$  알킬 기로 구성되거나 이것을 포함할 때,  $C_{1-4}$  알킬 기는 선택적으로  $C_{1-2}$  알콕시로 치환되고; (ii) 탄소환식 또는 헤테로환식 기가 방향족일 때,  $R^9$ 는 불소, 염소, 브롬, 시아노,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{3-4}$  사이클로알킬, 사이클로프로필메틸,  $C_{1-4}$  알콕시, 하이드록시, 아미노, 모노- 또는 디- $C_{1-4}$  알킬아미노, 카르바모일, 모노- 또는 디- $C_{1-4}$  알킬카르바모일, 아미노설포닐, 모노- 또는 디- $C_{1-4}$  알킬아미노설포닐,  $C_{1-4}$  알킬설폰아미도로부터 선택되고,  $R^9$ 가  $C_{1-4}$  알킬 기로 구성되거나 이것을 포함할 때,  $C_{1-4}$  알킬 기는 선택적으로 하나 이상의 불소 원자로 또는  $C_{1-2}$  알콕시에 의해 치환되는 화합물.
- [0405] 1.79 구체예 1.78에 있어서,  $R^8$ 은
- [0406] ● 불소;
- [0407] ● 염소;
- [0408] ● 브롬;
- [0409] ● 옥소;
- [0410] ● 시아노;
- [0411] ● 5 내지 6개의 고리 멤버를 가지는 헤테로환식 기(고리 멤버 중 1 또는 2개는 O, N 및 S로부터 선택된 헤테로 원자 고리 멤버이고, 탄소환식 또는 헤테로환식 기는 선택적으로 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 치환된다); 및
- [0412] ●  $R^a-R^b$ 기
- [0413]로부터 선택되고;
- [0414]  $R^a$ 는 결합, O, CO 또는  $SO_2$ 이고;
- [0415]  $R^b$ 는:
- [0416] ● 사이클로프로필;
- [0417] ● 5 내지 6개의 고리 멤버를 가지는 헤테로환식 기(고리 멤버 중 1 또는 2개는 O, N 및 S로부터 선택된 헤테로 원자 고리 멤버이고, 탄소환식 또는 헤테로환식 기는 선택적으로 하나 이상의 메틸 치환기  $R^9$ 로 치환된다); 또는
- [0418] ● 선택적으로 옥소; 불소; 시아노; 아미노; 모노- 또는 디-메틸아미노; 사이클로프로필; 및 5 내지 6개의 고리 멤버를 가지는 헤테로환식 기(고리 멤버 중 1 또는 2개는 O, N 및 S로부터 선택된 헤테로 원자 고리 멤버이고,



탄소환식 또는 헤테로환식 기는 선택적으로 하나 이상의 메틸 치환기  $R^9$ 로 치환된다)로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된  $C_{1-4}$  알킬 기;

- [0419] 인 화합물.
- [0420] 1.79A 구체에 1.76에 있어서,  $R^8$ 은
- [0421] ● 불소;
- [0422] ● 염소;
- [0423] ● 옥소;
- [0424] ● 시아노;
- [0425] ●  $R^a-R^b$ 기
- [0426] 로부터 선택되고;
- [0427]  $R^a$ 는 결합, O, CO 또는  $SO_2$ 이고;
- [0428]  $R^b$ 는
- [0429] ● 사이클로프로필; 및
- [0430] ● 선택적으로 하이드록시; 메톡시; 옥소; 불소; 시아노; 아미노; 모노- 또는 디-메틸아미노; 및 사이클로프로필로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된  $C_{1-4}$  알킬 기
- [0431] 인 화합물.
- [0432] 1.79B 구체에 1.79에 있어서,  $R^8$ 은 불소,  $C_{1-3}$  알킬, 사이클로프로필카르보닐, 디메틸아미노아세틸, 아미노카르보닐메틸 및 하이드록시에틸로부터 선택되는 화합물.
- [0433] 1.79C 구체에 1.79에 있어서,  $R^8$ 은  $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되는 화합물.
- [0434] 1.79D 구체에 1.79C에 있어서,  $R^8$ 은  $C_{1-3}$  알킬로부터 선택되는 화합물.
- [0435] 1.79E 구체에 1.79D에 있어서,  $R^8$ 은 메틸, 에틸 및 아이소프로필로부터 선택되는 화합물.
- [0436] 1.79F 구체에 1.79E에 있어서,  $R^8$ 은 메틸인 화합물.
- [0437] 1.79G 구체에 1.79E에 있어서,  $R^8$ 은 에틸인 화합물.
- [0438] 1.79H 구체에 1.79E에 있어서,  $R^8$ 은 아이소프로필인 화합물.
- [0439] 1.80 구체에 1.77에 있어서,
- [0440] (i) Cyc<sup>1</sup>은 비-방향족 기이고,  $R^8$ 은 없거나  $C_{1-4}$  하이드로카빌,  $C_{1-4}$  하이드로카빌설폰, 옥소, 디- $C_{1-4}$  하이드로카빌아미노- $C_{1-4}$ 알카노일; 및  $C_{1-4}$  하이드로카빌카르보닐로부터 선택되거나; 또는
- [0441] (ii) Cyc<sup>1</sup>은 방향족 기이고,  $R^8$ 은 없거나  $C_{1-4}$  하이드로카빌; 할로젠;  $C_{1-4}$  하이드로카빌옥시; 시아노; 메틸렌디옥시; 카르바모일; 모노- 또는 디- $C_{1-4}$  알킬카르바모일; O, N 및 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로 원자를 포함하는 5- 또는 6-원자 포화된 헤테로환식 고리로부터 선택되고, 헤테로환식 고리는 선택적으로 하나 이상의  $C_{1-4}$  알킬 기 치환기로 치환되며; 각각의  $C_{1-4}$  하이드로카빌 및  $C_{1-4}$  하이드로카빌옥시 기에서 하이드로카빌 모이어티는 선택적으로 불소, 하이드록시, 아미노, 모노- 또는 디- $C_{1-4}$  알킬아미노, 옥소 및  $C_{1-2}$  알킬로부터 선택된 하나

이상의 치환기로 치환되는 화합물.

- [0442] 1.81 구체예 1.80에 있어서,
- [0443] (i) Cyc<sup>1</sup>은 비-방향족 기이고, R<sup>8</sup>은 없거나 C<sub>1-4</sub> 하이드로카빌, C<sub>1-4</sub> 하이드로카빌설폰, 옥소, 디-C<sub>1-4</sub> 하이드로카빌아미노아세틸 및 C<sub>1-4</sub> 하이드로카빌카르보닐로부터 선택되거나; 또는
- [0444] (ii) Cyc<sup>1</sup>은 방향족 기이고, R<sup>8</sup>은 없거나 C<sub>1-4</sub> 하이드로카빌, 할로젠, C<sub>1-4</sub> 하이드로카빌옥시, 시아노, 모르폴리닐, 피페라지닐, N-메틸피페라지닐 및 메틸렌디옥시로부터 선택되며, 각각의 C<sub>1-4</sub> 하이드로카빌 및 C<sub>1-4</sub> 하이드로카빌옥시 기에서 하이드로카빌 모이어티는 선택적으로 불소, 하이드록시, 아미노, 모노- 또는 디-C<sub>1-4</sub> 알킬아미노, 옥소 및 C<sub>1-2</sub> 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되는 화합물.
- [0445] 1.82 구체예 1.81에 있어서,
- [0446] (i) Cyc<sup>1</sup>은 비-방향족 기이고, R<sup>8</sup>은 없거나 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알킬설폰, 옥소, 디-C<sub>1-4</sub> 알킬아미노아세틸 및 사이클로프로필카르보닐로부터 선택되거나; 또는
- [0447] (ii) Cyc<sup>1</sup>은 방향족 기이고, R<sup>8</sup>은 없거나 C<sub>1-4</sub> 알킬, 할로젠, C<sub>1-4</sub> 알콕시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 모르폴리닐, 피페라지닐, N-메틸피페라지닐 및 메틸렌디옥시로부터 선택되는 화합물.
- [0448] 1.83 구체예 1.82에 있어서,
- [0449] (i) Cyc<sup>1</sup>은 비-방향족 기이고, R<sup>8</sup>은 없거나 메틸, 메틸설폰, 옥소, N,N-디메틸아미노아세틸 및 사이클로프로필카르보닐로부터 선택되거나; 또는
- [0450] (ii) Cyc<sup>1</sup>은 방향족 기이고, R<sup>8</sup>은 없거나 불소, 염소, 메톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 모르폴리닐, 피페라지닐, N-메틸피페라지닐 및 메틸렌디옥시로부터 선택되는 화합물.
- [0451] 1.84 구체예 1.83에 있어서,
- [0452] (i) Cyc<sup>1</sup>은 비-방향족 헤테로환식 기이고, R<sup>8</sup>은 없거나 메틸 및 사이클로프로필카르보닐로부터 선택되거나; 또는
- [0453] (ii) Cyc<sup>1</sup>은 벤젠 고리이고, R<sup>8</sup>은 없거나 불소로부터 선택되는 화합물.
- [0454] 1.85 구체예 1.0 내지 구체예 1.57E 및 구체예 1.61 내지 구체예 1.84 중 어느 하나에 있어서, 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 R<sup>8</sup>이 R<sup>7</sup>에 존재하는 화합물.
- [0455] 1.86 구체예 1.85에 있어서, 0, 1, 2 또는 3개의 치환기 R<sup>8</sup>이 R<sup>7</sup>에 존재하는 화합물.
- [0456] 1.87 구체예 1.86에 있어서, 0, 1 또는 2개의 치환기 R<sup>8</sup>이 R<sup>7</sup>에 존재하는 화합물.
- [0457] 1.88 구체예 1.87에 있어서, 0개의 치환기 R<sup>8</sup>이 R<sup>7</sup>에 존재하는 화합물.
- [0458] 1.89 구체예 1.87에 있어서, 1개의 치환기 R<sup>8</sup>이 R<sup>7</sup>에 존재하는 화합물.
- [0459] 1.90 구체예 1.87에 있어서, 2개의 치환기 R<sup>8</sup>이 R<sup>7</sup>에 존재하는 화합물.
- [0460] 1.91 구체예 1.86에 있어서, 3개의 치환기 R<sup>8</sup>이 R<sup>7</sup>에 존재하는 화합물.
- [0461] 1.92 구체예 1.0 내지 구체예 1.57 중 어느 하나에 있어서, R<sup>7</sup>은
- [0462] (i) 선택적으로 메틸, 불소, 염소, 메톡시, 시아노, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 디플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 메틸렌디옥시, 모르폴리닐, 피페라지닐, N-메틸피페라지닐, 아세틸, 카르바모일, 메틸카르바모일 및 디메틸카르바모일로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 페닐; 및
- [0463] (ii) 사이클로헥실, 모르폴린-4-일, 모르폴린-2-일, 4-사이클로프로필카르보닐모르폴린-2-일,

N-메틸피페라지닐, N-에틸피페라지닐, N-아이소프로필피페라지닐, 피페리딘-1-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 1-메틸설포닐-피페리딘-4-일, 1-사이클로프로필카르보닐피페리딘-1-일, 1,4-디아제파닐, 4-메틸-디아제판-1-일, 4,4-디플루오로피페리디닐, 피롤리디닐, 3,3-디플루오로피롤리디닐, 피롤리돈-1-일 및 테트라하이드로피란-4-일

[0464]로부터 선택되는 화합물.

[0465] 1.92A 구체에 1.0 내지 구체에 1.57 중 어느 하나에 있어서,  $R^7$ 은

[0466] (i) 선택적으로 메틸, 불소, 염소, 메톡시, 시아노, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 디플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 메틸렌디옥시, 모르폴리닐, 피페라지닐, N-메틸피페라지닐, 아세틸, 카르바모일, 메틸카르바모일 및 디메틸카르바모일로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 페닐; 및

[0467] (ii) 사이클로프로필, 사이클로헥실, 피리디, 메틸아제티디닐, 플루오로-메틸-아제티디닐, 모르폴리닐, 사이클로프로필카르보닐모르폴리닐, 피페라지닐, 메틸피페라지닐, 디메틸피페라지닐, 에틸-메틸-피페라지닐, 에틸피페라지닐, 아이소프로필피페라지닐, 피페리디닐, 메틸피페리디닐, 플루오로피페리디닐, 디플루오로피페리디닐, 플루오로-에틸-피페리딘, 플루오로-메틸-피페리디닐, 디플루오로-메틸-피페리디닐, 디플루오로-에틸-피페리디닐, 플루오로-아이소프로필-피페리디닐, 디메틸-피페리디닐, 에틸-피페리디닐, 메톡시에틸-피페리디닐, 하이드록시에틸-피페리디닐, 아이소프로필-피페리디닐, 아미노카르보닐메틸-피페리디닐, 메틸설포닐-피페리디닐, 사이클로프로필카르보닐피페리디닐, 디아제파닐, 메틸-디아제파닐, 에틸-디아제파닐, 아이소프로필-디아제파닐, 피롤리디닐, 메틸-피롤리디닐, 아이소프로필-피롤리디닐, 디플루오로피롤리디닐, 피롤리도닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 에틸아미노, N-아이소프로필-N-메틸아미노

[0468]로부터 선택되는 화합물.

[0469] 1.92B 구체에 1.92A에 있어서,  $R^7$ 은 페닐; 사이클로프로필, 2-피리디, 1-메틸-아제티딘-3-일, 3-플루오로-1-메틸-아제티딘-3-일, 모르폴린-4-일, 모르폴린-2-일, 4-사이클로프로필카르보닐모르폴린-2-일, 피페라지닐, 2-메틸-피페라진-4-일, 1,2-디메틸-피페라진-4-일, 1-에틸-2-메틸-피페라진-4-일, N-메틸피페라지닐, N-에틸피페라지닐, N-아이소프로필피페라지닐, 피페리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 피페리딘-2-일, 1-메틸-피페리딘-2-일, 피페리딘-3-일, 1-메틸-피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 4-플루오로-피페리딘-4-일, 1-메틸-피페리딘-4-일, 4-플루오로-1-에틸-피페리딘-4-일, 3-플루오로-1-에틸-피페리딘-4-일, 3-플루오로-1-메틸-피페리딘-4-일, 3,3-디플루오로-1-메틸-피페리딘-4-일, 3,3-디플루오로-1-에틸-피페리딘-4-일, 4-플루오로-1-아이소프로필-피페리딘-4-일, 3-플루오로-1-아이소프로필-피페리딘-4-일, 2,6-디메틸-피페리딘-4-일, 1-에틸-피페리딘-4-일, 1-(2-메톡시에틸)-피페리딘-4-일, 1-(2-하이드록시에틸)-피페리딘-4-일, 1-아이소프로필-피페리딘-4-일, 1-아미노카르보닐메틸-피페리딘-4-일, 1-메틸설포닐-피페리딘-4-일, 1-사이클로프로필카르보닐피페리딘-1-일, 1,4-디아제파닐, 4-메틸-디아제판-1-일, 4-에틸-디아제판-1-일, 4-아이소프로필-디아제판-1-일, 4,4-디플루오로피페리디닐, 피롤리디닐, 1-메틸-피롤리딘-3-일, 1-아이소프로필-피롤리딘-3-일, 3,3-디플루오로피롤리디닐, 피롤리돈-1-일, 테트라하이드로푸란-3-일, 테트라하이드로피란-4-y, 에틸아미노 및 N-아이소프로필-N-메틸아미노로부터 선택되는 화합물.

[0470] 1.93 구체에 1.92에 있어서,  $R^7$ 은 페닐, 플루오로페닐, 4-모르폴리닐, 1-메틸-4-피페리디닐 및 1-사이클로프로필카르보닐-피페리딘-4-일로부터 선택되는 화합물.

[0471] 1.94 구체에 1.1에 있어서,

[0472]  $R^1$ 은 수소 또는 메톡시이고;

[0473]  $R^2$ 는 수소 또는 메톡시이고;

[0474]  $R^3$ 는 수소이고;

[0475]  $R^4$ 는 수소이고;

[0476]  $R^5$ 는 수소 또는 시아노이고;

- [0477]  $R^6$ 는 수소이고;
- [0478] A는 결합,  $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ ;  $-(\text{CH}_2)-\text{NH}-(\text{CH}_2)-$ ;  $-(\text{CH}_2)-\text{NH}-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-$ ;  $-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-\text{NH}-(\text{CH}_2)-$ ; 및  $-(\text{CH}_2)-\text{NH}-(\text{CHMe})-$ 로부터 선택되고;
- [0479]  $R^7$ 은 페닐, 4-플루오로페닐, 4-모르폴리닐, 1-메틸-4-피페리디닐 및 1-사이클로프로필카르보닐-피페리딘-4-일로 부터 선택되는 화합물.
- [0480] 1.95 구체예 1.1에 있어서,
- [0481]  $R^1$ 은 메톡시이고;
- [0482]  $R^2$ 는 수소 또는 메톡시이고;
- [0483]  $R^3$ 는 수소이고;
- [0484]  $R^4$ 는 수소이고;
- [0485]  $R^5$ 는 시아노이고;
- [0486]  $R^6$ 는 수소이고;
- [0487] A는 결합,  $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ ;  $-(\text{CH}_2)-\text{NH}-(\text{CH}_2)-$ ;  $-(\text{CH}_2)-\text{NH}-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-$ ;  $-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-\text{NH}-(\text{CH}_2)-$ ; 및  $-(\text{CH}_2)-\text{NH}-(\text{CHMe})-$ 로부터 선택되고;
- [0488]  $R^7$ 은 페닐, 4-플루오로페닐, 4-모르폴리닐, 1-메틸-4-피페리디닐 및 1-사이클로프로필카르보닐-피페리딘-4-일로 부터 선택되는 화합물.
- [0489] 1.96 구체예 1.95에 있어서,
- [0490]  $R^1$ 은 메톡시이고;
- [0491]  $R^2$ 는 수소 또는 메톡시이고;
- [0492]  $R^3$ 는 수소이고;
- [0493]  $R^4$ 는 수소이고;
- [0494]  $R^5$ 는 시아노이고;
- [0495]  $R^6$ 는 수소이고;
- [0496] A는 결합,  $-(\text{CH}_2)-\text{NH}-(\text{CH}_2)-$ ;  $-(\text{CH}_2)-\text{NH}-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-$ ;  $-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-\text{NH}-(\text{CH}_2)-$ ; 및  $-(\text{CH}_2)-\text{NH}-(\text{CHMe})-$ 로부터 선택되고;
- [0497]  $R^7$ 은 페닐, 4-플루오로페닐, 4-모르폴리닐, 1-메틸-4-피페리디닐 및 1-사이클로프로필카르보닐-피페리딘-4-일로 부터 선택되는 화합물.
- [0498] 1.97 구체예 1.96에 있어서,
- [0499]  $R^1$ 은 메톡시이고;
- [0500]  $R^2$ 는 수소 또는 메톡시이고;
- [0501]  $R^3$ 는 수소이고;
- [0502]  $R^4$ 는 수소이고;

- [0503]  $R^5$ 는 시아노이고;
- [0504]  $R^6$ 는 수소이고;
- [0505] (i) A가 결합일 때,  $R^7$ 은 1-메틸-4-피페리디닐이거나;
- [0506] (ii) A가  $-(CH_2)-NH-(CH_2)-$ 일 때,  $R^7$ 은 페닐, 4-플루오로페닐 및 1-사이클로프로필카르보닐-피페리딘-4-일로부터 선택되거나;
- [0507] (iii) A가  $(CH_2)-NH-(CH_2)-(CH_2)-$ 일 때,  $R^7$ 은 4-모르폴리닐이거나;
- [0508] (iv) A가  $-(CH_2)-(CH_2)-NH-(CH_2)-$ 일 때,  $R^7$ 은 페닐이거나;
- [0509] (v) A가  $-(CH_2)-NH-(CHMe)-$ 일 때,  $R^7$ 은 4-플루오로페닐인 화합물.
- [0510] 1.97A 구체에 1.0에 있어서,
- [0511]  $R^1$ 은 메톡시이고;
- [0512]  $R^2$ 는 수소이고;
- [0513]  $R^3$ 는 수소이고;
- [0514]  $R^4$ 는 수소이고;
- [0515]  $R^5$ 는 시아노이고;
- [0516]  $R^6$ 는 수소이고;
- [0517] A는 결합이고;
- [0518]  $R^7$ 은 선택적으로 하나 또는 두 개의  $C_{1-4}$  알킬 치환기로 치환되는 피페라지닐인 화합물.
- [0519] 1.97B 구체에 1.97A에 있어서, 치환기에 존재하는 탄소 원자의 총수가 4를 넘지 않으면,  $R^7$ 은 선택적으로 하나 또는 두 개의  $C_{1-4}$  알킬 치환기로 치환되는 피페라지닐인 화합물.
- [0520] 1.97C 구체에 1.97A 또는 구체에 1.97B에 있어서,  $R^7$ 은 (i) 치환되지 않거나; 또는 (ii) 메틸, 에틸 및 아이소프로필로부터 선택된 치환기로 단일치환되거나; 또는 (iii) 두 개의 메틸 치환기로 2치환되는 피페라지닐인 화합물.
- [0521] 1.97D 구체에 1.97A 또는 구체에 1.97B에 있어서,  $R^7$ 은 (i) 메틸, 에틸 및 아이소프로필로부터 선택된 치환기로 단일치환되거나; 또는 (ii) 두 개의 메틸 치환기로 2치환되는 피페라지닐인 화합물.
- [0522] 1.97E 구체에 1.97D에 있어서,  $R^7$ 은 질소 원자 상에서 메틸, 에틸 및 아이소프로필로부터 선택된 치환기로 단일치환되는 피페라지닐인 화합물.
- [0523] 1.97F 구체에 1.97D에 있어서,  $R^7$ 은 탄소 원자 상에서 메틸, 에틸 및 아이소프로필로부터 선택된 치환기로 단일치환되는 피페라지닐인 화합물.
- [0524] 1.97G 구체에 1.97C에 있어서, 단일 탄소 원자 상에서 두 개의 메틸 치환기로 2치환되는 화합물.
- [0525] 1.98 구체에 1.0 내지 구체에 1.1 중 어느 하나에 있어서,
- [0526] 5-[5-(4-벤질아미노-2,6-디메톡시-페닐)-1H-피라졸-3-일아미노]-피라진-2-카보나이트릴;
- [0527] 5-[5-(4-벤질아미노-2-메톡시-페닐)-1H-피라졸-3-일아미노]-피라진-2-카보나이트릴;

- [0528] 5-{5-[4-(벤질아미노-메틸)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일아미노}-피라진-2-카보나이트릴(예를 들어, 염산염);
- [0529] 5-{5-[4-(2-벤질아미노-에틸)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일아미노}-피라진-2-카보나이트릴(예를 들어, 염산염);
- [0530] 5-{5-[4-(벤질아미노-메틸)-페닐]-1H-피라졸-3-일아미노}-피라진-2-카보나이트릴(예를 들어, 염산염);
- [0531] 5-[5-(4-{[(S)-1-(4-플루오로-페닐)-에틸아미노]-메틸}-2-메톡시-페닐)-1H-피라졸-3-일아미노]-피라진-2-카보나이트릴(예를 들어, 염산염);
- [0532] 5-[5-(4-{[(R)-1-(4-플루오로-페닐)-에틸아미노]-메틸}-2-메톡시-페닐)-1H-피라졸-3-일아미노]-피라진-2-카보나이트릴(예를 들어, 염산염);
- [0533] 5-(5-{4-[(4-플루오로-벤질아미노)-메틸]-2-메톡시-페닐}-1H-피라졸-3-일아미노)-피라진-2-카보나이트릴(예를 들어, 염산염);
- [0534] 5-(5-{2-메톡시-4-[(2-모르폴린-4-일-에틸아미노)-메틸]-페닐}-1H-피라졸-3-일아미노)-피라진-2-카보나이트릴(예를 들어, 염산염);
- [0535] (5-{2-메톡시-4-[(2-모르폴린-4-일-에틸아미노)-메틸]-페닐}-1H-피라졸-3-일)-피라진-2-일-아민(예를 들어, 염산염);
- [0536] 5-{5-[2-메톡시-4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-페닐]-1H-피라졸-3-일아미노}-피라진-2-카보나이트릴(예를 들어, 염산염);
- [0537] 5-[5-(4-{[(1-사이클로프로판-카르보닐-피페리딘-4-일메틸)-아미노]-메틸}-2-메톡시-페닐)-1H-피라졸-3-일아미노]-피라진-2-카보나이트릴(예를 들어, 염산염);
- [0538] N-[4-[3-[(5-시아노피라진-2-일)아미노]-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-페닐]메틸 사이클로프로판카복스아미드;
- [0539] 5-[[5-[2-메톡시-4-[(테트라하이드로피란-4-일아미노)메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0540] 5-[[5-[2-메톡시-4-[[메틸(2-모르폴리노에틸)아미노]메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0541] 5-[[5-[2-메톡시-4-(2-모르폴리노에틸아미노)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0542] 5-[[5-[4-[1-[2-(디메틸아미노)아세틸]-4-피페리딜]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0543] 5-[[5-[2-메톡시-4-[[[(1R)-1-메틸-2-모르폴리노-에틸]아미노]메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0544] 5-[[5-[4-[(1,1-디메틸-2-모르폴리노-에틸)아미노]메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0545] 5-[[5-[2-메톡시-4-(4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0546] 5-[[5-[2-플루오로-4-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0547] 5-[[5-[2-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0548] 5-[[5-[2-메톡시-4-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0549] 5-[[5-[2-메톡시-4-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피리딘-2-카보나이트릴;
- [0550] 6-[[5-[2-메톡시-4-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피리딘-3-카보나이트릴;
- [0551] N-[5-[2-메톡시-4-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]-5-메틸-피라진-2-아민;
- [0552] 5-[[5-[4-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0553] 5-[[5-[2-메톡시-4-[(1-메틸-4-피페리딜)옥시]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0554] 5-[[5-[2-메톡시-4-[(1-메틸-4-피페리딜)메톡시]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

- [0555] 2-플루오로-4-[[5-[2-메톡시-4-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]벤조나이트릴;
- [0556] 5-[[5-[2-메톡시-4-[(2-피리딜아미노)메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0557] 5-[[5-[5-플루오로-2-메톡시-4-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0558] 5-[[5-[2-메톡시-4-[(3S)-피롤리딘-3-일]옥시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0559] 5-[[5-[2-메톡시-4-(피롤리딘-2-일메톡시)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0560] 5-[[5-[2-메톡시-4-[(1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0561] 5-[[5-[2-메톡시-4-(4-피페리딜메톡시)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0562] 5-[[5-[2-메톡시-4-[(1-메틸-4-피페리딜)아미노]메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0563] 5-[[5-[2-아이소프로폭시-4-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0564] 5-[[5-[2-메톡시-4-(3-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0565] 5-[[5-[2-메톡시-4-(1-메틸-3-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0566] 5-[[5-[2-메톡시-4-(1-메틸-2-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0567] 5-[[5-[2-메톡시-4-[(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일]옥시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0568] 5-클로로-N-[5-[2-메톡시-4-(4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]피라진-2-아민;
- [0569] 5-클로로-N-[5-[2-메톡시-4-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]피라진-2-아민;
- [0570] 5-[[5-[2-메톡시-4-(4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카복실산;
- [0571] 5-[[5-(2-메톡시-4-피페라진-1-일-페닐)-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0572] 5-[[5-[4-[(2S,6S)-2,6-디메틸-4-피페리딜]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0573] 5-[[5-(2-메톡시-4-테트라하이드로피란-4-일-페닐)-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0574] 2-플루오로-4-[[5-[2-메톡시-4-(4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]벤조나이트릴;
- [0575] 6-[[5-[2-메톡시-4-(4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피리딘-3-카보나이트릴;
- [0576] 5-[[5-[2-플루오로-4-(4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0577] 5-[[5-[2-메톡시-4-(4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피리딘-2-카보나이트릴;
- [0578] 5-[[5-[2-아이소프로폭시-4-(4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0579] 5-[[5-[4-(1,4-디아제판-1-일)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0580] N-[5-[2-메톡시-4-(4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]-5-메틸-피라진-2-아민;
- [0581] 5-[[5-[4-(4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0582] 5-[[5-[2-메톡시-4-(4-피페리딜옥시)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0583] 5-[[5-[5-플루오로-2-메톡시-4-(4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0584] 5-[[5-[4-[(아이소프로필아미노)메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0585] 5-[[5-[4-(1-에틸-4-피페리딜)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0586] 5-[[5-[4-(1-아이소프로필-4-피페리딜)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0587] 2-[4-[4-[3-[(5-시아노피라진-2-일)아미노]-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-페닐]-1-피페리딜]아세트아미드;
- [0588] 5-[[5-[2-메톡시-4-[[메틸(테트라하이드로피란-4-일)아미노]메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0589] 5-[[5-[4-(4-플루오로-1-메틸-4-피페리딜)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;



- [0590] 5-[[5-[2-메톡시-4-(1-메틸아제티딘-3-일)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0591] 5-[[5-[4-(3-플루오로-1-메틸-아제티딘-3-일)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0592] 5-[[5-[5-클로로-2-메톡시-4-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0593] 5-[[5-[5-클로로-2-메톡시-4-(4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0594] 5-[[5-[3-클로로-2-메톡시-4-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0595] 5-[[5-[3-클로로-2-메톡시-4-(4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0596] 메틸 5-[[5-[2-메톡시-4-(4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카복실레이트;
- [0597] 5-[[5-[2-메톡시-4-[(테트라하이드로푸란-3-일)아미노]메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0598] 5-[[5-[2-메톡시-4-[[메틸(테트라하이드로푸란-3-일)아미노]메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0599] 5-[[5-[2-메톡시-4-(테트라하이드로피란-4-일)메틸아미노]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0600] 5-[[5-[2-메톡시-4-(테트라하이드로피란-4-일)메톡시]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0601] 5-[[5-[4-(4-플루오로-4-피페리딜)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0602] 5-[[5-[4-(3-플루오로아제티딘-3-일)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0603] 5-[[5-[2-메톡시-4-[(3R)-1-메틸피롤리딘-3-일]옥시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0604] 5-[[5-(2-메톡시-4-모르폴리노-페닐)-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0605] 5-[[5-[4-(4-에틸피페라진-1-일)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;;
- [0606] 5-[[5-[4-(4-아이소프로필피페라진-1-일)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0607] 5-[[5-[2-메톡시-4-[(3R)-3-메틸피페라진-1-일]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0608] 5-[[5-[4-(4-에틸-1,4-디아제판-1-일)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0609] 5-[[5-[4-(4-아이소프로필-1,4-디아제판-1-일)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0610] 5-[[5-[4-(1-에틸-4-플루오로-4-피페리딜)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0611] 5-[[5-[4-(4-플루오로-1-아이소프로필-4-피페리딜)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0612] 5-[[5-[4-(1-에틸-3-플루오로-4-피페리딜)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0613] 5-[[5-[4-(3-플루오로-1-아이소프로필-4-피페리딜)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0614] 5-[[5-[2-메톡시-4-[1-(2-메톡시에틸)-4-피페리딜]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0615] 5-[[5-[4-(에틸아미노)메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0616] 5-[[5-[4-[(사이클로프로필아미노)메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0617] 5-[[5-[4-[(3R)-3,4-디메틸피페라진-1-일]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0618] 5-[[5-[4-[(3R)-4-에틸-3-메틸-피페라진-1-일]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0619] 5-[[5-[4-[(3S)-1-아이소프로필피롤리딘-3-일]옥시-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0620] 5-[[5-[4-[(3R)-1-아이소프로필피롤리딘-3-일]옥시-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0621] 5-[[5-[4-[(3(R,S),4(R,S))-3-플루오로-1-메틸-4-피페리딜]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-



2-카보나이트릴;

- [0622] 5-[[5-[4-(3,3-디플루오로-1-메틸-4-피페리딘)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0623] 5-[[5-[4-(1-에틸-3,3-디플루오로-4-피페리딘)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0624] 5-[[5-[4-[1-(2-하이드록시에틸)-4-피페리딘]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0625] 5-[[5-[4-[[아이소프로필(메틸)아미노] 메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0626] 5-[[5-[2-메톡시-4-(피롤리딘-1-일메틸)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0627] 5-[[5-[2-메톡시-4-(모르폴리노메틸)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0628] 5-[[5-[2-메톡시-4-[[ (2R)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염;
- [0629] 5-[[5-[2-메톡시-4-[[ (2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염;
- [0630] 5-[[5-[2-메톡시-4-(옥사졸-4-일메톡시)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0631] 5-[[5-[4-[1-(2-플루오로에틸)-4-피페리딘]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0632] 5-[[5-[2-메톡시-4-[(1-메틸-4-피페리딘)메틸아미노]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0633] 5-[[5-[4-[(1-에틸-4-피페리딘)메틸아미노]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0634] 5-[[5-[4-[(1-아이소프로필-4-피페리딘)메틸아미노]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0635] 5-[[5-[2-메톡시-4-[(1-메틸-4-피페리딘)아미노]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0636] 5-[[5-[4-[(1-에틸-4-피페리딘)아미노]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0637] 5-[[5-[4-[(1-아이소프로필-4-피페리딘)아미노]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0638] 5-[[5-[2-메톡시-4-[(1-메틸-4-피페리딘)옥시메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0639] 5-[[5-[4-[(1-에틸-4-피페리딘)옥시메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0640] 5-[[5-[4-[(1-아이소프로필-4-피페리딘)옥시메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0641] 5-[[5-(2-플루오로-6-메톡시-4-피페라진-1-일-페닐)-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0642] 5-[[5-[2-메톡시-4-[(2R)-4-메틸모르폴린-2-일]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0643] 5-[[5-[2-메톡시-4-[(2R)-4-에틸모르폴린-2-일]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0644] 5-[[5-[2-메톡시-4-[(2S)-4-메틸모르폴린-2-일]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0645] 5-[[5-[2-메톡시-4-[(2S)-4-에틸모르폴린-2-일]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0646] 5-[[5-(2,6-디메톡시-4-피페라진-1-일-페닐)-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0647] 5-[[5-[2,6-디메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0648] 5-[[5-[4-[[ (3R)-3-플루오로피롤리딘-1-일]메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0649] 5-[[5-[2-메톡시-4-[[ (3S)-3-메톡시피롤리딘-1-일]메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0650] 5-[[5-[2-메톡시-4-[[ (3R)-3-메톡시피롤리딘-1-일]메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0651] 5-[[5-[4-[[ (2R)-1-에틸피롤리딘-2-일]메톡시]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0652] 5-[[5-[4-[[ (2R)-1-아이소프로필피롤리딘-2-일]메톡시]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보

나이트릴;

- [0653] 5-[[5-[4-[[[(2S)-1-에틸피롤리딘-2-일]메톡시]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0654] 5-[[5-[4-[[[(2S)-1-아이소프로필피롤리딘-2-일]메톡시]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0655] 5-[[5-[4-[(사이클로프로필메틸아미노)메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0656] 5-[[5-[2-메톡시-4-[[[(3R)-테트라하이드로푸란-3-일]아미노]메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0657] 5-[[5-[2-메톡시-4-[[[(3S)-테트라하이드로푸란-3-일]아미노]메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0658] 5-[[5-[4-[(3R)-4-아이소프로필-3-메틸-피페라진-1-일]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0659] 5-[[5-[4-[(1-에틸-4-피페리딘)옥시]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0660] 5-[[5-[4-[(1-아이소프로필-4-피페리딘)옥시]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0661] 5-[[5-[4-(4-에틸피페라진-1-일)-2-플루오로-6-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0662] 5-[[5-[4-(4-아이소프로필피페라진-1-일)-2-플루오로-6-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0663] 5-[[5-[4-[[[(3S)-1-에틸피롤리딘-3-일]옥시메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0664] 5-[[5-[4-[[[(3S)-1-아이소프로필피롤리딘-3-일]옥시메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0665] 5-[[5-[4-[[[(3R)-1-에틸피롤리딘-3-일]옥시메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0666] 5-[[5-[4-[[[(3R)-1-아이소프로필피롤리딘-3-일]옥시메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0667] 5-[[5-[4-(4-아이소부틸피페라진-1-일)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0668] 5-[[5-[4-[(1-에틸-4-피페리딘)메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0669] 5-[[5-[4-[(1-아이소프로필-4-피페리딘)메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0670] 5-[[5-[4-[(1-에틸-4-피페리딘)메틸-메틸-아미노]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0671] 5-[[5-[4-[(아이소부틸아미노)메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0672] 5-[[5-[4-[(2R)-4-아이소프로필모르폴린-2-일]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0673] 5-[[5-[4-[(1-아이소프로필-4-피페리딘)메틸-메틸-아미노]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0674] 5-[[5-[4-[[[(2R)-1-에틸피롤리딘-2-일]메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0675] 5-[[5-[4-[(2S)-4-아이소프로필모르폴린-2-일]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0676] 5-[[5-[4-[[[(2R)-1-아이소프로필피롤리딘-2-일]메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0677] 5-[[5-[4-[[[(2S)-1-에틸피롤리딘-2-일]메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0678] 5-[[5-(2-메톡시-4-피페라진-1-일-페닐)-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;

- [0679] 5-[[5-[4-[[ (2S)-1-아이소프로필피롤리딘-2-일]메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0680] 5-[[5-[4-[[ (3S)-1-아이소프로필피롤리딘-3-일]아미노]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0681] 5-[[5-[4-[[ (3R)-1-아이소프로필피롤리딘-3-일]아미노]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0682] 5-[[5-[4-[[ (3R)-1-에틸피롤리딘-3-일]아미노]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0683] 5-[[5-[4-[[ (3S)-1-에틸피롤리딘-3-일]아미노]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0684] 5-[[5-[2-메톡시-4-[(3S)-3-메틸피페라진-1-일]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0685] 5-[[5-[4-[(3R)-3-에틸피페라진-1-일]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0686] 5-[[5-[4-[(3S)-3-아이소프로필피페라진-1-일]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0687] 5-[[5-[4-[(3R)-3-아이소프로필피페라진-1-일]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0688] 5-[[5-[4-(3,3-디메틸피페라진-1-일)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴;
- [0689] 및 이것들의 염 및 호변 이성질체
- [0690]로부터 선택되는 화합물.
- [0691] 1.99 구체예 1.1 내지 구체예 1.98 중 어느 하나에 있어서, 최대 1000, 예를 들어, 750 미만의 분자량을 가지는 화합물.
- [0692] 1.100 구체예 1.99에 있어서, 700 미만의 분자량을 가지는 화합물.
- [0693] 1.101 구체예 1.100에 있어서, 650 미만의 분자량을 가지는 화합물.
- [0694] 1.102 구체예 1.101에 있어서, 600 미만 또는 550 미만의 분자량을 가지는 화합물.
- [0695] 1.103 구체예 1.102에 있어서, 530 미만 또는 최대 525의 분자량을 가지는 화합물.
- [0696] 1.104 구체예 1.1에 있어서, 하기 실시예 1 내지 실시예 12 중 어느 것의 표제 화합물인 화합물.
- [0697] 1.105 구체예 1.1 내지 구체예 1.104 중 어느 하나에 있어서, 염 형태의 화합물.
- [0698] 1.106 구체예 1.105에 있어서, 염은 산 부가 염인 화합물.
- [0699] 1.107 구체예 1.105 또는 구체예 1.106에 있어서, 염은 약학적으로 허용 가능한 염인 화합물.
- [0700] 정의
- [0701] 본 출원에서, 달리 지시되지 않으면, 하기 정의가 적용된다.
- [0702] 용어 "비-방향족 탄소환식 또는 헤테로환식 기"는 방향족 특성이 없는 불포화된 고리 시스템, 부분적으로 포화된 및 완전히 포화된 탄소환식 및 헤테로환식 고리 시스템을 포함한다. 용어 "불포화된" 및 "부분적으로 포화된"은 고리 구조(들)가 1 이상의 원자가 결합을 공유하는 원자를 포함하는, 즉, 고리가 적어도 하나의 다중 결합, 예를 들어, C=C, C≡C 또는 N=C 결합을 포함하는 고리를 말한다. 용어 "완전히 포화된"은 고리 원자 사이에 다중 결합이 없는 고리를 말한다. 포화된 탄소환식 기는 하기 한정된 바와 같이 사이클로알킬 기를 포함한다. 부분적으로 포화된 탄소환식 기는 하기 기술된 바와 같이 사이클로알케닐 기, 예를 들어, 사이클로펜테닐, 사이클로헥테닐 및 사이클로옥테닐을 포함한다.
- [0703] 비-방향족 헤테로환식 기의 예는 모르폴린, 티오모르폴린 및 그것의 S-산화물 및 S,S-이산화물, 피페리딘, N-알킬 피페리딘, 피페리돈, 피롤리딘, 피롤리돈, 아제티딘, 피란(2H-피란 또는 4H-피란), 디하이드로티오펜, 디하이드로피란, 디하이드로푸란, 디하이드로티아졸, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 디옥산, 테트라하이드로피란, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 옥사졸린, 티아졸린, 2-피라졸린, 피라졸리딘, 피페라존, 피페라진, 및 N-알킬 피페라진을 포함한다.
- [0704] 비-방향족 탄소환식 기의 예는 사이클로알케인 기, 예를 들어, 사이클로헥실 및 사이클로펜틸, 사이클로알케닐

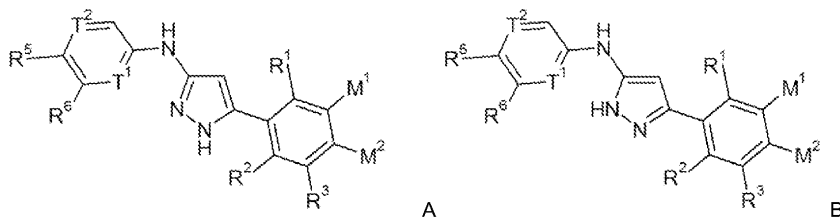
기, 예를 들어, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 및 사이클로헵테닐을 포함한다.

- [0705] 용어 "하이드로카빌"은 본원에서 사용된 바와 같이 그것의 표준 IUPAC 의미로 사용되어 탄소 및 수소 원자로 구성된 모이어티, 즉, 탄화수소 모이어티를 말한다. 탄소-수소 결합 이외에, 하이드로카빌 기는 하나 이상의 단일, 이중 또는 삼중 탄소-탄소 결합을 포함할 수 있다. 하이드로카빌 기는 방향족 또는 비-방향족일 수 있다. 비-방향족 하이드로카빌 기의 예는 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알킬알킬, 사이클로알케닐알킬, 사이클로알킬알케닐 및 사이클로알킬알키닐 기를 포함한다.
- [0706] 용어 "알킬"은 곧은 사슬 및 분지형 사슬 알킬 기 둘 다 포함한다. 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, n-부틸, 아이소부틸, 삼차-부틸, n-펜틸, 2-펜틸, 3-펜틸, 2-메틸 부틸, 3-메틸 부틸, 및 n-헥실 및 그것의 이성질체를 포함한다.
- [0707] 알케닐 기의 예는 에테닐(비닐), 1-프로페닐, 2-프로페닐(알릴), 아이소프로페닐, 부테닐, 부타-1,4-디에닐, 펜테닐, 및 헥세닐을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0708] 알키닐 기의 예는 에티닐 및 2-프로피닐(프로파르길) 기를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0709] 사이클로알킬 기의 예는 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥산 및 사이클로헵탄으로부터 유래된 것들이다.
- [0710] 사이클로알케닐 기의 예는 사이클로프로페닐, 사이클로부테닐, 사이클로펜테닐, 사이클로헵타디에닐 및 사이클로헥세닐을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0711] 방향족 하이드로카빌 기의 예는 페닐 및 나프틸이다.
- [0712] 할로젠 치환기의 예는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 포함한다. 불소 및 염소가 특히 바람직하다. 비-방향족 모이어티에 부착될 때는, 불소가 바람직하다.
- [0713] 예
- [0714] 본 발명의 화합물은 염의 형태로 존재할 수 있다.
- [0715] 염(구체에 1.105 내지 구체에 1.107에서 한정됨)은 전형적으로 산 부가 염이다.
- [0716] 염은 통상적인 화학적 방법, 예를 들어, *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002에서 기술된 방법에 의해 모체 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 물 또는 유기 용매에서, 또는 둘의 혼합물에서 유리 염기 형태의 화합물을 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다; 일반적으로, 비수성 매체, 예를 들어, 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 아이소프로판올, 또는 아세토나이트릴이 사용된다.
- [0717] 산 부가 염(구체에 1.106에서 한정됨)은 다양한 산, 무기 및 유기 산 둘 다로 형성될 수 있다. 산 부가 염의 예는 아세트산, 2,2-디클로로아세트산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산(예를 들어, L-아스코르브산), L-아스파르트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 부탄산, (+) 캄포르산, 캄포르-설폰산, (+)-(1S)-캄포르-10-설폰산, 카프르산, 카프로산, 카프릴산, 신남산, 시트르산, 사이클람산, 도데실황산, 에탄-1,2-디설폰산, 에탄설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 겐티신산, 글루코헵톤산, D-글루콘산, 글루쿠론산(예를 들어, D-글루쿠론산), 글루탐산(예를 들어, L-글루탐산), α-옥소글루타르산, 글리콜산, 히푸르산, 하이드로브롬산, 염산, 하이드로요오드산, 이세티온산, (+)-L-락트산, (±)-DL-락트산, 락토비온산, 말레산, 말산, (-)-L-말산, 말론산, (±)-DL-만델산, 메탄설폰산, 나프탈렌-2-설폰산, 나프탈렌-1,5-디설폰산, 1-하이드록시-2-나프토산, 티코틴산, 질산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 팔미트산, 팜산, 인산, 프로피온산, L-피로글루탐산, 살리실산, 4-아미노-살리실산, 세바신산, 스테아르산, 석신산, 황산, 탄닌산, (+)-L-타르타르산, 티오시안산, p-톨루엔설폰산, 운데실렌산 및 발레르산, 뿐만 아니라 아실화된 아미노산 및 양이온 교환 레진으로 구성된 군으로부터 선택된 산으로 형성된 염을 포함한다.
- [0718] 본 발명의 염 형태의 화합물은 전형적으로 약학적으로 허용 가능한 염이고, 약학적으로 허용 가능한 염의 예는 Berge *et al.*, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," *J. Pharm. Sci.*, Vol. 66, pp. 1-19에서 논의된다. 하지만, 약학적으로 허용 가능하지 않은 염 또한 약학적으로 허용 가능한 염으로 전환될 수 있는 중간물 형태로 제조될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물의 정제 또는 분리에 유용할 수 있는, 이러한 비-약학적으로 허용 가능한 염 형태 또한 본 발명의 일부를 형성한다.

[0719] 기하학적 이성질체 및 호변 이성질체

[0720] 본 발명의 화합물은 많은 다른 기하학적 이성질체, 및 호변 이성질체 형태로 존재할 수 있고, 구체에 1.0 내지 구체에 1.107에서 한정된 바와 같이 화학식 (0) 또는 화학식 (1)의 화합물에 대한 지시대상은 이러한 모든 형태를 포함한다. 화합물이 여러 기하학적 이성질체 또는 호변 이성질체 형태 중 하나로 존재할 수 있고 단 하나만 특이적으로 기술되거나 도시되는 경우에도, 다른 모든 것들은 화학식 (0) 또는 화학식 (1) 또는 이것들의 하위군, 서브세트, 선택물 및 예에 포함된다.

[0721] 예를 들어, 화학식 (0)의 화합물은 하기 호변 이성질체 형태 A 및 B 중 하나 또는 둘 다로 존재할 수 있다.



[0722]

[0723] 호변 이성질체 형태 A만이 본 출원의 식 도면에서 나타나지만, 본 출원에서 화학식 (0) 및 다른 식은 두 가지 호변 이성질체 형태를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0724] 광학적 이성질체

[0725] 상기 식의 화합물이 하나 이상의 비대칭 중심을 포함하고, 둘 이상의 광학적 이성질체의 형태로 존재할 수 있는 경우에, 화합물에 대한 지시대상은 달리 문맥상 필요하지 않으면 개개의 광학적 이성질체로서 그것의 모든 광학적 이성질체 형태(예를 들어, 거울상 이성질체, 에피머 및 부분입체 이성질체), 또는 혼합물(예를 들어, 라세미 혼합물) 또는 둘 이상의 광학적 이성질체를 포함한다

[0726] 광학적 이성질체는 광학적 활성에 의해 특성화되고 식별될 수 있거나(즉, + 및 - 이성질체, 또는 d 및 l 이성질체로서) 또는 절대 입체화학(absolute stereochemistry)에 관하여 Cahn, Ingold 및 Prelog에 의해 개발된 "R" 및 "S" 명명법을 사용하여 특성화될 수 있다(Advanced Organic Chemistry by Jerry March, 4<sup>th</sup> Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, pages 109-114, 또는 Cahn, Ingold & Prelog, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1966, 5, 385-415를 참조).

[0727] 광학적 이성질체는 비대칭 크로마토그래피(비대칭 지지물 위에서 크로마토그래피)를 포함하는 많은 기술에 의해 분리될 수 있고 이러한 기술들은 당업자에게 잘 공지되어 있다.

[0728] 비대칭 크로마토그래피에 대한 대안으로서, 광학적 이성질체는 비대칭 산, 예를 들어, (+)-타르타르산, (-)-피로글루탐산, (-)-디-톨루오일-L-타르타르산, (+)-만델산, (-)-말산, 및 (-)-캄포르실폰산으로 부분입체 이성질체 염을 형성함으로써 분리될 수 있으며, 바람직한 결정화에 의해 부분입체 이성질체를 분리하고, 그 다음에 유리 염기의 개개의 거울상 이성질체를 제공하도록 염을 해리한다.

[0729] 본 발명의 화합물이 둘 이상의 광학적 이성질체 형태로 존재하는 경우에, 거울상 이성질체의 쌍에서 한 거울상 이성질체는, 예를 들어, 생물학적 활성에 관하여 다른 거울상 이성질체보다 이점을 나타낼 수 있다. 따라서, 특정 상황에서, 치료제로서 거울상 이성질체의 쌍 중 단 하나, 또는 복수의 부분입체 이성질체 중 단 하나를 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 따라서, 본 발명은 하나 이상의 비대칭 중심을 가진 화합물을 포함하는 조성물을 제공하는데, 화학식 (0) 또는 화학식 (1)의 화합물의 적어도 55%(예를 들어, 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95%)는 단일 광학적 이성질체(예를 들어, 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체)로서 존재한다. 한 일반적인 구체예에서, 화학식 (0) 또는 화학식 (1)의 화합물의 총량의 99% 이상(예를 들어, 실질적으로 모두)은 단일 광학적 이성질체(예를 들어, 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체)로서 존재할 수 있다.

[0730] 동위원소

[0731] 구체에 1.0 내지 구체에 1.107 중 어느 것에서 한정된 본 발명의 화합물은 하나 이상의 동위원소의 치환을 포함할 수 있고, 특정 원소에 대한 지시대상은 그것의 범위 내에서 원소의 모든 동위원소를 포함한다. 예를 들어, 수소에 대한 지시대상은 그것의 범위 내에서 <sup>1</sup>H, <sup>2</sup>H (D), 및 <sup>3</sup>H (T)를 포함한다. 유사하게, 탄소 및 산소에 대한 지시대상은 그것들의 범위 내에서 각각 <sup>12</sup>C, <sup>13</sup>C 및 <sup>14</sup>C 및 <sup>16</sup>O 및 <sup>18</sup>O를 포함한다.



- [0732] 동위원소는 방사성 또는 비-방사성일 수 있다. 본 발명의 한 구체예에서, 화합물은 방사성 동위원소를 포함하지 않는다. 이러한 화합물은 치료적 사용에 바람직하다. 하지만, 또 다른 구체예에서는, 화합물은 하나 이상의 방사성 동위원소를 포함할 수 있다. 이러한 방사성 동위원소를 포함하는 화합물은 진단의 맥락에서 유용할 수 있다.
- [0733] 용매 화합물
- [0734] 구체예 1.0 내지 구체예 1.107 중 어느 것에서 한정된 화학식 (0) 또는 화학식 (1)의 화합물은 용매 화합물을 형성할 수 있다.
- [0735] 바람직한 용매 화합물은 비-독성 약학적으로 허용 가능한 용매(하기 용매화 용매로 지칭) 분자의 본 발명의 화합물의 고체 상태 구조(예를 들어, 결정 구조)로의 통합에 의해 형성된 용매 화합물이다. 이러한 용매의 예는 물, 알코올(예를 들어, 에탄올, 아이소프로판올 및 부탄올) 및 디메틸설폭시드를 포함한다. 용매 화합물은 용매 또는 용매화 용매를 포함하는 혼합물로 본 발명의 화합물을 재결정화함으로써 제조될 수 있다. 용매 화합물이 어느 경우에 형성되었는지 여부는 화합물의 결정이 잘 공지된 및 표준 기술, 예를 들어, 열 중량 분석(thermogravimetric analysis; TGA), 시차주사 열량 측정법(differential scanning calorimetry; DSC) 및 X선 크로마토그래피를 사용하여 분석을 받게 함으로써 결정될 수 있다.
- [0736] 용매 화합물은 화학량론적 또는 비-화학량론적 용매 화합물일 수 있다.
- [0737] 특히 바람직한 용매 화합물은 수화물이고, 수화물의 예는 반수화물, 일수화물 및 이수화물을 포함한다.
- [0738] 용매 화합물 및 그것들을 만들고 특성화하는데 사용된 방법에 대한 더 상세한 내용은 Bryn et al., Solid-State Chemistry of Drugs, Second Edition, published by SSCI, Inc of West Lafayette, IN, USA, 1999, ISBN 0-967-06710-3을 참조한다.
- [0739] 프로드러그(Prodrug)
- [0740] 구체예 1.0 내지 구체예 1.107 중 어느 것에서 한정된 화학식 (0) 또는 화학식 (1)의 화합물은 프로드러그의 형태로 제공될 수 있다.
- [0741] "프로드러그"는, 생체 내에서 구체예 1.0 내지 구체예 1.107 중 어느 것에서 한정된 바와 같이, 예를 들어, 화학식 (0) 또는 화학식 (1)의 생물학적으로 활성인 화합물로 전환되는 어떤 화합물을 의미한다.
- [0742] 예를 들어, 일부 프로드러그는 활성 화합물의 에스터(예를 들어, 생리학적으로 허용 가능한 대사적으로 불안정한 에스터)이다. 대사 중에, 에스터 기( $-C(=O)OR$ )는 활성 약물을 수득하기 위해 분열된다. 이러한 에스터는, 적절한 경우에, 모체 화합물에 존재하는 어떤 다른 반응성 기의 보호 전에, 모체 화합물에 존재하는 어떤 반응성 기의 에스터화, 이어서 필요한 경우 탈보호에 의해 형성될 수 있다.
- [0743] 또한, 일부 프로드러그는 활성 화합물, 또는 추가의 화학 반응시 활성 화합물을 수득하는 화합물을 수득하기 위해 효소에 의해 활성화된다(예를 들어, ADEPT, GDEPT, LIDEPT, 등에서의와 같음). 예를 들어, 프로드러그는 당 유도체 또는 다른 글리코시드 컨쥬게이트일 수 있거나, 아미노산 에스터 유도체일 수 있다.
- [0744] 복합체 및 클라스레이트(clathrates)
- [0745] 또한, 화합물의 복합체(예를 들어, 사이클로덱스트린과의 포접 복합체(inclusion complex) 또는 클라스레이트, 또는 금속과의 복합체)가 화학식 (0) 또는 화학식 (1) 또는 이것들의 하위군, 서브세트, 선택물 및 예에 포함된다.
- [0746] 생물학적 활성
- [0747] 화학식 (1) 및 이것의 하위군의 화합물은 Chk-1의 강력한 억제제이고 따라서 단독으로 또는 다양한 화학치료제 또는 방사선과 조합하여 광범위한 증식성 질환의 치료에 유익할 것으로 예상된다.
- [0748] 화학식 (0) 또는 화학식 (1)의 바람직한 화합물은 Chk-1 키나아제에 대하여 0.1  $\mu M$  미만의  $IC_{50}$  값을 가진 화합물이다. 특히 바람직한 화합물은 Chk-1 키나아제에 대하여 0.01  $\mu M$  미만의  $IC_{50}$  값을 가진 것들이다. 더 바람직한 화합물은 Chk-1 키나아제에 대하여 0.001  $\mu M$  미만의  $IC_{50}$  값을 가진 것들이다.
- [0749] 따라서, 추가 구체예(구체예 2.1 내지 구체예 2.14)에서, 본 발명은 다음을 제공한다:

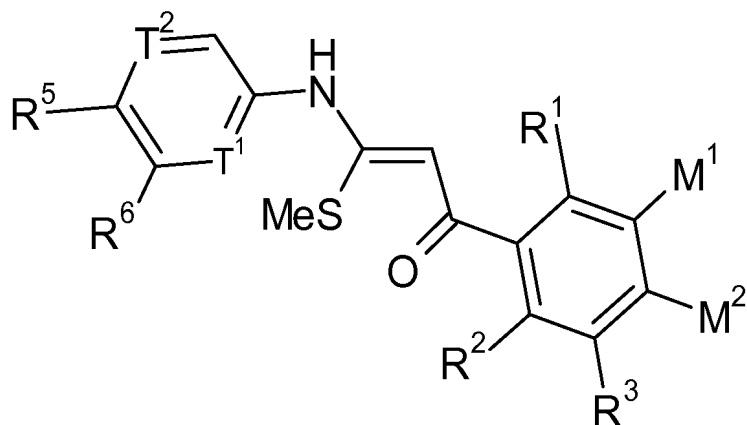
- [0750] 2.1 구체에 1.0 내지 구체에 1.107 중 어느 것에 있어서, 의술 또는 치료에 사용되는 화학식 (0) 또는 화학식 (1)의 화합물.
- [0751] 2.2 구체에 1.0 내지 구체에 1.107 중 어느 것에 있어서, Chk-1 키나아제 억제제로서 사용되는 화학식 (0) 또는 화학식 (1)의 화합물.
- [0752] 2.3 구체에 2.2에 있어서, 화합물은 Chk-1 키나아제에 대하여 1  $\mu\text{M}$  미만의  $\text{IC}_{50}$  값을 가지는 화학식 (0) 또는 화학식 (1)의 화합물(예를 들어, 본원에서 기술된 검정에 따라 결정될 때).
- [0753] 2.4 구체에 2.3에 있어서, 화합물은 Chk-1 키나아제에 대하여 0.1  $\mu\text{M}$  미만의  $\text{IC}_{50}$  값을 가지는 화학식 (0) 또는 화학식 (1)의 화합물.
- [0754] 2.5 구체에 2.3에 있어서, 화합물은 Chk-1 키나아제에 대하여 0.01  $\mu\text{M}$  미만의  $\text{IC}_{50}$  값을 가지는 화학식 (0) 또는 화학식 (1)의 화합물.
- [0755] 2.6 구체에 2.3에 있어서, Chk-1 키나아제에 대하여 0.001  $\mu\text{M}$  미만의  $\text{IC}_{50}$  값을 가지는 화학식 (0) 또는 화학식 (1)의 화합물.
- [0756] 2.7 구체에 1.0 내지 구체에 1.107 또는 구체에 2.3 내지 구체에 2.6 중 어느 것에 있어서, 증식성 질환, 예를 들어, 암의 치료에서 방사선 요법 또는 화학요법의 치료적 효과를 향상시키는데 사용되는 화학식 (0) 또는 화학식 (1)의 화합물.
- [0757] 2.8 구체에 1.0 내지 구체에 1.107 또는 구체에 2.3 내지 구체에 2.6 중 어느 것에 있어서, 증식성 질환, 예를 들어, 암의 치료에 사용되는 화학식 (0) 또는 화학식 (1)의 화합물.
- [0758] 2.9 구체에 1.0 내지 구체에 1.107 또는 구체에 2.3 내지 구체에 2.6 중 어느 것에 있어서, 증식성 질환, 예를 들어, 암의 치료에서 방사선 요법 또는 화학요법의 치료적 효과를 향상시키는 의약의 제조를 위한 화학식 (0) 또는 화학식 (1)의 화합물의 용도.
- [0759] 2.10 구체에 1.0 내지 구체에 1.107 또는 구체에 2.3 내지 구체에 2.6 중 어느 것에 있어서, 증식성 질환, 예를 들어, 암의 치료용 의약의 제조를 위한 화학식 (0) 또는 화학식 (1)의 화합물의 용도.
- [0760] 2.11 구체에 1.0 내지 구체에 1.107 또는 구체에 2.3 내지 구체에 2.6 중 어느 것에 있어서, 화학식 (0) 또는 화학식 (1)의 화합물을 방사선 요법 또는 화학요법과 조합하여 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 증식성 질환, 예를 들어, 암의 예방 또는 치료 방법.
- [0761] 2.12 구체에 1.0 내지 구체에 1.107 또는 구체에 2.3 내지 구체에 2.6 중 어느 것에 있어서, 증식성 질환, 예를 들어, 암의 예방 또는 치료 방법으로서, 환자에게 화학식 (0) 또는 화학식 (1)의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0762] 2.13 구체에 2.7 내지 구체에 2.12 중 어느 것에 있어서, 암은 암종, 예를 들어, 방광, 유방, 결장, 신장, 상피, 간, 폐, 식도, 담낭, 난소, 췌장, 위, 자궁 경부, 갑상선, 전립선, 위장관계, 또는 피부의 암종; 조혈성 종양, 예를 들어, 백혈병(leukaemia), B-세포 림프종, T-세포 림프종, 호지킨 림프종(Hodgkin's lymphoma), 비-호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma), 모양세포 림프종, 또는 버켓 림프종(Burkett's lymphoma); 골수 계통의 조혈성 종양, 예를 들어, 급성 및 만성 골수성 백혈병, 골수 이형성 증후군(myelodysplastic syndrome), 또는 전골수구성 백혈병(promyelocytic leukemia); 소낭 갑상선암(thyroid follicular cancer); 간엽 기원의 종양, 예를 들어, 섬유육종(fibrosarcoma) 또는 횡문근육종(habdomyosarcoma); 중추신경계 또는 말초신경계의 종양, 예를 들어, 성상세포종(astrocytoma), 신경아세포종, 신경교종(glioma) 또는 신경초종(schwannoma); 흑색종(melanoma); 정낭피종(seminoma); 기형암종(teratocarcinoma); 골육종(osteosarcoma); 색소성 건피증(xeroderma pigmentosum); 각질극 세포종(keratoacanthoma); 소낭 갑상선암; 유잉 육종(Ewing's sarcoma) 또는 카포시 육종(Kaposi's sarcoma)으로부터 선택되는, 화합물, 용도 또는 방법.
- [0763] 2.14 구체에 2.13에 있어서, 암은 유방암, 결장암, 폐암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신경교종, 유잉 육종 및 백혈병으로부터 선택되는, 화합물, 용도 또는 방법.
- [0764] 또한, 본 발명의 Chk-1 억제제는 결합이 있는 DNA 수복 메커니즘 또는 결합이 있는 세포 주기가 있는 종양, 예를 들어, 돌연변이(예를 들어, p53에서)가 G1/S DNA 손상 체크포인트의 손실로 이어지는 암을 치료하는 데 있어서 유용한 것으로 예상된다(본 출원의 도입 섹션 참조). 본 발명의 Chk-1 억제제는 또한 RAD17 돌연변이 종양,

ATM-결핍 RAD50-돌연변이 종양 및 판코니 빈혈증(fanconi anaemia)의 치료에 유용할 수 있다. 따라서, 추가 구체예(구체예 2.15 내지 구체예 2.24)에서, 본 발명은 다음을 제공한다:

- [0765] 2.15 구체예 2.7 내지 구체예 2.14 중 어느 하나에 있어서, 암은 결함이 있는 DNA 수복 메커니즘 또는 결함이 있는 세포 주기를 특징으로 하는, 화합물, 용도 또는 방법.
- [0766] 2.16 구체예 2.15에 있어서, 암은 p53 음성 또는 돌연변이된 종양인, 화합물, 용도 또는 방법.
- [0767] 2.17 구체예 2.7 내지 구체예 2.14 중 어느 하나에 있어서, 암은 MYC 종양 유전자-구동된 암인, 화합물, 용도 또는 방법.
- [0768] 2.18 구체예 2.16에 있어서, MYC 종양 유전자-구동된 암은 B-세포 림프종, 백혈병, 신경아세포종, 유방암 또는 폐암인, 화합물, 용도 또는 방법.
- [0769] 2.19 구체예 1.0 내지 구체예 1.107 중 어느 것에 있어서, 방사선요법 또는 화학요법과 조합하여 p53 음성 또는 돌연변이된 종양(예를 들어, 유방암, 결장암, 폐암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신경교종, 및 백혈병으로부터 선택된 암)으로 고통받고 있는 환자의 치료에 사용되는, 화학식 (0) 또는 화학식 (1)의 화합물.
- [0770] 2.20 구체예 2.7 내지 구체예 2.19 중 어느 것에 있어서, 구체예 1.0 내지 구체예 1.107 중 어느 것에서 한정된 화학식 (0) 또는 화학식 (1)의 화합물의 투여 이외에, 치료는 환자에게 시타라빈, 에토포사이드, 젬시타빈 및 SN-38로부터 선택된 화학치료제의 투여를 포함하는, 화합물.
- [0771] 2.21 결함이 있는 DNA 수복 메커니즘 또는 결함이 있는 세포 주기에 의해 특성화되는 암으로 고통받고 있는 환자의 치료용 의약의 제조를 위한 구체예 1.0 내지 구체예 1.107 또는 구체예 2.3 내지 구체예 2.6 중 어느 것에 있어서, 화학식 (0) 또는 화학식 (1)의 화합물의 용도.
- [0772] 2.22 구체예 2.21에 있어서, 암은 p53 음성 또는 돌연변이된 종양인, 용도.
- [0773] 2.23 결함이 있는 DNA 수복 메커니즘 또는 결함이 있는 세포 주기에 의해 특성화되는 암으로 고통받고 있는 환자(예를 들어, 인간 환자)의 치료 방법으로서, 환자에게 구체예 1.0 내지 구체예 1.107 또는 구체예 2.3 내지 구체예 2.6 중 어느 것에서 한정된 화학식 (0) 또는 화학식 (1)의 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0774] 2.24 구체예 2.23에 있어서, 암은 p53 음성 또는 돌연변이된 종양인, 방법.
- [0775] 2.25 구체예 2.7 내지 구체예 2.14 중 어느 것에 있어서, 암은 RAD17-돌연변이 종양 또는 ATM-결핍 RAD50-돌연변이 종양인, 화합물, 용도 또는 방법.
- [0776] 2.26 구체예 1.0 내지 구체예 1.107 중 어느 것 또는 구체예 2.3 내지 구체예 2.6 중 어느 것에 있어서, 판코니 빈혈증의 치료에 사용되는 화학식 (0) 또는 화학식 (1)의 화합물.
- [0777] 2.27 구체예 1.0 내지 구체예 1.107 또는 구체예 2.3 내지 구체예 2.6 중 어느 것에 있어서, 판코니 빈혈증의 치료용 의약의 제조를 위한 화학식 (0) 또는 화학식 (1)의 화합물의 용도.
- [0778] 2.28 필요로 하는 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에서 판코니 빈혈증의 치료 방법으로서, 대상체에 구체예 1.0 내지 구체예 1.107 또는 구체예 2.3 내지 구체예 2.6 중 어느 것에서 한정된 화학식 (0) 또는 화학식 (1)의 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0779] 본 발명의 Chk-1 억제제 화합물은 다중-약물 저항성 암에 걸린 대상체를 치료하기 위해 단독으로 사용될 수 있거나, DNA-손상 항암제 및/또는 방사선 요법과 조합으로 사용될 수 있다. 암은 정상 속도의 조양 성장을 재개하는 한편 종양이 초기에 약물 반응한 이후 약물의 처치를 거칠 때 약물 저항성인 것으로 간주된다. 종양은 종양 질량의 감소 또는 종양 성장 속도의 감소를 나타낼 때 "약물에 반응하는" 것으로 간주된다.
- [0780] **화학식 (0) 및 (1)의 화합물의 제조 방법**
- [0781] 화학식 (0) 및 (1)의 화합물은 당업자에게 잘 공지되어 있는 합성 방법에 따라 및 본원에서 개시된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0782] 따라서, 또 다른 구체예(구체예 3.1)에서, 본 발명은 구체예 1.0 내지 구체예 1.107 중 어느 것에서 한정된 화합물의 제조 과정을 제공하며, 이 과정은 다음을 포함한다:



[0783] (A) 화학식 (11)의 화합물 또는 이것들의 보호된 형태와 히드라진과의 반응:

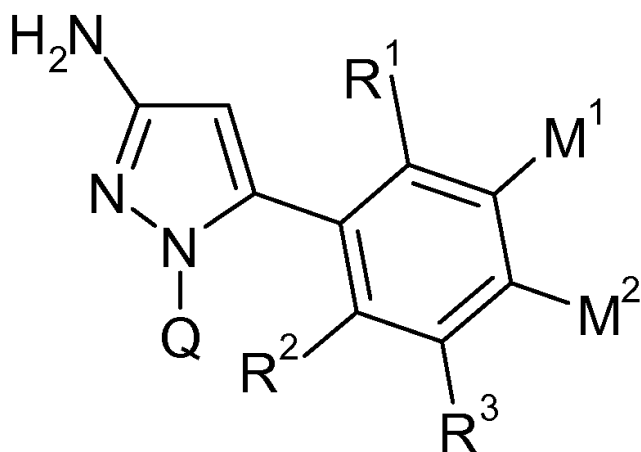


(11)

[0784]

[0785] 상기 식에서,  $R^1$  내지  $R^6$ ,  $T^1$  및  $T^2$ 는 하기 한정된 바와 같고; 이어서, 필요한 경우, 존재하는 보호기가 제거되거나; 또는

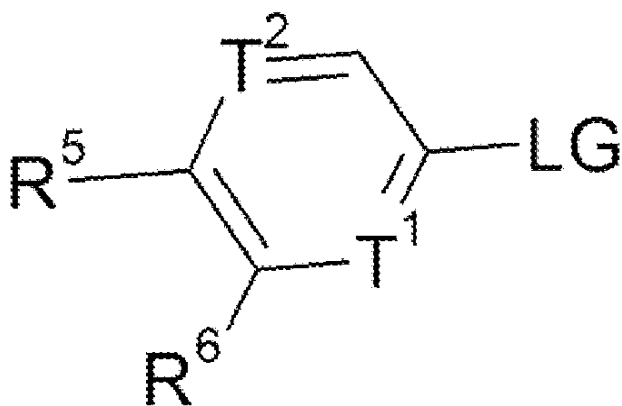
[0786] (B) 화학식 (12)의 화합물(또는 그것의 피라졸-고리 호변 이성질체)과 화학식 (13)의 화합물 과의 반응:



(12)

[0787]

[0788] 상기 식에서  $R^1$  내지  $R^3$ ,  $M^1$  및  $M^2$ 는 하기 한정된 바와 같고, Q는 수소 또는 보호기 PG이며;



(13)

[0789]

[0790]  $R^5$  및  $R^6$ 는 하기 한정된 바와 같고, LG는 이탈기 또는 원자, 예를 들어, 브롬이며; 이어서, 필요한 경우 염기,

예를 들어, 메탈 하이드라이드 염기(예를 들어, 수소화 나트륨)의 존재시, 보호기 PG가 제거되고; 그 이후:

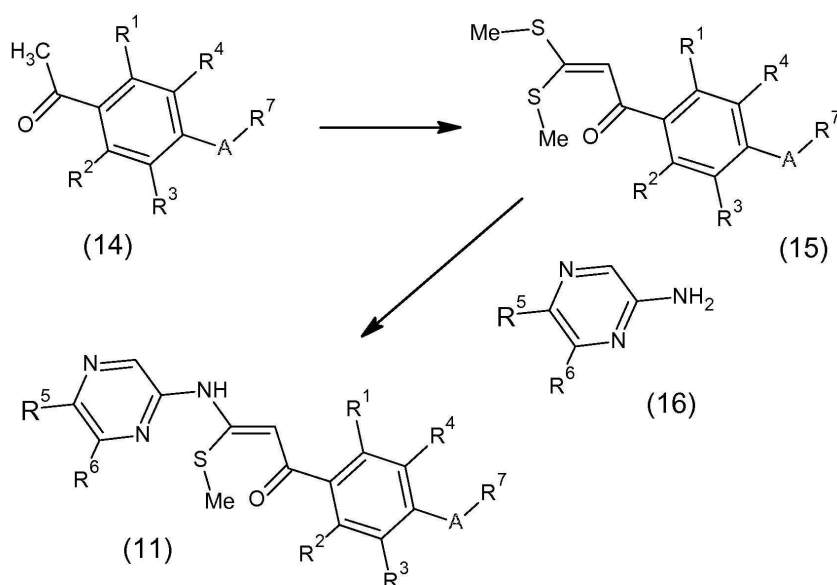
[0791] (C) 선택적으로 화학식 (0) 또는 (1)의 한 화합물을 화학식 (0) 또는 (1)의 또 다른 화합물로 전환.

[0792] 화학식 (11)에서,  $M^1$  또는  $M^2$ 에서 모이어티 A의 일부를 형성하는 질소는 아미노 기 보호기에 의해 보호될 수 있다. 보호기는, 존재할 때, 원치 않는 부반응에 대하여 아미노기를 보호할 수 있는 기이고 이러한 보호기의 예는 당업자에게 잘 공지되어 있으며, 하기 언급된 참고문헌(*Protective Groups in Organic Synthesis* (Greene and Wuts))을 참조한다.

[0793] 특히 바람직한 보호기는 삼차-부톡시카르보닐(Boc) 기이다. Boc 기는, 필요할 때 산, 예를 들어, 염산 또는 트리플루오로아세트산의 처리에 의해 쉽게 제거될 수 있다.

[0794] 과정 (A)에서, 화학식 (11)의 화합물과 히드라진의 반응은 전형적으로 극성 용매, 예를 들어, 에탄올 또는 수성 에탄올에서 아세트산의 존재시, 예를 들어, 약 60 °C의 온도로 가열하면서 수행된다.

[0795] 화학식 (11)의 화합물(여기서,  $R^1$  내지  $R^4$ , A 및  $R^7$ 은 화학식 (1)에서 한정된 바와 같다)은 반응식 1("계획 1")에서 나타난 반응의 순서로 제조될 수 있다.



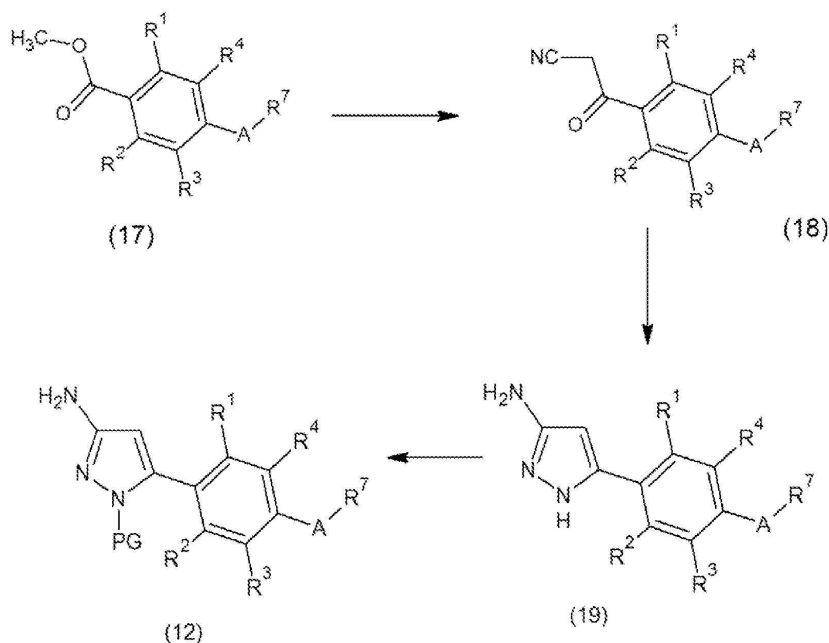
계획 1

[0796]

[0797] 화학식 (14)의 화합물은 하기 실시예 섹션에서 하기 기술된 방법에 의해 또는 이것과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다. 화학식 (14)의 화합물은 극성 용매, 예를 들어, 디메틸 설폭사이드, THF 또는 DMF에서 메탈 하이드라이드 염기, 예를 들어, 수소화 나트륨의 존재시 이황화 탄소 및 요오드메탄과 반응하여 중간물 (15)을 제공한다. 중간물 (15)은 이어서 극성 용매, 예를 들어, THF에서 메탈 하이드라이드 염기(예를 들어, 수소화 나트륨)의 존재시 아미노피라진 (16)과 반응하여 화합물 (11)을 제공한다.

[0798] 과정 (B)에서, 화학식 (12)의 화합물은 전형적으로 비-양자성 극성 용매, 예를 들어, THF에서 메탈 하이드라이드 염기, 예를 들어, 수소화 나트륨의 존재시 피라진 화합물 (13)과 반응한다. 반응은 전형적으로 저온, 예를 들어, 대략 0 °C에서 수행된다. 이탈기 LG는 전형적으로 할로젠, 예를 들어, 브롬이다. 메탈 하이드라이드 염기가 사용될 때, 모이어티 Q는 바람직하게는 보호기 PG, 예를 들어, Boc 기이다. 메탈 하이드라이드 염기 사용의 대안으로서, 비-친핵성(또는 불량한 친핵성) 염기, 예를 들어, N,N-디아이소프로필에틸아민(DIPEA)이 사용될 수 있으며, 이 경우에 보호기는 피라졸 고리로부터 제거될 수 있다(즉, Q = 수소).

[0799] 화학식 (12)의 화합물(여기서,  $R^1$  내지  $R^4$ , A 및  $R^7$ 이 화학식 (1)에서 한정된 바와 같고, PG는 보호기 이다)은 반응식 2("계획 2")에서 나타난 반응의 순서로 제조될 수 있다.



계획 2

[0800]

[0801]

화학식 (17)의 화합물은 실시예 섹션에서 하기 기술된 방법에 의해 또는 이것과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다. 화학식 (17)의 화합물은 알킬 리튬 염기, 예를 들어, 부틸 리튬의 존재시 아세트나이트릴과 반응하여 화학식 (18)의 시아노 화합물을 제공한다. 반응은 전형적으로 저온, 예를 들어, 약  $-78^\circ\text{C}$ 에서 불활성 비-극성 반응 용매, 예를 들어, 톨루엔에서 수행된다.

[0802]

그 다음에, 화학식 (18)의 시아노 화합물은 극성 용매, 예를 들어, 에탄올에서 아세트산의 존재시 히드라진과 반응하여 피라졸 (19)을 제공한다. 이어서, 피라졸 고리의 1-위치에서 질소 원자는 *삼차*-부틸옥시카르보닐(Boc) 보호기로 보호된다. THF에서 메탈 하이드라이드 염기, 예를 들어, 수소화 나트륨의 존재시 Boc-무수물과 반응하여 피라졸 중간물 (12)을 제공하며, PG는 Boc이다. 반응은 전형적으로 저온, 예를 들어, 약  $0^\circ\text{C}$ 의 온도에서 수행된다.

[0803]

형성된 화학식 (0) 또는 (1)의 화합물, 또는 이것의 보호된 유도체는 당업자에게 잘 공지된 방법에 의해 화학식 (0) 또는 (1)의 또 다른 화합물로 전환될 수 있다. 작용기를 또 다른 작용기로 전환시키기 위한 합성 과정의 예는 표준 문서, 예를 들어, *Advanced Organic Chemistry and Organic Syntheses*(상기 참고문헌 참조) 또는 *Fiesers' Reagents for Organic Synthesis*, Volumes 1-17, John Wiley, edited by Mary Fieser (ISBN: 0-471-58283-2)에서 명시된다.

[0804]

상기 기술된 반응 중 다수에서, 반응이 분자 상의 바람직하지 않은 위치에서 일어나는 것을 방지하기 위해 하나 이상의 기를 보호하는 것이 필요할 수 있다. 보호기의 예, 및 작용기를 보호하고 탈보호하는 방법은 *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Greene and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999)에 제시되어 있다.

[0805]

상기 언급된 방법에 의해 만들어진 화합물은 당업자에게 잘 공지된 다양한 방법 중 어느 것에 의해서도 분리되고 정제될 수 있으며 이러한 방법의 예는 재결정화 및 크로마토그래피 기술, 예를 들어, 컬럼 크로마토그래피(예를 들어, 플래시 크로마토그래피) 및 HPLC를 포함한다.

[0806]

상기 설명 및 반응 계획 및 하기 실시예에서 기술된 화학식 (11) 내지 (19)의 합성 중간물 중 다수는 새로운 것이며, 이는 본 발명의 추가 양태에 해당한다.

[0807]

#### 약학적 제형

[0808]

활성 화합물은 단독으로 투여될 수 있는 한편, 약학적 조성물(예를 들어, 제형)으로서 제공하는 것이 바람직하다.

[0809]

따라서, 본 발명의 또 다른 구체예(구체예 4.1)에서, 약학적으로 허용 가능한 부형제와 함께 구체예 1.0 내지

구체에 1.107 중 어느 것에서 한정된 화학식 (0) 또는 화학식 (1)의 적어도 하나의 화합물을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

- [0810] 약학적으로 허용 가능한 부형제는, 예를 들어, 담체(예컨대, 고체, 액체 또는 반고체 담체), 희석제 또는 증량제, 과립화제, 코팅제, 결합제, 붕괴제, 율활제, 보존제, 항산화제, 완충제, 현탁화제, 증점제, 향미제, 감미제, 맛 차폐제 또는 약학적 조성물에서 통상적으로 사용되는 어떤 다른 부형제일 수 있다. 다양한 타입의 약학적 조성물에 대한 부형제의 예는 하기 더 상세히 명시된다.
- [0811] 약학적 조성물은 경구, 비경구, 국소적, 비강 내, 눈, 귀, 직장, 질 내, 또는 경피성 투여에 적합한 어떤 형태도 될 수 있다. 조성물이 비경구 투여를 위한 것으로 의도되는 경우, 정맥 내 정맥 내, 근육 내, 복강 내, 피하 투여 또는 주사, 투입 또는 다른 전달 수단에 의해 표적 기관 또는 조직으로의 직접적인 전달을 위해 제형화될 수 있다. 전달은 볼루스(bolus) 주사, 단기간 투입 또는 장기간 투입에 의한 것일 수 있고, 수동적 전달을 통해 또는 적합한 투입 펌프의 활용을 통해서 이루어질 수 있다.
- [0812] 비경구 투여에 맞춰 조정된 약학적 제형은 항산화제, 완충액, 정균제, 공용매, 유기 용매 혼합물, 사이클로덱스트린 착화제, 에멀전화제(에멀전 제형의 형성 및 안정화를 위해), 리포솜 형성을 위한 리포솜 구성요소, 폴리머 겔 형성을 위한 겔화 가능 폴리머, 동결건조 보호제 및, 그 중에서도, 가용성 형태의 활성 성분을 안정화하고 제형을 의도된 수명체의 혈액과 등장성으로 만들기 위한 약제의 조합을 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 주사용액을 포함한다. 비경구 투여용 약학적 제형은 또한 현탁화제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 현탁액의 형태를 취할 수 있다(R. G. Strickly, Solubilizing Excipients in oral and injectable formulations, Pharmaceutical Research, Vol 21(2) 2004, p 201-230).
- [0813] 이온화 가능한 약물 분자는 약물의  $pK_a$ 가 제형 pH 값으로부터 충분히 떨어져 있으면 pH 조정에 의해 원하는 농도로 용해될 수 있다. 정맥 내 및 근육 내 투여를 위해 허용 가능한 범위는 pH 2-12이지만, 피하로는 범위가 pH 2.7-9.0이다. 용액의 pH는 염 형태의 약물, 강산/강염기, 예를 들어, 염산 또는 수산화 나트륨에 의해, 또는 글리신, 시트레이트, 아세테이트, 말레에이트, 석시네이트, 히스티딘, 포스페이트, 트리스(하이드록시메틸)-아미노메탄(TRIS), 또는 카보네이트로부터 형성된 완충 용액을 포함하지만 이에 제한되지 않는 완충 용액에 의해 제어된다.
- [0814] 수용액 및 수용성 유기 용매/계면활성제(즉, 공용매)의 조합은 종종 주사 가능한 제형에서 사용된다. 주사 가능한 제형에서 사용된 수용성 유기 용매 및 계면활성제는 프로필렌 글리콜, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜 300, 폴리에틸렌 글리콜 400, 글리세린, 디메틸아세트아미드(DMA), N-메틸-2-피롤리돈(NMP; Pharmasolve), 디메틸설폭시드(DMSO), Solutol HS 15, Cremophor EL, Cremophor RH 60, 및 폴리소르베이트 80을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 이러한 제형은, 항상은 아니지만, 보통은 주사 전에 희석될 수 있다.
- [0815] 프로필렌 글리콜, PEG 300, 에탄올, Cremophor EL, Cremophor RH 60, 및 폴리소르베이트 80은 상업적으로 이용 가능한 주사 가능 제형에서 사용되는 완전한 유기 물혼합성 용매 및 계면활성제이고 서로 조합하여 사용될 수 있다. 수득한 유기 제형은 보통 IV 볼루스 또는 IV 투입 전에 적어도 2배 희석된다.
- [0816] 사이클로덱스트린과의 분자적 복합화를 통해 수용성을 증가시킬 수 있다.
- [0817] 제형은 단위-용량 또는 다회수 용량 용기, 예를 들어, 밀폐된 앰플 및 바이알로 제공될 수 있으며, 사용 직전에 멸균 액체 담체, 예를 들어, 주사용수의 첨가만을 필요로 하는 냉동-건조된(동결건조된) 조건에서 저장될 수 있다.
- [0818] 약학적 제형은 화학식 (0) 또는 화학식 (1)의 화합물 또는 이것의 산 부가 염을 동결건조함으로써 제조될 수 있다. 동결건조는 조성물을 냉동-건조하는 과정을 말한다. 냉동-건조 및 동결건조는 본원에서 동의어로 사용된다. 전형적인 공정은 화합물을 용해시키기 위한 것이며, 수득한 제형은 정화되고, 멸균 여과되고 무균 상태로 동결건조에 적절한 용기(예를 들어, 바이알)로 옮겨진다. 바이알은 부분적으로 냉동 마개(lyo-stopper)로 막혀있다. 제형은 냉동될 때까지 냉각될 수 있고, 표준 조건 하에 동결건조되며, 이어서 밀봉하여 캡핑되어(capped) 안정하고 건식 동결건조된 제형을 형성한다. 조성물은 전형적으로 낮은 잔류물 함량, 예를 들어, 동결건조물의 중량 기준으로 5 중량% 미만, 예를 들어, 1 중량% 미만을 가질 것이다.
- [0819] 동결건조 제형은 다른 부형제, 예를 들어, 증점제, 분산제, 완충액, 항산화제, 보존제, 및 장성 조정제를 포함할 수 있다. 전형적인 완충액은 포스페이트, 아세테이트, 시트레이트 및 글리신을 포함한다. 항산화제의 예는 아스코르브산, 나트륨 바이셀파이트, 나트륨 메타바이셀파이트, 모노티오글리세롤, 티오요소, 부틸화된 하이드록시톨루엔, 부틸화된 하이드록실 아니솔, 및 에틸렌디아민테트라아세트산 염을 포함한다. 보존제는 벤조산 및

그것의 염, 소르브산 및 그것의 염, *파라*-하이드록시벤조산의 알킬 에스터, 페놀, 클로로부탄올, 벤질 알코올, 티메로살, 벤즈알코늄 클로라이드 및 세틸피리디늄 클로라이드를 포함할 수 있다. 앞서 언급된 완충액, 뿐만 아니라 텍스트로스 및 나트륨 클로라이드는 필요한 경우 조성 조정을 위해 사용될 수 있다.

- [0820] 증량제는 일반적으로 공정을 용이하게 하고 및/또는 동결건조된 케이크(lyophilized cake)에 대량 및/또는 기계적 온전함을 제공하기 위한 동결건조 기술에 사용된다. 증량제는 화합물 또는 이것의 염과 동시-동결건조될 때, 물리적으로 안정한 동결건조된 케이크, 더 최적의 냉동-건조 과정 및 신속하고 완벽한 복원을 제공하는, 물에 잘 녹는 고체 미립자 희석제를 의미한다. 증량제는 또한 용액을 등장성으로 만드는데 이용될 수 있다.
- [0821] 수용성 증량제는 전형적으로 동결건조에 사용되는 약학적으로 허용 가능한 불활성 고체 재료 중 어느 것도 될 수 있다. 이러한 증량제는, 예를 들어, 당, 예를 들어, 글루코스, 말토스, 수크로스, 및 락토스; 폴리알코올, 예를 들어, 소르비톨 또는 만니톨; 아미노산, 예를 들어, 글리신; 폴리머, 예를 들어, 폴리비닐피롤리딘; 및 다당류, 예를 들어, 텍스트란을 포함한다.
- [0822] 활성 화합물의 증량에 대한 증량제의 증량 비율은 전형적으로 약 1 내지 약 5의 범위, 예를 들어, 약 1 내지 약 3, 예를 들어, 약 1 내지 2의 범위 내에 있다.
- [0823] 또한, 제형은 적합한 바이알에서 농축되어 밀봉될 수 있는 용액 형태로 제공될 수 있다. 투약 형태의 멸균은 제형화 과정의 적절한 단계에서 여과를 통해 또는 바이알 및 그것들의 내용물의 고압살균에 의해 이루어질 수 있다. 공급된 제형은 적합한 멸균 투입 팩으로 전달, 예를 들어, 희석 전에 추가의 희석 또는 제조를 필요로 할 수 있다.
- [0824] 주석 주사용액 및 현탁액은 멸균 분말, 과립 및 타블렛으로부터 제조될 수 있다.
- [0825] 본 발명의 한 바람직한 구체예에서, 약학적 조성물은, 예를 들어, 주사 또는 투입에 의한 i.v. 투여에 적합한 형태로 되어 있다.
- [0826] 또 다른 바람직한 구체예에서, 약학적 조성물은 피하(s.c.) 투여에 적합한 형태로 되어 있다.
- [0827] 경구 투여에 적합한 약학적 투약 형태는 타블렛, 캡슐, 당의정(caplet), 알약, 로젠지(lozenge), 시럽, 용액, 분말, 과립, 엘릭서(elixir) 및 현탁액, 설하정(sublingual tablet), 웨이퍼(wafer) 또는 패치 및 구강 패치를 포함한다.
- [0828] 식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물은 공지된 방법에 따라 제형화될 수 있으며, 예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA를 참조한다.
- [0829] 따라서, 타블렛 조성물은 불활성 희석제 또는 담체, 예를 들어, 당 또는 당 알코올, 예를 들어, 락토스, 수크로스, 소르비톨 또는 만니톨; 및/또는 비-당 유래된 희석제, 예를 들어, 나트륨 카보네이트, 칼슘 포스페이트, 칼슘 카보네이트, 또는 셀룰로스 또는 이것의 유도체, 예를 들어, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 및 전분, 예를 들어, 옥수수 전분과 함께 활성 화합물의 단위 투약량을 포함할 수 있다. 타블렛은 또한 결합제 및 과립화제, 예를 들어, 폴리비닐피롤리돈, 붕괴제(예를 들어, 팽창 가능 가교된 폴리머, 예를 들어, 가교된 카복시메틸셀룰로스), 윤활제(예를 들어, 스테아레이트), 보존제(예를 들어, 파라벤), 향산화제(예를 들어, BHT), 완충제(예를 들어, 포스페이트 또는 시트레이트 완충액), 및 발포제, 예를 들어, 시트레이트/바이카보네이트 혼합물과 같은 표준 성분을 포함할 수 있다. 이러한 부형제는 잘 공지되어 있어서 본원에서 더 상세히 논의될 필요는 없다.
- [0830] 캡슐 제형은 경질 젤라틴 또는 연질 젤라틴 종류의 것일 수 있고, 고체, 반고체, 또는 액체 형태의 활성 구성요소를 포함할 수 있다. 젤라틴 캡슐은 동물 젤라틴 또는 이것의 합성 또는 식물 유래된 동등물로부터 형성될 수 있다.
- [0831] 고체 투약 형태(예를 들어, 타블렛, 캡슐, 등)는 코팅되거나 코팅되지 않을 수 있지만, 전형적으로는 코팅, 예를 들어, 보호 피막 코팅(예를 들어, 왁스 또는 니스) 또는 방출 제어 코팅을 가진다. 코팅(예를 들어, Eudragit™ 유형 폴리머)은 위장관 내 원하는 위치에서 활성 구성요소를 방출하도록 설계될 수 있다. 따라서, 코팅은 위장관 내에서 특정 pH 조건 하에서 분해되도록 선택될 수 있고, 이로 인해 위에서 또는 회장 또는 십이지장에서 선택적으로 화합물을 방출한다.
- [0832] 코팅 대신에, 또는 코팅 이외에, 약물은 방출 조절제, 예를 들어, 위장관에서 다양한 산성 또는 알칼리성의 조건 하에서 선택적으로 화합물을 방출하도록 조정될 수 있는 방출 지연제를 포함하는 고체 매트릭스에서 제공될



수 있다. 대안으로, 매트릭스 재료 또는 방출 지연 코팅은 투약 형태가 위장관을 통과하기 때문에 실질적으로 지속적으로 침식되는 침식성 폴리머(예를 들어, 말레인 무수물 폴리머)의 형태를 취할 수 있다. 추가의 대안으로서, 활성 화합물은 화합물의 방출의 삼투성 제어를 제공하는 전달 시스템에서 제형화될 수 있다. 삼투성 방출 및 다른 지연된 방출 또는 지속적 방출 제형은 당업자에게 잘 공지되어 있는 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0833] 구체에 1.0 내지 구체에 1.107 중 어느 것에서 한정된 화학식 (0) 또는 화학식 (1)의 화합물, 또는 이것의 프로드러그는 담체와 함께 제형화될 수 있고 나노입자의 형태로 투여될 수 있다. 나노입자는 세포로의 직접적 침투의 가능성을 제안한다. 나노입자 약물 전달 시스템은 "Nanoparticle Technology for Drug Delivery", edited by Ram B Gupta and Uday B. Kompella, Informa Healthcare, ISBN 9781574448573, published 13<sup>th</sup> March 2006에서 기술된다. 약물 전달용 나노입자는 또한 J. Control. Release, 2003, 91 (1-2), 167-172, 및 Sinha *et al.*, Mol. Cancer Ther. August 1, (2006) 5, 1909에서 기술된다.

[0834] 약학적 제형은 단일 패키지에서 치료의 전체 과정을 포함하는 "환자 팩(patient pack)", 보통은 블리스터 팩으로 환자에게 제공될 수 있다. 환자 팩은 환자가, 보통은 환자 처방전에 누락된, 환자 팩에 포함된 패키지 삽입물에 접근할 수 있다는 점에서 전통적인 처방전보다 이점을 갖는다. 패키지 삽입물을 포함한 경우, 의사의 지시에 대한 환자 순응도를 개선하는 것으로 나타났다.

[0835] 국소적 사용을 위한 조성물은 연고, 크림, 스프레이, 패치, 젤, 액적 및 삽입물(예를 들어, 안내 삽입물)을 포함한다. 이러한 조성물은 공지된 방법에 따라 제형화될 수 있다.

[0836] 비경구 투여용 조성물은 전형적으로 멸균 수성 또는 유성 용액 또는 미세한 현탁액으로서 제공되거나, 또는 멸균 주사용수로 즉시 구성하기 위한 미분된 멸균 분말 형태로 제공될 수 있다.

[0837] 직장 또는 질 내 투여용 제형의 예는 활성 화합물을 포함하는 형상화된 몰딩 가능한 또는 왁스로 만든 재료로 형성될 수 있는 페서리(pessary) 및 좌약을 포함한다.

[0838] 흡입에 의한 투여용 조성물은 흡입 가능한 분말 조성물 또는 액체 또는 분말 스프레이의 형태를 취할 수 있으며, 분말 흡입 디바이스 또는 에어로졸 분산 디바이스를 사용하여 표준 형태로 투여될 수 있다. 이러한 디바이스는 잘 공지되어 있다. 흡입에 의한 투여를 위해, 분말화된 제형은 전형적으로 불활성 고체 분말화된 희석제, 예를 들어, 락토스와 함께 활성 화합물을 포함한다.

[0839] 화학식 (0) 또는 화학식 (1)의 화합물은 일반적으로 단위 투약 형태로 제공될 것이며, 전형적으로 원하는 수준의 생물학적 활성을 제공하는데 충분한 화합물을 포함할 것이다. 예를 들어, 제형은 1 나노그램 내지 2 그램의 활성 성분, 예를 들어, 1 나노그램 내지 2 밀리그램의 활성 성분을 포함할 수 있다. 이 범위 내에서, 화합물의 특정 부분범위는 0.1 밀리그램 내지 2 그램의 활성 성분(구체적으로 10 밀리그램 내지 1 그램, 더 구체적으로 50 밀리그램 내지 500 밀리그램), 또는 1 마이크로그램 내지 20 밀리그램(구체적으로, 1 마이크로그램 내지 10 밀리그램, 더 구체적으로 0.1 밀리그램 내지 2 밀리그램의 활성 성분)이다.

[0840] 경구 조성물에 대하여, 단위 투약 형태는 1 밀리그램 내지 2 그램, 구체적으로 10 밀리그램 내지 1 그램, 더 구체적으로 50 밀리그램 내지 1 그램, 더욱더 구체적으로 100 밀리그램 내지 1 그램의 활성 화합물을 포함할 수 있다.

[0841] 활성 화합물은 원하는 치료 효과를 달성하는데 충분한 양으로 이것을 필요로 하는 환자(예를 들어, 인간 또는 동물 환자)에게 투여될 것이다.

#### [0842] 치료 방법

[0843] 본원에서 한정된 구체에 1.0 내지 구체에 1.107 중 어느 것에서 한정된 화학식 (0) 또는 화학식 (1)의 화합물은 증식성 질환 상태 또는 질병의 예방 또는 치료에 있어서, 단독으로 또는 화학치료제(특히 DNA-손상제)와의 조합 요법으로 유용할 것으로 예상된다. 이러한 질환 상태 및 질병의 예는 상기 명시되어 있다.

[0844] 화학식 (0) 또는 화학식 (1)의 화합물은, 단독으로 투여되든, 또는 DNA 손상제 및 다른 항암제 및 요법들과 조합으로 투여되든, 일반적으로 이러한 투여를 필요로 하는 대상체, 예를 들어, 인간 또는 동물 환자, 바람직하게는 인간에게 투여된다.

[0845] 본 발명의 또 다른 구체에 5.1에 따르면, 또 다른 화학치료제, 예를 들어, 항암제와 함께 구체에 1.0 내지 구체에 1.107 중 어느 것에서 한정된 화학식 (0) 또는 화학식 (1)의 화합물의 조합이 제공된다.

[0846] 구체에 1.0 내지 구체에 1.107 중 어느 것에서 한정된 화학식 (0) 또는 화학식 (1)의 화합물과 동시-투여될 수

있는 화학치료제의 예는 다음과 같다:

- [0847] ● 토포이소머라제 I 억제제
- [0848] ● 대사 길항 물질
- [0849] ● 튜불린 표적화제
- [0850] ● DNA 바인더(binder) 및 토포이소머라제 II 억제제
- [0851] ● 알킬화제
- [0852] ● 단클론성 항체
- [0853] ● 항-호르몬
- [0854] ● 신호 전달 억제제
- [0855] ● 프로테아좀 억제제
- [0856] ● DNA 메틸 트랜스퍼라제
- [0857] ● 사이토카인 및 레티노이드
- [0858] ● 저산소증 촉발된 DNA 손상제(예를 들어, 티라파자민, TH-302)
- [0859] 구체예 1.0 내지 구체예 1.107 중 어느 것에서 한정된 화학식 (0) 또는 화학식 (1)의 화합물과 조합으로 투여될 수 있는 화학치료제의 특정 예는 다음과 같다:
- [0860] 질소 머스타드, 예를 들어, 메클로레타민, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란 및 클로람부실;
- [0861] 나이트로소요소, 예를 들어, 카무스틴, 로무스틴 및 세무스틴;
- [0862] 에틸렌이민/메틸멜라민 화합물, 예를 들어, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌 티오포스포르아미드 및 헥사메틸멜라민;
- [0863] 알킬 술포네이트, 예를 들어, 부셀판;
- [0864] 트리아진, 예를 들어, 다카르바진
- [0865] 대사 길항 물질, 예를 들어, 엽산, 메토폭세이트, 트리메토폭세이트, 5-플루오로유라실, 플루오로데옥시유리딘, 젬시타빈, 시토신 아라비노사이드, 5-아자시티딘, 2, 2'-디플루오로데옥시시티딘, 6-메르캅토피린, 6-티오 구아닌, 아자티오프린, 2'-데옥시코포르마이신, 에리트로하이드록시노닐-아데닌, 플루다라빈 포스페이트 및 2-클로로데옥시아데노신;
- [0866] I형 토포이소머라제 억제제, 예를 들어, 캄프토테신, 토포테칸 및 이리노테칸;
- [0867] II형 토포이소머라제 억제제, 예를 들어, 에피도도필로톡신(예를 들어, 에토포사이드 및 테니포시드);
- [0868] 세포 분열 저해제, 예를 들어, 파클리탁셀, 탁소텔, 빈카 알칼로이드(Vinca alkaloid)(예를 들어, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈) 및 에스트라무스틴(예를 들어, 에스트라무스틴 포스페이트);
- [0869] 항생제, 예를 들어, 액티모마이신 D, 다우노마이신(루비도마이신), 독소루비신(아드리아마이신), 미톡산트론, 이다루비신, 블레오마이신, 미트라마이신, 미토마이신 C 및 닥티노마이신
- [0870] 효소, 예를 들어, L-아스파라기나제;
- [0871] 사이토카인 및 생물학적 반응 조절자, 예를 들어, 인터페론( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ), 인터류킨-2G-CSF 및 GM-CSF;
- [0872] 레티노이드, 예를 들어, 레티노산 유도체(예를 들어, 백사로텐);
- [0873] 방사선 증감제, 예를 들어, 메트로니다졸, 미소니다졸, 데스메틸미소니다졸, 피모니다졸, 에타니다졸, 니모라졸, 니코틴아미드, 5-브로모데옥시유리딘, 5-요오드데옥시유리딘 및 브로모데옥시시티딘;
- [0874] 백금 화합물, 예를 들어, 시스플라틴, 카보플라틴, 스피로플라틴, 이프로플라틴, 온나플라틴, 테트라플라틴 및 옥살리플라틴;

- [0875] 안트라센디온, 예를 들어, 미톡산트론;
- [0876] 요소, 예를 들어, 하이드록시요소;
- [0877] 히드라진 유도체, 예를 들어, N-메틸히드라진 및 프로카바진;
- [0878] 부신 피질 저해제, 예를 들어, 미토탄 및 아미노글루테티미드;
- [0879] 아드레노코르티코스테로이드 및 길항제, 예를 들어, 프레드니손, 텍사메타손 및 아미노글루테티미드;
- [0880] 프로게스틴, 예를 들어, 하이드록시프로게스테론(예를 들어, 하이드록시프로게스테론 카프로에이트), 메드록시 프로게스테론(예를 들어, 메드록시프로게스테론 아세테이트) 및 메게스트롤(예를 들어, 메게스트롤 아세테이트);
- [0881] 에스트로겐, 예를 들어, 디에틸stil베스트롤 및 에티닐 에스트라디올;
- [0882] 항-에스트로겐, 예를 들어, 타목시펜;
- [0883] 안드로겐, 예를 들어, 테스토스테론(예를 들어, 테스토스테론 프로피오네이트) 및 플루옥시메스테론;
- [0884] 항-안드로겐, 예를 들어, 플루타미드 및 류프롤리드;
- [0885] 비스테로이드성 항-안드로겐, 예를 들어, 플루타미드; 및
- [0886] 신호 전달 억제제, 예를 들어, PARP 억제제[예를 들어, *Cancer Res.*; 66: (16)에 개시됨], Mek 억제제[예를 들어, *Blood*. 2008 September 15; 112(6): 2439-2449에 개시됨], 파르네실트랜스퍼라아제 억제제[예를 들어, *Blood*. 2005 Feb 15;105(4):1706-16에 개시됨], weel 억제제[예를 들어, *Haematologica* 2013.093187 (인쇄 전 전자논문(epub ahead of print))에 개시됨], 라파마이신 및 Src 억제제[예를 들어, *Blood*. 2011 Feb 10;117(6):1947-57에 개시됨].
- [0887] 본원에서 한정된 구체예 1.0 내지 구체예 1.107의 Chk-1 억제제 화합물과 조합으로 사용될 수 있는 화학치료제의 예는 Blasina *et al.*, *Mol. Cancer Ther.*, 2008, 7(8), 2394-2404, Ashwell *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 2008, 14(13), 4032-4037, Ashwell *et al.*, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2008, 17(9), 1331-1340, *Trends in Molecular Medicine* February 2011, Vol. 17, No. 2 및 *Clin Cancer Res*; 16(2) January 15, 2010에서 기술된 화학치료제를 포함한다.
- [0888] 본원에서 한정된 구체예 1.0 내지 구체예 1.107의 Chk-1 억제제 화합물과 조합으로 사용될 수 있는 화학치료제의 특정 예는 대사 길항 물질(예를 들어, 카페스타빈, 시타라빈, 플루다라빈, 켄스타빈 및 페메트렉세드), 토포 이소머라제-I 억제제(예를 들어, SN38, 토포테칸, 이리노테칸), 백금 화합물(예를 들어, 카보플라틴, 옥살로플라틴 및 시스플라틴), 토포이소머라제-II 억제제(예를 들어, 다우노루비신, 독소루비신 및 에토포사이드), 티미딜레이트 신타아제 억제제(예를 들어, 5-플루오르유라실), 유사분열 억제제(예를 들어, 도세탁셀, 파클리탁셀, 빈크리스틴 및 비노렐빈) 및 알킬화제(예를 들어, 미토마이신 C)를 포함한다.
- [0889] 본원에서 한정된 구체예 1.0 내지 구체예 1.107의 Chk-1 억제제 화합물과 조합으로 사용될 수 있는 화학치료제의 추가의 세트는 정제된 복제 분기점을 유도하는 약제를 포함하고(Ashwell *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 상기 참조), 이러한 화합물의 예는 켄스타빈, 5-플루오로유라실 및 하이드록시요소를 포함한다.
- [0890] 본 발명의 화합물 및 상기 기술된 바와 같이 화학치료제 또는 방사선 요법과의 조합은 이로인해 치료 효과를 유지하기 위해 장기간에 걸쳐 투여될 수 있거나 단지 단기간 동안만 투여될 수 있다. 대안으로 그것들은 박동성 또는 지속성 방식으로 투여될 수 있다.
- [0891] 본 발명의 화합물은 유효량, 즉, 단독으로(단일요법으로) 또는 하나 이상의 화학치료제 또는 방사선 요법과 조합으로 원하는 치료 효과를 유발하는데 효과적인 양으로 투여될 것이다. 예를 들어, "유효량"은, 단독으로 또는 DNA-손상제 또는 다른 항암제와 함께 암으로 고통받고 있는 대상체에 투여될 때, 종양 성장을 늦추고, 질환의 증상을 개선하고 및/또는 수명을 증가시킬 수 있는 화합물의 양일 수 있다. 더 구체적으로는, 방사선 요법, DNA-손상제 또는 다른 항암제와 조합으로 사용될 때, 본 발명의 Chk-1 억제제의 유효량은 DNA 손상 항암제 및/또는 방사선 요법이 단독으로 투여될 때와 비교하여 Chk-1 억제제가 DNA 손상 항암제 및/또는 방사선 요법과 동시 투여될 때 더 큰 반응이 달성되는 양이다. 조합 요법으로서 사용될 때, DNA 손상제의 "유효량" 및/또는 "유효한" 방사선 선량이 대상체에 투여되며, 이것은 항암 효과가 정상적으로 달성되는 양이다. 본 발명의 Chk-1 억제제 및 DNA 손상 항암제는 대상체에 같은 약학적 조성물의 일부로서 또는, 대안으로, 별개의 약학적 조성물로



서 동시-투여될 수 있다.

- [0892] 별개의 약학적 조성물로서 투여될 때, 본 발명의 Chk-1 억제제 및 DNA-손상 항암제(및/또는 방사선 요법)는, Chk-1 억제제의 향상 효과가 유지되면, 동시에 또는 다른 시점에 투여될 수 있다.
- [0893] 한 구체예에서, 본원에서 한정된 구체예 1.0 내지 구체예 1.107 중 어느 것의 화합물은 DNA-손상 항암제의 투여 전에 투여된다(예를 들어, 최대 8시간, 최대 12시간 또는 최대 1일 전까지).
- [0894] 또 다른 구체예에서, 본원에서 한정된 구체예 1.0 내지 구체예 1.107 중 어느 것의 화합물은 DNA-손상 항암제의 투여 후에 투여된다(예를 들어, 최대 8시간, 최대 12시간, 최대 24시간, 최대 30시간, 또는 최대 48시간 후까지). 또 다른 구체예에서, 본원에서 한정된 구체예 1.0 내지 구체예 1.107 중 어느 것의 화합물의 제1 용량은 DNA-손상 항암제의 투여 후 1일에 투여되고, 상기 화합물의 제2 용량은 DNA-손상 항암제의 투여 후 2일에 투여된다.
- [0895] 추가의 구체예에서, 본원에서 한정된 구체예 1.0 내지 구체예 1.107 중 어느 것의 화합물의 제1 용량은 DNA-손상 항암제의 투여 후 1일에 투여되고, 상기 화합물의 제2 용량은 DNA-손상 항암제의 투여 후 2일에 투여되며, 상기 화합물의 제3 용량은 DNA-손상 항암제의 투여 후 3일에 투여된다.
- [0896] 본원에서 한정된 구체예 1.0 내지 구체예 1.107 중 어느 것의 화합물 및 DNA-손상 항암제의 투여를 포함하는 특정 투약 요법은 WO2010/118390 (Array Biopharma)에서 명시된 바와 같을 수 있으며, 이것의 내용은 본원에 참조로 포함된다.
- [0897] 대상체에게 투여된 본 발명의 Chk-1 억제제 화합물 및 (조합 요법의 경우에) DNA 손상 항암제의 양 및 방사선 선량은 DNA 손상 항암제의 성질 및 효능, 질환 또는 질병의 유형 및 심각도 및 대상체의 특성, 예를 들어, 일반적인 건강, 나이, 성별, 체중 및 약물에 대한 내성에 따라 결정될 것이다. 당업자는 이것들 및 다른 인자들에 따라 적절한 투약량을 결정할 수 있을 것이다. 흔히 사용되는 항암제 및 방사선 요법에 대한 효과적인 투약량은 당업자에게 잘 공지되어 있다.
- [0898] 화학식 (0) 또는 화학식 (1)의 화합물의 전형적인 일일 용량은, 그 자체의 단일요법으로 투여되는 DNA 손상 항암제와 조합으로 투여되는 상관없이, 체중의 킬로그램 당 100 피코그램 내지 100 밀리그램, 전형적으로 체중의 킬로그램 당 5 나노그램 내지 25 밀리그램, 및 더 전형적으로 체중의 킬로그램 당 10 나노그램 내지 15 밀리그램(구체적으로, 10 나노그램 내지 10 밀리그램, 더 구체적으로 킬로그램 당 1 마이크로그램 내지 킬로그램 당 20 밀리그램, 더욱 더 구체적으로 킬로그램 당 1 마이크로그램 내지 10 밀리그램)의 범위에 있을 수 있지만 필요한 경우 더 높거나 더 낮은 용량이 투여될 수 있다. 화합물은 매일 또는 반복 단위로, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10 14, 21, 또는 28일마다 투여될 수 있다.
- [0899] 하지만, 궁극적으로는, 투여된 화합물의 양 및 사용된 조성물의 유형은 치료되는 질환 또는 생리학적 질병의 성질에 상응할 것이며 의사의 재량에 따라 결정될 것이다.
- [0900] **진단 방법**
- [0901] 구체예 1.0 내지 구체예 1.107 중 어느 것에서 한정된 화학식 (0) 또는 화학식 (1)의 화합물의 투여 전에, 환자가 고통받고 있거나 고통받을 수 있는 암이 Chk-1 키나아제 억제제 화합물 또는 화학치료제(예를 들어, DNA-손상제) 및 Chk-1 키나아제 억제제 화합물의 조합으로의 치료에 민감한 것인지 결정하기 위해서 환자를 스크리닝할 수 있다.
- [0902] 더 구체적으로, 환자가 고통받고 있거나 고통받을 수 있는 암이 결함이 있는 DNA 수복 메커니즘 또는 결함이 있는 세포 주기, 예를 들어, p53 돌연변이로 인해 결함이 있는 세포 주기를 특징으로 하거나 또는 p53 음성 암인 것인지 결정하기 위해 환자를 스크리닝할 수 있다.
- [0903] p53 돌연변이 또는 p53의 부재를 특징으로 하는 암은 Allred *et al.*, J. Nat. Cancer Institute, Vol. 85, No. 3, 200-206 (1993)에서 기술된 방법 및 본 출원의 도입 부분에서 나열된 문헌에서 기술된 방법에 의해 확인될 수 있다. 예를 들어, p53 단백질은 면역조직화학적 방법, 예를 들어, 면역염색에 의해 검출될 수 있다.
- [0904] 진단 테스트는 전형적으로 종양 생검 샘플, 혈액 샘플(세딩된(shed) 종양 세포의 분리 및 풍부화), 대변 생검, 가래, 염색체 분석, 흉수, 복막액, 또는 소변으로부터 선택된 생물학적 샘플에서 실시된다.
- [0905] p53 이외에, 다른 DNA 수복 인자, 예를 들어, RAD17, RAD50에 대한 돌연변이, 및 판코니 빈혈증 상보군의 일원은 Chk1 억제제 단독, 또는 화학요법과의 조합에 반응할 것으로 예상될 수 있다. 이 DNA 수복 경로에서 돌연변

이를 포함하는 암은 종양 생검 조직 또는 순환성 종양 DNA(ctDNA)의 DNA 서열 분석에 의해 또는, 판코니 빈혈증의 경우에, FANCD2에 대한 항체를 사용하여 종양 생검 표본에서 DNA 병소 형성을 평가함으로써 확인될 수 있으며, 이는 Duan et al., Frontiers in Oncology vol.4, 1-8 (2014)에서 기술된 바와 같다.

- [0906] 따라서, 스크리닝되고(예를 들어, 환자로부터 채취한 하나 이상의 생물학적 샘플을 테스트함으로써), p53 돌연변이 또는 p53 음성 암, 또는 RAD17 또는 RAD50 돌연변이, 또는 판코니 빈혈증 상보군의 일원의 돌연변이를 포함하는 암을 특징으로 하는 암으로 고통받고 있는 것으로 발견된 환자의 부분집단의 일원을 치료하는데, 구체예 1.0 내지 구체예 1.107 중 어느 것의 화합물이 사용될 수 있다.
- [0907] 본 발명은 이제 다음 실시예에서 기술된 특정 구체예를 참조하여 예시되지만, 이에 제한되지 않을 것이다.
- [0908] 실시예에서, 다음 약어가 사용된다.
- [0909] ACN 아세토나이트릴
- [0910] Ac<sub>2</sub>O 아세트산 무수물
- [0911] AcOH 아세트산
- [0912] AIBN 아조비스아이소부티로나이트릴
- [0913] AlCl<sub>3</sub> 루미늄 클로라이드
- [0914] aq 수성
- [0915] Boc<sub>2</sub>O 디-삼차-부틸 디카보네이트
- [0916] BINAP 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸
- [0917] DAST 디에틸아미노황 트리플루오라이드
- [0918] DCM 디클로로메탄
- [0919] DEAD 디에틸 아조디카복실레이트
- [0920] DIPEA 디아이소프로필에틸아민
- [0921] DMF 디메틸포름아미드
- [0922] DMSO 디메틸설폭사이드
- [0923] EDCI 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드
- [0924] Et<sub>3</sub>N 트리에틸아민
- [0925] Et<sub>2</sub>O 디에틸 에테르
- [0926] EtOAc 에틸 아세테이트
- [0927] EtOH 에탄올
- [0928] HCl 하이드로젠 클로라이드
- [0929] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피
- [0930] LCMS 액체 크로마토그래피-질량 분석법
- [0931] LiHMDS 리튬 비스(트리메틸실일)아미드
- [0932] MeCN 아세토나이트릴
- [0933] MeOH 메탄올
- [0934] Mesyl 메탄설포닐
- [0935] NaBH<sub>4</sub> 나트륨 보로하이드라이드

- [0936]  $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$  나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드
- [0937]  $\text{NaH}$  수소화 나트륨
- [0938]  $\text{NaHCO}_3$  나트륨 하이드로젠 카보네이트
- [0939]  $\text{NaOH}$  수산화 나트륨
- [0940]  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  나트륨 설페이트
- [0941] NBS N-브로모석신이미드
- [0942]  $\text{NH}_3$  암모니아
- [0943]  $\text{NH}_4\text{Cl}$  암모늄 클로라이드
- [0944] NMR 핵 자기 공명
- [0945]  $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$  [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)과 디클로로메탄의 복합체
- [0946] TBAF 테트라부틸암모늄 플루오라이드
- [0947] TBDMS 삼차-부틸디메틸실일
- [0948] THF 테트라하이드로푸란
- [0949] TMOA 트리메틸오르토아세테이트
- [0950] TMS 트리메틸실일
- [0951] 달리 진술되지 않으면, 양성자 자기 공명( $^1\text{H}$  NMR) 스펙트럼을 27℃의  $\text{DMSO-d}_6$  또는  $\text{MeOH-d}_4$ 에서(지시된 바와 같음), 400 MHz에서 작동하는 Bruker 400 기구 상에서 기록하였고, 다음과 같이 보고한다: 화학적 이동  $\delta$  /ppm(다중도 여기에서 s=단일항, d=이중항, dd, 이중 이중항, t=삼중항, q=사중항, m=다중항, br=광대역, 양성자의 수). 잔류 양자성 용매를 내부 기준으로 사용하였다.
- [0952] 액체 크로마토그래피 및 질량 분석법 분석을 하기 명시된 시스템 및 작동 조건을 사용하여 수행하였다. 다른 동위원소를 가진 원자가 존재하고 단일 질량이 제시되면, 화합물에 대하여 제시된 질량은 모노동위원소의 질량(즉,  $^{35}\text{Cl}$ ;  $^{79}\text{Br}$  등)이다.
- [0953] LCMS 조건
- [0954] 하기 실시예에서 주어진 LCMS 데이터는 하기 명시된 방법 A 또는 방법 B를 사용하여 얻어진다.
- [0955] LCMS 방법 A
- [0956] 샘플을 Waters 2795 Alliance HT HPLC, Micromass ZQ 질량 분석계 및 Waters 996 광 다이오드 어레이 UV 검출기를 사용하여 역상 HPLC-MS로 분석하였다. LCMS는 다음과 같이 전자 분무 이온화 및 크로마토그래피 시스템을 사용하였다:
- [0957] 질량 분석계:
- |                                   |          |          |
|-----------------------------------|----------|----------|
| [0958] 이온화 방식:                    | 양성       | 음성       |
| [0959] 모세관 전압(Capillary Voltage): | 3.20kV   | -3.00kV  |
| [0960] 콘 전압(Cone Voltage):        | 30V      | -30V     |
| [0961] 공급원 온도:                    | 110 ℃    | 110 ℃    |
| [0962] 탈용매화 온도:                   | 350 ℃    | 350 ℃    |
| [0963] 콘 기체 유량:                   | 30 L/Hr  | 30 L/Hr  |
| [0964] 탈용매화 가스 유량:                | 400 L/Hr | 400 L/Hr |

- [0965] 스캔 기간: 0.50초 0.50초
- [0966] 스캔 간 지연: 0.20초 0.20초
- [0967] 질량 범위: 80 내지 1000 AMU 80 내지 1000 AMU

[0968] LCMS를 BEH C18 X 2.1mm, 1.7 마이크론 컬럼을 사용하여 수행하였다. 컬럼 유속은 0.55 mL/분이었고, 사용된 이동상은 물 및 5 mM 암모늄 아세테이트 중 0.1% 포름산(A) 및 아세트나이트릴 중 0.1% 포름산(B)이었으며, 주입 용량은 10  $\mu$ L였다.

[0969] 구매는 하기 기술된 바와 같았다.

시간(분)	%A	%B
0.01	95	5
0.40	95	5
0.80	65	35
1.20	45	55
2.50	0	100
3.30	0	100
3.31	95	5
4.00	95	5

[0970]

[0971] LCMS 방법 B

[0972] 샘플을 Waters 2795 Alliance HPLC, Acquity QDA 질량 분석계 및 Waters 996 광 다이오드 어레이 UV 검출기를 사용하여 역상 HPLC-MS로 분석하였다. LCMS는 다음과 같이 전자 분무 이온화 및 크로마토그래피 시스템을 사용하였다:

- [0973] 질량 분석계:
- [0974] 이온화 방식: 양성 음성
- [0975] 모세관 전압: 1.50kV -0.80kV
- [0976] 콘 전압: 10V -30V
- [0977] 공급원 온도: 120  $^{\circ}$ C 120  $^{\circ}$ C
- [0978] 탈용매화 온도: 600  $^{\circ}$ C 600  $^{\circ}$ C
- [0979] 스캔 기간: 0.50초 0.50초
- [0980] 스캔 간 지연: 0.10초 0.10초
- [0981] 질량 범위: 100 내지 700 AMU 100 내지 700 AMU

[0982] LCMS를 X-BRIDGE C18 100 x 4.6mm, 5 마이크론 컬럼을 사용하여 수행하였다. 컬럼 유속은 1.0 mL/분이었고, 사용된 이동상은 물(A) 및 메탄올(B) 중 0.1% 포름산이었으며, 주입 용량은 10  $\mu$ L였다.

[0983] 구매는 하기 기술된 바와 같았다.

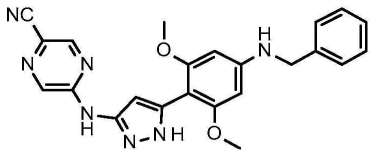
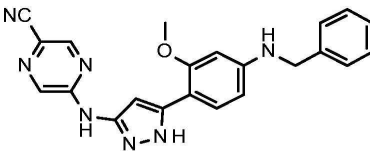
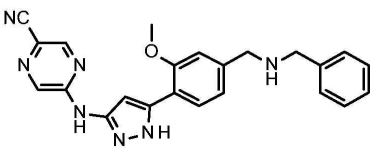
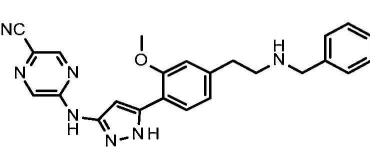
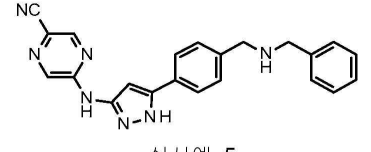
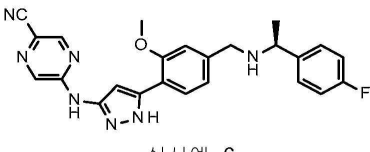


시간(분)	%A	%B
0.01	90	10
3.00	10	90
6.00	0	100
7.01	90	10
10.00	90	10

[0984]

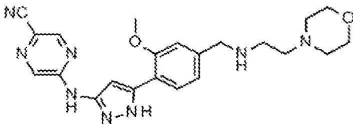

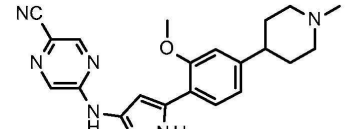
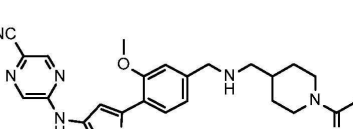
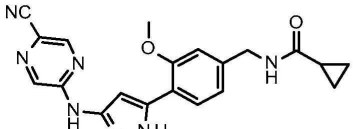
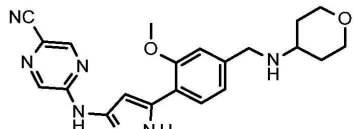
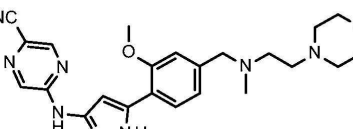
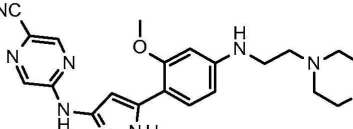
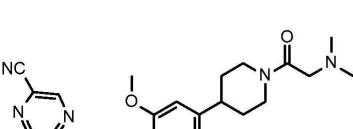
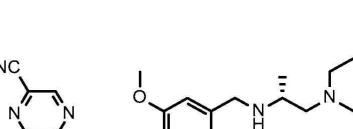
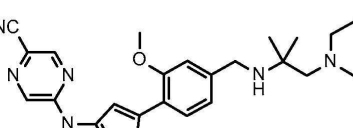
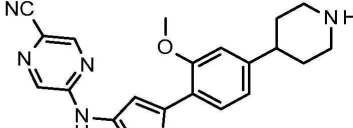
[0985] 실시예 1 내지 163

[0986] 하기 표 1에 나타난 실시예 1 내지 실시예 163의 화합물을 제조하였다. 그것들의 NMR 및 LCMS 속성은 표 2에서 명시된다.

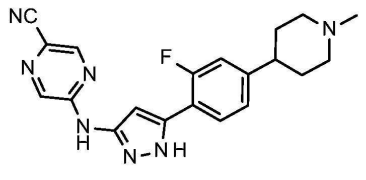
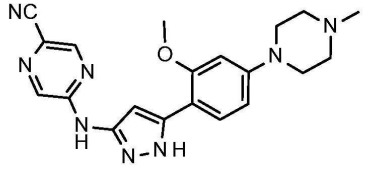
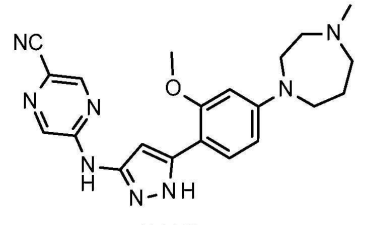
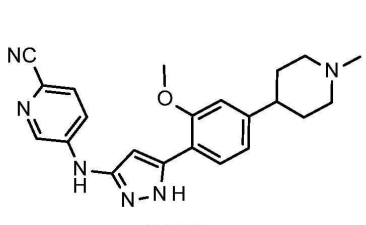

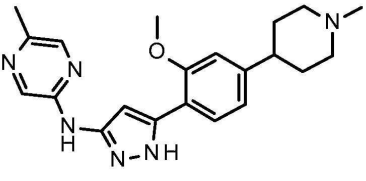
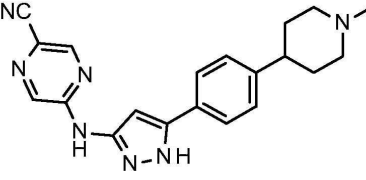
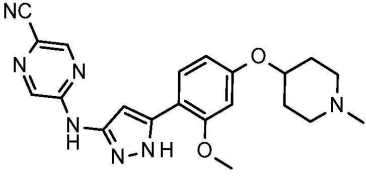
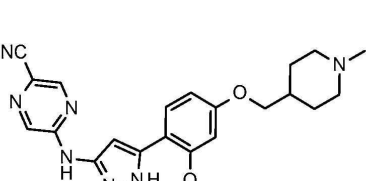
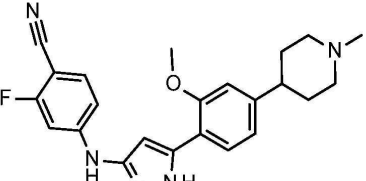
표 1

 <p>실시예 1</p>	 <p>실시예 2</p>
 <p>실시예 3</p>	 <p>실시예 4</p>
 <p>실시예 5</p>	 <p>실시예 6</p>
 <p>실시예 7</p>	 <p>실시예 8</p>

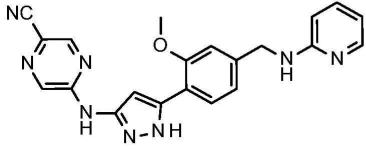
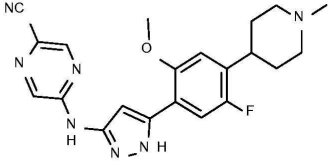
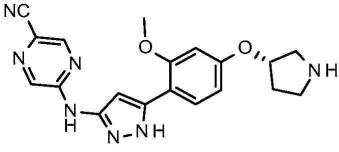
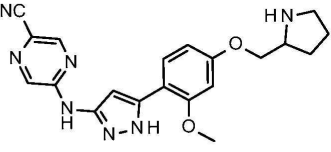
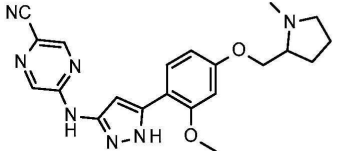
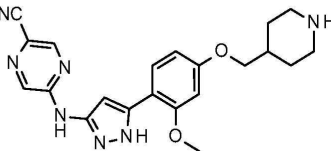
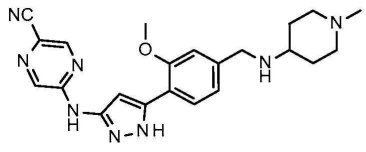
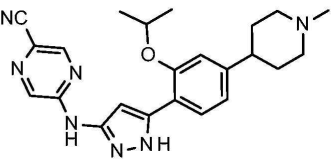
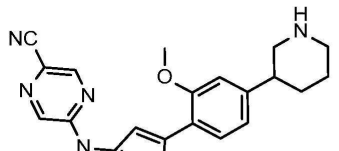
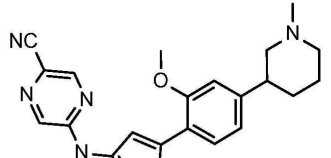
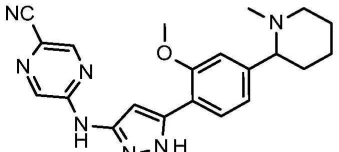
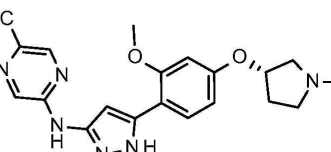
[0987]

 <p>실시예 9</p>	 <p>실시예 10</p>
 <p>실시예 11</p>	 <p>실시예 12</p>
 <p>실시예 13</p>	 <p>실시예 14</p>
 <p>실시예 15</p>	 <p>실시예 16</p>
 <p>실시예 17</p>	 <p>실시예 18</p>
 <p>실시예 19</p>	 <p>실시예 20</p>

[0988]

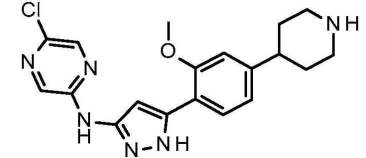
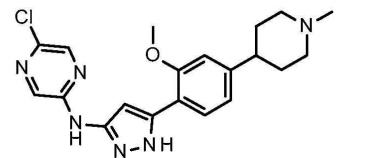
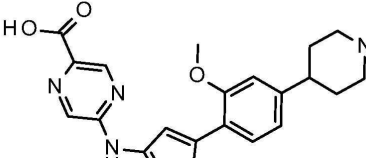
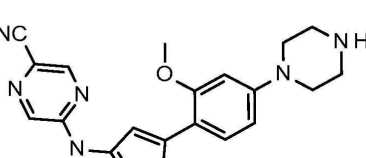
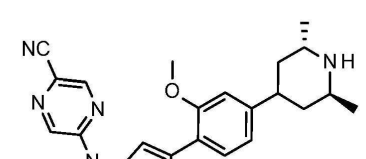
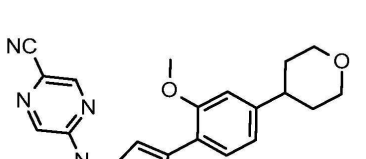
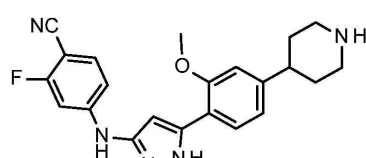
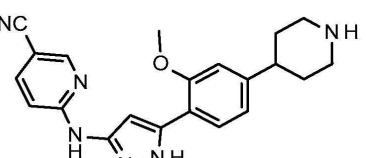
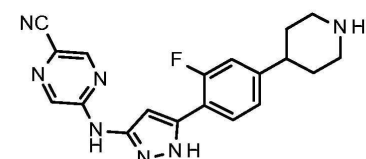
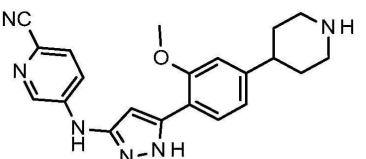
 <p>실시예 21</p>	 <p>실시예 22</p>
 <p>실시예 23</p>	 <p>실시예 24</p>
 <p>실시예 25</p>	 <p>실시예 26</p>
 <p>실시예 27</p>	 <p>실시예 28</p>
 <p>실시예 29</p>	 <p>실시예 30</p>

[0989]

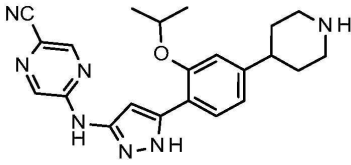
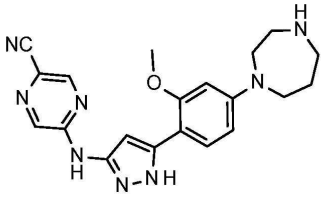
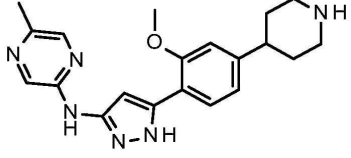
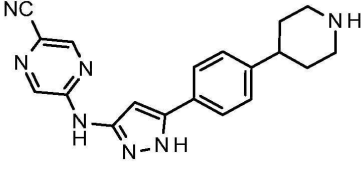

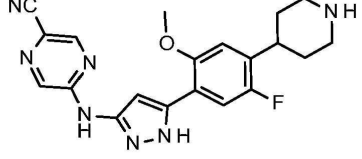
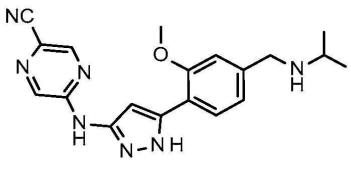
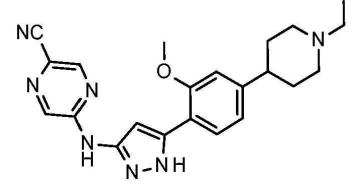
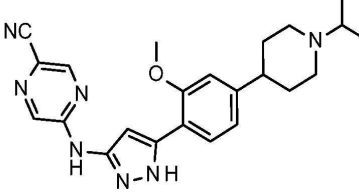
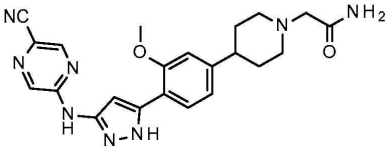
 <p>실시예 31</p>	 <p>실시예 32</p>
 <p>실시예 33</p>	 <p>실시예 34</p>
 <p>실시예 35</p>	 <p>실시예 36</p>
 <p>실시예 37</p>	 <p>실시예 38</p>
 <p>실시예 39</p>	 <p>실시예 40</p>
 <p>실시예 41</p>	 <p>실시예 42</p>

[0990]

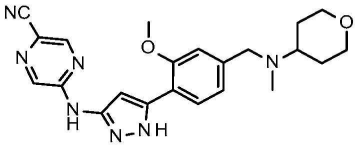
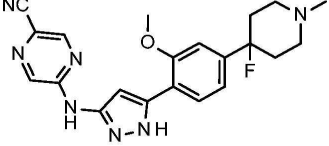
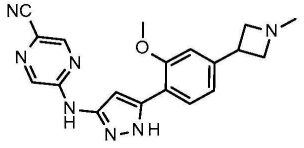
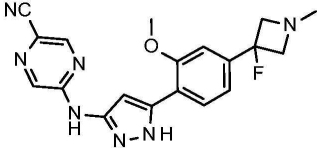
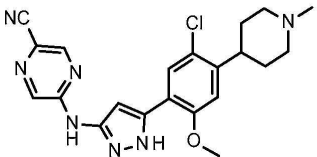
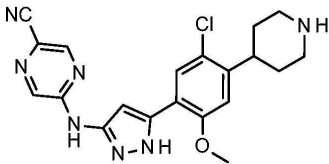
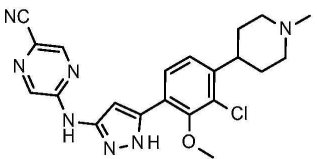
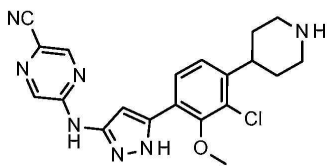
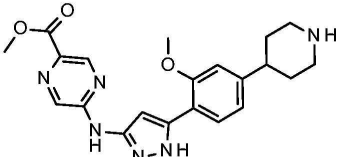
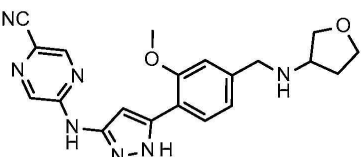
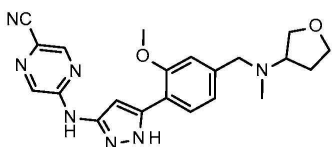
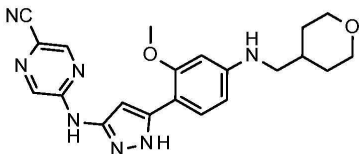


 <p>실시예 43</p>	 <p>실시예 44</p>
 <p>실시예 45</p>	 <p>실시예 46</p>
 <p>실시예 47</p>	 <p>실시예 48</p>
 <p>실시예 49</p>	 <p>실시예 50</p>
 <p>실시예 51</p>	 <p>실시예 52</p>

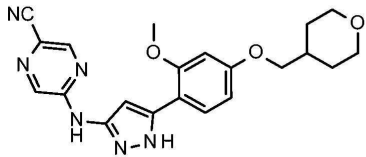
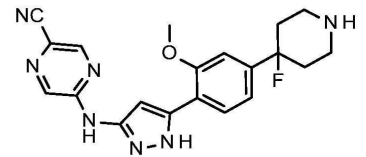
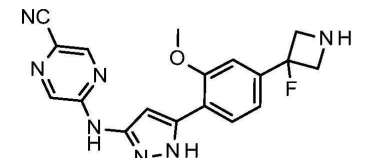
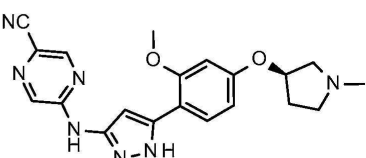
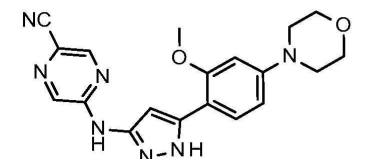
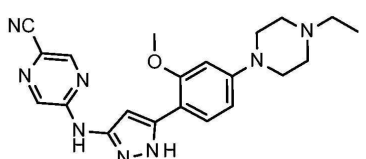
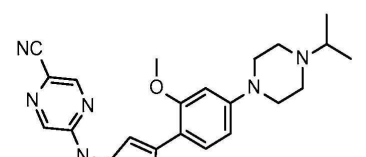
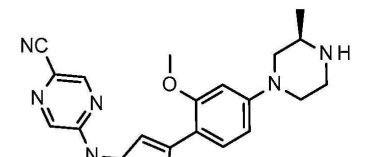
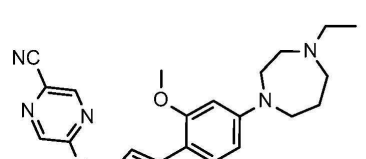
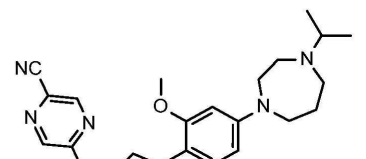
[0991]

 <p>실시예 53</p>	 <p>실시예 54</p>
 <p>실시예 55</p>	 <p>실시예 56</p>
 <p>실시예 57</p>	 <p>실시예 58</p>
 <p>실시예 59</p>	 <p>실시예 60</p>
 <p>실시예 61</p>	 <p>실시예 62</p>

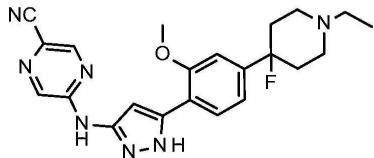
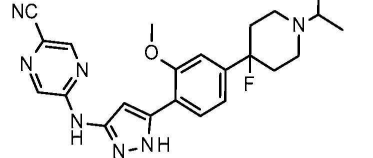
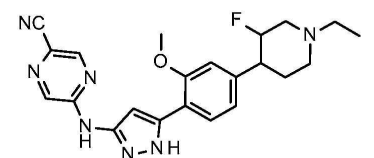
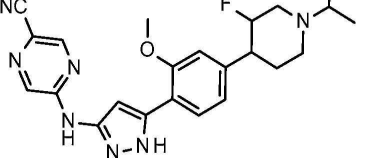
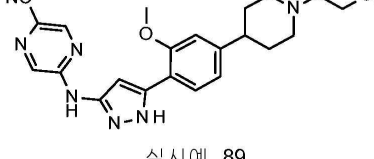




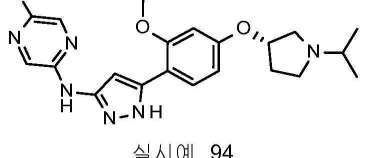
[0992]

 <p>실시예 63</p>	 <p>실시예 64</p>
 <p>실시예 65</p>	 <p>실시예 66</p>
 <p>실시예 67</p>	 <p>실시예 68</p>
 <p>실시예 69</p>	 <p>실시예 70</p>
 <p>실시예 71</p>	 <p>실시예 72</p>
 <p>실시예 73</p>	 <p>실시예 74</p>

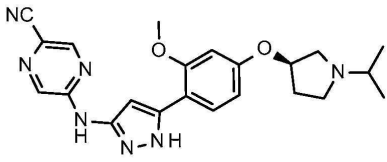
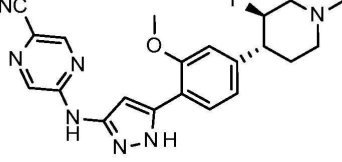

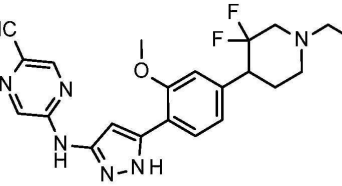
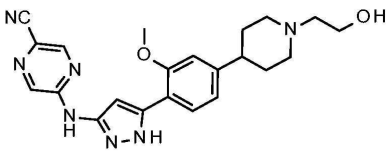

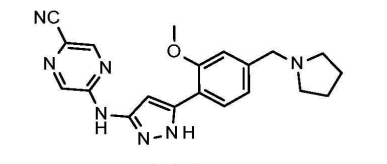

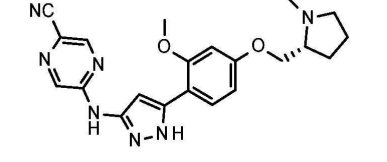
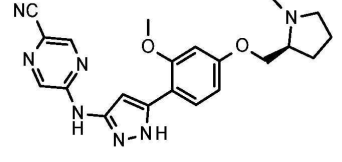
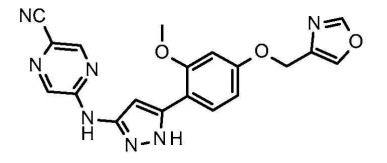
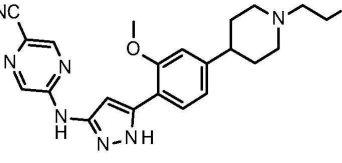
[0993]

 <p>실시예 75</p>	 <p>실시예 76</p>
 <p>실시예 77</p>	 <p>실시예 78</p>
 <p>실시예 79</p>	 <p>실시예 80</p>
 <p>실시예 81</p>	 <p>실시예 82</p>
 <p>실시예 83</p>	 <p>실시예 84</p>


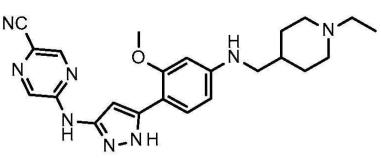
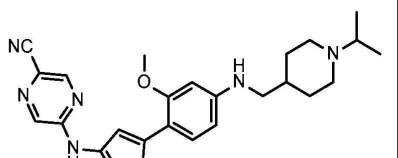
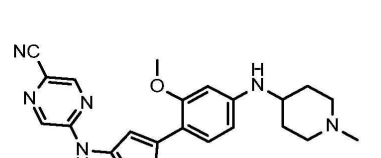
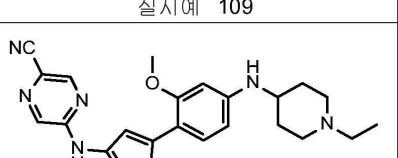
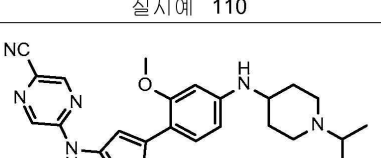
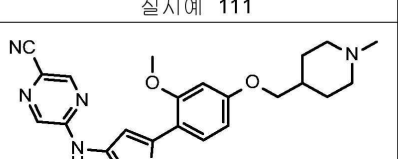
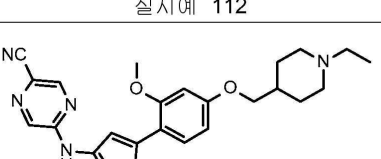
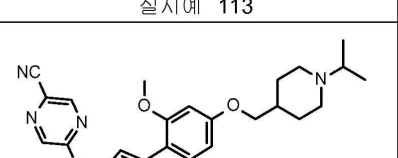
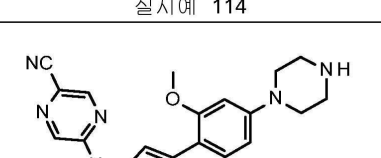
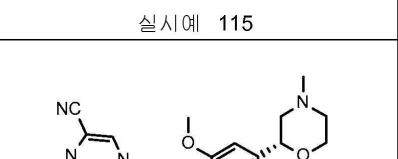
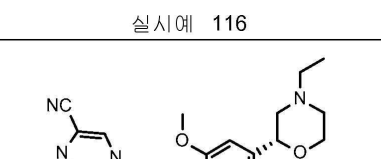
[0994]

 <p>실시예 85</p>	 <p>실시예 86</p>
 <p>실시예 87</p>	 <p>실시예 88</p>
 <p>실시예 89</p>	 <p>실시예 90</p>
 <p>실시예 91</p>	 <p>실시예 92</p>
 <p>실시예 93</p>	 <p>실시예 94</p>

[0995]

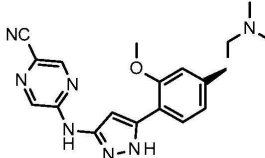
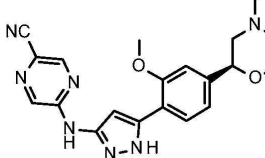
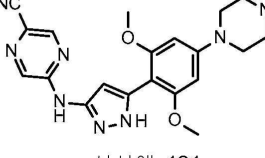
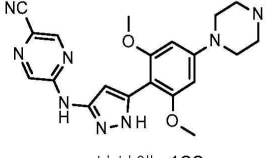
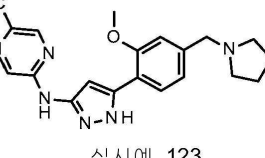
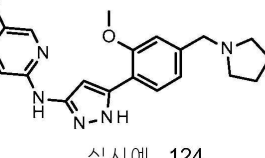

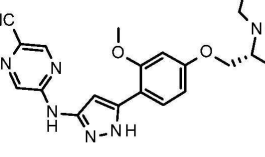
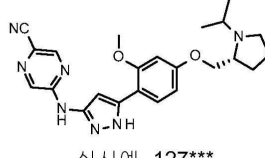
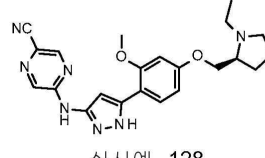


 <p>실시예 95</p>	 <p>실시예 96</p>
 <p>실시예 97</p>	 <p>실시예 98</p>
 <p>실시예 99</p>	 <p>실시예 100</p>
 <p>실시예 101</p>	 <p>실시예 102</p>
 <p>실시예 103</p>	 <p>실시예 104</p>
 <p>실시예 105</p>	 <p>실시예 106</p>

[0996]

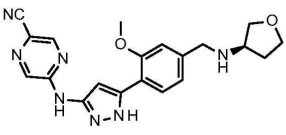
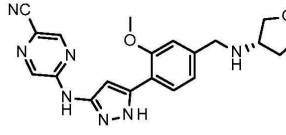
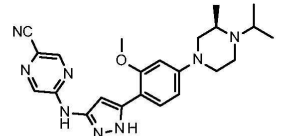
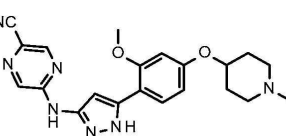
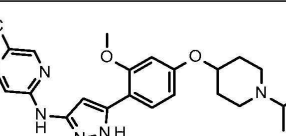

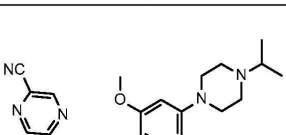
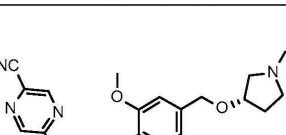
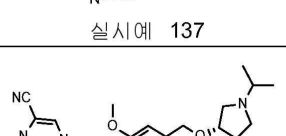
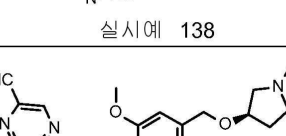
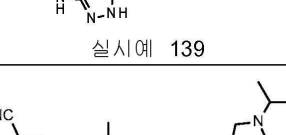
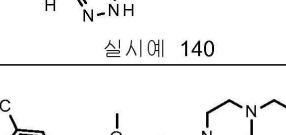
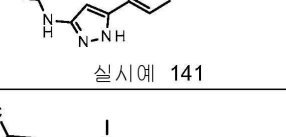
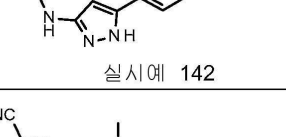
 <p>실시예 107</p>	 <p>실시예 108</p>
 <p>실시예 109</p>	 <p>실시예 110</p>
 <p>실시예 111</p>	 <p>실시예 112</p>
 <p>실시예 113</p>	 <p>실시예 114</p>
 <p>실시예 115</p>	 <p>실시예 116</p>
 <p>실시예 117</p>	 <p>실시예 118</p>

[0997]

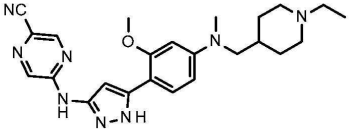
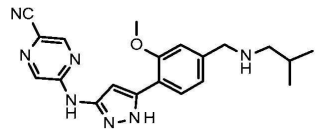
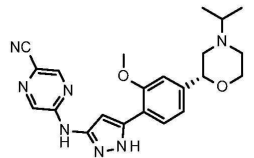
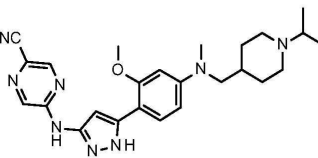
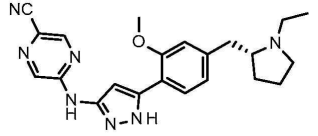
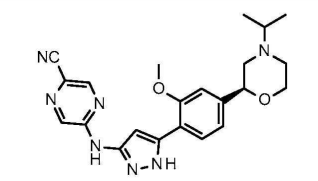
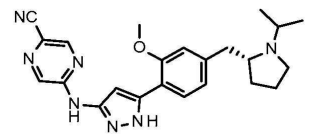
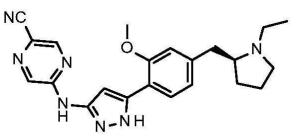
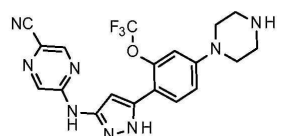
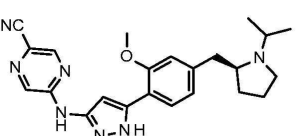
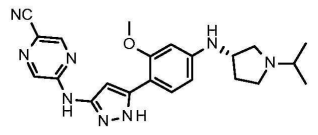
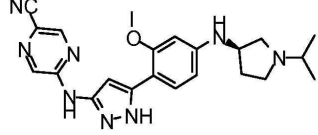
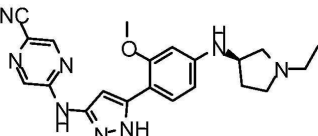
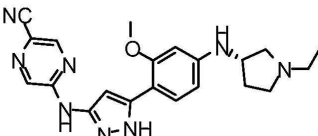


 <p>실시예 119</p>	 <p>실시예 120</p>
 <p>실시예 121</p>	 <p>실시예 122</p>
 <p>실시예 123</p>	 <p>실시예 124</p>
 <p>실시예 125</p>	 <p>실시예 126</p>
 <p>실시예 127***</p>	 <p>실시예 128</p>
 <p>실시예 129</p>	 <p>실시예 130</p>

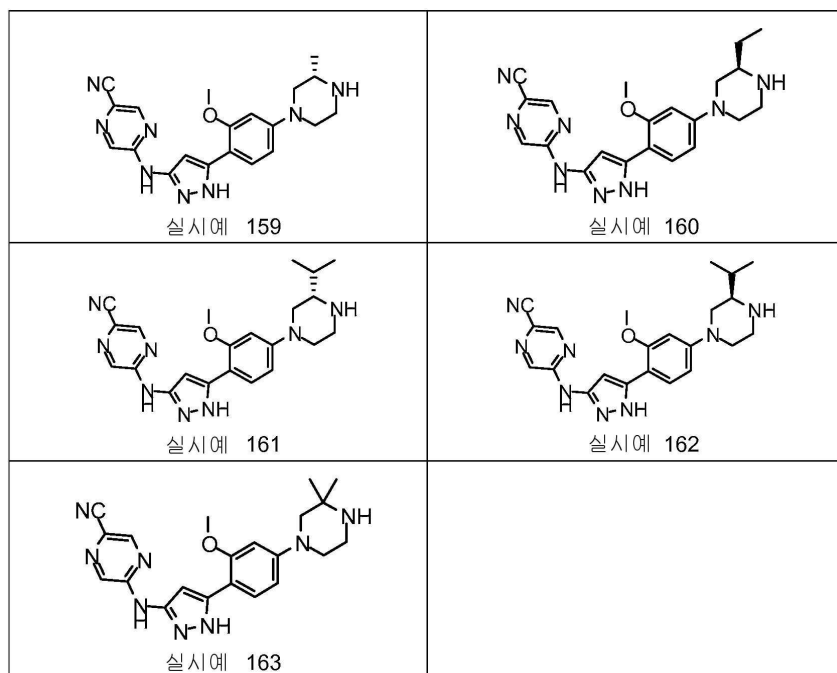
[0998]

 <p>실시예 131</p>	 <p>실시예 132</p>
 <p>실시예 133</p>	 <p>실시예 134</p>
 <p>실시예 135</p>	 <p>실시예 136</p>
 <p>실시예 137</p>	 <p>실시예 138</p>
 <p>실시예 139</p>	 <p>실시예 140</p>
 <p>실시예 141</p>	 <p>실시예 142</p>
 <p>실시예 143</p>	 <p>실시예 144</p>

[0999]

 <p>실시예 145</p>	 <p>실시예 146</p>
 <p>실시예 147</p>	 <p>실시예 148</p>
 <p>실시예 149</p>	 <p>실시예 150</p>
 <p>실시예 151</p>	 <p>실시예 152</p>
 <p>실시예 153</p>	 <p>실시예 154</p>
 <p>실시예 155</p>	 <p>실시예 156</p>
 <p>실시예 157</p>	 <p>실시예 158</p>

[1000]



[1001]

[1002]

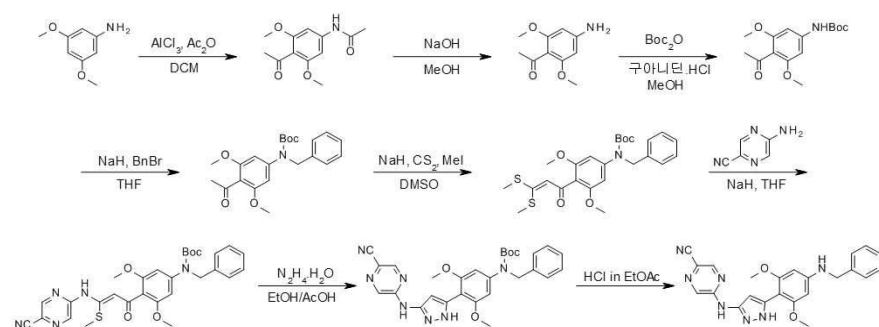
### 합성 방법

[1003]

합성 방법 A 내지 T를 사용하여 실시예 1 내지 163의 화합물을 제조하였다. 합성 방법 A 내지 T에 대한 반응 계획이 하기 제시된다.

[1004]

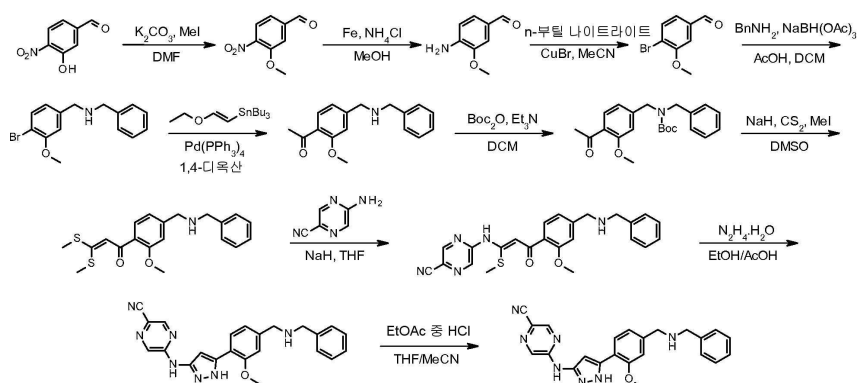
### 합성 방법 A



[1005]

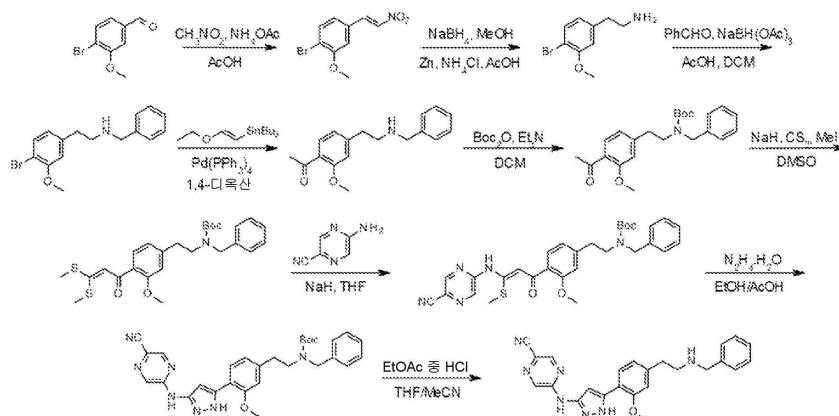
[1006]

### 합성 방법 B



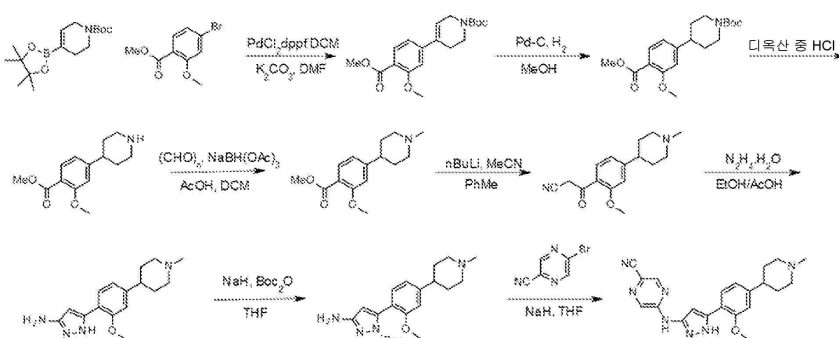
[1007]

[1008] 합성 방법 C



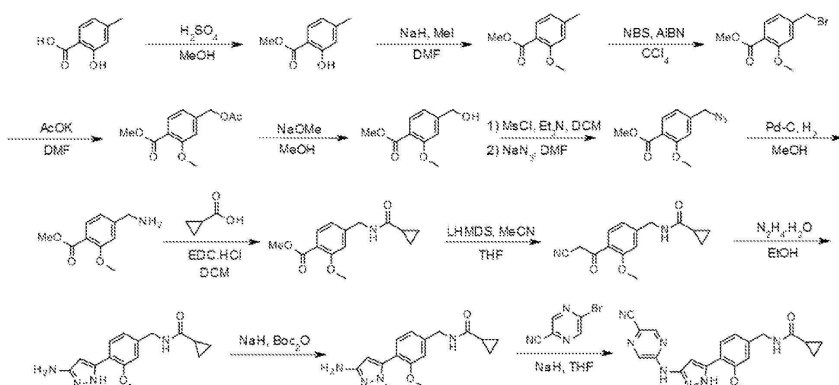
[1009]

[1010] 합성 방법 D



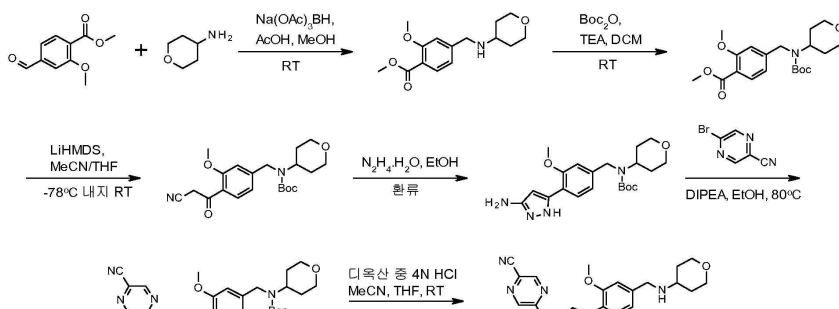
[1011]

[1012] 합성 방법 E



[1013]

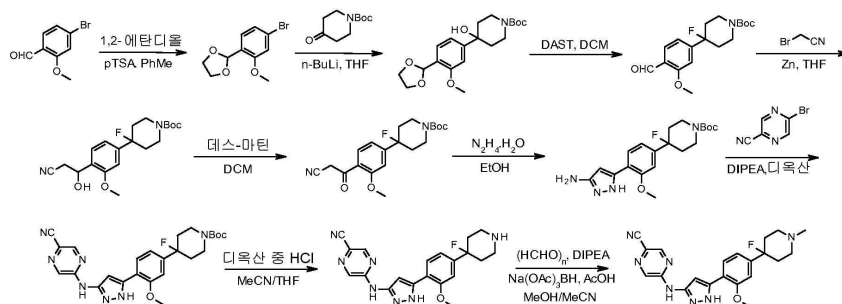
[1014] 합성 방법 F



[1015]

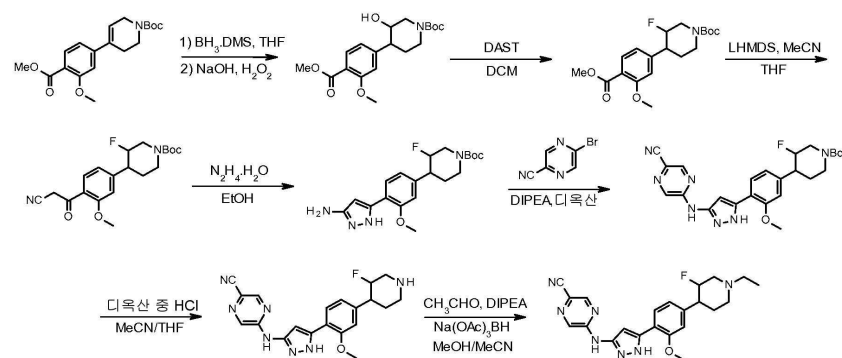


[1026] 합성 방법 L



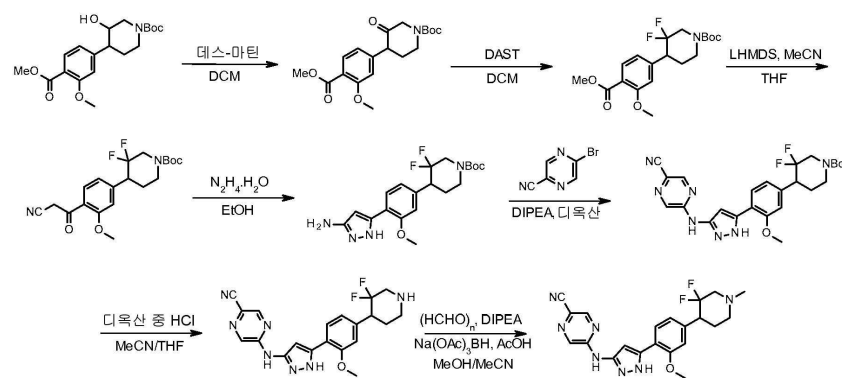
[1027]

[1028] 합성 방법 M



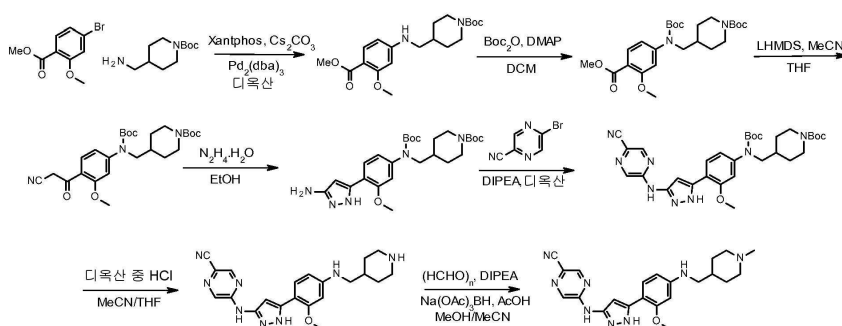
[1029]

[1030] 합성 방법 N



[1031]

[1032] 합성 방법 O



[1033]



[1036]      합성 방법 Q



[1038] 합성 방법 R



[1040]      합성 방법 S







5-(5-{2-메톡시-4-[(2-모르폴린-4-일-에틸아미노)-메틸]-페닐}-1H-피라졸-3-일아미노)-피라진-2-카보나이트릴 염산염	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.75 (d, 1H), 11.10 (t, 1H), 10.81 (s, 1H), 9.66-9.56 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.82 (d, 2H), 3.56 (d, 2H), 3.50 (s, 4H), 3.16-3.08 (m, 2H) 및 1.20 (t, 1H).	1.70
(5-{2-메톡시-4-[(2-모르폴린-4-일-에틸아미노)-메틸]-페닐}-1H-피라졸-3-일)-피라진-2-일-아민 염산염	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.39 (br s, 1H), 11.19 (br s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.69 (br s, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.25 (t, 2H), 4.03 (t, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.62-3.50 (m, 6H) 및 3.15 (d, 2H).	1.52
5-{5-[2-메톡시-4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-페닐]-1H-피라졸-3-일아미노}-피라진-2-카보나이트릴 염산염	D	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.39 (br s, 1H), 10.77 (s, 1H), 10.49 (br s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.92 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.49 (d, 2H), 3.12-3.01 (m, 2H), 2.90-2.77 (m, 4H) 및 2.08-2.03 (m, 4H).	1.70
5-[5-(4-{[(1-사이클로프로판-카르보닐-피페리딘-4-일메틸)-아미노]-메틸}-2-메톡시-페닐)-1H-피라졸-3-일아미노]-피라진-2-카보나이트릴 염산염	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.71 (s, 1H), 10.80 (br s, 1H), 9.27 (br s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.07 (dd, 1H), 4.33 (m, 2H), 4.35-4.28 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.41-3.36 (m, 1H), 3.09-3.06 (m, 1H), 2.83 (d, 2H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.67-1.07 (m, 3H) 및 0.69-0.67 (d, 4H).	1.72
N-[[4-[3-[(5-시아노피라진-2-일)아미노]-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-페닐]메틸] 사이클로프로판카복스아미드	E	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.58 (s, 1 H), 10.71 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.60 (s, 1H) 및 0.68 (br s, 4H).	4.44
5-[[5-[2-메톡시-4-[(테트라하이드로피란-4-일아미노)메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	F	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.77 (s, 1H), 9.58 (br s, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.94-3.86 (m, 2H), 3.32-3.28 (m, 2H), 3.28-3.24 (m, 1H), 2.04 (t, 2H) 및 1.72 (t, 2H).	3.61
5-[[5-[2-메톡시-4-[[메틸(2-모르폴리노에틸)아미노]메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	F	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.53 (br s, 1 H), 11.35 (br s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.92 (s, 4H), 3.62 (s, 4H), 3.29 (br s, 4H) 및 2.47 (s, 3H)	3.57
5-[[5-[2-메톡시-4-(2-모르폴리노에틸아미노)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.40 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.32 (d, 1H), 4.00 (br s, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.55 (t, 2H), 3.44 (br s, 2H), 3.24 (t, 2H) 및 3.13 (br s, 2H).	3.56
5-[[5-[4-[1-[2-(디메틸아미노)아세틸]-4-피페리딜]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	G	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.80 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.93 (d, 2H), 4.54 (d, 1H), 4.43-4.29 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.74 (d, 1H), 3.21-3.15 (m, 1H), 2.89-2.75 (m, 8H), 1.91-1.87 (m, 2H), 1.71-1.68 (m, 1H) 및 1.58-1.54 (m, 1H).	3.90
5-[[5-[2-메톡시-4-[[[(1R)-1-메틸-2-모르폴리노-에틸]아미노]메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	F	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.42 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 10.05 (d, 1H), 9.78 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.01 (s, 1H), 4.36-4.24 (m, 2H), 3.97-3.89 (m, 7H), 3.79-3.76 (m, 2H), 3.57 (br s, 2H), 3.45-3.42 (m, 1H), 3.17 (br s, 2H) 및 1.53-1.52 (d, 3H).	3.69
5-[[5-[4-[[[(1,1-디메틸-2-모르폴리노-에틸)아미노]메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	F	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.73 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.22 (br s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.69 (br m, 2H), 3.32 (br m, 8H), 1.82 (br m, 2H) 및 1.61 (s, 6H).	3.79

5-[[5-[2-메톡시-4-(4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	G	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.78 (s, 1H), 9.13 (d, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.36 (d, 2H), 3.03-2.92 (m, 2H), 2.90-2.87 (m, 1H) 및 1.99-1.90 (m, 4H).	3.72
5-[[5-[2-플루오로-4-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	H	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.90 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 3.57-3.51 (m, 2H), 3.10-3.04 (m, 2H), 2.89-2.85 (m, 1H), 2.78 (d, 3H) 및 2.06-1.97 (m, 4H).	3.64
5-[[5-[2-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	I	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.56 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.70-6.66 (m, 2H), 3.98 (d, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.49 (d, 2H), 3.24-3.10 (m, 4H) 및 2.81 (d, 3H).	3.53
5-[[5-[2-메톡시-4-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	I	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.38 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.45 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.77-3.70 (m, 1H), 3.54-3.42 (m, 4H), 3.24-3.07 (m, 2H), 2.82-2.80 (d, 3H), 2.36-2.32 (m, 1H) 및 2.20 (m, 1H).	3.71
5-[[5-[2-메톡시-4-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피리딘-2-카보나이트릴 염산염	J	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.58 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.02-8.00 (m, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.49 (d, 1H), 3.07-3.04 (m, 2H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.78 (d, 3H) 및 2.04-1.99 (m, 4H).	3.64
6-[[5-[2-메톡시-4-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피리딘-3-카보나이트릴 염산염	J	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.59 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.49 (d, 1H), 3.11-3.04 (m, 2H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.78 (d, 3H) 및 2.08-2.02 (m, 4H).	3.80
N-[5-[2-메톡시-4-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]-5-메틸-피라진-2-아민 염산염	J	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.92 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.61-3.49 (br d, 2H), 3.06 (d, 2H), 2.88-2.85 (br d, 1H), 2.76 (d, 3H), 2.42 (s, 3H) 및 2.11-2.03 (m, 4H).	3.55
5-[[5-[4-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	H	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.88 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 3.49 (t, 2H), 3.06 (t, 2H), 2.89-2.87 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.18-2.07 (m, 2H) 및 1.99-1.92 (m, 2H).	3.62
5-[[5-[2-메톡시-4-[(1-메틸-4-피페리딜)옥시]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	K	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.55 (br s, 1H), 10.92 (br s, 1H), 10.77 (br s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.79-6.71 (m, 2H), 4.65 (br s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.47 (d, 1H), 3.29 (d, 1H), 3.18-3.08 (m, 2H), 2.77-2.74 (m, 3H), 2.34-2.14 (m, 2H), 2.06 (d, 1H) 및 1.94 (d, 1H).	3.75
5-[[5-[2-메톡시-4-[(1-메틸-4-피페리딜)메톡시]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	K	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.79 (br s, 1H), 10.58 (br s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 3.93 (d, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.42 (d, 2H), 3.01-2.92 (m, 2H), 2.71 (d, 3H), 1.99-1.91 (m, 3H) 및 1.69-1.60 (m, 2H).	3.80
2-플루오로-4-[[5-[2-메톡시-4-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]벤조나이트릴 염산염	J	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.45 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.69-7.59 (m, 3H), 7.14 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.53 (d, 2H), 3.11-3.02 (m, 2H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.68 (d, 3H) 및 2.08-1.92 (m, 4H).	3.95
5-[[5-[2-메톡시-4-[(2-피리딜아미노)메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴	F	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.30 (br s, 1H), 10.82 (s, 1H), 9.51 (br s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.96-7.92 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.89 (t, 1H), 4.72 (d, 2H) 및 3.93 (s, 3H).	3.72

5-[[5-[5-플루오로-2-메톡시-4-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	J	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.81 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.49 (d, 2H), 3.15-3.07 (m, 3H), 2.77 (d, 3H), 2.21-2.12 (m, 2H) 및 1.99-1.96 (m, 2H).	3.74
5-[[5-[2-메톡시-4-[(3S)-피롤리딘-3-일]옥시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	K	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.76 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.69 (t, 2H), 5.30 (q, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.50 (q, 1H), 3.36-3.27 (m, 3H) 및 2.24-2.18 (m, 2H).	3.68
5-[[5-[2-메톡시-4-(피롤리딘-2-일메톡시)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	K	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.76 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.39-4.31 (m, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.66 (t, 1H), 3.22 (s, 3H) 및 2.33-2.23 (m, 2H).	3.90
5-[[5-[2-메톡시-4-[(1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	K	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.80 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.71 (q, 1H), 4.42 (d, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.62-3.59 (m, 1H), 3.15 (t, 1H), 2.97 (d, 3H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.08-2.05 (m, 1H), 2.02-1.99 (m, 1H) 및 1.88-1.79 (m, 1H).	3.71
5-[[5-[2-메톡시-4-(4-피페리딜메톡시)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	K	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.00-12.00 (br s, 1H), 10.77 (br s, 1H), 9.08 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.67-6.63 (m, 2H), 3.93 (d, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.29 (d, 2H), 2.95-2.86 (m, 2H), 2.08 (s, 1H), 1.93 (d, 2H) 및 1.56-1.48 (m, 2H).	3.86
5-[[5-[2-메톡시-4-[(1-메틸-4-피페리딜)아미노]메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	F	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.85 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.22 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.50 (d, 2H), 3.25 (br s, 1H), 3.15 (d, 1H), 3.00 (q, 2H), 2.69 (d, 3H), 2.36 (t, 2H) 및 2.08 (q, 2H).	3.01
5-[[5-[2-아이소프로폭시-4-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	H	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.63 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.76-4.73 (m, 1H), 3.49 (d, 2H), 3.06 (br s, 2H), 2.90 (d, 1H), 2.78 (d, 3H), 2.01 (br d, 4H) 및 1.37 (d, 6H).	3.94
5-[[5-[2-메톡시-4-(3-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	H	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.82 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.95 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.44-3.39 (m, 2H), 3.07 (t, 2H), 2.90 (s, 1H) 및 1.89-1.76 (m, 4H).	3.72
5-[[5-[2-메톡시-4-(1-메틸-3-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	H	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.86 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.95 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.47-3.37 (m, 2H), 3.24-3.14 (m, 2H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.75 (d, 3H), 1.94 (d, 3H) 및 1.66 (d, 1H).	3.75
5-[[5-[2-메톡시-4-(1-메틸-2-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	H	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.82 (s, 1H), 9.70 (d, 1H), 9.29 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.28-4.25 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.35 (d, 2H), 3.06-3.01 (m, 1H), 1.94-1.77 (m, 5H) 및 1.66-1.64 (m, 1H).	3.83
5-[[5-[2-메톡시-4-[(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일]옥시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	K	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.77 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.70 (q, 2H), 5.25 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.65-3.38 (m, 2H), 3.44-3.38 (m, 1H), 3.24-3.12 (m, 2H), 2.88 (q, 3H) 및 2.36-2.14 (m, 2H).	3.70

5-클로로-N-[5-[2-메톡시-4-(4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]피라진-2-아민 염산염	J	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.03 (s, 1H), 9.22 (d, 1H), 9.05 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.36 (d, 2H), 2.98 (d, 1H), 2.93-2.88 (m, 2H) 및 1.95-1.89 (m, 4H).	3.98
5-클로로-N-[5-[2-메톡시-4-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]피라진-2-아민 염산염	J	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.70 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.49 (d, 2H), 3.10-3.04 (m, 2H), 2.89 (d, 1H), 2.77 (d, 3H) 및 2.11-2.03 (m, 4H).	3.95
5-[[5-[2-메톡시-4-(4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카복실산 염산염	J	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.30 (d, 1H), 9.12 (br d, 1H), 8.98 (d, 1H), 8.89 (br d, 1H), 7.96 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.37 (d, 2H), 3.04-2.96 (m, 2H), 2.91-2.87 (br m, 1H) 및 1.99-1.90 (m, 4H).	3.60
5-[[5-(2-메톡시-4-피페라진-1-일-페닐)-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	I	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.56 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.68-6.64 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.50-3.47 (m, 4H) 및 3.23 (br s, 4H).	3.54
5-[[5-[4-[(2S,6S)-2,6-디메틸-4-피페리딜]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	J	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.78 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.47-3.43 (m, 1H), 3.17-3.12 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 2H), 1.80 (d, 1H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.44 (d, 3H) 및 1.30 (d, 3H).	3.90
5-[[5-(2-메톡시-4-테트라하이드로피란-4-일-페닐)-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	J	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.77 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.94 (dd, 2H), 3.98-3.95 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.48-3.42 (m, 2H), 2.84-2.80 (m, 1H) 및 1.76-1.70 (m, 4H).	4.85
2-플루오로-4-[[5-[2-메톡시-4-(4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]벤조나이트릴 염산염	J	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.42 (br s, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.15 (br s, 1H), 8.98 (br s, 1H), 7.69-7.60 (m, 3H), 7.16 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.41-3.35 (m, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.91-2.85 (m, 1H) 및 2.01-1.88 (m, 4H).	4.02
6-[[5-[2-메톡시-4-(4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-3-카보나이트릴 염산염	J	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.19 (s, 1H), 8.94 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.38 (d, 2H), 3.00-2.95 (m, 2H), 2.95-2.89 (m, 1H) 및 1.99-1.84 (m, 4H).	3.73
5-[[5-[2-플루오로-4-(4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	J	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.91 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.23-7.21 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 3.36 (d, 2H), 3.02-2.97 (m, 2H), 2.94-2.90 (m, 1H) 및 1.99-1.88 (m, 4H).	3.72
5-[[5-[2-메톡시-4-(4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	J	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.51 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 9.06 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.03-8.00 (m, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.37 (d, 2H), 3.03-2.87 (m, 3H) 및 1.98-1.89 (m, 4H).	3.65
5-[[5-[2-아이소프로폭시-4-(4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	H	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.80 (s, 1H), 9.11 (d, 1H), 8.97 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.77-4.71 (m, 1H), 3.36 (d, 2H), 2.98 (d, 2H), 2.90-2.84 (m, 1H), 1.99-1.86 (m, 4H) 및 1.37 (d, 6H).	4.00
5-[[5-[4-(1,4-디아제판-1-일)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	I	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.80 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.81 (d, 2H), 3.65-3.57 (m, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.10 (s, 2H) 및 2.14 (d, 2H).	3.70

N-[5-[2-메톡시-4-(4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]-5-메틸-피라진-2-아민 염산염	J	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.26 (s, 1H), 9.18 (d, 1H), 9.03 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.37 (d, 2H), 2.99 (d, 2H), 2.91-2.88 (m, 1H), 2.42 (s, 3H) 및 1.97-1.89 (br m, 4H).	3.62
5-[[5-[4-(4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	H	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.87 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 6.92 (s, 1H), 3.41-3.34 (m, 2H), 3.04-2.96 (m, 2H), 2.91-2.85 (m, 1H) 및 1.92 (br s, 4H).	3.63
5-[[5-[2-메톡시-4-(4-피페리딜옥시)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	K	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.54 (br s, 1H), 10.76 (br s, 1H), 8.98 (s, 2H), 8.58 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.73-6.70 (m, 3H), 4.75-4.71 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.10 (s, 2H) 및 1.84 (s, 2H).	3.77
5-[[5-[5-플루오로-2-메톡시-4-(4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	J	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.82 (s, 1H), 9.21 (d, 1H), 8.99-8.96 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.36 (d, 2H), 3.18-3.12 (m, 1H), 3.07-2.99 (m, 2H), 2.09-1.99 (m, 2H) 및 1.92 (d, 2H).	3.83
5-[[5-[4-[(아이소프로필아미노)메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	F	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.83 (s, 1H), 9.45 (s, 2H), 8.67 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.31-3.24 (m, 1H) 및 1.34 (d, 6H).	3.66
5-[[5-[4-(1-에틸-4-피페리딜)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	H	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.79 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.55 (d, 2H), 3.13-3.10 (m, 2H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 2H), 2.02 (d, 2H) 및 1.30 (t, 3H).	3.70
5-[[5-[4-(1-아이소프로필-4-피페리딜)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	J	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.80 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.031 (s, 1H), 6.93 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.45-3.42 (m, 3H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.34-2.22 (m, 2H), 2.02-1.99 (m, 2H) 및 1.33-1.31 (m, 6H).	3.74
2-[4-[4-[3-[(5-시아노)피라진-2-일]아미노]-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-페닐]-1-피페리딜]아세트아미드 염산염	J	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.61 (br s, 1H), 10.79 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.92 (d, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.59-3.57 (m, 2H), 3.25-3.17 (m, 2H), 2.89-2.83 (m, 1H), 2.15 (t, 2H) 및 2.09-2.03 (m, 2H).	3.65
5-[[5-[2-메톡시-4-[[메틸(테트라하이드로피란-4-일)아미노]메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	F	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.68 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 4.00 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.50-3.43 (m, 1H), 3.32 (q, 2H), 2.58 (d, 3H), 2.17 (d, 1H), 2.08 (d, 1H) 및 1.91-1.81 (m, 2H).	3.54
5-[[5-[4-(4-플루오로-1-메틸-4-피페리딜)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	L	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.13 (br s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.49 (d, 2H), 3.29-3.26 (m, 2H), 2.85 (d, 3H), 2.68-2.59 (m, 2H) 및 2.28-2.22 (m, 2H).	3.79
5-[[5-[2-메톡시-4-(1-메틸아제티딘-3-일)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	H	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.86 (br s, 1H), 10.79 (br s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.47-4.01 (m, 5H), 3.91 (s, 3H), 2.94 (s, 1H) 및 2.87 (d, 2H).	3.53
5-[[5-[4-(3-플루오로-1-메틸-아제티딘-3-일)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	L	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.53 (br s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 4.92-4.83 (m, 1H), 4.75-4.68 (m, 2H), 4.63-4.55 (m, 1H), 3.99 (s, 3H) 및 2.95 (d, 3H).	3.64

5-[[5-[5-클로로-2-메톡시-4-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	H	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.00 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.03 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.50 (d, 2H), 3.25-3.11 (m, 3H), 2.77 (d, 3H), 2.21-2.12 (m, 2H) 및 1.97 (d, 2H).	3.97
5-[[5-[5-클로로-2-메톡시-4-(4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	H	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.85 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.09 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.02 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.43-3.36 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.11-3.02 (m, 2H), 2.09-1.99 (m, 2H) 및 1.94-1.91 (m, 2H).	4.04
5-[[5-[3-클로로-2-메톡시-4-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	H	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.88 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.51 (d, 2H), 3.30-3.24 (m, 1H), 3.20-3.12 (m, 2H), 2.77 (d, 3H) 및 2.09-1.96 (m, 4H).	3.83
5-[[5-[3-클로로-2-메톡시-4-(4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	H	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.90 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.69 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.39-3.30 (m, 3H), 3.11-3.02 (m, 2H) 및 2.01-1.91 (m, 4H).	3.90
메틸 5-[[5-[2-메톡시-4-(4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카복실레이트 염산염	J	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.31 (s, 1H), 9.04 (br s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.81 (br s, 1H), 7.96 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.38 (d, 2H), 3.00 (d, 2H), 2.94-2.85 (br m, 1H), 2.03-1.97 (m, 2H) 및 1.89-1.83 (m, 2H).	3.90
5-[[5-[2-메톡시-4-(테트라하이드로푸란-3-일아미노)메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	F	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.83 (s, 1H), 9.79 (s, 2H), 8.67 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.23-4.15 (m, 2H), 4.01-3.91 (m, 5H), 3.84-3.81 (m, 2H), 3.70-3.65 (m, 1H) 및 2.25-2.13 (m, 2H).	
5-[[5-[2-메톡시-4-[[메틸(테트라하이드로푸란-3-일)아미노]메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	F	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.50 (br s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.48-4.15 (m, 6H), 4.01-3.99 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 2.56 (d, 3H), 2.44-2.30 (m, 1H) 및 2.25-2.21 (m, 1H).	3.57
5-[[5-[2-메톡시-4-(테트라하이드로피란-4-일메틸아미노)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	I	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.86 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.52 (d, 1H), 3.86 (br s, 5H), 3.28 (t, 2H), 3.05 (d, 2H), 1.87-1.84 (m, 1H), 1.71 (d, 2H) 및 1.27-1.23 (m, 2H).	4.67
5-[[5-[2-메톡시-4-(테트라하이드로피란-4-일메톡시)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	K	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.65 (br s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.64 (dd, 1H), 3.91-3.88 (m, 7H), 3.37-3.31 (m, 2H), 2.03-2.01 (m, 1H), 1.71 (d, 2H) 및 1.40-1.30 (m, 2H).	4.97
5-[[5-[4-(4-플루오로-4-피페리딜)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	L	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.82 (s, 1H), 9.29 (br s, 1H), 9.19 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.38-3.36 (m, 2H), 3.19-3.10 (m, 2H), 2.60-2.57 (m, 1H), 2.50-2.45 (m, 1H) 및 2.19-2.13 (m, 2H).	3.85
5-[[5-[4-(3-플루오로아제티딘-3-일)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	L	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.85 (s, 1H), 10.05 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.81-7.80 (d, 1H), 7.45-7.42 (d, 1H), 7.33-7.20 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 4.65-4.52 (m, 4H) 및 4.00 (s, 3H).	3.69

5-[[5-[2-메톡시-4-[(3R)-1-메틸피롤리딘-3-일]옥시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	K	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.51 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.25 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.42 (s, 1H), 3.22-3.19 (m, 2H), 2.88-2.85 (d, 3H), 2.33-2.24 (m, 2H) 및 2.12 (m, 1H).	3.69
5-[[5-(2-메톡시-4-모르폴리노-페닐)-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴	I	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.40 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.77-3.74 (m, 4H) 및 3.22-3.17 (m, 4H).	4.66
5-[[5-[4-(4-에틸피페라진-1-일)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	I	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.49 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 3.98 (d, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.56 (d, 2H), 3.26-3.14 (m, 4H), 3.08 (q, 2H) 및 1.30 (t, 3H).	3.56
5-[[5-[4-(4-아이소프로필피페라진-1-일)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	I	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.03 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 3.98 (d, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.55 (d, 1H), 3.49 (d, 2H), 3.30 (t, 2H), 3.12 (q, 2H) 및 1.33 (d, 6H).	3.66
5-[[5-[2-메톡시-4-[(3R)-3-메틸피페라진-1-일]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	I	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.83 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.90 (s, 5H), 3.33 (s, 2H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.92-2.87 (m, 1H) 및 1.34 (d, 3H).	3.72
5-[[5-[4-(4-에틸-1,4-디아제판-1-일)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	I	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.44 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.46 (dd, 1H), 6.41 (d, 1H), 3.98 (d, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.57-3.52 (m, 4H), 3.19-3.10 (m, 2H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.42-2.34 (m, 1H), 2.22-2.17 (m, 1H) 및 1.28 (t, 3H).	3.85
5-[[5-[4-(4-아이소프로필-1,4-디아제판-1-일)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	I	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.50 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.46 (dd, 1H), 6.41 (d, 1H), 3.98-3.82 (m, 5H), 3.58-3.55 (m, 3H), 3.45 (d, 2H), 3.16 (q, 1H), 2.98 (q, 1H), 2.41-2.38 (m, 1H), 2.23-2.19 (m, 1H) 및 1.27 (d, 6H).	3.90
5-[[5-[4-(1-에틸-4-플루오로-4-피페리딜)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	L	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.22 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.57-3.54 (m, 2H), 3.22-3.15 (m, 4H), 2.79-2.65 (m, 2H), 2.26-2.21 (m, 2H) 및 1.33 (t, 3H).	3.91
5-[[5-[4-(4-플루오로-1-아이소프로필-4-피페리딜)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	L	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.22 (br s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 3.47 (d, 2H), 3.24-3.16 (m, 2H), 2.96-2.89 (m, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.26-2.20 (m, 2H) 및 1.36 (d, 6H).	4.05
5-[[5-[4-(1-에틸-3-플루오로-4-피페리딜)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	M	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.49 (br s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.38-5.25 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (d, 1H), 3.55 (d, 1H), 3.24-3.21 (m, 2H), 3.15-3.03 (m, 3H), 2.29-2.26 (m, 1H), 2.11-2.08 (m, 1H) 및 1.34 (t, 3H).	3.78
5-[[5-[4-(3-플루오로-1-아이소프로필-4-피페리딜)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	M	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.45 (br s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.54-5.36 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.75-3.72 (m, 1H), 3.62-3.61 (m, 1H), 3.44-3.41 (m, 1H), 3.17-3.11 (m, 3H), 2.42-2.34 (m, 2H), 2.10 (m, 1H) 및 1.35 (d, 6H).	3.82



5-[[5-[2-메톡시-4-[1-(2-메톡시 에틸)-4-피페리딜]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	H	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.85 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.92 (d, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (br s, 2H), 3.58 (d, 2H), 3.32 (br s, 5H), 3.10 (d, 2H), 2.85 (br s, 1H), 2.18-2.12 (m, 2H) 및 1.99 (d, 2H).	3.85
5-[[5-[4-(에틸아미노)메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	F	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.83 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.01-2.95 (m, 2H) 및 1.27 (t, 3H).	3.67
5-[[5-[4-[(사이클로프로필아미노)메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	F	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.85 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.65 (br s, 1H), 0.96 (d, 2H) 및 0.73 (d, 2H).	3.73
5-[[5-[4-[(3R)-3,4-디메틸피페라진-1-일]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	I	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.44 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.71-6.68 (m, 2H), 4.03-3.99 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.31-3.00 (m, 5H), 2.79 (s, 3H) 및 1.21 (d, 3H).	3.69
5-[[5-[4-[(3R)-4-에틸-3-메틸-피페라진-1-일]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	I	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.18 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.01-3.94 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.76 (s, 1H), 3.55-3.52 (m, 2H), 3.39-3.26 (m, 2H), 3.15-3.04 (m, 3H), 1.41 (d, 3H) 및 1.34-1.23 (m, 3H).	3.69
5-[[5-[4-[(3S)-1-아이소프로필피롤리딘-3-일]옥시-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	K	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.89 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.74-6.67 (m, 2H), 5.24 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.60-3.45 (m, 4H), 3.23-3.16 (m, 1H), 2.21-2.12 (m, 2H) 및 1.32-1.30 (d, 6H).	3.81
5-[[5-[4-[(3R)-1-아이소프로필피롤리딘-3-일]옥시-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	K	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.70 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.55-3.23 (m, 5H), 2.21-1.98 (m, 2H) 및 1.30 (d, 6H).	3.80
5-[[5-[4-[(3(R,S),4(R,S))-3-플루오로-1-메틸-4-피페리딜]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	M	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.55 (br s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.31-5.18 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.21-2.94 (m, 3H), 2.87 (d, 3H), 2.23-2.20 (m, 1H) 및 2.11-2.08 (m, 1H).	3.74
5-[[5-[4-(3,3-디플루오로-1-메틸-4-피페리딜)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	N	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.28 (br s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.99 (d, 2H), 4.08 (t, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.54-3.49 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 2.89 (d, 3H), 2.45-2.34 (m, 1H) 및 2.21-2.19 (m, 1H).	3.79
5-[[5-[4-(1-에틸-3,3-디플루오로-4-피페리딜)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	N	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.09 (br s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.99 (d, 2H), 4.06 (t, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.71-3.43 (m, 4H), 3.27-3.25 (m, 2H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.22-2.18 (m, 1H) 및 1.32 (t, 3H).	3.84
5-[[5-[4-[1-(2-하이드록시에틸)-4-피페리딜]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	H	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.82 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.83-3.81 (m, 2H), 3.64-3.61 (m, 2H), 3.19-3.06 (m, 4H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 2H) 및 2.02-1.99 (m, 2H).	3.70

05-[[5-[4-[[아이소프로필(메틸)아미노]메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	F	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.84 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.21-4.19 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.56 (s, 1H), 2.54 (d, 3H) 및 1.34 (d, 6H).	3.64
05-[[5-[2-메톡시-4-(피롤리딘-1-일메틸)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	F	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.26 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.36 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.36-3.34 (m, 2H), 3.07-3.01 (m, 2H), 2.06-1.95 (m, 2H) 및 1.92-1.89 (m, 2H).	3.63
05-[[5-[2-메톡시-4-(모르폴리노메틸)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	F	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.79 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.35 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.92-3.85 (m, 4H), 3.23 (d, 2H) 및 3.11-3.08 (m, 2H).	3.54
05-[[5-[2-메톡시-4-[(2R)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	K	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.68 (s, 1H), 10.78 (br s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.71 (dd, 1H), 4.39 (dd, 1H), 4.27 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.60-3.59 (m, 1H), 3.14-3.10 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.08-1.91 (m, 2H) 및 1.88-1.81 (m, 1H).	3.67
05-[[5-[2-메톡시-4-[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	K	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.91 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.71 (dd, 1H), 4.46-4.38 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.83-3.79 (m, 1H), 3.60-3.57 (m, 1H), 3.14-3.09 (m, 1H), 2.95 (d, 3H), 2.30-2.25 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 2H) 및 1.87-1.81 (m, 1H).	3.74
05-[[5-[2-메톡시-4-(옥사졸-4-일메톡시)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	K	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.49 (br s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.09 (s, 2H) 및 3.90 (s, 3H).	4.54
05-[[5-[4-[1-(2-플루오로에틸)-4-피페리딜]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	H	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.14 (s, 1H), 10.83-10.81 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.96 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.60-3.49 (m, 4H), 3.17-3.15 (m, 2H), 2.88-2.84 (m, 1H) 및 2.18-2.02 (m, 4H).	3.78
05-[[5-[2-메톡시-4-[(1-메틸-4-피페리딜)메틸아미노]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	O	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.83 (s, 1H), 10.56 (br s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.41 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.39 (d, 2H), 3.04 (d, 2H), 2.94-2.86 (m, 2H), 2.68 (dd, 3H), 1.98-1.94 (m, 3H) 및 1.56-1.48 (m, 2H).	3.75
05-[[5-[4-[(1-에틸-4-피페리딜)메틸아미노]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	O	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.49 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 10.46 (br s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.42 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.46 (d, 2H), 3.17-3.14 (m, 2H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.87-2.79 (m, 2H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.89-1.84 (m, 1H), 1.61-1.52 (m, 2H) 및 1.26 (t, 3H).	3.80
05-[[5-[4-[(1-아이소프로필-4-피페리딜)메틸아미노]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	O	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.59 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 10.38 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.46 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.37-3.34 (m, 3H), 3.05 (d, 2H), 2.90-2.87 (m, 2H), 1.99-1.91 (m, 3H), 1.72-1.66 (m, 2H) 및 1.27 (d, 6H).	3.78
15-[[5-[2-메톡시-4-[(1-메틸-4-피페리딜)아미노]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	O	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.38 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.37 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.57 (t, 1H), 3.44 (d, 2H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.72 (d, 3H), 2.12 (d, 2H), 1.89 (d, 2H) 및 1.83-1.77 (m, 2H).	3.66

15-[[5-[4-[(1-에틸-4-피페리딜)아미노]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	O	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.56 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.42 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.58 (t, 1H), 3.50 (d, 2H), 3.11-2.95 (m, 4H), 2.13 (d, 2H), 1.91-1.81 (m, 2H) 및 1.29-1.26 (m, 3H).	3.67
15-[[5-[4-[(1-아이소프로필-4-피페리딜)아미노]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	O	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.38 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.36 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (d, 1H), 3.46-3.35 (m, 1H), 3.40-3.37 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 2.14-2.11 (m, 2H), 1.93-1.81 (m, 2H) 및 1.29 (d, 6H).	3.72
15-[[5-[2-메톡시-4-[(1-메틸-4-피페리딜)옥시메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	K	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.96 (br s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.12-6.96 (m, 3H), 4.56 (d, 2H), 3.92 (d, 3H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.39 (d, 1H), 3.23 (d, 1H), 3.01 (d, 1H), 2.72-2.67 (m, 3H), 2.17 (d, 1H), 2.03 (br s, 2H) 및 1.82-1.75 (m, 1H).	3.94
15-[[5-[4-[(1-에틸-4-피페리딜)옥시메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	K	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.81 (br s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.57 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.30 (d, 1H), 3.12-3.02 (m, 3H), 2.89 (q, 1H), 2.18 (d, 1H), 2.04 (br s, 2H), 1.85-1.76 (m, 1H) 및 1.27-1.22 (m, 3H).	3.90
15-[[5-[4-[(1-아이소프로필-4-피페리딜)옥시메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	K	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.81 (s, 1H), 10.46 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.57 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.22 (d, 1H), 3.07-2.93 (m, 2H), 2.19-2.04 (m, 3H), 1.91-1.88 (m, 1H) 및 1.29-1.24 (m, 6H).	3.95
15-[[5-(2-플루오로-6-메톡시-4-피페라진-1-일-페닐)-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	I	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.52 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.55 (br s, 4H) 및 3.19 (br s, 4H).	3.73
15-[[5-[2-메톡시-4-[(2R)-4-메틸모르폴린-2-일]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	P	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.44 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.91 (d, 1H), 4.20 (dd, 1H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.67 (d, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.16-3.11 (m, 2H) 및 2.80 (d, 3H).	3.69
15-[[5-[2-메톡시-4-[(2R)-4-에틸모르폴린-2-일]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	P	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.41 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.96 (d, 1H), 4.20 (dd, 1H), 4.09 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.68 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.19-3.05 (m, 4H) 및 1.31 (t, 3H).	3.69
15-[[5-[2-메톡시-4-[(2S)-4-메틸모르폴린-2-일]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	P	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.57 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.20 (dd, 1H), 4.04 (t, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.66 (d, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.19-3.08 (m, 2H) 및 2.80 (d, 3H).	3.65
25-[[5-[2-메톡시-4-[(2S)-4-에틸모르폴린-2-일]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	P	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.93 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.04 (d, 1H), 4.22-4.12 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.62-3.47 (m, 5H), 3.25-3.08 (m, 3H) 및 1.34 (d, 3H).	3.68
25-[[5-(2,6-디메톡시-4-피페라진-1-일-페닐)-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	I	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.29 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 9.32 (s, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.32 (s, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.53-3.51 (m, 4H) 및 3.22-3.17 (m, 4H).	3.61

25-[[5-[2,6-디메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	I	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.28 (s, 1H), 11.25 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.33 (s, 2H), 4.02 (d, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.49 (d, 2H), 3.25-3.09 (m, 4H) 및 2.81 (d, 3H).	3.57
25-[[5-[4-[[[(3R)-3-플루오로피롤리딘-1-일]메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	Q	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.85 (s, 1H), 11.51 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.53-5.39 (m, 1H), 4.54-4.40 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.62-3.53 (m, 2H), 3.41-3.39 (m, 1H), 3.30-3.29 (m, 1H) 및 2.33-2.22 (m, 2H).	3.56
25-[[5-[2-메톡시-4-[[[(3S)-3-메톡시피롤리딘-1-일]메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	Q	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.63 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.76-7.73 (t, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.40-4.36 (m, 2H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 2H), 3.27 (d, 3H), 3.29-3.24 (m, 2H), 2.34-2.30 (m, 1H), 2.13-2.11 (m, 1H) 및 2.05-1.99 (m, 1H).	3.77
25-[[5-[2-메톡시-4-[[[(3R)-3-메톡시피롤리딘-1-일]메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	Q	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.56 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.76-7.73 (t, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.40-4.37 (m, 2H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.63-3.60 (m, 1H), 3.58-3.46 (m, 1H), 3.44-3.41 (d, 3H), 2.39-2.17 (m, 1H) 및 2.13-2.01 (m, 2H).	3.72
25-[[5-[4-[[[(2R)-1-에틸피롤리딘-2-일]메톡시]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	K	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.80 (s, 1H), 10.63 (br s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.65-7.63 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.71-6.68 (dd, 1H), 4.49-4.36 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.28-2.21 (m, 2H), 2.08-1.93 (m, 2H), 1.88-1.82 (m, 1H) 및 1.31 (t, 3H).	3.78
25-[[5-[4-[[[(2R)-1-아이소프로필피롤리딘-2-일]메톡시]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	K	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.77 (s, 1H), 10.52 (br s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.47 (t, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.77 (s, 1H), 3.43-3.40 (m, 1H), 3.28-3.26 (m, 1H), 2.23-2.18 (m, 1H), 1.99-1.87 (m, 3H), 1.36 (d, 3H) 및 1.29 (d, 3H).	3.86
25-[[5-[4-[[[(2S)-1-에틸피롤리딘-2-일]메톡시]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	K	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.82 (s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.70 (dd, 1H), 4.51 (dd, 1H), 4.38 (dd, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.62-3.52 (m, 2H), 3.19-3.11 (m, 2H), 2.28-2.23 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.86-1.81 (m, 1H) 및 1.32-1.29 (t, 3H).	3.76
25-[[5-[4-[[[(2S)-1-아이소프로필피롤리딘-2-일]메톡시]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	K	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.78 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.51-4.46 (m, 1H), 4.36-4.34 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.77 (s, 1H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.27-3.25 (m, 1H), 2.23-2.18 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.36 (d, 3H) 및 1.29 (d, 3H).	3.88
35-[[5-[4-(사이클로프로필메틸아미노)메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	F	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.84 (s, 1H), 9.50 (s, 2H), 8.67 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.81 (q, 2H), 1.17-1.13 (m, 1H), 0.61-0.56 (m, 2H) 및 0.40-0.37 (m, 2H).	3.81
35-[[5-[2-메톡시-4-[[[(3R)-테트라하이드로푸란-3-일]아미노]메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	F	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.83 (s, 1H), 9.72 (s, 2H), 8.67 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.19 (m, 2H), 4.00-3.91 (m, 5H), 3.82-3.81 (m, 2H), 3.70-3.65 (m, 1H) 및 2.24-2.13 (m, 2H).	3.64

35-[[5-[2-메톡시-4-[[[(3S)-테트라하이드로푸란-3-일]아미노]메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	F	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.85 (s, 1H), 9.84 (br s, 2H), 8.67 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.19-4.18 (m, 2H), 3.99-3.91 (m, 5H), 3.84-3.81 (m, 2H), 3.70-3.64 (m, 1H) 및 2.24-2.15 (m, 2H).	3.64
35-[[5-[4-[(3R)-4-아이소프로필-3-메틸-피페라진-1-일]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	I	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.91 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.70-6.66 (m, 2H), 4.04-3.85 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.50-3.27 (m, 3H), 3.19-3.04 (m, 2H), 1.41 (t, 6H) 및 1.18 (d, 3H).	3.77
35-[[5-[4-[(1-에틸-4-피페리딜)옥시]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	K	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.77 (s, 1H), 10.67 (br s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.79-6.71 (m, 2H), 4.88 (br s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.54 (d, 1H), 3.37 (d, 1H), 3.17-3.02 (m, 4H), 2.27-2.16 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 1H) 및 1.28 (t, 3H).	3.84
35-[[5-[4-[(1-아이소프로필-4-피페리딜)옥시]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	K	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.76 (s, 1H), 10.03 (br s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.79-6.71 (m, 2H), 4.88 (br s, 1H), 4.74-4.68 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.53-3.43 (d, 2H), 3.31 (d, 1H), 3.19-3.08 (m, 2H), 2.29-2.18 (m, 2H), 2.11 (d, 1H), 2.01-1.92 (m, 1H) 및 1.29 (d, 6H).	3.91
35-[[5-[4-(4-에틸피페라진-1-일)-2-플루오로-6-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	I	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.13 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.61 (dd, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.04 (d, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.54 (d, 2H), 3.28 (t, 2H), 3.20-3.13 (m, 2H), 3.10-3.02 (m, 2H) 및 1.30 (t, 3H).	3.66
35-[[5-[4-(4-아이소프로필피페라진-1-일)-2-플루오로-6-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	I	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.98 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.61 (dd, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.04 (d, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.54-3.46 (m, 3H), 3.33 (t, 2H), 3.15-3.07 (m, 2H), 3.10-3.02 (m, 2H) 및 1.33 (d, 6H).	3.77
35-[[5-[4-[[[(3S)-1-에틸피롤리딘-3-일]옥시메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	R	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.32 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.05 (t, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.55-4.53 (m, 2H), 4.38-4.30 (m, 1H), 3.93 (d, 3H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.57-3.43 (m, 1H), 3.18-3.13 (m, 4H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.05-2.01 (m, 1H) 및 1.28-1.24 (m, 3H).	3.84
35-[[5-[4-[[[(3S)-1-아이소프로필피롤리딘-3-일]옥시메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	R	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.15 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.60-4.52 (m, 2H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.93 (d, 3H), 3.67-3.37 (m, 3H), 3.25-3.14 (m, 2H), 2.30-2.18 (m, 1H), 2.08-1.95 (m, 1H) 및 1.30-1.28 (m, 6H).	3.89
45-[[5-[4-[[[(3R)-1-에틸피롤리딘-3-일]옥시메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	R	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.91 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.05 (t, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.58-4.53 (m, 2H), 4.35-4.31 (m, 1H), 3.93 (d, 3H), 3.70-3.67 (m, 1H), 3.59-3.54 (m, 1H), 3.20-3.09 (m, 4H), 2.34-2.31 (m, 1H), 2.07-2.02 (m, 1H) 및 1.27-1.24 (m, 3H).	3.84
45-[[5-[4-[[[(3R)-1-아이소프로필피롤리딘-3-일]옥시메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	R	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.39 (d, 1H), 10.83 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.56-4.51 (m, 2H), 4.33-4.30 (m, 1H), 3.92 (d, 3H), 3.68-3.35 (m, 3H), 3.27-3.14 (m, 2H), 2.29-2.17 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 1H) 및 1.31-1.28 (m, 6H).	3.89

45-[[5-[4-(4-아이소부틸피페라진-1-일)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	I	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.87 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.66 (d, 1H), 3.91 (br s, 5H), 3.56-3.42 (m, 4H), 3.15-3.08 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.19-2.12 (m, 1H) 및 1.03 (d, 6H).	3.88
45-[[5-[4-[(1-에틸-4-피페리딜)메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	S	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.81 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.00-6.99 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.90-6.89 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.42-3.39 (m, 2H), 3.04-2.98 (m, 2H), 2.83-2.72 (m, 2H), 2.58-2.56 (d, 2H), 1.82-1.81 (m, 1H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 2H) 및 1.25-1.21 (m, 3H).	3.95
45-[[5-[4-[(1-아이소프로필-4-피페리딜)메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	S	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.79 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.88-6.86 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.31-3.28 (m, 2H), 2.91-2.83 (m, 2H), 2.57 (d, 2H), 1.86-1.84 (m, 1H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.69-1.63 (m, 2H) 및 1.25-1.24 (m, 6H).	4.02
45-[[5-[4-[(1-에틸-4-피페리딜)메틸-메틸-아미노]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	O	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.77 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.40 (d, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.44 (d, 2H), 3.33 (d, 2H), 3.02-2.97 (m, 5H), 2.80 (q, 2H), 1.98 (br s, 1H), 1.82 (d, 2H), 1.63-1.54 (q, 2H) 및 1.23 (t, 3H).	4.02
45-[[5-[4-[(아이소부틸아미노)메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	F	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.84 (s, 1H), 9.41 (s, 2H), 8.67 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.71 (q, 2H), 2.11-2.04 (m, 1H) 및 0.95 (d, 6H).	3.90
45-[[5-[4-[(2R)-4-아이소프로필모르폴린-2-일]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	P	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.36 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.05 (d, 1H), 4.22-4.14 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.60-3.39 (m, 3H), 3.17-3.02 (m, 2H) 및 1.34 (d, 6H).	3.76
45-[[5-[4-[(1-아이소프로필-4-피페리딜)메틸-메틸-아미노]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	O	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.76 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.40 (d, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.39-3.32 (m, 5H), 3.02 (s, 3H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.73-1.67 (m, 2H) 및 1.24 (d, 6H).	4.04
45-[[5-[4-[(2R)-1-에틸피롤리딘-2-일]메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	T	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.79 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.63-3.58 (m, 2H), 3.39-3.30 (m, 2H), 3.09-3.04 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 2H), 2.01-1.90 (m, 3H), 1.78-1.72 (m, 1H) 및 1.27 (t, 3H).	3.78
55-[[5-[4-[(2S)-4-아이소프로필모르폴린-2-일]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	P	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.74 (br s, 1H), 10.99 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.22 (dd, 1H), 4.12 (td, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.58 (d, 1H), 3.50 (q, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.18-3.03 (m, 2H) 및 1.33 (d, 6H).	3.75
55-[[5-[4-[(2R)-1-아이소프로필피롤리딘-2-일]메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	T	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.79 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.78 (br s, 1H), 3.55 (br s, 1H), 3.39-3.31 (m, 2H), 3.20 (br s, 1H), 3.02-2.99 (m, 1H), 1.94 (br s, 3H), 1.75 (br s, 1H), 1.35 (d, 3H) 및 1.24 (d, 3H).	3.84

55-[[5-[4-[(2S)-1-에틸피롤리딘-2-일]메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	T	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.79 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.63-3.57 (m, 2H), 3.39-3.31 (m, 2H), 3.09-2.93 (m, 3H), 1.99-1.91 (m, 3H), 1.78-1.72 (m, 1H) 및 1.28 (t, 3H).	3.76
55-[[5-(2-메톡시-4-피페라진-1-일-페닐)-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	I	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.98 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 9.32 (s, 2H), 8.66 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.57-3.51 (m, 4H) 및 3.22-3.17 (m, 4H).	3.92
55-[[5-[4-[(2S)-1-아이소프로필피롤리딘-2-일]메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	T	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.78 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.79 (br s, 1H), 3.36-3.30 (m, 2H), 3.22-3.17 (m, 1H), 3.02-2.97 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 3H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.35 (d, 3H) 및 1.25 (d, 3H).	3.81
55-[[5-[4-[(3S)-1-아이소프로필피롤리딘-3-일]아미노]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	O	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.33 (d, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.30 (d, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.85 (d, 3H), 3.60-3.59 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 1H), 3.17-2.91 (m, 1H), 2.46-2.42 (m, 1H), 2.27-2.22 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 1H) 및 1.31 (d, 6H).	3.73
55-[[5-[4-[(3R)-1-아이소프로필피롤리딘-3-일]아미노]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	O	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.15 (br s, 1H), 11.00 (br s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.56 (br s, 1H), 7.44 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.29 (dd, 1H), 4.32-4.17 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.65-3.37 (m, 3H), 3.35-3.23 (m, 1H), 3.21-3.11 (m, 1H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H) 및 1.31 (d, 6H).	3.78
55-[[5-[4-[(3R)-1-에틸피롤리딘-3-일]아미노]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	O	ND	3.71
55-[[5-[4-[(3S)-1-에틸피롤리딘-3-일]아미노]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	O	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.08 (br s, 1H), 10.98 (br s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.29 (d, 1H), 4.38-4.17 (m, 2H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.61-3.52 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 1H), 3.28-3.15 (m, 2H), 3.14-3.03 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.03-1.87 (m, 2H) 및 1.26 (t, 3H).	3.66
55-[[5-[2-메톡시-4-[(3S)-3-메틸피페라진-1-일]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	I	ND	3.68
65-[[5-[4-[(3R)-3-에틸피페라진-1-일]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	I	ND	3.83
65-[[5-[4-[(3S)-3-아이소프로필피페라진-1-일]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	I	ND	3.97
65-[[5-[4-[(3R)-3-아이소프로필피페라진-1-일]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	I	ND	3.94

65-[[5-[4-(3,3-디메틸피페라진-1-일)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염	I	ND	3.85
---	---	----	------

[1045] ND = 미결정

[1046] 합성 경로 A

[1047] 실시예 1을 참조하여 예시됨:

[1048] 실시예 1

[1049] 5-[5-(4-벤질아미노-2,6-디메톡시-페닐)-1H-피라졸-3-일아미노]-피라진-2-카보나이트릴)

[1050] 1A. N-(4-아세틸-3,5-디메톡시-페닐)-아세트아미드

[1051] AlCl<sub>3</sub>(36.0 g, 27.5 mmol)을 0℃에서 DCM(120 mL) 중 3,5-디메톡시-페닐아민(12.0 g, 78.4 mmol) 및 Ac<sub>2</sub>O(20.0 g, 19.6 mmol)의 교반된 용액에 나누어서 첨가하였다. 혼합물을 15분 동안 교반한 다음 실온으로 데웠고 추가로 1시간 동안 계속해서 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음 위로 부어 수득한 침전물을 여과에 의해 수거하였다. 수거된 고체를 흰색 고체로서 표제 화합물(5.0 g, 27%)을 제공하기 위해 감소된 압력 하에 건조시켰다.

[1052] 1B. 1-(4-아미노-2,6-디메톡시-페닐)-에타논

[1053] MeOH(50 mL) 및 5N aq. NaOH(50 mL) 중 N-(4-아세틸-3,5-디메톡시-페닐)-아세트아미드(5.0 g, 21.1 mmol)의 혼합물을 가열하여 4시간 동안 재환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰고 감소된 압력 하에 농축하였다. 잔류물을 물(100 mL) 및 EtOAc(50 mL)로 나눈 다음 분리된 수상을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 감소된 압력 하에 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 증발시켜서 표제 화합물 (3.8 g, 92%)을 제공하였다.

[1054] 1C. (4-아세틸-3,5-디메톡시-페닐)-카바산 삼차-부틸 에스터

[1055] Boc<sub>2</sub>O(6.37 g, 29.2 mmol)를 EtOH(38 mL) 중 1-(4-아미노-2,6-디메톡시-페닐)-에타논(6.37 g, 29.2 mmol) 및 구아니딘 염산염(1.85 g, 19.5 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 혼합물을 가열하여 12시간 동안 환류시킨 다음 실온으로 냉각시켰다. 이어서, DCM(200 mL)을 물(2 x 50 mL)로 세척된 혼합물에 첨가하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 증발시켰다. 잔류물을 리액토로서 0-10% EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔(60-120 메쉬) 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (3.5 g, 61%)을 제공하였다.

[1056] 1D. (4-아세틸-3,5-디메톡시-페닐)-벤질-카바산 삼차-부틸 에스터

[1057] NaH(미네랄 오일 중 60%, 0.57 g, 14.2 mmol)를 0℃에서 THF(18 mL) 중 (4-아세틸-3,5-디메톡시-페닐)-카바산 삼차-부틸 에스터(3.5 g, 11.9 mmol)의 교반된 용액에 나누어서 첨가하여, 수득한 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 벤질 브로마이드(3.04 g, 17.8 mmol)를 10분 동안 한 방울씩 첨가한 다음 혼합물을 3시간 동안 70℃로 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시킨 다음 물(40 mL)을 조심스럽게 첨가하였고 혼합물을 EtOAc(4 x 50 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 감소된 압력 하에 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 증발시켜 표제 화합물(3.0 g, 66%)을 제공하기 위해 용리액으로서 0-5% EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔(60-120 메쉬 크기) 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.

[1058] 1E. 벤질-[4-(3,3-비스-메틸설파닐-아크릴로일)-3,5-디메톡시-페닐]-카바산 삼차-부틸 에스터

[1059] DMSO(15 mL) 중 (4-아세틸-3,5-디메톡시-페닐)-벤질-카바산 삼차-부틸 에스터(3.0 g, 7.8 mmol)를 10-15℃로 내부 온도를 유지하면서 DMSO(15 mL) 중 NaH(0.78 g, 19.5 mmol)의 교반된 슬러리에 천천히 첨가하였다. 10℃에서 10분 동안 교반한 후, 이황화 탄소(1.18 g, 15.6 mmol)를 첨가하였고 추가로 10분 동안 계속해서 교반하였다. 메틸 아이오다이드(2.19 g, 15.6 mmol)를 10℃에서 첨가한 다음 혼합물을 실온으로 데웠고 10분 동안 계속해서 교반하였다. 반응 혼합물을 조심스럽게 얼음 위로 부은 다음 EtOAc(4 x 50 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(100 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 증발시켜 표제 화합물 (1.7 g, 45%)을 제공하기 위해 용리액으로서 0-17% EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔(60-120 메쉬 크기) 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.



- [1060] 1F. 벤질-{4-[(Z)-3-(5-시아노-피라진-2-일아미노)-3-메틸설파닐-아크릴로일]-3,5-디메톡시-페닐}-카바산 삼차-부틸 에스터
- [1061] THF(10 mL) 중 2-아미노-5-시아노피라진(1.25 g, 5.2 mmol)의 용액을 0℃에서 THF(17 mL) 중 NaH(미네랄 오일 중 60%, 0.21 g, 5.2 mmol)의 교반된 슬러리에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음 THF(7 mL) 중 벤질-[4-(3,3-비스-메틸설파닐-아크릴로일)-3,5-디메톡시-페닐]-카바산 삼차-부틸 에스터(1.7 g, 3.48 mmol)의 용액을 한 방울씩 첨가하였고 반응 혼합물을 80℃로 12시간 동안 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시킨 다음 물(40 mL)을 조심스럽게 첨가하였고 혼합물을 EtOAc(3 x 25 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 표제 화합물(0.9 g, 46%)을 제공하기 위해 용리액으로서 0-70% EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔(60-120 메쉬 크기) 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.
- [1062] 1G. 벤질-{4-[5-(5-시아노-피라진-2-일아미노)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디메톡시-페닐}-카바산 삼차-부틸 에스터
- [1063] EtOH(0.7 mL) 중 히드라진 일수화물(0.077 g, 2.40 mmol), 벤질-{4-[(Z)-3-(5-시아노-피라진-2-일아미노)-3-메틸설파닐-아크릴로일]-3,5-디메톡시-페닐}-카바산 삼차-부틸 에스터(0.90 g, 1.6 mmol) 및 아세트산(2 방울)의 교반된 용액을 60℃로 15분 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰고 침전된 고체를 여과에 의해 수거하였다. 고체를  $\text{Et}_2\text{O}$ (2 x 5 mL)로 세척하였고 감소된 압력 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.10 g, 12%)을 제공하였다.
- [1064] 1H. 5-[5-(4-벤질아미노-2,6-디메톡시-페닐)-1H-피라졸-3-일아미노]-피라진-2-카보나이트릴
- [1065] 트리플루오로아세트산(1 mL)을 실온에서 DCM(2 mL) 중 벤질-{4-[5-(5-시아노-피라진-2-일아미노)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디메톡시-페닐}-카바산 삼차-부틸 에스터(0.10 g, 0.19 mmol)의 교반된 용액에 한 방울씩 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음 40℃로 추가로 2시간 동안 가열하였다. 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 오프 화이트(off-white) 고체로서 표제 화합물(0.025 g, 34%)을 제공하기 위해 예비 HPLC로 정제된 잔류물을 남겨두었다.
- [1066] 합성 경로 B
- [1067] 실시예 3을 참조하여 예시됨:
- [1068] 실시예 3
- [1069] 5-{5-[4-(벤질아미노-메틸)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일아미노}-피라진-2-카보나이트릴 염산염
- [1070] 3A. 3-메톡시-4-나이트로-벤즈알데하이드
- [1071] DMF(80 mL) 중 2-하이드록시-4-나이트로-벤즈알데하이드(8.0 g, 47.9 mmol), 메틸 아이오다이드(10.2 g, 71.9 mmol) 및 칼륨 카보네이트(6.61 g, 47.9 mmol)의 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 냉각된 반응 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하였고, 물 (200 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 추가 정제 없이 사용되는 표제 화합물(6.5 g, 75%)을 제공하였다.
- [1072] 3B. 4-아미노-3-메톡시-벤즈알데하이드
- [1073] MeOH(50 mL) 및 물(50 mL) 중 3-메톡시-4-나이트로-벤즈알데하이드(6.5 g, 35.9 mmol), 철분(4.51 g, 80.8 mmol) 및  $\text{NH}_4\text{Cl}$ (3.87 g, 71.8 mmol)의 교반된 혼합물을 가열하여 3시간 동안 재환류시켰다. 냉각된 반응 혼합물을 셀라이트(celite)의 패드를 통해 여과하였고 EtOAc(100 mL)로 희석하였다. 분리된 유기상을 물(2 x 50 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 추가 정제 없이 사용되는 표제 화합물 (4.5 g, 83%)을 제공하였다.
- [1074] 3C. 4-브로모-3-메톡시-벤즈알데하이드
- [1075] MeCN(45 mL) 중 4-아미노-3-메톡시-벤즈알데하이드(4.5 g, 29.8 mmol), n-부틸 나이트라이트(4.6 g, 35.8 mmol) 및 구리 브로마이드(6.83 g, 47.7 mmol)의 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하였고, 물(200 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 표제 화합물(4.2 g, 66%)을 제공하기 위해 용리액으로서 0-70% EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔(60-120 메쉬)

상의 컬럼 크로마토그래피로 정제되는 잔류물을 남겨두었다.

[1076] 3D. 벤질-(4-브로모-3-메톡시-벤질)-아민

[1077]  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (6.24 g, 29.4 mmol)를 실온에서 DCM (42 mL) 중 4-브로모-3-메톡시-벤즈알데하이드 (4.2 g, 19.6 mmol), 벤질아민 (2.51 g, 23.6 mmol) 및 아세트산 (2.35 g, 39.3 mmol)의 교반된 용액에 나누어서 첨가하였다. 수득한 용액을 12시간 동안 교반한 다음 EtOAc (40 mL)로 희석하였고, 물 (40 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 표제 화합물 (3.8 g, 64%)을 제공하기 위해 용리액으로서 0-2% MeOH/DCM을 사용하여 중성 실리카 겔 (60-120 메쉬) 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제되는 잔류물을 남겨두었다.

[1078] 3E. 1-[4-(벤질아미노-메틸)-2-메톡시-페닐]-에타논

[1079] 1,4-디옥산 (40 mL) 중 벤질-(4-브로모-3-메톡시-벤질)-아민 (3.8 g, 12.5 mmol) 및 트리부틸(1-에톡시비닐)틴 (5.39 g, 15.0 mmol)의 교반된 용액을 15분 동안 질소로 탈기하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0)(0.72 g, 0.62 mmol)을 혼합물에 첨가하여, 수득한 용액을 130°C로 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음 EtOAc (60 mL)로 희석하였고, 물 (40 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 표제 화합물 (1.5 g, 45%)을 제공하기 위해 용리액으로서 0-2% MeOH/DCM을 사용하여 중성 실리카 겔 (60-120 메쉬) 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제되는 잔류물을 남겨두었다.

[1080] 3F. (4-아세틸-3-메톡시-벤질)-벤질-카바산 삼차-부틸 에스터

[1081]  $\text{Boc}_2\text{O}$  (1.45 g, 6.69 mmol)을 DCM (5 mL) 중 1-[4-(벤질아미노-메틸)-2-메톡시-페닐]-에타논 (1.5 g, 5.57 mmol) 및  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.69 g, 16.7 mmol)의 교반된 용액에 첨가하여, 수득한 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM (20 mL)으로 희석하였고, 물 (2 x 20 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 표제 화합물 (1.5 g, 73%)을 제공하기 위해 용리액으로서 0-2% MeOH/DCM을 사용하여 중성 실리카 겔 (60-120 메쉬) 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제되는 잔류물을 남겨두었다.

[1082] 3G. 벤질-[4-(3,3-비스-메틸설파닐-아크릴로일)-3-메톡시-벤질]-카바산 삼차-부틸 에스터

[1083] DMSO (15 mL) 중 (4-아세틸-3-메톡시-벤질)-벤질-카바산 삼차-부틸 에스터 (1.5 g, 4.1 mmol)의 용액을 10-15°C로 내부 온도를 유지하면서 DMSO (20 mL) 중 NaH (미네랄 오일 중 60%, 0.41 g, 10.2 mmol)의 교반된 슬러리에 천천히 첨가하였다. 10°C에서 10분 동안 교반한 후, 이황화 탄소 (0.62 g, 8.1 mmol)를 첨가하였고 추가로 10분 동안 계속해서 교반하였다. 메틸 아이오다이드 (1.15 g, 8.1 mmol)를 10°C에서 첨가한 다음 혼합물을 실온으로 데웠고 10분 동안 계속해서 교반하였다. 반응 혼합물을 조심스럽게 얼음 위로 부은 다음 EtOAc (4 x 50 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물 (50 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 표제 화합물 (0.75 g, 39%)을 제공하기 위해 용리액으로서 0-30% EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔 (60-120 메쉬) 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.

[1084] 3H. 벤질-{4-[(Z)-3-(5-시아노-피라진-2-일아미노)-3-메틸설파닐-아크릴로일]-3-메톡시-벤질}-카바산 삼차-부틸 에스터

[1085] THF (8 mL) 중 2-아미노-5-시아노피라진 (0.29 g, 2.4 mmol)의 용액을 0°C에서 THF (8 mL) 중 NaH (미네랄 오일 중 60%, 0.095 g, 2.4 mmol)의 교반된 슬러리에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반한 다음 THF (7 mL) 중 벤질-[4-(3,3-비스-메틸설파닐-아크릴로일)-3-메톡시-벤질]-카바산 삼차-부틸 에스터 (0.75 g, 1.58 mmol)의 용액을 한 방울씩 첨가하였고 이어서 반응 혼합물을 80°C로 12시간 동안 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시킨 다음 물 (40 mL)을 조심스럽게 첨가하였고 혼합물을 EtOAc (3 x 25 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 표제 화합물 (0.28 g, 32%)을 제공하기 위해 용리액으로서 0-80% EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔 (60-120 메쉬) 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.

[1086] 3I. 벤질-[4-[5-(5-시아노-피라진-2-일아미노)-2H-피라졸-3-일]-3-메톡시-벤질]-카바산 삼차-부틸 에스터

[1087] EtOH (0.7 mL) 중 히드라진 일수화물 (0.024 g, 0.77 mmol), 벤질-{4-[(Z)-3-(5-시아노-피라진-2-일아미노)-3-메틸설파닐-아크릴로일]-3-메톡시-벤질}-카바산 삼차-부틸 에스터 (0.28 g, 0.51 mmol) 및 아세트산 (2 방울)의 교반된 용액을 60°C로 15분 동안 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시킨 다음 물 (10 mL)을 첨가하였고 혼합물을

EtOAc(3 x 25 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 표제 화합물(0.035 g, 13%)을 제공하기 위해 용리액으로서 0-10% MeOH/DCM을 사용하여 중성 실리카 겔(60-120 메쉬) 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.

[1088] 3J. 5-{5-[4-(벤질아미노)-메틸]-2-메톡시-페닐}-1H-피라졸-3-일아미노}-피라진-2-카보나이트릴 염산염

[1089]  $\text{Et}_2\text{O}$ (1 mL) 중 HCl의 4N 용액을 실온에서 DCM(2 mL) 중 벤질-{4-[5-(5-시아노-피라진-2-일아미노)-2H-피라졸-3-일]-3-메톡시-벤질}-카바산 삼차-부틸 에스터(0.035 g, 0.06 mmol)의 교반된 용액에 한 방울씩 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 다음 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 흰색 고체로서 표제 화합물(0.012 g, 43%)을 제공하기 위해  $\text{Et}_2\text{O}$ (2 x 5 mL)로 세척되고 건조된 고체를 남겨두었다.

[1090] 합성 경로 C

[1091] 실시예 4를 참조하여 예시됨:

[1092] 실시예 4

[1093] 5-{5-[4-(2-벤질아미노)-에틸]-2-메톡시-페닐}-1H-피라졸-3-일아미노}-피라진-2-카보나이트릴 염산염

[1094] 4A. 1-브로모-2-메톡시-4-((E)-2-나이트로-비닐)-벤젠

[1095] 빙초산(20 mL) 중 4-브로모-3-메톡시-벤즈알데하이드(5.0 g, 23.3 mmol), 암모늄 아세테이트(2.4 g, 30.2 mmol) 및 나이트로메탄(6.3 mL, 116 mmol)의 교반된 용액을 80°C로 12시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음 물(100 mL)에 부었다. 수득한 고체를 여과에 의해 수거한 다음 DCM(80 mL)에 용해시켰다. 용액을 소금물(20 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 표제 화합물(4.2 g, 40%)을 제공하기 위해 용리액으로서 DCM을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.

[1096] 4B. 2-(4-브로모-3-메톡시-페닐)-에틸아민

[1097] 나트륨 보로하이드라이드(2.9 g, 77.5 mmol)를 0°C에서 MeOH(50 mL) 중 1-브로모-2-메톡시-4-((E)-2-나이트로-비닐)-벤젠(4.0 g, 15.5 mmol)의 교반된 용액에 나누어서 첨가하였다. 수득한 용액을 실온으로 데웠고 1시간 동안 계속해서 교반하였다. 물(2 mL)을 조심스럽게 첨가한 후 이어서 30°C 이하의 온도를 유지하면서 50% 수성 아세트산 용액(5 mL)을 조심스럽게 첨가하였다. 아연 분말(5.1 g, 77.5 mmol) 및 포화된 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$  용액(20 mL)을 첨가하여, 수득한 혼합물을 50°C로 1시간 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 DCM(50 mL)으로 희석하였고 코튼 울 플러그(cotton wool plug)를 통해 여과하였다. 물(40 mL)을 여과물에 첨가하였고 분리된 수상을 DCM(2 x 50 mL)으로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(20 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 표제 화합물(2.0 g, 56%)을 제공하기 위해 용리액으로서 8-10% MeOH/DCM을 사용하여 중성 실리카 겔(60-120 메쉬) 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.

[1098] 4C. 벤질-[2-(4-브로모-3-메톡시-페닐)-에틸]-아민

[1099] 벤즈알데하이드(0.83 g, 7.9 mmol)를 실온에서 EtOH(40 mL) 중 2-(4-브로모-3-메톡시-페닐)-에틸아민(2.0 g, 8.7 mmol) 및 빙초산(0.94 mL, 15.8 mmol)의 교반된 용액에 한 방울씩 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3.35 g, 15.8 mmol)를 나누어서 첨가하여, 수득한 혼합물을 추가로 4시간 동안 교반하였다. 포화된 aq.  $\text{NaHCO}_3$ (50 mL)를 첨가하였고 혼합물을 DCM(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(20 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 표제 화합물(1.5 g, 59%)을 제공하기 위해 용리액으로서 2-3.5% MeOH/DCM을 사용하여 중성 실리카 겔(60-120 메쉬) 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.

[1100] 4D. 1-[4-(2-벤질아미노)-에틸]-2-메톡시-페닐]-에타논

[1101] 1,4-디옥산(20 mL) 중 벤질-[2-(4-브로모-3-메톡시-페닐)-에틸]-아민(1.5 g, 4.68 mmol) 및 트리부틸(1-에톡시비닐)틴(2.1 g, 5.6 mmol)의 교반된 용액을 15분 동안 질소로 탈기하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.27 g, 0.23 mmol)을 혼합물에 첨가하여, 수득한 용액을 100°C로 12시간 동안 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시켰고 1N aq. HCl 용액(6 mL)을 첨가하였고 혼합물을 추가로 2시간 동안 교반하였다. 포화된 aq.

NaHCO<sub>3</sub> 용액을 조심스럽게 첨가하여 pH10에 도달하였고 혼합물을 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 감소된 압력 하에 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 증발시켰다. 잔류물을 DCM(10 mL)에 용해시켰고 디옥산(2 mL) 중 3N HCl을 첨가하였다. 용액을 30분 동안 교반한 다음 감소된 압력 하에 용매를 제거하였다. 수득한 고체를 Et<sub>2</sub>O(4 x 50 mL)로 연마하였고 건조시켜 염산염으로서 표제 화합물(1.4 g, 93%)을 제공하였다.

[1102] 4E. [2-(4-아세틸-3-메톡시-페닐)-에틸]-벤질-카바산 삼차-부틸 에스터

[1103] Boc<sub>2</sub>O(1.51 g, 6.58 mmol)를 DCM(30 mL) 중 1-[4-(2-벤질아미노-에틸)-2-메톡시-페닐]-에탄올(1.40 g, 4.38 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N(1.23 mL, 8.76 mmol)의 교반된 용액에 첨가하여, 수득한 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(30 mL) 및 물(50 mL)로 나눈 다음 분리된 수상을 DCM(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(20 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 증발시켜 표제 화합물(1.2 g, 71%)을 제공하기 위해 용리액으로서 10-20% EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔(60-120 메쉬) 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.

[1104] 4F. 벤질-(2-[4-(3,3-비스-메틸설파닐-아크릴로일)-3-메톡시-페닐]-에틸)-카바산 삼차-부틸 에스터

[1105] DMSO(3 mL) 중 [2-(4-아세틸-3-메톡시-페닐)-에틸]-벤질-카바산 삼차-부틸 에스터(1.0 g, 2.60 mmol)의 용액을 10-15℃로 내부 온도를 유지하면서 DMSO(6 mL) 중 NaH(미네랄 오일 중 60%, 0.26 g, 6.5 mmol)의 교반된 슬러리에 천천히 첨가하였다. 10℃에서 30분 동안 교반한 후, 이황화 탄소(0.32 mL, 5.20 mmol)를 첨가하였고 추가로 20분 동안 계속해서 교반하였다. 메틸 아이오다이드(0.35 mL, 5.72 mmol)를 10℃에서 첨가한 다음 혼합물을 실온으로 데웠고 30분 동안 계속해서 교반하였다. 물(50 mL)을 조심스럽게 첨가하였고 혼합물을 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(20 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 증발시켜 표제 화합물(0.60 g, 47%)을 제공하기 위해 용리액으로서 0-30% EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔(60-120 메쉬 크기) 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.

[1106] 4G. 벤질-(2-{4-[(Z)-3-(5-시아노-피라진-2-일아미노)-3-메틸설파닐-아크릴로일]-3-메톡시-페닐}-에틸)-카바산 삼차-부틸 에스터

[1107] 2-아미노-5-시아노피라진(0.12 g, 0.92 mmol)의 용액을 실온에서 THF(3 mL) 중 NaH(미네랄 오일 중 60%) (0.040 g, 0.92 mmol)의 교반된 슬러리에 나누어서 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 다음 벤질-(2-[4-(3,3-비스-메틸설파닐-아크릴로일)-3-메톡시-페닐]-에틸)-카바산 삼차-부틸 에스터(0.30 g, 0.62 mmol)를 첨가하였고 이어서 반응 혼합물을 65℃로 12시간 동안 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시킨 다음 물(10 mL)을 조심스럽게 첨가하였고 혼합물을 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(10 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 증발시켜 표제 화합물(0.17 g, 49%)을 제공하기 위해 용리액으로서 15-30% EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔(60-120 메쉬) 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.

[1108] 4H. 벤질-(2-{4-[5-(5-시아노-피라진-2-일아미노)-2H-피라졸-3-일]-3-메톡시-페닐}-에틸)-카바산 삼차-부틸 에스터

[1109] EtOH (2 mL) 중 히드라진 일수화물(0.03 mL, 0.60 mmol), 벤질-(2-{4-[(Z)-3-(5-시아노-피라진-2-일아미노)-3-메틸설파닐-아크릴로일]-3-메톡시-페닐}-에틸)-카바산 삼차-부틸 에스터(0.17 g, 0.30 mmol) 및 아세트산(0.05 mL, 0.9 mmol)의 교반된 용액을 65℃로 3시간 동안 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시킨 다음 물(20 mL)을 첨가하였고 혼합물을 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금(10 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 증발시켜 표제 화합물(0.095 g, 60%)을 제공하기 위해 용리액으로서 1.5% MeOH/DCM을 사용하여 중성 실리카 겔(60-120 메쉬) 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.

[1110] 4I. 5-{5-[4-(2-벤질아미노-에틸)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일아미노}-피라진-2-카보나이트릴 염산염

[1111] 디옥산(0.5 mL) 중 3N HCl을 실온에서 MeCN(2 mL) 및 THF(2 mL) 중 벤질-(2-{4-[5-(5-시아노-피라진-2-일아미노)-2H-피라졸-3-일]-3-메톡시-페닐}-에틸)-카바산 삼차-부틸 에스터(0.090 g, 0.17 mmol)의 교반된 용액에 한 방울씩 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음 혼합물을 50℃로 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰고 침전된 고체를 여과에 의해 수거하였다. 수거된 고체를 THF/MeCN(1:1, 1.5 mL) 및 Et<sub>2</sub>O(10 mL)로 세척하고 건조시켜 흰색 고체로서 표제 화합물(0.055 g, 70%)을 제공한다.



- [1112] 합성 경로 D
- [1113] 실시예 11를 참조하여 예시됨:
- [1114] 실시예 11
- [1115] 5-{5-[2-메톡시-4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-페닐]-1H-피라졸-3-일아미노}-피라진-2-카보나이트릴 염산염
- [1116] 11A. 4-(3-메톡시-4-메톡시카르보닐-페닐)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카복실산 삼차-부틸 에스터
- [1117] DMF(25 mL) 중 4-브로모-2-메톡시-벤조산 메틸 에스터(4.0 g, 16.5 mmol), 1-Boc-피페리딘-4-보론산 피나콜 에스터(5.1 g, 16.5 mmol) 및  $K_2CO_3$ (6.6 g, 49.5 mmol)의 용액을 15분 동안 질소로 탈기하였다.  $PdCl_2(dppf)$ .DCM(1.0 g, 0.6 mmol)을 실온에서 첨가한 다음 혼합물을 90℃로 가열하였고 5시간 동안 계속해서 교반하였다. 물(100 mL)을 첨가하였고 혼합물을 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출한 다음 결합된 유기 추출물을 소금물(50 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $Na_2SO_4$ ) 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 10-15% EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(5.0 g, 87%)을 제공하였다.
- [1118] 11B. 4-(3-메톡시-4-메톡시카르보닐-페닐)-피페리딘-1-카복실산 삼차-부틸 에스터
- [1119] 4-(3-메톡시-4-메톡시카르보닐-페닐)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카복실산 삼차-부틸 에스터(5.0 g, 14.4 mmol) 및 10% Pd/C(0.5 g)의 혼합물을 수소 대기 하에 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하였고 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 추가 정제 없이 사용되는 표제 화합물(4.5 g, 90%)을 제공하였다.
- [1120] 11C. 2-메톡시-4-피페리딘-4-일-벤조산 메틸 에스터
- [1121] 디옥산(15 mL) 중 3N HCl을 0℃에서 DCM(50 mL) 중 4-(3-메톡시-4-메톡시카르보닐-페닐)-피페리딘-1-카복실산 삼차-부틸 에스터(4.5 g, 12.8 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 데웠고 5시간 동안 계속해서 교반한 다음 감소된 압력 하에 용매를 제거하였다. 잔류물을  $Et_2O$ (2 x 10 mL)로 연마한 다음 DCM(50 mL) 및 포화된  $NaHCO_3$  용액(50 mL)로 나누었다. 분리된 수상을 DCM(2 x 50 mL)으로 추출한 다음 결합된 유기 추출물을 감소된 압력 하에 건조시키고( $Na_2SO_4$ ) 증발시켜 추가 정제 없이 사용되는 표제 화합물(2.5 g, 78%)을 제공하였다.
- [1122] 11D. 2-메톡시-4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-벤조산 메틸 에스터
- [1123] 포르말린(수중 37% 포름알데하이드, 5.0 mL, 50 mmol)을 MeOH(15 mL) 중 2-메톡시-4-피페리딘-4-일-벤조산 메틸 에스터(0.3 g, 1.1 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였고 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 용액을 0℃로 냉각시켰고,  $NaBH(AcO)_3$ (3.20 g, 15 mmol)를 첨가하여, 수득한 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 포화된  $NaHCO_3$  용액(100 mL)을 첨가하였고 혼합물을 DCM(3 x 75 mL)으로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(30 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $Na_2SO_4$ ) 증발시켜 추가 정제 없이 사용되는 표제 화합물(2.5 g, 95%)을 제공하였다.
- [1124] 11E. 3-[2-메톡시-4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-페닐]-3-옥소-프로피오나이트릴
- [1125] LHMS(헥산 중 1M, 24 mL, 24 mmol)을 질소 대기 하에 -78℃에서 건조 톨루엔(50 mL) 중 MeCN(1.78 mmol, 34.2 mmol)에 한 방울씩 첨가하였다. 수득한 노란색 용액을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 건조 톨루엔(50 mL) 중 2-메톡시-4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-벤조산 메틸 에스터(1.8 g, 6.84 mmol)를 온도를 -78℃로 유지하면서 한 방울씩 첨가하였고, 이어서 혼합물을 실온으로 데웠고 30분 동안 계속해서 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각하였고 물(150 mL)을 조심스럽게 첨가한 다음 분리된 수상을 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(25 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $Na_2SO_4$ ) 증발시켜 표제 화합물(1.40 g, 75%)을 제공하기 위해 용리액으로서 2-3% MeOH/DCM을 사용하여 중성 실리카 겔(60-120 메쉬) 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.
- [1126] 11F. 5-[2-메톡시-4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-페닐]-1H-피라졸-3-일아민
- [1127] EtOH(2 mL) 중 히드라진 일수화물(0.22 g, 4.44 mmol) 및 3-[2-메톡시-4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-페닐]-3-옥소

-프로피오나이트릴(1.0 g, 3.67 mmol)의 교반된 용액을 85℃로 10시간 동안 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시켰고 감소된 압력 하에 증발시켜 표제 화합물(0.60 g, 57%)을 제공하기 위해 용리액으로서 10% MeOH/DCM을 사용하여 중성 실리카 겔(60-120 메쉬 크기) 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.

[1128] 11G. 3-아미노-5-[2-메톡시-4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-페닐]-피라졸-1-카복실산 삼차-부틸 에스터

[1129] NaH(미네랄 오일 중 60%, 0.031 g, 0.77 mmol)를 0℃에서 THF(15 mL) 및 DMF(5 mL)의 혼합물 중 5-[2-메톡시-4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-페닐]-1H-피라졸-3-일아민(0.20 g, 0.69 mmol)의 교반된 용액에 나누어서 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 다음 Boc<sub>2</sub>O(0.17 g, 0.77 mmol)을 첨가하였고 이어서 혼합물을 실온으로 데웠고 1시간 동안 계속해서 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)에 부었고 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(25 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 증발시켜 표제 화합물(0.23 g, 84%)을 제공하기 위해 Et<sub>2</sub>O(8 mL)로 세척된 고체를 남겨두었다.

[1130] 11H. 5-{5-[2-메톡시-4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-페닐]-1H-피라졸-3-일아미노}-피라진-2-카보나이트릴 염산염

[1131] NaH(미네랄 오일 중 60%, 0.016 g, 0.38 mmol)를 0℃에서 THF(3 mL) 중 3-아미노-5-[2-메톡시-4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-페닐]-피라졸-1-카복실산 삼차-부틸 에스터(0.75 g, 0.19 mmol)의 교반된 용액에 나누어서 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반한 다음 5-브로모피라진-2-카보나이트릴(0.036 g, 0.19 mmol)을 첨가하였고 이어서 혼합물을 실온으로 데웠고 1시간 동안 계속해서 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)에 부었고 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(25 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 증발시켜 표제 화합물(0.03 g, 40%)을 유리 염기로서 제공하기 위해 예비 HPLC로 정제된 고체를 남겨두었다. 이 재료를 MeCN(1 mL) 및 THF(1 mL)에 용해시킨 다음 디옥산(0.2 mL) 중 3N HCl을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음 감소된 압력 하에 용매를 제거하여 흰색 고체로서 표제 화합물(0.032 g, 98%)을 제공하기 위해 Et<sub>2</sub>O(5 mL)로 세척되고 건조된 고체를 남겨두었다.

[1132] 합성 경로 E

[1133] 실시예 13을 참조하여 예시됨:

[1134] 실시예 13

[1135] N-[[4-[3-[(5-시아노피라진-2-일)아미노]-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-페닐]메틸]사이클로프로판카복스아미드)

[1136] 13A. 메틸 2-하이드록시-4-메틸-벤조에이트

[1137] 농축된 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(200 mL)를 실온에서 30분 동안 MeOH(500 mL) 중 2-하이드록시-4-메틸-벤조산(100 g, 657 mmol)의 교반된 용액에 한 방울씩 첨가하였다. 혼합물을 가열하여 5시간 동안 재환류시킨 다음 실온으로 냉각시켰고 조심스럽게 매우 차가운 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액(300 mL)에 부었다. 혼합물을 DCM(4 x 500 mL)으로 추출하였고 결합된 유기 추출물을 감소된 압력 하에 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 증발시켜 추가 정제 없이 사용되는 표제 화합물(100 g, 94%)을 제공하였다.

[1138] 13B. 메틸 2-메톡시-4-메틸-벤조에이트

[1139] DMF(170 mL) 중 메틸 2-하이드록시-4-메틸-벤조에이트(100 g, 602 mmol)의 용액을 질소 대기 하에 0℃에서 30분 동안 건조 DMF(330 mL)중 NaH(33.8 g, 1.41 mol)의 교반된 슬러리에 한 방울씩 첨가하였다. 수득한 혼합물을 0℃에서 추가로 30분 동안 교반한 다음 요오드메탄(255 g, 1.81 mol)을 20분 동안 한 방울씩 첨가하였다. 혼합물을 70℃로 3시간 동안 가열한 다음 냉각시켰고 조심스럽게 매우 차가운 1N HCl 용액(1500 mL)에 부었다. 혼합물을 DCM(2 x 1000 mL)으로 추출하였고 결합된 유기 추출물을 감소된 압력 하에 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 15%EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(102 g, 94%)을 제공하였다.

[1140] 13C. 메틸 4-(브로모메틸)-2-메톡시-벤조에이트

[1141] 탄소 테트라클로라이드(1300 mL) 중 메틸 2-메톡시-4-메틸-벤조에이트(100 g, 555 mmol) 및 N-브로모석신이미드(108.6 g, 610 mmol)의 교반된 용액을 15분 동안 질소로 탈기하였다. α, α'-아조아이소부티로나이트릴(18.2 g, 111 mmol)을 일부분 첨가하여 수득한 혼합물을 70℃로 15시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을

물(600 mL)에 부었고 이어서 분리된 수상을 DCM(2 x 800 mL)으로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 추가 정제 없이 사용되는 표제 화합물(144 g)을 제공하였다.

[1142] 13D. 메틸 4-(아세톡시메틸)-2-메톡시-벤조에이트

[1143] 건조 DMF(1440 mL) 중 메틸 4-(브로모메틸)-2-메톡시-벤조에이트(144 g, 558 mmol) 및 칼륨 아세테이트(285 g, 2.9 mol)의 교반된 혼합물을 80℃로 1시간 동안 가열한 다음 냉각된 혼합물을 차가운 물(5000 mL)에 부었다. 혼합물을 DCM(2 x 1000 mL)으로 추출하였고 결합된 유기 추출물을 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 15%EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(63.0 g, 두 단계에 걸쳐 48%)을 제공하였다.

[1144] 13E. 메틸 4-(하이드록시메틸)-2-메톡시-벤조에이트

[1145] MeOH(500 mL) 중 메틸 4-(아세톡시메틸)-2-메톡시-벤조에이트(63.0 g, 265 mmol)의 용액을 실온에서 MeOH(280 mL) 중 나트륨 메톡사이드(2.86 g, 52.9 mmol)의 교반된 용액에 한 방울씩 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음 2N HCl 용액(1000 mL)에 부었고 DCM(3 x 1000 mL)으로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 추가 정제 없이 사용되는 표제 화합물(49.0 g, 94%)을 제공하였다.

[1146] 13F. 메틸 2-메톡시-4-(메틸설포닐옥시메틸)벤조에이트

[1147] 메탄설포닐 클로라이드(2.1 mL, 26.8 mmol)를 0℃에서 질소 대기 하에 DCM(120 mL) 중 메틸 4-(하이드록시메틸)-2-메톡시-벤조에이트(5.0 g, 25.5 mmol) 및 트리에틸아민(7.1 mL, 51.0 mmol)의 교반된 용액에 한 방울씩 첨가하였다. 수득한 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 다음 DCM(100 mL) 및 1N HCl(100 mL)로 나누었다. 분리된 유기상을 소금물(50 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 추가 정제 없이 사용되는 표제 화합물(7.6 g, 100%)을 제공하였다.

[1148] 13G. 메틸 4-(아지도메틸)-2-메톡시-벤조에이트

[1149] 건조 DMF(60 mL) 중 나트륨 아자이드(9.0 g, 138 mmol) 및 메틸 2-메톡시-4-(메틸설포닐옥시메틸)벤조에이트(7.6 g, 27.7 mmol)의 용액을 70℃로 3시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 차가운 물(500 mL)에 부어 수득한 혼합물을 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(50 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 추가 정제 없이 사용되는 표제 화합물(7.8 g, 100%)을 제공하였다.

[1150] 13H. 메틸 4-(아미노메틸)-2-메톡시-벤조에이트

[1151] MeOH(80 mL) 중 메틸 4-(아지도메틸)-2-메톡시-벤조에이트(7.8 g, 27.7 mmol) 및 탄소 상의 10% Pd(0.78 g)의 혼합물을 실온에서 수소 대기 하에 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고 여과물을 감소된 압력 하에 증발시켰고 표제 화합물(3.1 g, 두 단계에 걸쳐 45%)을 제공하기 위해 6-7% MeOH/클로로포름을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.

[1152] 13I. 메틸 4-[(사이클로프로판카르보닐아미노)메틸]-2-메톡시-벤조에이트

[1153] 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 염산염(1.75g, 11.3 mmol) 및 하이드록시벤조트리아졸(0.14g, 1.0 mmol)을 실온에서 질소 대기 하에 DCM(85 mL) 중 메틸 4-(아미노메틸)-2-메톡시-벤조에이트(2.0 g, 10.3 mmol) 및 사이클로프로판 카복실산(0.82 mL, 10.3 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음 DCM(150 mL)으로 희석하였고 포화된  $\text{NaHCO}_3$  용액(3 x 75 mL), 소금물(50 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시켰고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 55% EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(2.2 g, 82%)을 제공하였다.

[1154] 13J. N-[[4-(2-시아노아세틸)-3-메톡시-페닐]메틸]사이클로프로판카복사미드

[1155] LiHMDS(헥산 중 1.0M, 29.4 mL, 29.4 mmol)의 용액을 -78℃에서 질소 대기 하에 20분 동안 건조 THF(58 mL) 중 아세트나이트릴(1.72 g, 42.0 mmol)의 교반된 용액에 한 방울씩 첨가하였다. 교반을 30분 동안 계속한 다음 THF(50 mL) 중 메틸 4-[(사이클로프로판카르보닐아미노)메틸]-2-메톡시-벤조에이트(2.2 g, 8.4 mmol)의 용액을 20분 동안 온도를 -78℃로 유지하면서 한 방울씩 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 데웠고 2시간 동안 계속해서 교반하였다. 혼합물을 차가운 포화된 암모늄 클로라이드 용액(100 mL)에 부었고 EtOAc(3 x 150 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(50 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 흰색 고

체로서 표제 화합물(2.0 g, 88%)을 제공하였다.

[1156] 13K. N-[[4-(3-아미노-1H-피라졸-5-일)-3-메톡시-페닐]메틸]사이클로프로판 카복사미드

[1157] EtOH(10 mL) 중 N-[[4-(2-시아노아세틸)-3-메톡시-페닐]메틸]사이클로프로판카복사미드(0.5 g, 1.8 mmol) 및 히드라진 수화물(수중 98%, 0.11 g, 2.20 mmol)의 교반된 혼합물을 가열하여 18시간 동안 재환류시켰다. 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 흰색 고체로서 표제 화합물(0.35 g, 67%)을 제공하기 위해 EtOH로부터 재결정화된 고체를 남겨두었다.

[1158] 13L. 삼차-부틸 3-아미노-5-[4-[(사이클로프로판카르보닐아미노)메틸]-2-메톡시-페닐]피라졸-1-카복실레이트

[1159] 건조 DMF(12 mL) 및 건조 THF(18 mL)의 혼합물 중 N-[[4-(3-아미노-1H-피라졸-5-일)-3-메톡시-페닐]메틸]사이클로프로판 카복사미드(0.5 g, 1.70 mmol)의 용액을 0°C에서 질소 대기 하에 건조 THF(12 mL) 중 수소화 나트륨(0.07 g, 1.70 mmol)의 교반된 현탁액에 한 방울씩 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반한 다음 건조 THF(10 mL) 중 Boc<sub>2</sub>O(0.37 g, 1.70 mmol)의 용액을 온도를 0°C로 유지하면서 한 방울씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 데웠고 1.5시간 동안 계속해서 교반하였다. 용액을 차가운 물(100 mL)에 부었고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(50 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 증발시켜 오프 화이트 고체로서 표제 화합물(0.37 g, 55%)을 제공하기 위해 용리액으로서 2% MeOH/DCM을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.

[1160] 13M. N-[[4-[3-[(5-시아노피라진-2-일)아미노]-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-페닐]메틸]사이클로프로판카복사미드

[1161] 건조 THF(2 mL) 및 건조 DMF(1 mL)의 혼합물 중 삼차-부틸 3-아미노-5-[4-[(사이클로프로판카르보닐아미노)메틸]-2-메톡시-페닐]피라졸-1-카복실레이트(185 mg, 4.80 mmol)의 용액을 0°C에서 질소 대기 하에 THF(2 mL) 중 수소화 나트륨(38 mg, 9.6 mmol)의 교반된 현탁액에 한 방울씩 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반한 다음 건조 THF(1 mL) 중 5-브로모피라진-2-카보나이트릴(88 mg, 4.80 mmol)의 용액을 온도를 0°C로 유지하면서 한 방울씩 첨가하였다. 혼합물을 천천히 실온으로 데웠고 2시간 동안 계속해서 교반하였다. 차가운 물(20 mL)에 부은 후 혼합물을 EtOAc(5 x 25 mL)로 추출한 다음 결합된 유기 추출물을 소금물(20 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시켰고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc(10 mL) 중 4N HCl에 용해시켰고 30분 동안 교반한 다음 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 오프 화이트 고체로서 표제 화합물(41 mg, 31%)을 제공하기 위해 예비 HPLC로 정제된 잔류물을 남겨두었다.

[1162] 합성 경로 F

[1163] 실시예 14를 참조하여 예시됨:

[1164] 실시예 14

[1165] 5-[[5-[2-메톡시-4-[(테트라하이드로피란-4-일아미노)메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염)

[1166] 14A. 메틸 4-포르밀-2-메톡시-벤조에이트

[1167] 데스-마틴(Dess-Martin) 페리오디난(81.2 g, 191 mmol)을 질소 대기 하에 DCM(375 mL) 중 메틸 4-(하이드록시메틸)-2-메톡시-벤조에이트(25.0 g, 128 mmol)의 교반된 용액에 나누어서 첨가하였다. 용액을 1시간 동안 교반한 다음 셀라이트의 패드를 통해 여과하여 DCM(100 mL)으로 세척하였다. 여과물을 감소된 압력 하에 증발시켰고 표제 화합물(23.5 g, 95%)을 제공하기 위해 용리액으로서 10%EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.

[1168] 14B. 메틸 2-메톡시-4-[(테트라하이드로피란-4-일아미노)메틸]벤조에이트

[1169] 나트륨 메톡사이드(0.83 g, 15.4 mmol)을 실온에서 질소 대기 하에 MeOH(35 mL) 중 테트라하이드로-2H-피란-4-아민 염산염(2.12 g, 15.4 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였고 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 용액을 Millipore 필터를 통과시켜 수득한 투명한 용액을 MeOH(35 mL) 중 메틸 4-포르밀-2-메톡시-벤조에이트(3.0 g, 15.4 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 빙초산(1.8 mL, 30.8 mmol)을 첨가하였고 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음 용액을 0°C로 냉각시켰고 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(9.79 g, 4.62 mmol)를 15분 동안 나누어서 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 데웠고 포화된 NaHCO<sub>3</sub>용액 (200 mL) 및 EtOAc(200 mL)로 나누기 전에 18시간 동



안 계속해서 교반하였다. 분리된 수상을 EtOAc(2 x 200 mL)로 추출한 다음 결합된 유기 추출물을 소금물(75 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시켰고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 2% MeOH/DCM을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(3.1 g, 72%)을 제공하였다.

[1170] 14C. 메틸 4-[[삼차-부톡시카르보닐(테트라하이드로피란-4-일)아미노]메틸]-2-메톡시-벤조에이트

[1171]  $\text{Boc}_2\text{O}$ (1.83 g, 8.40 mmol)를 DCM(60 mL) 중 메틸 2-메톡시-4-[(테트라하이드로피란-4-일아미노)메틸]벤조에이트(2.40 g, 7.60 mmol) 및  $\text{Et}_3\text{N}$ (2.15 g, 8.40 mmol)의 교반된 용액에 첨가하여, 수득한 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(200 mL)으로 희석하였고, 5% 시트르산 용액, 물(2 x 50 mL), 소금물(20 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 추가 정제 없이 사용되는 표제 화합물(3.1 g, 95%)을 제공하였다.

[1172] 14D. 삼차-부틸 N-[[4-(2-시아노아세틸)-3-메톡시-페닐]메틸]-N-테트라하이드로피란-4-일-카바메이트

[1173] LiHMSD(헥산 중 1.0M, 23.1 mL, 23.1 mmol)의 용액을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 질소 대기 하에 20분 동안 건조 THF(70 mL) 중 아세트나이트릴(1.35 g, 33.0 mmol)의 교반된 용액에 한 방울씩 첨가하였다. 교반을 30분 동안 계속한 다음 THF(140 mL) 중 메틸 4-[[삼차-부톡시카르보닐(테트라하이드로피란-4-일)아미노]메틸]-2-메톡시-벤조에이트(2.5 g, 6.6 mmol)의 용액을 20분 동안 온도를  $-78^\circ\text{C}$ 로 유지하면서 한 방울씩 첨가하였다. 혼합물을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 교반한 다음 실온으로 데웠고 1시간 동안 계속해서 교반하였다. 혼합물을 차가운 포화된 암모늄 클로라이드 용액(100 mL)에 부었고 EtOAc(3 x 150 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(50 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 흰색 고체로서 표제 화합물(2.9 g, 100%)을 제공하였다.

[1174] 14E. 삼차-부틸 N-[[4-(3-아미노-1H-피라졸-5-일)-3-메톡시-페닐]메틸]-N-테트라하이드로피란-4-일-카바메이트

[1175] 에탄올(60 mL) 중 삼차-부틸 N-[[4-(2-시아노아세틸)-3-메톡시-페닐]메틸]-N-테트라하이드로피란-4-일-카바메이트(2.90 g, 7.5 mmol) 및 히드라진 수화물(수중 99%, 2.9 g, 9.0 mmol)의 용액을 가열하여 18시간 동안 재환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰고 용매를 감소된 압력 하에 증발시켰고 표제 화합물(1.5 g, 50%)을 제공하기 위해 용리액으로서 3% MeOH/ $\text{CHCl}_3$ 을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.

[1176] 14F. 삼차-부틸 N-[[4-[3-[(5-시아노피라진-2-일)아미노]-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-페닐]메틸]-N-테트라하이드로피란-4-일-카바메이트

[1177] 건조 1,4-디옥산(12 mL) 중 삼차-부틸 N-[[4-(3-아미노-1H-피라졸-5-일)-3-메톡시-페닐]메틸]-N-테트라하이드로피란-4-일-카바메이트(0.5g, 1.2 mmol), 다이아소프로필에틸아민(0.63 mL, 3.6 mmol) 및 5-브로모피라진-2-카보나이트릴(0.66 g, 3.6 mmol)의 교반된 용액을  $80^\circ\text{C}$ 로 24시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 후 반응 혼합물을 차가운 물(50 mL)에 부었고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(30 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 표제 화합물(0.39 g, 64%)을 제공하기 위해 용리액으로서 1% MeOH/ $\text{CHCl}_3$ 을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.

[1178] 14G. 5-[[5-[2-메톡시-4-[(테트라하이드로피란-4-일아미노)메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염

[1179] 디옥산(0.4 mL) 중 4N HCl을 건조 디옥산(10 mL) 중 삼차-부틸 N-[[4-[3-[(5-시아노피라진-2-일)아미노]-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-페닐]메틸]-N-테트라하이드로피란-4-일-카바메이트(0.09 g, 0.18 mmol)의 교반된 용액에 첨가하여, 수득한 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 오프 화이트 고체로서 표제 화합물(52 mg, 72%)을 제공하기 위해  $\text{Et}_2\text{O}$ (3 x 10 mL)로 연마되고 건조된 고체를 남겨두었다.

[1180] 합성 경로 G

[1181] 실시예 17을 참조하여 예시됨:

[1182] 실시예 17

[1183] 5-[[5-[4-[1-[2-(디메틸아미노)아세틸]-4-피페리딜]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염

트릴 염산염)

- [1184] 17A. 삼차-부틸 4-[4-(2-시아노아세틸)-3-메톡시-페닐]피페리딘-1-카복실레이트
- [1185] LiHMDS(헥산 중 1.0M, 90.0 mL, 90.0 mmol)의 용액을 -78℃에서 질소 대기 하에 20분 동안 건조 THF(250 mL) 중 아세트나이트릴(5.3 g, 129 mmol)의 교반된 용액에 한 방울씩 첨가하였다. 교반을 30분 동안 계속한 다음 THF(250 mL) 중 메틸 삼차-부틸 4-(3-메톡시-4-메톡시카르보닐-페닐)피페리딘-1-카복실레이트(실시예 11B, 9.0 g, 25.8 mmol)의 용액을 20분 동안 온도를 -78℃로 유지하면서 한 방울씩 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반한 다음 실온으로 데웠고 1시간 동안 계속해서 교반하였다. 혼합물을 차가운 포화된 암모늄 클로라이드 용액(300 mL)에 부었고 EtOAc(5 x 200 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(100 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 흰색 고체로서 표제 화합물(7.0 g, 76%)을 제공하기 위해 용리액으로서 40% EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.
- [1186] 17B. 삼차-부틸 4-[4-(3-아미노-1H-피라졸-5-일)-3-메톡시-페닐]피페리딘-1-카복실레이트
- [1187] 에탄올(150 mL) 중 삼차-부틸 4-[4-(2-시아노아세틸)-3-메톡시-페닐]피페리딘-1-카복실레이트(7.0 g, 19.5 mmol) 및 히드라진 수화물(수중 99%, 1.17 g, 23.4 mmol)의 용액을 가열하여 18시간 동안 재환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰고 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 표제 화합물(5.1 g, 70%)을 제공하기 위해 용리액으로서 2% MeOH/ $\text{CHCl}_3$ 을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.
- [1188] 17C. 삼차-부틸 4-[4-[3-[(5-시아노피라진-2-일)아미노]-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-페닐]피페리딘-1-카복실레이트
- [1189] 건조 1,4-디옥산(12 mL) 중 삼차-부틸 4-[4-(3-아미노-1H-피라졸-5-일)-3-메톡시-페닐]피페리딘-1-카복실레이트(0.6 g, 1.6 mmol), 다이이소프로필에틸아민(0.84 mL, 4.8 mmol) 및 5-브로모피라진-2-카보나이트릴(0.88 g, 4.8 mmol)의 교반된 용액을 80℃로 24시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 후 반응 혼합물을 차가운 물(50 mL)에 부었고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(30 mL)로 씻었고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 표제 화합물(0.56 g, 73%)을 제공하기 위해 용리액으로서 3% MeOH/DCM을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.
- [1190] 17D. 5-[[5-[2-메톡시-4-(4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴
- [1191] 디옥산(25 mL) 중 4N HCl을 건조 디옥산(25 mL) 및 건조 THF(25 mL)의 혼합물 중 삼차-부틸 4-[4-[3-[(5-시아노피라진-2-일)아미노]-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-페닐]피페리딘-1-카복실레이트(0.56 g, 0.98 mmol)의 교반된 용액에 첨가하여, 수득한 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 오프 화이트 고체로서 표제 화합물(0.54 mg, 100%)을 제공하기 위해 EtOAc(3 x 10 mL)로 연마되고 건조된 고체를 남겨두었다.
- [1192] 17E. 5-[[5-[4-[1-[2-(디메틸아미노)아세틸]-4-피페리딜]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염
- [1193] 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 염산염(0.20g, 1.02 mmol) 및 하이드록시벤조트리아졸(12 mg, 0.09 mmol)을 실온에서 질소 대기 하에 DMF(4 mL) 중 5-[[5-[2-메톡시-4-(4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴(0.35 g, 0.93 mmol) 및 N,N'-디메틸글리신(96 mg, 0.93 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 다음 DCM(150 mL)으로 희석하였고 포화된  $\text{NaHCO}_3$  용액(3 x 75 mL), 소금물(50 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시켰고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 7% MeOH/DCM을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 수득한 고체를 MeOH(4 mL) 및 MeCN(8 mL)의 혼합물에 용해시켰고 디옥산(0.2 mL) 중 4N HCl의 용액을 첨가하여, 수득한 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 오프 화이트 고체로서 표제 화합물(0.24 g, 54%)을 제공하기 위해 EtOAc (3 x 10 mL)로 연마되고 건조된 고체를 남겨두었다.
- [1194] 합성 경로 H
- [1195] 실시예 60을 참조하여 예시됨:
- [1196] 실시예 60

- [1197] 5-[[5-[4-(1-에틸-4-피페리딘)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염)
- [1198] 디아이소프로필에틸아민(0.25 mL, 1.46 mmol)을 MeOH(10 mL) 및 MeCN(20 mL)의 혼합물 중 5-[[5-[2-메톡시-4-(4-피페리딘)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염(합성 경로 G를 사용하여 제조됨, 0.3 g, 0.73 mmol)의 교반된 현탁액에 첨가하였고 혼합물을 실온에서 질소 대기 하에 20분 동안 교반하였다. 아세트알데하이드(0.1 g, 2.19 mmol)를 첨가하였고 혼합물을 추가로 20분 동안 교반한 다음 혼합물을 0℃로 냉각시켰고, NaBH(OAc)<sub>3</sub>(0.50 g, 2.34 mmol)를 10분 동안 나누어서 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 데웠고 추가로 1시간 동안 교반한 다음 차가운 물(30 mL)에 부었고 고체 NaHCO<sub>3</sub>를 첨가하여 용액의 pH를 8로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc(4 x 50 mL)로 추출하였고 결합된 유기 추출물을 소금물(20 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시켰고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 9% MeOH/DCM을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 수득한 고체를 THF(4 mL) 및 MeCN(4 mL)의 혼합물에 용해시켰고, 디옥산(1 mL) 중 4N HCl의 용액을 첨가하여 수득한 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 오프 화이트 고체로서 표제 화합물(71 mg, 29%)을 제공하기 위해 EtOAc(3 x 10 mL)로 연마되고 건조된 고체를 남겨두었다.
- [1199] 합성 경로 I
- [1200] 실시예 22를 참조하여 예시됨:
- [1201] 실시예 22
- [1202] 5-[[5-[2-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염)
- [1203] 22A. 메틸 4-플루오로-2-메톡시-벤조에이트
- [1204] 칼륨 카보네이트(15.5 g, 112 mmol)를 아세톤(100 mL) 중 4-플루오로-2-하이드록시-벤조산(5.0 g, 32.1 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였고 혼합물을 질소 대기 하에 20분 동안 40℃로 가열하였다. 메틸 아이오다이드(15.8 g, 112 mmol)를 한 방울씩 첨가하였고 이어서 혼합물을 가열하여 20시간 동안 재환류시킨 다음 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고 여과물을 감소된 압력 하에 농축하여 추가 정제 없이 사용되는 표제 화합물(5.9 g, 100%)을 제공하였다.
- [1205] 22B. 삼차-부틸 4-(3-메톡시-4-메톡시카르보닐-페닐)피페라진-1-카복실레이트
- [1206] 칼륨 카보네이트(1.49 g, 10.8 mmol)를 DMSO(10 mL) 중 메틸 4-플루오로-2-메톡시-벤조에이트(1.0 g, 5.4 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였고 혼합물을 실온에서 질소 대기 하에 20분 동안 가열하였다. N-Boc 피페라진(2.01 g, 10.8 mmol)을 첨가하였고 이어서 혼합물을 80℃로 18시간 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 차가운 물(100 mL)에 부었고 EtOAc(5 x 150 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(100 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 증발시켜 흰색 고체로서 표제 화합물(4.6 g, 41%)을 제공하기 위해 용리액으로서 45% EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.
- [1207] 22C. 삼차-부틸 4-[4-(2-시아노아세틸)-3-메톡시-페닐]피페라진-1-카복실레이트
- [1208] LiHMDS(헥산 중 1.0M, 46.0 mL, 46.0 mmol)의 용액을 -78℃에서 질소 대기 하에 40분 동안 건조 THF(100 mL) 중 아세트나이트릴(2.69 g, 65.5 mmol)의 교반된 용액에 한 방울씩 첨가하였다. 교반을 30분 동안 계속한 다음 THF(100 mL) 중 삼차-부틸 4-(3-메톡시-4-메톡시카르보닐-페닐)피페라진-1-카복실레이트(4.6 g, 13.1 mmol)의 용액을 온도를 -78℃로 유지하면서 20분 동안 한 방울씩 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반한 다음 실온으로 데웠고 1시간 동안 계속해서 교반하였다. 혼합물을 차가운 포화된 암모늄 클로라이드 용액(150 mL)에 부었고 EtOAc(5 x 100 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(50 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 증발시켜 추가 정제 없이 사용되는 표제 화합물(5.3 g, 100%)을 남겨두었다.
- [1209] 22D. 삼차-부틸 4-[4-(3-아미노-1H-피라졸-5-일)-3-메톡시-페닐]피페라진-1-카복실레이트
- [1210] 에탄올(120 mL) 중 삼차-부틸 4-[4-(2-시아노아세틸)-3-메톡시-페닐]피페라진-1-카복실레이트(5.3 g, 14.8 mmol) 및 히드라진 수화물(수중 99%, 2.96 g, 59.2 mmol)의 용액을 가열하여 18시간 동안 재환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰고 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 표제 화합물(2.0 g, 36%)을 제공하기 위해 용리액으로서 2% MeOH/CHCl<sub>3</sub>를 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.
- [1211] 22E. 삼차-부틸 4-[4-[3-[(5-시아노피라진-2-일)아미노]-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-페닐]피페라진-1-카복실레이

트

- [1212] 건조 1,4-디옥산(5 mL) 중 삼차-부틸 4-[4-(3-아미노-1H-피라졸-5-일)-3-메톡시-페닐]피페라진-1-카복실레이트(0.5 g, 1.3 mmol), 디아이소프로필에틸아민(0.70 mL, 3.9 mmol) 및 5-브로모피라진-2-카보나이트릴(0.71 g, 3.9 mmol)의 교반된 용액을 80℃로 4시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각 후 반응 혼합물을 차가운 물(50 mL)에 부었고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(30 mL)로 씻었고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 표제 화합물(0.32 g, 50%)을 제공하기 위해 용리액으로서 1.5% MeOH/DCM을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.
- [1213] 22F. 5-[[5-(2-메톡시-4-피페라진-1-일-페닐)-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염
- [1214] 디옥산(4 mL) 중 4N HCl을 건조 MeCN(10 mL) 및 건조 THF(10 mL)의 혼합물 중 삼차-부틸 4-[4-[3-[(5-시아노피라진-2-일)아미노]-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-페닐]피페라진-1-카복실레이트(0.56 g, 0.98 mmol)의 교반된 용액에 첨가하여, 수득한 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 오프 화이트 고체로서 표제 화합물(0.24 mg, 100%)을 제공하기 위해 n-헵탄(3 x 10 mL) 및 Et<sub>2</sub>O(3 x 10 mL)로 연마되고 건조된 고체를 남겨두었다.
- [1215] 22G. 5-[[5-[2-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염
- [1216] 디아이소프로필에틸아민(0.12 mL, 0.68 mmol)을 MeOH(2 mL) 및 MeCN(4 mL)의 혼합물 중 5-[[5-(2-메톡시-4-피페라진-1-일-페닐)-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염(0.14 g, 0.34 mmol)의 교반된 현탁액에 첨가하였고 혼합물을 실온에서 질소 대기 하에 20분 동안 교반하였다. 포르말린(수중 37-41% w/v, 31 mg, 0.10 mmol)을 첨가한 후 이어서 빙초산(0.04 mL, 0.68 mmol)을 첨가하였고 혼합물을 추가로 20분 동안 교반한 다음 혼합물을 0℃로 냉각시켰고,  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.22 g, 1.02 mmol)를 10분 동안 나누어서 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 데웠고 추가로 1시간 동안 교반한 다음 차가운 물(30 mL)에 부었고 고체  $\text{NaHCO}_3$ 를 첨가하여 용액의 pH를 8로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc(4 x 30 mL)로 추출하였고 결합된 유기 추출물을 소금물(20 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시켰고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc(3 x 5 mL)로 연마하고 건조하여 오프 화이트 고체를 남겨두었다. 고체를 THF(3 mL) 및 MeCN(3 mL)의 혼합물에 용해한 다음 디옥산(0.5 mL) 중 4N HCl의 용액을 첨가하여, 수득한 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 오프 화이트 고체로서 표제 화합물(35 mg, 24%)을 제공하기 위해 n-헵탄(3 x 10 mL)으로 연마되고 건조된 고체를 남겨두었다.
- [1217] 합성 경로 J
- [1218] 실시예 24를 참조하여 예시됨:
- [1219] 실시예 24
- [1220] 5-[[5-[2-메톡시-4-(1-메틸-4-피페리딘)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피리딘-2-카보나이트릴 염산염)
- [1221] 24A. 삼차-부틸 4-[4-[3-[(6-시아노-3-피리딘)아미노]-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-페닐]피페리딘-1-카복실레이트
- [1222] 건조 디옥산(10 mL) 중 삼차-부틸 4-[4-(3-아미노-1H-피라졸-5-일)-3-메톡시-페닐]피페리딘-1-카복실레이트(실시예 17B, 1.0 g, 2.7 mmol), 5-브로모-2-시아노피리딘(0.59 g, 3.2 mmol), 세슘 카보네이트(1.75 g, 5.4 mmol) 및 (±)-BINAP(0.125 g, 0.2 mmol)의 교반된 현탁액을 실온에서 30분 동안 질소로 탈기하였다. 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(0.183 g, 0.2 mmol)을 첨가하여 수득한 혼합물을 100℃로 5시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후 반응 혼합물을 차가운 물(20 mL)에 부었고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(20 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 표제 화합물(0.40 g, 31%)을 제공하기 위해 용리액으로서 3% MeOH/ $\text{CHCl}_3$ 를 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.
- [1223] 24B. 5-[[5-[2-메톡시-4-(4-피페리딘)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피리딘-2-카보나이트릴 염산염
- [1224] 디옥산(10 mL) 중 4N HCl을 건조 MeCN(10 mL) 및 건조 THF(10 mL)의 혼합물 중 삼차-부틸 4-[4-[3-[(6-시아노-3-피리딘)아미노]-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-페닐]피페리딘-1-카복실레이트(0.40 g, 0.89 mmol)의 교반된 용액에 첨가하여, 수득한 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 오프 화이트



트 고체로서 표제 화합물(0.38 mg, 100%)을 제공하기 위해 Et<sub>2</sub>O(3 x 10 mL)로 연마되고 건조된 고체를 남겨두었다.

- [1225] 24C. 5-[[5-[2-메톡시-4-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피리딘-2-카보나이트릴 염산염
- [1226] 디아이소프로필에틸아민(0.23 mL, 1.30 mmol)을 MeOH(4 mL) 및 MeCN(16 mL)의 혼합물 중 5-[[5-[2-메톡시-4-(4-피페리딜)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피리딘-2-카보나이트릴 염산염(0.27 g, 0.65 mmol)의 교반된 현탁액에 첨가하였고 혼합물을 실온에서 질소 대기 하에 20분 동안 교반하였다. 포르말린(수중 37-41% w/v, 0.1 mL, 1.3 mmol)을 첨가한 후, 이어서 빙초산(0.08 mL, 1.30 mmol)을 첨가하였고 혼합물을 추가로 20분 동안 교반한 다음 혼합물을 0℃로 냉각시켰고, NaBH(OAc)<sub>3</sub>(0.44 g, 2.08 mmol)를 10분 동안 나누어서 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 데웠고 추가로 1시간 동안 교반한 다음 차가운 물(30 mL)에 부었고 고체 NaHCO<sub>3</sub>를 첨가하여 용액의 pH를 8로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였고 결합된 유기 추출물을 소금물(20 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시켰고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 9% MeOH/CHCl<sub>3</sub>를 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 오프 화이트 고체를 남겨두었다. 고체를 THF(10 mL) 및 MeCN(10 mL)의 혼합물에 용해시킨 다음, 디옥산(0.2 mL) 중 4N HCl의 용액을 첨가하여 수득한 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 오프 화이트 고체로서 표제 화합물(140 mg, 51%)을 제공하기 위해 Et<sub>2</sub>O(3 x 10 mL)로 연마되고 건조된 고체를 남겨두었다.
- [1227] 합성 경로 K
- [1228] 실시예 28를 참조하여 예시됨:
- [1229] 실시예 28
- [1230] 5-[[5-[2-메톡시-4-[(1-메틸-4-피페리딜)옥시]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염)
- [1231] 28A. 4-하이드록시-2-메톡시-벤조산
- [1232] 나트륨 디하이드로젠 포스페이트(63.1 g, 526 mmol) 및 나트륨 클로라이드(41.6 g, 460 mmol)를 0℃에서 DMSO(400 mL) 및 물(300 mL)의 혼합물 중 4-하이드록시-2-메톡시-벤조알데하이드(20.0 g, 132 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 데웠고 6시간 동안 계속해서 교반하였다. 혼합물을 물(1000 mL)로 희석하였고 고체 NaHCO<sub>3</sub>를 첨가하여 용액의 pH를 8로 조정하였다. 용액을 EtOAc(1000 mL)로 세척하였고, 1N HCl 용액을 첨가하여 pH를 4로 조정하였고 EtOAc(6 x 500 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(300 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 증발시켜 추가 정제 없이 사용되는 표제 화합물(22.0 g, 100%)을 제공하였다.
- [1233] 28B. 메틸 4-하이드록시-2-메톡시-벤조에이트
- [1234] 농축된 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(52 mL)를 실온에서 20분 동안 MeOH(520 mL) 중 4-하이드록시-2-메톡시-벤조산(22.0 g, 131 mmol)의 교반된 용액에 한 방울씩 첨가하였다. 혼합물을 가열하여 2시간 동안 환류시킨 다음 실온으로 냉각시켰고 차가운 물(300 mL)을 부었다. 혼합물을 EtOAc(2 x 1000 mL)로 추출하였고 결합된 유기 추출물을 감소된 압력 하에 건조시켰고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 25% EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(12.0 g, 50%)을 제공하였다.
- [1235] 28C. 삼차-부틸 4-(3-메톡시-4-메톡시카르보닐-페녹시)피페리딘-1-카복실레이트
- [1236] 디아이소프로필 아조디카복실레이트(5.6 g, 27.5 mmol)를 0-10℃에서 질소 대기 하에 THF(100 mL) 중 메틸 4-하이드록시-2-메톡시-벤조에이트(2.0 g, 11.0 mmol), 삼차-부틸 4-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트(6.6 g, 33 mmol) 및 트리페닐포스핀(7.2 g, 27.5 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 수득한 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 소니케이션한 다음 차가운 물(100 mL)에 부었다. 혼합물을 EtOAc(2 x 250 mL)로 추출하였고 결합된 유기 추출물을 소금물(50 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시켰고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 10% EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(4.80 g, 100%)을 제공하였다.
- [1237] 28D. 삼차-부틸 4-[4-(2-시아노아세틸)-3-메톡시-페녹시]피페리딘-1-카복실레이트

- [1238] LiHMDS(헥산 중 1.0 M, 92.0 mL, 92.0 mmol)의 용액을 -78℃에서 질소 대기 하에 40분 동안 건조 THF(250 mL) 중 아세트나이트릴(5.4 g, 131 mmol)의 교반된 용액에 한 방울씩 첨가하였다. 교반을 30분 동안 계속한 다음 THF(250 mL) 중 삼차-부틸 4-(3-메톡시-4-메톡시카르보닐-페녹시)피페리딘-1-카복실레이트(4.8 g, 13.1 mmol)의 용액을 온도를 -78℃로 유지하면서 20분 동안 한 방울씩 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반한 다음 실온으로 데웠고 1시간 동안 계속해서 교반하였다. 혼합물을 차가운 포화된 암모늄 클로라이드 용액(150 mL)에 부었고 EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(50 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 추가 정제 없이 사용되는 표제 화합물(5.0 g, 100%)을 남겨두었다.
- [1239] 28E. 삼차-부틸 4-[4-(3-아미노-1H-피라졸-5-일)-3-메톡시-페녹시]피페리딘-1-카복실레이트
- [1240] 에탄올(20 mL) 중 삼차-부틸 4-[4-(2-시아노아세틸)-3-메톡시-페녹시]피페리딘-1-카복실레이트(1.0 g, 2.7 mmol) 및 히드라진 수화물(수중 99%, 0.54 g, 10.0 mmol)의 용액을 가열하여 16시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰고 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 표제 화합물(0.2 g, 19%)을 제공하기 위해 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.
- [1241] 28F. 삼차-부틸 4-[4-[3-[(5-시아노피라진-2-일)아미노]-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-페녹시]피페리딘-1-카복실레이트
- [1242] 건조 1,4-디옥산(10 mL) 중 삼차-부틸 4-[4-(3-아미노-1H-피라졸-5-일)-3-메톡시-페녹시]피페리딘-1-카복실레이트(1.0 g, 2.6 mmol), 디아이소프로필에틸아민(1.4 mL, 7.8 mmol) 및 5-브로모피라진-2-카보나이트릴(1.43 g, 7.8 mmol)의 교반된 용액을 80℃로 24시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후 반응 혼합물을 차가운 물(50 mL)에 부었고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(30 mL)로 씻었고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 표제 화합물(0.21 g, 17%)을 제공하기 위해 용리액으로서 45% EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.
- [1243] 28G. 5-[[5-[2-메톡시-4-(4-피페리딜옥시)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염
- [1244] 디옥산(6 mL) 중 4N HCl을 건조 MeCN(5 mL) 및 건조 THF(5 mL)의 혼합물 중 삼차-부틸 4-[4-[3-[(5-시아노피라진-2-일)아미노]-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-페녹시]피페리딘-1-카복실레이트(0.21 g, 0.50 mmol)의 교반된 용액에 첨가하여, 수득한 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 오프 화이트 고체로서 표제 화합물(0.20 g, 100%)을 제공하기 위해 EtOAc(3 x 2 mL) 및 MeOH(3 x 2 mL)로 연마되고 건조된 고체를 남겨두었다.
- [1245] 28H. 5-[[5-[2-메톡시-4-[(1-메틸-4-피페리딜)옥시]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴
- [1246] 디아이소프로필에틸아민(0.16 mL, 0.94 mmol)을 MeOH(4 mL) 및 MeCN(8 mL)의 혼합물 중 5-[[5-[2-메톡시-4-(4-피페리딜옥시)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염(0.20 g, 0.47 mmol)의 교반된 현탁액에 첨가하였고 혼합물을 실온에서 질소 대기 하에 20분 동안 교반하였다. 포르말린(수중 37-41% w/v; 0.08 mL, 0.94 mmol)을 첨가한 후, 이어서 빙초산(0.05 mL, 1.50 mmol)을 첨가하였고 혼합물을 추가로 20분 동안 교반한 다음 혼합물을 0℃로 냉각시켰고,  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.32 g, 1.50 mmol)를 10분 동안 나누어서 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 데웠고 추가로 1시간 동안 교반한 다음 차가운 물(30 mL)에 부었고 고체  $\text{NaHCO}_3$ 를 첨가하여 용액의 pH를 8로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc(4 x 50 mL)로 추출하였고 결합된 유기 추출물을 소금물(20 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시켰고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 7% MeOH/ $\text{CHCl}_3$ 를 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 오프 화이트 고체를 남겨두었다. 고체를 THF(5 mL) 및 MeCN(5 mL)의 혼합물에 용해시킨 다음, 디옥산(0.5 mL) 중 4N HCl의 용액을 첨가하여 수득한 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 오프 화이트 고체로서 표제 화합물(68 mg, 69%)을 제공하기 위해  $\text{Et}_2\text{O}$ (3 x 5 mL)로 연마되고 건조된 고체를 남겨두었다.
- [1247] 합성 경로 L
- [1248] 실시예 64를 참조하여 예시됨:
- [1249] 실시예 64
- [1250] 5-[[5-[4-(4-플루오로-1-메틸-4-피페리딜)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염

- [1251] 64A. 2-(4-브로모-2-메톡시-페닐)-1,3-디옥솔란
- [1252] 톨루엔(250 mL) 중 4-브로모-2-메톡시-벤즈알데하이드(25.0 g, 117 mmol), 에탄디올(9.7 mL, 175 mmol) 및 p-톨루엔설폰산(67 mg, 0.35 mmol)의 혼합물을 가열하여 딘-스타크(Dean-Stark) 조건 하에 5시간 동안 재환류시켰다. 냉각된 용액을 포화된  $\text{NaHCO}_3$  용액(100 mL)에 부었고 분리된 수상을 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(50 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 표제 화합물(6.8 g, 23%)을 제공하기 위해 용리액으로서 5% EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.
- [1253] 64B. 삼차-부틸 4-[4-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-메톡시-페닐]-4-하이드록시-피페리딘-1-카복실레이트
- [1254] n-BuLi(헥산 중 1.6 M, 21.5 mL, 34.3 mmol)의 용액을 -78°C에서 질소 대기 하에 건조 THF(90 mL) 중 2-(4-브로모-2-메톡시-페닐)-1,3-디옥솔란(6.8 g, 26.4 mmol)의 교반된 용액에 한 방울씩 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 다음 THF(45 mL) 중 삼차-부틸 4-옥소피페리딘-1-카복실레이트(5.26 g, 26.4 mmol)의 용액을 온도를 -78°C로 유지하면서 한 방울씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 천천히 실온으로 냉각시켰고 12시간 동안 계속해서 교반하였다. 혼합물을 차가운 포화된 암모늄 클로라이드 용액(100 mL)에 부었고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(50 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 표제 화합물(2.9 g, 29%)을 제공하기 위해 용리액으로서 45% EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.
- [1255] 64C. 삼차-부틸 4-플루오로-4-(4-포르밀-3-메톡시-페닐)-피페리딘-1-카복실레이트
- [1256] 디에틸아미노황 트리플루오라이드(1.1 mL, 8.4 mmol)를 -78°C에서 질소 대기 하에 DCM(10 mL) 중 삼차-부틸 4-[4-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-메톡시-페닐]-4-하이드록시-피페리딘-1-카복실레이트(2.9 g, 7.6 mmol)의 교반된 용액에 한 방울씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 데웠고 5시간 동안 계속해서 교반하였다. 혼합물을 포화된 나트륨 카보네이트 용액(50 mL)에 부었고 분리된 수상을 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 1N 시트르산 용액(30 mL)으로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 표제 화합물(1.8 g, 70%)을 제공하기 위해 용리액으로서 10% EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.
- [1257] 64D. 삼차-부틸 4-[4-(2-시아노-1-하이드록시-에틸)-3-메톡시-페닐]-4-플루오로-피페리딘-1-카복실레이트
- [1258] 건조 THF(10 mL) 중 2-브로모아세트나이트릴(1.1 g, 9.0 mmol)의 용액을 건조 THF(10 mL) 중 삼차-부틸 4-플루오로-4-(4-포르밀-3-메톡시-페닐)-피페리딘-1-카복실레이트(1.8 g, 5.3 mmol) 및 아연 분말(0.69 g, 10.6 mmol)의 교반된 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 다음 포화된 암모늄 클로라이드 용액(100 mL)에 부었고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(50 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 표제 화합물(1.7 g, 84%)을 제공하기 위해 용리액으로서 20% EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.
- [1259] 64E. 삼차-부틸 4-[4-(2-시아노아세틸)-3-메톡시-페닐]-4-플루오로-피페리딘-1-카복실레이트
- [1260] 데스-마틴 페리오디난(2.29 g, 5.4 mmol)을 질소 대기 하에 DCM(50 mL) 중 삼차-부틸 4-[4-(2-시아노-1-하이드록시-에틸)-3-메톡시-페닐]-4-플루오로-피페리딘-1-카복실레이트(1.7 g, 4.5 mmol)의 교반된 용액에 나누어서 첨가하였다. 용액을 30분 동안 교반한 다음 셀라이트의 패드를 통해 여과하여 DCM(50 mL)으로 세척하였다. 여과물을 감소된 압력 하에 증발시켜 표제 화합물(1.6 g, 95%)을 제공하기 위해 용리액으로서 15% EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.
- [1261] 64F. 삼차-부틸 4-[4-(3-아미노-1H-피라졸-5-일)-3-메톡시-페닐]-4-플루오로-피페리딘-1-카복실레이트
- [1262] 에탄올(15 mL) 중 삼차-부틸 4-[4-(2-시아노아세틸)-3-메톡시-페닐]-4-플루오로-피페리딘-1-카복실레이트(1.6 g, 4.3 mmol) 및 히드라진 수화물(수중 99%, 0.33 g, 6.5 mmol)의 용액을 가열하여 18시간 동안 재환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰고 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 표제 화합물(0.73 g, 44%)을 제공하기 위해 용리액으로서 75% EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.
- [1263] 64G. 삼차-부틸 4-[4-[3-[(5-시아노피라진-2-일)아미노]-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-페닐]-4-플루오로-피페리딘-

1-카복실레이트

- [1264] 건조 1,4-디옥산(8 mL) 중 삼차-부틸 4-[4-(3-아미노-1H-피라졸-5-일)-3-메톡시-페닐]-4-플루오로-피페리딘-1-카복실레이트(0.73 g, 1.9 mmol), 디아이스프로필에틸아민(1.0 mL, 5.7 mmol) 및 5-브로모피라진-2-카보나이트릴(1.04 g, 5.7 mmol)의 교반된 용액을 80℃로 24시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후 반응 혼합물을 차가운 물(50 mL)에 부었고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(30 mL)로 씻었고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 표제 화합물 (0.52 g, 56%)을 제공하기 위해 용리액으로서 4% MeOH/ $\text{CHCl}_3$ 를 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.
- [1265] 64H. 5-[[5-[4-(4-플루오로-4-피페리딜)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염
- [1266] 디옥산(4 mL) 중 4N HCl을 건조 MeCN(6 mL) 및 건조 THF(10 mL)의 혼합물 중 삼차-부틸 4-[4-[3-[(5-시아노피라진-2-일)아미노]-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-페닐]-4-플루오로-피페리딘-1-카복실레이트(0.37 g, 0.75 mmol)의 교반된 용액에 첨가하여, 수득한 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 오프 화이트 고체로서 표제 화합물(0.30 g, 92%)을 제공하기 위해 EtOAc(3 x 2 mL)로 연마되고 건조된 고체를 남겨두었다.
- [1267] 64I. 5-[[5-[4-(4-플루오로-1-메틸-4-피페리딜)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염
- [1268] 디아이스프로필에틸아민(0.08 mL, 0.46 mmol)을 MeOH(2 mL) 및 MeCN(8 mL)의 혼합물 중 5-[[5-[4-(4-플루오로-4-피페리딜)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염(0.10 g, 0.23 mmol)의 교반된 현탁액에 첨가하였고 혼합물을 실온에서 질소 대기 하에 20분 동안 교반하였다. 포르말린(수중 37-41% w/v, 0.014 g, 0.46 mmol)을 첨가하였고 혼합물을 추가로 20분 동안 교반한 다음 혼합물을 0℃로 냉각시켰고  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.16 g, 0.74 mmol)를 10분 동안 나누어서 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 데웠고 추가로 1시간 동안 교반한 다음 차가운 물(30 mL)에 부었다. 혼합물을 EtOAc(4 x 25 mL)로 추출하였고 결합된 유기 추출물을 소금물(20 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시켰고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 8% MeOH/ $\text{CHCl}_3$ 를 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 오프 화이트 고체를 남겨두었다. 고체를 THF(5 mL) 및 MeCN(5 mL)의 혼합물에 용해시켰고, 디옥산(0.5 mL) 중 4N HCl의 용액을 첨가하여 수득한 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 오프 화이트 고체로서 표제 화합물(80 mg, 45%)을 제공하기 위해  $\text{Et}_2\text{O}$ (3 x 5 mL)로 연마되고 건조된 고체를 남겨두었다.
- [1269] 합성 경로 M
- [1270] 실시예 87를 참조하여 예시됨:
- [1271] 실시예 87
- [1272] 5-[[5-[4-(1-에틸-3-플루오로-4-피페리딜)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염)
- [1273] 87A. 삼차-부틸 3-하이드록시-4-(3-메톡시-4-메톡시카르보닐-페닐)피페리딘-1-카복실레이트
- [1274] 보란.DMS(3.3 mL, 34.5 mmol)를 0℃에서 질소 대기 하에 건조 THF(100 mL) 중 삼차-부틸 4-(3-메톡시-4-메톡시카르보닐-페닐)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(실시예 11A, 10 g, 28.8 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 데웠고 0℃에서 3N 수산화 나트륨 용액(10.6 mL, 3.17 mmol) 및 과산화수소 용액(수중 30%, 11.8 mL, 104 mmol)를 첨가하기 전에 6시간 동안 계속해서 교반하였다. 혼합물을 50℃에서 15시간 동안 교반한 다음 냉각된 혼합물을 차가운 물(100 mL)에 부었다. 혼합물을 EtOAc(3 x 150 mL)로 추출하였고 결합된 유기 추출물을 소금물(20 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시켰고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 20% EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(7.8 g, 74%)을 제공하였다.
- [1275] 87B. 삼차-부틸 3-플루오로-4-(3-메톡시-4-메톡시카르보닐-페닐)피페리딘-1-카복실레이트
- [1276] 디에틸아미노황 트리플루오라이드(1.8 mL, 13.6 mmol)를 -78℃에서 질소 대기 하에 10분 동안 DCM(25 mL) 중 삼차-부틸 3-하이드록시-4-(3-메톡시-4-메톡시카르보닐-페닐)피페리딘-1-카복실레이트(2.5 g, 6.8 mmol)의 교반된



용액에 한 방울씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 데웠고 2시간 동안 계속해서 교반하였다. 혼합물을 포화된 나트륨 바이카보네이트 용액(100 mL)에 부었고 분리된 수상을 EtOAc(4 x 100 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 1N 시트르산 용액(30 mL)으로 추출하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 표제 화합물(1.8 g, 72%)을 제공하기 위해 용리액으로서 16% EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.

[1277] 87C. 삼차-부틸 4-[4-(2-시아노아세틸)-3-메톡시-페닐]-3-플루오로-피페리딘-1-카복실레이트

[1278] LiHMDS(헥산 중 1.0 M, 18.9 mL, 18.9 mmol)의 용액을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 질소 대기 하에 30분 동안 건조 THF(75 mL) 중 아세트나이트릴(1.1 g, 27.0 mmol)의 교반된 용액에 한 방울씩 첨가하였다. 교반을 30분 동안 계속한 다음 THF(75 mL) 중 삼차-부틸 3-플루오로-4-(3-메톡시-4-메톡시카르보닐-페닐)피페리딘-1-카복실레이트(2.0 g, 5.4 mmol)의 용액을 20분 동안 온도를  $-78^\circ\text{C}$ 로 유지하면서 한 방울씩 첨가하였다. 혼합물을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 교반한 다음 실온으로 데웠고 2시간 동안 계속해서 교반하였다. 혼합물을 차가운 포화된 암모늄 클로라이드 용액(100 mL)에 부었고 EtOAc(5 x 200 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(50 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 추가 정제 없이 사용되는 표제 화합물(2.3 g, 100%)을 남겨두었다.

[1279] 87D. 삼차-부틸 4-[4-(3-아미노-1H-피라졸-5-일)-3-메톡시-페닐]-3-플루오로-피페리딘-1-카복실레이트

[1280] 에탄올(12 mL) 중 삼차-부틸 4-[4-(2-시아노아세틸)-3-메톡시-페닐]-3-플루오로-피페리딘-1-카복실레이트(0.6 g, 1.6 mmol) 및 히드라진 수화물(수중 99%, 0.12 g, 2.4 mmol)의 용액을 가열하여 18시간 동안 재환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰고 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 표제 화합물(0.34 g, 54%)을 제공하기 위해 용리액으로서 80% EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.

[1281] 87E. 삼차-부틸 4-[4-[3-[(5-시아노피라진-2-일)아미노]-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-페닐]-3-플루오로-피페리딘-1-카복실레이트

[1282] 건조 1,4-디옥산(11 mL) 중 삼차-부틸 4-[4-(3-아미노-1H-피라졸-5-일)-3-메톡시-페닐]-3-플루오로-피페리딘-1-카복실레이트 (0.8 g, 2.1 mmol), 디아이스프로필에틸아민(1.1 mL, 6.3 mmol) 및 5-브로모피라진-2-카보나이트릴(1.2 g, 6.3 mmol)의 교반된 용액을  $80^\circ\text{C}$ 로 48시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후 반응 혼합물을 차가운 물(50 mL)에 부었고 EtOAc(4 x 60 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(30 mL)로 씻었고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 표제 화합물(0.70 g, 69%)을 제공하기 위해 용리액으로서 70% EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.

[1283] 87F. 5-[[5-[4-(3-플루오로-4-피페리딘)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염

[1284] 디옥산(4 mL) 중 4N HCl을 건조 MeCN(16 mL) 및 건조 THF(16 mL)의 혼합물 중 삼차-부틸 4-[4-[3-[(5-시아노피라진-2-일)아미노]-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-페닐]-3-플루오로-피페리딘-1-카복실레이트(0.70 g, 1.4 mmol)의 교반된 용액에 첨가하여, 수득한 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 오프 화이트 고체로서 표제 화합물(0.30 g, 92%)을 제공하기 위해 EtOAc(3 x 2 mL)로 연마되고 건조된 고체를 남겨두었다.

[1285] 87G. 5-[[5-[4-(1-에틸-3-플루오로-4-피페리딘)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염

[1286] 디아이스프로필에틸아민(0.16 mL, 0.94 mmol)을 MeOH(2 mL) 및 MeCN(8 mL)의 혼합물 중 5-[[5-[4-(3-플루오로-4-피페리딘)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴(0.20 g, 0.47 mmol)의 교반된 현탁액에 첨가하였고 혼합물을 실온에서 질소 대기 하에 20분 동안 교반하였다. 아세트알데하이드(0.05 mL, 0.94 mmol)를 첨가하였고 혼합물을 추가로 20분 동안 교반한 다음 혼합물을  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각시켰고,  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.32 g, 1.5 mmol)를 10분 동안 나누어서 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 데웠고 추가로 30분 동안 교반한 다음 차가운 물(30 mL)에 부었고 고체  $\text{NaHCO}_3$ 를 첨가하여 용액의 pH를 8로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc(4 x 50 mL)로 추출하였고 결합된 유기 추출물을 소금물(20 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시켰고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 2% MeOH/ $\text{CHCl}_3$ 를 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 수득한 고체를 HF(10 mL) 및 MeCN(10 mL)의 혼합물에 용해시켰고, 디옥산(1 mL) 중 4N HCl의 용액을 첨가하여 수득한 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 옅은 노란색 고체로서 표제 화합물(75

mg, 35%)을 제공하기 위해 Et<sub>2</sub>O(3 x 10 mL)로 연마되고 건조된 고체를 남겨두었다.

[1287] 합성 경로 N

[1288] 실시예 97을 참조하여 예시됨:

[1289] 실시예 97

[1290] 5-[[5-[4-(3,3-디플루오로-1-메틸-4-피페리딘)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염)

[1291] 97A. 삼차-부틸 4-(3-메톡시-4-메톡시카르보닐-페닐)-3-옥소-피페리딘-1-카복실레이트

[1292] 테스-마틴 페리옥디난(29.1 g, 68.5 mmol)을 질소 대기 하에 DCM(100 mL) 중 삼차-부틸 3-하이드록시-4-(3-메톡시-4-메톡시카르보닐-페닐)피페리딘-1-카복실레이트(실시예 87A, 5.0 g, 13.7 mmol)의 교반된 용액에 나누어서 첨가하였다. 용액을 30분 동안 교반한 다음 셀라이트의 패드를 통해 여과하여 DCM(50 mL)으로 세척하였고 이어서 고체 NaHCO<sub>3</sub>를 여과물에 첨가하여 용액의 pH를 8로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였고 결합된 유기 추출물을 소금물(20 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 증발시켜 추가 정제 없이 사용되는 표제 화합물(4.9 g, 99%)을 남겨두었다.

[1293] 97B. 삼차-부틸 3,3-디플루오로-4-(3-메톡시-4-메톡시카르보닐-페닐)피페리딘-1-카복실레이트

[1294] 디에틸아미노황 트리플루오라이드(5.4 mL, 40.5 mmol)를 -78℃에서 질소 대기 하에 10분 동안 DCM(100 mL) 중 삼차-부틸 4-(3-메톡시-4-메톡시카르보닐-페닐)-3-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(4.9 g, 13.5 mmol)의 교반된 용액에 한 방울씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 데웠고 1시간 동안 계속해서 교반하였다. 혼합물을 포화된 나트륨 바이카보네이트 용액(100 mL)에 부었고 분리된 수상을 EtOAc(4 x 60 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 1N 시트르산 용액(30 mL)으로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 증발시켜 표제 화합물(2.6 g, 50%)을 제공하기 위해 용리액으로서 10% EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.

[1295] 97C. 삼차-부틸 4-[4-(2-시아노아세틸)-3-메톡시-페닐]-3,3-디플루오로-피페리딘-1-카복실레이트

[1296] LiHMDS(헥산 중 1.0 M, 22.8 mL, 22.8 mmol)의 용액을 -78℃에서 질소 대기 하에 30분 동안 건조 THF(25 mL) 중 아세토나이트릴(1.33 g, 3.25 mmol)의 교반된 용액에 한 방울씩 첨가하였다. 교반을 30분 동안 계속한 다음 THF(25 mL) 중 삼차-부틸 3,3-디플루오로-4-(3-메톡시-4-메톡시카르보닐-페닐)피페리딘-1-카복실레이트(2.5 g, 6.5 mmol)의 용액을 20분 동안 온도를 -78℃로 유지하면서 한 방울씩 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반한 다음 실온으로 데웠고 1시간 동안 계속해서 교반하였다. 혼합물을 차가운 포화된 암모늄 클로라이드 용액(100 mL)에 부었고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(50 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 증발시켜 추가 정제 없이 사용되는 표제 화합물(2.5 g, 98%)을 남겨두었다.

[1297] 97D. 삼차-부틸 4-[4-(3-아미노-1H-피라졸-5-일)-3-메톡시-페닐]-3,3-디플루오로-피페리딘-1-카복실레이트

[1298] 에탄올(50 mL) 중 삼차-부틸 4-[4-(2-시아노아세틸)-3-메톡시-페닐]-3,3-디플루오로-피페리딘-1-카복실레이트(2.5 g, 6.3 mmol) 및 히드라진 수화물(수중 99%, 1.58 g, 31.5 mmol)의 용액을 가열하여 15시간 동안 재환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰고 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 표제 화합물(1.8 g, 70%)을 제공하기 위해 용리액으로서 50% EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.

[1299] 97E. 삼차-부틸 4-[4-[3-[(5-시아노피라진-2-일)아미노]-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-페닐]-3,3-디플루오로-피페리딘-1-카복실레이트

[1300] 건조 1,4-디옥산(10 mL) 중 삼차-부틸 4-[4-(3-아미노-1H-피라졸-5-일)-3-메톡시-페닐]-3,3-디플루오로-피페리딘-1-카복실레이트(0.5 g, 1.2 mmol), 디아이소프로필에틸아민(0.63 mL, 3.6 mmol) 및 5-브로모피라진-2-카보나이트릴(0.66 g, 3.6 mmol)의 교반된 용액을 80℃로 24시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후 반응 혼합물을 차가운 물(50 mL)에 부었고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(30 mL)로 씻었고, 감소된 압력 하에 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 증발시켜 표제 화합물(0.43 g, 69%)을 제공하기 위해 용리액으로서 2% MeOH/DCM을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.

- [1301] 97F. 5-[[5-[4-(3,3-디플루오로-4-피페리딘)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염
- [1302] 디옥산(4 mL) 중 4N HCl을 건조 MeCN(16 mL) 및 건조 THF(16 mL)의 혼합물 중 삼차-부틸 4-[4-[3-[(5-시아노피라진-2-일)아미노]-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-페닐]-3,3-디플루오로-피페리딘-1-카복실레이트(0.70 g, 1.4 mmol)의 교반된 용액에 첨가하여, 수득한 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 오프 화이트 고체로서 표제 화합물(0.30 g, 92%)을 제공하기 위해 Et<sub>2</sub>O(3 x 5 mL)로 연마되고 건조된 고체를 남겨두었다.
- [1303] 97G. 5-[[5-[4-(3,3-디플루오로-1-메틸-4-피페리딘)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염
- [1304] 디아이소프로필에틸아민(0.12 mL, 0.66 mmol)을 MeOH(1.5 mL) 및 MeCN(6.5 mL)의 혼합물 중 5-[[5-[4-(3,3-디플루오로-4-피페리딘)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염(0.15 g, 0.33 mmol)의 교반된 현탁액에 첨가하였고, 혼합물을 실온에서 질소 대기 하에 20분 동안 교반하였다. 포르말린(수중 37-41% w/v, 0.05 mL, 1.06 mmol)을 첨가하였고 혼합물을 추가로 20분 동안 교반한 다음 혼합물을 0°C로 냉각시켰고, NaBH(OAc)<sub>3</sub>(0.22 g, 1.06 mmol)를 10분 동안 나누어서 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 데웠고 추가로 20분 동안 교반한 다음 차가운 물(30 mL)에 부었다. 혼합물을 EtOAc(3 x 25 mL)로 추출하였고 결합된 유기 추출물을 소금물(20 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시켰고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 2% MeOH/DCM을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 오프 화이트 고체를 남겨두었다. 고체를 THF(3 mL) 및 MeCN(3 mL)의 혼합물에 용해시켰고, 디옥산(1 mL) 중 4N HCl의 용액을 첨가하여 수득한 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 오프 화이트 고체로서 표제 화합물(120 mg, 77%)을 제공하기 위해 Et<sub>2</sub>O(3 x 5 mL)로 연마되고 건조된 고체를 남겨두었다.
- [1305] 합성 경로 0
- [1306] 실시예 107을 참조하여 예시됨 :
- [1307] 실시예 107
- [1308] 5-[[5-[2-메톡시-4-[(1-메틸-4-피페리딘)메틸아미노]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염)
- [1309] 107A. 삼차-부틸 4-[(3-메톡시-4-메톡시카르보닐-아닐리노)메틸]피페리딘-1-카복실레이트
- [1310] 질소를 1,4-디옥산(80 mL) 중 메틸 4-브로모-2-메톡시벤조에이트(4.0 g, 16.3 mmol), 삼차-부틸 4-(아미노메틸)피페리딘-1-카복실레이트(3.5 g, 16.3 mmol), 세슘 카보네이트(10.6 g, 32.6 mmol) 및 xantphos(3.76 g, 6.5 mmol)의 교반된 현탁액을 통해 20분 동안 발포시켰다. Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(2.39 g, 2.6 mmol)를 첨가하여 수득한 혼합물을 80°C로 6시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 물(100 mL)에 부었고 EtOAc(2 x 100 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(30 mL)로 씻었고, 감소된 압력 하에 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 증발시켜 표제 화합물(4.5 g, 73%)을 제공하기 위해 용리액으로서 30% EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.
- [1311] 107B. 삼차-부틸 4-[(N-삼차-부톡시카르보닐-3-메톡시-4-메톡시카르보닐-아닐리노)메틸]피페리딘-1-카복실레이트
- [1312] THF(5 mL) 중 삼차-부틸 4-[(3-메톡시-4-메톡시카르보닐-아닐리노)메틸]피페리딘-1-카복실레이트(1.15 g, 3.0 mmol), Boc<sub>2</sub>O(9.8 g, 4.5 mmol), 디아이소프로필에틸아민(2.6 mL, 1.5 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(0.04 g, 0.3 mmol)의 교반된 용액을 75°C로 18시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 물(50 mL)에 부었고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(20 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 증발시켜 표제 화합물(2.6 g, 45%)을 제공하기 위해 용리액으로서 20% EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.
- [1313] 107C. 삼차-부틸 4-[[N-삼차-부톡시카르보닐-4-(2-시아노아세틸)-3-메톡시-아닐리노]메틸]피페리딘-1-카복실레이트

- [1314] LiHMDS(헥산 중 1.0 M, 37.8 mL, 37.8 mmol)의 용액을 -78℃에서 질소 대기 하에 30분 동안 건조 THF(100 mL) 중 아세토나이트릴(2.2 g, 5.40 mmol)의 교반된 용액에 한 방울씩 첨가하였다. 교반을 30분 동안 계속한 다음 THF(100 mL) 중 삼차-부틸 4-[(N-삼차-부톡시카르보닐-3-메톡시-4-메톡시카르보닐-아닐리노)메틸]피페리딘-1-카복실레이트(2.6 g, 5.4 mmol)의 용액을 30분 동안 온도를 -78℃로 유지하면서 한 방울씩 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반한 다음 실온으로 데웠고 2시간 동안 계속해서 교반하였다. 혼합물을 차가운 포화된 암모늄 클로라이드 용액(100 mL)에 부었고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(50 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 추가 정제 없이 사용되는 표제 화합물(2.7 g, 98%)을 남겨두었다.
- [1315] 107D. 삼차-부틸 4-[[4-(3-아미노-1H-피라졸-5-일)-N-삼차-부톡시카르보닐-3-메톡시-아닐리노]메틸]피페리딘-1-카복실레이트
- [1316] 에탄올(10 mL) 중 삼차-부틸 4-[[N-삼차-부톡시카르보닐-4-(2-시아노아세틸)-3-메톡시-아닐리노]메틸]피페리딘-1-카복실레이트(1.0 g, 2.1 mmol) 및 히드라진 수화물(수중 99%, 0.42 g, 8.4 mmol)의 용액을 가열하여 18시간 동안 재환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰고 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 표제 화합물(0.33 g, 32%)을 제공하기 위해 용리액으로서 1.5% MeOH/ $\text{CHCl}_3$ 를 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.
- [1317] 107E. 삼차-부틸 4-[[N-삼차-부톡시카르보닐-4-[3-[(5-시아노피라진-2-일)아미노]-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-아닐리노]메틸]피페리딘-1-카복실레이트
- [1318] 건조 1,4-디옥산(10 mL) 중 삼차-부틸 4-[[4-(3-아미노-1H-피라졸-5-일)-N-삼차-부톡시카르보닐-3-메톡시-아닐리노]메틸]피페리딘-1-카복실레이트(0.7 g, 1.4 mmol), 디아이소프로필에틸아민(0.73 mL, 4.2 mmol) 및 5-브로모피라진-2-카보나이트릴(0.77 g, 4.2 mmol)의 교반된 용액을 80℃로 48시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후 반응 혼합물을 차가운 물(50 mL)에 부었고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(30 mL)로 씻었고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 표제 화합물(0.47 g, 57%)을 제공하기 위해 용리액으로서 1% MeOH/DCM을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.
- [1319] 107F. 5-[[5-[2-메톡시-4-(4-피페리딜메틸아미노)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염
- [1320] 디옥산(5 mL) 중 4N HCl을 건조 MeCN(4 mL) 및 건조 THF(4 mL)의 혼합물 중 삼차-부틸 4-[[N-삼차-부톡시카르보닐-4-[3-[(5-시아노피라진-2-일)아미노]-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-아닐리노]메틸]피페리딘-1-카복실레이트(0.50 g, 0.83 mmol)의 교반된 현탁액에 첨가하여, 수득한 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 오프 화이트 고체로서 표제 화합물(0.44 g, 98%)을 제공하기 위해  $\text{Et}_2\text{O}$ (3 x 5 mL)로 연마되고 건조된 고체를 남겨두었다.
- [1321] 107G. 5-[[5-[2-메톡시-4-[(1-메틸-4-피페리딜)메틸아미노]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염
- [1322] 디아이소프로필에틸아민(0.12 mL, 0.68 mmol)을 MeOH(3 mL) 및 MeCN(6 mL)의 혼합물 중 5-[[5-[2-메톡시-4-(4-피페리딜메틸아미노)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염(0.15 g, 0.34 mmol)의 교반된 현탁액에 첨가하였고 혼합물을 실온에서 질소 대기 하에 20분 동안 교반하였다. 포르말린(수중 37-41% w/v, 0.06 mL, 6.8 mmol) 및 빙초산(0.04 mL, 6.8 mmol)을 첨가하였고 혼합물을 추가로 20분 동안 교반한 다음 혼합물을 0℃로 냉각시켰고,  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.23 g, 1.09 mmol)를 10분 동안 나누어서 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 데웠고 추가로 45분 동안 교반한 다음 차가운 물(30 mL)에 부었다. 혼합물을 EtOAc(4 x 25 mL)로 추출하였고 결합된 유기 추출물을 소금물(20 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시켰고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켰다. 용리액으로서 16% MeOH/DCM을 사용하여 잔류물을 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 오프 화이트 고체를 남겨두었다. 고체를 THF(4 mL) 및 MeCN(4 mL)의 혼합물에 용해시켰고, 디옥산(0.5 mL) 중 4N HCl의 용액을 첨가하여 수득한 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 오프 화이트 고체로서 표제 화합물(60 mg, 39%)을 제공하기 위해 n-펜탄/ $\text{Et}_2\text{O}$ (3 x 5 mL)의 1:1 혼합물로 연마되고 건조된 고체를 남겨두었다.
- [1323] 합성 경로 P



- [1324] 실시예 117을 참조하여 예시됨 :
- [1325] 실시예 117
- [1326] 5-[[5-[2-메톡시-4-[(2R)-4-메틸모르폴린-2-일]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염)
- [1327] 117A. 메틸 2-메톡시-4-비닐-벤조에이트
- [1328] n-프로판올(250 mL) 중 메틸 4-브로모-2-메톡시벤조에이트(25.0 g, 103 mmol), 칼륨 에테닐(트리플루오로)보레이트(17.8 g, 133 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센 디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄 복합체(2.5 g, 3.1 mmol) 및 트리메틸아민(14.3 mL, 103 mmol)의 교반된 용액을 가열하여 3시간 동안 재환류시켰다. 냉각된 반응 혼합물을 물(100 mL)에 부었고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(50 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 표제 화합물(16.4 g, 83%)을 제공하기 위해 용리액으로서 5% tOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.
- [1329] 117B. 메틸 4-[(1R)-1,2-디하이드록시에틸]-2-메톡시-벤조에이트
- [1330] 메틸 2-메톡시-4-비닐-벤조에이트(3.5 g, 18.2 mmol)를 0°C에서 t-부탄올(70 mL) 및 물(70 mL) 중 AD-mix- $\beta$  (22.0 g)의 교반된 용액에 첨가하여, 수득한 혼합물을 실온에서 데웠다. 혼합물을 3시간 동안 교반한 다음 나트륨 셀라이트(6.88 g, 54.6 mmol)를 첨가하였고 1시간 동안 계속해서 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였고 결합된 유기 추출물을 소금물(50 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 고체를 남겨두었다. 고체를 n-펜탄(3 x 40 mL)을 사용하여 연마하고 건조시켜 흰색 고체로서 표제 화합물(3.5 g, 85%)을 제공하였다.
- [1331] 117C. 메틸 2-메톡시-4-[(2R)-옥시란-2-일]벤조에이트
- [1332] 클로로트리메틸실란(15.7 mL, 124 mmol)을 실온에서 질소 대기 하에 DCM(70 mL) 중 메틸 4-[(1R)-1,2-디하이드록시에틸]-2-메톡시-벤조에이트(7.0 g, 31 mmol) 및 트리메틸오르토아세트레이트(15.6 mL, 124 mmol)의 교반된 용액에 한 방울씩 첨가하였다. 혼합물을 90분 동안 교반한 다음 용매를 감소된 압력 하에 증발시켰다. 잔류물을 MeOH(15 mL)에 용해시켰고, 칼륨 카보네이트(8.56 g, 62 mmol)를 첨가하여 수득한 혼합물을 실온에서 질소 대기 하에 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감소된 압력 하에 증발시켰고 잔류물을 물(100 mL) 및 EtOAc(100 mL)로 나누었다. 분리된 수상을 EtOAc(2 x 100 mL)로 추출한 다음 결합된 유기 추출물을 소금물(30 mL)로 씻었고, 감소된 압력 하에 건조시켰고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 23% EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(5.6 g, 87%)을 제공하였다.
- [1333] 117D. 메틸 4-[(1R)-1-하이드록시-2-(2-하이드록시에틸아미노)에틸]-2-메톡시-벤조에이트
- [1334] THF(6 mL) 중 메틸 2-메톡시-4-[(2R)-옥시란-2-일]벤조에이트(1.0 g, 4.8 mmol) 및 에탄올아민(2.6 mL, 43.2 mmol)의 교반된 혼합물을 60°C로 6시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 물(20 mL)에 부었고 EtOAc 및 THF의 혼합물(1:1, 3 x 50 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(20 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 추가 정제 없이 사용되는 표제 화합물(0.9 g, 62%)을 남겨두었다.
- [1335] 117E. 메틸 4-[(1R)-2-[삼차-부톡시카르보닐(2-하이드록시에틸)아미노]-1-하이드록시-에틸]-2-메톡시-벤조에이트
- [1336]  $\text{Boc}_2\text{O}$ (3.64 g, 16.7 mmol)를 DCM(45 mL) 중 메틸 4-[(1R)-1-하이드록시-2-(2-하이드록시에틸아미노)에틸]-2-메톡시-벤조에이트(4.5 g, 16.7 mmol) 및  $\text{Et}_3\text{N}$ (3.5 mL, 25.1 mmol)의 교반된 용액에 첨가하여, 수득한 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)에 부었고 분리된 수상을 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(50 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 표제 화합물(3.45 g, 56%)을 제공하기 위해 용리액으로서 85% EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.
- [1337] 117F. 삼차-부틸 (2R)-2-(3-메톡시-4-메톡시카르보닐-페닐)모르폴린-4-카복실레이트
- [1338] 디에틸아조디카복실레이트(톨루엔 중 40% 용액, 10.1 mL, 23.3 mmol)를 0°C에서 질소 대기 하에 톨루엔(60 mL) 중 메틸 4-[(1R)-2-[삼차-부톡시카르보닐(2-하이드록시에틸)아미노]-1-하이드록시-에틸]-2-메톡시-벤조에이트(3.45 g, 9.3 mmol) 및 트리페닐포스핀(3.66 g, 14.0 mmol)의 교반된 용액에 한 방울씩 첨가하였다. 혼합물을

실온으로 데웠고 12시간 동안 계속해서 교반한 다음 물(100 mL)에 부었고 EtOAc(3 x 25 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(10 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 표제 화합물(1.85 g, 56%)을 제공하기 위해 용리액으로서 32% EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.

[1339] 117G. 삼차-부틸 (2R)-2-[4-(2-시아노아세틸)-3-메톡시-페닐]모르폴린-4-카복실레이트

[1340] LiHMDS(헥산 중 1.0M, 32.4 mL, 32.4 mmol)의 용액을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 질소 대기 하에 40분 동안 건조 THF(150 mL) 중 아세트나이트릴(3.13 mL, 6.0 mmol)의 교반된 용액에 한 방울씩 첨가하였다. 교반을 30분 동안 계속한 다음 THF(150 mL) 중 삼차-부틸 (2R)-2-(3-메톡시-4-메톡시카르보닐-페닐)모르폴린-4-카복실레이트(2.1 g, 6.0 mmol)의 용액을 30분 동안 온도를  $-78^\circ\text{C}$ 로 유지하면서 한 방울씩 첨가하였다. 혼합물을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 교반한 다음 실온으로 데웠고 30분 동안 계속해서 교반하였다. 혼합물을 차가운 포화된 암모늄 클로라이드 용액(100 mL)에 부었고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(50 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 추가 정제 없이 사용되는 표제 화합물(2.1 g, 98%)을 남겨두었다.

[1341] 117H. 삼차-부틸 (2R)-2-[4-(3-아미노-1H-피라졸-5-일)-3-메톡시-페닐]모르폴린-4-카복실레이트

[1342] 에탄올(20 mL) 중 삼차-부틸 (2R)-2-[4-(2-시아노아세틸)-3-메톡시-페닐]모르폴린-4-카복실레이트(2.1 g, 5.8 mmol) 및 히드라진 수화물(수중 99%, 0.44 g, 8.7 mmol)의 용액을 가열하여 12시간 동안 재환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰고 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 표제 화합물(0.78 g, 36%)을 제공하기 위해 용리액으로서 1.8% MeOH/ $\text{CHCl}_3$ 를 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.

[1343] 117I. 삼차-부틸 (2R)-2-[4-[3-[(5-시아노피라진-2-일)아미노]-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-페닐]모르폴린-4-카복실레이트

[1344] 건조 1,4-디옥산(10 mL) 중 삼차-부틸 (2R)-2-[4-(3-아미노-1H-피라졸-5-일)-3-메톡시-페닐]모르폴린-4-카복실레이트(0.78 g, 2.1 mmol), 디아이소프로필에틸아민(0.73 mL, 4.2 mmol), 칼륨 아이오다이드(0.18 g, 1.1 mmol) 및 5-브로모피라진-2-카보나이트릴(1.04 g, 5.7 mmol)의 교반된 혼합물을  $80^\circ\text{C}$ 로 18시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후 반응 혼합물을 차가운 물(50 mL)에 부었고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(30 mL)로 씻었고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 표제 화합물(0.60 g, 61%)을 제공하기 위해 용리액으로서 65% EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.

[1345] 117J. 5-[[5-[2-메톡시-4-[(2R)-모르폴린-2-일]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염

[1346] 디옥산(5 mL) 중 4N HCl을 건조 MeCN(5 mL) 및 건조 THF(5 mL)의 혼합물 중 삼차-부틸 (2R)-2-[4-[3-[(5-시아노피라진-2-일)아미노]-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-페닐]모르폴린-4-카복실레이트(0.6 g, 1.3 mmol)의 교반된 현탁액에 첨가하여, 수득한 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 오프 화이트 고체로서 표제 화합물(0.51 g, 98%)을 제공하기 위해  $\text{Et}_2\text{O}$ (3 x 5 mL)로 연마되고 건조된 고체를 남겨두었다.

[1347] 117K. 5-[[5-[2-메톡시-4-[(2R)-4-메틸모르폴린-2-일]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염

[1348] 디아이소프로필에틸아민(0.17 mL, 0.98 mmol)을 MeOH(5 mL) 및 MeCN(5 mL)의 혼합물 중 5-[[5-[2-메톡시-4-[(2R)-모르폴린-2-일]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염(0.16 g, 0.39 mmol)의 교반된 현탁액에 첨가하였고 혼합물을 실온에서 질소 대기 하에 20분 동안 교반하였다. 포르말린(수중 37-41% w/v, 0.3 mL, 3.9 mmol)을 첨가하였고 혼합물을 추가로 20분 동안 교반한 다음 혼합물을  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각시켰고,  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.26 g, 1.25 mmol)를 10분 동안 나누어서 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 데웠고 추가로 45분 동안 교반한 다음 차가운 물(30 mL)에 부었다. 혼합물을 EtOAc(4 x 25 mL)로 추출하였고 결합된 유기 추출물을 소금물(20 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시켰고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켰다. 잔류물을 n-펜탄(3 x 10 mL)으로 연마하고 건조시켰다. 고체를 THF(3 mL) 및 MeCN(3 mL)의 혼합물에 용해시켰고, 디옥산(3 mL) 중 4N HCl의 용액을 첨가하여 수득한 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 베이지색 고체로서 표제 화합물(0.12 g, 73%)을 제공하기 위해 10% EtOAc/n-펜탄/ $\text{Et}_2\text{O}$ (3 x 5 mL)로 연마되고 건조된 고체를 남겨두었다.

다.

- [1349] 합성 경로 Q
- [1350] 실시예 123를 참조하여 예시됨:
- [1351] 실시예 123
- [1352] 5-[[5-[4-[[3R]-3-플루오로피롤리딘-1-일]메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염)
- [1353] 123A. 메틸 4-[[삼차-부틸(디메틸)실일]옥시메틸]-2-메톡시-벤조에이트
- [1354] DMF(20 mL) 중 삼차-부틸디메틸실일 클로라이드(9.99 g, 66.3 mmol)의 용액을 0℃에서 15분 동안 DMF(50 mL) 중 메틸 4-(하이드록시메틸)-2-메톡시-벤조에이트(5.0 g, 25.5 mmol) 및 이미다졸(4.17 g, 61.2 mmol)의 교반된 용액에 한 방울씩 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 데웠고 1시간 동안 계속해서 교반한 다음 혼합물을 물(200 mL)에 부었고 EtOAc(2 x 150 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(30 mL)로 씻었고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 표제 화합물(4.1 g, 52%)을 제공하기 위해 용리액으로서 4% EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.
- [1355] 123B. 3-[4-[[삼차-부틸(디메틸)실일]옥시메틸]-2-메톡시-페닐]-3-옥소-프로판나이트릴
- [1356] LiHMDS(헥산 중 1.0M, 90 mL, 90.0 mmol)의 용액을 -78℃에서 질소 대기 하에 30분 동안 건조 THF(220 mL) 중 아세토나이트릴(5.4 mL, 103 mmol)의 교반된 용액에 한 방울씩 첨가하였다. 교반을 30분 동안 계속한 다음 THF(220 mL) 중 메틸 4-[[삼차-부틸(디메틸)실일]옥시메틸]-2-메톡시-벤조에이트(4.0 g, 12.9 mmol)의 용액을 30분 동안 온도를 -78℃로 유지하면서 한 방울씩 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반한 다음 실온으로 데웠고 1시간 동안 계속해서 교반하였다. 혼합물을 차가운 포화된 암모늄 클로라이드 용액(100 mL)에 부었고 EtOAc(3 x 150 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(50 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 추가 정제 없이 사용되는 표제 화합물(4.8 g)을 남겨두었다.
- [1357] 123C. 5-[4-[[삼차-부틸(디메틸)실일]옥시메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-아민
- [1358] 에탄올(180 mL) 중 3-[4-[[삼차-부틸(디메틸)실일]옥시메틸]-2-메톡시-페닐]-3-옥소-프로판나이트릴(4.8 g, 13.3 mmol) 및 히드라진 수화물(수중 99%, 2.7 g, 53.2 mmol)의 용액을 가열하여 16시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰고 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 표제 화합물(2.0 g, 40%)을 제공하기 위해 용리액으로서 1.5% MeOH/ $\text{CHCl}_3$ 를 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.
- [1359] 123D. 5-[[5-[4-[[삼차-부틸(디메틸)실일]옥시메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴
- [1360] 건조 1,4-디옥산(7.5 mL) 중 5-[4-[[삼차-부틸(디메틸)실일]옥시메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-아민(0.6 g, 1.8 mmol), 디아이소프로필에틸아민(0.95 mL, 5.4 mmol) 및 5-브로모피라진-2-카보나이트릴(0.99 g, 5.4 mmol)의 교반된 용액을 80℃로 20시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후 반응 혼합물을 차가운 물(50 mL)에 부었고 EtOAc(2 x 100 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(30 mL)로 씻었고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 표제 화합물(0.60 g, 76%)을 제공하기 위해 용리액으로서 1.5% MeOH/DCM을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.
- [1361] 123E. 5-[[5-[4-(하이드록시메틸)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴
- [1362] 테트라부틸암모늄 플로라이드(THF 중 1.0M, 4.2 mL, 4.2 mmol)의 용액을 0℃에서 THF(12 mL) 중 5-[[5-[4-[[삼차-부틸(디메틸)실일]옥시메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴(0.6 g, 1.4 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 수득한 용액을 실온으로 데웠고 1시간 동안 계속해서 교반한 다음 혼합물을 물(40 mL)에 부었고 EtOAc(2 x 100 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(10 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 추가 정제 없이 사용되는 표제 화합물(0.93 g)을 남겨두었다.
- [1363] 123F. 5-[[5-(4-포르밀-2-메톡시-페닐)-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴
- [1364] 테스-마틴 페리오디난(3.69 g, 8.7 mmol)을 질소 대기 하에 THF(50 mL) 중 5-[[5-[4-(하이드록시메틸)-2-메톡

시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴(0.92 g, 2.9 mmol)의 교반된 용액에 나누어서 첨가하였다. 용액을 1시간 동안 교반한 다음 셀라이트의 패드를 통해 여과하여 THF(50 mL)로 세척하였다. 여과물을 감소된 압력 하에 증발시켜 표제 화합물(0.3 g, 33%)을 제공하기 위해 용리액으로서 1.8%MeOH/CHCl<sub>3</sub>를 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.

[1365] 123G. 5-[[5-[4-[(3R)-3-플루오로피롤리딘-1-일]메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염

[1366] 디아이소프로필에틸아민(0.16 mL, 0.94 mmol)을 1,2-디클로로에탄(6 mL) 중 (3R)-3-플루오로피롤리딘 염산염(0.12g, 0.94 mmol)의 교반된 현탁액에 첨가하였고 혼합물을 20분 동안 교반하여 무색 용액을 발생시켰다. 5-[[5-(4-포르밀-2-메톡시-페닐)-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴(0.15 g, 0.47 mmol) 및 빙초산(0.056 g, 0.94 mmol)을 첨가하였고 혼합물을 30분 동안 교반한 다음 0℃로 냉각시켰고, NaBH(OAc)<sub>3</sub>(0.32 g, 1.5 mmol)를 10분 동안 나누어서 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 데웠고 추가로 30분 동안 교반한 다음 차가운 물(30 mL)에 부었고 고체 NaHCO<sub>3</sub>를 첨가하여 용액의 pH를 8로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc(2 x 25 mL)로 추출하였고 결합된 유기 추출물을 소금물(20 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 증발시켜 Et<sub>2</sub>O(3 x 5 mL)로 연마된 고체를 남겨두었다. 수득한 고체를 THF(1 mL) 및 MeCN(1 mL)의 혼합물에 용해시켰고, 디옥산(1 mL) 중 4N HCl의 용액을 첨가하여 수득한 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 오프 화이트 고체로서 표제 화합물(76 mg, 38%)을 제공하기 위해 Et<sub>2</sub>O(3 x 5 mL)로 연마되고 건조된 고체를 남겨두었다.

[1367] 합성 경로 R

[1368] 실시예 140을 참조하여 예시됨:

[1369] 실시예 140

[1370] 5-[[5-[4-[(3R)-1-에틸피롤리딘-3-일]옥시메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염)

[1371] 140A. 삼차-부틸 (3R)-3-[(3-메톡시-4-메톡시카르보닐-페닐)메톡시]피롤리딘-1-카복실레이트

[1372] DMF(8 mL) 중 삼차-부틸 (3R)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(2.9 g, 15.5 mmol)의 용액을 0℃에서 질소 대기 하에 DMF(10 mL) 중 수소화 나트륨(미네랄 오일 중 60%, 1.86 g, 4.65 mmol)의 교반된 슬러리에 첨가하여, 수득한 혼합물을 10분 동안 교반하였다. DMF(7 mL) 중 메틸 4-(브로모메틸)-2-메톡시-벤조에이트(4.0 g, 15.5 mmol)의 용액을 20분 동안 온도를 0℃로 유지하면서 한 방울씩 첨가하였다. 수득한 혼합물을 실온으로 데웠고 0℃로 다시 냉각시키기 전에 30분 동안 계속해서 교반하였다. 메틸 아이오다이드(2.9 mL, 4.65 mmol)를 첨가하였고 용액을 실온으로 데웠고 1시간 동안 계속해서 교반한 다음 혼합물을 매우 차가운 물(100 mL)에 부었고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(10 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 증발시켜 표제 화합물(4.3 g, 76%)을 제공하기 위해 용리액으로서 20%EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.

[1373] 140B. 삼차-부틸 (3R)-3-[[4-(2-시아노아세틸)-3-메톡시-페닐]메톡시]피롤리딘-1-카복실레이트

[1374] LiHMDS(헥산 중 1.0M, 42 mL, 42.0 mmol)의 용액을 -78℃에서 질소 대기 하에 20분 동안 건조 THF(50 mL) 중 아세트나이트릴(3.2 mL, 60 mmol)의 교반된 용액에 한 방울씩 첨가하였다. 교반을 30분 동안 계속한 다음 THF(50 mL) 중 삼차-부틸 (3R)-3-[(3-메톡시-4-메톡시카르보닐-페닐)메톡시]피롤리딘-1-카복실레이트(4.3 g, 12.0 mmol)의 용액을 30분 동안 온도를 -78℃로 유지하면서 한 방울씩 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반한 다음 실온으로 데웠고 1시간 동안 계속해서 교반하였다. 혼합물을 차가운 포화된 암모늄 클로라이드 용액(50 mL)에 부었고 EtOAc(4 x 100 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(50 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 증발시켜 추가 정제 없이 사용되는 표제 화합물(4.4 g)을 남겨두었다.

[1375] 140C. 삼차-부틸 (3R)-3-[[4-(3-아미노-1H-피라졸-5-일)-3-메톡시-페닐]메톡시]피롤리딘-1-카복실레이트

[1376] 에탄올(45 mL) 중 삼차-부틸 (3R)-3-[[4-(2-시아노아세틸)-3-메톡시-페닐]메톡시]피롤리딘-1-카복실레이트(4.4 g, 12.0 mmol) 및 히드라진 수화물(수중 99%, 1.2 g, 24.0 mmol)의 용액을 가열하여 18시간 동안 재환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰고 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 표제 화합물(2.6 g, 57%)을 제



공하기 위해 용리액으로서 3% MeOH/CHCl<sub>3</sub>를 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.

[1377] 140D. 삼차-부틸 (3R)-3-[[4-[3-[(5-시아노피라진-2-일)아미노]-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-페닐]메톡시]피롤리딘-1-카복실레이트

[1378] 건조 1,4-디옥산(20 mL) 중 삼차-부틸 (3R)-3-[[4-(3-아미노-1H-피라졸-5-일)-3-메톡시-페닐]메톡시]피롤리딘-1-카복실레이트(1.0 g, 2.6 mmol), 디아이소프로필에틸아민(1.4 mL, 7.8 mmol) 및 5-브로모피라진-2-카보나이트릴(1.43 g, 7.8 mmol)의 교반된 용액을 80℃로 48시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후 반응 혼합물을 차가운 물(50 mL)에 부었고 EtOAc(4 x 50 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(30 mL)로 씻었고, 감소된 압력 하에 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 증발시켜 표제 화합물(0.90 g, 71%)을 제공하기 위해 용리액으로서 2% MeOH/DCM을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.

[1379] 140E. 5-[[5-[2-메톡시-4-[(3R)-피롤리딘-3-일]옥시메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염

[1380] 디옥산(3 mL) 중 4N HCl을 건조 MeCN(10 mL) 및 건조 THF(10 mL)의 혼합물 중 삼차-부틸 (3R)-3-[[4-[3-[(5-시아노피라진-2-일)아미노]-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-페닐]메톡시]피롤리딘-1-카복실레이트(0.90 g, 1.8 mmol)의 교반된 용액에 첨가하여, 수득한 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 오프 화이트 고체로서 표제 화합물(0.8 g, 100%)을 제공하기 위해 Et<sub>2</sub>O(3 x 2 mL)에 이어서 n-헥산(2 x 5 mL)으로 연마되고 건조된 고체를 남겨두었다.

[1381] 140F. 5-[[5-[4-[(3R)-1-에틸피롤리딘-3-일]옥시메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴

[1382] 디아이소프로필에틸아민(0.08 mL, 0.46 mmol)을 MeOH(10 mL) 및 MeCN(15 mL)의 혼합물 중 5-[[5-[2-메톡시-4-[(3R)-피롤리딘-3-일]옥시메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염(0.5 g, 1.2 mmol)의 교반된 현탁액에 첨가하였고 혼합물을 실온에서 질소 대기 하에 20분 동안 교반하였다. 아세트알데하이드(0.35 mL, 6.0 mmol)를 첨가하였고 혼합물을 추가로 30분 동안 교반한 다음 혼합물을 0℃로 냉각시켰고, NaBH(OAc)<sub>3</sub>(0.81 g, 3.8 mmol)를 10분 동안 나누어서 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 데웠고 추가로 30분 동안 교반한 다음 차가운 물(30 mL)에 부었고 고체 NaHCO<sub>3</sub>를 첨가하여 pH를 8로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc(4 x 50 mL)로 추출하였고 결합된 유기 추출물을 소금물(20 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시켰고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 10% MeOH/CHCl<sub>3</sub>를 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체를 남겨두었다. 고체를 THF(2 mL) 및 MeCN(2 mL)의 혼합물에 용해시켰고, 디옥산(0.5 mL) 중 4N HCl의 용액을 첨가하여 수득한 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 오프 화이트 고체로서 표제 화합물(66 mg, 12%)을 제공하기 위해 Et<sub>2</sub>O(3 x 5 mL)로 연마되고 건조된 고체를 남겨두었다.

[1383] 합성 경로 S

[1384] 실시예 143을 참조하여 예시됨:

[1385] 실시예 143

[1386] 5-[[5-[4-[(1-에틸-4-피페리딘)메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염)

[1387] 143A. 메틸 4-(디에톡시포스포릴메틸)-2-메톡시-벤조에이트

[1388] 트리에틸 포스파이트(12 mL) 중 메틸 4-(브로모메틸)-2-메톡시-벤조에이트(6.0 g, 23.3 mmol)의 용액을 밀봉된 튜브에서 12시간 동안 100℃로 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시켰고 감소된 압력 하에 증발시켜 노란색 고체로서 추가 정제 없이 사용되는 표제 화합물(7.2 g, 98%)을 남겨두었다.

[1389] 143B. 삼차-부틸 4-[(3-메톡시-4-메톡시카르보닐-페닐)메틸렌]피페리딘-1-카복실레이트

[1390] 무수 THF(25 mL) 중 메틸 4-(디에톡시포스포릴메틸)-2-메톡시-벤조에이트(7.0 g, 22.1 mmol)의 용액을 0℃에서 질소 대기 하에 10분 동안 무수 THF(50 mL) 중 수소화 나트륨(유중 60% 분산, 2.65 g, 66.3 mmol)의 교반된 슬러리에 한 방울씩 첨가하였다. 수득한 혼합물을 30분 동안 교반한 다음 THF(25 mL) 중 삼차-부틸 4-옥소피페리딘-1-카복실레이트(4.4 g, 22.1 mmol)의 용액을 10분 동안 한 방울씩 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 데웠고 1

시간 동안 계속해서 교반한 다음 혼합물을 차가운 물(100 mL)에 부었고 EtOAc(4 x 100 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(10 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 추가 정제 없이 사용되는 표제 화합물(7.0 g, 91%)을 남겨두었다.

[1391] 143C. 삼차-부틸 4-[(3-메톡시-4-메톡시카르보닐-페닐)메틸]피페리딘-1-카복실레이트

[1392] MeOH(140 mL) 중 삼차-부틸 4-[(3-메톡시-4-메톡시카르보닐-페닐)메틸]피페리딘-1-카복실레이트(7.0 g, 19.4 mmol) 및 탄소 상의 10% Pd(1.6 g)의 현탁액을 수소 대기 하에 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하였고 감소된 압력 하에 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 30% EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(6.0 g, 85%)을 제공하였다.

[1393] 143D. 삼차-부틸 4-[[4-(2-시아노아세틸)-3-메톡시-페닐]메틸]피페리딘-1-카복실레이트

[1394] LiHMDS(헥산 중 1.0M, 29 mL, 29.0 mmol)의 용액을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 질소 대기 하에 20분 동안 건조 THF(30 mL) 중 아세트나이트릴(2.2 mL, 41.5 mmol)의 교반된 용액에 한 방울씩 첨가하였다. 교반을 30분 동안 계속한 다음 THF(30 mL) 중 삼차-부틸 4-[(3-메톡시-4-메톡시카르보닐-페닐)메틸]피페리딘-1-카복실레이트(3.0 g, 8.3 mmol)의 용액을 30분 동안 온도를  $-78^\circ\text{C}$ 로 유지하면서 한 방울씩 첨가하였다. 혼합물을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 교반한 다음 실온으로 데웠고 30분 동안 계속해서 교반하였다. 혼합물을 차가운 포화된 암모늄 클로라이드 용액(50 mL)에 부었고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(50 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 추가 정제 없이 사용되는 표제 화합물(3.0 g, 98%)을 남겨두었다.

[1395] 143E. 삼차-부틸 4-[[4-(3-아미노-1H-피라졸-5-일)-3-메톡시-페닐]메틸]피페리딘-1-카복실레이트

[1396] 에탄올(30 mL) 중 삼차-부틸 4-[[4-(2-시아노아세틸)-3-메톡시-페닐]메틸]피페리딘-1-카복실레이트(3.0 g, 8.1 mmol) 및 히드라진 수화물(수중 99%, 2.1 mL, 40.5 mmol)의 용액을 가열하여 6시간 동안 재환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰고 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 표제 화합물(1.3 g, 42%)을 제공하기 위해 용리액으로서 2% MeOH/ $\text{CHCl}_3$ 를 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.

[1397] 143F. 삼차-부틸 4-[[4-[3-[(5-시아노피라진-2-일)아미노]-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-페닐]메틸]피페리딘-1-카복실레이트

[1398] 건조 1,4-디옥산(10 mL) 중 삼차-부틸 4-[[4-(3-아미노-1H-피라졸-5-일)-3-메톡시-페닐]메틸]피페리딘-1-카복실레이트(1.0 g, 2.6 mmol), 다이이소프로필에틸아민(1.4 mL, 7.8 mmol) 및 5-브로모피라진-2-카보나이트릴(1.43 g, 7.8 mmol)의 교반된 용액을  $80^\circ\text{C}$ 로 15시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후 반응 혼합물을 차가운 물(50 mL)에 부었고 EtOAc(2 x 100 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(30 mL)로 씻었고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 표제 화합물(0.70 g, 55%)을 제공하기 위해 용리액으로서 1.5% MeOH/DCM을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.

[1399] 143G. 5-[[5-[2-메톡시-4-(4-피페리딜메틸)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염

[1400] 디옥산(5 mL) 중 4N HCl을 건조 MeCN(10 mL) 및 건조 THF(10 mL)의 혼합물 중 삼차-부틸 4-[[4-[3-[(5-시아노피라진-2-일)아미노]-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-페닐]메틸]피페리딘-1-카복실레이트(0.70 g, 1.4 mmol)의 교반된 용액에 첨가하여, 수득한 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 오프 화이트 고체로서 표제 화합물(0.6 g, 99%)을 제공하기 위해  $\text{Et}_2\text{O}$ (3 x 2 mL)로 연마되고 건조된 고체를 남겨두었다.

[1401] 143H. 5-[[5-[4-[(1-에틸-4-피페리딜)메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염

[1402] 다이이소프로필에틸아민(0.23 mL, 1.3 mmol)을 MeOH(10 mL) 및 THF(10 mL)의 혼합물 중 5-[[5-[2-메톡시-4-(4-피페리딜메틸)페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염(0.28 g, 0.65 mmol)의 교반된 현탁액에 첨가하였고 혼합물을 실온에서 질소 대기 하에 20분 동안 교반하였다. 아세트알데하이드(0.18 mL, 3.2 mmol)를 첨가하였고 혼합물을 추가로 20분 동안 교반한 다음 혼합물을  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각시켰고,  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.44 g, 2.08 mmol)를 10분 동안 나누어서 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 데웠고 추가로 30분 동안 교반한 다음 차가운 물(30 mL)에 부었고 고체  $\text{NaHCO}_3$ 를 첨가하여 용액의 pH를 8로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였고 결합된 유기 추출물을 소금물(20 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시켰고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켰다. 잔류

물을 용리액으로서 9% MeOH/DCM을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 수득한 고체를 THF(10 mL) 및 MeCN(10 mL)의 혼합물에 용해시켰고, 디옥산(0.5 mL) 중 4N HCl의 용액을 첨가하여 수득한 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 얻은 노란색 고체로서 표제 화합물(0.18 g, 60%)을 제공하기 위해 Et<sub>2</sub>O(3 x 10 mL)로 연마되고 건조된 고체를 남겨두었다.

- [1403] 합성 경로 T
- [1404] 실시예 149를 참조하여 예시됨:
- [1405] 실시예 149
- [1406] 5-[[5-[4-[[[(2R)-1-에틸피롤리딘-2-일]메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염]
- [1407] 149A. 삼차-부틸 (2R)-2-포르밀피롤리딘-1-카복실레이트
- [1408] 데스-마틴 페리오디난(15.9 g, 37.4 mmol)을 질소 대기 하에 5분 동안 DCM(75 mL) 중 삼차-부틸 (2R)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-카복실레이트(5.0 g, 24.9 mmol)의 교반된 용액에 나누어서 첨가하였다. 수득한 현탁액을 1시간 동안 교반한 다음 셀라이트의 패드를 통해 여과하여 DCM(100 mL)으로 세척하였다. 여과물을 감소된 압력 하에 증발시켜 표제 화합물(4.4 g, 89%)을 제공하기 위해 용리액으로서 12% EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.
- [1409] 149B. 삼차-부틸 (2R)-2-[(E)-(p-톨릴설폰닐하이드라조노)메틸]피롤리딘-1-카복실레이트
- [1410] 4-메틸벤젠설폰노하이드라자이드(3.7 g, 22.1 mmol)를 EtOH(45 mL) 중 삼차-부틸 (2R)-2-포르밀피롤리딘-1-카복실레이트(4.4 g, 22.1 mmol)의 교반된 용액에 첨가하여, 수득한 용액을 90℃로 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰고 용매를 감소된 압력하에 증발시켜 표제 화합물(5.1 g, 63%)을 제공하기 위해 EtOH로부터 재결정화된 고체를 남겨두었다.
- [1411] 149C. 삼차-부틸 (2R)-2-[(4-아세틸-3-메톡시-페닐)메틸]피롤리딘-1-카복실레이트
- [1412] 1,4-디옥산(45 mL) 중 삼차-부틸 (2R)-2-[(E)-(p-톨릴설폰닐하이드라조노)메틸]피롤리딘-1-카복실레이트(1.7 g, 4.6 mmol), (3-메톡시-4-메톡시카르보닐-페닐)보론산(1.16 g, 5.5 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.95 g, 6.9 mmol)의 혼합물을 110℃에서 3시간 동안 교반하였다. 냉각된 반응 혼합물을 감소된 압력 하에 증발시켜 표제 화합물(1.4 g, 87%)을 제공하기 위해 용리액으로서 13% EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.
- [1413] 149D. 삼차-부틸 (2R)-2-[[4-(2-시아노아세틸)-3-메톡시-페닐]메틸]피롤리딘-1-카복실레이트
- [1414] LiHMDS(헥산 중 1.0M, 14 mL, 14.0 mmol)의 용액을 -78℃에서 질소 대기 하에 30분 동안 건조 THF(70 mL) 중 아세토나이트릴(0.8 g, 20.0 mmol)의 교반된 용액에 한 방울씩 첨가하였다. 교반을 30분 동안 계속한 다음 THF(70 mL) 중 삼차-부틸 (2R)-2-[[4-(2-시아노아세틸)-3-메톡시-페닐]메틸]피롤리딘-1-카복실레이트(1.4 g, 4.0 mmol)의 용액을 30분 동안 온도를 -78℃로 유지하면서 한 방울씩 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반한 다음 실온으로 데웠고 30분 동안 계속해서 교반하였다. 혼합물을 차가운 포화된 암모늄 클로라이드 용액(50 mL)에 부었고 EtOAc(4 x 100 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(50 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 증발시켜 추가 정제 없이 사용되는 표제 화합물(1.9 g, 98%)을 남겨두었다.
- [1415] 149E. 삼차-부틸 (2R)-2-[[4-(3-아미노-1H-피라졸-5-일)-3-메톡시-페닐]메틸]피롤리딘-1-카복실레이트
- [1416] 에탄올(20 mL) 중 삼차-부틸 (2R)-2-[[4-(2-시아노아세틸)-3-메톡시-페닐]메틸]피롤리딘-1-카복실레이트(1.8 g, 5.2 mmol) 및 히드라진 수화물(수중 99%, 1.04 g, 20.8 mmol)의 용액을 가열하여 16시간 동안 재환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰고 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 표제 화합물(1.0 g, 52%)을 제공하기 위해 용리액으로서 2% MeOH/CHCl<sub>3</sub>를 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.
- [1417] 149F. 삼차-부틸 (2R)-2-[[4-[3-[(5-시아노피라진-2-일)아미노]-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-페닐]메틸]피롤리딘-1-카복실레이트
- [1418] 건조 1,4-디옥산(11 mL) 중 삼차-부틸 (2R)-2-[[4-(3-아미노-1H-피라졸-5-일)-3-메톡시-페닐]메틸]피롤리딘-1-

카복실레이트(1.0 g, 2.7 mmol), 디아이소프로필에틸아민(1.4 mL, 8.1 mmol) 및 5-브로모피라진-2-카보나이트릴(1.5 g, 8.1 mmol)의 교반된 용액을 70℃로 16시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후 반응 혼합물을 차가운 물(50 mL)에 부었고 EtOAc(2 x 100 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 소금물(30 mL)로 씻었고, 감소된 압력 하에 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 표제 화합물(0.70 g, 55%)을 제공하기 위해 용리액으로서 45% EtOAc/헥산을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 남겨두었다.

[1419] 149G. 5-[[5-[2-메톡시-4-[(2R)-피롤리딘-2-일]메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염

[1420] 디옥산(2 mL) 중 4N HCl을 건조 MeCN(10 mL) 및 건조 THF(10 mL)의 혼합물 중 삼차-부틸 (2R)-2-[[4-[3-[(5-시아노피라진-2-일)아미노]-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-페닐]메틸]피롤리딘-1-카복실레이트(0.70 g, 1.4 mmol)의 교반된 용액에 첨가하여, 수득한 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 오프 화이트 고체로서 표제 화합물(0.55 g, 91%)을 제공하기 위해 EtOAc (3 x 2 mL)로 연마되고 건조된 고체를 남겨두었다.

[1421] 149H. 5-[[5-[4-[(2R)-1-에틸피롤리딘-2-일]메틸]-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염

[1422] 디아이소프로필에틸아민(0.18 mL, 1.0 mmol)을 MeOH(5 mL) 및 THF(5 mL)의 혼합물 중 5-[[5-[2-메톡시-4-[(2R)-피롤리딘-2-일]메틸]페닐]-1H-피라졸-3-일]아미노]피라진-2-카보나이트릴 염산염(0.22 g, 0.53 mmol)의 교반된 현탁액에 첨가하였고 혼합물을 실온에서 질소 대기 하에 20분 동안 교반하였다. 아세트알데하이드(0.12 mL, 2.1 mmol)를 첨가하였고 혼합물을 추가로 30분 동안 교반한 다음 혼합물을 0℃로 냉각시켰고,  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.36 g, 1.7 mmol)를 10분 동안 나누어서 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 데웠고 추가로 1시간 동안 교반한 다음 차가운 물(30 mL)에 부었고 고체  $\text{NaHCO}_3$ 를 첨가하여 용액의 pH를 8로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc(5 x 50 mL)로 추출하였고 결합된 유기 추출물을 소금물(20 mL)로 세척하였고, 감소된 압력 하에 건조시켰고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 4% MeOH/DCM을 사용하여 중성 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 수득한 고체를 THF(5 mL) 및 MeCN(5 mL)의 혼합물에 용해시켰고, 디옥산 (0.2 mL) 중 4N HCl의 용액을 첨가하여 수득한 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 용매를 감소된 압력 하에 증발시켜 밝은 갈색 고체로서 표제 화합물(84 mg, 36%)을 제공하기 위해  $\text{Et}_2\text{O}$ (3 x 10 mL)로 연마되고 건조된 고체를 남겨두었다.

[1423] **생물학적 활성**

[1424] 실시예 A

[1425] Chk-1 키나아제 억제 활성

[1426] 본 발명의 화합물을 하기 명시된 재료 및 프로토콜을 사용하여 Chk-1 키나아제에 대한 활성에 대하여 테스트하였다.

[1427] **반응 버퍼:**

[1428] 기본 반응 버퍼: 20 mM Hepes(pH 7.5), 10 mM  $\text{MgCl}_2$ , 1 mM EGTA, 0.02% Brij35, 0.02 mg/ml BSA, 0.1 mM  $\text{Na}_3\text{VO}_4$ , 2 mM DTT, 1% DMSO

[1429] \*필요한 보조인자를 각각의 키나아제 반응에 개별적으로 첨가한다.

[1430] **반응 과정:**

[1431] (i) 새로 제조된 기본 반응 버퍼에서 표시된 기질을 제조

[1432] (ii) 필요한 보조인자를 상기 기질 용액에 전달

[1433] (iii) 표시된 키나아제를 기질 용액에 전달하고 부드럽게 혼합

[1434] (iv) DMSO 중의 화합물을 키나아제 반응 혼합물에 전달

[1435] (v)  $^{33}\text{P}$ -ATP(최종 특이적 활성 0.01  $\mu\text{Ci}/\mu\text{l}$ )를 반응 혼합물에 전달하여 반응을 시작

[1436] (vi) 실온에서 120분 동안 키나아제 반응을 배양

[1437] (vii) 반응을 P81 이온 교환지(Whatman # 3698-915) 상에 스폿팅(spot)

[1438] (viii) 0.1% 인산에서 필터를 광범위하게 세척

[1439] (ix) 필터를 건조시키고 신틸레이션 계수기에서 수를 측정

[1440] **키나아제 정보:**

[1441] CHK-1 - Genbank Accession # AF016582

[1442] 재조합 전장 구조, N-말단 GST 태그됨, 곤충 세포로부터 정제됨.

[1443] 이 키나아제를 활성화하는데 특별한 조치가 취해지지 않았다.

[1444] 검정에서 최종 농도 = 0.5 nM

[1445] 기질: CHKtide

[1446] 펩타이드 서열: [KKKVSRSGLYRSPSPENLNRPR]

[1447] 검정에서 최종 농도 = 20  $\mu$ M

[1448] 추가적인 보조인자가 반응 혼합물에 첨가되지 않는다.

[1449] 상기 프로토콜에 따라 얻어진 결과로부터, 실시예 1-153의 각각의 화합물의 Chk-1 키나아제에 대한 IC<sub>50</sub> 값을 결정하였고, 표 3에 그 결과를 제시하였다.

**표 3**

[1450]

표 3					
실시예	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	실시예	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	실시예	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
1	0.0028	55	0.227	109	0.000087
2	0.0027	56	0.183	110	0.000069
3	0.00021	57	0.000071	111	0.000052
4	0.00019	58	0.00054	112	0.000042
5	0.0020	59	0.000071	113	0.00027
6	0.000097	60	0.00010	114	0.00020
7	0.00010	61	0.00010	115	0.00024
8	0.000058	62	0.000084	116	0.000077
9	0.000077	63	0.000052	117	0.000027
10	0.011	64	0.00015	118	0.000022
11	0.000048	65	0.000022	119	ND
12	0.000034	66	0.00014	120	ND
13	0.00059	67	0.0018	121	0.00015
14	0.000026	68	0.0029	122	0.00014
15	0.00030	69	0.0079	123	0.00016
16	0.000085	70	0.010	124	0.00025
17	0.00029	71	>0.1	125	0.00028
18	0.00017	72	0.00016	126	0.000056
19	0.00029	73	0.00028	127	0.000044
20	0.00029	74	0.00035	128	0.000023
21	0.0024	75	0.00055	129	0.000046
22	0.000026	76	0.00011	130	0.000025
23	0.00012	77	0.00014	131	0.00010
24	0.00024	78	0.00069	132	0.00011
25	0.014	79	0.00040	133	0.00012
26	0.010	80	0.00019	134	0.00011
27	0.0036	81	0.00015	135	0.000054
28	0.00013	82	0.000016	136	0.000053
29	0.000068	83	0.00011	137	0.000048
30	0.017	84	0.00014	138	0.000041
31	0.00037	85	0.00025	139	0.000027



32	0.00026	86	0.00012	140	0.000021
33	0.000074	87	0.000059	141	0.000019
34	0.00014	88	0.000079	142	0.000082
35	0.00014	89	0.000051	143	0.000021
36	0.000095	90	0.000058	144	0.000026
37	0.00011	91	0.00033	145	0.0000084
38	0.00088	92	0.000016	146	0.000012
39	0.00018	93	0.000016	147	0.00016
40	0.00014	94	0.00018	148	0.000031
41	0.00051	95	0.00015	149	ND
42	0.00021	96	0.00040	150	ND
43	0.00073	97	0.0011	151	ND
44	0.00069	98	0.0018	152	ND
45	>0.1	99	0.00015	153	0.0038
46	0.000054	100	0.000053		
47	0.00023	101	0.000055		
48	0.0015	102	0.00016		
49	0.036	103	0.000109		
50	0.020	104	0.00012		
51	0.0063	105	0.000		
52	0.00046	106	0.00017		
53	0.0031	107	0.000081		
54	0.00012	108	0.000043		

[1451] ND = 미결정

[1452] 실시예 B

[1453] 켈시타빈 조합 세포 검정

[1454] 기하급수적으로 증가하는 MIA PaCa-2(ATCC CRL-1420) 세포에 트립신을 처리하여 플레이트 표면에서 세포를 제거한다. 대략 10,000개의 세포/웰을 96웰 플레이트에서 10% 태아 소 혈청, 1% 나트륨 피루베이트 및 1% L-GlutaMax를 포함하는 RPMI에서 평판 배양하였다. 세포를 밤새도록 플레이트 표면에 부착되게 하였다. Chk1 억제제 테스트 화합물 및 켈시타빈의 반-로그(half-log) 단계 희석액을 각각 3000nM 및 100nM의 최종 농도로 만들었다. 각 농도의 Chk1 억제제가 각 농도의 켈시타빈에 첨가되도록 Chk1 억제제 및 켈시타빈을 조합하였다. 각각의 약물을 또한 단일 약제로서 테스트한다. 약물을 부착세포에 첨가하고(2배수로) 72시간 동안 배양한다. 72시간에서 세포에 Promega Cell Titer Glo 시약을 대략 15분 동안 처리한다. 발광(상대적 빛 유닛, RLU)을 BMG Polarstar Omega 플레이트 리더를 사용하여 기록한다. 총 신호의 50% 감소를 초래하는 단일 약제 농도(IC<sub>50</sub>)를 PRISM 소프트웨어 및 4-매개변수 비-선형 회귀 곡선 맞춤을 사용하여 계산한다. 조합 연구를 위해서, X축이 켈시타빈 농도이고 Y축은 RLU인 XY 플롯(plot) 상에 RLU를 플로팅한다. Chk1 억제제의 각 농도에 대한 RLU를 켈시타빈 농도의 함수로서 플로팅한다. 켈시타빈 단독 및 Chk1의 각 농도에 대한 IC<sub>50</sub>을 4-매개변수 비-선형 회귀 곡선 맞춤을 사용하여 결정한다. 켈시타빈 단독의 IC<sub>50</sub>의 2배 및 10배 감소를 초래하는 Chk1 억제제의 대략적인 농도를 시너지 작용 효능의 지표로서 계산한다.

[1455] 상기 프로토콜에 따라 얻어진 결과로부터, Chk1 억제제 단독의 MIA PaCa-2 세포에 대한 IC<sub>50</sub> 값(Chk1 IC<sub>50</sub>), 실시예 1-154의 각각의 화합물의 켈시타빈 단독의 IC<sub>50</sub>에 있어서 2배(2xLS) 및 10배(10xLS) 감소를 초래하는 Chk1 억제제의 대략적인 농도는 표 4에 제시한다.

표 4

[1456]

표 4							
실시예	Chk1 IC <sub>50</sub> (nM)	2xLS (nM)	10xLS (nM)	실시예	Chk1 IC <sub>50</sub> (nM)	2xLS (nM)	10xLS (nM)
1	5386	100	1000	78	136	10	100
2	1411	100	1000	79	478	3	100
3	275	10	100	80	36	<3	10

4	ND	ND	ND	81	36	<3	<30
5	ND	ND	ND	82	74	<3	<30
6	338	30	300	83	107	<3	<100
7	208	10	~200	84	62	<3	<100
8	259	10	~200	85	138	3	100
9	227	3	100	86	239	<3	<100
10	>3000	1000	>3000	87	540	10	300
11	214	3	<100	88	424	10	300
12	264	<3	~50	89	193	<3	100
13	>3000	~20	300	90	390	10	<300
14	894	<3	~50	91	411	<3	<100
15	2207	~5	~3000	92	132	<3	30
16	1798	<3	100	93	99	<3	<30
17	1819	10	300	94	475	3	100
18	1610	~5	~200	95	183	<3	<100
19	1608	3	~200	96	730	10	<300
20	1111	~5	100	97	1495	10	300
21	3181	100	1000	98	1778	10	<1000
22	88	<3	<30	99	233	<3	30
23	266	<3	<100	100	247	3	<100
24	934	10	300	101	199	3	<100
25	>3000	300	>3000	102	957	10	300
26	5585	1000	>3000	103	184	3	300
27	5753	300	3000	104	214	3	100
28	279	<3	<100	105	2303	30	1000
29	176	3	100	106	441	3	100
30	>3000	1000	>3000	107	160	3	100
31	838	3	100	108	77	<3	30
32	784	30	300	109	82	<3	<30
33	62	<3	<30	110	192	3	100
34	183	3	100	111	184	<3	100
35	217	3	100	112	253	<3	100
36	281	3	100	113	531	3	300
37	182	3	<100	114	469	3	<300
38	2754	100	1000	115	515	3	<300
39	168	<3	30	116	209	3	100
40	188	<3	30	117	1890	10	1000
41	1114	30	300	118	1198	3	300
42	73	<3	<30	119	687	10	<300
43	1329	100	1000	120	397	3	100
44	1264	100	1000	121	177	3	<100
45	ND	ND	ND	122	136	3	<100
46	442	<3	<30	123	440	3	<300
47	235	3	100	124	322	3	<300
48	2021	100	1000	125	550	10	<300
49	3566	1000	<3000	126	210	3	<100
50	>3000	300	3000	127	169	<3	<100
51	>3000	300	3000	128	158	<3	<100
52	953	30	300	129	278	<3	<100
53	2296	100	1000	130	142	3	<100
54	137	<3	30	131	592	3	100
55	>3000	1000	>3000	132	411	3	<300
56	>3000	1000	>3000	133	139	<3	30
57	337	3	100	134	352	3	100
58	676	30	300	135	334	<3	100
59	263	3	100	136	228	3	100
60	329	3	100	137	256	<3	<100
61	251	2	100	138	836	<10	300

62	875	10	300	139	743	10	300
63	600	<3	100	140	618	<10	<300
64	144	3	100	141	970	<10	<300
65	144	3	<100	142	306	3	100
66	111	<3	30	143	820	<10	<300
67	1320	100	1000	144	829	10	<300
68	1384	100	1000	145	267	<3	<100
69	2202	100	1000	146	433	3	100
70	2621	300	3000	147	1205	10	300
71	>3000	>3000	>3000	148	254	<3	<100
72	173	10	100	149	188	<3	30
73	354	10	300	150	259	3	100
74	282	3	100	151	101	<3	<30
75	>3000	>3000	>3000	152	428	3	100
76	482	10	300	153	1197	100	1000
77	164	<3	<100	154	395	3	100

- [1457] ND = 미결정
- [1458] 실시예 C
- [1459] 약학적 제형
- [1460] (i) 타블렛 제형
- [1461] 화학식 (I)의 화합물 50 mg과 희석제로서 197 mg의 락토스(BP) 및 윤활제로서 3 mg 마그네슘 스테아레이트를 혼합하고 공지된 방식으로 타블렛을 형성하도록 압축하여 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 타블렛 조성물을 제조한다.
- [1462] (ii) 캡슐 제형
- [1463] 화학식 (I)의 화합물 100 mg과 100 mg 락토스를 혼합하여 수득한 혼합물을 표준 불투명 경질 젤라틴 캡슐에 채워서 캡슐 제형을 제조한다.
- [1464] (iii) 주사 가능 제형 I
- [1465] 1.5 중량%의 활성 화합물 농도를 제공하도록 화학식 (0) 또는 화학식 (1)의 화합물(예를 들어, 염 형태)을 10% 프로필렌 글리콜을 포함하는 물에 용해시켜 주사에 의해 투여되는 비경구 조성물을 제조할 수 있다. 이어서 용액을 여과에 의해 살균하고, 앰플에 채워서 밀봉한다.
- [1466] (iv) 주사 가능 제형 II
- [1467] 화학식 (0) 또는 화학식 (1)의 화합물(예를 들어, 염 형태, 2 mg/ml) 및 만니톨 (50 mg/ml)을 물에 용해시키고, 용액을 멸균 여과하고 밀봉 가능한 1ml 바이알 또는 앰플에 채워서 주사용 비경구 조성물을 제조한다.
- [1468] (v) 주사 가능 제형 III
- [1469] 화학식 (0) 또는 화학식 (1)의 화합물(예를 들어, 염 형태)을 물에 20 mg/mL로 용해시켜 주사 또는 투입에 의한 i.v. 전달용 제형을 제조할 수 있다. 이어서 바이알을 밀봉하고 오토클레이브(autoclave)로 살균한다.
- [1470] vi) 주사 가능 제형 IV
- [1471] 화학식 (0) 또는 화학식 (1)의 화합물(예를 들어, 염 형태)을 버퍼(예를 들어, 0.2 M 아세트이트, pH 4.6)를 포함하는 물에 20mg/mL로 용해시켜 주사 또는 투입에 의한 i.v. 전달용 제형을 제조할 수 있다. 이어서 바이알을 밀봉하고 오토클레이브로 살균한다.
- [1472] (vii) 피하 주사 제형
- [1473] 5 mg/mL의 농도가 되도록 화학식 (0) 또는 화학식 (1)의 화합물과 약학적 등급의 옥수수 오일을 혼합하여 피하 투여용 조성물을 제조한다. 조성물을 살균하고 적합한 용기에 채운다.
- [1474] viii) 동결건조된 제형



[1475] 화학식 (0) 또는 화학식 (1)의 제형화된 화합물의 앨리퀀트를 50 mL 바이알에 넣고 동결건조하였다. 동결건조 중에, 조성물은(-45 ℃)에서 1단계 냉동 프로토콜을 사용하여 냉동된다. 온도는 어닐링(annealing)을 위해 -10 ℃로 높아지고, 그 다음에 -45 ℃에서 동결될 때까지 낮아진 후, 이어서 대략 3400분 동안 +25 ℃에서 1차 건조 되고, 이어서 2차 건조되며 온도가 50 ℃가 되면 단계가 증가한다. 1차 및 2차 건조 중 압력은 80 millitor로 설정된다.

[1476] **동동물**

[1477] 상기 언급된 실시예는 본 발명을 예시할 목적을 위해 제공되며 본 발명의 범위를 규제하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본 발명의 기초가 되는 원칙에서 벗어나지 않으면서 상기 기술되고 실시예에서 예시된 본 발명의 특정 구체예에 대하여 많은 변형 및 변화가 이루어질 수 있다는 것은 명백할 것이다. 이러한 모든 변형 및 변화는 본 출원에 포함되도록 의도된 것이다.